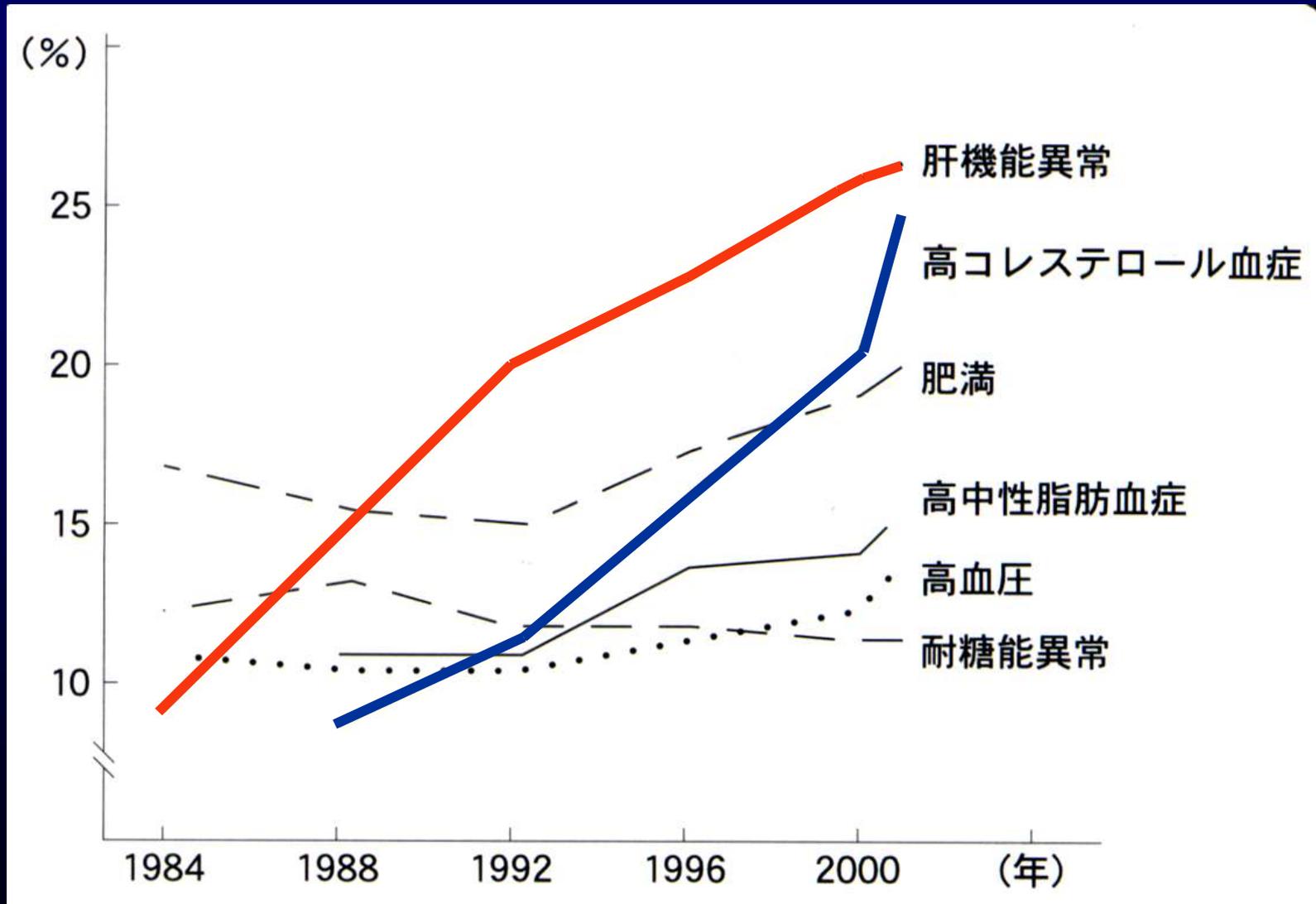


ウイルスだけじゃないぞ、肝臓病

**～生活習慣病としての肝臓病
NASHとは～**

人間ドック調査 生活習慣病 頻度

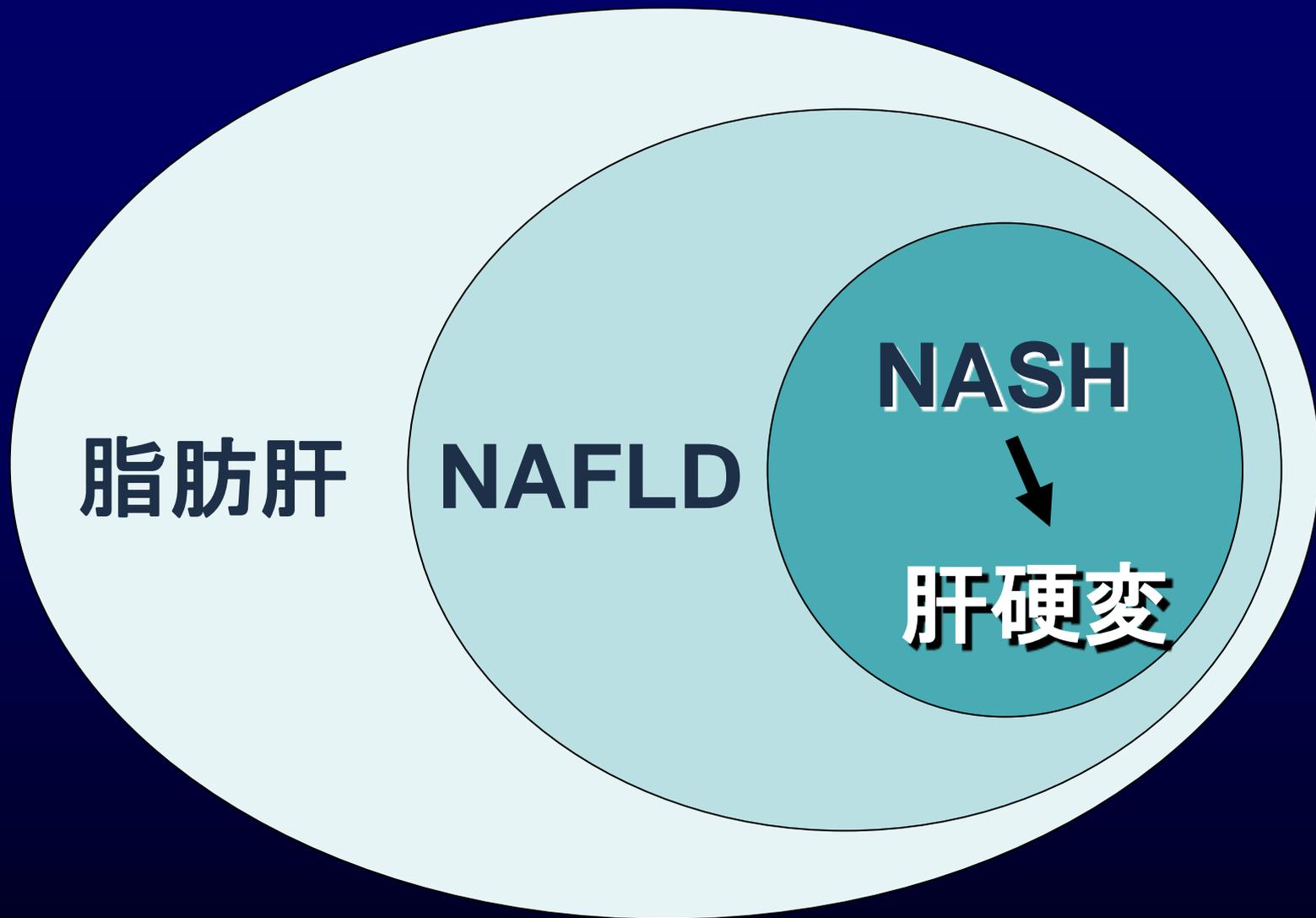


非アルコール性脂肪肝(NAFLD)
Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

単純性脂肪肝 simple fatty liver

非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)
nonalcoholic steatohepatitis

NASH 患者数は100万人とも200万人とも言われる・・・



発癌の母地となりうる生活習慣病

NASHとC型肝炎 検索ヒット数



HCV 19643件
Chronic hepatitis C
10182件

C型肝炎 約988,000件

NASH 5231件

非アルコール性 約12,300件
脂肪○

NASH

- **1980 Ludwig J et al.**

非飲酒者にアルコール性肝障害類似の肝組織所見 (steatohepatitis) を示す20例

中年以降の女性に好発し徐々に進行し肝硬変に至る

***NASH* の病理学的所見**

- **大滴性の脂肪沈着**
(macrovesicular fatty liver)
- **脂肪性肝炎(steatohepatitis)**
肝細胞風船化(ballooning)
マロリー小体
炎症細胞浸潤
- **線維化(fibrosis)**

非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) の分類

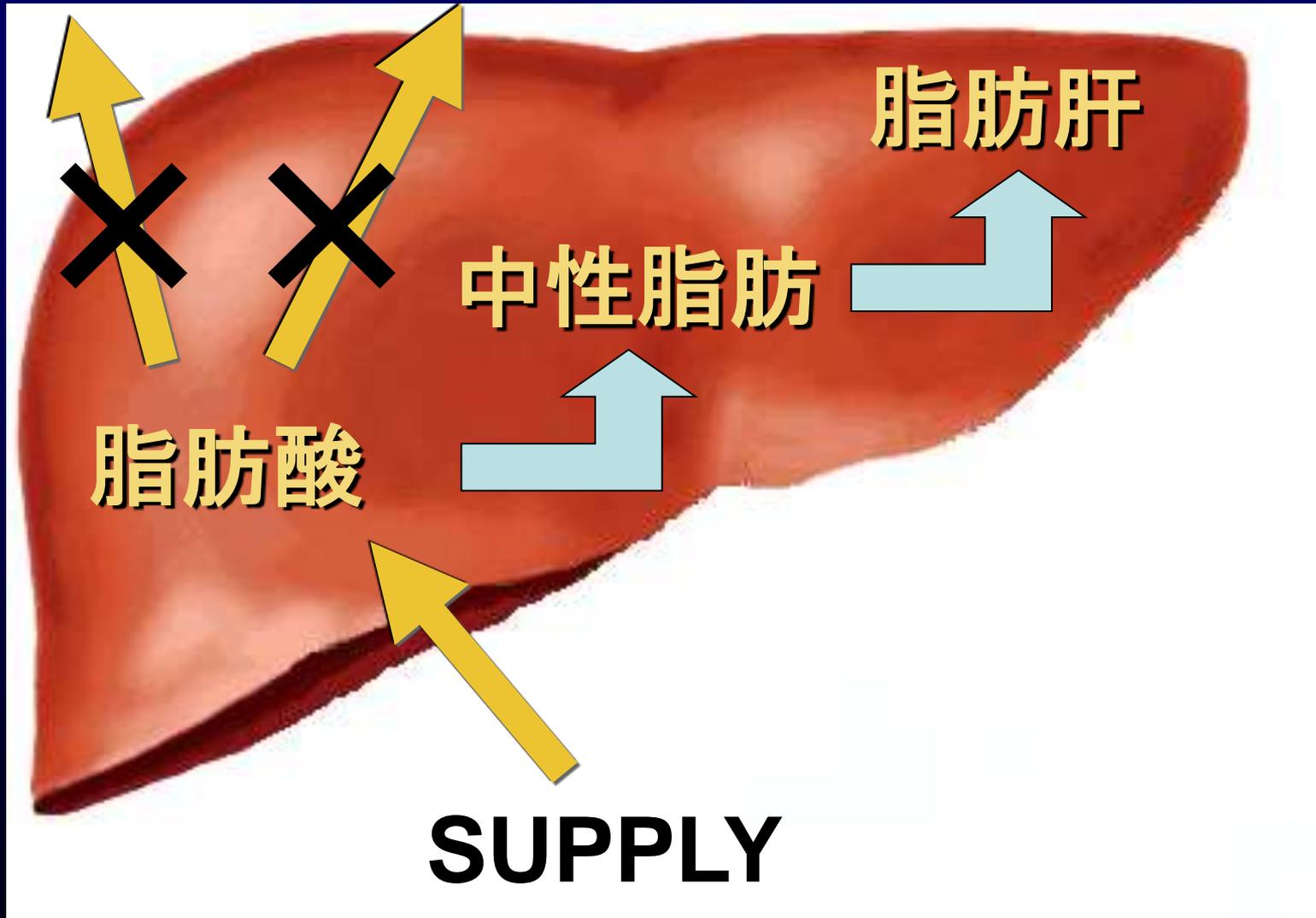
- TYPE I 単純性脂肪肝 (simple fatty liver)
 - TYPE II 単純性脂肪肝 + 肝炎 (hepatitis)
-

- TYPE III TYPE II + 肝細胞風船化
- TYPE IV TYPE III + マロリー小体 or
線維化

TYPE III と TYPE IV を NASH とする。

β酸化

VLDL



NASH Two Hits Theory

normal liver

First Hit

肥満・糖尿病・高脂血症

**steatosis
(fatty liver)**

Second Hit

**鉄沈着・サイトカイン
酸化ストレス
インスリン抵抗性**

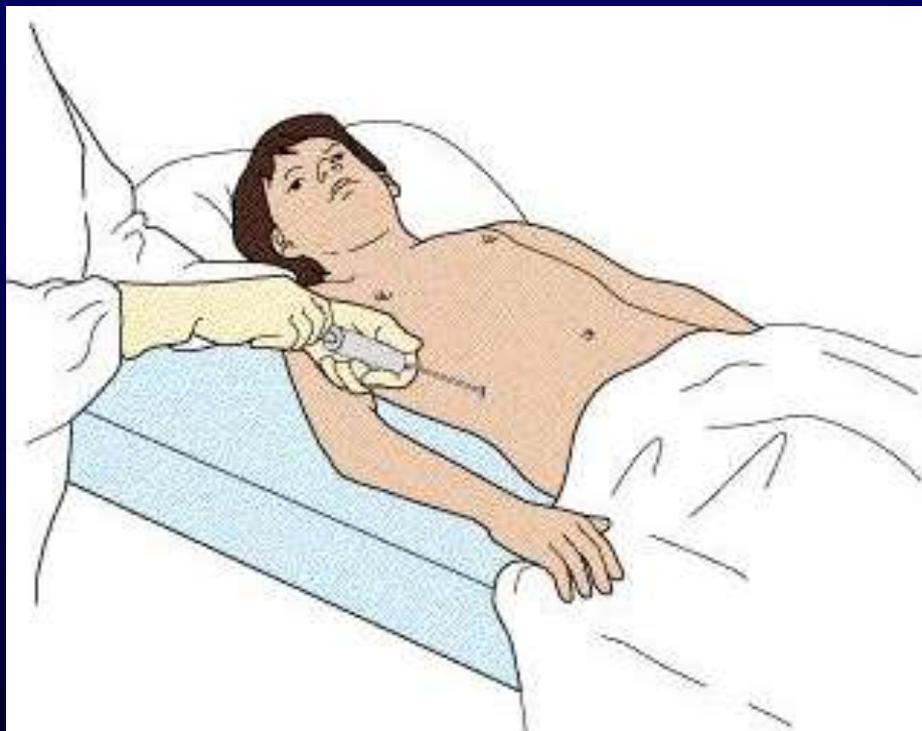
**steatohepatitis
(NASH)**

NASHの診断

- Type III と Type IVが本当のNASHなら肝細胞のballooning、マロリー小体、線維化の存在をどうやって証明するのか？

NASH診断には肝生検するしかないのか
・・・とほほ・・・

じゃあ、次は**肝生検**ということに……



誰か、肝生検をやりまくった人
いないの??

NAFLD n = 116

肝生検の必要性を説明

同意あり n = 65 (56%)

同意なし n = 51 (44%)

**NASH
n = 23 (35%)**

**Fatty liver
N = 35 (59%)**

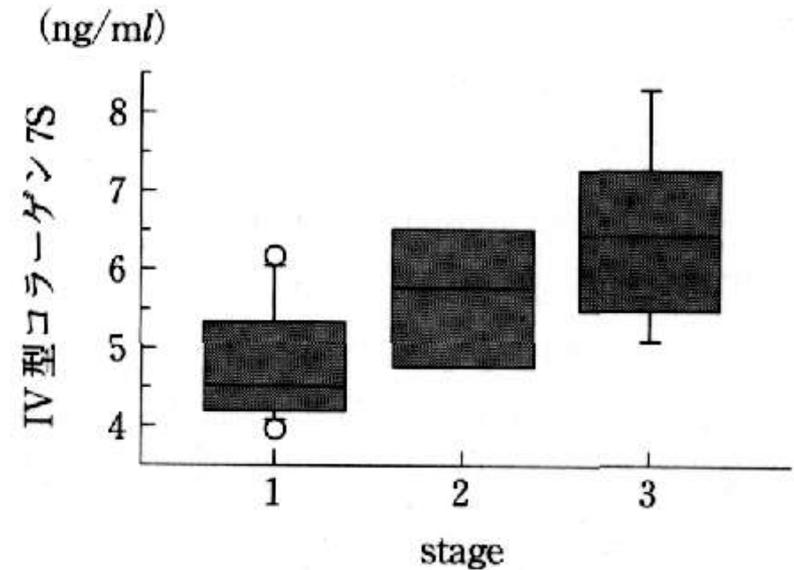
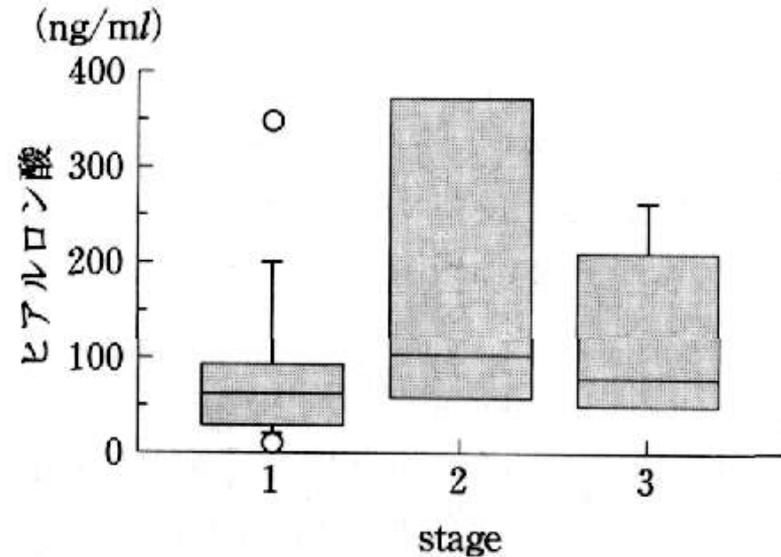
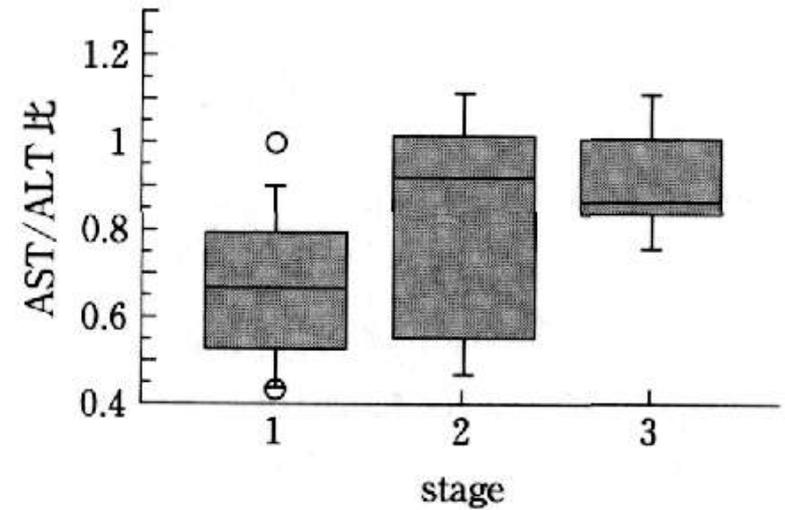
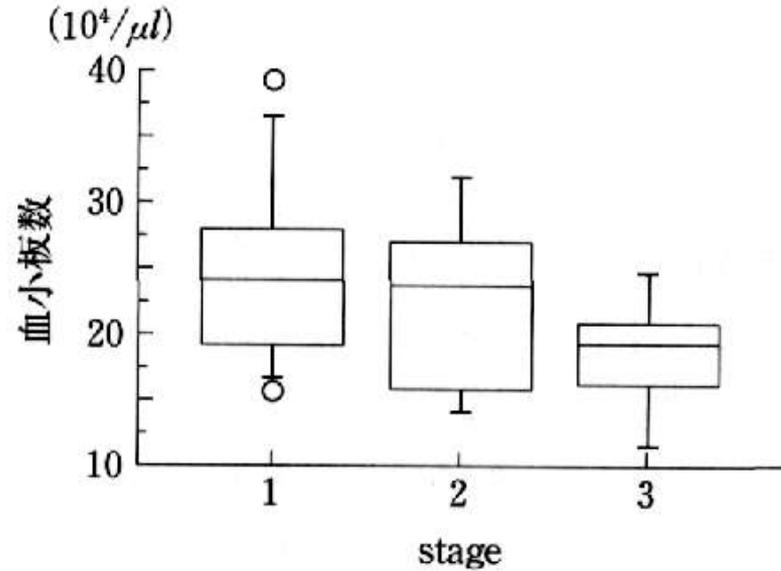
**Normal
N = 4 (6%)**

**Stage 1
N = 13**

**Stage 2
N = 5**

**Stage 3
n = 5**

NASH ステージ別検査データ

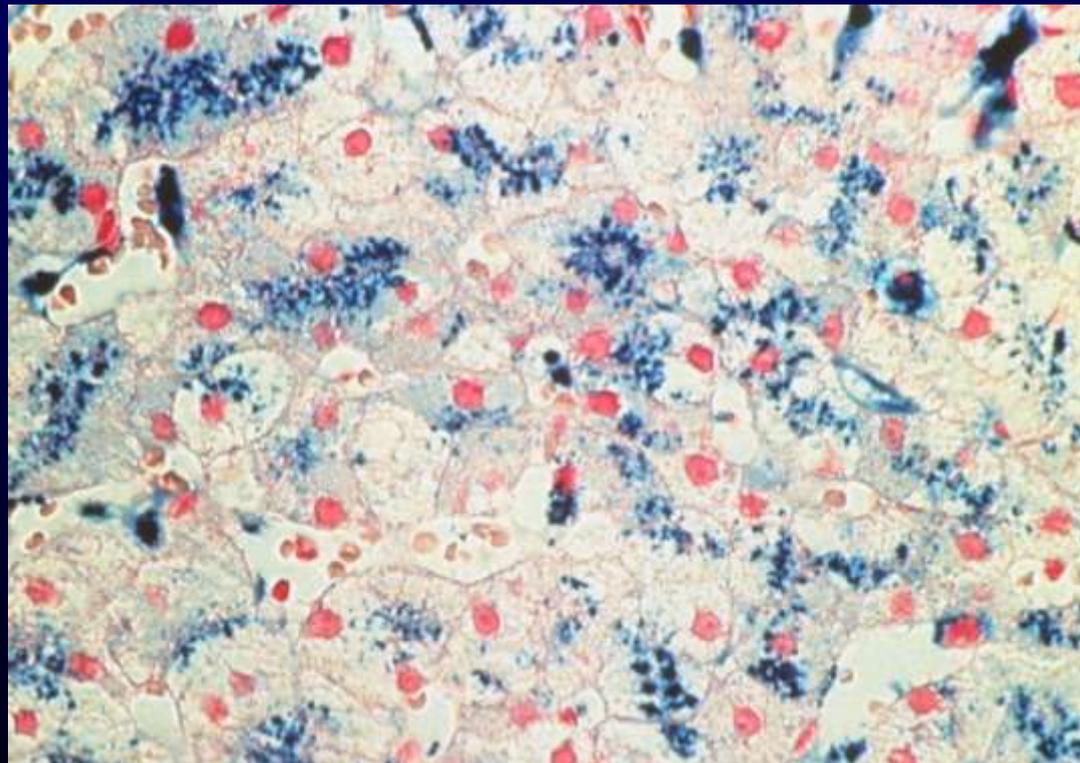


肝生検の適応(案)

- 2型糖尿病または高インスリン血症
- 肥満などの危険因子を改善してもALT値の低下が得られない。
- 肝線維化マーカーや血清フェリチン値が高値
- 年齢が45歳以上

2項目以上

肝生検を行う事でNASHの確定診断・活動性・
ステージを判定できると共に肝内鉄沈着の程度
がわかり保険診療内で2nd hitのひとつが判定
できる。



(鉄染色)

NASHと肝内鉄沈着

単純性脂肪肝

NASH

p値

15例

25例

血清

113

161

0.018

フェリチン値

17 - 224

24 - 675

肝内鉄沈着

0.034

grade 0

8

7

grade 1

3

9

grade 2-3

6

NASH診断のために

まずは除外すべきものは・・・

1) アルコール性肝障害

エタノール換算20g/日以下(目安)

問題点) 本当の飲酒量は??

過去の飲酒歴

代謝能など遺伝的素因

2) ウイルス・自己免疫・薬物の関与が無い

(アレルギー・胆汁うっ滞としての)

NASH診断のために 2

- NASHのリスクファクター

肥満

2型糖尿病

高カロリー輸液

急激な体重減少・飢餓

外科手術(小腸手術など)

→ これはとりもなおさず脂肪肝の原因

NASH発生母地 (First Hit)の予測

NASH予測のために

- 背景因子

BMI

- 臨床検査

肝機能異常・血小板数・AST/ALT比・

線維化マーカー・フェリチン・

HOMA-IR 1前後が正常

$$\text{FBS(mg/dL)} \times \text{インスリン値}(\mu\text{U/mL}) \div 40$$

- 画像

超音波検査・CT・MRI

チオレドキシン・過酸化脂質・高感度CRP・
アディポサイトカインは・・・

肝線維化マーカーの使い分け

- ヒアルロン酸

線維芽細胞で産生され肝類洞内皮細胞で代謝される。肝硬変では代謝が落ちる。

→ 蓄積した線維化のマーカー

- P-III-P

- IV型コラーゲン

線維化進行時に産生が増加する

→ 進行しつつある線維化のマーカー

NASHの薬物療法

- *1st hit* に対して

糖尿病治療薬・高脂血症治療薬

- *2nd hit* に対して

抗酸化薬

ビタミンE, ビタミンC,
EPL

インスリン抵抗性改善薬

チアゾリジン誘導体^他

肝庇護薬

ウルソ

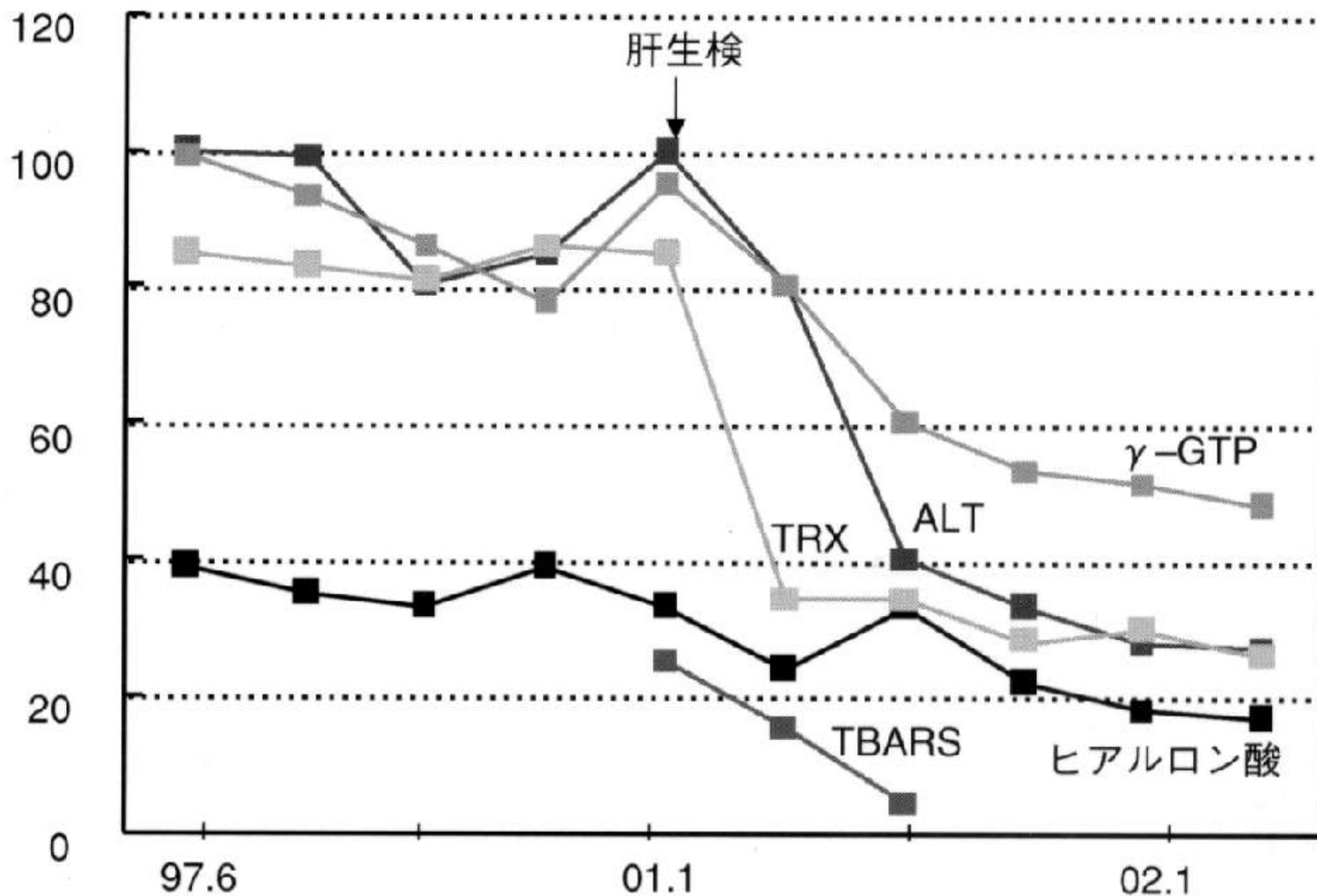
肝貯蔵鉄減少

瀉血

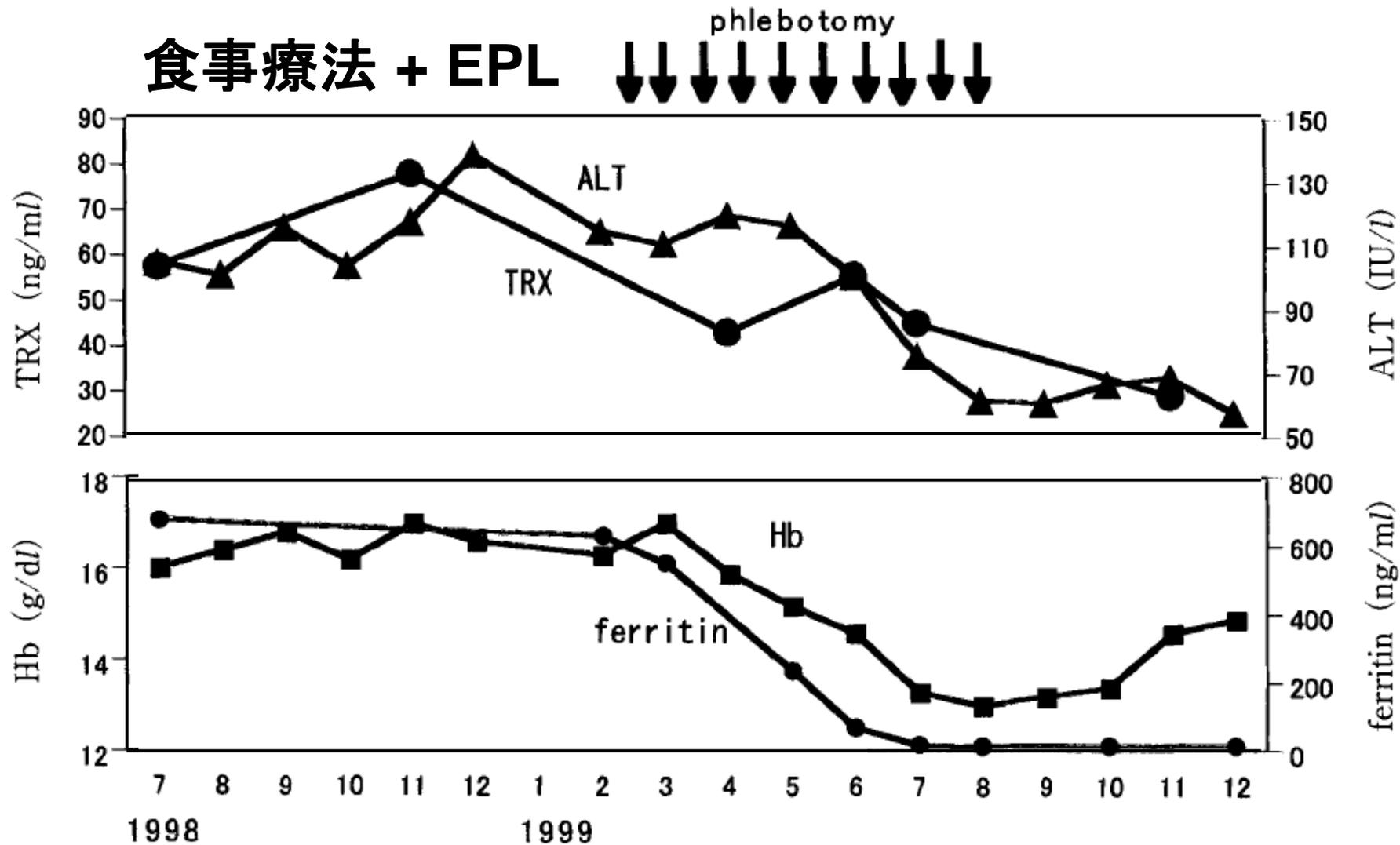
TRX (ng/mL)
TBARS (nmol/mL)
ヒアルロン酸 (ng/mL)
ALT, γ -GTP (IU/L)

UDCA 600mg/日

α -tocopherol 300mg/日



49歳 男性



NASHと肝内鉄沈着

単純性脂肪肝

NASH

p値

15例

25例

血清

113

161

0.018

フェリチン値

17 - 224

24 - 675

肝内鉄沈着

0.034

grade 0

8

7

grade 1

3

9

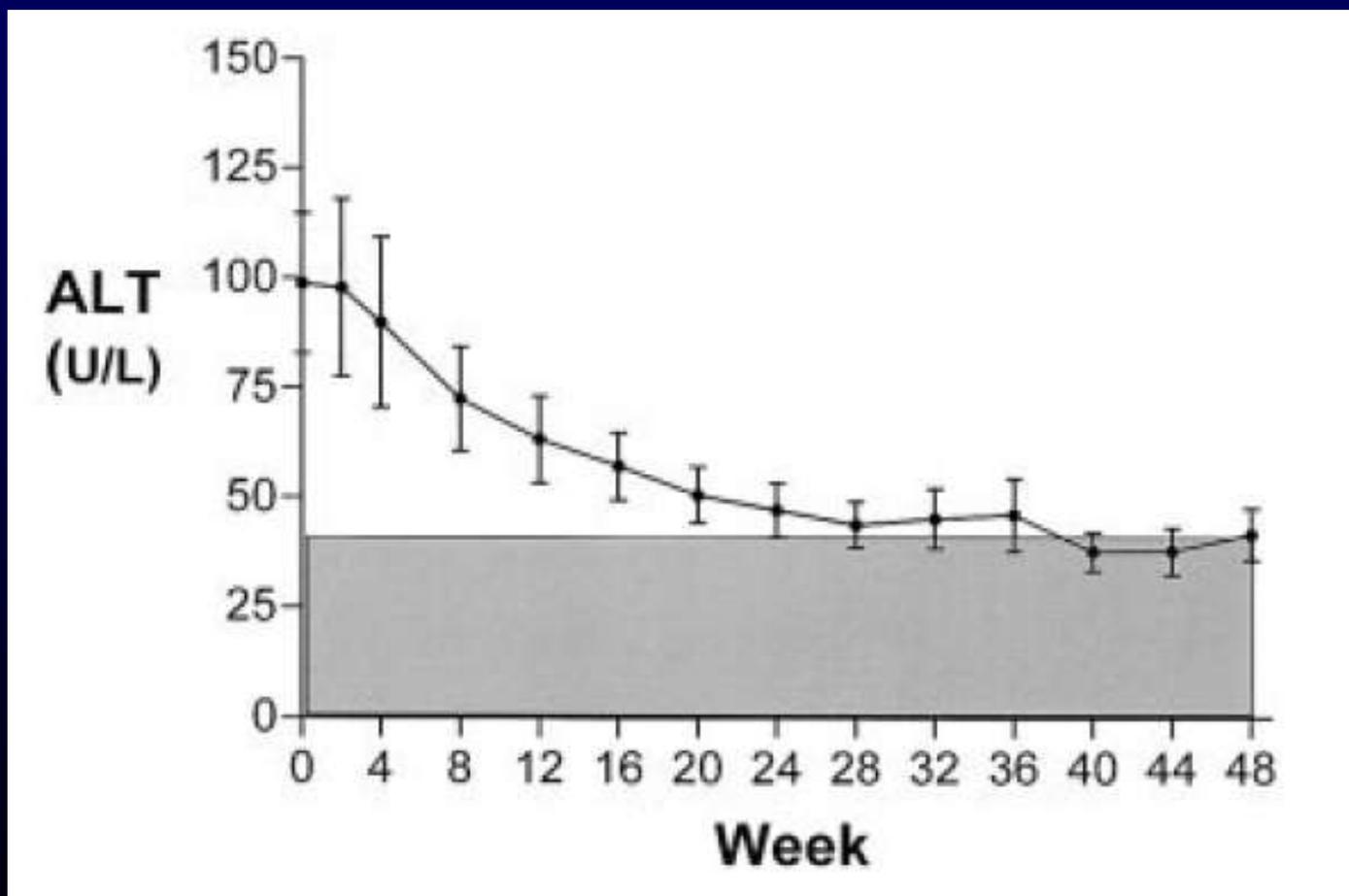
grade 2-3

6

NASHに対するインスリン抵抗性改善薬の投与

NASH 18例に対し

ピオグリダゾン（アクトス）30mg 48週間投与



NASHに対するインスリン抵抗性改善薬の投与

	治療前	48週投与後	p値
AST	61±36	34±15	0.001
ALT	99±71	40±25	<0.001
血糖	97.3±11.7	85.2±8.4	0.43
空腹時インスリン	19.1±14.2	13.6±7.5	0.018
FOMA-IR	4.3±3.0	2.6±1.9	<0.001
BMI	32.4±5.7	33.7±6.3	0.004
NASH	17	6	<0.01
NASH activity index	8.0±2.1	4.0±2.2	<0.001

NASHの診断・治療の問題点

- アルコール摂取の確認は自己申告・・・
- 病理学的診断が必要
- 肝生検の所見が肝臓全体を反映しているのか？
- Burn – out NASH の存在
- 2nd hit の主たる原因が異なるheteroな集団
 - 治療選択・治療効果判定が難しい
- C型肝炎との合併例の存在

**真実の大海原はすべて覆い隠された
まま目の前に横たわっていた。**

***The great ocean of truth lay all
undiscovered before me.***

--Sir Isaac Newton (1642-1727)

