

「肝臓内科レター第35号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

今年もはや12月になり、時が経つ早さに驚かされます。先生方には平素より大変お世話になっております。今月からは、肝臓病領域での近年最大のトピックの一つである非アルコール性脂肪性肝炎・肝疾患(NASH・NAFLD) についての話題をお届けしたいと思います。

<平和な脂肪肝の時代>

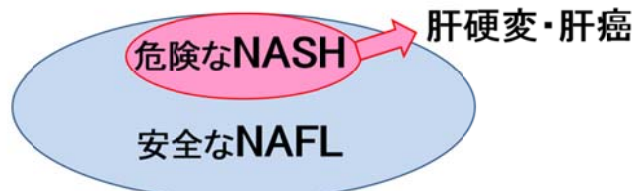
平成初期に検診で肝機能障害を指摘されてクリニック・病院を受診される患者さんの圧倒的多数は現在同様脂肪肝でした。20年くらい前までは脂肪肝は良性疾患と認識されていたからB型・C型肝炎がなくエコーで白い肝臓が見えたら、患者さんに「脂肪肝ですねー。定期受診の必要はありませんが、減量しないとイケませんよ。」と話して終了、というパターンが多かったことを思い出します。当時の日本では、C型肝炎ウイルスが同定され、それまでの非A非B肝炎のほとんどがC型肝炎であったことが判明し、それに対してインターフェロン治療が始まり・・・と、肝臓病の世界はC型肝炎の話題で埋め尽くされていたので、当時の日本の肝臓専門医が脂肪肝に注目することは、ほぼありませんでした。

<第三の肝炎「非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)」の登場>

当時の欧米ではまだC型肝炎が比較的少なく、肥満や糖尿病が多かったため、脂肪肝から肝硬変になる可能性は早くから指摘されていました。1979年に米国から29人の肥満者の肝生検をすると脂肪性肝炎(fatty hepatitis)、脂肪性線維化(fatty fibrosis)、脂肪性肝硬変が同等の頻度で見られたという報告があり(Am J Med 67:811-6:1979)、その翌年にはMayo Clinicの病理医Jurgen Ludwig博士による有名な論文が出ます(Mayo Clin Proc 55:434-438:1980)。過剰な飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織の脂肪変性・壊死炎症反応がいずれも高度でマロリー小体も多くに認めるなど、アルコール性肝炎に類似した組織像を呈し肝硬変への進展を認めた20症例を、「非アルコール性脂肪性肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH)」という新たな疾患概念として提唱したものです。

日本での当初の反応は鈍かったわけですが、2001~2002年に国内からNASHを背景とした発癌例の報告があり(Pathol Int 51:127-131:2001、J Hepatol 37:154-160:2002)、さらに海外から、NASH由来(と判断される)肝硬変からの肝発癌率はウイルス肝炎と同等とする論文が続けて出ました(Gastroenterology123:134-140:2002、Hepatology 35:1485-1493:2002)。これらは後ろ向きの症例対象研究で、NASHの組織診断もない少々難ありの論文ですが、潜在的な患者数が100万人を超えると予想されていたこともあり、予後不良であることが示された

NASHについての当初の理解



インパクトは大きく、同年に日本肝臓学会の機関紙にこれらの報告を踏まえた総説が掲載されました(肝臓43:539-549:2002)。このような経緯で、脂肪肝の中から「危険な第三の肝炎」NASHの患者さんを探し出してB型肝炎やC型肝炎のようにフォローしなければならない、というコンセンサスが出来上がったのでした。

<脂肪肝・飲酒の有無—変動する基準>

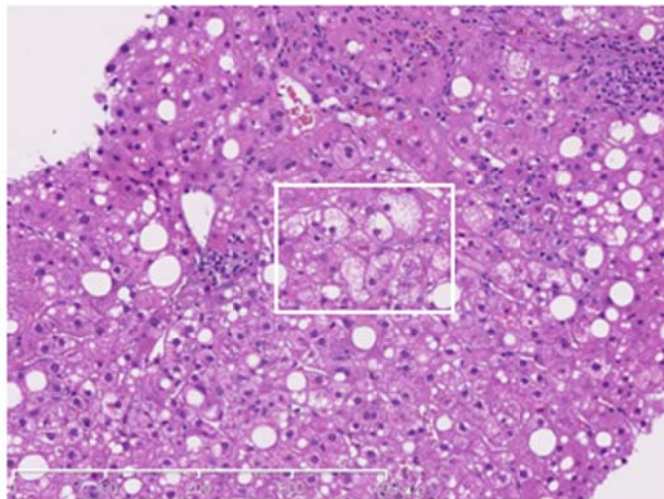
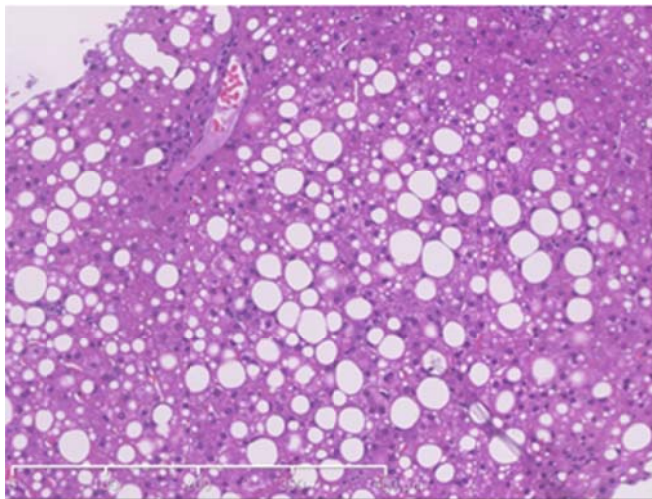
脂肪肝・肝障害の症例が来院されると、飲酒量が問診され、ウイルス・免疫異常などによる肝疾患が除外されたうえで、肝生検を施行してNASHか非アルコール性脂肪肝 nonalcoholic fatty liver (NAFL)かを鑑別する、という診断の流れになりますが、問題になるのはいろいろな基準が現在まで変動してきたことです。

まず脂肪肝かどうかの基準ですが、病理では元来、組織の30%以上の肝細胞の脂肪沈着をもって脂肪肝、とされていたものが近年5%に変わりました(肝臓57;434-446:2016)。肝の脂肪化のように有無ではなく程度の差があるものに対しては、暫定的に何%という線を引かざるを得ないのだと思われませんが、5%が妥当という根拠を示した論文は見つからず、2002年頃以降は日本でも海外でも5%を境にしている文献が多くなっています。

次に飲酒量の基準ですが、これも2010年の肝臓学会のガイドラインまでは男女とも20g/日未満でしたが、新しいガイドラインでは米国の基準に準じて男性30g/日、女性20g/日で線が引きなおされました。もともとが問診にもとづくデータで、正確性・客観性には欠けるため、厳密な量で飲酒の有無を規程しなくても良いのではないかと思うのですが、いずれにせよ、これらの点もNASHの診断にあやふやな感じを与える背景になっています。

<肝生検によるNASHの組織診断—風船様変性 Ballooning degenerationの有無>

NASHの診断を確定するためには、肝生検を行って肝臓の組織を病理学的に診断しないといけないとされています。さてそれではNAFLとNASHの肝生検の標本を見てみましょう。



「非アルコール性」は問診で確認しており、肝組織で肝細胞の5%以上に大滴性の脂肪沈着があれば脂肪肝です。左側も脂肪肝です。左側の肝組織には、脂肪沈着が80%はあると思われる強い脂肪化がありますが、炎症・線維化はなく、ただの非アルコール性脂肪肝 (NAFL) です。右側がNASHの肝組織で、門脈域も小葉内の炎症も軽度ですが、中心部に風船様変性 (ballooning degeneration) を来した肝細胞が複数認められます。

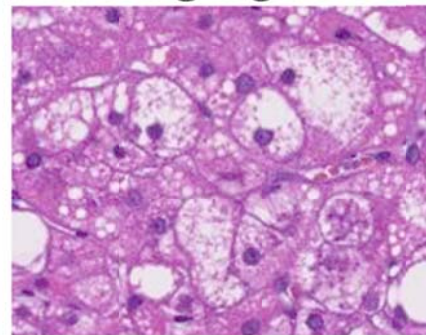
肝細胞に脂肪滴が沈着して膨らんでいるだけでは肝細胞に障害はないのですが、この風船様変性は肝細胞が膨化して死につつあるところを示しており、肝細胞障害が生じていることの証明となります。NASHとNAFLの鑑別は通常、下表のMatteoniの研究 (Gastroenterology 116:1413-19:1999) に基づいた分類が用いられます。この分類は132名

Matteoni分類 (組織診断でのNASHとNAFLの分類法)

Type 1	脂肪沈着	NAFL
Type 2	脂肪沈着 + 小葉内炎症	NAFL
Type 3	脂肪沈着 + 肝細胞の風船様変性	NASH
Type 4	脂肪沈着 + 肝細胞の風船様変性 + マロリー一体or肝線維化	NASH

Gastroenterology 116: 1413-19, 1999 を参考に作成

肝細胞の風船様変性 (Ballooning degeneration)

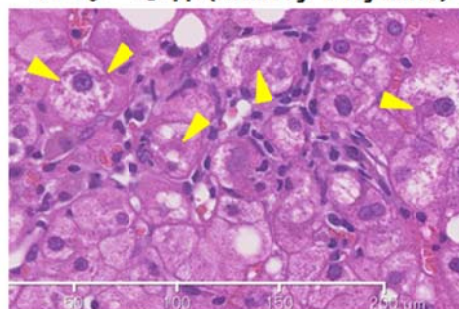


の肝生検結果と予後の差に基づいて作られており、この中でNAFLとNASHの病理診断での鑑別で一番重要な所見は肝細胞の風船様変性です。

マロリー小体（マロリー・デンク体）も重要ですが、基本的にこの所見は風船様変性を来した細胞内に確認されることが多いのと、何より風船様変性よりも有無を診断するのがはるかに困難です。NASHかどうかの診断は原則、風船様変性の有無で決まると考えて頂いて良いと思います。

線維化の評価は、同時にNASHの重症度の評価であり、Bruntのstage分類を使用します（Am J Gastroenterol 94:2467-74:1999）。従来、肝線維化の評価として日本の肝臓専門医が知っていたのは慢性肝炎の新犬山分類ですが、これはウイルス肝炎用なので線維化が始まる部位が異なり、

マロリー小体(Mallory's hyaline)

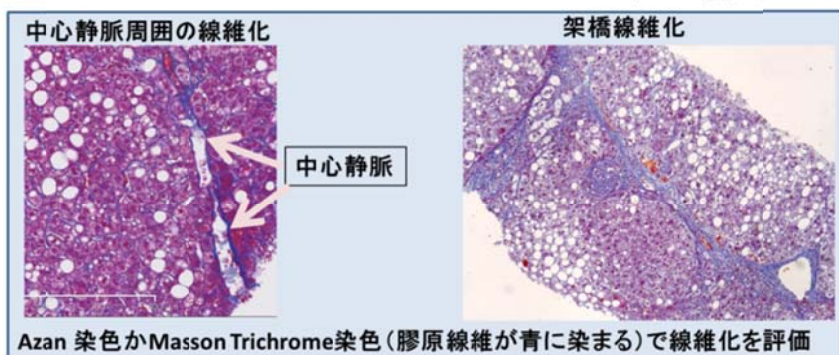


F1 門脈域の線維性拡大→F2 線維性架橋形成→F3 小葉のひずみを伴う架橋形成→F4 肝硬変の4段階でした（日消誌 96:377-84:1999）。NASHではまず中心静脈周囲や肝細胞索に沿った線維化（pericentral or pericellular fibrosis）から始まります。肝疾患なので、線維化は患者の予後を規程するため最重要の評価項目です。幸い線維染色での線維化の診断は、風船様変性、マロリー体の有無に比べると容易で再現性も高いと思われます。

Bruntのstage分類（肝疾患の進行度=肝線維化の分類法）

Stage 0	線維化なし
Stage 1	小葉中心部(中心静脈周囲)の線維化
Stage 2	Stage 1+ 門脈域の線維化
Stage 3	架橋線維化
Stage 4	肝硬変

Am J Gastroenterol 94 : 2467-74, 1999 を参考に作成



<NASH 診断の問題点—あいまいさ>

今回、過去の肝生検標本を見直して感じたのは、風船様変性と判断するかどうか悩ましい所見がかなり多いことでした。実際に複数の病理医が見ても診断にばらつきが大きいことが確認されており（肝臓 57:434-446:2016）、前述の飲酒量の問題も含め、「診断のあいまいさ」はNASH診断の大きな問題です。この点はC型肝炎のインターフェロン時代の初期に肝生検を施行して、活動性肝炎か非活動性肝炎か、という今から思えば不毛な病理診断をしていたことに似ていると思わされます。次回は、飯塚病院肝臓内科のNASH/NAFL症例についてのまとめを行ったうえで、NASH/NAFLを併せてNAFLDという病態として考える新しい考え方について触れていきたいと思います。

□外来スケジュール 受付時間（○初診・●再診） 8:00～11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●