

肝臓内科レター

38

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2018年3月12日

TEL 0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町 3-83 <http://aih-net.com>

「肝臓内科レター第38号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

多くの日本人選手の活躍を見る事が出来た冬のオリンピックも終わり、いよいよ春らしくなってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は NAFLD・NASH の病態について述べたいと思います。

<2-hit から multiple-parallel hit へ>

NAFLD の病態は、肝細胞への脂肪沈着を生じる第一段階と、炎症・線維化が進展する第二段階があるとするいわゆる「2-hit theory」(Gastroenterology 114:842-845:1998) で説明されてきました。この説は概念を理解しやすく良かったのですが、研究が進むにつれ、肝脂肪化と肝細胞障害(炎症)が同時もしくは肝細胞障害が先行する症例もあることがわかり、複数の因子が同時並行で病態形成に関与するという「multiple-parallel hit hypothesis」が正しいとされるようになりました(Hepatology 52:1836-46:2010)。

難解のようですが文献を読みこんでいくと、どうやら病態の柱として、①脂肪毒性と脂肪組織の炎症・線維化による「インスリン抵抗性」、②肝細胞内の脂肪酸過剰による「酸化ストレス」、③腸管からの「エンドトキシン流入」による肝マクロファージの活性化、の3つの機序による、として説明できそうです。現時点での知見を私なりにまとめてみました。

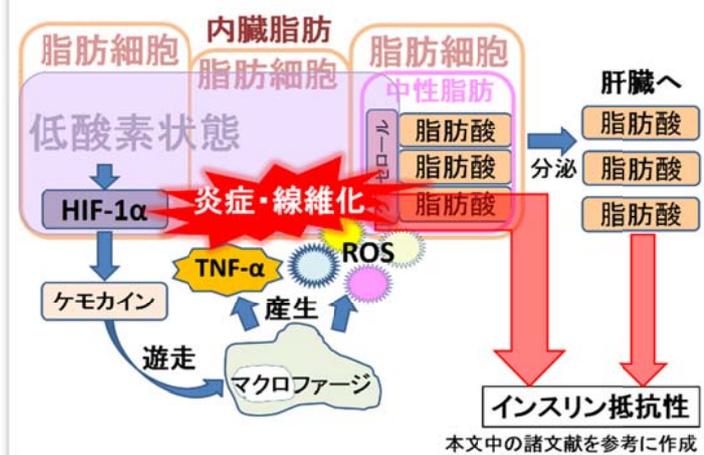
<脂肪毒性と脂肪組織の炎症・線維化による「インスリン抵抗性」>

肥満になると、脂肪組織には限界まで中性脂肪が貯蔵されて肥大化し、特に内臓脂肪からは脂肪酸がたくさん産生され、血液に運ばれ骨格筋、肝臓、膵臓などに運ばれ異所性脂肪沈着を起こします。この脂肪酸にはインスリンが細胞表面の受容体に結合した後の情報伝達を阻害する働きがあり、インスリン抵抗性の原因となります(日内会誌 103:3121-25:2014)。脂肪酸による末梢組織のインスリン抵抗性と耐糖能異常を脂肪毒性と言います。

さらに、脂肪が蓄積して肥大化した脂肪細胞では酸素需要が増大するため、相対的に低酸素状態になります。これが誘因となり脂肪細胞内で低酸素誘導因子 HIF-1 α という、いくつかの決まった遺伝子のスイッチを ON にする転写因子が発現することが脂肪組織の炎症の引き金になります(Cell 157:1339-52:2014)。HIF-1 α は低酸素

になりやすい癌細胞でも高頻度に出現していて癌細胞周囲の環境変化に関与することが知られています。HIF-1 α は基本的には血管新生を促進するのですが、同時に炎症・線維化を惹起する方向にも働きます(生化学 85:187-195:2013)。これにより脂肪細胞から遊走因子(ケモカイン)が放出され、マクロファージが脂肪組織に動員されます。マクロファージから腫瘍壊死因子 TNF- α などの炎症性サイトカインが分泌されて脂肪組織の炎症と線維化(リモデリング)が起きることが、肥満でのインスリン抵抗性の主な原因になります(日内会誌 104:57-65:2015)。

脂肪毒性と脂肪組織の炎症・線維化によるインスリン抵抗性

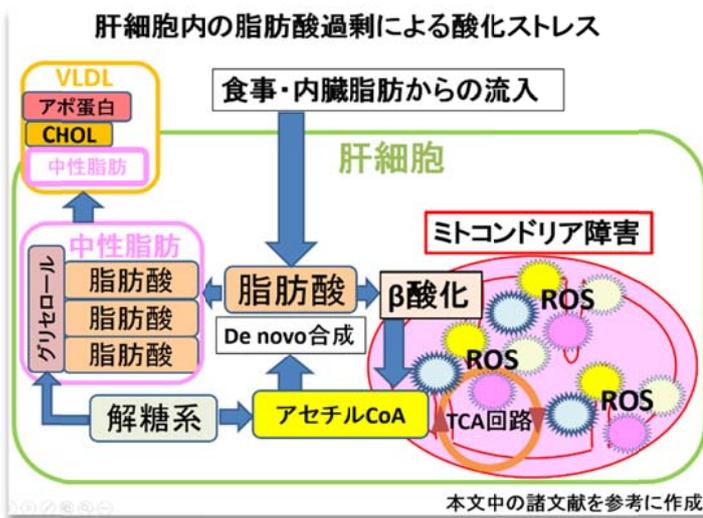


<肝細胞内の脂肪酸過剰による「酸化ストレス」>

インスリンは通常は中性脂肪の合成を促進して分解を抑制しています。しかし、インスリン抵抗性が強くなると抑制できなくなり、内臓脂肪では特に脂肪酸産生量が増大し、肝臓には門脈を經由して食事で摂取したものと合わせて大量の遊離脂肪酸が流入します。

栄養摂取過剰だと肝細胞内では糖も過剰になるので、解糖系を経てグリセロールと脂肪酸が合成され (de novo 脂肪酸合成)、門脈からの脂肪酸も含めて中性脂肪が合成されます。脂肪酸過剰に対して肝細胞ができることは、中性脂肪にして貯めるか VLDL に入れて放出することと、脂肪酸を燃料として酸化することしかありません。中性脂肪はリン脂質やコレステロールとともに VLDL (超低比重リポ蛋白) という入れ物に入れられ血中に放出されますが、合成のほうが多ければ肝細胞内には中性脂肪が蓄積し脂肪滴が形成されます。

脂肪酸は肝細胞内ではミトコンドリアでの β 酸化などで分解されますが、この際に必ず反応性・障害性に富む活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) が発生します。活性酸素種はバチバチした火花を想像すると理解しやすいと思いますが、「酸化ストレス」とは、この活性酸素種の過剰産生により酸化・障害される作用です。

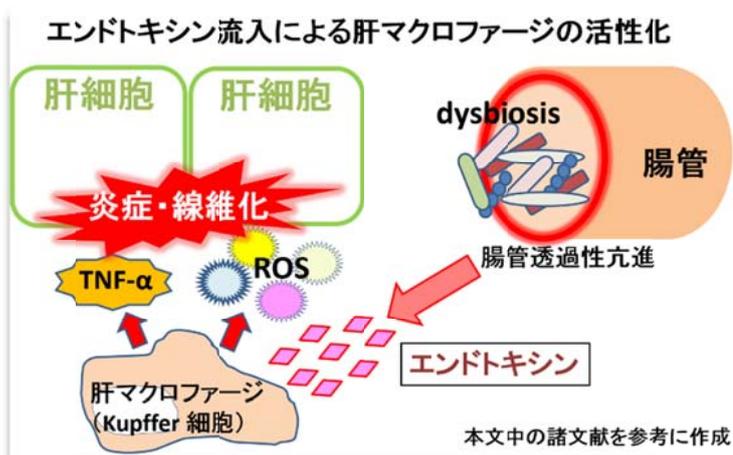


β 酸化の主体となるミトコンドリアでは常に TCA 回路が燃えて、通常でも活性酸素種が生成されるので、これらを中和する抗酸化酵素も発達していますが、過大な脂肪酸の負荷による β 酸化の亢進で活性酸素種が発生し続けると対処しきれなくなり障害されてしまいます (肝臓 56;313-323:2015)。

NASH での風船様変性を来した肝細胞には障害されて膨化した巨大ミトコンドリアが見られるなど、風船様変性には細胞内小器官の酸化ストレスによる損傷が関連していると推測されています (J Hepatol. 53;719-23:2010)。

<腸管からの「エンドキシン流入」による肝マクロファージの活性化>

ヒトの腸内には 500~1000 種以上、100 兆個以上の腸内細菌が存在すると言われており、この多様な集まりを腸内菌叢 (腸内フローラ) と言います。近年では、次世代シーケンサーによって細菌にしかないリボソームである 16SRNA を解読することで、培養することなしに、莫大な量の腸内菌叢の解明が進み、構成する菌種や存在比率などを調べる「メタゲノム解析」が行われるようになってきています (Jpn. J. Lactic Acid Bact 23;24-34:2012)。この方法によって、健常者と比べて炎症性腸疾患や過敏性腸症候群、NAFLD、大腸癌、2 型糖尿病、肥満などでの腸内菌叢の構成が異なっていることがわかってきています (モダンメディア 60;325-331:2014)。

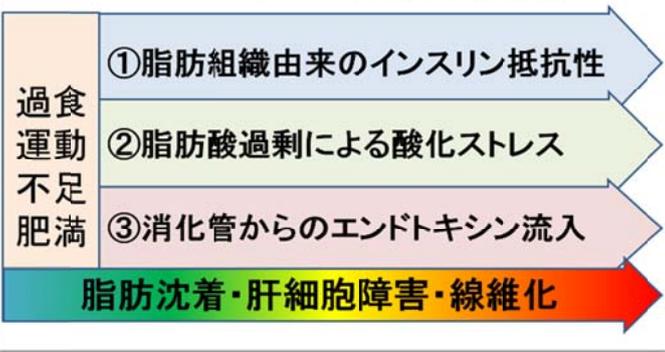


腸内菌叢の異常 (dysbiosis) が生じると小腸内細菌異常増殖 (small intestinal bacterial overgrowth: SIBO) と呼ばれる現象がおきます。小腸は、厚い粘膜層とタイトジャンクションという緻密な細胞間結合による強固なバリア機能を持っているのですが、高脂肪食や果糖 (美味だがブドウ糖よりも毒性が強い) 摂取、飲酒などがあると、このタイトジャンクションがゆるんでバリア機能が損なわれて腸管透過性亢進を引き起こすことが知られるようになってきました。

イタリアで行われた研究で、肝生検で診断された NAFLD 患者 35 名には SIBO と腸管透過性亢進と高率に見られることが確認されました (Hepatology 49;1877-1887:2009)。これはアルコール性肝障害とも共通する機序なのですが、NAFLD では腸内菌叢の異常と腸管透過性の亢進に伴って、腸内細菌由来のエンドトキシン (LPS) が門脈血中に流入し、これに刺激されて肝マクロファージ (Kupffer 細胞) の活性化が生じ、TNF α などの炎症性サイトカインや活性酸素種を発生させて肝細胞障害を発生させると考えられています (日内会誌 105;15-24:2016)。

<肝細胞障害機序と治療薬について>

NASH・NAFLDの3つの柱となる機序



他に、疾患になりやすい遺伝的背景として、日本人の3割にあると言われる俊約遺伝子「変異型 β -3 アドレナリン受容体遺伝子」や、近年のゲノムワイド関連解析 (GWAS) で NAFLD に関連すると判明した第 22 番染色体上の「PNPLA3」などの遺伝子変異がありますが、NAFLD の病態機序を説明できるものではありません。

ということで、①脂肪毒性と脂肪組織の炎症・線維化による「インスリン抵抗性」、②肝細胞での脂肪酸過剰による「酸化ストレス」、③腸管からの「エンドトキシン

流入」による肝マクロファージの活性化、の3つが NAFLD の病態の柱、というまとめになります。

治療薬としては、これら3つの機序に対するものが有効と思われませんが、実際①に対するピオグリタゾン (アクトス®)、②に対する抗酸化療法としてのビタミン E (ユベラ N®)、が日本でも海外でもガイドラインで推奨されています。さらに、新薬として複数の製薬会社から近年中に、ファルネソイド X 受容体 (FXR) 作動薬というものが発売されると予想されていますが、これはおおまかに言えば①のインスリン抵抗性改善を狙ったものを含めることができます (日内会誌 103;3118-3125:2014)。

なお、近年登場した尿糖排泄型の糖尿病薬 S-GLT2 阻害剤は腎や心の保護作用があるそうですが、NASH の疾患モデル (中枢性摂食調節に関与するメラノコルチン 4 受容体を欠損させたマウス) への投与で、肝の脂肪化も発癌も抑制するという結果が報告され (Sci Rep 8;2362)、ヒトでも同様の結果が得られるのが期待されます。

③については、この機序が共通するアルコール性肝障害の実験モデルでは、抗生剤投与で肝障害が軽減されま (Gastroenterology 108;218-24:1995)。ただ、実臨床で抗生剤の長期投与は現実的ではないため、現時点では腸内菌叢の異常を改善していく方向での治療「プロバイオティクス (乳酸菌などのいわゆる善玉菌)」「プレバイオティクス (オリゴ糖や食物繊維など善玉菌を増やす食品成分)」などの臨床研究が多いようです。

以上、NAFLD の病態機序について述べさせていただきました。多少なりとも先生方の考え方の整理につながれば幸いです。次回は去る 2 月 14 日に、「平成 29 年度筑豊ブロック肝臓がん検診講習会」で講演させていただいた内容のまとめをお伝えしたいと思います。

□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	●				●