

# 肥満、アルコールと脂肪肝

埼玉医科大学病院 消化器内科・肝臓内科

中山伸朗

## 1. はじめに

脂肪肝は、肝細胞に中性脂肪が蓄積した状態で、顕微鏡により肝組織標本に脂肪滴の沈着が観察されます。単純性脂肪肝では肝細胞の壊死や、肝組織の炎症、線維化を伴わず、原因が取り除かれれば、元の健常な組織に戻ることができます。以前はアルコール多飲が原因で発症するものが代表的でしたが、最近では肥満や糖尿病など代謝性に分類される病因の脂肪肝が増えてきました。飲酒歴はないがアルコール性肝障害に類似した病像を呈する脂肪性肝障害は総称的に非アルコール性脂肪性肝疾患 Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) と呼ばれています。

## 2. この病気について

メタボリックシンドロームのリスクファクターは、NAFLD の病因ともなるもので、両者は互いに関連しているのです。NAFLD には、アルコール多飲歴がないにもかかわらず組織学的にアルコール性肝炎に類似し、肝硬変へと進行性の非アルコール性脂肪肝炎 Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) が含まれるため、非常に重要な病態として認識されるようになっていきます。

本日は脂肪肝、そして危険な脂肪性肝炎の成り立ちとその治療法についてアルコール性と肥満などが原因の非アルコール性のそれぞれについて解説いたします。

## (1) 脂肪肝

### ◇ 定 義

- 1) 肝細胞に中性脂肪が蓄積した状態で，肝組織像の光顕観察では肝細胞内に脂肪滴の沈着が観察される
- 2) 通常は，肝壊死，炎症，線維増生を伴わず，脂肪沈着は可逆的で，原因が除去されれば改善する

### ◇ 原 因

- 1) 肥満に伴う脂肪肝
- 2) アルコール性脂肪肝
- 3) 内分泌性脂肪肝（糖尿病，Cushing 症候群，甲状腺機能亢進症）
- 4) 薬剤投与による脂肪肝（テトラサイクリン，副腎皮質ステロイドなど）
- 5) 栄養障害性脂肪肝（Kwashiorkor）
- 6) 小腸バイパス術後
- 7) Reye 症候群
- 8) 妊娠性脂肪肝：妊娠末期に見られる，中心静脈周囲の小滴性脂肪変性

### ◇ 脂肪肝の成り立ち

- 1) 末梢から肝への脂肪動員の促進  
肥満、糖尿病、副腎皮質ステロイド投与
- 2) 肝における脂肪合成の促進  
肥満、糖尿病、アルコール摂取、副腎皮質ステロイド投与
- 3) 肝における脂肪酸酸化の低下  
アルコール摂取

#### 4) 肝から末梢への脂肪運搬の障害：肝におけるリポ蛋白の合成障害

テトラサイクリン投与、栄養障害、妊娠、Reye 症候群肥満に伴う脂肪肝

### (2) アルコール性肝疾患

☆ 常習飲酒家や大酒家に生じる肝障害で、アルコールの直接的肝障害作用および間接的作用により生じる

1) 常習飲酒家：日本酒換算で平均 3 合（無水アルコール量 81 mL：69 g）

以上を連日 5 年間以上摂取

2) 大酒家：日本酒換算で平均 5 合（無水アルコール量 135 mL：115 g）

以上を連日 10 年間以上摂取

以下のような病型があります。

#### 1) アルコール性脂肪肝 (Alcoholic Fatty Liver)

- ・ 常習飲酒により，中性脂肪が肝細胞の細胞質の 1/3 以上を占めて蓄積し，肝腫大をきたした病態
- ・ 脂肪沈着は，禁酒により速やかに改善する。

#### 2) アルコール性肝線維症 (Alcoholic Liver Fibrosis)

- ・ 本邦で比較的多く認められるアルコール性肝疾患の病態
- ・ 組織学的には，小葉構造の改変を伴わない肝線維化が特徴で，肝細胞には脂肪沈着を合併するが多い。

#### 3) アルコール性肝炎 (Alcoholic Hepatitis)

- ・ 常習飲酒家で，過剰の飲酒を契機に生じる，重症で，時に致命的である肝障害

- ・ 脂肪肝，肝線維症，肝硬変の何れの病型からも発症し得る。

#### 4) アルコール性肝硬変 (Alcoholic Cirrhosis)

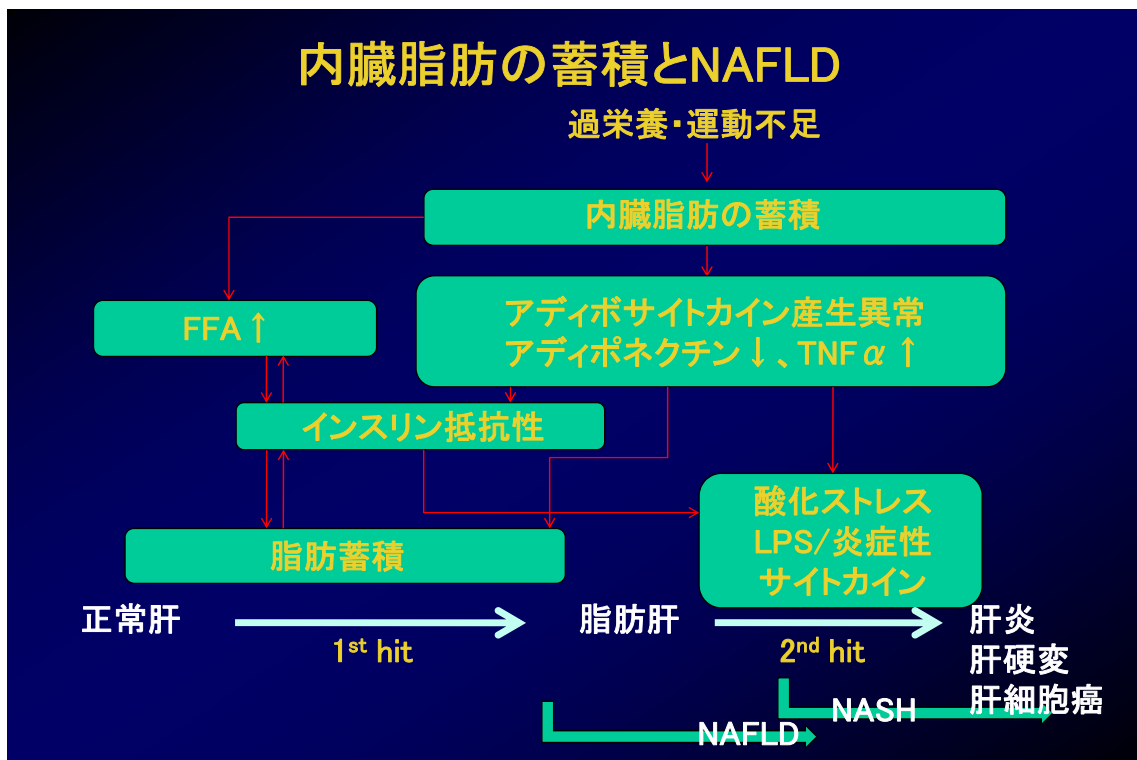
- ・ 多くはアルコール性肝炎から，一部はアルコール性肝線維症から進展する。
- ・ 発症には，積算飲酒量が関与し，多くは大酒家にみられる。
- ・ 女性は男性に比しアルコール脱水素酵素の活性が肝及び胃で低値であるため，より少量の積算飲酒量でも肝硬変が完成する。

#### (3) 非アルコール性脂肪性肝疾患 Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)

- ・ 明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織所見はアルコール性肝障害に類似した主に大滴性の肝脂肪沈着を特徴
- ・ 予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic fatty liver disease (NASH)を含む

#### ☆ 成 因

- ・ NASH の発症機序として肝細胞への中性脂肪の沈着がおこり (first hit) ， さらに肝細胞障害 (second hit) が加わり発症するとする two-hit theory が広く支持されている。



#### (4) アルコール性脂肪性肝炎 Alcoholic Steatohepatitis (ASH)

- ・ 脂肪肝を背景に発症する
- ・ NASH は ASH の病理組織像に極めて類似する。

#### ● ASH と NASH 進展発症の類似点

- ・ ASH の発症進展にエンドトキシンが重要
- ・ 腸管から門脈へのエンドトキシンの透過性亢進
- ・ エンドトキシンで Kupffer 細胞刺激⇒炎症性サイトカイン産生増強
- ・ NAFLD モデル動物では，腸管内細菌の過増殖⇒エタノール産生
- ・ Kupffer 細胞の活性化にかかわる遺伝子多型が両者に存在
- ・ TNFα が両者の病態形成に中心的な役割

◇ NASH を疑う血液検査所見

・ 生化学検査：

- AST, ALT の高値
- AST, ALT 比が 1 以下
- 血小板数の低下
- ヒアルロン酸の高値

・ 背景因子に関連する検査：

- 肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧の重複合併

・ 病態に関連した血液検査マーカー：

- HOMA-IR の上昇

### 3. 治療について

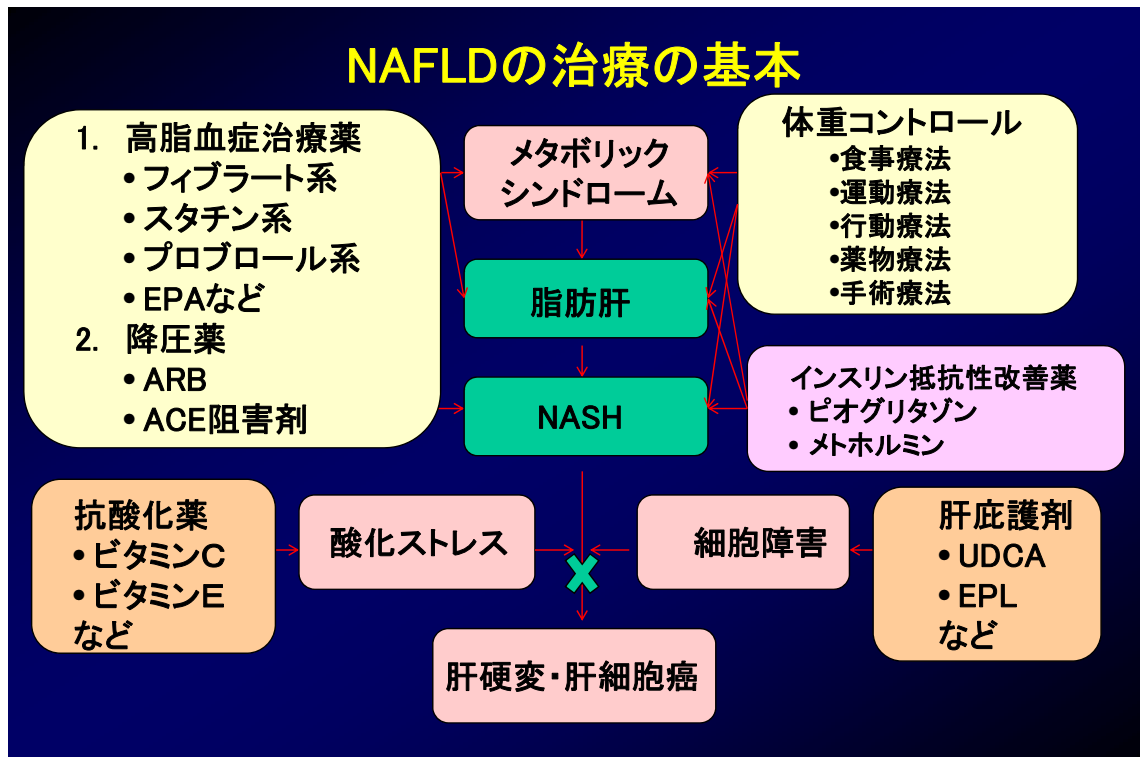
● アルコール性肝疾患

- ・ 禁酒，節酒の指導
- ・ 肝硬変では，合併する食道静脈瘤，腹水，肝性脳症，肝細胞癌に対する治療を行う。
- ・ 肝硬変において，禁酒により肝腫大は軽減し，肝機能異常も改善するが，組織学的改善は僅かな場合が多い。

● NAFLD

- ・ 肥満、糖尿病、高脂血症、高血圧など合併症の治療
- ・ 単純性脂肪肝の治療は食事療法や運動療法などの日常生活の是正が中心
- ・ NASH は肝硬変、肝発癌の可能性があるため、積極的な薬物療法が必要

- ・ 抗酸化療法やインスリン抵抗性改善薬などの有効性が報告されているが、NASH に対する確立した治療法はない。



#### 4. 日常生活の注意点

##### ◇ 適正飲酒

- ・ 酒に強いかわ弱いか自分の体質を知る。
- ・ 酒に弱い体質なら決して無理に飲まない。
- ・ 強い体質でも1日1合程度に
- ・ 週に2日は休肝日をつくる。
- ・ 強い酒は薄めて飲む。
- ・ ゆっくりと時間をかけて飲む。

- つまみと一緒に飲む。
- 薬と一緒に飲まない。
- 女性は男性の半分の量とする。
- 休みでも朝酒をしない。

## 5. 参考図書（文献）

国税庁課税部酒税課：平成 22 年酒のしおり （インターネット上に公開）

NASH・NAFLD の診療ガイド 日本肝臓学会編 文光堂 2006 年

## 6. 診断窓口

埼玉医科大学病院 消化器内科・肝臓内科，総合診療内科ほか各診療科