

診断に苦慮した NASH (Non-alcoholic steatohepatitis) の 1 例

大 浪 英 之, 矢 島 義 昭, 高 橋 信 孝
山 岸 初 志, 宮 崎 敦 史, 杉 山 幸 一
枝 幸 基, 長 沼 廣*

はじめに

1979 年に Adler ら¹⁾, 1980 年に Ludwig ら²⁾ は, 非飲酒者にもかかわらず, アルコール性肝炎様の病理像を呈する疾患を Fatty Liver Hepatitis, Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) とそれぞれ命名した。すなわち, 脂肪沈着以外に炎症細胞浸潤, 肝細胞の ballooning degeneration, pericellular fibrosis 等の所見を持って NASH と診断される。NASH は進行性の疾患で, 肝硬変から肝不全に至るとされ, 米国では肝移植の原因としても注目されている³⁾。今回, 診断に苦慮した NASH の 1 例を経験したので報告する。

症例提示

患者: 59 歳, 女性

主訴: 肝障害

家族歴: 特になし

既往歴: 特になし

現病歴: 平成 8 年より肝障害と高血圧で当科外来に通院していた。当初, 薬剤性肝障害も考慮して, 降圧剤の変更をしたが肝障害は改善しなかった。次に, 超音波検査にて肝腎コントラスト陽性であったので脂肪肝を考慮して体重の推移と GPT 値の変動を観察した。体重の減少に伴う肝腎コントラストの改善はみられたが肝障害の改善はみられなかった (図 1)。また, 体重の変化が殆どないにもかかわらず, GPT 値は 150 IU/L 以上の幅で変動を示し典型的な脂肪肝とは異なる経過をとった。次に, 血清フェリチンが高値 (447 ng/ml) だったので, 肝ヘモジデロシスを疑い瀉血を試みたが肝障害の改善は得られなかった (図 2)。今

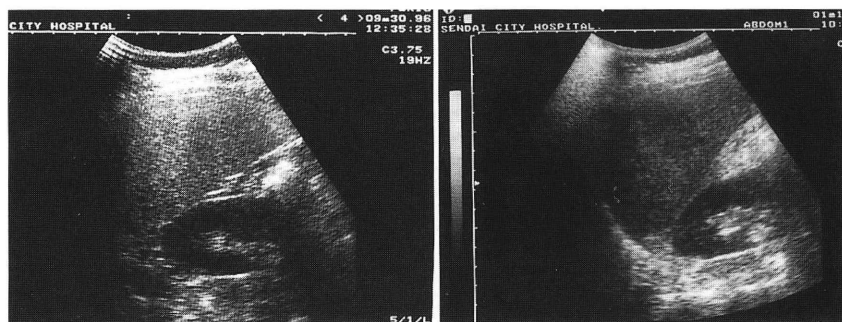


図 1. 肝腎コントラストの推移

左: H8 年 9 月 30 日撮影, 中等度の肝腎コントラスト陽性所見である。(体重 61 kg, GOT 113 IU/L, GPT 184 IU/L)

右: H14 年 1 月 18 日撮影, 肝腎コントラスト陰性所見である。(体重 58 kg, GOT 133 IU/L, GPT 188 IU/L)

仙台市立病院消化器科

* 同 病理科

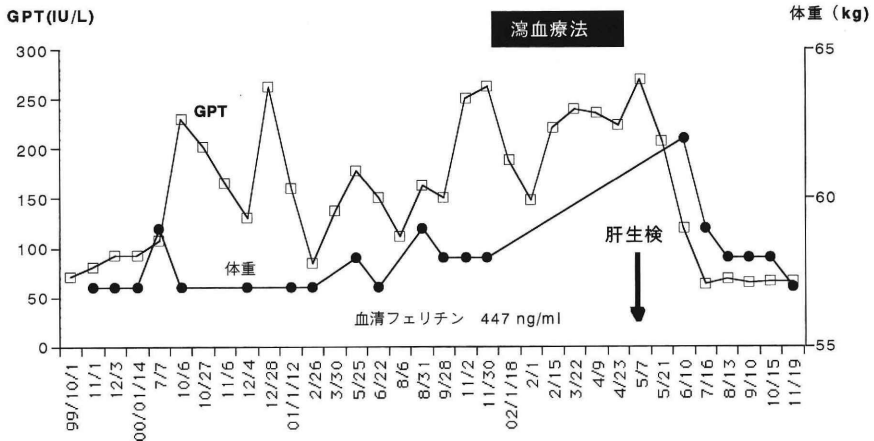


図2. 体重の推移とGPT値の変動の関係血清フェリチン値が高値であったので瀉血療法を施行したが無効であった。一見、体重とGPT値が無関係に変動しているように見える。

表1. 入院時検査成績

生化学		末梢血	
GOT	214 IU/l	WBC	5,700 / μ l
GPT	269 IU/l	RBC	397 \times 10 ⁴ / μ l
ALP	231 IU/l	Hb	12.1 g/dl
LDH	662 IU/l	Ht	35.7 %
γ GTP	55 IU/l	Plt	25.8 \times 10 ⁴ / μ l
T-Bil	0.4 mg/dl	凝固系	
Na	141 mEq/l	PT	92 %
K	4.1 mEq/l	APTT	38.5 sec
Cl	102 mEq/l	Fg	318 mg/dl
BUN	24 mg/dl	肝炎ウイルス	
Cr	1.0 mg/dl	HBsAg	(-)
TP	7.9 g/dl	HCVAb	(-)
Alb	4.4 g/dl	ANA	(-)
γ -gl	1.5 g/dl	AMA	(-)
Tcho	213 mg/dl	ASMA	(-)
TG	117 mg/dl	血清フェリチン	67 ng/ml (6~170)

回、他の病態を疑いエコー下肝生検目的に入院となった。

入院時現症：身長 152 cm, 体重 66 kg, BMI 28.6 と肥満を認めた。球結膜に貧血, 黄疸を認めずまた肝脾を触知しなかった。

入院時検査成績：表1に見るごとく、中等度の肝機能障害を認めたが、肝炎ウイルス検査は全て

陰性で、また、各種自己抗体検査も陰性であった。血清フェリチン値は瀉血療法（計 1,600 ml）後であったので正常化していた。総コレステロール, 中性脂肪はともに正常であった。血小板数は正常で、PT 活性も 92% と保たれていた。

肝組織像：中等度の脂肪化と bridging fibrosis が認められたが門脈域のリンパ球浸潤は認められ

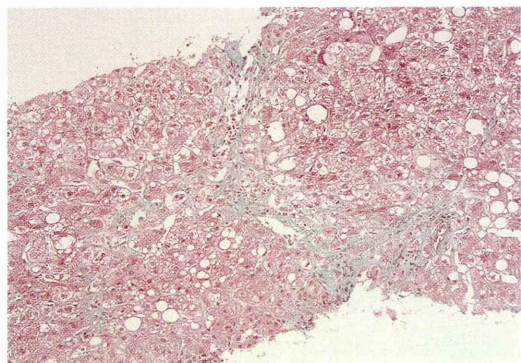


図3. 肝生検所見（弱拡大，E-M染色）
門脈域のリンパ球浸潤は軽微であるが，bridging fibrosisが認められる。中等度の脂肪化が認められる。

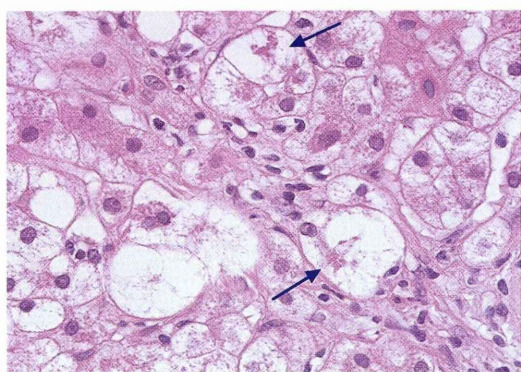


図4. 肝生検所見（強拡大，H-E染色）
脂肪化のほかに，Ballooning degeneration, Mallory body 様構造物が認められる。

なかった（図3）。強拡大では肝細胞の ballooning degeneration, Mallory body 様構造物も認められ NASH と診断された（図4）。

生検後経過：肝生検で NASH の診断が確定したので，厳密に減量を指示した所，体重は順調に下降し，それに伴い肝障害の著しい改善が得られている（図2）。

考 案

戦後の日本の食生活の変化（高カロリー，高脂肪）とライフスタイルの変化に伴い，糖尿病や高脂血症などの生活習慣病が急増しているが，脂肪肝の増加も報告されている⁴⁾。脂肪肝の原因とし

ては，肥満，大酒家，糖尿病，高脂血症，栄養障害 (kwasiorkor)，特殊な薬剤（ステロイド）の服用などが挙げられる。東北地方の農村部における調査では，US で診断された脂肪肝のうち 77.6% が肥満者であり³⁾，肥満が大部分を占めていると考えられる。

一般に脂肪肝は良性疾患と考えられており，脂肪化それ自体では繊維化が進行して肝硬変に至るとは従来考えられていなかった⁵⁾。しかし，Adler ら¹⁾，Ludwig ら²⁾の報告いらい進行性の予後不良の脂肪肝としての NASH の概念が今日では確立している⁶⁾。肥満が問題となっている米国では一般人口における NASH の頻度は 2~3%⁷⁾で，肝移植施行例の 2.9% が NASH による肝不全であったという³⁾。我が国では病態概念が漸く浸透した段階で，NASH の我が国での実態が明らかになるには時間が必要である。

NASH では脂肪細胞からの TNF- α の過剰産生によるインスリン抵抗性の出現や⁸⁾レプチンの血中濃度の上昇⁹⁾が病期の進展に関与する可能性が指摘されている。いずれにしても肥満に伴う脂肪肝の全てが NASH であるわけではなく，そこには個の体質（遺伝素因）や人種間差が関係しているものと思われる。我が国独自の疫学的検討が待ち望まれる。

ところで，実地臨床においては，脂肪肝の診断はウイルス性肝炎や自己免疫性肝疾患が否定され，薬物服用歴やアルコール摂取歴もなく，腹部超音波検査にて肝腎コントラスト陽性¹⁰⁾，深部エコー減衰などの特徴的所見を認めた場合に推定され，減量に伴い肝障害が改善することを確認して確定される。しかし本例では，典型的な脂肪肝と異なり，体重の推移と一見無関係の肝機能の変動を示し，また肝腎コントラストが陰性化したにもかかわらず肝機能の改善をみなかった。このことは NASH における肝障害の発生機序が複雑であることを伺わせるのみならず，NASH の診断の一助となる可能性がある。

血清フェリチン値はしばしば高値を示す¹¹⁾とされるが，本例でも当初は異常高値を示した。肝ヘモジデロシスを疑い，瀉血療法を施行したが

無効であった。現在のところ意味する所は不明である。

本例を通じて、改めてNASHの診断における肝生検の重要性を再認識した。エコー下肝生検は容易かつ安全に施行できるので、NASHが疑われた場合には積極的に肝生検を考慮すべきと考えられた。

文 献

- 1) Adler M et al: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* **67**: 811-816, 1979
- 2) Ludwig J et al: Non alcoholic steato hepatitis: Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* **55**: 434-438, 1980
- 3) Charlton M et al: Frequency of non-alcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* **7**: 608-614, 2001
- 4) 矢島義昭 他: 脂肪肝の疫学(超音波集団検診の調査から). *日消誌* **83**: 2139-2144, 1986
- 5) Thaler H: Relation of steatosis to cirrhosis. *Clin Gastroent* **4**: 273-280, 1975
- 6) 西原利治 他: 非アルコール性脂肪肝炎(NASH). *日消誌* **99**: 570-576, 2002
- 7) Reid AE: Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroent* **121**: 710-723, 2001
- 8) Uysal KT et al: Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF alpha function. *Nature* **389**: 610-614, 1997
- 9) Uygun A et al: Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steato-hepatitis. *Amer J Gastroent* **96**: 2519-2520, 2001
- 10) 矢島義昭 他: 脂肪肝の超音波診断(肝腎コントラストの意義について). *肝臓* **23**: 903-908, 1982
- 11) Saibara T et al: Nonalcoholic steato-hepatitis. *Lancet* **354**: 1299-1300, 1999