

小児科診療 UP-to-DATE

2013年10月16日放送

NASHとNAFLDの病態・診断・治療

東京都立広尾病院 小児科

部長 原 光彦

【はじめに】

肥満や2型糖尿病の増加に伴い、過栄養性の脂肪肝が増加しています。小児の過栄養性の脂肪肝は、肥満に合併しやすく、一部は進行性で肝硬変に至るため、適切な診断や治療が重要です。

今回は、小児の過栄養性脂肪肝について解説させていただきます。

【疾患の定義】

脂肪肝とは、肝細胞内に中性脂肪が過剰に蓄積した状態をいい、組織学的には肝小葉の1/3以上に脂肪滴が沈着している場合、脂肪肝と診断します。

過栄養性脂肪肝の中には、飲酒歴がないにもかかわらず、アルコール性肝障害に類似した組織像を呈す例があり、このようなケースは非アルコール性脂肪性肝障害 nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD と呼ばれています。

NAFLD は、単純性脂肪肝から、脂肪性肝炎、肝線維症、肝硬変までを含む幅広い概念であり、脂肪肝に炎症所見や肝細胞変性、線維化が加わった場合を、非アルコール性脂肪性肝炎 non-alcoholic steato-hepatitis: NASH と呼びます。

単純性脂肪肝は予後良好ですが、NASHの一部は、肝硬変に進行するため予後は楽観できません。

【NAFLD・NASHの疫学】

我が国の一般成人におけるNAFLDの頻度は約10%、NASHの頻度は約1%と推定されており、肥満者や2型糖尿病患者におけるNAFLDの頻度は、より高率と考えられています。

腹部超音波検査を用いた、一般学童におけるNAFLDの頻度は、男児は約3%、女児は約2%で、肥満小児に多いと報告されています。また、肥満小児の約25%にNAFLDの存在を疑わせる高ALT血症を認めたという報告もあり、小児のNAFLDも、成人と同様に、肥満と密接な関係があります。

小児のNASHについては、Kinugasaらの報告があり、肝生検を行った11例の肥満小児の組織像を分類すると、単純性脂肪肝は11例中わずか3例のみで、2例は脂肪性肝炎、5例は脂肪性

肝線維症、1例は肝硬変という結果でした。この様に、小児の NAFLD も稀ではなく、小児期から肝線維化が進行している例も認められます。

【NAFLD・NASHの病因・病態】

NAFLD や NASH の病因として、Two hit 仮説が支持されています。これは、肥満などに伴い 1st Hit として、肝臓に脂肪沈着が生じ、2nd Hit として酸化ストレス、過酸化脂質、エンドトキシンなどの肝細胞障害因子が加わって NASH に進展するという考え方です。

NAFLD や NASH は、メタボリックシンドロームに合併しやすいことが知られています。メタボリックシンドロームの病態下では、肥大増殖した内臓脂肪組織から IL-6 や TNF α などの悪玉アディポカインの分泌が亢進し、反対にインスリン感受性を亢進させ動脈硬化を抑制する善玉のアディポカインである adiponectin の分泌が減少することが知られています。更に、中性脂肪が過剰に蓄積した肝細胞内では酸化ストレスが亢進し、ミトコンドリア機能障害や小胞体ストレスの亢進が生じて肝細胞死を招きます。この様な病態が持続することによって慢性炎症や肝線維化が生じ NASH の病態が形成されます。

肥満に伴う NAFLD は過栄養を背景として発症するため、単純糖質や飽和脂肪酸の過剰摂取が直接的な発症要因と考えられています。しかし、NAFLD には明らかな家族集積性が認められることから、遺伝的要因の関与も疑われています。更に、最近の疫学研究によって、子宮内環境と出生後の環境のミスマッチによるエピジェネティックな要因が発症に関与している可能性も指摘されています。

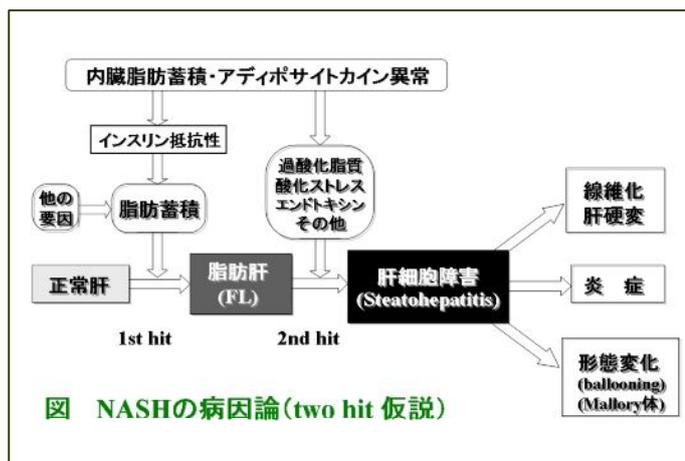


図 NASHの病因論(two hit 仮説)

【NAFLD・NASHの診断】

NAFLD や NASH のこども達の多くは無症状で、もし症状があっても、軽い倦怠感や上腹部不快感、腹痛などの非特異的な症状のみです。

NAFLD や NASH を疑う診察所見としては、肥満、肝腫大や右上腹部の叩打痛、頸部の黒色表皮症 (achanthosis nigricans: AN) があげられます。黒色表皮症とは、主に肥満した患者さんの頸部や腋窩に認められる、乳頭状の角質増殖と色素沈着を特徴とする皮膚病変のことです。黒色表皮症のある小児は、内臓脂肪蓄積やインスリン抵抗性、NAFLD・NASH の合併例が多いことが知られています。

NAFLD や NASH の診断には、アルコール摂取歴がないことと、脂肪肝をきたしうる他の肝疾患の除外が必要です。非アルコール性の定義は、アルコール摂取量が、純エタノール換算で 20g/日以下の場合とされています。NALFD の鑑別診断として、栄養障害、ウイルス性肝障害、代謝性疾患、自己免疫性疾患、薬剤性肝障害などが挙げられます。

NAFLD や NASH は特異的な症状に乏しいため、日常臨床では、血液検査や画像診断で、偶然気付かれる場合がほと

表 小児期に脂肪肝を生じうる疾患群	
全身性疾患/栄養障害 肥満・メタボリックシンドローム 急性疾患 (脱水症、重症感染症) 飢餓 クワシオルコル Celiac病 完全静脈栄養法に関連したもの その他	代謝性疾患 シトリン欠損症 Wilson病 α アンチトリプシン欠損症 ガラクトース血症 遺伝性果糖不耐症 糖尿病 オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 リポジトロフィー β リポ蛋白欠損症 糖尿病、他
感染症 C型肝炎 EBウイルス感染症	薬剤性 アミオダロン メソトレキセート、Lアスパラギナーゼ ステロイド、ビタミンA、エタノール、他
自己免疫性疾患 自己免疫性肝炎	

村上 薫ら：診断と治療 vol.83 2005 から引用一部改変

んどです。血液検査では、一般に ALT 優位の肝逸脱酵素の上昇が認められ、腹部超音波検査では、肝肥大、肝実質の輝度の亢進、肝臓深部のエコー減衰、肝腎コントラストの増強などの所見が認められます。腹部 CT 検査では、肝実質の CT 値は低下し、(肝臓の CT 値/脾臓の CT 値<0.9) となります。

NAFLD はアジア人に多く、一部は進行性であるため、早期診断・早期治療が必要です。現在、日本消化器学会が中心となって日本人成人用の NAFLD 診断アルゴリズムが検討されています。小児では年齢、腹囲、中性脂肪を変数とした Pediatric NAFLD fibrosis index (PNFI)などが検討されていますが、確立したものはなく、今後は、日本人小児に適した、診断アルゴリズムの開発が望まれます。

臨床上特に重要な NASH 診断のゴールドスタンダードは、肝生検による組織学的診断です。メタボリックシンドロームや 2 型糖尿病など NASH の危険因子を有し、肝機能障害が比較的強く、食事運動療法を行っても改善しないケースや、肝硬変への進行が疑われるケース、脂肪肝を生じる他疾患との鑑別が困難なケースなどは肝生検を考慮する必要があります。

病理組織像を用いた NASH 診断法には様々な方法があります。単純性脂肪肝と NASH を再現性良く鑑別する方法として NAFLD activity score (NAS) が用いられています。

【NAFLD や NASH の治療】

肥満に伴う NAFLD や NASH 治療のファーストステップは、肥満の是正です。小児肥満治療の原則は、正常な成長発達を妨げず、肥満に伴う合併症や肥満の程度を改善させることです。したがって、強いエネルギー制限は行わず、性別年齢別の推定エネルギー必要量の約 90% のエネルギー制限を行います。三大栄養素のバランスは、糖尿病食に準じます。単純糖質、特に異性化糖を制限し、グリセミックインデックスの小さい複合糖質の摂取を勧めます。

NAFLD や NASH を合併する肥満小児の多くは身体活動が不十分ですので、こどもの身体活動ガイドラインに準拠して、1 日最低 60 分以上の身体活動を勧めます。更に、肥満改善には、生活リズムの適正化が重要であり、夜更かしをしない様にして、起床したら朝日を浴びて、朝食を必ず食べる様に指導します。この様な指導で、肥満が改善すると、改善する例が多いのですが、難治性の肥満では、NAFLD や NASH も改善しにくい様です。

表 肝生検を考慮すべき症例

1)	ALTが高値(100 IU/L 以上)で増悪傾向にある
2)	NASHの危険因子を有する (内臓脂肪蓄積、糖代謝異常、脂質異常症、高血圧、MetS、高カロリー輸液、小腸手術後、急激な体重減少・飢餓など)
3)	肝硬変への進行が疑われる (肝機能低下、AST>ALT、血小板減少、線維化マーカーの上昇)
4)	食事運動療法で改善が認められない
5)	脂肪肝を生じる他疾患(特に代謝性疾患との鑑別)との鑑別が困難

小児肥満診療部：診断と治療 vol.18 2005 から引用一部改変

NAFLD activity score (NAS)

項目	程度	点数
肝脂肪化	5%未満	0点
	5~33%	1点
	33~66%	2点
	66%以上	3点
小葉内炎症	病巣なし	0点
	200倍の視野で2カ所の病巣以下	1点
	200倍の視野で2~4カ所の病巣	2点
	200倍の視野で4カ所以上の病巣	3点
肝細胞の風船様変性	なし	0点
	少数の風船様変性細胞	1点
	多数の風船様変性細胞	2点

合計点	病理診断
5点以上	probable or definiti NASH
3~4点	境界型
2点以下	non-NASH

表 小児期 NAFLD/NASH の薬物療法

	薬剤名	商品名	用量
インスリン抵抗性改善薬	メトホルミン	メルピン錠(1錠200mg)	2~3錠 分2~3
	チオゾリジン誘導体	アクトス錠(1錠15mg)	1~2錠 分1
抗酸化薬	ビタミンE	ユベラ錠(1錠50mg)	3~6錠 分2~3
	ビタミンC	シナール配合顆粒(1包200mg)	3~9包 分1~3
肝庇護剤	ウルソデオキシコール酸	ウルソ錠(1錠100mg)	3~6錠 分3
	ポリエンホスファテジルコリン	EPLカプセル(1Cap 250mg)	3~6錠 分3
漢方薬	大柴胡湯	ツムラ大柴胡湯エキス顆粒	7.5g 分2~3 食前

小児の NAFLD や NASH に対する薬物療法として、ビタミン E やビタミン C などの抗酸化薬や、ウルソデオキシコール酸、ポリエノスファチジルコリンなどの肝保護剤が用いられる場合があります。成人の NASH にはメトホルミンやチアゾリジン誘導体などのインスリン抵抗性改善薬も使用されています。

小児期 NAFLD や NASH に対する薬物療法のエビデンスとして、ビタミン E や、n-3 系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸の有用性に関する検討も行われており、ある程度の有効性が示されています。

【おわりに】

NAFLD は、肥満小児に合併症しやすく、NAFLD の一部は小児期から NASH や肝硬変に移行し、将来の肝不全や肝細胞癌発症リスクを高めます。

NASH の診断には最終的には肝生検が必要です。小児期からメタボリックシンドロームの病態を有し治療抵抗性の肝障害が持続する例には、肝生検も考慮すべきです。

NASH・NAFLD の治療の基本は肥満の解消ですが、薬物療法としてビタミン E や DHA の有効性が確立されつつあります。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>