

第65回日本小児保健協会学術集会 シンポジウム 6

小児肥満のこれから

肥満と肝障害

村 上 潤 (鳥取大学医学部周産期・小児医学分野)

脂肪肝は肝細胞内に多量の脂肪が蓄積した状態であり, 先天代謝異常症を含むさまざまな原因により生じるが, この大部分を非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) が占める。これは組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め, アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態である。NAFLD の多くは, 肥満を基盤に発症し, その臨床的背景はメタボリックシンドローム (MetS) と共通するものが多い。NAFLD の中で, 脂肪沈着だけでなく, 組織学的に炎症, 線維化を伴う進行性の病態であるものを非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) と呼び, 肝硬変や肝がんに行進し得る慢性肝疾患である¹⁾。NAFLD は画像診断で指摘はできるが, 慢性肝疾患で進行性である NASH の診断には肝組織学的診断が必要である。

予後規定因子は肝線維化の重症度である。NASH による肝硬変では, 進行とともに病理学的所見である脂肪変性や炎症細胞浸潤などの所見が消失し, burned out NASH と呼ばれ, 主に高齢者でみられる。

I. 疫 学

世界的に見ると NAFLD は増加傾向で, 小児の脂肪肝で最も頻度が高い疾患である。日本の一般成人の NAFLD と NASH の頻度は, それぞれ 9~30%, 約 3~5% と報告されているが¹⁾, NAFLD は肥満や MetS に合併しやすいため, 肥満者ではより高率であると推測される。超音波検査を使用した一般学童の NAFLD の頻度は 1.2~4.5% と報告されている¹⁾。日本人小児 NAFLD の有病率は MetS 項目の合併数と密接に関連している (1 項目: オッズ比 7.0, 2 項目: オッズ比 19.8, 3 項目: オッズ比 122.3)²⁾。これは first hit (脂

肪変性) の NAFLD に second hit である酸化ストレス, アディポサイトカイン, インスリン抵抗性, 小胞体ストレス, 腸内細菌叢, 鉄などの二次的ストレスが加わることで NASH に至るという “two hit theory” が言われてきたが, 矛盾点もあり, 最近では複数の要因が並行して NASH の進展に関与していると考えられている³⁾。

II. 診 断

NAFLD は一般的に無症状だが, 肝腫大を伴うことが多い。「小児肥満症診療ガイドライン 2017」では, NAFLD の診断として, ALT 優位 (ALT > AST), ALT ≥ 25 IU/L で画像診断を推奨, 腹部 CT 検査・腹部超音波検査で明らかな脂肪肝所見を認め, ウイルス性肝疾患, 自己免疫性肝疾患, 先天代謝異常症などを除外し, 飲酒歴のないものを NAFLD と診断する⁴⁾。NASH の診断には肝組織学的診断が必要である (図 1)。小児期には Wilson 病, ライソゾーム病,

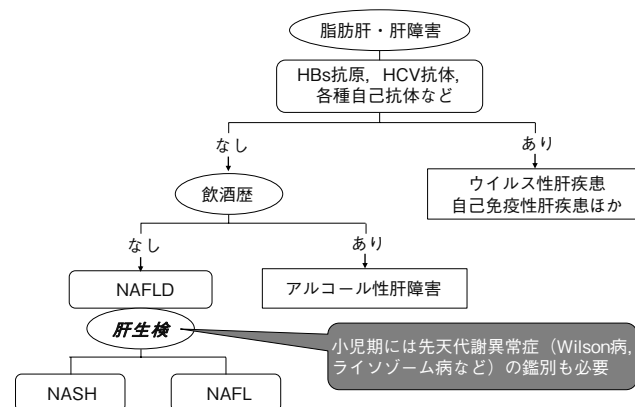


図 1 NAFLD・NASH 診断フローチャート
(文献¹⁾より引用改変)

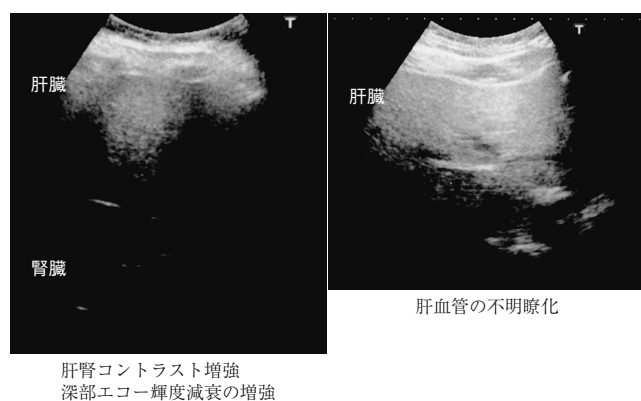


図2 脂肪肝の腹部超音波所見

ミトコンドリア異常症などの先天代謝異常症の鑑別も重要であり、肝組織学的所見や酵素診断のための肝生検は有用な検査法である。

腹部超音波検査による脂肪肝の特徴は、bright liver, 肝腎コントラスト増強, 深部エコー輝度減衰の増強, 肝血管の不鮮明化である (図2)。腹部CT検査では肝CT値の低下をみるが、腹部CTは1回の検査で年間許容量の5倍 (5 mSv) 程度被曝するため、小児ではNAFLDの診断目的のみでは行わない⁴⁾。肝線維化が進行すると肝硬変所見としてのAST/ALT比 ≥ 1 , 血小板数減少を認める。

肝生検の適応を決めることは重要な問題である。NAFLD小児全例に肝組織診断をしてNASHの診断をすることは現実的ではない。NAFLDの一部はNASHに進展することから、予後規定因子は肝線維化の重症度であることから、慎重にフォローすべきである。よりNASHを疑う血液検査・臨床所見を表に示す⁵⁾。

非侵襲的なNASHの診断法もいくつか試みられている。Pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) は、ALT, ALP, γ -GTP, 血小板を用いて算出される判定式であり、進行した線維化に対するAUROCは0.74で、他の指標 (FIB-4 など) より良好とされる⁶⁾。

超音波エラストグラフィはせん断波を利用した、肝臓の硬さ (肝硬度) の測定法であり、FibroScanTM, Virtual TouchTM Quantification (VTQ) が臨床現場に普及してきている。簡便で非侵襲的だが、肥満があると測定エラーが増加する、炎症で肝硬度が高くなるといった欠点もあり、その運用には注意が必要である。報告により異なるが、肝硬度値 > 9 kPa で stage 3 or 4 の線維化が目安となる⁷⁾。

MRエラストグラフィは、物理的に弾性波を加えながらMRI撮像することによる肝硬度測定法であり、

表 NASHを疑う血液検査・臨床所見 (文献⁵⁾より引用)

一般生化学検査	トランスアミナーゼ高値持続, AST/ALT比が0.8以上, 血小板数の低下, 肝線維化マーカー高値
背景因子	メタボリック症候群の危険因子である肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧などの重複合併
病態に関連した血液検査	HOMA-IR高値, 血中フェリチン高値, 酸化ストレスマーカー高値, アディポネクチン低値/TNF- α 高値, CK18断片高値など

肥満でも正確に測定できる利点がある。しかし炎症で肝硬度が高くなるという超音波エラストグラフィと同様の傾向を示す。肝硬度 cutoff 値 2.71 kPa で F2 以上の線維化が示唆されると報告されている⁸⁾。

小児期 NASH の組織学的特徴は成人期とは異なり、肝細胞の脂肪変性が強く、門脈域の炎症細胞浸潤が強い特徴がある (type 2 NASH)⁹⁾。成人期に特徴的な類洞の線維化は少ない。

これらの非侵襲的な NASH の診断法の確立は今後の課題である。

Ⅲ. 予 後

NASH では一般人口に比し、総死亡数、肝関連疾患死、心血管関連疾患死が増加する。年齢、糖尿病 (インスリン抵抗性)、線維化進展、アルブミン低値、血小板低値が、NAFLD/NASH における総死亡や肝関連疾患死に対する独立した予後因子である。NAFLD は 8 ~ 21 年の経過で約 5 ~ 8 % が肝硬変へ進展する¹⁾。小児 NAFLD の長期予後は明らかではないが、米国小児の NAFLD 66 例を最長 20 年間追跡し、4 例で肝線維化が進行し、2 例で肝硬変のため肝移植を実施、残る 2 例は死亡したと報告されている¹⁰⁾。小児期 NAFLD 患者の一部は NASH へと進展し、肝硬変、肝がんなど致死的な可能性もある。NASH に伴う発がんは線維化を伴わない状態でも発がんし得る。

Ⅳ. 治 療

慢性肝疾患であり進行すれば生命予後に影響するため、治療すべき疾患と考えられる。

成人の「肥満症診療ガイドライン2016」では、肥満症における体重減少は、NASH の肝障害および組織像を改善させ、減量は直接的に NASH・NAFLD を改

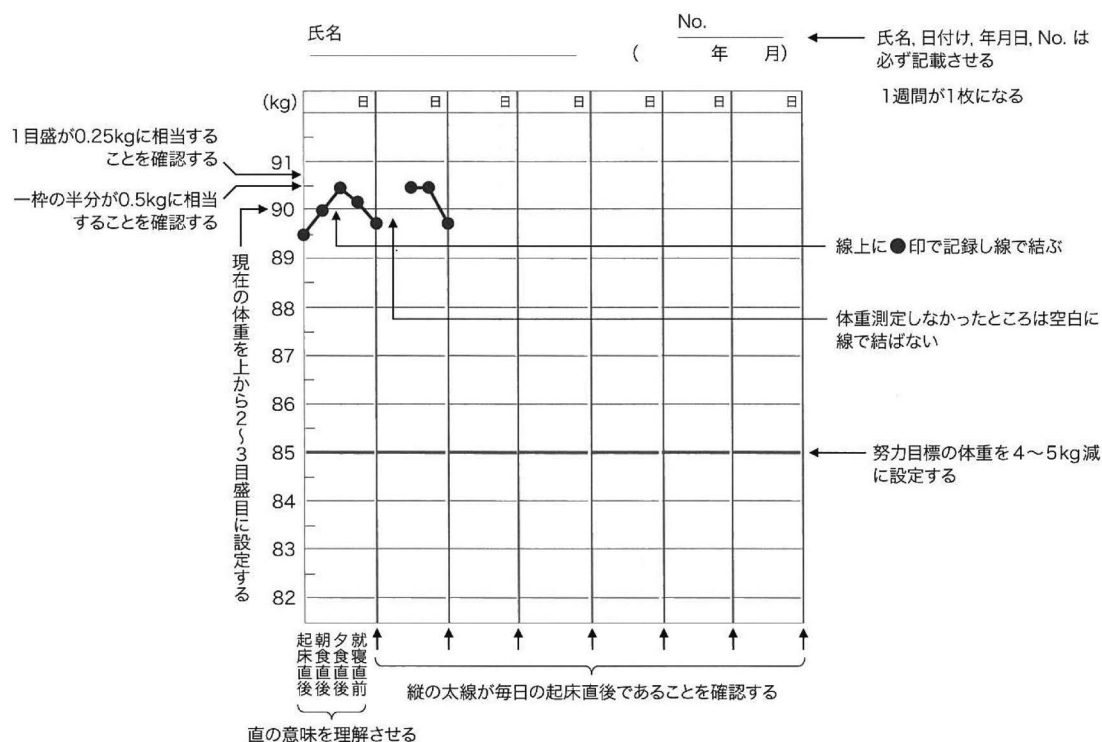


図3 グラフ化体重日記を用いたセルフモニタリング (文献¹¹⁾より引用)

善させるか明らかではないが、肝逸脱酵素の改善などをもたらしており勧められる, としている¹¹⁾。

「小児肥満症診療ガイドライン2017」では, 食事療法と運動療法がNAFLDの治療の基本とされ, 行動療法が有用な場合もあるのでグラフ化体重日記を用いたセルフモニタリングも試みるべきである(図3)^{4,11)}。これらの効果が認められない場合に薬物療法を考慮する。薬物療法は, 現時点で評価が定まったものはない。成人ではビタミンE (NASHは保険適用外) とチアゾリジン系薬剤であるピオグリタゾン (保険適用症は2型糖尿病に限られる) の効果が認められている¹⁾。ビグアナイド系薬剤であるメトホルミン, 肝庇護剤であるウルソデオキシコール酸の効果は否定的である。小児NAFLD/NASHの薬物療法としては, ビタミンEと ω -3系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸(DHA)に, ある程度の有効性が認められる⁴⁾。

V. 結 論

NAFLDは小児の脂肪肝の原因で最も多く, この一部が肝硬変・肝がんに進展する(NASH)。

血液検査, 画像検査でNAFLDと診断された症例のうち, トランスアミナーゼ高値持続やメタボリック症候群の危険因子合併例は高リスクと考え, 経時的にPNFSや超音波エラストグラフィで評価し, 増悪傾向

であれば肝生検でのNASH診断を考慮する。

食事療法, 運動療法, 行動療法を治療の中心とし, 2型糖尿病や脂質異常症を合併した場合は, それに対する薬物治療を行う。

文 献

- 1) 日本消化器病学会. NAFLD/NASHの診療ガイドライン2014. 東京: 南光堂, 2014.
- 2) Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environ Health Prev Med* 2009; 14: 142-149.
- 3) Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* 2016; 65: 1038-1048.
- 4) 日本肥満学会. 小児肥満症診療ガイドライン2017. 東京: ライフサイエンス出版, 2017.
- 5) 日本肝臓学会. NASH・NAFLDの診療ガイド2015. 東京: 文光堂, 2015.
- 6) Alkhoury N, Mansoor S, Giammaria P, et al. The development of the pediatric NAFLD fibrosis score (PNFS) to predict the presence of advanced fibro-

- sis in children with nonalcoholic fatty liver disease. PLoS One 2014 ; 9 : e104558.
- 7) Nobili V, Vizzutti F, Arena U, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2008 ; 48 : 442-448.
- 8) Xanthakos SA, Podberesky DJ, Serai SD, et al. Use of magnetic resonance elastography to assess hepatic fibrosis in children with chronic liver disease. J Pediatr 2014 ; 164 : 186-188.
- 9) Kleiner DE, Makhlouf HR. Histology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in adults and children. Clin Liver Dis 2016 ; 20 : 293-312.
- 10) Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children : a follow-up study for up to 20 years. Gut 2009 ; 58 : 1538-1544.
- 11) 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン2016. 東京 : ライフサイエンス出版, 2016.