医療連携
つつじ
第　１２　号
平成18年11月1日
発行　社会保険中央総合病院　新宿区百人町３－２２－１
http://www.shahochu.com/
医療連携室TEL & FAX　０３－３３６４－０３６６

非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）－メタボリック症候群と肝－

内科医長
三　浦　　英　明

脂肪肝は肝臓に中性脂肪が蓄積した状態であり，薬剤や特殊な代謝異常によるものを除けば，ほとんどがアルコールと栄養過多が原因です。アルコールが原因の場合には，脂肪肝から肝線維症を経て肝硬変，さらには肝癌へと進行するため，予防や治療が必要な病態と考えられています．一方，栄養過多が原因の場合には，脂肪肝のままで進展しないとこれまで考えられてきました．そのため栄養過多による脂肪肝は生活習慣の指導をしておけば，放置しておいてもよい予後良好な疾患であると考えられていたのです。

ところが食生活の欧米化や生活習慣の変化，運動不足などから，わが国の肥満人口（BMI≧25）は過去40年間に約4倍となり、2300万人（男性1300万人，女性1000万人）に達し、今でも増加の一途をたどっています。また脂肪組織の分子病態学的な研究から、脂肪組織は単にエネルギーを蓄積するだけの組織ではなく、エネルギー代謝に影響を及ぼす種々の生物活性因子であるアディポサイトカインを放出し、生体内で大きな内分泌組織としての役割を担っていることが判明してきました。さらに肥大した脂肪細胞から放出されるアディポサイトカインはインスリン抵抗性を惹起し、さまざまな生活習慣病を惹起させるということもわかってきたのです。

肥満と脂肪肝は密接に結びついており、BMI≧25では50%以上の人が脂肪肝になっていると言われています。そこで肥満人口が増加の一途をたどっているわが国において、非アルコール性脂肪性肝炎(nonalchoholic steatohepatitis: NASH)という疾患が注目されるようになってきたのです。NASHとは、「肥満を背景とした脂肪肝で、アルコールの関与がなくてもアルコール性肝障害とよく似た病理組織像と臨床像を呈し，徐々に肝硬変にいたる進行性の病態」です。もっと簡単に言い換えると、お酒を飲まなくても太っているだけで、脂肪肝から肝硬変になってしまう患者さんが存在するということです。

NASHという概念は1980年に米国のLudwigという病理学の先生により提唱された概念ですが、ウイルス性肝炎の多いわが国では、長い間あまり注目されてきませんでした。しかしながら上記のような生活習慣の変化から、徐々に脂肪肝の臨床的重要性が見直されるようになってきたのです。

かつては良性な病態と考えられていた脂肪肝はいまではnonalcoholic fatty liver disease(NAFLD)と呼ばれるようになり、NASHの予備軍ととして扱われるようになっています．大規模な疫学調査は行われていませんが、現在わが国では約100万人のNASHの患者さんがいると推定されており、決して珍しい疾患ではなくなっています。

すべての脂肪肝がNASHに進行するわけではありません。NASHが発症する機序としては、まず肝細胞内に中性脂肪が蓄積することにより、単純性脂肪肝が惹起され（1st hit)、これになんらかの要因が加わって肝細胞障害が起こり（2nd hit)、脂肪性肝炎に進展するというtwo

hit theory という概念が想定されています。何らかの要因とは何でしょうか？NASH にいたる 2nd hit の最も有力な要因として、酸化ストレスが考えられていますが、肝臓おいて酸化ストレスを引き起こす病態のさらに上流には内臓肥満があると考えられています。エネルギー摂取の過多、運動不足から内臓型肥満が進展し、肥大した内臓脂肪組織から TNF-αを代表とする悪玉のアディポサイトカインが放出され、これらがインスリン抵抗性を惹起することによって、さまざまなエネルギー代謝経路が悪循環に陥ると考えられています。そしてこれらの一連の悪循環が肝臓においては単純性脂肪肝に酸化ストレスが加わり、NASH に進行するものと考えられているのです。

この概念はまさしく心血管イベントの危険因子が内臓脂肪の蓄積から惹起されたインスリン抵抗性に起因するものであるというメタボリック症候群の概念と重なります。心血管イベントの危険因子である糖尿病、高脂血症、高血圧等は偶然重なって発症したのではなく、各因子の根底には内蔵肥満という共通した疾患基盤が存在しており、NASH もまたメタボリック症候群の肝臓での一表現型であると考えられます。

NASH という疾患概念は何となくわかっても、実際の臨床の場では単純性脂肪肝と線維化が進行する NASH を鑑別するのはなかなか困難です。なぜなら NASH に特異的な臨床像や画像があるわけではなく、また疾患特異的なマーカーもないため、確定診断には肝生検が必須だからです。しかしながら肝生検は侵入襲的な検査であり、そのリスクを考えれば、総ての脂肪肝の患者さんに肝生検を行うのは、現実的ではありません。脂肪肝に対する肝生検の適応基準が求められるところですが、現在のところ明確な基準は確立されていません.

ではどのような脂肪肝を NASH と疑って積極的に肝生検し、治療するすべきであるか？個人的には、以下のような条件を手がかりに NASH らしいにおいを嗅ぎ取って肝生検するようにしています。

単純性脂肪肝＜NASH を考えさせる条件：非飲酒者であること（エタノール換算で＜20g/日）と、他の原因による肝疾患を除外できることが大前提となりますが、①年齢＞45 歳　②インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)＞2.5　③線維化マーカー(ヒアルロン酸など)高値　④IgG, IgA 高値　⑤メタボリック症候群の診断基準陽性等が挙げられます。トランスアミナーゼが慢性的に変動する脂肪肝で、これらの条件にひっかかってくる場合には、NASH への高リスク群として、肝生検にて診断し、治療していくのがよいと思われます。

さて NASH と診断された症例の治療方針ですが，実際のところ、これさえやっておけばよいというような単一の治療法があるわけではありません。NASH の成立には、これまで述べてきたように多段階でいくつもの因子が重なりあっているため、それぞれに対する治療法が考慮されます。

まず NASH 発症の要因の最上流に位置する肥満に対しては、食生活の改善による食事療法や運動療法が何よりも重要です。しかしながら高齢者の肥満治療はなかなか困難で、どうしても薬物療法に頼らざるを得ないのが現状です。薬物療法としては、インスリン抵抗性を改善するチアゾリジン誘導体やビグアナイド剤、酸化ストレスに対する抗酸化剤、血清脂質改善剤のフィブラート系薬剤やスタチン系薬剤、UDCA 等の肝庇護剤等が挙げられます。今のところ NASH あるいはメタボリック症候群の病態の本体であるインスリン抵抗性改善剤が有望であろうと思われます。糖尿病を発症していない患者さんの場合には、チアゾリジン誘導体やビグアナイド剤を投与するのは、抵抗があるかもしれませんが、実際にチアゾリジン誘導体を NASH の患者さんにためしてみた手応えでは、トランスアミナーゼの低下だけでなく、画像的な脂肪肝の改善、さらには組織学的な改善が得られる症例もあり、期待できる治療ではないかと思っています。

NASH はメタボリック症候群の肝臓での表現型であるとすると、心血管系のイベントに加えて脂肪性肝炎、肝硬変、肝臓癌にいたる疾患として、その臨床的重要性を再認識すべきであると考えられます。

これまでは進行しないと思われていた脂肪肝のなかに NASH が含まれていることに留意し、日常診療に望むことが重要と思われますが、NASH は上述のように診断、治療とも一筋縄ではいかない、わかりにくい疾患であるのもまた事実です。医療連携の先生方がいつも診療している脂肪肝の患者さんを，改めて見直してみていただいて、「何か通常の脂肪肝とは違うぞ」というような違和感に気づかれましたら、どうぞご相談ください。また脂肪肝に限らず、他の肝疾患においても、これまで同様によい医療連携を継続していきたいと思いますので、どうぞ宜しくお願い致します。

これってほうっておいていいの？
下肢静脈瘤について

心臓血管外科
惠木　康壮

静脈瘤とは、名前のとおり、静脈の瘤（こぶ）です。
しかし、この静脈のこぶ、意外と気になるものです。なかでも女性にとっては美容上もなんとなーくほうっておけない存在だと思います。そんな静脈瘤ですが、放置しておくと意外と知らない間に進行して“手遅れ”なんてことになりかねません。
今回は下肢静脈瘤の種類、症状、危険因子、予防法、治療法をご紹介し、静脈瘤について理解を深めてもらえればと思います。

【静脈瘤の種類】まず、下肢静脈瘤は大きく分けて２つに分類されます。一次性と二次性です。一次性とは、静脈の弁そのもの、もしくは血管の脆弱により静脈血の逆流、うっ滞により、静脈が拡張、屈曲、蛇行した静脈瘤です。二次性とは、深部静脈血栓などの後に表在の静脈が瘤になったものをいいます。手術の対象になるのは一次性の静脈瘤であります。その一次性の静脈瘤はさらに４種類に分類されます。

- 伏在静脈瘤：本幹およびその主要分枝の静脈瘤で最も太い瘤を形成する。足の付け根や膝の裏から静脈の逆流が生じている。
- 側枝静脈瘤：伏在静脈より末梢の静脈瘤で孤立性のこともありやや細い。
- 網目状静脈瘤：細い皮下静脈が網目状に拡張する。径 2，3mm である。
- クモの巣状静脈瘤：径 1mm 以内の皮膚内静脈瘤である。

以上が静脈瘤の種類です。

【症状】最初は“血管が浮き出る、足が重い、だるい、特に夕方になってくると、足に疲れが溜まる”などの症状が次第に“足がつる（こむら返り）、腫れ、むくみ”を生じ、さらに進行すると、熱感をおび中には、静脈瘤の中に血栓を形成し“静脈炎”に悪化していきます。もっと進行すると、皮膚の色素沈着を起こし、炎症が進行し、かゆみがでてきます。そのため掻いたところから、皮膚の潰瘍形成を生じます。最悪の場合、静脈瘤から出血を起こし緊急の対応をしなければならないこともあります。また、一度色素沈着をおこすと、いくら手術して静脈瘤がなくなっても、皮膚の色はそれほど改善しません。そのため、皮膚の色が変わりはじめた頃には是非治療しておくことをお勧めします。そうでないと、進行してからでは、手術の傷そのものの治りも悪く、傷の完治には数ヶ月を要することもあります.
では次にどういう人が静脈瘤になりやすいのか？

【危険因子】圧倒的に女性に多く（男性：女性＝3:7）．また、年齢と共に静脈瘤発生の頻度は増加します。特に女性では妊娠、出産を契機に静脈瘤が発生、増悪します。さらに、肥満、便秘も腹圧がかかり、静脈弁の破壊につながり静脈瘤の危険因子です。職業では立ち仕事をしている人がなりやすいといわれています。（教師、美容師、調理師、看護師など）また、はっきりした遺伝子は見つかっていませんが、親族が静脈瘤をもつ場合発生頻度が高い傾向にあるといわれています。こう見ると、中年女性のほとんどの方は多かれ少なかれ、静脈瘤を持っている、もしくは、静脈瘤の予備軍と思われます。

【予防法】では、危険因子を持った人は日頃どのようなことに気をつければ良いかというと、危険因子のなかで、防げるものを防ぐことです。つまりは、肥満、便秘を解消、またなるべく立ったままの姿勢はしない、やむをえない場合は、弾性ストッキング（最近，市販のものでもかなり強いストッキングが販売されています）で予防、もしくは、たっている合間に、適度に運動する。歩行そのものは筋肉を収縮させ、そのポンプ作用で静脈のうっ滞は改善するので、静脈瘤を悪化させるものではありません。要は立ちっぱなし、座りっぱなしで同じ姿勢でいることが良くありません。また、妊娠中の静脈瘤悪化はお産後に腹圧が取れれば、改善することが多く、あわてて治療することはありません。お産後もさらに増悪するようであれば治療の対象になってきます.

【治療法】静脈瘤の治療は種類、および病気の進行状況により違ってきます。
大まかには下記したとおりでありますが、以前よく行われていた、結紮硬化療法（原因血管をしばり、硬化剤で血管を固める）は近年になり再発の頻度が高いといわれ、当科でも、原因血管の逆流が強い場合はストリッピング（原因血管をワイヤーで引き抜く）の手術により、より再発のないように心がけております。しかし中にはやはり高齢で手術の侵襲が大きいと判断される場合はその限りではありません。また、最近はレーザーによる治療も散見されるようになりましたが、これは今のところ日本では保険適応が認められておらず、当科でも導入には至っておりません。
当科での手術した場合の経過は概ね２泊～3 泊４日の入院で治療しております。手術前日に入院、術後は経過に問題なければ手術翌日の退院も問題ありません。その後は１週間後に外来を再診し、問題なければあとは、自宅療養で通院は不要となります.
手術術式は症状、および血管エコーにより原因血管の同定、逆流の程度より決定しています.

- 伏在静脈瘤　→　手術療法（ストリッピング・高位結紮）＋硬化療法
- 側枝静脈瘤　→　手術療法（結紮切除）＋硬化療法
- 網目状静脈瘤　→　圧迫療法・硬化療法
- クモの巣状静脈瘤 →　圧迫療法・硬化療法

※硬化療法は主に残存静脈瘤に対し必要時行います.

もし静脈瘤でお悩みの方、もしくはこれは“静脈瘤かな”と疑問の方は近くの血管外科専門医の受診をお勧めいたします。
当院では、火曜日・恵木、水曜日・高澤が担当しています。（いずれも午前）
なお、基本的に下肢静脈瘤は、火曜日・恵木外来にご紹介いただければと思います。よろしくお願いします。