< 症例報告 >

肝線維化を認める小児期非アルコール性脂肪性肝炎の2例

村上 潤¹⁾ 細田 淑人¹⁾ 岡本 学¹⁾ 飯塚 俊之¹⁾
 長田 郁夫¹⁾ 田中 雄二²⁾ 白木 和夫¹⁾ 田澤 雄作¹⁾

要 旨：小児期非アルコール性脂肪性肝炎の報告は限られている。我々は病因不明の高トランスアミナーゼ血症を主訴とし、検査の結果、非アルコール性脂肪性肝炎と診断した2男児例を経験した。2例共に肥満、高レプチン血症、1例に耐糖能の異常を認めた。肝組織像は両例に大脂肪滴型脂肪肝の他、肝実質では軽度の炎症性細胞浸潤、肝細胞壊死を認め、門脈域では軽度の炎症性細胞浸潤、線維化が認められた。慢性肝機能異常を認める肥満児の長期的予後、特に進行性肝病変への進展が危惧される。

索引用語： 非アルコール性脂肪性肝炎 肥満 高インスリン血症
 高レプチン血症

はじめに

非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis)は成人で認められる疾患であり、女性・肥満・糖尿病がその危険因子とされ、進行性肝病変が問題とされてきた¹⁻⁶⁾。一方、小児期あるいは思春期非アルコール性脂肪性肝炎では、肥満、耐糖能の異常、肝硬変例が報告されている⁷⁻¹¹⁾。

我々は持続する病因不明の高トランスアミナーゼ血症を主訴として来院、精査の結果、肝線維化を伴う非アルコール性脂肪性肝炎と診断した2例を報告し、慢性肝機能異常を認める肥満児と進行性肝病変の関連について述べる。

症 例

症例1：10歳男児。

主訴：肝障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母親・弟にも肥満あり。両親は離婚している。

現病歴：平成9年5月、感冒罹患時に肝機能異常

(AST 65 IU/l, ALT 208 IU/l)が指摘され、以後も高トランスアミナーゼ血症が持続(AST 49-129 IU/l, ALT 142-339 IU/l)するため、同年9月精査のため入院した。

入院時現症：身長145 cm, 体重57 kg(肥満度25%, BMI 27.2, 体脂肪率34.9%)。腹部では右肋弓下3 cmで肝の下縁を触知したが、脾腫大は認めなかった。頸部・腋下部に皮膚色素沈着(acanthosis nigricans)¹²⁾は認めなかった。

入院時検査成績：高トランスアミナーゼ血症の他、血清ALP(831 IU/l)・ γ -GTP(96 IU/l)・コリンエステラーゼ活性(317 IU/l)の高値を認めた。ウイルスマーカーはIgM-HA抗体・HBs Ag陰性・HBV-DNA陰性で、HCV抗体、HGV-RNAは陰性、CMV・EBVは既感染パターンであった。肝線維化マーカーはP-3-P 0.99 U/ml, IV型コラーゲン 75.5 ng/ml, ヒアルロン酸 11 ng/mlと正常値を示した。アンモニア、乳酸、セルロプラスミン、尿中銅は正常範囲、抗核抗体は陰性であった。腹部超音波検査では、肝内エコー輝

Non-alcoholic steatohepatitis associated with hepatic fibrosis in two children

Jun MURAKAMI¹⁾, Yoshito HOSODA¹⁾, Manabu OKAMOTO¹⁾, Toshiyuki IITSUKA¹⁾, Ikuo NAGATA¹⁾, Yuji TANAKA²⁾, Kazuo SHIRAKI¹⁾, Yusaku TAZAWA¹⁾

¹⁾Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori University

²⁾Department of Pediatrics, Utsunomiya General Hospital

¹⁾鳥取大学医学部小児科学教室

²⁾公立雲南総合病院小児科

< 受付日1999年3月23日 >

図1：症例1の肝生検組織像(HE染色, ×100)

図2：症例1の肝生検組織像(銀染色, ×100)

度・肝腎コントラストの増強を認めた。HbA1cは4.9%, 経口的糖負荷試験は正常型を示し, 高インスリン血症は認められなかった(18–56 μ U/ml)。血中レプチンは14.4 ng/ml(正常 8.5 ± 2.6 ng/ml)¹³⁾と高値を示した。

組織学的所見(図1, 2)：門脈域周辺を残す広汎な大脂肪滴の沈着, 門脈域の軽度の細胞浸潤および門脈域の線維性拡大を認めた。

臨床経過：食事・運動療法へのコンプライアンスは不良で, 体重(肥満度, BMI, 体脂肪率)の増加を認め, 血清ALT値の異常高値も持続した。

症例2：12歳男児。

主訴：肝障害。

既往歴, 家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成7年12月, 感冒罹患時に肝機能異常(AST 103 IU/l, ALT 206 IU/l)を指摘され, 以後も高トランスアミナーゼ血症が持続(AST 54–207 IU/l, ALT 150–500 IU/l)した。平成8年10月の腹部CTは肝の瀰漫性低吸収を示し, 内臓脂肪・皮下脂肪比(V/S比, 0.6)の高値が認められている。患児は平成10年2月, 精査のため当科へ入院した。

入院時現症：身長155.0 cm, 体重57.9 kg(肥満度40%, BMI 24.1, 体脂肪率25.2%)。腹部では, 右肋骨弓下1 cmで肝の下縁を触知した。脾腫大・皮膚色素沈着は認めなかった。

入院時検査成績：高トランスアミナーゼ血症の他, 血清ALP値(1222 IU/l)・コリンエステラーゼ活性(228 IU/l)の高値を認めたが, γ -GTPは正常範囲を示した。ウイルスマーカーはIgM-HA抗体・HBs Ag陰性・HBc抗体陰性で, HCV抗体, HGV-RNAは陰性,

CMV・EBVは既感染パターンを示した。肝線維化マーカーではヒアルロン酸は25 ng/mlと正常範囲であったが, P-3-Pは1.3 U/mlと軽度高値を示した。アンモニア, 乳酸, セルロプラスミン, 尿中銅は正常範囲内, 抗核抗体・抗平滑筋抗体は陰性であった。腹部超音波検査は, 肝内エコー輝度・肝腎コントラストの増強を示した。HbA1cは4.8%, 経口的糖負荷試験は境界型を示し, 高インスリン血症が認められた(37.7–250 μ U/ml)。血中レプチンは18.3 ng/ml(正常 3.3 ± 1.1 ng/ml)¹³⁾と高値を示した。

組織学的所見(図3, 4)：門脈域周辺を中心に大脂肪滴の沈着と, 門脈域の軽度の細胞浸潤・線維増生が認められた。

臨床経過(図5)：患児は, 肝機能障害を指摘され以後約30カ月間, 血清ALT値の異常高値を示し, その変動はBMIと関連していた。当院退院2カ月後, 食事・運動療法に反応し, BMIは不変にもかかわらず, 体脂肪率の減少(25.2→21.9%), V/S比の減少(0.6→0.37)が認められ, 血清ALT値の改善(48 IU/l)が認められた。

考 察

肥満に合併する脂肪肝の発生機序として, 高インスリン血症(インスリン抵抗性)があげられている。脂肪細胞では, 脂肪の分解を促進し脂肪酸の肝への輸送を増大させるが, 一方肝臓では, 脂肪酸の生成を促進, 酸化を阻害し, 脂肪肝が助長される¹⁴⁾。この機序は, インスリンが直接腹腔内へ投与された場合, 肝表面下肝細胞に脂肪が沈着する事実からも説明されている¹⁵⁾。

非アルコール性脂肪性肝炎の臨床像及び肝組織像は, 肥満, 糖尿病, 高脂血症を伴い, 大脂肪滴型脂肪肝, 脂肪性肝炎, 肝線維化, 肝硬変を認めることがあると

図3：症例2の肝生検組織像(HE染色, ×100)

図4：症例2の肝生検組織像(銀染色, ×100)

図5：症例2の臨床経過

要約される¹⁻⁶⁾。病因は不明であるが、脂質過酸化障害¹⁶⁻¹⁸⁾、門脈血中エンドトキシン¹⁹⁾、遺伝要因説²⁰⁾があげられ、各因子の複合病因説が考えられている。しかし、脂肪肝は必ずしも脂肪性肝炎へ発展しないことから、脂肪性肝炎の成立にはその他の因子が必要であることが示唆され^{14,21)}、その一つとして、糖尿病があげられている。

糖尿病では肝細胞内ケトン体あるいは遊離脂肪酸の増加が起こるが、非アルコール性脂肪性肝炎では、これらを介するフリーラジカルの産生、続く細胞膜脂質過酸化により、肝細胞壊死あるいはミトコンドリアの障害がもたらされると共に星細胞が活性化されると考えられている¹⁴⁾。成人での糖尿病合併例と非合併例の肝組織学的検討では、前者では高度な脂肪肝・線維化が観察されている²²⁾。小児での報告は限られているが、糖尿病を合併した肝硬変の1例が報告されている⁹⁾。我々の2症例中1例(症例2)に境界型糖尿病が観察された

が、正常型例(症例1)と比較すると、脂肪沈着は軽度であったが、その他の組織学的所見は同程度であった。

肝線維化は多様な病因による慢性肝障害に対する共通の反応であり、活性化された星細胞がその中心的役割を果たしていると考えられている。星細胞の活性化には、過酸化脂質の産生を伴う肝細胞壊死が関連しているものと考えられているが、このほか、Kupffer細胞あるいは好中球、血管内皮細胞、肝細胞から放出されている各種サイトカインを介して、星細胞の増殖、線維化の進展が起これと考えられている²³⁾。

一方肥満者では、高レプチン血症が認められる。レプチンは肥満関連蛋白として注目されているが、インスリンの分泌、組織でのインスリン感受性を調節していることから、インスリン抵抗性に関与している可能性が指摘されている。レプチンは、高インスリン血症あるいは肝細胞内インスリンシグナル系の異常を介して細胞内脂肪酸の増加を促進し、脂肪肝の成立に関与

していると考えられている¹⁴⁾。さらにレプチンは脂肪性肝炎への進展にも関与している可能性が指摘されている。レプチンはマクロファージの活性化、エンドトキシンに対するマクロファージの各種サイトカイン(TNF α , IL-6, IL-12)分泌を促進する。これらのサイトカインが炎症反応を誘導することから、レプチンはエンドトキシンへの感受性を高め、脂肪性肝炎発症機序に関与しているものと考えられている。さらに、活性化した星細胞が局在性にレプチンを放出、炎症反応を誘導し、脂肪性肝炎さらに肝線維化が進行する可能性が指摘されている¹⁴⁾。我々の2症例の血清レプチン値は高値を示した。今後の脂肪肝あるいは脂肪性肝炎におけるレプチン動態の解析は、非アルコール性脂肪性肝炎の成因、臨床診断、治療の領域に有用な情報を与えるものと期待される。

成人期非アルコール性脂肪性肝炎の肝組織像は進行することは少ないと考えられていたが^{5,24)}、Shethらは約40%の症例に進行が認められると報告し²⁵⁾、進行性肝臓病変は重要な問題として残されている。Noguchiらは内外から報告された小児期非アルコール性脂肪性肝炎40例の組織像を検討し、脂肪肝45.0%、脂肪性肝炎22.5%、脂肪性線維症30.0%、脂肪性肝硬変2.5%と報告している¹¹⁾。その後、Baldridgeらは小児期非アルコール性脂肪性肝炎14例について検討し、全例に門脈域の肝線維化を認め、しかも大部分の症例で門脈間線維性架橋、中心静脈—門脈線維性架橋、中心静脈硬化像あるいは中心静脈周辺細胞、Disse腔から進展する類洞周囲線維化のいずれかの所見が認められたと報告している⁷⁾。小児期あるいは思春期非アルコール性脂肪性肝炎症例の長期予後の検討は、重要な課題である。

肥満に伴う脂肪肝に合併する高トランスアミナーゼ血症の正常化は、5—10%の体重減少が必要とされているが^{26,27)}、現実には、肥満児に対する食事・運動療法には限界があり、減量が得られることは難しい。しかし、小児期・思春期には生理的な身長増加が得られること、食事・運動療法の部分的効果と相乗することにより、5%未満の体重減少、時には5%以上の体重増加が認められる症例でも血清トランスアミナーゼ値の改善あるいは正常化が得られることがある²⁸⁾。我々の症例2は、BMIは不変にもかかわらず、体脂肪率およびV/S比の改善とともに肝機能は正常化したことから、脂肪肝の改善が得られたと推定される。

非アルコール性脂肪肝あるいは脂肪性肝炎に認められる大脂肪滴を主とした脂肪沈着パターンは、小葉中

心性であることが一般的とされている²²⁾。高インスリン血症を合併しない症例1では、この典型像が観察された。しかし、高インスリン血症を合併した症例2では、門脈域周辺部に脂肪滴の沈着が観察され、脂肪肝成立の機序が異なる可能性を示唆している。アルコール性肝炎では、フリーラジカルの発生源であるP450 2E1 (CYP2 E1) 活性の誘導は小葉 zone 3 で始まり、zone 2 から zone 1 へ進展する。非アルコール性脂肪性肝炎(特に肥満・糖尿病合併例)でもこの活性誘導が観察される¹⁸⁾。以上より、一般的には脂肪沈着は小葉中心性で始まり、進行と共に門脈周辺部への脂肪沈着が時に観察されるが²²⁾、その機序に関しての記載はない。この門脈域周辺の脂肪沈着パターンが進行性肝臓病変と関連することから、高インスリン血症あるいは高レプチン血症と相関する可能性が示唆される。門脈域周辺部の zone 1 肝細胞は、小葉中心部の肝細胞に比較し、より高濃度のインスリンあるいはレプチンの灌流を受け、その結果、脂肪沈着が助長される可能性がある。我々が経験した高インスリン・レプチン血症を伴う耐糖能境界型例で観察された門脈周辺部への脂肪沈着はこの推論を示唆するが、今後の症例集積と解析が結論のために必要である。

文 献

- 1) Adler M, Schaffner F: Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 67: 811—816, 1979
- 2) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107: 1103—1109, 1994
- 3) Diehl A, Goodman Z, Ishak K: Alcoholic liver disease in nonalcoholics. *Gastroenterology* 95: 1056—1062, 1988
- 4) Lee RG: Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 20: 594—598, 1989
- 5) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434—438, 1980
- 6) Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al: The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11: 74—80,

1990

- 7) Balldridge AD, Perez Atayde AR, Graeme Cook F, et al : Idiopathic steatohepatitis in childhood : a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 127 : 700—704, 1995
 - 8) 藤沢知雄, 植村 均, 乾あやの, 他 : 健康肥満児と脂肪肝児の臨床的比較. *日本小児栄養消化器病学会雑誌* 2 : 42—47, 1988
 - 9) Kinugasa A, Tsunamoto K, Furukawa N, et al : Fatty liver and its fibrous changes found in simple obesity of children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 3 : 408—414, 1984
 - 10) Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, et al : Steatohepatitis in obese children : a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 78 : 374—377, 1983
 - 11) Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, et al : The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 37 : 621—625, 1995
 - 12) Kulaylat NA, Narchi HH, Baalbaki SA, et al : Generalized lipodystrophy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 152 : 405—406, 1998
 - 13) 長石純一, 花木啓一, 佃 宗紀, 他 : 小児期の血中 leptin 値と体脂肪量(第18回日本肥満学会抄録). *肥満研究* 3(suppl) : 117, 1997
 - 14) Kaplan LM : Viewpoints in digestive diseases : Leptin, obesity, and liver disease. *Gastroenterology* 115 : 997—1001, 1998
 - 15) Wanless IR, Bargman JM, Oreopoulos DG, et al : Subcapsular steatonecrosis in response to peritoneal insulin delivery. *Modern Pathol* 2 : 69—74, 1989
 - 16) Letteron P, Fromenty B, Terris B, et al : Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice. *J Hepatol* 24 : 200—208, 1996
 - 17) Weltman MD, Farrell GC and Liddle C : Increased hepatocyte CYP2E1 expression in a rat nutritional model of hepatic steatosis with inflammation. *Gastroenterology* 111 : 1645—1653, 1996
 - 18) Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al : Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 27 : 128—133, 1998
 - 19) Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, et al : Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury : implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94 : 2557—2562, 1997
 - 20) Grove J, Daly AK, Bassendine MF, et al : Association of a tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 26 : 143—146, 1997
 - 21) Day CP, James OFW : Steatohepatitis : A tale of two "hits"? *Gastroenterology* 114 : 842—845, 1998
 - 22) Manes JL, Taylor HB, Starkloff GB : Relationship between hepatic morphology and clinical and biochemical findings in morbidly obese patients. *J Clin Path* 26 : 776—783, 1973
 - 23) Friedman SL : The cellular basis of hepatic fibrosis. *N Engl J Med* 328 : 1828—1835, 1993
 - 24) Teli MR, James OF, Burt AD, et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver : a follow-up study. *Hepatology* 22 : 1714—1719, 1995
 - 25) Sheth SG, Gordon FD, Chopra S : Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 126 : 137—145, 1997
 - 26) Palmer M and Schaffner F : Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 99 : 1408—1413, 1990
 - 27) Vajro P, Fontanella A, Perna C, et al : Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 125 : 239—241, 1994
 - 28) Tazawa Y, Noguchi H, Nishinomiya F, et al : Effect of weight changes on serum transaminase activities in obese children. *Acta Paediatr* 38 : 210—214, 1996
-