成長ホルモンから見た 脂肪肝/NASHの病態と治療応用

高橋 裕

要 旨

非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) は単純性脂肪肝に、炎症、細胞障害、線維化が加わり、予後不良の進行性疾患である。その成因として、内臓肥満に伴うインスリン抵抗性、脂質異常症、アディポカイン異常、酸化ストレス亢進、ミトコンドリア機能低下、小腸からのエンドトキシン等の複数の要因の集積によって進行するmultiple hit theoryが提唱されている。最近、NASHの成因の一部として内分泌異常が注目されている。中でも成長ホルモン (growth hormone : GH)-IGF (insulin-like growth factor)-1系が重要な役割を果たすことが明らかになった。成人GH分泌不全症においては脂肪肝/NASHの合併頻度が増加し、GH補充療法によって改善する。GHは肝細胞における脂肪合成を抑制するが、IGF-1の新たな作用として、IGF-1が線維化促進の鍵となる肝星細胞の細胞老化を誘導することによって線維化を改善することが明らかになった。IGF-1は動物モデルにおける一般のNASH、肝硬変を改善することから、臨床応用が期待されている。

〔日内会誌 106 : 2254~2258, 2017〕

Key words 非アルコール性脂肪肝炎, 成長ホルモン, IGF-1, 細胞老化

1. 非アルコール性脂肪肝炎(NASH)とは

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、アルコール多飲がない (エタノール換算で男性 30 g/日、女性 20 g/日未満) にもかかわらず、組織所見や画像所見で脂肪肝を認める疾患である。NAFLDは非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver : NAFL) と非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) に分類される。NASHは、脂肪滴の沈着 (steatosis) に加えて、脂肪変性、炎症、肝細胞障害 (風船様変性) が加わった病態であり、線維化と共に進展していく。診断には肝生検による組織学的診断が必要である。NASHの20~50%は進行性であり、肝硬変、

肝癌に進展し得ることから、治療の進歩によってウイルス性肝炎が減少している日本においてもNASHの重要性が増加している¹⁾。

NASHはメタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられている。内臓肥満、糖尿病に伴うインスリン抵抗性²⁾や酸化ストレス、レプチンやアディポネクチン等のアディポカインの分泌異常、PNPLA3やTM6-SF2遺伝子多型等の遺伝的背景が発症・進展に関与している。NAFLからNASHへの進展機序として、肥満、インスリン抵抗性がfirst hitとなり、酸化ストレス亢進、アディポカイン異常、エンドトキシン等が加わって炎症が起こり、肝臓星細胞の活性化と共に線維化が進展していくという、いわゆるmultiple hit theoryが広く支持され、受け入れ

神戸大学大学院医学研究科糖尿病内分泌内科学

The Cutting-edge of Medicine ; Growth hormone and nonalcoholic fatty liver disease : pathophysiology and therapeutic application.
Yutaka Takahashi : Division of Diabetes and Endocrinology, Kobe University Graduate School of Medicine, Japan.

られている³⁾。

2. 内分泌疾患とNASHの関わり

NASH発症に最も一般的に関わっているのは、肥満、特に内臓肥満とそれに伴うインスリン抵抗性である。それ以外にも代謝調節に関わるさまざまなホルモンの分泌異常が関わっていることが明らかになってきた。甲状腺ホルモンは、代謝及びエネルギー調節に重要だが、甲状腺機能低下症ではNAFLDのリスクが高い⁴⁾。コルチゾール過剰を来すCushing症候群では20%にNAFLDを認めたという報告がある⁵⁾。また、副腎から分泌されるDHEA (dehydroepiandrosterone) はNAFLDの線維化に伴い低下する^{6,7)}。排卵障害、高アンドロジェン血症を来す多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome: PCOS) においてもNAFLD合併が多く、NAFLD患者においてもPCOSが多いことが報告されている⁸⁾が、これはインスリン抵抗性や肥満による二次的な効果の可能性も考えられている。最近、GH-IGF-1系と脂肪肝/NASHの関連が注目されている。特に、成人GH分泌不全症において脂肪肝/NASHが高頻度に合併することが明らかになってきた。

3. 成人GH分泌不全症とは

成人GH分泌不全症は、成人においてGH分泌不全によって引き起こされる代謝異常、QOL (quality of life) の低下、予後の悪化を来す疾患である。自覚症状として易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下、身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、体脂肪 (内臓脂肪) の増加、ウエスト/ヒップ比の増加、除脂肪体重の低下、骨量低下、筋力低下を認める。特に内臓脂肪の増加はメタボリックシンドロームと類似の病態を引き起こし、心血管病変の増加に伴い、死亡率は

1.7~2.5倍で生命予後が悪い。本邦において、成人GH分泌不全症に対するGH補充療法は2006年4月に認可され、積極的に使用されている。効果として明らかなのは、体組成 (脂肪特に内臓脂肪の減少と除脂肪体重の増加) 及びQOLの改善であるが、近年、生命予後の改善を示唆する報告がなされている。

4. GH分泌不全と脂肪肝/NASH

以前より、成人GH分泌不全症におけるNAFLDの頻度の増加が示唆されていたが⁹⁾、その病態や正確な頻度については明らかではなかった。我々は、成人GH分泌不全症にNASHが合併し、GH治療によって劇的な改善を認めた症例を経験し¹⁰⁾、さらに、66例の成人GH分泌不全症を対象とした臨床研究を行った¹¹⁾。NAFLDの頻度については年齢、性別、BMI (body mass index) をマッチさせた83名の健常コントロールと比較した。成人GH分泌不全症群でNAFLDと診断されたのは77%であり、コントロールの12%に対し、その頻度が6.4倍に増加していた。この結果は、成人GH分泌不全症が肥満と独立してNAFLD発症と関連している可能性を示唆している。肝生検は16例で施行し、そのうち14例においてNASHと診断された。すなわち、成人GH分泌不全症群全体の中で少なくとも21%がNASHであり、一般人口で報告されている1~3%に比較し明らかに高頻度であった。残りの2例においても、1例で肝線維化、1例で炎症所見を認めた。さらに、成人GH分泌不全症の19例にGH補充療法を行ったところ、肝機能、線維化のマーカーである4型コラーゲンが有意に低下した。また、治療前後で肝生検を行った5例における組織の変化をNAFLD activity scoreで定量したところ、脂肪沈着、線維化の指標が有意に改善していた¹¹⁾。さらに、長期の解析によって、GH補充療法のこれらの効果が少なくとも2年間に亘って持続することが明らかになった¹²⁾。ま

てきたが、これらのことから、肝臓もGH、IGF-1の重要な標的臓器の1つであることが明らかとなった^{20, 26)}。

6. 一般の脂肪肝/NASHにおけるGH/IGF-1の意義と臨床応用

これまでのエビデンスは主に成人GH分泌不全症におけるものだが、最近、一般のNAFLDにおいても、生理的なGH-IGF-1系の低下がその発症・進展に関わることが示唆されている。一般男性においては、血中GH濃度低下がNAFLD発症と関連している²²⁾。NAFLD患者においては、血中IGF濃度が低下^{23, 24)}しており、肝臓における炎症・線維化重症度と関連している^{25, 26)}。肝臓では血中IGF-1の約80%が産生されるが、これらの結果はNAFLDによってIGF-1産生が低下することが炎症、線維化を増悪させ、さらに産生能も低下するという悪循環の存在を示唆している。また、もし生理的なGH-IGF-1系の低下が一般のNAFLD進展に関与しているのであれば、GH/IGF-1が治療に応用できる可能性がある。最近、我々は、一般のNASHモデル、肝硬変モデル動物にIGF-1の投与が劇的に効果を示すことを

見出した¹⁸⁾。NASHの組織所見を改善する治療薬として、ピオグリタゾン、ビタミンE等が報告されているが、線維化改善効果は十分ではない。IGF-1は、これまでの薬剤とは異なり、直接星細胞に作用し強い線維化改善効果があることから、今後の臨床応用が期待される。

おわりに

GH、IGF-1が低下した成人GH分泌不全症にNASHを合併した1症例の解析からGH-IGF-1系が肝臓における代謝や炎症、線維化の調節、NAFLD発症防止に深く関わっていること、IGF-1がNASH、肝硬変の治療に応用可能であることが明らかになってきた。肝臓は最大の代謝臓器であると共に、さまざまなホルモンを産生し、且つ標的となる臓器であり、肝疾患の病態を理解するうえで内分泌学的視点の重要性が示唆されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：高橋 裕；講演料（日本イーライリリー、ノバルティス、ファイザー）、研究費・助成金（日本イーライリリー）、寄附金（帝人ファーマ）

文献

- 1) Hashimoto E, Tokushige K : Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 46 (Suppl 1) : 63–69, 2011.
- 2) Smith BW, Adams LA : Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus : pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 7 : 456–465, 2011.
- 3) Smith BW, Adams LA : Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 48 : 97–113, 2011.
- 4) Loria P, et al : Endocrine and liver interaction : the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 6 : 236–247, 2009.
- 5) Rockall AG, et al : Hepatic steatosis in Cushing's syndrome : a radiological assessment using computed tomography. *Eur J Endocrinol* 149 : 543–548, 2003.
- 6) Sumida Y, et al : Lower circulating levels of dehydroepiandrosterone, independent of insulin resistance, is an important determinant of severity of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients. *Hepatol Res* 40 : 901–910, 2010.
- 7) Charlton M, et al : Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 47 : 484–492, 2008.
- 8) Baranova A, et al : Systematic review : association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 33 : 801–814, 2011.
- 9) Ichikawa T, et al : Non-alcoholic steatohepatitis and hepatic steatosis in patients with adult onset growth hormone deficiency. *Gut* 52 : 914, 2003.
- 10) Takahashi Y, et al : Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology* 132 : 938–943, 2007.
- 11) Nishizawa H, et al : Nonalcoholic fatty liver disease in adult hypopituitary patients with GH deficiency and the impact of GH replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 167 : 67–74, 2012.
- 12) Matsumoto R, et al : Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 24 : 174–179, 2014.
- 13) Adams LA, et al : Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 39 : 909–914, 2004.
- 14) Fan Y, et al : Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem* 284 : 19937–19944, 2009.
- 15) Sos BC, et al : Abrogation of growth hormone secretion rescues fatty liver in mice with hepatocyte-specific deletion of JAK2. *J Clin Invest* 121 : 1412–1423, 2011.
- 16) Cui Y, et al : Loss of signal transducer and activator of transcription 5 leads to hepatosteatosis and impaired liver regeneration. *Hepatology* 46 : 504–513, 2007.
- 17) Nishizawa H, et al : GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model. *Biochem Biophys Res Commun* 423 : 295–300, 2012.
- 18) Nishizawa H, et al : IGF-I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53-dependent manner. *Sci Rep* 6 : 34605, 2016.
- 19) Cordoba-Chacon J, et al : Growth Hormone Inhibits Hepatic De Novo Lipogenesis in Adult Mice. *Diabetes* 64 : 3093–3103, 2015.
- 20) Takahashi Y : Essential roles of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-I (IGF-I) in the liver. *Endocr J* 59 : 955–962, 2012.
- 21) Takahashi Y : The Role of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor-I in the Liver. *Int J Mol Sci* 18 : E1447, 2017.
- 22) Lonardo A, et al : Growth hormone plasma levels in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 97 : 1071–1072, 2002.
- 23) Arturi F, et al : Nonalcoholic fatty liver disease is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor-I. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : E1640–1644, 2011.
- 24) Fusco A, et al : Nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased GHBP and reduced GH/IGF-I levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 77 : 531–536, 2012.
- 25) Hribal ML, et al : Insulin-like growth factor-I, inflammatory proteins, and fibrosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : E304–308, 2013.
- 26) Sumida Y, et al : Lower levels of insulin-like growth factor-1 standard deviation score are associated with histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 45 : 771–781, 2015.