



特集

本当は怖い 脂肪肝

成人健診受診者の約3割に見つかる非アルコール性の脂肪肝。これを放置すると、致死率が高い脂肪肝由来の肝硬変に進展することが分かってきた。さらに、脂肪肝から肝臓に至ることもある。改善可能な脂肪肝のうちに拾い上げることが重要だ。
(増谷 彩)

脂肪肝から肝硬変・肝臓がんが発病 要注意は糖尿病の合併例

近隣のかかりつけ医から「急に吐血した」と胃潰瘍疑いで糖尿病の女性患者が紹介された。上部消化管内視鏡検査を実施したところ、肝硬変による食道静脈瘤からの出血と判明。紹介元のプライマリ・ケア医はその患者を30年ほど診てきたが、自覚症状が全くなかったために、医師も患者も気が付かないまま肝硬変に至っていた――。

これは、脂肪肝に由来する肝硬変の典型的な発見のされ方だ。このケースを経験した横浜市立大学肝胆膵消化器病学主任教授の中島淳氏は「プライマリ・ケア医が20年、30年と糖尿病の経過を診ていながら、肝硬変や肝臓に

進展した段階で初めて送られてくるケースが多い」と残念がる。

国民病となった脂肪肝

大阪府済生会吹田病院（吹田市）名誉院長の岡上武氏も、「プライマリ・ケア医は、ウイルス性の肝炎に比べ、脂肪肝への関心が薄いと感じている。たかが脂肪肝、糖尿病患者であれば脂肪肝になるのは当然、といった感覚で捉えている。しかし、その認識は間違っていると訴えたい」と言う。

脂肪肝はアルコール性と非アルコール性に大別される。肥満、糖尿病などの生活習慣病が原因で生じる

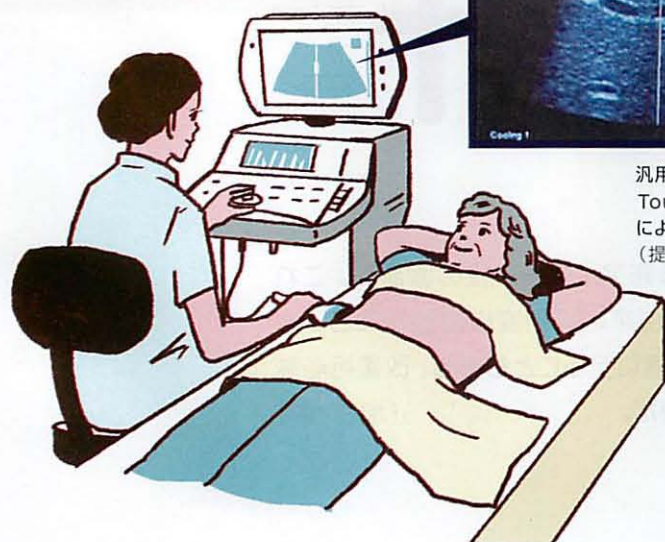


「特に糖尿病患者は、肝線維化を評価できる施設で定期的にフォローすべき」と話す横浜市立大の中島淳氏。

脂肪肝を、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と呼ぶ。NAFLDは近年患者が増えており、ひそかに国民病となっている。2012年の報告では、国内の成人健診受診者におけるNAFLDの有病率は約3割（29.7%）。男性に限ると41.0%とさらに頻度が高い（Eguchi Y, et al. J Gastroenterol.2012;47:586-95.）。C型肝炎などウイルス性の肝疾患が減少し、今後はNAFLD由来の肝硬変や肝臓がんが、割合・絶対数ともに増加すると専門家は予想する。

NAFLDは病理組織学的に単純性脂肪肝（NAFL）と非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に分類される。前者の多くは予後良好だが、後者は肝臓の線維化の進展が速く、肝硬変や肝臓がんに移行する例が多いと考えられている。ただし、このような分類は肝線維化の測定が困難だったところに、特に介入が必要な脂肪肝患者を拾い上げる目的もあり登場したもの。肝線維化の程度をバイオマーカーや超音波画像所見などで測定できるようになってきた近年では、肝線維化の程度により介入の要否を検討

危険な脂肪肝の拾い上げに
超音波検査が活躍



汎用の超音波機器「Virtual Touch Quantification」による肝硬度の測定
（提供：兵庫医大の飯島氏）

危険な脂肪肝は肝線維化の程度で見極める

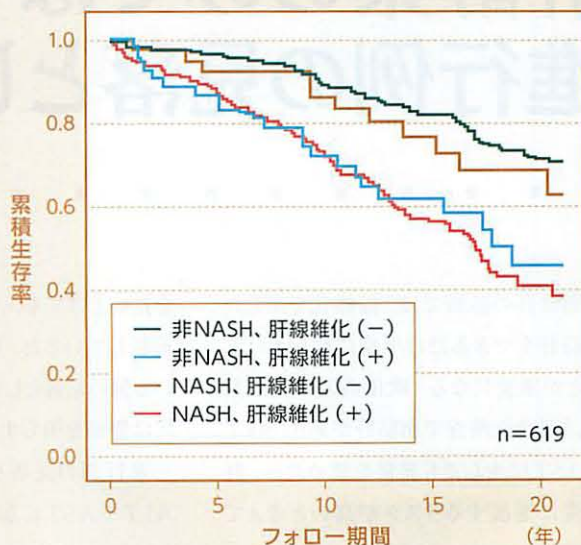
いわゆる非アルコール性の脂肪肝であるNAFLDのうち非アルコール性脂肪肝炎（NASH）は肝硬変、肝臓に進展する例が多いため、積極的に介入することが推奨されている。

しかし、脂肪肝の予後を決める因子として重要なのは、肝臓の線維化の程度だという考え方が広まってきている。このように流れが変わってきたきっかけは、NAFLD患者を19年間観察した後ろ向き研究で、NASHか否かにかかわらず、線維化がある患者は線維化のない患者に比べて生存期間が短いと報告されたことだ（図A）。また、線維化の程度を表すBrunt分類のステージ（0～4）が高いほど、ステージ0（線維化なし）の患者に比べて死亡や肝臓移植のリスクが高くなることも示された。つまり、脂肪肝の予後を改善するには、病態によらず線維化の改善が重要ということだ。

「これまでは、脂肪肝のうちNASHのような悪性の脂肪肝を早く見つけて進行を抑制する介入をしようといわれていたが、今は、脂肪肝に線維化があれば改善すべしというのが専門家の共通認識になってきた」。横浜市立大学の中島淳氏は、脂肪肝診療のトレンドをこう語る。

また同研究では、死亡や肝臓移植のリスク因子として、現在の喫煙（ハザード比2.62、95%信頼区間1.67-4.10）、糖尿病（同1.61、1.13-2.30）なども示されている。これまでの研究でも、喫煙による酸化ストレスの亢進が、肝線維化の進展に関与するといわれてきた。糖尿病患者同様、脂肪肝を有する喫煙者では、禁煙指導と併せて定期的に肝線維化を評価したい。

図A NAFLDの予後規定因子



（出典：Angulo P, et al. Gastroenterology. 2015;149:389-97.）

現在、NASHの診断には侵襲が高くサンプリングエラーなどの課題もある肝生検による病理学的診断が推奨されているが、肝線維化を画像検査やバイオマーカーなど、非侵襲的に測定する手段が登場してきている。測定の簡便さなども手伝って、今後はNASHか否かではなく、肝線維化の程度によって脂肪肝への介入の必要性を判断することになりそうだ。

し得る（別掲記事）。

肝線維化が進行するリスク因子としては、体重増加や糖尿病、インスリン抵抗性が一般に知られている。脂肪肝は健診の腹部超音波検査やCT検査で高率に検出されるため珍しい疾患ではないが、糖尿病合併患者では肝線維化の進展が特に速く、冒頭の症例のように重度の肝硬変になってから見つかりかねない。

肝線維化が進んだ糖尿病患者は、肝硬変だけでなく肝臓を発症するリスクも高い。日本糖尿病学会と日本癌学会が2013年に発表した「糖尿病と癌に関

する委員会報告」では、糖尿病患者の肝臓リスクは非糖尿病患者の1.97倍であることが示されている。さらに、インスリン抵抗性や高インスリン血症が肝臓の発症を促進している可能性も示唆されている。

九州大学病態制御内科学教授の小川佳宏氏は、「糖尿病患者を診ている



「脂肪肝を『たかが脂肪肝』といった感覚で捉えるのは間違っている」と指摘する大阪府済生会吹田病院の岡上武氏。

のであれば、3大合併症の糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病神経障害に加えて脂肪肝の進展にも注意し、早期発見するよう心掛けるべき」と力説する。中島氏も、「糖尿病網膜症を危惧して糖尿病患者を時々眼科でフォローしてもらおうと同じように、糖尿病患者の肝臓は時々消化器内科でフォローさせてほしい。そうすることで、気が付かないまま肝硬変や肝臓を発症する患者を減らせる」と要望する。

次ページからは、肝線維化の進展が速い危険な脂肪肝を早期に発見・介入するためのポイントを紹介する。



診断編

肝酵素のみでは 進行例の見落としも



「進行した症例を見落とさないためにエラストグラフィを行うとよい」と話す高知大の西原利治氏。

脂肪肝の診断では、線維化を来した脂肪肝をできるだけ早期に拾い上げることが重要になる。吹田病院の岡上氏は、「超音波検査で脂肪肝があり、ALTやASTに少しでも異常を認めたら、肝硬変に進展するリスクが高いと考えてこまめにフォローしてほしい」と話す。

ALTとASTだけでは見落とす

ただし、脂肪肝はウイルス性肝炎に比べてALTやASTの上昇程度が軽く、多くは80~160 IU/L以下であることに注意が必要だ。

ウイルスが原因の場合、慢性肝炎の状態であれば100 IU/L以上を示し、急性増悪時には数百に達することもある。しかし、「NASHでは急性増悪を起こすことはなく、ASTやALTが200 IU/L以上を示す例は少ない」と岡上氏は説明する。そのため、患者も医師もさほど気にせず、放置してしまうことがあるという。

さらに、肝臓の線維化が進行して正常な肝細胞が少なくなると、ALTやASTの値はむしろ低下する。ウイルス性慢性肝炎は、肝硬変に進展するとほとんどの症例でAST、ALTは高くても80 IU/L程度と軽度高値となるが、脂肪肝由来の肝硬変ではAST、ALTが正常値に入ってくることが多い。そのため、「せっかく超音波検査で脂肪肝患者

を拾い上げても、ALTやASTばかりを重視していると、肝線維化が進展している例の見落としが起り得る」と岡上氏は警鐘を鳴らす。

進行例の見落としを回避するには、ALTやASTに加えて、血小板数もきちんとチェックしたい。「B型やC型肝炎ウイルスによる肝硬変では血小板数は10万/ μ L以下まで下がるが多いが、脂肪肝に由来する場合は15万/ μ L程度でも肝硬変になっていることが多い。血小板数が18万/ μ L以下に下がっている脂肪肝患者を見たら線維化の進展を疑い、すぐに専門医に紹介すべきだ」（岡上氏）。

肝線維化を非侵襲的に測定

紹介患者を専門医が診療する際は、肝線維化の程度、炎症の程度や脂肪蓄積の程度などを評価する。肝線維化を確認するには、肝生検を実施するのがゴールドスタンダードだ。

しかし、肝生検は採取した組織の部位によって結果がばらつくサンプリングエラーや、出血などの重篤な合併症を引き起こす恐れがあり、頻繁には行えない。

そのため近年、超音波やMRIを用いて肝組織の硬度を測定し、線維化の程度を非侵襲的に評価する検査「エラストグラフィ」の有用性が肝臓の専門家

の中で認められ、機器も複数登場している。現在、唯一保険が適用されている機器の「フィブロスキャン」は、肝線維化に加え、脂肪蓄積の程度も測定できる。

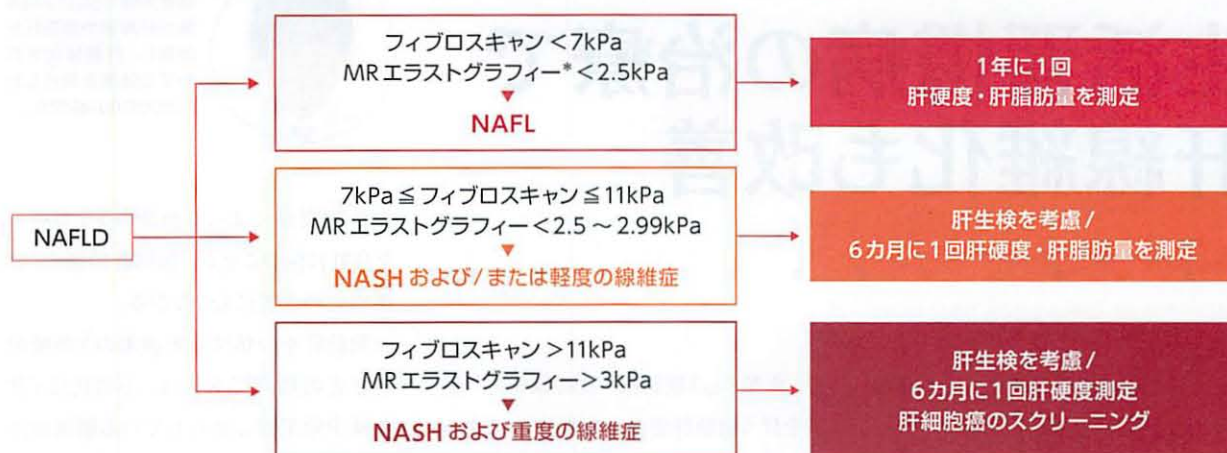
「脂肪肝を有する糖尿病患者であれば、まずは一度、肝硬度を測定できる施設に送ってほしい。その結果から肝線維化の進展の速さを予測した上で、フォローする頻度や肝生検の検討をすべき」と、中島氏は語る。

同氏は、フィブロスキャンやMRIを用いたリスク評価を提案している（図1）。フィブロスキャンの数値で7kPa未満であれば、線維化の進行が遅い脂肪肝と考えて1年に1回肝硬度と肝脂肪量を測定する。7kPa以上11kPa以下であれば線維化の進行が速い脂肪肝か、既に軽度の線維化がある可能性を考えて、6カ月に1回肝硬度と肝脂肪量を測定することを推奨する。

岡上氏も、自施設でフィブロスキャンによる評価を行い、14kPaを超えていた場合は肝硬変のリスクが高いと考え、その旨と紹介患者の測定値を紹介元と共有している。「生活指導や合併する生活習慣病の治療はプライマリ・ケア医にお願いし、肝臓のことは我々専門医がフォローするという病診連携を行っている」（岡上氏）。

肝線維化は、適切な介入により改善する。ただし自覚症状がないため、画像やバイオマーカーなどの客観的な指標の下で「前回より改善している」「悪化している」と患者に説明できれば、生活

図1 中島氏によるNAFLDのリスク評価案



* MR エラストグラフィー：MRI で体内組織の弾性を画像化する技術

習慣を改善したり、合併する生活習慣病の治療に積極的に取り組む動機付けにもなる。

そこで、中島氏は「超音波エラストグラフィーなどによる非侵襲的な肝硬度の測定結果に、血清線維化マーカーを組み合わせている」と言う。高知大学消化器内科教授の西原利治氏も、「肝線維化の進展具合を画像検査で見る場合、バイオマーカーなどと組み合わせると精度を高めるとよい」と話す。

岡上氏は、「最近、肝生検よりも見落としが少ない4型コラーゲン7Sなどの血清線維化マーカーを用いることが増えてきている」と語る。進行した症例の肝線維化の程度を予測する指標としては他に、年齢、AST、ALT、血小板数の4指標から簡便に算出できる「FIB4 index」など、有用性が高いスコアリン

グ手法も登場し、非侵襲的な肝線維化予測指標の選択肢が充実してきている(表1)。

画像検査は普及へあと一歩

フィブロスキャンに加えて、汎用の超音波検査の脂肪肝への応用ももう一歩のところまで来ている。汎用超音波画像診断装置でも、様々な臓器の硬度を測定できる超音波エラストグラフィーの機能を搭載したものが複数発売されており、乳腺や前立腺、甲状腺の腫瘍スクリーニングなどへの有用性が示されているのだ。

2016年度の診療報酬改定では、汎用の超音波装置を用いた超音波エラストグラフィーが保険適用(200点)となった。ただし、付記事項で使用すべき機器とされている「汎用超音波画像診断



「肝線維化進行例をきちんと拾い上げ、脂肪肝の改善を試みてほしい」と語る兵庫医科大学病院の飯島尋子氏。

装置のうち、使用目的、効能または効果として、肝臓の硬さについて、非侵襲的に計測するものとして薬事承認または認証を得ているもの」が存在しないため、現時点では診療報酬を請求できない状態となっていた。

この問題を解決すべく、複数の汎用の超音波装置で「肝硬度を非侵襲的に計測する機能」の薬事承認が申請されている。承認されれば、既に施設に導入されている装置で肝硬度を測定できる医療機関が増えそうだ。

日本超音波医学会は現在、「汎用超音波画像診断装置による脂肪肝の診断基準を作成中」(兵庫医科大学病院超音波センター長の飯島尋子氏)だ。診断基準が整えば、これまでフィブロスキャンを有する専門医療機関に限られていた肝線維化の評価が、より身近なものになると期待される。

表1 ステージ3以上の線維化進行例の鑑別に有用なFIB4 index

FIB4 index 年齢(歳)×AST(IU/L)/(血小板数[万/μL]×√ALT[IU/L])

カットオフ値 1.30以上で、ステージ3以上の線維化を感度74%、特異度71%で検出。2.67以上では感度33%、特異度98%。(日本消化器病学会「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」より一部改変)



治療編

生活習慣病の治療で肝線維化も改善



動物実験でSGLT2阻害薬が肝障害や脂肪肝を改善し、肝線維化を抑制する効果を報告した九州大の小川佳宏氏。

脂肪肝治療の基本は、食生活や運動といった生活習慣の改善だ。非アルコール性の脂肪肝は7割以上が肥満を伴うため、現在、脂肪肝の治療法として最も高いエビデンスがあるのは、食事療法や運動療法による減量となっている。

日本消化器病学会が2014年に発行した『NAFLD/NASH診療ガイドライン2014』では、「肥満があれば7%の減量」を推奨しており、減量をエビデンスレベルAの治療法に位置付けている(図2)。

減量は生活習慣の改善で

減量が治療法として認められたのは、食事療法や運動療法の組み合わせにより、体重が7%以上減少したNASH群で、NASHの病理学的診断基準となる脂肪肝や炎症性細胞浸潤、肝細胞の風船様変性といった項目が有意に改善したという報告があるためだ(Promrat K, et al. Hepatology 2010;51:121-9)。

摂取過剰が脂肪肝の発症や進展のリスクになると想定される因子として、総カロリー、糖質(炭水化物)、ソフトドリンク(糖質、果糖)、肉類、脂質(特に飽和脂肪酸、 ω 6脂肪酸、コレステロール)が挙げられている。

反対に、摂取不足が脂肪肝の発症や進展のリスク因子と想定されているの

は、魚類、 ω 3脂肪酸、食物繊維だ。肥満を伴う脂肪肝患者に食事療法で介入する際には、炭水化物のエネルギー比率を50~60%、脂質のエネルギー比率を20~25%と制限した低カロリー食が用いられることが多い。

肥満を伴う脂肪肝患者への運動療法単独の効果としては、1回当たり30分程度の有酸素運動を週4回、12週間継続すれば、体重減少を伴わなくても脂肪肝が改善することが示されている(van der Heijden GJ, et al. Obesity 2010; 18: 384-90)。

食事療法や運動療法による脂肪肝の改善は、肝線維化の進行も抑制する。さらに近年、肝線維化の改善もある程度期待できるという報告が見られるようになっている。

生活習慣病なら薬物療法も

薬物療法としては、現在NAFLDやNASHに適応を有する薬剤はない。ただし、生活習慣病治療薬の中には、NASHの改善や肝線維化の改善に効果が示されているものがある。そのため、生活習慣病を合併する場合には、積極的に薬物療法を考慮することが推奨されている。

例えば糖尿病患者の場合、HbA1cの増減と肝線維化の程度が相関することが分かっているため、生活習慣の改善

や薬物療法によって血糖コントロールを良好に保つことが、脂肪肝に加え、肝線維化の改善にもつながる。

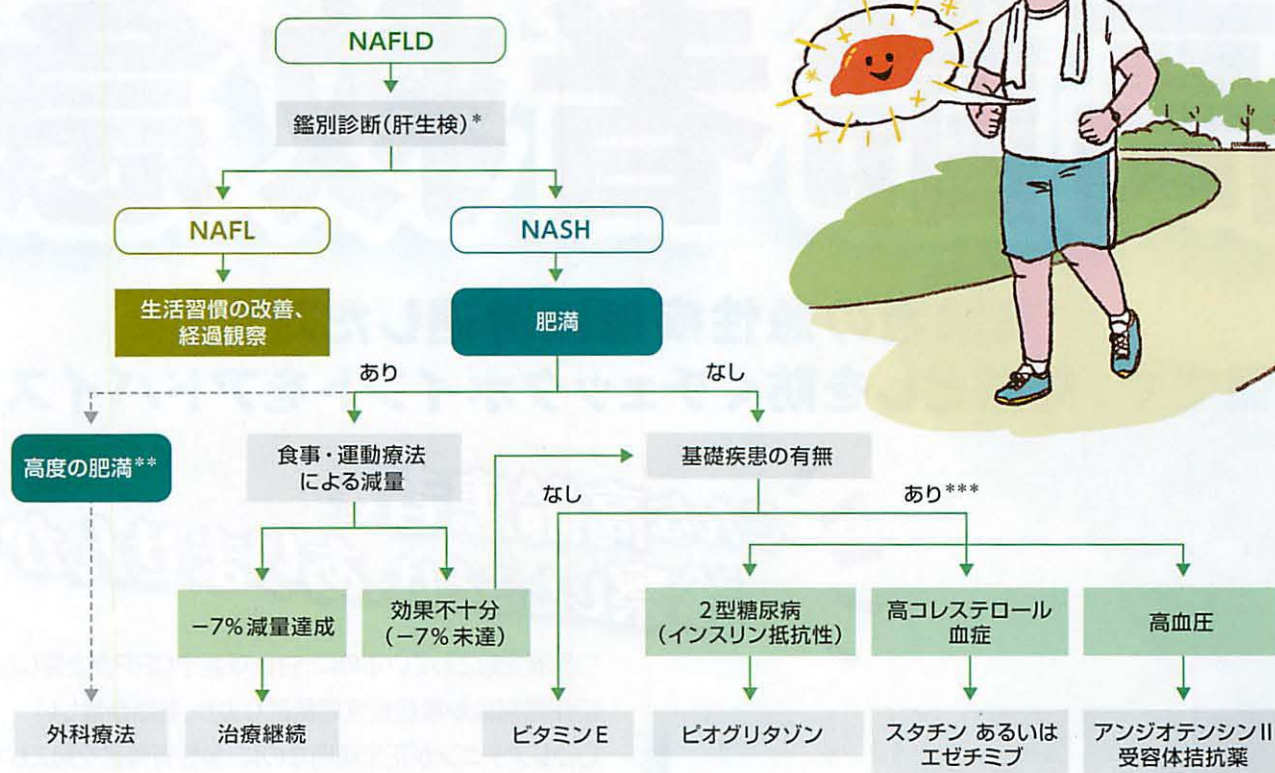
脂肪肝を合併する肥満型の2型糖尿病患者の場合であれば、小川氏は「体重減少効果が認められている糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬やGLP-1受容体作動薬の投与を考慮してほしい」と話している。

週1回皮下投与型のGLP-1受容体作動薬であるセマグルチド(国内未承認)では、脂質代謝や血糖を下げるだけでなく、肝線維化と炎症を抑制したという基礎研究の結果が出ている。これを受け、日本を含めた国際共同治験が始まっている。

一方、脂質異常症治療薬のスタチンがNASHにおける肝線維化を改善したとの報告や、降圧薬のアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が脂肪肝に有効であったとの報告もある。そのため、ガイドラインでも、脂質異常症を合併する場合にはスタチンを、高血圧を合併する場合にはARBを使用することを提案している(図2)。

なお、ビタミンEは線維化の進展に深く関与すると考えられるフリーラジカルに拮抗的に作用する。ガイドラインも、NASH患者に対して「ビタミンEの投与が血液生化学検査と肝組織を改善させるため、投与することを提案」し、エビデンスレベルAの治療法としている。直接比較ではないが、ピオグリタゾンよりもビタミンEの方がNASHに対してより効果的であるという報告もあるほどで、

図2 NAFLDおよびNASHの治療フローチャート



*: 肝生検を施行していないNAFLDはNASHの可能性を検討し治療する

**:(1) BMI ≥ 37 (2) BMI ≥ 32 で糖尿病を合併するもの。または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2以上有する場合

***: 基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する

注: 各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する

(出典: 日本消化器病学会「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」)

図2のフローチャートでも、「基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する」という注釈が付けられている。

一方、非肥満者で脂肪肝がある患者は対応が難しい。岡上氏が大阪府済生会吹田病院で過去10年間にNAFLDと診断した患者860人の平均BMIは、男性が26kg/m²強、女性が27kg/m²強だったが、約3分の1はBMI 25kg/m²以下の非肥満例だった。

岡上氏は、「非肥満患者はそもそも減量が難しい上に、減量できても脂肪肝が改善しにくいようだ」と話す。

そんな岡上氏は、NASHや肝線維化そのものを標的とする新しい治療薬に

注目する。「非肥満などの難しい患者は、近年開発が急ピッチで進んでいるNASH治療薬に期待するしかない」。

開発進むNASHの特効薬

NASHや線維化の治療薬として、日本国内で最も開発が進行しているのは、肝臓における脂質代謝に関与する半合成胆汁アナログのオベチコール酸だ。第2相試験が終了している。海外では、オベチコール酸が肝内炎症や肝線維化を改善すると示されており、第3相の国際共同試験が進んでいる。

加えて近々海外では、NASH患者を対象にした、抗lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) モノクローナル抗体

simtuzumabの第3相試験が開始される予定だ。LOXL2は細胞外マトリックスに存在する線維化に関与する酵素で、同酵素の阻害により肝線維化を抑制できるだけでなく、線維化の改善が期待されている。

有効性の高い治療薬の実用化によりC型肝炎から進展した肝硬変は治療できるようになってきている。しかし現在は、NASHから肝硬変に至った場合の治療法は確立されておらず、肝移植を受けない場合の10年生存率は59%だ。

多くの治験に関わる岡上氏は「肝線維化を抑制する新薬の開発により、脂肪肝由来の肝硬変で命を落とす例がなくなってほしい」と話している。