

日本消化器病学会
NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014

Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis

日本消化器病学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン作成・評価委員会は、NAFLD/NASH 診療ガイドラインの内容については責任を負うが、実際の臨床行為の結果については各担当医が負うべきである。

NAFLD/NASH 診療ガイドラインの内容は、一般論として臨床現場の意思決定を支援するものであり、医療訴訟等の資料となるものではない。

日本消化器病学会 2014 年 4 月 1 日

NAFLD/NASH 診療ガイドライン2014

編集 日本消化器病学会

協力学会：日本肝臓学会



南江堂

日本消化器病学会ガイドラインの刊行にあたって

日本消化器病学会は、すでに胃食道逆流症 (GERD)、消化性潰瘍、肝硬変、クローン病、胆石症、慢性膵炎の6疾患ガイドラインを刊行し、市民向けの姉妹版であるそれぞれの疾患ガイドブックと併せ会員に配布している。これらのガイドラインは一般書籍としても販売され学会員以外の方々にも広く利用されているほか、その内容も他の書籍に数多く引用されている。このように、日常的によく遭遇するいわゆる Common Disease に関するきちんとしたガイドラインの必要性と重要性に鑑み、日本消化器病学会は、ガイドラインとしてさらに整備する必要度が高い疾患について評議員アンケートを行い、機能性消化管疾患、大腸ポリープ、NAFLD/NASH ガイドラインを策定することが決定された。ガイドライン作成過程で機能性消化管疾患は、機能性ディスぺプシア (FD) と過敏性腸症候群 (IBS) との2つのガイドラインとして別々に作成されることになり、第二次ガイドラインについては合計4疾患がこの度発刊されることになった。

第一次ガイドライン6疾患では、関連学会から作成あるいは評価委員を推薦していただき、それらの方々にガイドラインの作成メンバーとして加わっていたのであるが、第二次ガイドラインではそれぞれの疾患に関連の深い各学会との協力体制を強化し日本消化器病学会が核となって共同体制のもと策定されたものである。すなわち、機能性消化管疾患は、日本消化管学会、日本神経消化器病学会、大腸ポリープは、日本消化管学会、日本消化器がん検診学会、日本消化器内視鏡学会、日本大腸肛門病学会、大腸癌研究会、NAFLD/NASH は日本肝臓学会を協力学会としており、これらの諸学会のご協力に深く感謝したい。様々なガイドラインが数多くつくられているなかで、複数の専門学会が共通認識に基づいて日常臨床に役立つよう協力して、これらの Common Disease のガイドラインを策定した意義は大きいと思われる。今後も、関連する学会のいわば相互乗り入れ方式が積極的に導入され、ガイドライン相互の齟齬などをきたすことのない継続的な努力が望まれる。

第二次ガイドラインの策定にあたっては、第一次ガイドラインと同様、学会総会、大会などにおいて中間報告や最終案の報告を行い、会員からの意見交換を行ってきたが、学会ホームページでもパブリックコメントを求め、作成過程の透明性や公開性を担保した。しかし、学会ホームページ上でのパブリックコメントに関しては、私自身もコメントを寄せた経験から、システムの利便性やコメント期間が必ずしも十分ではなく、幅広い意見の汲み取りができていたとはいえないように感じられた。ガイドライン刊行後にも、幅広い疑問点や意見、あるいは新たな知見を反映できるようにするには、さらにシステム改良を行っていく必要があると考えている。

今回の第二次日本消化器病学会ガイドラインのエビデンスレベル、推奨の強さに関しては、第一次の6疾患ガイドラインで用いた Minds (Medical information network distribution service) システムとは異なる、GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group が提唱するシステムのを考え方を取り入れることとした。これは GRADE システムが、単にエビデンスに基づいて推奨の強さを決めるのではなく、それが患者にとって便益があるのかどうか、費用はどうなのか、あるいは比較対照試験であってもその方法によってエビデンスレベルを変更する必要があることなど、臨床介入や推奨が患者の

アウトカムにとって有用かどうかを重視する立場に立っているため、患者の立場により即したガイドラインをつくるうえで有用であると考えられることによる。したがって、Evidence-Based Medicine (EBM) ではこのシステムに基づくガイドラインが国際的には主流となっている。一方、GRADE システムに基づくガイドラインは国内では先駆的な試みであり、その適用にあたっては、GRADE システムをきちんと理解し、文献のエビデンスについてもより肌理細かな配慮が必要となるため、今回の第二次ガイドラインの発刊が予定より遅れる原因ともなった。しかし、日本消化器病学会はこれらのガイドラインを日本消化器病学会の英文誌である J. Gastroenterology に掲載する予定であり、その場合にも国際的に認知されている GRADE システムを用いるほうが世界的視野に基づくガイドラインとしての位置づけをより強化できると思われる。現在前掲の6疾患ガイドラインもいわゆる Sunset Rule (日没ルール：作成から長期経過したガイドラインは妥当性が担保できないため、退場させる取り決め) に基づいて改訂作業が行われているが、その際にもこの GRADE システムに準じた方式を採用する予定である。

このように新しく刊行される日本消化器病学会ガイドラインは、国内諸学会との密接な連携のもとに策定され、わが国の消化器臨床の規範となるべき方法論と内容を有しており、英文論文として国際的にも発信できる優れたガイドラインではないかと思われる。

ガイドラインづくりには、多大な時間と労力を必要とすることはいうまでもないが、その過程で得られるものも少なくない。なにより、これらのガイドラインにより消化器病学の臨床水準が向上し、患者のための適正な医療が提供できる一助となれば幸いである。

これまでガイドライン委員会で多大なご尽力をいただいた木下芳一理事、渡辺 守理事、ならびに各疾患ガイドライン作成ならびに評価委員会のメンバーの諸先生、ならびに刊行にあたって惜しみなくご協力をいただいた南江堂出版部の方々に厚く御礼申し上げます。

2014年4月

日本消化器病学会理事長
菅野健太郎

統括委員会一覧

委員長	木下 芳一	島根大学第二内科
副委員長	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器内科
委員	荒川 哲男	大阪市立大学消化器内科学
	上野 文昭	大船中央病院内科
	西原 利治	高知大学消化器内科
	坂本 長逸	日本医科大学消化器内科学
	下瀬川 徹	東北大学消化器病態学
	白鳥 敬子	東京女子医科大学消化器内科
	杉原 健一	東京医科歯科大学腫瘍外科
	田妻 進	広島大学総合診療科
	田中 信治	広島大学内視鏡診療科
	坪内 博仁	鹿児島市立病院
	中山 健夫	京都大学健康情報学
	二村 雄次	愛知県がんセンター
	野口 善令	名古屋第二赤十字病院総合内科
	福井 博	奈良県立医科大学第三内科
	福土 審	東北大学行動医学分野・東北大学病院心療内科
	本郷 道夫	公立黒川病院
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科
	三輪 洋人	兵庫医科大学内科学消化管科
	森實 敏夫	日本医療機能評価機構
	山口直比古	東京理科大学野田図書館
	吉田 雅博	化学療法研究所附属病院人工透析・一般外科
	芳野 純治	藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院消化器内科
	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
オブザーバー	菅野健太郎	自治医科大学消化器内科

NAFLD/NASH 診療ガイドライン委員会

協力学会：日本肝臓学会

■ 責任者 坪内 博仁 鹿児島市立病院

■ 作成委員会

委員長	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
副委員長	橋本 悦子	東京女子医科大学消化器内科
委員	池嶋 健一	順天堂大学消化器内科
	宇都 浩文	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学
	小野 正文	高知大学消化器内科
	角田 圭雄	京都府立医科大学消化器内科
	清家 正隆	大分大学消化器内科
	竹井 謙之	三重大学消化器内科
	竹原 徹郎	大阪大学消化器内科学
	徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科
	中島 淳	横浜市立大学消化器内科
	米田 政志	愛知医科大学消化器内科
委員長補佐	今 一義	順天堂大学消化器内科

■ 評価委員会

委員長	西原 利治	高知大学消化器内科
副委員長	汐田 剛史	鳥取大学遺伝子医療学
委員	坂井田 功	山口大学消化器病態内科学
	中牟田 誠	九州医療センター消化器内科
	水田 敏彦	佐賀大学内科学（肝臓・糖尿病・内分泌内科）

作成協力者 山科 俊平, 柳沼 礼子, 福原 京子, 内山 明, 青山 友則 順天堂大学消化器内科
馬渡 誠一, 小田 耕平, 梶 一晃 鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学
藤田 尚己, 岩佐 元雄, 杉本 和史 三重大学消化器内科
宮城 琢也, 鎌田 佳宏 大阪大学消化器内科学
結束 貴臣, 留野 涉, 今城 健人, 米田 正人, 小川 祐二 横浜市立大学消化器内科
中尾 春壽, 伊藤 清顕, 佐藤 顕, 中出 幸臣 愛知医科大学消化器内科
岡上 武 大阪府済生会吹田医療福祉センター
谷合麻紀子, 小木曾智美 東京女子医科大学消化器内科

NAFLD/NASH 診療ガイドライン作成の手順

NAFLD/NASH の患者数は、肥満人口の増加に伴い全世界的に急増している。わが国においても、生活習慣の西欧化に伴いメタボリックシンドロームの患者数が増加し、同シンドロームの肝臓での表現型と考えられている NAFLD/NASH の患者数も増加を示している。検診や人間ドックのデータを調べると 30%ほどの受診者に脂肪肝がみられる。

NASH の病態においては、単に肝細胞に脂肪が蓄積するだけでなく、肝臓に炎症や線維化が惹起されやすくなり、最終的に肝硬変や肝癌に進行することが知られている。C 型肝炎を代表とするウイルス性肝炎の治療法が急速に進歩して、将来的にウイルスによる肝癌患者数の減少が見込まれるなか、NASH を基盤にした肝癌の増加が懸念されている。

このような背景のもと、日本消化器病学会では、日本肝臓学会と協力して NAFLD/NASH の診療ガイドラインを作成することになった。このガイドラインは、両学会より推薦された作成委員 12 名と評価委員 5 名により、1983 年から 2012 年 1 月の期間内に出版された文献をもとに作成された。日本消化器病学会ガイドライン統括委員会の指示により、他のガイドラインと共通の形式で作成され、GRADE システムを参考にエビデンスを評価し、推奨の強さを決定した。

本ガイドラインの作業手順は、クリニカルクエスション (CQ) の作成に始まり、CQ に対する文献検索、採用文献の決定、文献データベース作成、文献のエビデンスレベルの決定、推奨文の作成、解説文の作成の順に進められた。作成したガイドライン案は、その後に評価委員会による詳細な評価が行われた。評価委員会の答申を受けて作成委員会で推奨文、解説文の修正を行い、パブリックコメントを求めた。寄せられたパブリックコメントを検討するため、最終の作成委員会を開き、推奨文、解説文の変更を行い、評価委員会の評価を受けて今回の診療ガイドラインとした。

本ガイドラインでは、全世界から文献を収集して解析し、国際的に通用するガイドラインを目指した。それゆえ、国別、人種差などによるバリエーションは考慮に入っていないが、将来的にはそのような観点からの検討も必要になるかも知れない。

また、文献検索期限である 2012 年 1 月以降に出版された重要文献に関しては、今回の推奨文には反映させていないが、解説文においては言及し参照できるようにしている。

本ガイドラインを作成中に、疫学、診断、治療など多くの分野で、わが国における大規模な研究が少ないことを痛切に感じた。

本ガイドラインが多くの先生方に参照され、日常臨床の場においてお役に立てれば幸いである。

2014 年 4 月

日本消化器病学会 NAFLD/NASH 診療ガイドライン作成委員長
渡辺純夫

本ガイドライン作成方法

1. エビデンス収集

それぞれのクリニカルクエスチョン (CQ) からキーワードを抽出し、学術論文を収集した。データベースは、英文論文は MEDLINE, Cochrane Library を用いて、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。各キーワードおよび検索式、検索期間は日本消化器病学会ホームページに掲載する予定である。

収集した論文のうち、ヒトまたは human に対して行われた臨床研究を採用し、動物実験や遺伝子研究に関する論文は除外した。患者データに基づかない専門家個人の意見は参考にしたが、エビデンスとしては用いなかった。

2. エビデンス総体の評価方法

1) 各論文の評価：構造化抄録の作成

各論文に対して、研究デザイン¹⁾ (表 1) を含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。さらに RCT や観察研究に対して、Verhagen らの内的妥当性チェックリストを参考にしてバイアスのリスクを判定した (表 2)。総体としてのエビデンス評価は、GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) システム^{2~21)} の考え方を参考にして評価し、CQ 各項目に対する総体としてのエビデンスの質を決定し表記した (表 3)。

2) アウトカムごと、研究デザインごとの蓄積された複数論文の総合評価

(1) 初期評価：各研究デザイン群の評価

- メタ群、ランダム群 = 「初期評価 A」
- 非ランダム群、コホート群、ケースコントロール群、横断群 = 「初期評価 C」
- ケースシリーズ群 = 「初期評価 D」

(2) エビデンスレベルを下げる要因の有無の評価

- 研究の質にバイアスリスクがある
- 結果に非一貫性がある

表 1 研究デザイン

各文献へは下記 9 種類の「研究デザイン」を付記した。	
(1) メタ	(システマティックレビュー / RCT のメタアナリシス)
(2) ランダム	(ランダム化比較試験)
(3) 非ランダム	(非ランダム化比較試験)
(4) コホート	(分析疫学的研究 (コホート研究))
(5) ケースコントロール	(分析疫学的研究 (症例対照研究))
(6) 横断	(分析疫学的研究 (横断研究))
(7) ケースシリーズ	(記述研究 (症例報告やケース・シリーズ))
(8) ガイドライン	(診療ガイドライン)
(9) (記載なし)	(患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見は、参考にしたが、エビデンスとしては用いないこととした)

表2 バイアスリスク評価項目

選択バイアス	(1) ランダム系列生成 ○患者の割付がランダム化されているかについて、詳細に記載されているか
	(2) コンシールメント ○患者を組み入れる担当者に、組み入れる患者の隠蔽化がなされているか
実行バイアス	(3) 盲検化 ○被験者は盲検化されているか、ケア供給者は盲検化されているか
検出バイアス	(4) 盲検化 ○アウトカム評価者は盲検化されているか
症例減少バイアス	(5) ITT 解析 ○ITT 解析の原則を掲げて、追跡からの脱落者に対してその原則を遵守しているか
	(6) アウトカム報告バイアス ○それぞれの主アウトカムに対するデータが完全に報告されているか（解析における採用および除外データを含めて）
	(7) その他のバイアス ○選択アウトカム報告・研究計画書に記載されているにもかかわらず、報告されていないアウトカムがないか ○早期試験中止・利益があったとして、試験を早期中止していないか ○その他のバイアス

表3 エビデンスの質

A：質の高いエビデンス（High） 真の効果はその効果推定値に近似していると確信できる。
B：中程度の質のエビデンス（Moderate） 効果の推定値が中程度信頼できる。 真の効果は、効果の効果推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある。
C：質の低いエビデンス（Low） 効果推定値に対する信頼は限定的である。 真の効果は、効果の推定値と、実質的に異なるかもしれない。
D：非常に質の低いエビデンス（Very Low） 効果推定値がほとんど信頼できない。 真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである。

- エビデンスの非直接性がある
 - データが不精確である
 - 出版バイアスの可能性が高い
- (3) エビデンスレベルを上げる要因の有無の評価
- 大きな効果があり、交絡因子がない
 - 用量-反応勾配がある
 - 可能性のある交絡因子が、真の効果をより弱めている
- (4) 総合評価：最終的なエビデンスの質「A, B, C, D」を評価判定した。
- 3) エビデンスの質の定義方法

エビデンスレベルは海外と日本で別の記載とせずに1つとした。またエビデンスは複数文献を統合・作成した統合レベル (body of evidence) とし、表3のA～Dで表記した。

また、1つ1つのエビデンスに「保険適用あり」の記載はせず、保険適用不可の場合に、解説の中で明記した。

3. 推奨の強さの決定

以上の作業によって得られた結果をもとに、治療の推奨文章の案を作成提示した。次に、推奨の強さを決めるためにコンセンサス会議を開催した。

推奨の強さは、①エビデンスの確かさ、②患者の嗜好、③益と害、④コスト評価、の4項目を評価項目とした。コンセンサス形成方法は、Delphi法、nominal group technique (NGT)法に準じて投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。1回目で、結論が集約できないときは、各結果を公表し、日本の医療状況を加味して協議の上、投票を繰り返した。作成委員会は、この集計結果を総合して評価し、表4に示す推奨の強さを決定し、本文中の囲み内に明瞭に表記した。

推奨の強さは「1：強い推奨」、「2：弱い推奨」の2通りであるが、「強く推奨する」や「弱く推奨する」という文言は馴染まないため、下記のとおり表記した。

推奨度	
1 (強い推奨)	“実施する”ことを推奨する
	“実施しない”ことを推奨する
2 (弱い推奨)	“実施する”ことを提案する
	“実施しない”ことを提案する

4. 本ガイドラインの対象

- 1) 利用対象：一般臨床医
- 2) 診療対象：成人の患者を対象とした。小児は対象外とした。

5. 改訂について

本ガイドラインは、日本消化器病学会ガイドライン委員会を中心として改訂を予定している。

6. 作成費用について

本ガイドラインの作成はすべて日本消化器病学会が費用を負担しており、他企業からの資金提供はない。

7. 利益相反について

1) 日本消化器病学会ガイドライン委員会では、ガイドライン統括委員・各ガイドライン作成・評価委員と企業との経済的な関係につき、各委員から利益相反状況の申告を得た(詳細は「利益相反に関して」に記す)。

2) 本ガイドラインでは、利益相反への対応として、協力学会の参加によって意見の偏りを防ぎ、さらに委員による投票によって公平性を担保するように努めた。また、出版前のパブリックコメントを学会員から受け付けることで幅広い意見を収集した。

■引用文献

- 1) 福井次矢, 山口直人 (監修). Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 東京, 2014
- 2) 相原守夫, 相原智之, 福田眞作. 診療ガイドラインのための GRADE システム, 凸版メディア, 弘前,

2010

- 3) The GRADE^{*} working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; **328**: 1490-1494 (printed, abridged version)
- 4) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 924-926
- 5) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; **336**: 995-998
- 6) Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008; **336**: 1106-1110
- 7) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 1170-1173
- 8) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 1049-1051
- 9) Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P, et al; GRADE working group. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008; **337**: a744
- 10) Guyatt G, Oxman AD, Akl E, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 383-394
- 11) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 295-400
- 12) Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines 3: rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 401-406
- 13) Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, et al. GRADE guidelines 4: rating the quality of evidence - study limitation (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 407-415
- 14) Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines 5: rating the quality of evidence - publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1277-1282
- 15) Guyatt G, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1283-1293
- 16) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence - inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1294-1302
- 17) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence - indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1303-1310
- 18) Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, et al; The GRADE Working Group. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1311-1316
- 19) Brunetti M, Shemilt I, et al; The GRADE Working. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. *J Clin Epidemiol* 2013; **66**: 140-150
- 20) Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; **66**: 151-157
- 21) Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, et al. GRADE guidelines 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; **66**: 158-172

利益相反に関して

日本消化器病学会ガイドライン委員会では、ガイドライン統括委員と企業との経済的な関係につき、下記の基準で、各委員から利益相反状況の申告を得た。

NAFLD/NASH 診療ガイドライン作成・評価委員には診療ガイドライン対象疾患に関連する企業との経済的な関係につき、下記の基準で、各委員から利益相反状況の申告を得た。

申告された企業名を下記に示す（対象期間は2011年1月1日から2013年12月31日）。企業名は2014年3月現在の名称とした。非営利団体は含まれない。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
役員・顧問職(100万円以上)、株(100万円以上または当該株式の5%以上保有)、特許権使用料(100万円以上) 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体
講演料(100万円以上)、原稿料(100万円以上)、その他の報酬(5万円以上) 委員の所属部門と産学連携を行っている企業・団体
研究費(200万円以上)、寄付金(200万円以上)、寄付講座 <p>※統括委員会においては日本消化器病学会診療ガイドラインに関係した企業・団体、作成・評価委員においては診療ガイドライン対象疾患に関係した企業・団体の申告を求めた</p> |
|--|

統括委員および作成・評価委員はすべて、診療ガイドラインの内容と作成法について、医療・医学の専門家として科学的・医学的な公正さを保証し、患者のアウトカム、Quality of life の向上を第一として作業を行った。

利益相反の扱いは、国内外で議論が進行中であり、今後、適宜、方針・様式を見直すものである。

表1 統括委員と企業との経済的な関係（五十音順）

1. アステラス製薬株式会社, エーザイ株式会社, 大塚製薬株式会社
2. アステラス製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, アッヴィ合同会社, アボットジャパン株式会社, 株式会社医学書院, エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 杏林製薬株式会社, ゼリア新薬工業株式会社, 第一三共株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, ファイザー株式会社, 株式会社ヤクルト本社
3. 旭化成メディカル株式会社, 味の素製薬株式会社, アステラス製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, アッヴィ合同会社, アボットジャパン株式会社, エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 小野薬品工業株式会社, 株式会社カン研究所, 杏林製薬株式会社, 協和発酵キリン株式会社, 株式会社JIMRO, 株式会社ジーンケア研究所, 株式会社スズケン, ゼリア新薬工業株式会社, センチュリーメディカル株式会社, 第一三共株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 中外製薬株式会社, 東レ株式会社, プリストル・マイヤーズ株式会社, 株式会社ミノファーゲン製薬, 持田製薬株式会社, 株式会社ヤクルト本社, ヤンセンファーマ株式会社, ユーシービージャパン株式会社

表2 作成・評価委員と企業との経済的な関係（五十音順）

1. なし
2. アステラス製薬株式会社, 医歯薬出版株式会社, エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 第一三共株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 中外製薬株式会社, 日本新薬株式会社, プリストル・マイヤーズ株式会社, ルンドベック・ジャパン株式会社
3. 味の素製薬株式会社, アステラス製薬株式会社, アストラゼネカ株式会社, エーザイ株式会社, MSD 株式会社, 大塚製薬株式会社, 株式会社カネカ, 株式会社カン研究所, 杏林製薬株式会社, サントリーホールディングス株式会社, 塩野義製薬株式会社, 株式会社JIMRO, 第一三共株式会社, 大日本住友製薬株式会社, 大鵬薬品工業株式会社, タカラバイオ株式会社, 武田薬品工業株式会社, 田辺三菱製薬株式会社, 中外製薬株式会社, 東レ株式会社, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, バイエル薬品株式会社, プリストル・マイヤーズ株式会社, 株式会社ミノファーゲン製薬, 持田製薬株式会社, 株式会社ヤクルト本社, ヤンセンファーマ株式会社, ロート製薬株式会社

本ガイドラインの構成

第1章 疫学

第2章 病態

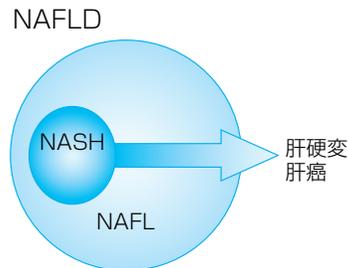
第3章 診断

第4章 治療

第5章 予後・合併症

定 義

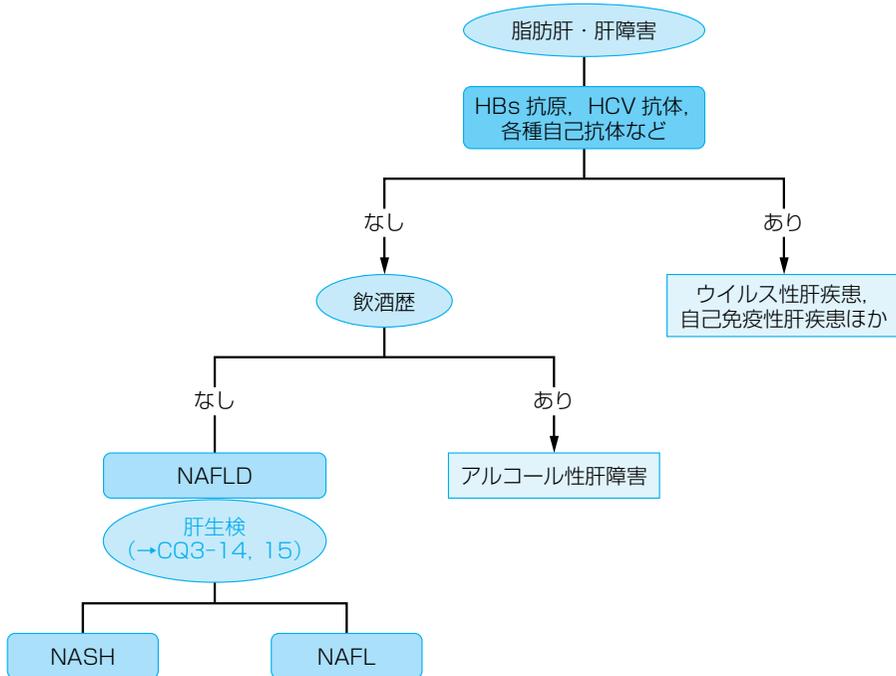
非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態である。エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日以上 の飲酒量でアルコール性肝障害を発症しうるので、NAFLD の飲酒量はそれ未満となる。NAFLD の多くは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などを基盤に発症することから、メタボリックシンドロームの肝病変として捉えられている。NAFLD は組織学的に大滴性の肝脂肪変性を基盤に発症し、病態がほとんど進行しないと考えられる非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver : NAFL) と進行性で肝硬変や肝癌の発症母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) に分類される。NASH は、脂肪変性、炎症、肝細胞傷害 (風船様変性) が特徴である。



- NAFL とは、肝細胞傷害 (風船様変性) や線維化を認めない NAFLD を指す。
- 飲酒量の上限を、エタノール換算で男性 20g/日、女性 10g/日未満とする報告もある。
- 非飲酒者でもアルコール性肝炎に類似した病理所見を呈することより、NASH の疾患概念が提唱された。この名称は病因を反映するものではなく、複数の病態を包含している。インスリン抵抗性を基盤に発症する NAFLD/NASH は、metabolic fatty liver disease/metabolic steatohepatitis への名称変更が提案されている。
- NAFLD/NASH に関連する病態としては、内分泌疾患、高度の栄養障害、薬物性肝障害などがある。なお、NAFLD/NASH から除外する二次性脂肪性肝疾患のコンセンサスは得られていない。
- 病理学的には、脂肪肝は大滴性脂肪変性 (macrovesicular steatosis) と小滴性脂肪変性 (microvesicular steatosis) に分類される。大滴性は、核を偏在させるほどの大きな脂肪滴で、それ以下は小滴性である。NAFLD/NASH やアルコール性肝障害は大滴性脂肪変性を示す。小滴性脂肪変性は、ライ症候群、急性妊娠脂肪肝などがこれにあたり、NAFLD/NASH とは異なる病態である。
- NASH 肝硬変では、進行とともに脂肪変性や炎症所見などの NASH の特徴が消失する。これを burned-out NASH と呼ぶ。

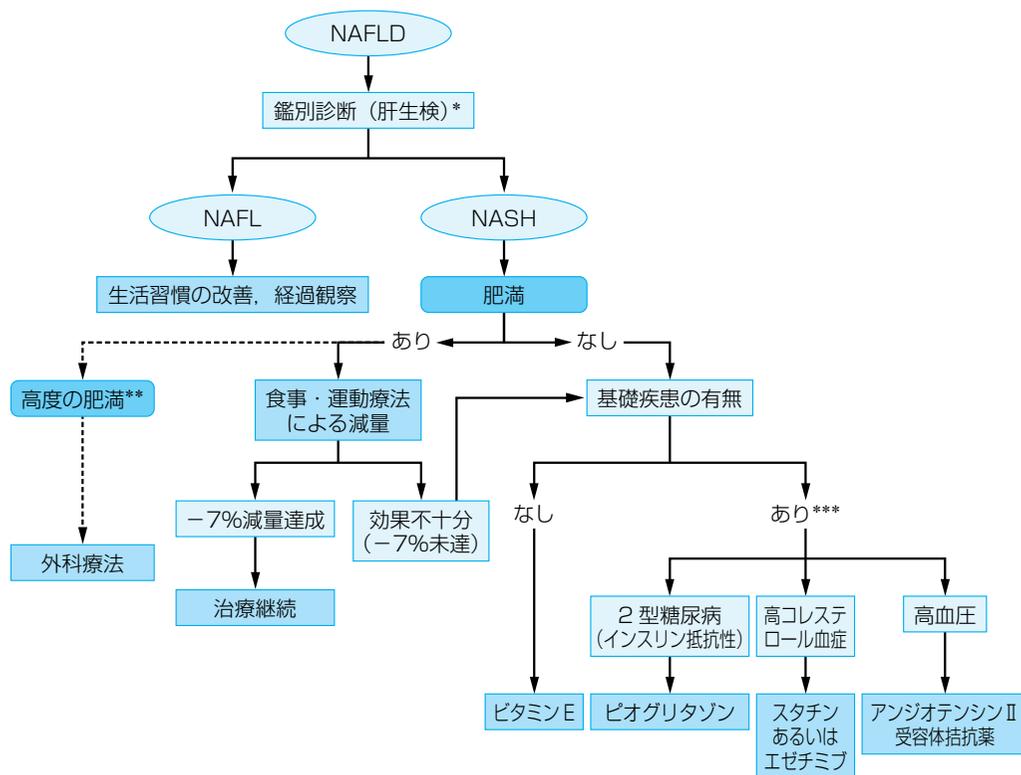
フローチャート

【NAFLD/NASH 診断フローチャート】



注：HCV 抗体陽性例は、HCV-RNA を測定して C 型慢性肝炎・肝硬変を鑑別する。
注：NAFLD/NASH と自己免疫性肝炎の鑑別は、困難なことがある。

【NAFLD/NASH 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 \geq 37 (2) BMI \geq 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つ以上有する場合
- *** : 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

クリニカルクエスチョン一覧

第1章 疫学

CQ 1-1	NAFLD/NASH の有病率はどのくらいか？ 年齢分布は？	2
CQ 1-2	NAFLD/NASH の有病率, 予後の性差は？	4
CQ 1-3	NAFLD/NASH の有病率は増加しているか？ また, 肥満人口増加との関連は？ ...	6
CQ 1-4	慢性肝疾患および肝硬変における NAFLD/NASH の有病率は？ また, 肝細胞癌に占める NAFLD/NASH を基盤とした肝細胞癌の割合は？	8
CQ 1-5	NAFLD/NASH での罹患率と食生活との関連は？	10
CQ 1-6	NAFLD/NASH と糖尿病との関連は？	12
CQ 1-7	NAFLD/NASH と脂質異常との関連は？	14
CQ 1-8	NAFLD/NASH と高血圧との関連は？	16
CQ 1-9	NAFLD/NASH とメタボリックシンドローム増加との関連は？	18
CQ 1-10	小児の NAFLD/NASH の有病率は？	20
CQ 1-11	小児の NAFLD/NASH 発症の危険因子は？	22

第2章 病態

CQ 2-1	NAFLD/NASH の病因は？	26
CQ 2-2	アルコール性肝障害と NAFLD/NASH の病態の類似点は？	28
CQ 2-3	NAFLD/NASH を起こしやすい薬物は？	30
CQ 2-4	手術後に起こる NAFLD/NASH にはどのようなものがあるか？	32
CQ 2-5	NAFLD/NASH は他疾患への影響があるか？	34
CQ 2-6	鉄過剰は NAFLD/NASH を悪化させるか？	36
CQ 2-7	肝臓の脂質組成は NAFLD/NASH 進展へ影響するか？	37
CQ 2-8	NAFLD/NASH の免疫学的な特徴は？	39
CQ 2-9	NASH における肝線維化進展のメカニズムは？	41
CQ 2-10	NAFLD/NASH の発症に関係する遺伝的背景は？	43
CQ 2-11	内分泌異常と NAFLD/NASH の関係は？	45

第3章 診断

CQ 3-1	NAFLD/NASH を疑う症状・身体所見は？	48
CQ 3-2	NAFLD/NASH と診断するための飲酒歴の基準は？	50

CQ 3-3	NAFLD/NASH の診断において問診で聴取すべき項目は？	52
CQ 3-4	NAFLD/NASH の診断においてトランスアミナーゼ値は有用か？	54
CQ 3-5	NAFLD/NASH 症例においてメタボリックシンドロームや耐糖能異常の評価は必要か？	57
CQ 3-6	NASH を疑うバイオマーカーはあるか？	59
CQ 3-7	線維化の進行した NASH を疑う臨床所見や臨床検査値はあるか？	62
CQ 3-8	NASH あるいは線維化進展例を推測するスコアリングシステムはあるか？	65
CQ 3-9	NAFLD/NASH と診断するために除外すべき肝疾患は？	70
CQ 3-10	NAFLD/NASH の診断に腹部 US は有用か？	72
CQ 3-11	NAFLD/NASH の診断に腹部 CT は有用か？	74
CQ 3-12	NAFLD/NASH の診断に腹部 MRI 検査は有用か？	76
CQ 3-13	NAFLD/NASH の診断にエラストグラフィは有用か？	78
CQ 3-14	NASH と診断するための病理学的診断基準は？	80
CQ 3-15	NASH の診断における肝生検の位置づけとその適応基準は？	84
CQ 3-16	小児の NAFLD/NASH の診断において成人との相違点は？	87

第4章 治療

CQ 4-1	体重減少は NAFLD/NASH に有効か？	90
CQ 4-2	NAFLD/NASH の改善に勧められる食事内容は？	92
CQ 4-3	運動療法は NAFLD/NASH に有効か？	94
CQ 4-4	チアゾリジン誘導体は NAFLD/NASH に有効か？	96
CQ 4-5	ピグアナイドは NAFLD/NASH に有効か？	98
CQ 4-6	HMG-CoA 還元酵素阻害薬は NAFLD/NASH に有効か？	100
CQ 4-7	エゼチミブは高コレステロール血症を有する NAFLD/NASH に有効か？	102
CQ 4-8	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は NAFLD/NASH に有効か？	103
CQ 4-9	ビタミン E は NAFLD/NASH に有効か？	105
CQ 4-10	pentoxifylline は NAFLD/NASH に有効か？	106
CQ 4-11	betain は NAFLD/NASH に有効か？	107
CQ 4-12	常用量の UDCA は NAFLD/NASH に有効か？	108
CQ 4-13	瀉血は NAFLD/NASH に有効か？	109
CQ 4-14	減量手術は高度肥満の NAFLD/NASH に有効か？	110
CQ 4-15	NASH 進展肝不全に肝移植は有効か？	111

第5章 予後・合併症

CQ 5-1	NAFLD/NASH は生命予後に影響するか？ その死因は？	114
CQ 5-2	NAFLD/NASH において、心血管イベントの発症は高率か？	116
CQ 5-3	NAFLD/NASH の何割で、肝線維化が進行するか？	118

CQ 5-4	糖尿病は, NAFLD/NASH の予後・肝発癌に関連するか?	120
CQ 5-5	NAFLD/NASH は慢性腎臓病 (CKD) に関連するか?	122
CQ 5-6	過去の飲酒または少量飲酒は, NASH の進行・肝発癌に影響するか?	124
CQ 5-7	NAFLD/NASH の予後予測因子は?	126
CQ 5-8	NASH 肝硬変と C 型肝硬変は, 予後・合併症に関して異なるか?	128
CQ 5-9	NAFLD および NASH からの肝発癌率は?	130
CQ 5-10	NASH 肝硬変からの肝発癌率は? アルコール性肝硬変との発癌率に違いがある のか?	132
CQ 5-11	NASH を基盤とした肝細胞癌の予後は? 治療後の再発率は?	134
CQ 5-12	NASH に, 他臓器発癌の合併は多いか?	136
索引	137

略語一覧

AAR	AST/ALT ratio	
ADH	alcohol dehydrogenase	アルコール脱水素酵素
AIH	autoimmune hepatitis	自己免疫性肝炎
ALD	alcoholic liver disease	アルコール性肝障害
ALDH	aldehyde dehydrogenase	アルデヒド脱水素酵素
CC	cryptogenic cirrhosis	原因不明肝硬変
CFR	coronary flow reserve	冠血流予備能
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire	
DHEA	dehydroepiandrosterone	デヒドロエピアンドロステロン
FLI	fatty liver index	脂肪肝指数
FMD	flow-mediated dilatation	血管内皮依存性血管拡張能
GH	growth hormone	成長ホルモン
GWAS	genome-wide association study	
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
IMT	intima-media thickness	頸動脈内膜肥厚度
LRM	liver related mortality	肝疾患関連死亡
LSM	liver stiffness measurement	肝硬度測定
NAFL	nonalcoholic fatty liver	非アルコール性脂肪肝
NAFLD	nonalcoholic fatty liver disease	非アルコール性脂肪性肝疾患
NAS	NAFLD activity score	
NASH	nonalcoholic steatohepatitis	非アルコール性脂肪肝炎
OGTT	oral glucose tolerance test	経口糖負荷試験
P-III-P	amino-terminal propeptide of type III collagen	
PBC	primary biliary cirrhosis	原発性胆汁性肝硬変
PCOS	polycystic ovary syndrome	多嚢胞性卵巣症候群
PNPLA3	patatin-like phospholipase 3, adiponutrin	
PPAR	peroxisome proliferator activated receptor	ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体
PWV	pulse wave velocity	脈波伝播速度
QOL	quality of life	生活の質
RI	resistance index	
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
SERM	selective estrogen receptor modulator	選択的エストロゲン受容体調節因子
SREBP	sterol regulatory element binding protein	ステロール調節エレメント結合蛋白質
TIMP-1	tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1	組織メタロプロテアーゼ阻害物質 1
TLR	toll-like receptor	toll 様受容体
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子

1. 疫 学

Clinical Question 1-1

NAFLD/NASH の有病率はどのくらいか？ 年齢分布は？

CQ 1-1 NAFLD/NASH の有病率はどのくらいか？ 年齢分布は？

ステートメント

- NAFLD の有病率は欧米諸国で 20～40%，アジア諸国で 12～30%，わが国では 9～30%。年齢分布は，わが国では男性は中年層，女性は高齢層に多い。
- 一方，NASH の有病率は世界的に 3～5%と推定されている。また年齢分布は，わが国では男性は中年層，女性は高齢層に多いと推定される。

解説

NAFLD の有病率については，様々な国や地域から数多くの研究報告やレビューが論文となっているが，国や地域さらには報告年によりばらつきが大きい。一般には欧米諸国（20～40%）¹⁻⁴ はアジア諸国（12～30%）³⁻⁸ に比べ高頻度である。また，わが国の有病率は 9～30%とされているが^{9,10}，最新の大規模調査では 29.7%と報告されている（J Gastroenterol 2012; 47: 586-595^a [検索期間外文文献]）。さらに NAFLD 患者の年齢分布は，わが国においては男性が中年層，女性は高齢層ほど多い傾向であるが^{9,10,a}，世界的には一定の見解は得られていない。

一方，NASH の有病率はどの国や地域においてもいまだ正確には把握されておらず，これまで人口の 1～3%と予測されてきた^{5,10}。しかし，最近では 3～5%と推定されるようになってきている^{1,3}。また，NASH 患者の年齢分布については，報告が少ないため世界的には一定の見解は得られていない。しかし，わが国における年齢分布は NAFLD と同様に男性が中年層，女性は高齢層に多いとする報告もある¹¹。なお，NASH 肝硬変の有病率や年齢分布についての正確な報告はない。

NASH および NASH 肝硬変の有病率および年齢分布については，肝生検患者のセレクションバイアスの問題のために，正確な調査が行われていないのが現状である。

文献

- 1) Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. Gastroenterology 2011; 140: 124-131 (横断)
- 2) Radu C, Grigorescu M, Crisan D, et al. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. J Gastrointest Liver Dis 2008; 17: 255-260 (横断)
- 3) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34:

274-285 (メタ)

- 4) Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **25**: 883-889 (メタ)
- 5) Bae JC, Cho YK, Lee WY, Seo HI, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2389-2395 (横断)
- 6) Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 1593-1602 (横断)
- 7) Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26**: 722-730 (横断)
- 8) Chen ZW, Chen LY, Dai HL, et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; **9**: 616-622 (横断)
- 9) Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; **22**: 1141-1145 (横断)
- 10) Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011; **46** (Suppl 1): 63-69
- 11) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobarai M, et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; **37**: 1034-1043 (ケースコントロール)

【検索期間外文献】

- a) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al; JSG-NAFLD. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 586-595 (横断)

Clinical Question 1-2

NAFLD/NASH の有病率，予後の性差は？

CQ 1-2 NAFLD/NASH の有病率，予後の性差は？

ステートメント

- NAFLD の有病率の性差は，わが国を含め世界的に男性が女性よりも高頻度である．一方，NASH の有病率の性差については明らかでない．また，NAFLD/NASH の性差による予後の違いは明らかでない．

解説

NAFLD の有病率の性差についてはこれまでに数多くの研究報告やレビューがあり，全世界的に男性が女性よりも高頻度との報告が一般的である¹⁻⁷⁾ (J Gastroenterol 2012; 47: 586-595^{a)} [検索期間外文献])．なお，わが国における最新の大規模調査では，男性が41.0%，女性が17.7%と男性が高頻度であると報告されている^{a)}．ただし，中年期より若年の集団では男性が，高齢の集団では女性が高頻度であるとされるなど，検診受診者の年齢層，NAFLD の診断方法や飲酒量基準の違いなどが原因で男女差が多少異なっている場合があるので注意が必要である^{5,7-9)}．

一方，NASH の有病率の性差についての報告は少ないため不明である．しかし，NAFLD 有病率と同じ傾向を示しているとの報告も認められる^{7,10)}．さらに，わが国におけるNASH の性差についても，若年集団では男性が，高齢集団では女性が高頻度であるとの報告もある¹⁰⁾．NASH の有病率の性差については，肝生検患者のセレクションバイアスの問題のために，正確な調査となっていないのが現状である．

また，NAFLD/NASH の性差による予後の違いは明らかになっていない．NASH の線維化進展において性別はリスク因子とはなっていないとの報告があることから¹⁰⁾，NASH 肝硬変への進展についても男女に違いがないと考えられる．一方，NAFLD/NASH からの肝細胞癌 (HCC) 発症に関するわが国の報告では，男性のほうがわずかに HCC の発症頻度が高く，肝線維化が軽度の症例からの発症が多いと報告されている¹¹⁾．ただし，HCC 患者の予後に関する男女差については示されていない．また，5章「予後」でも示されているように，HCC 発症および予後についての男女差は世界的に報告によるばらつきがあるため一定の見解が得られていない．以上のことから NAFLD/NASH の性差による予後の違いは明らかではない．



文献

- 1) Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21**: 138-143 (横断)
 - 2) Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26**: 722-730 (横断)
 - 3) Chen ZW, Chen LY, Dai HL, et al. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; **9**: 616-622 (横断)
 - 4) Caballeria L, Pera G, Auladell MA, et al. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; **22**: 24-32 (横断)
 - 5) Suzuki A, Abdelmalek MF. Nonalcoholic fatty liver disease in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; **5**: 191-203
 - 6) Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; **22**: 1141-1145 (横断)
 - 7) Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 778-787
 - 8) Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; **29**: 113-119 (横断)
 - 9) Li Y, Xu C, Yu C, et al. Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009; **50**: 1029-1034 (横断)
 - 10) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Influence of age and gender in Japanese patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; **37**: 1034-1043 (ケースコントロール)
 - 11) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; **9**: 428-433 (横断)
- 【検索期間外文献】
- a) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al; JSG-NAFLD. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; **47**: 586-595 (横断)

Clinical Question 1-3

NAFLD/NASH の有病率は増加しているか？ また、肥満人口増加との関連は？

CQ 1-3 NAFLD/NASH の有病率は増加しているか？ また、肥満人口増加との関連は？

ステートメント

- NAFLD の有病率は、わが国を含め世界的に増加傾向にあり、肥満人口および平均 BMI の増加に伴っている。
- 一方、NASH の有病率については、NAFLD の有病率および肥満人口の増加に伴って増加傾向にあると推定される。

解説

2章「病態」でも示されているように、NAFLD/NASH の発症と肥満の関連が強いことは明らかである。肥満人口の増加は先進国だけでなく、発展途上国においても社会問題となるなど全世界的に増加の一途をたどっている。

NAFLD 有病率の変化に関するコホート研究はあまり多くないが、これまでの数多くの横断研究および肥満人口増加の報告から、NAFLD の有病率も世界的に増加傾向であると考えられる¹⁻⁷⁾。なお、わが国のコホート研究では、NAFLD 有病率が1994年の12.9%から2000年には34.7%に増加していたと報告されており³⁾、わが国でも肥満人口、メタボリックシンドローム患者の増加に伴ってNAFLD 有病率も増加している実態が明らかとなっている^{4,5)}。特に男性の肥満人口の増加が社会問題となっており、それに伴った男性のNAFLD 有病率の増加も懸念される。

一方、高度肥満者におけるNASH 有病率は非肥満者に比べ高いことはよく知られており、世界的な肥満人口およびNAFLD 有病率の増加に伴ってNASH の有病率も増加していると推定される^{2,6)}。しかし、それらに対する直接的なコホート研究がないことから、NASH 有病率の変化に関する詳細は不明である。

文献

- 1) Nishizaki Y, Shiozawa H, Morino F, et al. Increases over the past 10 years in fatty liver, non-alcoholic fatty liver and suspicious non-alcoholic steatohepatitis as seen in ultrasound examinations attending general health check-ups. *Health Evaluation and Promotion* 2006; 33: 495-501 (コホート)
- 2) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274-285 (メタ)
- 3) Komeda T. Obesity and NASH in Japan. *Hepatol Res* 2005; 33: 83-86 (コホート)

- 4) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 722-728 (コホート)
- 5) Hamabe A, Uto H, Imamura Y, et al. Impact of cigarette smoking on onset of nonalcoholic fatty liver disease over a 10-year period. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 769-778 (コホート)
- 6) Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; **50**: 204-210
- 7) Fan JG, Li F, Cai XB, et al. The importance of metabolic factors for the increasing prevalence of fatty liver in Shanghai factory workers. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 663-638 (コホート)

Clinical Question 1-4

慢性肝疾患および肝硬変における NAFLD/NASH の有病率は？ また、肝細胞癌に占める NAFLD/NASH を基盤とした肝細胞癌の割合は？

CQ 1-4 慢性肝疾患および肝硬変における NAFLD/NASH の有病率は？ また、肝細胞癌に占める NAFLD/NASH を基盤とした肝細胞癌の割合は？

ステートメント

- 慢性肝疾患における NAFLD/NASH の罹患率は欧米では 20～49%程度である。
- 日本を含めアジア諸国については不明である。
- 一方、わが国の肝硬変に占める NASH 肝硬変の罹患率は 2.1%程度である。
- 肝細胞癌に占める NAFLD/NASH を誘因とする肝細胞癌の割合については、欧米では 10～24%であるが、日本では 2～5%とされる

解説

慢性肝疾患における NAFLD/NASH の罹患率は、以前は欧米でも 20%程度と報告されていたが、最近の報告では 49%程度と増加傾向を示している¹⁻³⁾。一方、わが国を含むアジア諸国からの研究報告は少ないため不明である。しかし、欧米と比べわが国はウイルス性慢性肝炎患者 (B 型, C 型) が多いことから、欧米の割合よりは低いと想定されている。ただ、CQ 1-1 「NAFLD の有病率」でも述べたように、わが国の NAFLD 有病率が 29.7% (9～30%) であることから、わが国の慢性肝疾患に占める NAFLD/NASH の罹患率もウイルス性慢性肝炎よりは高い罹患率であると推定される。

一方、肝硬変における NASH 肝硬変の罹患率については、The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group がわが国の現状を報告している⁴⁾。それによると、全国 58 施設における 33,379 例の肝硬変患者における NASH 肝硬変の罹患率は 2.1% (647 例) であった。しかし、その約半数の症例は組織学的な診断がなされていないため、その罹患率はやや正確性に欠ける。

肝細胞癌患者の背景慢性肝疾患における NAFLD/NASH の罹患率は、欧米では 10～24%^{5,6)}、日本では 2～5%^{7,8)} (Hepatol Res 2012; 42: 368-375^{a)} [検索期間外文献]) と報告されており、欧米のほうが頻度が高いと考えられる。近年、わが国の肝細胞癌発症の 20%程度を非 B 非 C 型慢性肝疾患が占め、その割合も増加傾向であるとの報告もあり、その多くが NAFLD/NASH である可能性を指摘する意見もある。ただ、背景慢性肝疾患における NAFLD/NASH の診断が必ずしも的確に行われているとはいえ、報告の頻度が必ずしも正確とはいえない。その問題点として、①ほとんどの報告が肝細胞癌発症患者に対する後ろ向き解析であること、②NAFLD/NASH を疑う一部の症例にしか組織学的検討が行われていないこと、③メタボリックシンドロームな

ど NAFLD/NASH に特徴的な臨床病態を持った者を NAFLD/NASH 患者と判断している報告があること、④いわゆる burned-out 症例や cryptogenic 症例に対する診断や扱いが一定でないこと、⑤飲酒量基準の判断が曖昧な報告があること、などがあげられる。

今後、C 型慢性肝炎の減少とともにわが国においても NAFLD/NASH からの肝細胞癌発症割合が増加することが予想されているため、わが国においてもより正確な罹患率の調査・検討が必要である。

文献

- 1) Weston SR, Leyden W, Murphy R, et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease. *Hepatology* 2005; **41**: 372-379 (横断)
- 2) Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Int J Cancer* 2011; **128**: 2436-2443
- 3) Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; **36**: 1349-1354 (ケースコントロール)
- 4) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, et al; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 86-94 (横断)
- 5) Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; **128**: 2436-2443 (ケースコントロール)
- 6) Page JM, Harrison SA. NASH and HCC. *Clin Liver Dis* 2009; **13**: 631-647
- 7) 吉田晴彦, 建石良介, 椎名秀一郎. ほか. 「NASH 研究の新展開 NASH 由来肝癌はわが国に存在するか」わが国の NASH 関連肝癌発生率を推定する. *日本消化器病学会雑誌* 2008; **105**: 1577-1583 (ケースシリーズ)
- 8) Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 1230-1237 (横断)

【検索期間外文献】

- a) Nagaoki Y, Hyogo H, Aikata H, et al. Recent trend of clinical features in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2012; **42**: 368-375 (コホート)

Clinical Question 1-5

NAFLD/NASH での罹患率と食生活との関連は？

CQ 1-5 NAFLD/NASH での罹患率と食生活との関連は？

ステートメント

- 摂取過剰が NAFLD 発症（進展）の危険因子と想定されているのは、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）をあげることができる。
- 摂取不足が NAFLD 発症の危険因子と想定されているのは、魚類、 ω -3 脂肪酸、食物繊維をあげることができる。

解説

心血管イベントや糖尿病、メタボリックシンドロームなどに比べ食事内容と NAFLD/NASH 発症の関連についてのエビデンスや報告は少ない。しかし、炭水化物（糖質、果糖）や脂質の過剰摂取、特に飽和脂肪酸、 ω -6 脂肪酸およびコレステロール¹⁻⁷⁾の過剰摂取については NAFLD 発症との関連を示す複数の報告があることから、食事内容と NAFLD 発症には関連はあると考えられる。また、摂取総カロリーの増加については肥満を介した NAFLD 発症とのかかわりの重要性が示されている。ただし、ほとんどの報告は NAFLD 患者と正常者との食事内容の比較検討であり、総カロリーを含めた上記摂取項目の絶対摂取量と NAFLD 発症との関連については明らかにされていない。また、Musso らは年齢、性別、BMI をマッチさせた NASH 患者群と正常者群を比較検討し、NASH 患者に摂取が多かったのは飽和脂肪酸およびコレステロールで、少なかったのは多価不飽和脂肪酸、食物繊維、ビタミン C および B であったと報告している⁵⁾。一方、Abdelmalek らによる NASH Clinical Research Network からの報告では、組織学的に診断のついた NAFLD 患者について、果糖摂取がより多いほど肝の脂肪化は軽いものの線維化はより進展していた。すなわち果糖の過剰摂取は NAFLD/NASH 発症に関与しているだけでなく、NAFLD/NASH 病状進展にも悪影響を与える重要な原因のひとつであると指摘している⁸⁾。また近年、カフェイン摂取による NAFLD/NASH の肝線維化進展抑制効果に関する報告も注目されている (Hepatology 2012; 55: 429-436⁹⁾, J Hepatol 2012; 57: 1090-1096¹⁰⁾[検索期間外文献]。

食事内容と NAFLD 発症の関連については、2 章「病態」や 4 章「治療」においてもその関連が示されているので参照いただきたい。

文献

- 1) Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; **47**: 711-717 (ケースコントロール)
- 2) Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 3377-3389
- 3) Solga S, Alkhouraishe AR, Clark JM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004; **49**: 1578-1583 (ケースコントロール)
- 4) Zivkovic AM, German JB, Sanyal AJ. Comparative review of diets for the metabolic syndrome: implications for nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 285-300
- 5) Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 909-916 (ケースコントロール)
- 6) Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 471-477 (ケースコントロール)
- 7) Sathiaraj E, Chutke M, Reddy MY, et al. A case-control study on nutritional risk factors in non-alcoholic fatty liver disease in Indian population. *Eur J Clin Nutr* 2011; **65**: 533-537 (ケースコントロール)
- 8) Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 1961-1971 (ケースコントロール)

【検索期間外文献】

- a) Molloy JW, Calcagno CJ, Williams CD, et al. Association of coffee and caffeine consumption with fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and degree of hepatic fibrosis. *Hepatology* 2012; **55**: 429-436 (ケースコントロール)
- b) Anty R, Marjoux S, Iannelli A, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2012; **57**: 1090-1096 (ケースコントロール)

Clinical Question 1-6

NAFLD/NASH と糖尿病との関連は？

CQ 1-6 NAFLD/NASH と糖尿病との関連は？

ステートメント

- 2型糖尿病は NAFLD/NASH の発症の危険因子である。

解説

Vernon らによるシステマティックレビューでは、2型糖尿病と NAFLD は深く関連することが報告されている¹⁾。また、2型糖尿病患者の69%に NAFLD を認めたが²⁾、NAFLD の有病率は血糖コントロールや糖尿病合併症の有無とは関連しないと報告されている²⁾。一方、日本人の NAFLD 有病率は血糖値によって異なり、空腹時血糖正常群、空腹時血糖異常群、新規糖尿病診断群で、それぞれ27%、43%、62%であった³⁾。

Reid のレビューでは、混合型肥満の有無にかかわらず NASH は2型糖尿病や耐糖能異常と関連し、成人の NASH 患者の20~75%に2型糖尿病、高血糖、耐糖能異常を認めたと報告されている⁴⁾。また、2型糖尿病の既往歴は、NASH 有病率を2.6倍増加させる^{4,5)}。さらに、NAFLD 患者や NASH 肝硬変患者は糖尿病の合併頻度が高く^{6,7)}、明らかな耐糖能異常がない場合も、NAFLD 患者ではインスリン抵抗性指数が高く、経口糖負荷試験の180分値はコントロール群と比較して NAFLD 群で有意に低いことが報告されている⁸⁾。以上のことから、NAFLD/NASH

表 1

文献	対象	結果
2	2型糖尿病 180 例	超音波検査で 69.4%に NAFLD を認めたが、血糖コントロールの状況や糖尿病合併症は NAFLD の有無に関連しなかった。
6	一般病院における NAFLD/NASH 患者 (対象者は 328 例、NAFLD は 156 例、うち 134 例は肝生検を施行され、40 例が NASH と診断された)	NAFLD 群はコントロール群と比較して糖尿病有病率 (26.3% vs. 7.9%, $p < 0.00005$) などが高かった。また、NASH と NAFLD 間では糖尿病の有病率 (25.0% vs. 23.6%, $p = 0.86$) に有意差はなかったが、インスリン値は NASH で有意に高値であった (23.2 μ IU/mL vs. 14.0 μ IU/mL, $p < 0.0005$)。
7	肝移植を施行された NASH 肝硬変患者 98 例、NASH の診断は肝生検でなされた。	NASH 群はコントロール群と比較して糖尿病 (72.4% vs. 14.3~43.9%, $p < 0.0001$) などの合併頻度が高かった。
8	病院受診者 (耐糖能異常のない NAFLD 46 例と年齢・性をマッチさせたコントロール 92 例)	NAFLD 群はコントロール群と比較して有意にインスリン抵抗性指数 (HOMA-R) が高く (3.3 vs. 1.8, $p < 0.001$)、OGTT 180 分血糖値が有意に低値 (4.2mmol/L vs. 4.9mmol/L, $p < 0.001$) であった。

の発症および有病率には2型糖尿病, 耐糖能異常やインスリン抵抗性が関連すると考えられる.

文献

- 1) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **34**: 274-285 (メタ)
- 2) Leite NC, Salles GF, Araujo AL, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int* 2009; **29**: 113-119 (横断)
- 3) Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; **22**: 1141-1145 (横断)
- 4) Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; **121**: 710-723
- 5) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; **12**: 1106-1110 (横断)
- 6) Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; **140**: 124-131 (横断)
- 7) Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; **9**: 782-793 (コホート)
- 8) Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999; **107**: 450-455 (横断)

Clinical Question 1-7

NAFLD/NASH と脂質異常との関連は？

CQ 1-7 NAFLD/NASH と脂質異常との関連は？

ステートメント

- 高コレステロール血症，低 HDL コレステロール血症，高中性脂肪血症は NAFLD と関連し，脂質異常症は NAFLD の発症および有病率を上昇させ，NAFLD は脂質異常症の有病率を高める可能性がある。

解説

Hamaguchi ら¹⁾ は，健診受診者 4,401 例を対象とした前向きコホート研究において，登録時の NAFLD および観察期間中の NAFLD 新規発症に低 HDL コレステロール血症および高中性脂肪血症が関連することを報告している。また，総コレステロール 240mg/dL 以上，中性脂肪 150mg/dL 以上などは，NAFLD のリスクファクターであると報告されている²⁾。2007 年のレビューでは，アジア太平洋地域での脂質異常患者における NAFLD 有病率は 26～58% であり³⁾，脂質異常症は脂肪肝（ほとんどは NAFLD）の発症リスクを 23 倍 (95%CI 10～50) 高めると報告さ

表 1

文献	対象	結果
1	本邦における一般病院での健診受診者（対象 4,401 例，うち登録時 NAFLD は 812 例，経過観察できた登録時 NAFLD でない 3,147 例のうち，新規に NAFLD を発症したのは 308 例）	登録時の NAFLD 群は非 NAFLD 群と比較して有意に低 HDL コレステロール血症（男性 51% vs. 29%, $p < 0.001$ ，女性 56% vs. 24%, $p < 0.001$ ）および高中性脂肪血症（男性 42% vs. 16%, $p < 0.001$ ，女性 20% vs. 4%, $p < 0.001$ ）の頻度が高かった。また，観察期間内（414 ± 128 日）に約 10%（男性 14%，女性 5%）の NAFLD 新規発症を認め，NAFLD 新規発症群は NAFLD を発症しなかった群と比較して低 HDL コレステロール血症（男性 44% vs. 25%, $p < 0.001$ ，女性 45% vs. 23%, $p < 0.001$ ）および高中性脂肪血症（男性 29% vs. 13%, $p < 0.001$ ，女性 16% vs. 3%, $p < 0.001$ ）の頻度が高かった。
2	台湾人 3,245 例を対象（NAFLD は 372 例）	NAFLD のリスク（オッズ比 [95% CI]）は総コレステロール 240mg/dL 以上で 1.5 [1.06～2.13]，中性脂肪 150mg/dL 以上で 1.76 [1.32～2.35] であった。
5	6～16 歳の肥満児 861 例（超音波検査で脂肪肝がなく，かつトランスアミナーゼ正常 [Group 0]：274 例，脂肪肝あるもトランスアミナーゼ正常 [Group 1]：436 例，脂肪肝とトランスアミナーゼ上昇 [Group 2]：151 例）	Group 0 もしくは Group 1 と比較して，Group 2 の中性脂肪（1.4 or 1.42 vs. 1.77）および総コレステロール（4.37 or 4.32 vs. 4.71）は有意に高値であった。また，脂肪肝のない肥満児に比較して，軽度の脂肪肝，もしくは中～高度の脂肪肝を認めた場合，脂質異常症（低 HDL コレステロール血症もしくは高中性脂肪血症）のリスク（オッズ比 [95% CI]）はそれぞれ 5.21 [2.23～12.18] および 7.99 [4.34～14.73] であった。

れている⁴⁾。また、6～16歳の肥満児(861例)で検討した横断研究⁵⁾では、68.2%(587例)がNAFLD、脂質異常症の有病率は42%(362例)で、高中性脂肪血症および高コレステロール血症が非NAFLDやトランスアミナーゼ上昇のないNAFLDと比較して、トランスアミナーゼ上昇を伴うNAFLDで有意に高値であった。さらに、腹部超音波検査で脂肪肝を認めた場合、脂質異常症(低HDLコレステロール血症もしくは高中性脂肪血症)の有病率が有意に高値であった⁵⁾。

文献

- 1) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 722-728 (コホート)
- 2) Chen CH, Huang MH, Yang JC, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol* 2006; **40**: 745-752 (横断)
- 3) Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, et al. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 788-793 (メタ)
- 4) Fan JG, Saibara T, Chitturi S, et al. What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 794-800 (メタ)
- 5) Fu JF, Shi HB, Liu LR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: an early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 735-742 (横断)

Clinical Question 1-8

NAFLD/NASH と高血圧との関連は？

CQ 1-8 NAFLD/NASH と高血圧との関連は？

ステートメント

- NAFLD では高血圧の有病率が高く、高血圧は NAFLD の独立した危険因子である。

解説

本邦も含め多くの国からの報告によると¹⁻⁸⁾、高血圧は NAFLD や NASH の独立した危険因子であると考えられる。しかし、線維化が進展した NASH 肝硬変患者において高血圧の合併頻度が高いという報告があるものの¹⁾、組織学的に診断された NASH と高血圧との関連に言及されたエビデンスレベルの高い報告は少なく、NAFL と NASH 間での高血圧有病率に差がないという報告⁶⁾もあり、NAFLD のなかでも特に NASH に高血圧が関連するかは明確ではない。

表 1

文献	対象	結果
1	肝移植を施行された NASH 肝硬変患者 98 例。NASH の診断は肝生検でなされた。	NASH 群はコントロール群と比較して高血圧 (50% vs. 12.2~30.6%, $p < 0.01 \sim 0.0001$) などの合併頻度が高かった。
2, 3	本邦での健診受診者 2,083 例	女性において、年齢、肥満、飲酒、喫煙の有無にかかわらず高血圧は脂肪肝と関連した。
2, 4	本邦での労働者 180 例	脂肪肝患者では血圧などが高値であった。
2, 5	大学病院を受診した非肥満・非糖尿病合併・非多量飲酒の高血圧患者 55 例	高血圧患者における脂肪肝の有病率はコントロール群と比較して有意に高値 (30.9% vs. 12.7%, $p < 0.041$)。多変量解析では高血圧 ($p = 0.029$) などがインスリン抵抗性と関連した。
6	一般病院における NAFLD/NASH 患者(対象は 328 例。NAFLD 156 例で、うち 134 例に肝生検を施行、40 例が NASH と診断された)	NAFLD 群はコントロール群と比較して高血圧有病率 (68.2% vs. 33.9%, $p < 0.00005$) などが高かった。しかし、NASH と NAFL 間では高血圧の有病率 (77.5% vs. 62.9%, $p = 0.10$) に有意差はなかった。
7	一般住民 (対象は 454 例。うち NAFLD は 175 例)	高血圧患者で NAFLD の有病率が高い (全体 vs. 高血圧患者: 38.5% vs. 49.5%)。多変量解析で NAFLD は収縮期高血圧の独立した危険因子 (OR 1.71, 95% CI 1.10~2.65, $p = 0.017$) であり、60 歳未満で特にその傾向が顕著であった (60 歳未満 OR 3.46, 95% CI 1.98~6.21, $p < 0.0005$ vs. 60 歳以上 OR 1.82, 95% CI 1.06~3.13, $p = 0.028$)。
8	健診受診者 (対象は 511 例。うち NAFLD は 135 例)	収縮期血圧高値 (≥ 130 mmHg) は NAFLD の独立した危険因子 (OR 0.50, 95% CI 0.27~0.92, $p = 0.026$) であった。



文献

- 1) Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; **9**: 782-793 (コホート)
- 2) Nugent C, Younossi ZM. Evaluation and management of obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; **4**: 432-441 (メタ)
- 3) Akahoshi M, Amasaki Y, Soda M, et al. Correlation between fatty liver and coronary risk factors: a population study of elderly men and women in Nagasaki, Japan. *Hypertens Res* 2001; **24**: 337-343 (コホート)
- 4) Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, et al. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 1995; **9**: 101-105 (横断)
- 5) Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al. Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes : role of insulin resistance. *Gut* 2004; **53**: 1020-1023 (ケースコントロール)
- 6) Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; **140**: 124-131 (横断)
- 7) Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23**: 1011-1017 (横断)
- 8) Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; **42**: 44-52 (横断)

Clinical Question 1-9

NAFLD/NASH とメタボリックシンドローム増加との関連は？

CQ 1-9 NAFLD/NASH とメタボリックシンドローム増加との関連は？

ステートメント

- NAFLD/NASH 患者数の増加はメタボリックシンドローム患者数の増加と関連する。

解説

メタボリックシンドロームは肥満を基本に糖尿病、高血圧、脂質異常を複数併せ持つ病態である。国内外の大規模なコホート研究の結果から^{1~4)}、NAFLD 患者数の増加はメタボリックシンドローム患者数の増加と関連すると考えられる。

メタボリックシンドロームの各因子(肥満、脂質異常、糖尿病、高血圧)別の検討について、Hamaguchi ら¹⁾の報告では単変量解析で男女ともに BMI の増加 ($p < 0.001$) と中性脂肪増加 ($p < 0.001$) が有意に NAFLD 新規発症群で多く、NAFLD 改善群では BMI の増加した割合が低値(男性 $p = 0.018$, 女性 $p = 0.004$)であった。Wang ら⁴⁾も同様に脂肪肝に寄与する因子として BMI ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$, オッズ比 5.418, 95%CI 4.857~6.044, $p < 0.001$)、高中性脂肪血症 ($\geq 1.7 \text{ mmol/L}$, オッズ比 3.549, 95%CI 3.121~4.035, $p < 0.001$)、空腹時高血糖 ($\geq 6.1 \text{ mmol/L}$, オッズ比 1.574, 95%CI 1.332~1.86, $p < 0.001$) が男女共通の因子であったと報告している。これらの報告から、メタボリックシンドロームの各因子のなかでは肥満が最も強い危険因子であり、脂質異常がそれに続くと考えられる。

表 1

文献	対象	結果
1	本邦における一般病院での健診受診者(対象は 4,401 例。うち NAFLD 812 例)	観察期間内(414 ± 128 日)に約 10%の NAFLD 新規発症を認め、新規発症例では体重が平均 1.7kg 増加し、メタボリックシンドロームの診断基準に合致する割合が高かった。メタボリックシンドロームの合併により NAFLD 発症リスクは男性で 4 倍 (OR 4.00, 95% CI 2.63~6.08, $p < 0.001$)、女性で 11 倍 (OR 11.20, 95% CI 4.85~25.87, $p < 0.001$) 増加した。
2, 3	上海の職場健診受診者(対象は 59,131 例。うち NAFLD 4,799 例)	脂肪肝の有病率が 6 年間で 3.87%から 14.04%へ増加した。特に ALT 上昇 (> 40U/L) を伴う患者における脂肪肝の有病率は 25.88%から 51.39%へ増加していた。脂肪肝の有病率は肥満者数の増加および代謝異常の増加とともに増加した。
2, 4	中国の都市部住民(対象は 12,247 例。うち NAFLD 2,715 例)	脂肪肝の有病率が 10 年間で 12.5%から 24.5%へ増加し、ALT 上昇者 ($\geq 43 \text{ U/L}$) の割合も 6.8%から 15.3%と増加した。

注意すべき点として、今回引用した4文献^{1~4)}ともにNAFLDの診断は血液検査や腹部超音波検査、問診によりなされており、組織学的な診断に基づく経時的な変化を検討した報告ではなく、NASH患者数とメタボリックシンドローム患者数の関連に関するエビデンスレベルの高い報告はない。しかし、①メタボリックシンドロームの存在は、NAFLD患者におけるNASHの強力な予測因子であること^{5~7)}、②NAFLD患者数が増加することでNASH患者数も増加すること、からNAFLD/NASH患者数の増加はメタボリックシンドローム患者数の増加と関連する と考える。

文献

- 1) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005; **143**: 722-728 (コホート)
- 2) Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol* 2009; **50**: 204-210 (メタ)
- 3) Fan JG, Li F, Cai XB, et al. The importance of metabolic factors for the increasing prevalence of fatty liver in Shanghai factory workers. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 663-668 (横断)
- 4) Wang Z, Xia B, Ma C, et al. Prevalence and risk factors of fatty liver disease in the Shuiguohu district of Wuhan city, central China. *Postgrad Med J* 2007; **83**: 192-195 (横断)
- 5) Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; **37**: 917-923 (横断)
- 6) Kang H, Greenon JK, Omo JT, et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 2247-2253 (横断)
- 7) Ryan MC, Wilson AM, Slavin J, et al. Associations between liver histology and severity of the metabolic syndrome in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2005; **28**: 1222-1224 (横断)

Clinical Question 1-10

小児の NAFLD/NASH の有病率は？

CQ 1-10 小児の NAFLD/NASH の有病率は？

ステートメント

- 小児の NAFLD の有病率は少なくとも 3% で、年齢層が高くなるに従い増加する。
- 小児における NASH の有病率は NAFLD 患者の約 20~80% と報告されており、対象患者の選択の仕方により大きく異なる。

解説

3 編のシステマティックレビューによると、小児の NAFLD の有病率は少なくとも 3% と報告されている¹⁻³⁾。注意すべき点は、検査または画像診断の種類、検出限界ポイント、対象者の年齢、性別、人種や民族の違いなどにより、小児 NAFLD 有病率の推定に違いがあることである。剖検が行われた 2~19 歳 742 例の小児の NAFLD 有病率は、年齢、性別、人種・民族を調整した場合 9.6% で、年齢別の NAFLD の内訳は 0.7% (2~4 歳)、3.3% (5~9 歳)、11.3% (10~14 歳)、17.3% (15~19 歳) であり、年齢が上昇するに従い NAFLD 有病率は上昇していた⁴⁾。ALT > 30 もしくは >40 U/L を NAFLD ありと判断したときの有病率は 3~3.2% で、腹部超音波検査で NAFLD と判断した場合の NAFLD 有病率は 1.2~4.5% であった (表 1)¹⁻¹⁰⁾。

小児の NASH の有病率は報告によりかなり異なる。剖検例の報告では、NASH は NAFLD の 23%⁴⁾、病的肥満小児に胃バイパス手術を施行した際に肝生検を施行した横断研究では、NAFLD は 83% で、その 20% が NASH であった¹¹⁾ が、病院受診者を対象とした場合は、NAFLD の約 80% が NASH とされる^{3,12,13)}。いずれも少数例での検討で、選択バイアスもあるため、小児の NASH の有病率については慎重に判断する必要性がある。

表 1 小児における NAFLD の有病率

国	対象年齢	対象者数	NAFLD 診断基準	有病率 (%)	参考文献
米国	2~19	742	肝組織中に 5% 以上の大滴性脂肪含有	9.6	4
韓国	10~19	1,594	ALT > 40U/L	3.2	5
米国	12~18	2,450	ALT > 30U/L	3.0	6
日本	4~12	810	超音波検査	2.6	7
日本	0~19 (10~19)	742 (281)	超音波検査	1.2 (2.8)	8
日本	6~15	846	超音波検査	4.4	9
日本	13~15	249(2004 年)	超音波検査	4.4	10
日本	13~15	288(2007 年)	超音波検査	4.5	10



文献

- 1) Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 1451-1467 (メタ)
- 2) Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; **50**: 1282-1293 (メタ)
- 3) Lindbäck SM, Gabbert C, Johnson BL, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *Adv Pediatr* 2010; **57**: 85-140 (メタ)
- 4) Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics* 2006; **118**: 1388-1393 (横断)
- 5) Park HS, Han JH, Choi KM, et al. Relation between elevated serum alanine aminotransferase and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Am J Clin Nutr* 2005; **82**: 1046-1051 (横断)
- 6) Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; **136**: 727-733 (横断)
- 7) Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: an epidemiological ultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995; **40**: 2002-2009 (横断)
- 8) Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; **27**: 142-149 (横断)
- 9) 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 (横断)
- 10) Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 666-672 (横断)
- 11) Xanthakos S, Miles L, Bucuvalas J, et al. Histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease in morbidly obese adolescents. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; **4**: 226-232 (横断)
- 12) Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; **44**: 458-465 (コホート)
- 13) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 641-649 (横断)

Clinical Question 1-11

小児の NAFLD/NASH 発症の危険因子は？

CQ 1-11 小児の NAFLD/NASH 発症の危険因子は？

ステートメント

- 小児 NAFLD や NASH の発症には年齢やメタボリックシンドローム(肥満, 耐糖能異常, 高血圧, 脂質異常症)が関連している。また, 小児に NAFLD を認めた場合は, 単一遺伝子病の可能性も考慮すべきである。

解説

5編のシステマティックレビューによると, 小児の NAFLD の有病率は年齢が上昇すると高くなり(2~4歳では0.7%に対し, 15~19歳では17.3%に上昇する), 男児に多く(男女比2.2:1), 人種別ではヒスパニックとアジア人で高く, 黒人で低い¹⁻⁵⁾。肥満の子供の半分が脂肪肝で, 正常体重の青年と比較し, 過体重もしくは肥満の青年では NAFLD である可能性がそれぞれ4.14倍, 5.98倍高い²⁾。

成人の場合と同様に, 肥満, 高血圧, 耐糖能異常および脂質異常症など, メタボリックシンドロームの特徴を有する小児は NAFLD や NASH を発症する危険性が高い⁶⁻⁹⁾。6~15歳の日本人846例を対象にした報告では, NAFLD の有病率は小児のメタボリックシンドロームの項目の合併数(合併数1項目:オッズ比7.0[95%CI 0.09~55.82], 合併数2項目:オッズ比19.8[95%CI 2.30~169.61], 合併数3項目:オッズ比122.3[95%CI 11.22~1333.69]), インスリン抵抗性, ウエスト周囲径と密接に関連していた⁷⁾。また, 254例の小児 NAFLD を対象とした米国からの報告では, メタボリックシンドロームは NAFLD の組織像(脂肪肝の重症度や肝細胞 ballooning の存在, 進行した肝線維化など)に関連するとともに, メタボリックシンドロームが存在する場合, NASH である可能性が高かった(オッズ比4.07)⁸⁾。80例の小児 NAFLD を対象とした韓国からの報告では, 肥満の存在と年齢が高いことが, NASH の発症に関連していた⁹⁾。

インスリン抵抗性と関連しているとされる黒色表皮腫を持つ小児や, 頭蓋咽頭腫の術後など, 過食症を引き起こすような中枢神経系の病気を持つ小児は NAFLD を発症しやすい。また, NAFLD は家族集積性があるという報告もある^{1,5)}。小児に NAFLD が存在する際は, 成人での NAFLD の原因についての検索以外に, 先天性代謝異常症, ペルオキシソーム病, リソソーム蓄積疾患, Wilson 病や嚢胞性線維症などの単一遺伝子病の可能性も考慮しなければならない^{5,10)}。

日本人中学生288人を対象としたアンケート調査では, non-NAFLD より NAFLD において車で学校に通学もしくは校外でスポーツをしない生徒の頻度が高かった。さらに, 運動好きな中学生の割合は NAFLD よりも non-NAFLD の生徒で有意に高く, 朝食を抜く子や麺類の汁を半分以上飲む中学生の割合は NAFLD の生徒で有意に高いことが報告され¹¹⁾, 生活習慣と小児

NAFLD との関連が示唆されている。

成人期において、出生時体重が低い者は出生時体重が正常であった対象者と比較し、インスリン抵抗性や2型糖尿病、メタボリックシンドロームの割合が高いと報告されており、出生時低体重と成人期における肝疾患の発症が関連する可能性がある¹²⁾。小児NAFLDの後ろ向き研究では、年齢、性別、BMI Zスコア、血糖コントロールを補正した多変量解析で、胎内発育遅延は小児NAFLDと有意に関連していた(オッズ比7.94 [95%CI 2.71~23.24])¹³⁾。また、胎内発育遅延は、HOMA-IR(オッズ比1.75 [95%CI 1.17~2.62])やinsulin sensitivity index(オッズ比0.73 [95%CI 0.56~0.95])と有意に関連していた¹³⁾。以上のことから、低出生体重は小児のインスリン抵抗性やNAFLD発症の重要な危険因子であると考えられる。高出生体重とNAFLDの関連の報告はない。

文献

- 1) Lindbäck SM, Gabbert C, Johnson BL, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review. *Adv Pediatr* 2010; **57**: 85-140 (メタ)
- 2) Widhalm K, Ghods E. Nonalcoholic fatty liver disease: a challenge for pediatricians. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34**: 1451-1467 (メタ)
- 3) Mencin AA, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011; **14**: 151-157 (メタ)
- 4) Loomba R, Sirlin CB, Schwimmer JB, et al. Advances in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009; **50**: 1282-1293 (メタ)
- 5) Mager DR, Roberts EA. Nonalcoholic fatty liver disease in children. *Clin Liver Dis* 2006; **10**: 109-131 (メタ)
- 6) Patton HM, Lavine JE, Van Natta ML, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Clinical correlates of histopathology in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1961-1971 (横断)
- 7) 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 (横断)
- 8) Patton HM, Yates K, Unalp-Arida A, et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among children with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 2093-2102 (横断)
- 9) Ko JS, Yoon JM, Yang HR, et al. Clinical and histological features of nonalcoholic fatty liver disease in children. *Dig Dis Sci* 2009; **54**: 2225-2230 (横断)
- 10) Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a “growing” problem? *J Hepatol* 2007; **46**: 1133-1142 (メタ)
- 11) Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese junior high school students: its prevalence and relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 666-672 (横断)
- 12) Nobili V, Alisi A, Panera N, et al. Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; **6**: 241-247 (メタ)
- 13) Nobili V, Marcellini M, Marchesini G, et al. Intrauterine growth retardation, insulin resistance, and nonalcoholic fatty liver disease in children. *Diabetes Care* 2007; **30**: 2638-2640 (横断)

2. 病態

Clinical Question 2-1

NAFLD/NASH の病因は？

CQ 2-1 NAFLD/NASH の病因は？

ステートメント

- NAFLD の主な背景疾患はメタボリックシンドロームと共通する因子が多い。特に肥満とインスリン抵抗性が発症要因として重要である。NASH の進展には酸化ストレスや腸内細菌叢の変化、自然免疫系などの関与が示唆される。

解説

NAFLD 発症の最も重要な因子は肥満であり、NAFLD 患者の内臓脂肪と肝細胞内脂肪に正の相関が報告されている¹⁾。主な背景疾患としてメタボリックシンドロームとその関連疾患の2型糖尿病、脂質異常症、高血圧があり、なかでも2型糖尿病はインスリン抵抗性とも絡めてNAFLD 発症との関連性が強い^{2,3)}。その他では臍頭十二指腸切除後はBMI 低値でもNAFLD を発症する⁴⁾。各種ホルモン異常症、睡眠時無呼吸症候群、一部の薬剤（アミオダロン、メトトレキサート、タモキシフェン、ステロイド製剤）もNAFLD/NASH の誘因になる。摂取する糖質、脂質の種類によってもNAFLD の病態に与える影響は異なる⁵⁾。de novo 脂肪酸（肝細胞内で生成される脂肪酸）の増加は脂肪滴形成を誘導する⁶⁾。性差、年齢、遺伝的素因もNAFLD/NASH の発症および進展に影響を及ぼす因子として重要である。

NAFL と NASH を分ける決定的因子は明らかになっていない。NAFL に二次的ストレスが加わることによってNASH に至る2 hit theory が広く認知されたが、最近では炎症が脂肪化と同時に、あるいは先行する機序（multiple parallel hit）も提唱されている⁷⁾。酸化ストレスや小胞体ストレス、ミトコンドリア機能異常、オートファジー、腸内細菌叢の変化に伴う自然免疫系賦活⁸⁾などがNASH の病態に関与しているとされている。

文献

- 1) Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, et al. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 897-903（コホート）
- 2) Kojima H, Sakurai S, Uemura M, et al. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; **31** (1 Suppl): S61-S66（横断）
- 3) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; **126**: 460-468（コホート）
- 4) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 758-768（横断）

- 5) Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 1961-1971 (横断)
- 6) Mitsuyoshi H, Yasui K, Harano Y, et al. Analysis of hepatic genes involved in the metabolism of fatty acids and iron in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepato Res* 2009; **39**: 366-373 (横断)
- 7) Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; **52**: 1836-1846
- 8) Amir M, Czaja MJ. Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; **5**: 159-166

Clinical Question 2-2

アルコール性肝障害と NAFLD/NASH の病態の類似点は？

CQ 2-2 アルコール性肝障害と NAFLD/NASH の病態の類似点は？

ステートメント

- アルコール性肝障害と NAFLD/NASH は、酸化ストレスや炎症性サイトカイン、腸内細菌などが共通して病態形成に寄与している可能性が示唆されている。

解説

肝臓に脂肪滴が貯留する要因として、アルコール性肝障害 (ALD) は過剰なエタノール摂取が主要な病因であるのに対し、NAFLD/NASH はアルコール多飲歴がない脂肪肝・脂肪性肝炎を包括した幅広い疾患群であるため、多種多様な因子が関与している。NAFLD/NASH には、インスリン抵抗性を病態基盤とするメタボリックシンドローム関連の NAFLD に加えて種々の二次性の病態も混在する。一方、ALD の患者背景も必ずしも単一ではなく、過食で肥満のあるアルコール多飲者と、食事摂取が極めて不良な多飲者とは自ずと病態生理的機序も異なる。したがって、ALD と NAFLD/NASH の病態を画一的に比較することは困難である。

これまで、肝脂肪化や zone 3 障害の共通した病態のメカニズムに関して、従来の 2 hit theory や、同時多発性に種々の因子が相互に関連するという multiple parallel hit が提唱され、これらの発症機序に関連した基礎的な研究報告がなされているが、ヒトにおけるエビデンスはいまだ限定的である。少量の飲酒ではアルコール脱水素酵素 (ADH) による代謝が主体であるが、過剰飲酒ではチトクローム P450 酵素 (CYP2E1) が誘導され、それを介した代謝経路で産生されるフリーラジカルが細胞障害の主因と考えられており、NASH 患者の肝臓においても CYP2E1 が誘導されていることが示され発症機序の類似点として報告されている¹⁾。また、ALD ではエタノール代謝における ADH およびアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) による酸化反応の際、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) を補酵素とし、肝細胞内で NAD⁺ が減少し還元型 NADH が増加するために NADH/NAD 比が増加し、酸化還元反応の均衡が崩れ、糖・脂質の分解・排泄が障害される。NAFLD/NASH の多くは、栄養過多により糖や脂質の供給量が著増することに対応して、sterol regulatory element binding protein (SREBP) 1c の亢進を介して脂肪酸合成が亢進し、その分解・排泄も亢進する。それに伴い、一般的にはミトコンドリア β 酸化や小胞体 ω 酸化も亢進するが、NAFLD/NASH の一部には β 酸化や ω 酸化の抑制や、VLDL の排泄障害が主体となる病態も混在する。その一方で、ALD では脂肪酸代謝に関与する核内受容体の peroxisome proliferator activated receptor (PPAR)- α が抑制され、SREBP1c が亢進し、炎症性サイトカインである tumor necrosis factor (TNF)- α の発現が亢進するなど、NAFLD/NASH と類似する点が複数見受けられる。さらに、アルコール性肝炎では腸内細菌由来のエンドトキシンな

どによる肝内自然免疫系の賦活が組織障害の増悪に関与しているが、NASH患者でも腸内細菌が増加し、腸管透過性が亢進していることや²⁾、腸内細菌が発酵してアルコールが産生されていることも示されており興味深い。

近年、GWAS (genome-wide association study) により NAFLD の疾患感受性を左右する因子として *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain containing 3 gene, adiponutrin) 遺伝子の SNP が抽出されたが³⁾、白人のアルコール性肝障害患者における肝機能障害の増悪や病期進展にも関与することが報告され⁴⁾、両者に共通した遺伝的要因の可能性が示唆されている。

文献

- 1) Weltman MD, Farrell GC, Hall P, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; **27**: 128-133 (横断)
- 2) Wigg AJ, Roberts-Thomson IC, Dymock RB, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2001; **48**: 206-211 (横断)
- 3) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; **40**: 1461-1465 (横断)
- 4) Stickel F, Buch S, Lau K, et al. Genetic variation in the *PNPLA3* gene is associated with alcoholic liver injury in caucasians. *Hepatology* 2011; **53**: 86-95 (横断)

Clinical Question 2-3

NAFLD/NASH を起こしやすい薬物は？

CQ 2-3 NAFLD/NASH を起こしやすい薬物は？

ステートメント

- NAFLD/NASH を起こしやすい薬物には大きく分けて 3 種類ある。①肝細胞ミトコンドリア毒性を起こし、脂肪酸酸化を阻害する薬物、②内臓脂肪増加、糖尿病増悪、脂質異常症悪化など NAFLD/NASH の危険因子を増強する薬物、③その他薬物の 3 種類である。

解説

肥満による栄養過多、遺伝によるもの、小腸切除などの手術によるものと並んで重要な NAFLD/NASH の病因として薬物誘発性 NAFLD/NASH がある¹⁾。薬物誘発性 NAFLD/NASH は発生機序別に 3 種類に分けることができる(表 1)²⁾。①肝細胞ミトコンドリア毒性を起こし、脂肪酸酸化を阻害する薬物、②内臓脂肪増加、糖尿病増悪、脂質異常症悪化など NAFLD/NASH の危険因子を増強する薬物、③その他薬物、の 3 種類である。

アミオダロンは抗不整脈薬として用いられる薬剤だが NAFLD/NASH を高頻度で発症する^{3,4)}。肝硬変に進展する症例もあり、注意が必要である³⁾。肝細胞への残留性が高く、ミトコンドリア内に集積し、脂肪酸 β 酸化を阻害する⁵⁾。本薬剤はヨードを含有するため単純 CT で通常の脂肪肝が低吸収値を呈するのに対し、高吸収値を呈するのが画像の特徴である⁶⁾。タモキシフェンは抗エストロゲン作用を有し、乳癌治療薬として広く使用されている。肝細胞におけるエストロゲン作用を阻害することにより脂肪酸 β 酸化を強力に抑制する⁷⁾。PPAR α 作動薬であるベザフィブラートは脂肪酸 β 酸化を改善することでタモキシフェンによる NAFLD/NASH の治療薬とな

表 1

病因	薬物	特徴
①肝臓への直接毒性を持つ	アミオダロン	ミトコンドリア障害
	タモキシフェン	典型的な NASH 組織像を呈する
② NAFLD/NASH の危険因子を増強する	タモキシフェン	内臓脂肪型肥満
	エストロゲン	糖尿病
	グルココルチコイド	脂質異常症
③その他	カルシウム拮抗薬	
	メチルドパ	
	メトトレキサート	
	バルプロ酸	
	カルバマゼピン	

る。また同じく抗エストロゲン薬であり、乳癌治療薬として用いられる SERM (selective estrogen receptor modulator) のトレミフェン、ラロキシフェンはタモキシフェンに比べ発症率は低いと同じく NAFLD/NASH 発症の報告がある^{8,9)}。リウマチ、乾癬の治療薬として用いられるメトトレキサートも NAFLD/NASH 発症の報告が多い^{10,11)}。他の薬物では詳細な機序は不明であるが前立腺癌、乳癌治療薬であるリュープロレリンはテストステロン産生と、エストロゲン産生とを抑制することでメタボリックシンドロームを発症し、NAFLD/NASH を発症することがある¹²⁾。また、抗てんかん薬であるバルプロ酸、カルバマゼピンも NAFLD 発症が対照群に比べ高いことも報告されている¹³⁾。現時点では薬物による NAFLD/NASH についてはまとまった報告はなく、またその機序も十分明らかとなっていない。今後の症例の蓄積とその機序の解明が望まれる。

文献

- 1) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1221-1231
- 2) Farrell GC. Drugs and steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2002; **22**: 185-194
- 3) Puli SR, Fraley MA, Puli V, et al. Hepatic cirrhosis caused by low-dose oral amiodarone therapy. *Am J Med Sci* 2005; **330**: 257-261 (ケースシリーズ)
- 4) 中山美緒, 高橋 望, 村田光延, ほか. アミオダロン内服開始6年後に非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を発症した1例. *Prog Med* 2009; **29**: 684-688 (ケースシリーズ)
- 5) Gilinsky NH, Briscoe GW, Kuo CS. Fatal amiodarone hepatotoxicity. *Am J Gastroenterol* 1988; **83**: 161-163 (ケースシリーズ)
- 6) Goldman IS, Winkler ML, Raper SE, et al. Increased hepatic density and phospholipidosis due to amiodarone. *Am J Roentgenol* 1985; **144**: 541-546 (ケースシリーズ)
- 7) Saibara T, Onishi S, Ogawa Y, et al. Bezafibrate for tamoxifen-induced non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999; **353**: 1802 (ケースシリーズ)
- 8) Hamada N, Ogawa Y, Saibara T, et al. Toremifene-induced fatty liver and NASH in breast cancer patients with breast-conservation treatment. *Int J Oncol* 2000; **17**: 1119-1123 (ケースシリーズ)
- 9) Takamura T, Shimizu A, Komura T, et al. Selective estrogen receptor modulator raloxifene-associated aggravation of nonalcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 2007; **46**: 579-581 (ケースシリーズ)
- 10) Rosenberg P, Urwitz H, Johannesson A, et al. Psoriasis patients with diabetes type 2 are at high risk of developing liver fibrosis during methotrexate treatment. *J Hepatol* 2007; **46**: 1111-1118 (横断)
- 11) Aithal GP. Dangerous liaisons: drug, host and the environment. *J Hepatol* 2007; **46**: 995-998
- 12) Gabbi C, Carubbi F, Losi L, et al. Nonalcoholic fatty liver disease induced by leuprorelin acetate. *J Clin Gastroenterol* 2008; **42**: 107-110 (ケースシリーズ)
- 13) Luef G, Rauchenzauner M, Waldmann M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), insulin resistance and lipid profile in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy Res* 2009; **86**: 42-47 (横断)

Clinical Question 2-4

手術後に起こる NAFLD/NASH にはどのようなものがあるか？

CQ 2-4 手術後に起こる NAFLD/NASH にはどのようなものがあるか？

ステートメント

- 消化管および膵臓の外科的切除術後に NAFLD/NASH が発症することが報告されている。これら術後の NAFLD/NASH では、消化・吸収不良に伴う栄養障害が肝脂肪化を惹起すると考えられる。

解説

消化器系の外科手術後には、低栄養状態や種々の代謝異常を生じることがあり、それに伴い二次性の NAFLD/NASH を発症することが知られている。近年、消化器癌切除後に脂肪肝や脂肪性肝炎のため術後化学療法の継続が困難になることがしばしば問題になっており、外科手術後の NAFLD/NASH の発生機序にも注目が集まっている。

胃全摘後には、胃における生理的な食物消化のプロセスが損なわれるのみならず、胃酸・ペプシンの欠如や消化管ホルモンの分泌低下、膵外分泌障害などが惹起されることで、様々な消化吸收障害が生じることが知られている (Dis Esophagus 2013; 26: 594-597^{a)} [検索期間外文獻])。また、短腸症候群では小腸を広範囲に切除することにより、主要栄養素・微量元素・ビタミンなどの小腸での吸収不良をきたす。膵頭十二指腸切除 (PD) 後では、膵外分泌および内分泌双方の機能低下を生じ、消化吸收障害による難治性下痢症や耐糖能異常が惹起される¹⁾。短腸症候群や PD 後の膵内分泌機能不全による食後の高血糖状態では、脂肪酸合成が亢進する。肝細胞内の脂肪酸は通常ミトコンドリアおよびペルオキシソーム (β 酸化)、小胞体 (ω 酸化) で酸化されてアセチル CoA となり、ATP 供給源として活用されるが、過剰な脂肪酸は中性脂肪に再合成されて肝細胞内に脂肪滴を形成し NAFLD の成因となる。また、これらの術後消化吸收障害では、アポ蛋白の合成が減少して超低比重リポ蛋白 (VLDL) の肝細胞から血中への分泌が減少することにより、肝細胞内への脂肪蓄積を助長すると考えられる。

さらに、膵外分泌機能低下は脂肪の消化吸收不良に伴う脂溶性ビタミンの吸収低下および微量元素である亜鉛やセレンの欠乏も惹起する。PD 後や短腸症候群では、腸内細菌叢の破綻によりエンドトキシン産生が増加していることに加え、亜鉛欠乏は腸管透過性を助長するため、門脈血中へのエンドトキシン流入が増大すると考えられる²⁾。経門脈的に肝臓に到達したエンドトキシンは肝マクロファージ (Kupffer 細胞) を活性化し、TNF- α などの炎症性サイトカインやケモカインの産生を惹起することにより、炎症や線維化を伴う NASH へと進展することが示唆される。しかし、これらの病態をヒトにおいて直接的に証明しうるエビデンスは確立していない。



文献

- 1) Kato H, Isaji S, Azumi Y, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) after pancreaticoduodenectomy: proposal of a postoperative NAFLD scoring system. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; **17**: 296-304
- 2) Sabaté JM, Jouët P, Harnois F, et al. High prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with morbid obesity: a contributor to severe hepatic steatosis. *Obes Surg* 2008; **18**: 371-377 (横断)

【検索期間外文献】

- a) Huddy JR, Macharg FM, Lawn AM, et al. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis Esophagus* 2013; **26**: 594-597 (非ランダム)

Clinical Question 2-5

NAFLD/NASH は他疾患への影響があるか？

CQ 2-5 NAFLD/NASH は他疾患への影響があるか？

ステートメント

- NAFLD/NASH はメタボリックシンドロームの肝臓におけるひとつの表現型であり，冠動脈疾患，糖尿病に加え，慢性腎臓病（CKD），骨塩濃度低下の独立した危険因子であることが多数報告されている．NAFLD/NASH は他疾患への影響があるといえる．

解説

NAFLD/NASH はメタボリックシンドロームの肝臓における表現型である．逆に成人，若年者ともに NAFLD/NASH の存在は，耐糖能異常，脂質異常症，高血圧などのメタボリックシンドロームの危険因子である^{1,2)}．

脳心血管病の危険性の評価法としては簡便にはドプラエコーを用いて行う冠血流予備能（coronary flow reserve：CFR），阻血後再灌流による前腕動脈の血管拡張能を調べる血管内皮依存性血管拡張能（flow-mediated dilatation：FMD），頸動脈内膜肥厚度（intima-media thickness：IMT），脈波伝播速度（pulse wave velocity：PWV）などを用いて評価されることが多い．これらを用いた評価により NAFLD 患者では健常対照者に比べ有意に血管機能が増悪していることが多数報告されている^{3~7)}．また，2,839 例の糖尿病患者を対象とした横断研究では，NAFLD の存在が年齢・性別をマッチさせてもなお有意な脳血管障害の危険因子であった⁸⁾．子供においても NAFLD の存在は FMD を増悪させ（オッズ比 2.25，95%CI 1.29~3.92），IMT 増大に寄与している（オッズ比 1.98，95%CI 1.16~3.36）⁹⁾．メトホルミンにより 4 ヶ月治療を行った NAFLD 患者ではインスリン抵抗性，肝機能障害の改善のみならず PWV も改善した¹⁰⁾．一般住民を対象にした横断研究でも NAFLD が収縮期高血圧症の独立した危険因子であることが報告されている¹¹⁾．

最近 NAFLD/NASH が慢性腎臓病（CKD）の危険因子であることも明らかとなっている^{12~14)}．特に肝線維化進展例ではアルブミン尿の出現頻度が高い．NAFLD 患者 5,561 例を平均 5.5 年間追跡調査した研究では 5 年間で 3.1%，10 年間で 12.2% が CKD を発症し，年間 1.2% の発症率であった¹³⁾．50 歳以上では NAFLD に罹患していることで CKD になるリスクが非 NAFLD 症例の 2.67 倍になっていた（95%CI 2.06~3.46）．

NAFLD 患者の糖尿病発症リスクについても検討がなされている¹⁵⁾．7,849 例の健診受診者（男性 5,409 例，女性 2,440 例）を 4 年間追跡調査したところ空腹時血糖値異常を持った NAFLD 患者では糖尿病発症リスクが 1.33 倍（95%CI 1.07~1.66）となっていた．

平均年齢 12.3 歳の 82 例の肥満若年者（男性 37 例，女性 45 例）での検討ではエコーで診断した NAFLD 患者では非 NAFLD 症例に比べ骨塩濃度が有意に低下しており，NAFLD の存在が

骨塩濃度にも影響を及ぼすことが明らかとされている¹⁶⁾

以上のように NAFLD/NASH は肝臓疾患以外の様々な他疾患へ影響があるといえる。

文献

- 1) Willner IR, Waters B, Patil SR, et al. Ninety patients with nonalcoholic steatohepatitis: insulin resistance, familial tendency, and severity of disease. *Am J Gastroenterol* 2001; **96**: 2957-2961 (横断)
- 2) Fu JF, Shi HB, Liu LR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World J Gastroenterol* 2011; **17**: 735-742 (ケースコントロール)
- 3) Yilmaz Y, Kurt R, Yonal O, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Atherosclerosis* 2010; **211**: 182-186 (ケースコントロール)
- 4) Senturk O, Kocaman O, Hulagu S, et al. Endothelial dysfunction in Turkish patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med J* 2008; **38**: 183-189 (ケースコントロール)
- 5) Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 473-480 (ケースコントロール)
- 6) Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010; **23**: 1183-1189 (ケースコントロール)
- 7) Salvi P, Ruffini R, Agnoletti D, et al. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study. *J Hypertens* 2010; **28**: 1699-1707 (横断)
- 8) Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; **30**: 1212-1218 (横断)
- 9) Padifico L, Anania C, Martino F, et al. Functional and morphological vascular changes in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **52**: 1643-1651 (ケースコントロール)
- 10) Sofer E, Boaz M, Matas Z, et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011; **60**: 1278-1284 (ランダム)
- 11) Lopez-Suarez A, Guerrero JM, Elvira-Gonzalez J, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; **23**: 1011-1017 (横断)
- 12) Yilmaz Y, Alahdab YO, Yonal O, et al. Microalbuminuria in nondiabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease: association with liver fibrosis. *Metabolism* 2010; **59**: 1327-1330 (横断)
- 13) Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 2166-2171 (ケースコントロール)
- 14) Arase Y, Suzuki F, Kobayashi M, et al. The development of chronic kidney disease in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Intern Med* 2011; **50**: 1081-1087 (コホート)
- 15) Bae JC, Rhee EJ, Lee WY, et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care* 2011; **34**: 727-729 (コホート)
- 16) Pirgon O, Bilgin H, Tolu I, Odabas D. Correlation of insulin sensitivity with bone mineral status in obese adolescents with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; **75**: 189-195 (ケースコントロール)

Clinical Question 2-6

鉄過剰は NAFLD/NASH を悪化させるか？

CQ 2-6 鉄過剰は NAFLD/NASH を悪化させるか？

ステートメント

- 鉄過剰は NAFLD/NASH を悪化させる可能性がある。

解説

いくつかの横断研究で、NAFLD 症例において肝組織進展度と血清フェリチン値とが関連していることが示されている¹⁻⁴⁾。また、NAFLD 症例において血清フェリチン値が肝臓における鉄の蓄積と相関があることも報告されている^{1,4,5)}。多数例を対象にした横断研究として、肝生検による組織診断を含めて NAFLD と診断された 628 症例を解析した結果、血清フェリチン高値は肝臓における鉄蓄積と有意に関連しており、さらに NAFLD Activity Score (NAS) の増大や線維化進展に寄与する因子として有意に関連していることが報告されている¹⁾。したがって、肝臓における鉄の蓄積が NAFLD を悪化させている可能性が考えられる。

しかし一方で、血清フェリチン値は肝組織進展度との関連は認めるものの肝臓における鉄蓄積と有意な関連を認めなかったとの報告もあり²⁾、血清フェリチン値は肝組織傷害の指標にはなるが、肝鉄過剰の指標にはならないとの考え方もある。血清フェリチン値と NAFLD 進展度との相関が、肝鉄過剰と NAFLD 進展度との相関を必ずしも示していない可能性もあり、肝臓における鉄の蓄積が NAFLD を悪化させるとは断定できない。

文献

- 1) Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2012; 55: 77-85 (横断)
- 2) Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; 39: 179-187 (横断)
- 3) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al; Disease JSGoNFL. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 257-268 (横断)
- 4) 角田圭雄, 福本晃平, 吉田直久, ほか. 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) における鉄蓄積と瀉血療法. *薬理と治療* 2007; 35: S-277-S-281 (ケースコントロール)
- 5) Aigner E, Theurl I, Theurl M, et al. Pathways underlying iron accumulation in human nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1374-1383 (横断)

Clinical Question 2-7

肝臓の脂質組成は NAFLD/NASH 進展へ影響するか？

CQ 2-7 肝臓の脂質組成は NAFLD/NASH 進展へ影響するか？

ステートメント

- NASH では肝臓内飽和脂肪酸，遊離コレステロール含量が NAFL 患者，健常対照者に比べ多く， ω -3 不飽和脂肪酸の含量が低い。これら脂質の肝臓における組成が NAFLD/NASH 進展に影響するものと考えられる。

解説

肝生検組織を用いた肝臓内脂質の組成の検討によると NASH 患者では健常対照者，NAFL 患者に比べ肝内遊離コレステロール，飽和脂肪酸含有量が多い^{1,2)}。また ω -3/ ω -6 不飽和脂肪酸比が NASH 患者で低下している¹⁾。その一因として NASH 患者の摂取する脂質のなかで飽和脂肪酸，コレステロール量が多く， ω -3 不飽和脂肪酸摂取量が少ない点があげられる³⁻⁶⁾。また，NAFLD/NASH 患者では飽和脂肪酸，コレステロール摂取量とインスリン感受性は有意な逆相関が認められ⁴⁾，これら脂質の過剰摂取がさらに病態を進展させている可能性が考えられる。わが国からの報告では NAFLD 患者のうち肥満群 (BMI 25 以上) に比べ，非肥満群 (BMI 25 未満) で kg 体重あたりの 1 日コレステロール摂取量が有意に高かった⁵⁾。また，NAFLD 患者では肝臓での *de novo* 脂質合成が亢進しており，VLDL 中性脂肪の肝臓からの分泌も亢進している⁷⁻⁹⁾。

以上より肝臓の脂質の組成，なかでも飽和脂肪酸，コレステロールは NAFLD/NASH 進展を促進し， ω -3 不飽和脂肪酸は抑制するものと考えられる。これら肝臓の脂質組成は NAFLD/NASH 進展に影響することが示唆される。

文献

- 1) Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2007; **46**: 1081-1090 (ケースコントロール)
- 2) 清家正隆. 脂肪肝発症における脂肪酸代謝の意義—肥満症と NASH における比較検討. *Minophagen Med Rev* 2002; **47**: 201-205 (ケースコントロール)
- 3) Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study. *J Hepatol* 2007; **47**: 711-717 (ケースコントロール)
- 4) Musso G, Gambino R, De Michieli F, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and post-prandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003; **37**: 909-916 (ケースコントロール)
- 5) Yasutake K, Nakamuta M, Shima Y, et al. Nutritional investigation of non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: the significance of dietary cholesterol. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 471-477

2. 病 態

(ケースコントロール)

- 6) Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; **23**: 46-52 (ケースコントロール)
- 7) Westerbacka J, Kotronen A, Fielding BA, et al. Splanchnic balance of free acids, endocannabinoids, and lipids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2010; **139**: 1961-1971 (ケースシリーズ)
- 8) Fabbrini E, Mohammed BS, Magkos F, et al. Alterations in adipose tissue and hepatic lipid kinetics in obese men and women with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2008; **134**: 424-431 (ケースコントロール)
- 9) Chan DC, Watts GF, Gan S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as the transducer of hepatic oversecretion of very-low-density lipoprotein-apolipoprotein B-100 in obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; **30**: 1043-1050 (コホート)

Clinical Question 2-8

NAFLD/NASH の免疫学的な特徴は？

CQ 2-8 NAFLD/NASH の免疫学的な特徴は？

ステートメント

- ヒト NAFLD/NASH における免疫学的な特徴に関する報告は少数例での検討にとどまっており、一定の見解は得られていない。

解説

高脂肪食負荷による動物モデル、特にマウスモデルを用いて NAFLD/NASH における免疫学的な特徴に関する解析がなされている^{1,2)}。しかし、ヒト NAFLD/NASH における免疫学的な特徴に関する報告は少なく、また少数例での検討にとどまっている。そのため、一定の見解は得られていない。

ヒト症例における検討では、自然免疫に属する免疫細胞である natural killer (NK) 細胞、natural killer T (NKT) 細胞に関する報告がなされている³⁻⁵⁾。

NAFLD では肝臓における NK 細胞の増加とともに、NK 細胞の活性型レセプターである natural killer group 2, member D (NKG2D) の発現上昇を認めたと報告されている³⁾。また、NKG2D のリガンドである major histocompatibility complex class I-related chains A/B (MICA/B) の発現が NAFLD/NASH 肝組織において上昇していたと報告されている³⁾。MICA/B は細胞へのストレス負荷によって発現が誘導され、NKG2D を発現する NK 細胞によって傷害される。この報告においては、MICA/B の発現程度と NAFLD Activity Score (NAS) や線維化の度合いとの相関を認めており³⁾、NAFLD/NASH における肝細胞障害に NK 細胞の活性型レセプターとそのリガンドとを介した系が関与していることが示唆されている。

NKT 細胞に関する報告は、マウスモデルを用いた検討結果とヒトにおける検討結果とが対照的である。マウスモデルを用いた多数の報告では、NAFLD の進行に伴って、NKT 細胞が肝臓において減少していくとされている²⁾。一方で、ヒトにおける検討では、NAFLD 症例の肝臓においては NKT 細胞のリガンドである CD1d の発現が上昇しており、NAS の増大に伴って interferon- γ や interleukin-4 を分泌する NKT 細胞が増加していたと報告されている⁴⁾。また、別の報告では、NASH の線維化進行例では肝臓における NKT 細胞の増加を認めたとされている⁵⁾。ヒト NAFLD/NASH における病態進展には、リガンドを介した NKT 細胞の活性化が関与していることが示唆されている。

マウスモデルでの検討結果とヒト症例での検討結果が乖離することもあり、マウスモデルでの知見が必ずしもそのままヒトには当てはめられないものと考えられる。ヒト NAFLD における免疫学的な特徴に関しては、さらなる解析が必要である。



文献

- 1) Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; **52**: 1836-1846
- 2) Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008; **48**: 670-678
- 3) Kahraman A, Schlattjan M, Kocabayoglu P, et al. Major histocompatibility complex class I-related chains A and B (MIC A/B): a novel role in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 92-102 (横断)
- 4) Tajiri K, Shimizu Y, Tsuneyama K, et al. Role of liver-infiltrating CD3+CD56+ natural killer T cells in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; **21**: 673-680 (横断)
- 5) Syn WK, Oo YH, Pereira TA, et al. Accumulation of natural killer T cells in progressive nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 1998-2007 (横断)

Clinical Question 2-9

NASH における肝線維化進展のメカニズムは？

CQ 2-9 NASH における肝線維化進展のメカニズムは？

ステートメント

- NASH では肝細胞での代謝亢進に伴う酸化ストレス増大や肝細胞傷害が線維化のトリガーとなっており、アディポカインや自然免疫系などが線維化進展調節に寄与していることが想定される。

解説

肝線維化は肝臓における組織損傷修復機転の一環として生じる現象であり、その進展メカニズムとしては原疾患のいかんを問わず、肝星細胞の活性化に伴うコラーゲンなどの細胞外マトリックス過剰産生が中心的役割を演じていると考えられている。近年では肝星細胞活性化の分子メカニズムの詳細が明らかにされるとともに、肝星細胞に heterogeneity があることや、門脈域の線維芽細胞や骨髄由来の fibrocyte など肝星細胞以外のマトリックス産生細胞が線維化の進展に寄与していることなどが報告されている。線維化誘導には酸化ストレスに伴う活性酸素種 (ROS) 産生と組織傷害が重要であり、線維化プロセスの調節因子としては、platelet-derived growth factor (PDGF) や transforming growth factor β (TGF β) などの増殖因子・サイトカインに加え、ケモカインやアディポカインなど多数の生理活性物質が関与している。また、線維化の誘導には自然免疫系が重要な役割を担っており、toll-like receptor (TLR) を介した肝星細胞活性化に加え、NK 細胞や NKT 細胞などの自然免疫系細胞が線維化進展の調節に寄与していることが示唆されている。

ヒト NASH の肝組織でも肝星細胞活性化の指標である α smooth muscle actin の発現が確認されており¹⁾、NASH における肝線維化進展にはインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR や高感度 CRP、血清フェリチン値などが相関することが報告されている²⁻⁵⁾。NASH における肝線維化のトリガーとしては、代謝亢進に伴う酸化ストレス増大とそれに伴う肝細胞傷害が重要であると考えられ、肝再生機転の異常やそれに伴う progenitor 細胞の反応が関与することが示唆されている⁶⁾。加えて腸内細菌由来のエンドトキシンなど自然免疫系賦活物質の流入が炎症のみならず肝星細胞活性化にも直接関与している可能性がある。メタボリックシンドロームに伴う NASH ではアディポカインの病態への関与が注目されるが、血清アディポネクチン値と線維化進展には負の相関が報告されており⁷⁾、アディポネクチンが線維化進行に対して保護的に作用していることが示唆される。一方、レプチンは肝線維化を促進することが基礎的研究で明らかにされているが、ヒト NASH における血清レプチン値と線維化進展の相関に関しては諸説があり、一定の見解が得られていない。また、NASH はアルコール性肝障害と同様に肝細胞周囲や傍静

2. 病 態

脈性に線維化を生じるが、それに特化したメカニズムはいまだ不明の点が多い。

文献

- 1) Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, et al. Hepatic stellate cell activation occurs in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatogastroenterology* 2001; **48**: 87-90 (横断)
- 2) Garcia-Monzon C, Lo Iacono O, Mayoral R, et al. Hepatic insulin resistance is associated with increased apoptosis and fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis and chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2011; **54**: 142-152 (横断)
- 3) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. High-sensitivity C-reactive protein is an independent clinical feature of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and also of the severity of fibrosis in NASH. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 573-582 (横断)
- 4) Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004; **39**: 179-187 (横断)
- 5) Richardson MM, Jonsson JR, Powell EE, et al. Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology* 2007; **133**: 80-90 (横断)
- 6) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol* 2011; **54**: 1244-1249 (横断)
- 7) Savvidou S, Hytioglou P, Orfanou-Koumerkeridou H, et al. Low serum adiponectin levels are predictive of advanced hepatic fibrosis in patients with NAFLD. *J Clin Gastroenterol* 2009; **43**: 765-772 (横断)

Clinical Question 2-10

NAFLD/NASH の発症に関係する遺伝的背景は？

CQ 2-10 NAFLD/NASH の発症に関係する遺伝的背景は？

ステートメント

- genome-wide association study (GWAS) では patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (*PNPLA3*) が NAFLD/NASH の疾患感受性遺伝子として同定されている。

解説

NAFLD/NASH 患者と健常者において genome-wide association study (GWAS) が行われ、patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (*PNPLA3*) の SNP 変異が NAFLD/NASH 発症に関与する感受性遺伝子として報告された¹⁾。*PNPLA3* は脂肪滴膜に局在し、トランスアミナーゼやリパーゼ活性を促進させ脂質代謝に関与する *PNPLA3* 蛋白の遺伝子であることからこの部位の SNP 変異は脂質代謝異常の素因に関与すると考えられる。日本人を対象とした GWAS でも *PNPLA3* は NAFLD/NASH 発症・進展の感受性遺伝子であることが明らかとなっている²⁾ (Plos One 2012; 7: e38322^{a)} [検索期間外文文献])。

PNPLA3 以外にも炎症に関連した *TNF- α* 、*iNOS* や糖代謝に関連する *PPAR α* 、アディポネクチン、*ENPP-1*、*IRS-1*、脂質代謝にかかわる *LOX-1*、*FABP2*、*APOC3*、*APOE*、*ADRB3* の発現遺伝子における SNP 変異が NAFLD/NASH 患者において健常者よりも割合が高く、これらの遺伝子変異を有する群では、肥満や代謝異常など NAFLD/NASH 発症に関連した病態を呈する傾向にあることが報告されている³⁻¹³⁾。また、*TNF- α* 、*FABP2* 遺伝子の SNP 変異はアルコール性肝炎の進展にも関与し、また *APOE* 遺伝子の SNP 変異は C 型肝炎の肝線維化進展とも関連することが示唆される。NAFLD/NASH、アルコール性肝炎、C 型肝炎では肝脂肪化を介した肝炎症・肝線維化が共通した病態であることから、これらの共通した遺伝的背景は同様の病態生理を構築するうえで重要な役割を果たしている可能性が示唆される。

以上の検討結果より遺伝子変異を背景とした代謝異常が NAFLD/NASH を発症しやすい病態を形成しているものと想定され、遺伝子と NAFLD/NASH 発症は関連があるといえる。しかし、日本人を対象とした GWAS では *PNPLA3* 以外に関連する感受性遺伝子を同定できていないことから、いくつかの遺伝子変異に関しては複合的作用の可能性なども考慮され、さらにこれらの遺伝子変異を持った人において NAFLD/NASH 発症リスクがどのくらい増加するのかなど臨床的有用性については更なる検討が必要である。

文献

- 1) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; **40**: 1461-1465 (横断)
 - 2) Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet* 2010; **11**: 172 (横断)
 - 3) Tokushige K, Takakura M, Tsuchiya-Matsushita N, et al. Influence of TNF gene polymorphisms in Japanese patients with NASH and simple steatosis. *J Hepatol* 2007; **46**: 1104-1110 (横断)
 - 4) Yoneda M, Hotta K, Nozaki Y, et al. Influence of inducible nitric oxide synthase polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2009; **39**: 963-971 (横断)
 - 5) Chen S, Li Y, Li S, Yu C. A Val227Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR alpha) gene associated with non-alcoholic fatty liver disease and decreased waist circumference and waist-to-hip ratio. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 1415-1418 (横断)
 - 6) Tokushige K, Hashimoto E, Noto H, et al. Influence of adiponectin gene polymorphisms in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2009; **44**: 976-982 (横断)
 - 7) Dongiovanni P, Valenti L, Rametta R, et al. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; **59**: 267-273 (ケースコントロール)
 - 8) Musso G, Cassader M, De Michieli F, et al. Effect of lectin-like oxidized LDL receptor-1 polymorphism on liver disease, glucose homeostasis, and postprandial lipoprotein metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Clin Nutr* 2011; **94**: 1033-1042 (横断)
 - 9) Aller R, De Luis DA, Fernandez L, et al. Influence of Ala54Thr polymorphism of fatty acid-binding protein 2 on histological alterations and insulin resistance of non alcoholic fatty liver disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; **13**: 357-364 (横断)
 - 10) Petersen KF, Dufour S, Hariri A, et al. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1082-1089 (横断)
 - 11) Sazci A, Akpınar G, Aygun C, et al. Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2008; **53**: 3218-3224 (横断)
 - 12) Nozaki Y, Saibara T, Nemoto Y, et al. Polymorphisms of interleukin-1 beta and beta 3-adrenergic receptor in Japanese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; **28**: 106S-110S (横断)
 - 13) Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphisms and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 274-280 (横断)
- 【検索期間外文献】
- a) Kawaguchi T, Sumida Y, Umemura A, et al. Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. *PLoS One* 2012; **7**: e38322

Clinical Question 2-11

内分泌異常と NAFLD/NASH の関係は？

CQ 2-11 内分泌異常と NAFLD/NASH の関係は？

ステートメント

- 甲状腺、下垂体や副腎などの内分泌ホルモン分泌異常でも NAFLD/NASH が惹起される。これらのホルモン異常は二次的にインスリン抵抗性や脂質代謝異常などを生じることで NAFLD/NASH を発症することが示唆される。

解説

甲状腺、下垂体および副腎などから分泌される内分泌ホルモンは、血液を介して遠隔の器官・組織へ到達し恒常性の維持をはじめとした生理的作用を発揮する。これらの内分泌ホルモンによる生理的作用は主に細胞代謝に関与するため、内分泌ホルモンのバランス異常が NAFLD/NASH の発症・進展に関連することが示唆されている。甲状腺ホルモンは代謝やエネルギーの恒常性をコントロールし、体重・熱産生・脂肪分解およびコレステロール・胆汁酸の代謝に関与する¹⁾。甲状腺機能亢進症および甲状腺機能低下症のいずれも肝障害を引き起こすことが知られているが^{2,3)}、NAFLD/NASH との関連については甲状腺機能正常者と比較し甲状腺機能低下患者で、甲状腺機能低下の程度に伴って有意に NAFLD の合併が多いことが報告されている。また、下垂体ホルモンについては、肝障害を有する汎下垂体機能低下症患者において進行した NASH や肝硬変を多く認めた報告がある⁴⁾。頭蓋咽頭腫に対する下垂体手術によって下垂体機能不全を併発した場合に NASH を発症することがある。さらに、下垂体ホルモンのひとつである成長ホルモン (GH) については、特に日本人の成人 GH 欠損症患者の NASH 合併例で GH の補充により NASH の組織学的改善を認めた報告がある⁵⁾。GH 補充による代謝改善の機序として、11 β ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの活性変化を介した内臓脂肪量の減少が考えられている⁶⁾。一方、副腎機能との関連については男性ホルモンの一種であり酸化ストレスやインスリン抵抗性と関連のあるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) が、日本人の NASH 患者において線維化の進展に伴い低下することが報告されている⁷⁾。DHEA と NAFLD については欧米でも同様な報告がある⁸⁾。また、排卵障害と高アンドロゲン血症を伴う多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) では NAFLD 合併例が多いが、NAFLD 患者においても PCOS の合併例が多いことが報告されている⁹⁾。しかしながら、いずれの報告においても内分泌ホルモン異常による NAFLD/NASH 発症・進展のメカニズムとして、各ホルモンがそれぞれのホルモンレセプターを介して直接的に肝細胞・非実質細胞に作用するというよりは、ホルモン異常により脂肪蓄積、インスリン抵抗性あるいは脂質代謝異常などが惹起され、二次的に NAFLD/NASH に関連することが考えられている。



文献

- 1) Loria P, Carulli L, Bertolotti M, et al. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; **6**: 236-247
- 2) Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; **95**: 559-569
- 3) Targher G, Montagnana M, Salvagno G, et al. Association between serum TSH, free T4 and serum liver enzyme activities in a large cohort of unselected outpatients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; **68**: 481-484 (横断)
- 4) Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004; **39**: 909-914 (ケースコントロール)
- 5) Takahashi Y, Iida K, Takahashi K, et al. Growth hormone reverses nonalcoholic steatohepatitis in a patient with adult growth hormone deficiency. *Gastroenterology* 2007; **132**: 938-943 (ケースシリーズ)
- 6) Sigurjonsdottir HA, Koranyi J, Axelson M, et al. GH effect on enzyme activity of 11betaHSD in abdominal obesity is dependent on treatment duration. *Eur J Endocrinol* 2006; **154**: 69-74 (ランダム)
- 7) Sumida Y, Yonei Y, Kanemasa K, 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* 2010; **40**: 901-910 (横断)
- 8) Charlton M, Angulo P, Chalasani N, et al. Low circulating levels of dehydroepiandrosterone in histologically advanced nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008; **47**: 484-492 (コホート)
- 9) Baranova A, Tran TP, Biredinc A, et al. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 801-814 (メタ)

3. 診断

Clinical Question 3-1

NAFLD/NASH を疑う症状・身体所見は？

CQ 3-1 NAFLD/NASH を疑う症状・身体所見は？

ステートメント

- NAFLD/NASH に特異的な症状や身体所見はない。倦怠感、不眠などの自覚症状により生活の質(QOL)の低下をきたすことがあり、肝腫大を認めることもある。

解説

一般に NAFLD/NASH は無症状の例が多いが(48~100%)¹⁻⁴⁾、症状としては倦怠感が最も多く(表 1)²⁾、倦怠感の強さと身体の活動性低下とが関連する^{5,6)}。さらに NAFLD では自律神経失調症が多く、倦怠感や起立性低血圧や夜間低血圧などの自律神経失調症状と関連する⁷⁾。倦怠感以外の症状としては右上腹部不快感や睡眠障害などがある²⁾。NASH 患者では年齢・性をマッチさせた健常者に比してうつや不安症状などの精神症状の割合が高い。うつ傾向が強い例で脂肪化が高度で、不安症状の強い例ほど高度の炎症、線維化を認めると報告されている⁸⁾。米国では NAFLD の 27.2% にうつ症状を認め、一般住民や B 型肝炎患者と比較して有意に高率である⁹⁾。

NAFLD/NASH 患者の生活の質(quality of life: QOL)に関しては包括的健康関連 QOL 評価法である Short-Form 36 (SF-36) を用いた米国の NASH clinical research network (CRN) の多施設共同研究の結果によると、NAFLD 患者では一般住民に比して身体的側面、精神的側面ともに QOL の低下を認める¹⁰⁾。特に NASH では NAFL に比して身体的側面でのスコアが低く、肝硬変では特に低下が著しい。精神的側面は病態の進行度との関連性を認めない。NASH CRN の多施設共同研究によると、小児 NAFLD においても 39% に QOL 低下があり、身体的側面、精神的側面、全般的側面のいずれも低下している¹¹⁾。肝疾患特異的 QOL 評価法である Chronic

表 1 Virginia Commonwealth University の 400 例の NAFLD/NASH の症状および身体所見に関する報告

症状および身体所見	NAFL (n=75)	NASH (n=325)
無症状	60%	55%
倦怠感	30%	45%
瘙癢感	2%	4%
右上腹部不快感	30%	32%
浮腫	4%	5%
肝腫大	22%	28%
慢性肝臓病の徴候	8%	10%

(文献 2 より)

Liver Disease Questionnaire (CLDQ) を用いた QOL の検討においても, NAFLD は B 型肝炎, C 型肝炎と比較して有意に QOL の低下を認める¹²⁾.

身体所見としては 1/4~1/3 の症例に肝腫大を認め¹³⁾, 肝硬変に進行するとクモ状血管腫, 手掌紅斑, 腹水, 黄疸を認めることがある²⁾.

以上より NAFLD/NASH に特異的な症状や身体所見はない. 倦怠感, 不眠などの自覚症状により QOL の低下をきたし, 肝腫大を認めることがある.

文献

- 1) Newton JL. Systemic symptoms in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; **28**: 214-219
- 2) Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; **42** (Suppl 1): S2-S12
- 3) Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1705-1725 (ガイドライン)
- 4) Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; **8**: 283-298
- 5) Newton JL. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut* 2008; **57**: 807-813 (横断)
- 6) Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; **42**: 272-282 (ガイドライン)
- 7) Newton JL, Jones DE, Henderson E, et al. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Auton Res* 2009; **19**: 319-326 (ケースコントロール)
- 8) Elwing JE, Lustman PJ, Wang HL, et al. Depression, anxiety, and nonalcoholic steatohepatitis. *Psychosom Med* 2006; **68**: 563-569 (ケースコントロール)
- 9) Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 2011; **52**: 127-132 (横断)
- 10) David K, Kowdley KV, Unalp A, et al. Quality of life in adults with nonalcoholic fatty liver disease: baseline data from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009; **49**: 1904-1912 (ケースコントロール)
- 11) Kistler KD, Molleston J, Unalp A, et al. Symptoms and quality of life in obese children and adolescents with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **31**: 396-406 (横断)
- 12) Dan AA, Kallman JB, Wheeler A, et al. Health-related quality of life in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; **26**: 815-820 (横断)
- 13) Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999; **19**: 221-229

Clinical Question 3-2

NAFLD/NASH と診断するための飲酒歴の基準は？

CQ 3-2 NAFLD/NASH と診断するための飲酒歴の基準は？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 十分な科学的根拠はないが、詳細な問診を行ったうえで、エタノール換算で男性 210g/週 (30g/日) 未満、女性 140g/週 (20g/日) 未満とする。	なし	C

解説

NAFLD/NASH の定義における飲酒量の設定に関しては科学的根拠が乏しく明確な基準がない。NAFLD/NASH における飲酒量の設定に関しては論文によって、エタノール換算で 10～40g/日と幅があり^{1,2)}、最も厳しい基準では 40g/週と設定されている³⁾。イタリアで行われた Dionysos Study の 6,534 例のコホート研究から男性、女性ともに 30g/日以上で肝障害のリスクが高まると報告されている⁴⁾。コペンハーゲンで行われた 13,285 例の 12 年にわたる前向きコホート研究においても女性で 70～130g/週、男性で 140～270g/週以上でアルコール性肝障害 (alcoholic liver disease : ALD) のリスクが高まると報告されている⁵⁾。以上より NAFLD/NASH の診断の際には飲酒量の基準としては 20～30g/日未満と考えられてきた。

国内外の学会の推奨をみると (表 1)、2002 年に発表された米国消化器病学会 (AGA) のガイ

表 1 国内外の学会・組織による飲酒量の基準

学会、組織	文献	基準 (エタノール換算)	コメント
AGA	6)	20～30g/日	一部の例には家族への問診、AST/ALT ratio など十分な臨床的評価によりアルコールの関与を否定
EASL	7)	男性 30g/日 女性 20g/日	
APASL	8, 9)	男性 20g/日 女性 10g/日	NIH CRN が定義した量を踏襲。人種による閾値の差についてはエビデンスがない。
JSH	10)	20g/日 (140g/週)	コンセンサスマーケティング参加者の 2/3 以上の同意あり
AASLD	11)	男性 210g/週 女性 140g/週	少量の飲酒が NAFLD の予後にアウトカムに与える影響に関しては矛盾した報告が存在する。質問票の使用を推奨
AISF	13)	男性 30g/日 女性 20g/日	高齢男性では潜在的な ALD の除外が必要

AGA:米国消化器病学会, EASL:欧州肝臓病学会, APASL:アジア太平洋肝臓病学会議, NIH:米国国立衛生研究所, JSH:日本肝臓学会, AASLD:米国肝臓病学会, AISF:イタリア肝臓学会

ドラインでは、20~30g/日未満が推奨され、NAFLDとALDの鑑別には家族へのインタビューを含めた詳細な臨床的評価が必要としている⁶⁾。2009年に開催された欧州肝臓病学会(EASL)では男性30g/日未満、女性20g/日未満⁷⁾、アジア太平洋肝臓病学会議(APASL)では男性140g/週、女性70g/週と定義されている^{8,9)}。2009年第45回日本肝臓学会総会で開催されたコンセンサスミーティングでは男女ともに20g/日未満にコンセンサスが得られた¹⁰⁾。近年の米国肝臓病学会(AASLD)のコンセンサスミーティングでは臨床研究へのエントリー基準としては肝生検施行前の2年間の飲酒量が男性210g/週未満、女性で140g/週未満と設定している¹¹⁾。また飲酒量の正確な評価は困難であり、また飲酒量の問診はすでに確立された質問票を用いて行うことが推奨されている¹¹⁾。医師が聴取した飲酒歴で20g/日未満であったNAFLD患者のなかには13%(3/23)に生涯飲酒量が100kgを超える例が含まれていたとの報告もあり¹²⁾、詳細な問診を行うとNAFLD症例のなかに飲酒の関与を否定できない例が存在する。一方、日本人では、欧米人との体格の違いやALDH2(aldehyde dehydrogenase 2)欠損者が多いことなどを考慮して、男性20g/日、女性10g/日を基準とするべきという意見もある。

以上より十分な科学的根拠はないが、NAFLD/NASHの診断の際には詳細な問診を行ったうえで、エタノール換算で男性210g/週(30g/日)未満、女性140g/週(20g/日)未満とする。

文献

- 1) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202-1219 (ガイドライン)
- 2) Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2005; **42** (Suppl 1): S2-S12
- 3) Cua IH, George J. Non-alcoholic fatty liver disease. *Hosp Med* 2005; **66**: 106-111
- 4) Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage: The Dionysos Study Group. *Gut* 1997; **41**: 845-850
- 5) Becker U, Deis A, Sørensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996; **23**: 1025-1029 (コホート)
- 6) Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 1705-1725 (ガイドライン)
- 7) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; **53**: 372-384 (ガイドライン)
- 8) Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 778-787 (ガイドライン)
- 9) Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 775-777 (ガイドライン)
- 10) 岡上 武, 西原利治, 小野正文, ほか. 日本肝臓学会コンセンサス神戸2009—NASHの診断と治療. *肝臓* 2009; **50**: 741-747 (ガイドライン)
- 11) Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; **54**: 344-353 (ガイドライン)
- 12) Hayashi PH, Harrison SA, Torgerson S, et al. Cognitive lifetime drinking history in nonalcoholic fatty liver disease: some cases may be alcohol related. *Am J Gastroenterol* 2004; **99**: 76-81 (ケースシリーズ)
- 13) Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; **42**: 272-282 (ガイドライン)

Clinical Question 3-3

NAFLD/NASH の診断において問診で聴取すべき項目は？

CQ 3-3 NAFLD/NASH の診断において問診で聴取すべき項目は？

ステートメント

- 飲酒歴，外科手術歴，薬物服用歴を十分に聴取し，肥満，糖尿病，高血圧，脂質異常症，睡眠時無呼吸症候群，下垂体機能低下症，成長ホルモン分泌不全症，多嚢胞卵巣症候群，甲状腺機能低下症などの併存疾患の有無を評価する。

解説

NAFLD/NASH に診断においてはまず問診での飲酒歴の聴取を本人・家族を含め十分に行う必要がある (CQ 3-2)。

NAFLD/NASH に関連する危険因子として確立されているものは肥満^{1~3)}，2型糖尿病 (CQ 1-6)^{1,2,4,5)}，脂質異常症 (CQ 1-7)^{1,2)}，メタボリックシンドローム (CQ 1-9)²⁾ である^{6,7)}。他にも高血圧 (CQ 1-8)^{3,5)}，睡眠時無呼吸症候群^{5,8)}，多嚢胞卵巣症候群⁹⁾，甲状腺機能低下症，下垂体機能低下症^{10,11)}，成長ホルモン分泌不全症¹²⁾ などとの関連性が示唆されている¹³⁾。膵頭十二指腸切除術¹⁴⁾，空回腸バイパス術，クワシオコール，中心静脈栄養，薬物なども原因となる¹⁵⁾。薬物に関しては種々の薬剤との関連が報告されているが，特に乳癌に対するホルモン療法であるタモキシフェンは NAFLD/NASH の原因として重要である^{16~19)}。ほかにもバルプロ酸²⁰⁾，アミオダロン，副腎皮質ホルモン，メトトレキサートなどが代表的である (CQ 2-3)¹⁵⁾。

先天性代謝疾患も NAFLD/NASH の原因となり，シトリン欠損症では 89% (17/19) に肝脂肪化を認めるため，痩せ型の NAFLD をみた際に鑑別すべき疾患のひとつである²¹⁾。NASH/原因不明肝硬変 (cryptogenic cirrhosis : CC) を有する 8 家系 18 例を報告し，NASH/CC が家族集積性を持つことを示唆する報告²²⁾ もあるが，現在のところ家族集積性に関して結論には達していない。また，ウイルス性肝炎の家族歴に関しては聴取すべきである。

以上より NAFLD/NASH の診断において問診では，飲酒歴，外科手術歴，薬物服用歴 (サプリメントを含む) を十分に聴取し，肥満 (過去の体重を含め)，糖尿病，高血圧，脂質異常症，睡眠時無呼吸症候群，下垂体機能低下症，成長ホルモン分泌不全症，甲状腺機能低下症などの併存疾患の有無を評価することが重要である⁷⁾。

- 1) Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; **43** (2 Suppl 1): S99-S112
- 2) Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 775-777 (ガイドライン)
- 3) Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; **140**: 124-131 (コホート)
- 4) Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; **16**: 141-149
- 5) Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008; **47**: 1916-1923 (コホート)
- 6) Okanoue T, Umemura A, Yasui K, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26** (Suppl 1): 153-162
- 7) Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; **49**: 306-317
- 8) Singh H, Pollock R, Uhanova J, et al. Symptoms of obstructive sleep apnea in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2005; **50**: 2338-2343 (横断)
- 9) Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; **5**: 496-501 (横断)
- 10) Hong JW, Kim JY, Kim YE, et al. Metabolic parameters and nonalcoholic fatty liver disease in hypopituitary men. *Horm Metab Res* 2011; **43**: 48-54 (ケースコントロール)
- 11) Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology* 2004; **39**: 909-914 (ケースシリーズ)
- 12) Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Non-alcoholic Steatohepatitis in Patients with Childhood-Onset Adult Growth Hormone Deficiency. *Clinical Pediatric Endocrinology* 2005; **14** (Suppl 24): 85-88 (横断)
- 13) Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 778-787 (ガイドライン)
- 14) Tanaka N, Horiuchi A, Yokoyama T, et al. Clinical characteristics of de novo nonalcoholic fatty liver disease following pancreaticoduodenectomy. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 758-768 (ケースシリーズ)
- 15) Schaffner F, Thaler H. Nonalcoholic fatty liver disease. *Prog Liver Dis* 1986; **8**: 283-298
- 16) Nemoto Y, Saibara T, Ogawa Y, et al. Tamoxifen-induced nonalcoholic steatohepatitis in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen. *Intern Med* 2002; **41**: 345-350 (横断)
- 17) Murata Y, Ogawa Y, Saibara T, et al. Unrecognized hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis in adjuvant tamoxifen for breast cancer patients. *Oncol Rep* 2000; **7**: 1299-1304 (横断)
- 18) Hamada N, Ogawa Y, Saibara T, et al. Toremifene-induced fatty liver and NASH in breast cancer patients with breast-conservation treatment. *Int J Oncol* 2000; **17**: 1119-1123 (横断)
- 19) Bilici A, Ozguroglu M, Mihmanli I, et al. A case-control study of non-alcoholic fatty liver disease in breast cancer. *Med Oncol* 2007; **24**: 367-371 (ケースコントロール)
- 20) Luef GJ, Waldmann M, Sturm W, et al. Valproate therapy and nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Neurol* 2004; **55**: 729-732 (横断)
- 21) Komatsu M, Yazaki M, Tanaka N, et al. Citrin deficiency as a cause of chronic liver disorder mimicking non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; **49**: 810-820 (横断)
- 22) Struben VM, Hespeneheide EE, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds. *Am J Med* 2000; **108**: 9-13 (ケースシリーズ)

Clinical Question 3-4

NAFLD/NASH の診断においてトランスアミナーゼ値は有用か？

CQ 3-4 NAFLD/NASH の診断においてトランスアミナーゼ値は有用か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● NAFLD/NASH の診断においてトランスアミナーゼ値はスクリーニングには有用であるが進展度の評価には用いられない。	なし	C

解説

ALT 値は NAFLD のスクリーニングに簡便で有用な検査法である^{1,2)}。ただし、ALT 値が正常範囲内でも ALT 上昇に伴って脂肪肝の頻度が上昇することから³⁾、NAFLD 拾い上げに適切な ALT 値のカットオフ値の設定が課題である。Kunde らによると減量手術を施行した女性 233 例の検討において、ALT 値の正常値を 30IU/L から 19IU/L に低下させると NAFLD の早期拾い上げに有用であるが、診断の観点からは特異性が低下することが報告されている⁴⁾。このように ALT 値の正常値を低く設定すると、NAFLD の感度は上昇するものの、NASH 診断のうえでは特異性が低下することから、ALT のカットオフ値の設定は今後解決すべき課題である。

NASH と NAFL の鑑別におけるトランスアミナーゼ値の有用性に関しては、AST、ALT 値が高いほど NASH の可能性が高いと考えられてきたが、近年は ALT 値が正常であっても線維化進行例があり進行度の指標にならないとの報告が多い⁵⁻⁸⁾。しかしこれらの報告は表 1 に示すように ALT の正常値の設定が 40~75IU/L と様々であり、これらを統一したうえで再検討する必

表 1 NAFLD/NASH における ALT 正常例と異常例との比較

著者 (国)	文献	ALT 値の 正常上限値	n (正常 / 異常)	結果	コメント
Mofrad (米国)	5)	52IU/L (女性) 75IU/L (男性)	101 (51/50)	正常群と異常群で線維化 など組織所見に差なし	糖尿病が線維化進行の リスクとなる
Amarapurkar (インド)	6)	65IU/L	81 (25/56)	肝硬変の割合に有意差は ないが、むしろ正常群 (60%) が異常群 (23%) より多い	
Uslusoy (トルコ)	7)	43IU/L	34 (9/25)	NASH の比率に差なし。 正常群：78% vs. 異常 群：64%	
Fracanzani (イタリア)	8)	40IU/L	458 (63/395)	NASH の割合は異常群 で高率だが (59% vs. 74%)、正常群と異常群 で線維化に有意差なし	ALT 正常群ではインス リン抵抗性例で高度線 維化

要がある。イタリアからの報告ではNASHの割合はALT異常群のほうが正常群よりも多いが、線維化の程度には差がなく、ALT正常群においてはインスリン抵抗例で高度線維化が多い⁸⁾。

一方、AST/ALT ratio (AAR) と線維化進行との関連については報告が多く、線維化の進行によってAARが上昇し⁹⁾、AARは線維化進行の指標となることには異論がない。カットオフ値については当初はNASHのみを対象とした研究で1.0が提唱されていたが¹⁰⁾、近年のNAFLDを対象とした研究では0.8が望ましいとの報告が多い(表2)^{11~15)}。

以上よりNAFLD/NASHの診断においてトランスアミナーゼ値はスクリーニングには有用であるが重症度の評価には用いられない。ただし、AAR高値(0.8以上)は高度線維化を疑う所見である。

表2 NAFLD/NASHにおける肝線維化とAST/ALT ratioに関する報告

著者(国)	文献	鑑別	対象	n	AUROC	カットオフ値	感度	特異度
Angulo (米国)	10)	≥ F3	NASH	144	報告なし	1.0	49%	76%
Shimada (日本)	9)	≥ F3	NASH	81	報告なし	1.0	52%	88%
Palekar (米国)	11)	≥ F3	NAFLD	80	0.743	0.8	71%	70%
Harrison (米国)	12)	≥ F3	NAFLD	827	報告なし	0.8	76%	77%
Mcperson (英国)	13)	≥ F3	NAFLD	145	0.83	0.8	74%	78%
						1.0	52%	90%
角田 (日本)	14)	≥ F3	NAFLD	259	0.765	0.8	72%	74%
Angulo (米国)	15)	≥ F3	NAFLD	733	報告なし	continuous (NAFLD fibrosis score)	—	—

文献

- 1) Tanihara S, Hoshiyama Y, Kawaguchi T. Sensitivity and specificity analysis of hepatic enzyme blood tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver. 福岡大学医学紀要 2007; 34: 1-7 (横断)
- 2) Schindhelm RK, Diamant M, Dekker JM, et al. Alanine aminotransferase as a marker of non-alcoholic fatty liver disease in relation to type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. Diabetes Metab Res Rev 2006; 22: 437-443
- 3) Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Higher concentrations of alanine aminotransferase within the reference interval predict nonalcoholic fatty liver disease. Clin Chem 2007; 53: 686-692 (コホート)
- 4) Kunde SS, Lazenby AJ, Clements RH, et al. Spectrum of NAFLD and diagnostic implications of the proposed new normal range for serum ALT in obese women. Hepatology 2005; 42: 650-656 (コホート)
- 5) Mofrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. Hepatology 2003; 37: 1286-1292 (ケースコントロール)
- 6) Amarapurkar DN, Patel ND. Clinical spectrum and natural history of non-alcoholic steatohepatitis with normal alanine aminotransferase values. Trop Gastroenterol 2004; 25: 130-134 (コホート)
- 7) Uslusoy HS, Nak SG, Gulten M, et al. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. World J Gastroenterol 2009; 15: 1863-1868 (横断)
- 8) Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatology 2008; 48: 792-798 (ケースコントロール)

3. 診 断

- 9) Shimada M, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis. *Hepatology* 2002; **24**: 429-438 (横断)
- 10) Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-1362 (横断)
- 11) Palekar NA, Naus R, Larson SP, et al. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; **26**: 151-156 (横断)
- 12) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; **57**: 1441-1447 (ケースコントロール)
- 13) McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; **59**: 1265-1269 (ケースコントロール)
- 14) 角田圭雄, 大野智之, 酒井恭子, ほか. NAFLDにおいて血小板数 (PLT) と AST/ALT 比 (AAR) の組み合わせ (PAAR index) により線維化進展例を除外できる. *肝臓* 2011; **52**: 383-386 (横断)
- 15) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854 (ケースコントロール)

Clinical Question 3-5

NAFLD/NASH 症例においてメタボリックシンドロームや耐糖能異常の評価は必要か？

CQ 3-5 NAFLD/NASH 症例においてメタボリックシンドロームや耐糖能異常の評価は必要か？

ステートメント

- NAFLD/NASH 症例ではメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性の評価を行う。NAFLD/NASH 症例は耐糖能異常合併率が高く、早期に糖尿病を診断するためには糖負荷試験による耐糖能異常の評価を考慮する。

解説

肝内脂肪量は内臓脂肪蓄積と相関し^{1,2)}、NAFLD/NASH はメタボリックシンドロームとの関連が強く、NAFLD/NASH の診断において内臓脂肪量やメタボリックシンドロームの有無を評価することが推奨される^{3,4)}。メタボリックシンドロームは NASH の危険因子となる (CQ 1-9)^{5,6)}。ウエスト周囲径の測定は簡便であり、韓国からの報告では NAFLD 診断におけるカットオフ値として、男性 89 cm、女性 84 cm が提案されている⁷⁾。Ishibashi らは男性ではウエスト周囲径と肝脂肪量が相関するが、女性では相関しないことを示しており⁸⁾、ウエスト周囲径の測定は簡便であるがその意義についてはさらなる検討が必要である。

2 型糖尿病患者の約 70% に NAFLD/NASH を認め、糖尿病は NAFLD/NASH の危険因子である (CQ 1-6)^{6,9)}。また、糖尿病の合併は線維化進行の危険因子となる (CQ 3-8)。顕性の糖尿病を認めない NAFLD に 75 g 経口糖負荷試験 (oral glucose tolerance test : OGTT) を施行すると、38~60% に耐糖能異常を認め^{10~12)}、糖負荷後 2 時間後のインスリン値が高値を示す¹³⁾。また、NAFLD 患者に OGTT を施行すると早期に糖尿病を拾い上げることが可能になることから、NAFLD 患者にはルーチンに 75 g OGTT を施行すべきであるとの意見がある¹⁴⁾。

米国肝臓病学会 (AASLD) や日本肝臓学会のコンセンサスミーティングでは耐糖能異常は NAFLD/NASH 発症に重要な役割を果たすことから、2 型糖尿病、インスリン抵抗性についての評価を行うことが必要であると推奨されている^{15,16)}。空腹時血漿グルコース (FPG)、空腹時インスリン (IRI)、HbA1c を測定し、顕性の糖尿病を認めない場合には、インスリン抵抗性の指標として HOMA-IR (homeostasis model assessment for insulin resistance) (= FPG × IRI / 405)、QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) (= 1 / (log (FPG) + log (IRI)) を評価する^{5,17)}。アジア太平洋肝臓病学会議 (APASL) のガイドラインでは FPG 126 mg/dL 未満の際には 75 g OGTT の施行を推奨しており、NAFL と比較して NASH では負荷後の血漿グルコースや IRI が高値を示す¹⁷⁾。2010 年に発表されたイタリア肝臓学会のガイドラインでは、インスリン抵抗性/感受性を評価するために HOMA-IR や 75 g OGTT のデータを用いた GIS (oral glucose sensitivity

3. 診断

index)の評価を推奨している¹⁸⁾。しかし、NAFLD全例にOGTTを施行することは非現実的で、コストの問題もあり、どのような集団にOGTTを施行すればベネフィットが得られるかを明らかにする必要がある⁶⁾。

以上より、NAFLD/NASH例ではメタボリックシンドロームやインスリン抵抗性の評価を行う。耐糖能異常合併率が高く、早期に糖尿病を診断するためには糖負荷試験による耐糖能異常の評価を考慮する⁶⁾。

文献

- 1) Eguchi Y, Eguchi T, Mizuta T, et al. Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2006; **41**: 462-469 (横断)
- 2) Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, et al. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 897-903 (コホート)
- 3) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; **53**: 372-384 (ガイドライン)
- 4) Chitturi S, Farrell GC, Hashimoto E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: definitions and overview of proposed guidelines. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 778-787 (ガイドライン)
- 5) Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009; **49**: 306-317
- 6) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)
- 7) Yoo HJ, Park MS, Lee CH, et al. Cutoff points of abdominal obesity indices in screening for non-alcoholic fatty liver disease in Asians. *Liver Int* 2010; **30**: 1189-1196 (コホート)
- 8) Ishibashi E, Eguchi Y, Eguchi T, et al. Waist circumference correlates with hepatic fat accumulation in male Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease, but not in females. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; **23**: 908-913 (横断)
- 9) Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009; **16**: 141-149
- 10) Kimura Y, Hyogo H, Ishitobi T, et al. Postprandial insulin secretion pattern is associated with the histological severity in nonalcoholic fatty liver disease patients without prior known diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26**: 517-522 (横断)
- 11) 廣瀬 享, 野崎靖子, 小野正文, ほか. 成人病検診における早期耐糖能異常の検出を目的としたNAFLDの意義. *アルコールと医学生物学* 2006; **26**: 44-46 (横断)
- 12) Yun JW, Cho YK, Park JH, et al. Abnormal glucose tolerance in young male patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2009; **29**: 525-529 (横断)
- 13) Manchanayake J, Chitturi S, Nolan C, et al. Postprandial hyperinsulinemia is universal in non-diabetic patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26**: 510-516 (横断)
- 14) Sargin M, Uygur-Bayramicli O, Sargin H, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance: is OGTT indicated in nonalcoholic fatty liver disease? *J Clin Gastroenterol* 2003; **37**: 399-402 (横断)
- 15) 岡上 武, 西原利治, 小野正文, ほか. 日本肝臓学会コンセンサス神戸2009—NASHの診断と治療. *肝臓* 2009; **50**: 741-747 (ガイドライン)
- 16) Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology* 2003; **37**: 1202-1219 (ガイドライン)
- 17) Farrell GC, Chitturi S, Lau GK, et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; **22**: 775-777 (ガイドライン)
- 18) Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: a decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010; **42**: 272-282 (ガイドライン)

Clinical Question 3-6

NASH を疑うバイオマーカーはあるか？

CQ 3-6 NASH を疑うバイオマーカーはあるか？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● NASH を疑うバイオマーカーとして確立されたものは存在しない。アポトーシスのマーカーであるサイトケラチン 18 断片 (CK18 fragment) はその有用性が期待されるが、現在のところ一般臨床検査値として普及していない。	なし	B

解説

NASH と NAFL を鑑別できる確立された臨床検査値は存在しない。下記の表 1 に示すように AST, ALT, AST/ALT ratio (AAR), 血清フェリチン, ヒアルロン酸, 4 型コラーゲン 7S, 高感度 CRP, インスリン抵抗性の指標である HOMA-IR などの有用性が期待されているが、国内外で、多数例で十分に妥当性が確認されたものは少ない^{1,2)}。

アポトーシスのマーカーであるサイトケラチン 18 断片 (CK18 fragment) は現在最も期待できるパラメータである。CK18 fragment は健常者や NAFL に比して NASH において高値で、線維化高度例では軽度例に比して有意に高値とする報告もある³⁻⁵⁾。米国では NASH CRN に参加する 8 施設で妥当性確認試験が行われ、CK18 fragment が NASH の独立した予測因子となること

表 1 NASH と NAFL の鑑別に有用性が期待されている臨床検査値

1) 一般臨床検査値 AST, ALT, AST/ALT ratio, 血小板, 血糖
2) インスリン抵抗性 空腹時インスリン, HOMA-IR, レプチン, アディポネクチン, レチノール結合蛋白 4
3) 酸化ストレス 脂質過酸化物質, 酸化 LDL, チオレドキシニン
4) 炎症・サイトカイン TNF- α , 高感度 CRP, フェリチン, ペントラキシン 3, IL-6, オステオプロテグリン, CC-ケモカインリガンド-2, ICAM-1
5) アポトーシス サイトケラチン 18 断片
6) 線維化 ヒアルロン酸, 4 型コラーゲン 7S, TGF β , TIMP1
7) 内分泌 DHEA-S, インスリン様成長因子 1 (IGF-1)
8) その他 エンドセリン-1

DHEA-S : dehydroepiandrosterone-sulphate, ICAM-1 : intercellular adhesion molecule-1

3. 診断

が示された⁶⁾。国内からも Tsutsumi らが CK18 fragment が NAFLD Activity Score (NAS) と相関し、治療経過のモニターとしても活用できると報告した⁷⁾。Musso らは9つのスタディ (NAFLD 856 例) のメタアナリシスを行い、CK18 fragment が最も期待できるパラメータであると報告しているが、病態進行や治療効果のモニターとしての有用性は今後の検討課題である⁸⁾。最近フランスのグループは、ALT、メタボリックシンドローム、CK18 fragment が NASH に寄与する独立因子として、これらを組み合わせたスコアリングシステムを提案している [Nice model = $-5.654 + 0.03780 \times \text{ALT (IU/L)} + 0.002215 \times \text{CK18 (IU/L)} + 1.825 \times (\text{メタボリックシンドロームあり} = 1)$]⁹⁾。このように NASH と NAFL の鑑別において有用性とされるのは CK18 fragment のみであるが、現在のところ保険適用はない。また報告によりカットオフ値が異なり (表 2)、カットオフ値の確立も今後の課題である。

以上のように NASH を疑う臨床検査値として確立されたものは存在しない。アポトーシスのマーカーである CK18 fragment はその有用性が期待されるが、一般臨床レベルでの測定には到達していない。

表 2 NASH の診断における CK18 fragment の有用性に関する報告

筆者	論文	n	施設	AUROC (95% CI)	カットオフ値	感度	特異度	陽性的中度	陰性的中度	コメント
Wieckowska (カナダ)	3)	44	単施設	—	395U/L	85.7%	99.9%	99.9%	85.7%	
Yilmaz (トルコ)	4)	83	多施設	M30 : 0.83	121.60U/L	64.7%	77.3%	96.4%	67.3%	
				M65 : 0.807	243.82U/L	70.6%	71.2%	81.6%	68.9%	
Diab (米国)	5)	99	単施設	0.88	252U/L	82%	77%	85.7%	71.4%	
					275U/L	77%	100%	100%	72.2%	
Feldstein (米国)	6)	139	多施設 (NASH CRN)	0.83	246U/L	75%	81%	—	—	CK18 のみが NASH に寄与するパラメータ
Tsutsui (日本)	7)	118	多施設	—	—	—	—	—	—	CK18 が NAS と最も相関する
Musso (イタリア)	8)	856 (9 studies)	メタアナリシス	0.82 (0.78~0.88)	—	78% (65~91%)	86% (75~97%)	—	—	NASH のリスクを CK18 で評価することを推奨

CRN : clinical research network

文献

- 1) Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; **33**: 525-540
- 2) Hashimoto E, Farrell GC. Will non-invasive markers replace liver biopsy for diagnosing and staging fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis? *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 501-503
- 3) Wieckowska A, Zein NN, Yerian LM, et al. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006; **44**: 27-33 (横断)
- 4) Yilmaz Y, Dolar E, Ulukaya E, et al. Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 837-844 (横断)
- 5) Diab DL, Yerian L, Schauer P, et al. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 1249-1254 (横断)

- 6) Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; **50**: 1072-1078 (ケースコントロール)
- 7) Tsutsui M, Tanaka N, Kawakubo M, et al. Serum fragmented cytokeratin 18 levels reflect the histologic activity score of nonalcoholic fatty liver disease more accurately than serum alanine aminotransferase levels. *J Clin Gastroenterol* 2010; **44**: 440-447 (横断)
- 8) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)
- 9) Anty R, Iannelli A, Patouraux S, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 1315-1322 (横断)

Clinical Question 3-7

線維化の進行した NASH を疑う臨床所見や臨床検査値はあるか？

CQ 3-7 線維化の進行した NASH を疑う臨床所見や臨床検査値はあるか？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 線維化の進行した NASH を疑う所見として、高齢、高度肥満、糖尿病、AST/ALT 比高値、血小板数低値、肝線維化マーカー高値などがある。	なし	B

解説

線維化の進行した NASH を予測できる臨床検査値は確立されていないが¹⁾、Mayo Clinic の Angulo らは 144 例の NASH 患者を検討し、高度線維化の予測因子として肥満 (BMI > 30 kg/m²)、年齢 (≥45 歳)、糖尿病、AST/ALT ratio (AAR) >1、を報告した²⁾。以後の多くの報告においてもこれらの 4 因子の重要性については意見の一致を認めている (表 1)^{3~7)}。ただし、BMI のカットオフ値については 28 kg/m² 以上とする報告もあり一定しない^{8,9)}。AST、ALT そのもの

表 1 NAFLD の線維化を予測する因子

パラメータ	Guha IN et al ³⁾ (システムティックレビュー)	Angulo P et al ⁴⁾ (NAFLD fibrosis score)	Harrison SA et al ⁵⁾ (システムティックレビュー)	Cales P et al ⁶⁾ (Fibrometer)	Harrison SA et al ⁸⁾ (BARD score)
年齢	●	●	●	●	
BMI (肥満)	●	●	●	●	●
糖尿病 (高血糖)	●	●	●	●	●
AST/ALT ratio (AAR)	●	●	●	●	●
血小板	●	●		●	
ヒアルロン酸	●			●	
アルブミン		●			
フェリチン (鉄)			●	●	
HOMA-IR	●				
高血圧			●		
中性脂肪			●		
遊離脂肪酸			●		
AST				●	
ALT			●	●	
プロトロンビン時間				●	

は線維化進行の予測因子とはならないが、AARは線維化予測の指標となる(CQ 3-4)。さらに2007年のMayo Clinicの733例の結果では、stage 3以上に寄与する因子として、年齢、高血糖、BMI、血小板数、アルブミン値、AARの6項目が抽出されている。これらを用いてstage 3以上を鑑別するスコアリングシステムとしてNAFLD fibrosis scoreが提案された(CQ 3-8)⁴⁾。

血小板の肝線維化評価における意義について国内からの報告がある。stage 4(肝硬変)の診断には血小板数が最適であるとし(AUROC 0.98)、16万/ μ Lをカットオフ値とすると感度100%、特異度95%と良好である¹⁰⁾。NAFLDにおいて血小板数は線維化の進行に伴って低下し、stage 3以上の鑑別ではAUROC 0.774(カットオフ値19.2万/ μ L、感度62.7%、特異度76.3%)、stage 4の鑑別ではAUROC 0.918(カットオフ値15.3万/ μ L、感度80.5%、特異度88.8%)¹¹⁾。以上より血小板数はNAFLDにおいて線維化進行の最も簡便な指標となる。さらにAARと組み合わせることで線維化予測が可能となる¹²⁾。

肝線維化マーカーについては国内を中心に多数の報告があり、Kanedaらはstage 3以上の評価にはヒアルロン酸が最も有用と報告し(AUROC 0.97)、カットオフ値を42ng/mLとすると感度100%、特異度89%と良好である¹⁰⁾。小児NAFLDにおいてもヒアルロン酸の有用性は確認されているが¹³⁾、軽度線維化例を診断できないことや、全身の炎症の影響を受けることによる偽陽性などの問題点が指摘されている^{1,14)}。一方、Yonedaらは組織学的に診断された72例のNASHの検討で、高度線維化例は軽度線維化例と比較してヒアルロン酸、4型コラーゲン7Sが有意に高値で、多変量解析では、4型コラーゲン7Sが独立した危険因子となると報告した(AUROCは4型コラーゲン7S:0.767、ヒアルロン酸:0.754)¹⁵⁾。European Liver Fibrosis研究グループでは、年齢にヒアルロン酸、amino-terminal propeptide of type III collagen(P-III-P)、tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1(TIMP-1)を組み合わせたスコアを提唱している¹⁶⁾。以上のように肝線維化マーカー高値は進行したNASHを疑う所見となる。

他にも高感度CRP、フェリチン高値¹⁷⁾、エンドセリン-1などがあるが十分な妥当性確認試験が行われておらず確立されたものはない。2006年のシステマティックレビューでは糖尿病、年齢、HOMA-IR、AAR、血小板数、ヒアルロン酸、BMIが線維化と関連する因子であるとまとめられている³⁾。

以上より線維化の進行したNASHを疑う所見として、高齢、高度肥満、糖尿病、AAR高値、血小板数低値、肝線維化マーカー高値などがある。

文献

- 1) Wieckowska A, McCullough AJ, Feldstein AE. Noninvasive diagnosis and monitoring of nonalcoholic steatohepatitis: present and future. *Hepatology* 2007; **46**: 582-589
- 2) Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; **30**: 1356-1362 (ケースコントロール)
- 3) Guha IN, Parkes J, Roderick PR, et al. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006; **55**: 1650-1660 (メタ)
- 4) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854 (ケースコントロール)
- 5) Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium. *Am J Gastroenterol* 2002; **97**: 2714-2724
- 6) Cales P, Boursier J, Chaigneau J, et al. Diagnosis of different liver fibrosis characteristics by blood tests in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2010; **30**: 1346-1354 (横断)

3. 診 断

- 7) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; **53**: 372-384 (ガイドライン)
- 8) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; **57**: 1441-1447 (ケースコントロール)
- 9) Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 1999; **118**: 1117-1123 (横断)
- 10) Kaneda H, Hashimoto E, Yatsuji S, et al. Hyaluronic acid levels can predict severe fibrosis and platelet counts can predict cirrhosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; **21**: 1459-1465 (横断)
- 11) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, et al. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 1300-1306 (横断)
- 12) 角田圭雄, 大野智之, 酒井恭子, ほか. NAFLDにおいて血小板数 (PLT) と AST/ALT 比 (AAR) の組み合わせ (PAAR index) により線維化進展例を除外できる. *肝臓* 2011; **52**: 383-386 (横断)
- 13) Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res* 2010; **156**: 229-234 (横断)
- 14) Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; **43** (2 Suppl 1): S99-S112
- 15) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Type IV collagen 7s domain is an independent clinical marker of the severity of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis before the cirrhotic stage. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 375-381 (横断)
- 16) Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; **47**: 455-460 (横断)
- 17) Manousou P, Kalambokis G, Grillo F, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int* 2011; **31**: 730-739 (横断)

Clinical Question 3-8

NASH あるいは線維化進展例を推測するスコアリングシステムはあるか？

CQ 3-8 NASH あるいは線維化進展例を推測するスコアリングシステムはあるか？

ステートメント

- NASH を疑うスコアリングシステムとして期待されるものがあるが、現在のところ十分な妥当性確認試験が行われておらず確立されたものはない。線維化進展例を推測するスコアリングシステムとしては NAFLD fibrosis score や FIB4 index が有用である。

解説

1) NASH の鑑別 (表 1)

NASH と NAFL の鑑別に関して確立されたスコアリングシステムは存在しない。減量手術を施行された 105 例の肥満患者の検討から高血圧、ALT 値、インスリン抵抗性 (IR) からなる HAIR score が最初のスコアリングシステムである¹⁾。Mayo Clinic の Palekar らが NAFLD 80 例を検討し、年齢 (≥50 歳)、女性、BMI (≥30 kg/m²)、AST (≥45 IU/L)、AST/ALT ratio (AAR) (≥0.8)、ヒアルロン酸 (≥55 ng/mL) の 6 項目中 3 項目以上で感度 74%、特異度 66% と報告した²⁾。また、欧州からは 13 項目 (年齢、性、身長、体重、中性脂肪、コレステロール、 α_2

表 1 NASH と NAFL の鑑別に用いられるスコアリングシステム

スコアリングシステム	著者 (国)	n	対象	AUROC	パラメータ
HAIR score	Dixon ¹⁾ (オーストラリア)	105	減量手術施行例	0.9	高血圧、ALT、インスリン抵抗性 (IR : 1/QUICKI)
	Palekar ²⁾ (米国)	80	NAFLD	0.763	年齢、女性、BMI、AST、AST/ALT ratio、ヒアルロン酸
NashTest (NT)	Poynard ³⁾ (フランス)	257	NAFLD	0.79 ^a 0.79 ^b	年齢、性、身長、体重、中性脂肪、コレステロール、 α_2 マクログロブリン、アポリポ蛋白 A1、ハプトグロビン、 γ -GTP、AST、ALT、T-Bil
	Gholam ⁴⁾ (米国)	97	減量手術施行例	0.82	AST、糖尿病
NASH clinical scoring system	Campos ⁵⁾ (米国)	200	減量手術施行例	NR	高血圧、糖尿病、AST、ALT、睡眠時無呼吸、人種 (黒人以外)
Nice model	Anty ⁶⁾ (フランス)	464	減量手術施行例	0.88 ^a 0.83 ^b	ALT、CK-18、メタボリックシンドローム
NAFIC score	Sumida ⁸⁾ (日本)	177 ^a	NAFLD	0.851 ^a	フェリチン、空腹時インスリン、4型コラーゲン 7S
		442 ^b		0.782 ^b	

a : estimation group, b : validation group

3. 診断

マクログロブリン, アポリポ蛋白 A1, ハプトグロビン, γ -GTP, AST, ALT, T-Bil)のパラメータから予測する Nash test (NT)³⁾ が提唱され, 感度 33%, 特異度 94%, 陽性的中度 66%, 陰性的中度 81%と報告された. NTは妥当性確認試験も行われその有用性は期待できるが, パラメータが多く極めて煩雑である. Gholamらは減量手術を施行した肥満者での検討から, ASTと糖尿病(DM)の有無の2項目のみからなる簡単な鑑別式($2.627 \times \ln(\text{AST}) + 2.13$ for DM)⁴⁾を提唱し, カットオフ値 8.22で感度 76%, 特異度 66%, AUROC 0.82と報告している⁴⁾. 同様に Camposらは減量手術施行例を対象に HTN (=1点), 2型 DM (=1点), $\text{AST} \geq 27 \text{ IU/L}$ (=1点), $\text{ALT} \geq 27 \text{ IU/L}$ (=1点), 睡眠時無呼吸症候群 (=1点), 人種(黒人以外) (=2点)などからなるスコアを提案している(NASH clinical scoring system)⁵⁾. 最近フランスのグループは ALT, メタボリックシンドローム, CK18 fragmentが NASHに寄与する独立因子として, これらを組み合わせたスコアリングシステムを提案している[Nice model = $-5.654 + 0.03780 \times \text{ALT (IU/L)} + 0.002215 \times \text{CK18 fragment (IU/L)} + 1.825 \times (\text{メタボリックシンドロームあり}) = 1$]⁶⁾. これら欧米からの報告の多くが高度肥満者を対象としていることや, 十分な妥当性確認試験やスコアリング間の比較検討が行われていないなどの問題がある. 一方, 国内からは Shimadaらがアディポネクチン ($\leq 4.0 \mu\text{g/mL}$), HOMA-IR (≥ 3.0), 4型コラーゲン 7S ($\geq 5.0 \text{ ng/mL}$)の組み合わせにより NAFLと NASHとの鑑別が可能になると報告している⁷⁾. ただし, アディポネクチンは一般臨床現場で測定できないことが難点である. さらに全国 10 施設共同研究グループ(Japan Study Group of NAFLD : JSG-NAFLD)がフェリチン, インスリン, 4型コラーゲン 7Sの3項目からなる NAFIC scoreを提案した. 177例の NAFLD例から NASHに寄与する因子としてフェリチン, 空腹時インスリン, 4型コラーゲン 7Sを見出し, フェリチン ≥ 200 (女性) or 300 (男性) ng/mL (=1点), 空腹時インスリン $\geq 10 \mu\text{U/mL}$ (=1点), 4型コラーゲン 7S $\geq 5.0 \text{ ng/mL}$ (=2点)の合計点数を NAFIC scoreとし, 2点以上で NASHの可能性が高いとした. 多施設の 442例で妥当性確認試験を行い, その有用性を検証している⁸⁾. ただし, 海外での妥当性確認試験が行われておらず, 他の人種においても有用かは今後の検討課題である.

2) 線維化進展例の鑑別 (表2, 表3)

線維化進展例を予測するスコアリングシステムについては種々の報告がなされてきたが(表2), これまで最も検討されてきたものは NAFLD fibrosis score⁹⁾, BARD score¹⁰⁾, FIB4 index¹¹⁾の3つのスコアリングシステムである. Mayo Clinicの Anguloらは 733例の NAFLDの検討から, 年齢, 血小板(PLT), アルブミン(Alb)値, AAR, 空腹時高血糖(IFG)/DM, BMIといった日常的に容易に得られるパラメータから算出できる NAFLD fibrosis scoreを提唱した(表3)⁹⁾. NAFLD fibrosis scoreは特殊な検査項目含まれていないといった利点があり, Mussoらも種々のスコアリングシステムのメタアナリシスの結果から NAFLD fibrosis scoreの算出を推奨している¹²⁾. ただし, 低値(< -1.455)と高値(> 0.676)の中間値をとる中間値($-1.455 \sim 0.676$)に分類される症例が 20~58%に存在し, これらの症例では肝生検を回避できないという問題がある¹²⁾. また, 中国や日本から妥当性確認試験の結果が発表され, 低値での陰性的中度(NPV)は良好で進展例の除外には有用であるが, 高値での陽性的中度(PPV)が低いことが示され^{8,13)}. アジア人のように線維化進行例が少ない集団において NAFLD fibrosis scoreが進展例の拾い上げに有用かは今後の検討課題である. 一方, Harrisonらは $\text{BMI} \geq 28 \text{ kg/m}^2$ (=1点), $\text{AAR} (\geq 0.8)$ (=2点), DM (=1点)とする BARD scoreを提唱し, 2点以上で stage 3以上のリスクが高いと報告した¹⁰⁾. BARD scoreはほかのスコアリングシステムと比較して簡便で, ポーランドやアルゼンチンで行

表2 NAFLD 線維化の鑑別のためのスコアリングシステム

スコアリングシステム	著者 (国)	症例数	対象	線維化	AUROC	パラメータ
BAAT	Ratziu (フランス)	93	肥満	≥ F2	0.84	BMI (28kg/m ² 以上), ALT (正常上限の2倍以上), 年齢 (50歳以上), 中性脂肪 (TG) (1.7mmol/L 以上)
FibroTest (FT)	Ratziu (フランス)	267	NAFLD	≥ F3	0.84	性, 年齢, ビリルビン, γ -GTP, γ グロブリン, ハプトグロビン, α_2 マクログロブリン
N (Nippon) score	Miyaaki ¹⁷⁾ (日本)	182	NAFLD	≥ F3	0.78	女性 (= 1点), 年齢 (60歳以上) (= 1点), DM (= 1点), 高血圧 (= 1点)
NAFLD fibrosis score	Angulo ⁹⁾ (米国, 英国, オーストラリア, イタリア)	480 ^a 253 ^b	NAFLD	≥ F3	0.88 ^a 0.82 ^b	年齢, BMI, AST/ALT ratio, IFG/DM, PLT, Alb
	Qureshi (米国)	331	NAFLD		NR	
	Ruffillo (アルゼンチン)	138	NAFLD		0.68	
	Sumida ⁸⁾ (日本)	619	NAFLD		0.85	
	Wong ¹³⁾ (中国)	162	NAFLD	≥ F3 ≥ F2	0.64 0.57	
Gholam index	Gholam ⁴⁾ (米国)	97	肥満	≥ F1	0.90	ALT, HbA1c
ELF panel	Guha ¹⁶⁾ (英国)	192	NAFLD	≥ F1 ≥ F2 ≥ F3	0.82 0.90 0.93	TIMP1, HA, P3NP
BARD score	Harrison ¹⁰⁾ (米国)	827	NAFLD	≥ F3	0.81 ^a 0.78 ^b	BMI (28kg/m ² 以上) (= 1点), AAR (0.8以上) (= 2点), DM (= 1点)
	Fujii (日本)	122	NAFLD		0.73	
	Raszeja-Wyszomirska (ポーランド)	104	NAFLD		0.821	
	Ruffillo (アルゼンチン)	138	NAFLD		0.67	
FibroMeter	Calès ¹⁸⁾ (フランス)	235	NAFLD	≥ F2	0.936 ^a 0.952 ^b	血糖, AST, フェリチン, PLT, ALT, 体重, 年齢
FIB4 index	Shah ¹¹⁾ (米国)	541	NAFLD	≥ F3	0.802	年齢, AST, ALT, PLT
	Sumida ¹⁴⁾ (日本)	576	NAFLD		0.871	
PAF	Hossain ¹⁹⁾ (米国)	432	NAFLD	≥ F2	0.742	男性, 白人, DM, ALT, AST
APRI	Kruger (南アフリカ)	111	NAFLD	≥ F3	0.85	AST, PLT

a : estimation group, b : validation group

われた妥当性確認試験においてもその有用性が確認された。しかし、日本人においては BARD score の有用性を疑問視する報告もあり、欧米に比較して BMI が低いことが原因と考えられる。BARD score に関しては今後国内での十分な妥当性確認試験が必要である。HIV/HCV の重複感染例において線維化進行のパラメータとして提唱された FIB4 index が NAFLD においても検討され、他のスコアに比して stage 3 以上の線維化進展例の鑑別において、良好な鑑別能を有すると報告された (表3) ¹¹⁾。FIB4 index は年齢, AST, ALT, PLT のみから算出でき, BMI に影響されない利点がある。国内の妥当性確認試験においても線維化進展例の除外診断にはほかのスコアリングシステムよりも FIB4 index の有用性が示されている ¹⁴⁾。McPherson らは 145 例の英国人 NAFLD において, AAR, AST to PLT ratio index (APRI), BARD, NAFLD fibrosis score, FIB4 index の 5 つのスコアリングシステムを比較し, AUROC の評価では FIB4 index が 0.86 と最善

3. 診断

表3 線維化進行例の鑑別に有用なスコアリングシステム

スコアリングシステム	NAFLD fibrosis score ⁹⁾		FIB4 index ¹¹⁾	
計算式	$-1.675 + 0.037 \times \text{年齢(歳)} + 0.094 \times \text{BMI (kg/m}^2) + 1.13 \times \text{空腹時高血糖 / 糖尿病 (有=1, 無=0)} + 0.99 \times \text{AST/ALRatio} - 0.013 \times \text{PLT} (\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{Alb (g/dL)}$		$\text{年齢(歳)} \times \text{AST (IU/L)} / (\text{PLT} (10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}})$	
カットオフ値	-1.455	0.676	1.30	2.67
感度	82% ^a	51% ^a	74%	33%
	77% ^b	43% ^b		
特異度	77% ^a	98% ^a	71%	98%
	71% ^b	96% ^b		
陽性的中度	56% ^a	90% ^a	43%	80%
	52% ^b	82% ^b		
陰性的中度	93% ^a	85% ^a	90%	83%
	88% ^b	80% ^b		

a : estimation group, b : validation group

で、以後、AAR (0.83)、NAFLD fibrosis score (0.81)、BARD (0.77)、APRI (0.67) の順であると報告し、PPVがFIB4 index 75%、NAFLD fibrosis score 79%であり、FIB4 index と NAFLD fibrosis score の2つのスコアリングシステムを推奨している¹⁵⁾。他にも BAAT score、Fibrotest、Gholam's index⁴⁾、enhanced liver fibrosis (ELF) panel¹⁶⁾、N (Nippon) score¹⁷⁾、FibroMeter NAFLD¹⁸⁾、the probability of advanced fibrosis (PAF)¹⁹⁾ などのスコアリングシステムが提唱されているが(表2)、今後の妥当性確認試験が必要である。

以上より現段階では NASH を疑うスコアリングシステムとして確立されたものは存在しない。線維化進展例の推測に関しては国内外で妥当性確認試験が施行され、かつ日本人での有用性が期待できるスコアリングシステムとして NAFLD fibrosis score、FIB4 index が推奨される(表3)。

文献

- 1) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; **121**: 91-100 (横断)
- 2) Palekar NA, Naus R, Larson SP, et al. Clinical model for distinguishing nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2006; **26**: 151-156 (横断)
- 3) Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; **6**: 34 (ケースコントロール)
- 4) Gholam PM, Flancbaum L, Machan JT, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 399-408 (横断)
- 5) Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008; **47**: 1916-1923 (横断)
- 6) Anty R, Iannelli A, Patouraux S, et al. A new composite model including metabolic syndrome, alanine aminotransferase and cytokeratin-18 for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 1315-1322 (横断)
- 7) Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin

- level, HOMA-IR, typeIV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1931-1938 (ケースコントロール)
- 8) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2011; **46**: 257-268 (ケースコントロール)
 - 9) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; **45**: 846-854 (ケースコントロール)
 - 10) Harrison SM, Oliver D, Arnold HLM, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 2008; **57**: 1441-1447 (ケースコントロール)
 - 11) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1104-1112 (ケースコントロール)
 - 12) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)
 - 13) Wong VW, Wong GL, Chim AM, et al. Validation of the NAFLD fibrosis score in a Chinese population with low prevalence of advanced fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**: 1682-1688 (ケースコントロール)
 - 14) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; **12**: 2 (ケースコントロール)
 - 15) McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; **59**: 1265-1269 (ケースコントロール)
 - 16) Guha IN, Parkes J, Roderick P, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008; **47**: 455-460 (ケースコントロール)
 - 17) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, et al. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. *Liver Int* 2008; **28**: 519-524 (横断)
 - 18) Calès P, Lainé F, Boursier J, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009; **50**: 165-173 (ケースコントロール)
 - 19) Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 1224-1229 (ケースコントロール)

Clinical Question 3-9

NAFLD/NASH と診断するために除外すべき肝疾患は？

CQ 3-9 NAFLD/NASH と診断するために除外すべき肝疾患は？

ステートメント

- 脂肪肝を呈する他の慢性肝疾患で、アルコール性肝疾患、ウイルス性肝炎 (HBV, HCV)、自己免疫性肝炎 (AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (PBC)、代謝性肝疾患 (Wilson 病やヘマクロマトーシス) などである。

解説

NAFLD/NASH の診断において除外すべき肝疾患は非常に多岐にわたるが、一般に NAFLD/NASH の診断は、慢性に肝機能異常を呈する患者において画像診断による脂肪肝を認めることで診断の絞り込みがなされる¹⁾。しかし、線維化の進行した NASH では画像上の明らかな脂肪肝所見が消失している場合があり、注意を要する。鑑別すべき肝疾患は脂肪肝を呈する慢性肝疾患であり、アルコール性肝疾患、ウイルス性肝炎 (HBV, HCV)、自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis : AIH)、原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC)、代謝性肝疾患 (Wilson 病やヘマクロマトーシス) などである²⁾。ウイルス性肝炎は肝炎ウイルスマーカーの測定により鑑別できるが AIH や PBC の鑑別では自己抗体 (抗核抗体、抗平滑筋抗体、抗ミトコンドリア抗体) は NAFLD でも陽性になることがあり、この所見のみで NAFLD/NASH は否定できない³⁾。また AIH score を満たしても NAFLD/NASH を否定できないことに注意すべきである⁴⁾。代謝性疾患としては特に小児において慢性肝疾患で脂肪肝を認めた場合非常にまれではあるが Wilson 病、や α_1 アンチトリプシン欠損症などを鑑別すべきである。近年、HIV 感染症でも脂肪肝を合併することが報告されている⁵⁾。肥満者やメタボリックシンドローム患者の著明な増加に伴い慢性ウイルス性肝炎患者 (HBV, HCV) において NAFLD との合併例患者数が多いことが米国から報告されており、共通の病態異常であるインスリン抵抗性などにより線維化などの肝疾患の進行が促進される可能性が指摘されている⁶⁾。

文献

- 1) Bayard M, Holt J, Boroughs E. Nonalcoholic fatty liver disease. Am Fam Physician 2006; 73: 1961-1968
- 2) Cua IH, George J. Non-alcoholic fatty liver disease. Hosp Med 2005; 66: 106-111
- 3) Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Am J Gastroenterol 2004; 99: 1316-1320 (横断)
- 4) Yatsuji S, Hashimoto E, Kaneda H, et al. Diagnosing autoimmune hepatitis in nonalcoholic fatty liver dis-

- ease: is the International Autoimmune Hepatitis Group scoring system useful? *J Gastroenterology* 2005; **40**: 1130-1138 (横断)
- 5) Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. *Clin Infect Dis* 2008; **47**: 250-257 (横断)
 - 6) Ramesh S, Sanyal AJ. Hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; **24**: 399-413 (メタ)

Clinical Question 3-10

NAFLD/NASH の診断に腹部 US は有用か？

CQ 3-10 NAFLD/NASH の診断に腹部 US は有用か？

ステートメント

- 腹部 US は中等度以上の脂肪沈着の有無に対して高い診断能を持ち、NAFLD の診断に有用である。しかし、炎症や線維化の程度を評価することは困難であり、初期の NASH の鑑別には使用できない。

解説

腹部 US は健診などでも広く用いられ、肝臓の脂肪沈着の有無に対しては高い診断能を持つ。表 1 に、B モード超音波での脂肪肝の特徴、非典型的な病態を認める脂肪肝を示す。腹部 US では、30%以上の肝臓内脂肪化を有する脂肪肝の検出頻度は感度 85~100%、特異度 90~93%と報告されている^{1~3)}。一方、肝臓内脂肪化が 30%以下の場合には、US での脂肪肝の診断は検出感度が低下し、診断の正確性に欠ける^{3,4)}。腹部 US はコストも低く、安全性も高いことから、脂肪沈着の有無についてのスクリーニング検査として非常に有用である。Saadeh らは、US 所見によって脂肪肝の重症度を分類しているが、肝臓の脂肪沈着量は検査施行者の主観的な部分に依存する 경우가多く、脂肪量の定量までは困難である(表 1)⁵⁾。また、肝臓内の線維化を通常の

表 1 腹部超音波検査による脂肪肝の特徴

脂肪肝の特徴	
bright liver	明らかな肝実質エコーの上昇が認められる
hepato-renal contrast または liver-kidney (LK) contrast	右腎と肝とのエコーレベルを比較したとき、明らかなレベルの差(肝腎コントラスト)が認められる
deep attenuation	肝に沈着した脂肪によるエコーの散乱が起こり、深部でのエコー減衰が認められる
vascular blurring	エコー散乱の結果、脈管が不明瞭となる
非典型的な脂肪肝	
irregular fatty change, mottled fatty liver	脂肪が不均一に分布し、“まだら脂肪肝”といわれる状態
focal fatty change	肝内の一部分に脂肪変性が局限している状態
focal spared area (local no fatty change)	部分的な脂肪沈着がない部位が低エコー領域として観察される。肝 S4 と胆嚢周囲で認められることが多い
肝の脂肪化 grade 分類 ⁵⁾	
grade 0	肝実質のエコーレベル上昇
grade 1	軽度実質エコー上昇と、肝内脈管と横隔膜の正常描出
grade 2	中等度実質エコー上昇と、肝内脈管と横隔膜の軽度描出不良
grade 3	高等度実質エコー上昇と、肝内脈管と横隔膜の著明な描出不良

Bモード超音波で評価することは困難であり、NAFLと炎症や線維化を伴う初期のNASHとの鑑別はできないことが報告されている^{5,6)}。造影超音波⁷⁾や、肝静脈ドプラ波のパターンと肝動脈RI (resistance index) を用いたNASH診断への取り組み⁸⁾が検討され報告されているが、今後さらなる検討が望まれる。

文献

- 1) Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology* 2011; **54**: 1082-1090 (メタ)
- 2) Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci* 2010; **55**: 560-578
- 3) Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol* 2009; **51**: 1061-1067 (横断)
- 4) Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis* 2008; **28**: 386-395
- 5) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 745-750 (横断)
- 6) Browning JD. New imaging techniques for non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2009; **13**: 607-619
- 7) Iijima H, Moriyasu F, Tsuchiya K, et al. Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2007; **37**: 722-730 (横断)
- 8) Mohammadinia AR, Bakhtavar K, Ebrahimi-Daryani N, et al. Correlation of hepatic vein Doppler waveform and hepatic artery resistance index with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Ultrasound* 2010; **38**: 346-352 (横断)

Clinical Question 3-11

NAFLD/NASH の診断に腹部 CT は有用か？

CQ 3-11 NAFLD/NASH の診断に腹部 CT は有用か？

ステートメント

- 腹部単純 CT は NAFLD 診断に有用であり，肝脾 CT 値比 (L/S 比) を用いることで脂肪沈着量の推定が可能である。しかし，炎症や線維化の判定は困難であり，NASH の鑑別には使用できない。

解説

腹部単純 CT 検査における各臓器の CT 値は，肝臓が約 50~70HU (Hounsfield unit)，脾臓が約 50HU，筋肉・膀胱が約 45HU，腎臓・血液が約 35HU となっている。脂肪の CT 値は -100HU であり，脂肪肝の場合，肝臓の CT 値は脂肪沈着の程度に応じて低下していく。脂肪沈着が 30% 以下の軽度の脂肪肝に関しては CT での診断は困難だが，30% 以上の肝内脂肪化を有する脂肪肝の検出感度は 82~93%，特異度 100% と報告されている^{1,2)}。画像所見から，肝臓への脂肪沈着程度により，grade 1 (肝濃度が脾臓よりもやや低い)，grade 2 (肝濃度が脾臓よりもさらに低く，肝内脈管が描出されないか，脾臓よりもやや高濃度)，grade 3 (著明な肝濃度の低下と脈管とのコントラスト明瞭化) と定義される¹⁾ (表 1)。また，肝脾 CT 値比 (liver to spleen ratio : L/S 比) を測定することにより，肝臓の脂肪含有量の推定が可能である (表 2)。

L/S 比の測定方法，測定値から考えられる脂肪沈着量の推定³⁾，脂肪肝診断の際の注意点を下表に示した。腹部 CT 検査では肝臓の線維化を評価することは困難であり，NAFLD と NASH の鑑別や線維化進行度の判定は困難と報告されている。腹部 CT による脾臓体積の測定を用いた，NAFLD と線維化軽度の NASH との鑑別についての取り組み⁴⁾ や，キセノン CT を用いて測定した門脈血流，肝動脈血流，キセノンの組織溶解率による NASH 進行度診断についての取り組み⁵⁾ が検討され報告されているが，さらなる検討が望まれる。

表 1 肝の脂肪化 grade 分類

grade 0	正常
grade 1	肝濃度が脾臓よりもやや低い
grade 2	肝濃度が脾臓よりもさらに低く，肝内脈管が描出されないか，脾臓よりもやや高濃度
grade 3	著明な肝濃度の低下と脈管とのコントラスト明瞭化

(文献 1 より)

表 2 腹部 CT 検査による脂肪肝の測定法と評価

脂肪肝の測定法 (L/S 比の測定法)

- ・測定部位の ROI は直径 2cm の円を用いる.
- ・肝臓の右葉, 左葉, 脾臓 2 箇所から CT 値 (Hounsfield Number) を測定する.
- ・(肝臓の右葉, 左葉の CT 値の平均値) ÷ (脾臓の 2 箇所の CT 値の平均値) を計算して L/S 比を測定する.

L/S 比と肝生検における脂肪化の対応表 3)

肝臓内に脂肪沈着なし	L/S 比 1.2 程度
肝臓内に 30%以下の脂肪沈着	L/S 比 1.12 程度
肝臓内に 30%～60%の脂肪沈着	L/S 比 1.01 程度
肝臓内に 60%以上の脂肪沈着	L/S 比 0.9 程度

CT による脂肪肝診断の注意点

- ・CT 値を測定するときは, 大血管を含まない部位に ROI (region of interest : 関心領域) を設定する.
- ・線維化が進展している例では, 明らかな脂肪肝所見が消失している場合がある.
- ・肝臓の脂肪化が局在化している例では, ROI の設定により値がばらつくことがある.
- ・US よりもコストが高く, 被曝の問題もある.

文献

- 1) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 745-750 (横断)
- 2) Roldan-Valadez E, Favilia R, Martinez-Lopez M, et al. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; **7**: 212-220
- 3) Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2004; **78**: 1501-1505 (横断)
- 4) Suzuki K, Kirikoshi H, Yoneda M, et al. Measurement of spleen volume is useful for distinguishing between simple steatosis and early-stage non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2010; **40**: 693-700 (横断)
- 5) Kobayashi M, Suzuki M, Ikeda H, et al. Assessment of hepatic steatosis and hepatic tissue blood flow by xenon computed tomography in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Res* 2009; **39**: 31-39 (横断)

Clinical Question 3-12

NAFLD/NASH の診断に腹部 MRI 検査は有用か？

CQ 3-12 NAFLD/NASH の診断に腹部 MRI 検査は有用か？

ステートメント

- 腹部 MRI 検査は肝臓への脂肪蓄積の評価では、US や CT よりも優れていることが報告されており、NAFLD における脂肪蓄積の評価に有用である。

解説

1) NAFLD 診断における腹部 MRI 検査の意義

腹部 MRI 検査は、肝脂肪化を鋭敏に反映することが示されており、その診断能は US、CT よりも優れている¹⁻³⁾。肝臓内の脂肪蓄積の定量法としては、MR スペクトロスコピー (MRS)、in-/out-of-phase 法、デュアルエコー法、IDEAL 法などがあげられる¹⁻³⁾。なかでも MRS は脂肪定量法として優れており、脂肪沈着の組成まで診断できるが、撮像に時間を要する難点がある¹⁾。

2) NASH と非 NASH の鑑別における腹部 MRI 検査の意義

従来の腹部 MRI 検査では NASH と非 NASH を鑑別することは困難である^{4,5)}。わが国の報告でも Hatta らが肝生検にて NAFLD と診断された 29 例について検討しているが、肝内炎症および風船様変性に関して MRI では評価が困難であった⁶⁾。欧州の学会 (EASL) の special conference でもコストと利便性の問題から、NAFLD/NASH 診断への標準的使用は困難であると結論づけている⁷⁾。

3) NAFLD/NASH の肝線維化診断における腹部 MRI 検査の意義

MRI を用いて肝硬度を測定することにより、肝線維化診断へ応用することが試みられている。本システムは MR エラストグラフィと呼ばれ、外部から与えられた振動数が肝臓内部を伝播する際に生じる周期的変化を捉えることにより肝臓内の粘弾性を計測するものである。NASH における肝線維化診断でもその有用性が報告されているが、ここでもコスト面、利便性の問題がある⁸⁾。

以上より、NAFLD/NASH の診断、特に肝脂肪化と肝線維化の評価において腹部 MRI は有用であるが、コストがかかること、撮像時間が長いということ、また NASH と非 NASH を鑑別できないことよりスクリーニング検査としての利用は現時点では困難である。



文献

- 1) Roldan-Valadez E, Favila R, Martinez-Lopez M, et al. Imaging techniques for assessing hepatic fat content in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2008; **7**: 212-220
- 2) Yokoo T, Bydder M, Hamilton G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnostic and fat-grading accuracy of low-flip-angle multiecho gradient-recalled-echo MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 2009; **251**: 67-76 (横断)
- 3) Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 37-54, viii
- 4) Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **123**: 745-750 (横断)
- 5) Ali R, et al. New diagnostic and treatment approaches in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann Med* 2009; **41**: 265-278
- 6) Hatta T, Fujinaga Y, Kadoya M, et al. Accurate and simple method for quantification of hepatic fat content using magnetic resonance imaging: a prospective study in biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2010; **45**: 1263-1271 (横断)
- 7) Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; **53**: 372-384
- 8) Chen J, Talwalkar JA, Yin M, et al. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011; **259**: 749-756 (横断)

Clinical Question 3-13

NAFLD/NASH の診断にエラストグラフィーは有用か？

CQ 3-13 NAFLD/NASH の診断にエラストグラフィーは有用か？

ステートメント

- エラストグラフィーは NAFLD/NASH の診断や鑑別には有用ではないが、NASH の線維化 stage の判断には有用である。

解説

肝臓の線維化を弾性度として測定する超音波診断装置、トランジェント・エラストグラフィー（フィブロスキャン®）は2011年10月に日本でも肝硬変患者（肝硬変が疑われる患者を含む）に保険適用となり利用症例数が増加している。測定原理としては振動子を使用し、低周波・低出力の波を送り肝臓に伝わる波の速さを測定する。その速さ（Vs）を弾性度（Stiffness）（ $E=3\rho V_s^2$ 、 ρ は組織定数）に変換して求める。NASHにおいても有効であり、肝生検の線維化 stage とフィブロスキャンの測定値を比較した結果、高い stage 診断能を有している。フィブロスキャンを用いた NASH の線維化 stage は日本^{1,2)}、イタリア³⁾、フランスと香港⁴⁾、フィリピン⁵⁾ と国際的に検討が行われている（表1）。

フィブロスキャンの測定値（liver stiffness measurement：LSM）は非侵襲的でまた瞬時に結果がわかり、線維化ステージに応じ漸次増加するため年次経過による線維化ステージの変化を観

表 1

報告	年代	症例	年齢	BMI	線維化	AUROC	カット オフ値	感度	特異度	文献
Yoneda	2008	97	52	26.6	stage 2	0.87	6.7	88	74	1
					stage 3	0.9	9.8	85	81	
Obara	2008	17	50	27.6	stage 2	0.99	9	100	93	2
					stage 3	0.93	11	75	93	
Nobili	2008	50	13	26	stage 2	0.99	7.4	100	92	3
					stage 3	1	10.2	100	100	
Chang	2008	19	53	25	stage 2	0.84	7	79	76	4
					stage 3	0.93	8.7	84	83	
Wong	2010	246	51	28	stage 2	0.88	8.1	91	76	5
					stage 3	0.99	15.8	100	95	
メタアナリシス					stage 2	0.84	7	79	76	
					stage 3	0.94	8.7	94	95	

（文献6より改変）

察することに適している (Hepatol Res 2013; 43: 979-983^{a)} [検索期間外文献]). 慢性期の場合、肝組織の炎症や脂肪肝、肝細胞風船様変性は LSM に影響しないとされているが^{1,6,7)}、急性肝炎では LSM が高値になること、また高度の脂肪化が LSM を低下させる場合があると報告されている⁸⁾。

フィブロスキャンの原理から腹水を有している症例には測定することができない。また肥満症例では診断率が低下することに留意する必要がある。表 1 で参照しているすべての論文の患者背景は平均 BMI が 30 以下の症例である。一般に 5~13% の NAFLD 症例は LSM の測定は不能であり、多変量解析により BMI 28 以上の場合オッズ比 10.0 (95%CI 5.7~17.9) で測定が困難になることが報告されている⁹⁾。現在、肥満者用のプローブ (XL プローブ) が開発され、従来のプローブでは測定不能であった超肥満患者の 83% が測定可能となり¹⁰⁾、現在日本でも導入が検討されている。

最近では real-time tissue elastography や MRI による MR elastography など新しいエラストグラフィーなどの有用性も報告されてきている。

文献

- 1) Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; **40**: 371-378 (コホート)
- 2) Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008; **43**: 720-728 (コホート)
- 3) 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 (コホート)
- 4) Chang PE, Lui HF, Chau YO, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; **28**: 51-61 (コホート)
- 5) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **51**: 454-462 (コホート)
- 6) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)
- 7) Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. Performance of unidimensional transient elastography in staging non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastrointest Liver Dis* 2010; **19**: 53-60 (ケースコントロール)
- 8) Gaia S, Carezzi S, Barilli AL, et al. Reliability of transient elastography for the detection of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 2011; **54**: 64-71 (コホート)
- 9) Foucher J, Castéra L, Bernard PH, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; **18**: 411-412 (コホート)
- 10) Friedrich-Rust M, Hadji-Hosseini H, Kriener S, et al. Transient elastography with a new probe for obese patients for non-invasive staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Eur Radiol* 2010; **20**: 2390-2396 (ケースシリーズ)

【検索期間外文献】

- a) Suzuki K, Yoneda M, Imajo K, et al. Transient elastography for monitoring the fibrosis of non-alcoholic fatty liver disease for 4 years. *Hepatol Res* 2013; **43**: 979-983 (コホート)

Clinical Question 3-14

NASH と診断するための病理学的診断基準は？

CQ 3-14 NASH と診断するための病理学的診断基準は？

ステートメント

- 肝細胞の大滴性脂肪化に加えて、炎症を伴う肝細胞の風船様変性を認めるものを NASH とする。

解説

1980 年 Ludwig らは、非飲酒者でアルコール性肝炎類似の病理所見を有する例を NASH と命名した¹⁾。病理組織はアルコール性肝炎と極めて類似しており、現在でも組織学的に区別することは困難であるため飲酒習慣がないことの情報も重要である。また、NASH は進行性の疾患であり線維化の進展により多くの例で脂肪滴の減少・消失するため注意が必要である (burned-out NASH)。また、初期であれば線維化を認めない症例もある。

1) Matteoni 分類 (表 1)

Matteoni らは 132 例の NAFLD を type 1 (脂肪肝のみ)、type 2 (脂肪変性に加え炎症細胞の浸潤)、type 3 (脂肪変性に加え肝細胞の風船様変性)、type 4 (脂肪変性・肝細胞の風船様変性に加え Mallory-Denk 体または線維化) に分類して平均 8 年の長期フォローの結果、type 3, 4 では肝硬変や肝疾患関連死亡 (liver related mortality : LRM) が有意に多く、type 1, 2 では非常に少なかったことから type 3, 4 を NASH と診断することを提唱した²⁾。その後より長期の検討で (18.5 年) で追認されている³⁾。この肝硬変への進行と LRM との相関に基づいた病理分類は臨床上極めて重要である。しかしながら本分類では NASH の重症度が反映されていない欠点がある。また、肝細胞の風船様変性の診断 (すなわち type 2 と 3 の鑑別) に陽性所見の明確な基準がないため診断医の主観の入り込む余地 (inter-observer/intra-observer differences) が大きく、問題がある。

表 1 Matteoni の分類

	組織所見	診断	肝疾患関連死亡	
			8.17 年観察 (n = 132)	18.5 年観察 (n = 131)
type 1	脂肪沈着のみ	NAFL	1.7%	2.7%
type 2	脂肪沈着+小葉内炎症			
type 3	脂肪沈着+肝細胞の風船様変性	NASH	11%	17.5%
type 4	type 3 + 肝線維化あるいは Mallory-Denk 体			

2) Brunt 病理学的重症度分類 (grading/staging 分類) (表 2)

病理学的重症度分類では、活動性 (grading) と病期 (staging) に分けて評価する Brunt 分類がある。Brunt らは NASH に必発の病理所見である脂肪化の程度、風船様変性などの肝細胞の変化、炎症の程度 (小葉内、門脈域) により活動性を軽度、中等症、重症と分類している。また、病期としては線維化の進展・増悪の程度を分類している⁴⁾。本分類の問題点は、成人の場合は NASH の線維化は中心静脈の変化が主であるのに対して、小児や超肥満成人の場合は線維化が門脈域から始まることが報告され、Brunt 分類では評価が困難との指摘があった。

(a) grading (活動性)			
	grade 1 (mild)	grade2 (moderate)	grade 3 (severe)
脂肪化	大滴性主体	大滴性と小適性の混在	大滴性と小適性の混在
	多くは 33%未満だが 66%まで可	種々の程度	小葉全体の脂肪化
風船様変化	時々 zone 3 に認める (軽度)	明らかに zone 3 に認める	zone 3 に認める (高度)
小葉内炎症	好中球、リンパ球浸潤 (軽度)	肝細胞風船様変性と細胞周囲線維化に伴う慢性好中球浸潤	肝細胞の風船様変化や類洞周囲線維化に伴って zone 3 に強い好中球浸潤
門脈域炎症	認めないかごく軽度	軽度～中等度	軽度～中等度
(b) staging			
stage 1	zone 3 線維化		
stage 2	上記に加え門脈域線維化		
stage 3	bridging fibrosis		
stage 4	肝硬変		

3) スコアリングによる病理診断 (NAS: NAFLD Activity Score) (表 3)

NASH CRN グループは観察者の判断差異や施設間差異の低減のために、脂肪化 (0~3 点)、炎症 (0~3 点)、肝細胞の風船様変性 (0~2 点) の程度をスコア化することで病理診断のスコア化を提唱した。5 点以上が NASH、2 点以下を NASH でないとし (non-NASH)、その間を境界とした (borderline-NASH)。NAS は確かに高い再現性を有し、小児への適応が可能で、特殊染色を必要としないため治療効果の判定や臨床試験の際に有用である⁵⁾。しかしながら、NAS 4 点以下にも 25%もの NASH を認め、また 5 点以上では 75%の NASH 患者しか診断できないことが報告され、感度が低いことが指摘されている⁶⁾ (このため最近の論文では 4 点以上を用いているものもある)、最近では NAS 5 点以上では LRM との相関が低いことが報告されている。

線維化については、Brunt 分類を基盤として、stage 1 に対しては軽度の中心静脈周囲の perisinusoidal fibrosis を 1A、中等度以上の perisinusoidal fibrosis を 1B、門脈域あるいは門脈域周囲の線維化を 1C と分類した。

4) NASH 病理診断基準における線維化の重要性

①Younossi 診断基準 (表 4)

Matteoni らのグループの Younossi は Matteoni 診断基準の改定案を提示している。それによると、

- (1) 肝細胞の脂肪化 (程度は問わない) に加え小葉中心性の肝細胞の風船様変性 (centrilobular ballooning) や Mallory-Denk 体を認めるもの

3. 診断

項目	程度	点数
肝脂肪化	5%未満	0点
	5～33%	1点
	33～66%	2点
	66%以上	3点
小葉内炎症	病巣なし	0点
	200倍の視野で2箇所以下の病巣	1点
	200倍の視野で2～4箇所の病巣	2点
	200倍の視野で4箇所以上の病巣	3点
肝細胞の風船様変化	なし	0点
	少数の風船様変性細胞	1点
	多数の風船様変性細胞	2点
診断		合計
	NAFL	0～2点
	Borderline NASH	3～4点
	NASH	0～8点
NASの線維化 stage		
1. perisinusoidal or periportal fibrosis		
1A: 軽度の zone 3 の perisinusoidal fibrosis		
1B: 中等度の zone 3 の perisinusoidal fibrosis		
1C: 門脈域あるいは門脈域周囲の fibrosis		
2. perisinusoid に加えて periportal fibrosis		
3. bridging fibrosis		
4. 肝硬変		

(1) 肝細胞の脂肪化(程度は問わない)に加え小葉中心性の肝細胞の風船様変性(centrilobular ballooning)や Mallory-Denk 体を認めるもの。
(2) 肝細胞の脂肪化に加え小葉中心性の細胞周囲/類洞周囲(pericellular/perisinusoidal)の線維化または架橋形成(bridging fibrosis)を認めるもの。
以上(1)または(2)を満たす場合 NASH と定義する。

(2) 肝細胞の脂肪化に加え小葉中心性の細胞周囲/類洞周囲(pericellular/perisinusoidal)の線維化または架橋形成(bridging fibrosis)

以上の(1)または(2)を満たす場合 NASH と定義する。

Younossi らはこの診断基準は Matteoni 基準と極めて良好に一致すること、平均12年間の観察による LRM と有意に相関性が高いことを示し、さらに LRM との相関を解析した結果、炎症、風船様変性、Mallory-Denk 体、線維化は単変量では LRM と相関するが多変量解析したところすべての因子のなかで線維化のみが唯一 LRM と相関することを報告している。以上の結果は、LRM との検討では病理診断において線維化の程度こそが本疾患の重症度を規定するものであると考えられる⁷⁾。

表5 各種病理診断方法

分類 (年)	NASH の定義	特徴	欠点	適応
Matteoni 分類 (1999)	○ type 3/4	○ 肝細胞の風船様変性を重視 ○ LRM を反映 ○ 炎症細胞浸潤は加味しない	○ 肝細胞の風船様変性の診断に観察者によるバイアスが存在 ○ NASH の重症度は評価できない	○ NASH と NAFL の鑑別
Brunt 分類 (1999)		○ NASH の grading と staging を目的とした分類	○ grading の意義が不明 ○ LRM との相関は不明 ○ 小児例の評価に問題	○ NASH の重症度評価 (成人のみ)
NAS (2005)	○ 5 点以上	○ 脂肪化, 炎症, 肝細胞の風船様変性の 3 因子を重視 ○ スコアリング ○ 線維化は加味しない	○ 5 点以上では NASH 診断の感度が低い (4 点以上との意見も) ○ LRM との相関は低い	○ NAFLD を対象とした多施設共同研究や治療前後の評価に適する
Younossi 分類 (2011)	○ 肝細胞の風船様変性 Mallory-Denk 体, 線維化のいずれかひとつが必須	○ 肝線維化の存在を重視 (炎症は加味しない) ○ Matteoni 分類との一致率が非常に高い ○ LRM との相関が高い (多変量解析ではすべての因子のなかで線維化のみが LRM と相関することを示している)	○ より長期の観察でのエビデンスがない	○ NASH と NAFL の鑑別 ○ 主観的要因を避けることができる

LRM : liver related mortality (肝疾患関連死亡)

文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin Proc. 1980; 55: 434-438 (ケースシリーズ)
- 2) Matteoni CA et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999; 116: 1413-1419 (コホート)
- 3) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 234-238 (コホート)
- 4) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467-2474
- 5) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2005; 41: 1313-1321 (コホート)
- 6) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology 2011; 53: 810-820 (ケースシリーズ)
- 7) Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. Hepatology 2011; 53: 1874-1882 (コホート)

Clinical Question 3-15

NASH の診断における肝生検の位置づけとその適応基準は？

CQ 3-15 NASH の診断における肝生検の位置づけとその適応基準は？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
<ul style="list-style-type: none"> NASH 診断において肝生検は gold standard である。NAFLD における肝生検の適応は現在のところ確立されていないが、他の慢性肝疾患との鑑別が困難な場合や、NASH を疑う場合、特に高度線維化を伴っているリスクの高い症例に対しては肝生検を考慮すべきである。 	なし	C

解説

1) NASH 診断における肝生検の適応

NASH 診断において肝生検は gold standard である。NAFLD/NASH における病態進展例のリスクファクターとしては、年齢(45歳以上)、肥満、AST/ALT 比 >1 、血小板低値、インスリン抵抗性、高中性脂肪血症、血清フェリチン高値、ヒアルロン酸および4型コラーゲン高値が報告されており^{1~5)}、積極的に肝生検を行うことを考慮する。

2) 肝生検のサンプリングエラー

Ratziu らが51例のNAFLD患者の2つの肝生検サンプルを各々Brunt分類のgradingおよびstagingを検討したところ、肝脂肪化については41例(78%)と比較的高い一致を認めたが、線維化については21例(41%)が2つのサンプル間で差を認めた⁶⁾。他にも左葉と右葉からの生検では線維化stageで1段階以上の違いを約30%に認めるとの報告もある。

3) 肝生検の合併症

リスクとして、疼痛は約20%とされるが、軽度の不快感を含めると84%にもものぼる。重篤な合併症の頻度は0.3~0.57%、致死率は0.01%との報告がある^{7~9)}。

肝生検は、①予後の異なるNAFLとNASHを鑑別する、②線維化の進行した症例を診断する、③他疾患を鑑別する、④治療効果判定、という主に4つの目的で行われる。また、早期に肝生検を行うことはその後の死亡率を低下させるという報告もある⁴⁾。しかしながら、上記のようにサンプリングエラーや合併症の問題があること、肝生検を施行しても治療内容に大きな変化がないことより、できる限り肝生検を回避すべきであるとの意見もある¹⁰⁾。国内外の学会に

学会	肝生検の適応	論文
米国消化器病学会 (AGA)	肝生検は NASH の唯一の診断法であるが、多くの症例が予後良好であること、有効な治療法が確立されていないこと、コストや合併症の問題から個別に適応を決定する。	Gastroenterology 2002; 123: 1705-1725
米国肝臓病学会 (AASLD)	肝生検は NASH の唯一の診断法であるが、その適応については明記されていない。	Hepatology 2003; 37: 1202-1219
アジア太平洋肝臓病学会議	原因不明の肝障害であり、NAFLD の可能性がある場合、線維化進行が疑われる場合、他の目的により腹腔鏡を行った場合に同時に施行。	J Gastroenterol Hepatol 2007; 22: 801-808
日本肝臓学会 (JSH)	肝生検の適応となる症例を選択する基準はなく、血小板低下や線維化マーカーの上昇、高齢などがあれば肝生検を考慮する。	肝臓 2009; 50: 741-747
欧州肝臓病学会 (EASL)	非侵襲的検査により線維化を予測し、患者のモチベーションや併存疾患を考慮して個別に適応を決定する。短期に体重増加を示した症例ではまず食事療法を行い肝生検は避ける。	J Hepatol 2010; 53: 372-384

(「症例に学ぶ NASH/NAFLD の診断と治療」より引用)

における NAFLD に対する肝生検の適応を表 1 に示す¹¹⁻¹⁵⁾。しかしながら、明確な基準は示されておらず、個別に適応を決定している。

現実問題として、健康診断などの大規模な検査により抽出される NAFLD 疑診例すべてに肝生検を行うことは困難であり、NASH 疑診例および線維化進行疑診例をピックアップし、それらに対して肝生検を行うことが望ましいと考えられる。具体的には、年齢が 45 歳以上、AST/ALT 比 >1、インスリン抵抗性および DM を有している、肝線維化マーカーの増加、血小板低値、肥満・高血圧・脂質異常症のコントロールを行っても ALT 値が低下しない、といった項目を複数満たせば積極的に肝生検を行うことが望ましいと考えられる。また、NAFLD では抗核抗体陽性になる例も報告されており、他の肝疾患、特に AIH などを鑑別する場合には積極的に肝生検を行うべきであろう²⁾。その他にも、NASH の治療効果判定で肝生検を積極的に行っていくべきであると考えられる。

小児の NAFLD では、病態進行例は将来的に肝および肝外関連死が増加することが予想されるが、トランジェントエラストグラフィ (TE) が肝線維化の診断に有用であることが報告され¹⁶⁾、臨床症状と TE 値に解離があるときに肝生検を行うべきである。

以上より NAFLD/NASH の診断には依然として肝生検が gold standard である。肝生検の結果はその後のマネジメントに影響しないとの報告もあるが、近年の目覚ましい NASH 研究により新たな治療法開発もなされてきており、NASH を正確に診断することは重要であると考えられる。患者数を考慮すると、NASH 疑診例すべてに肝生検を行うことは困難であり、NASH である可能性が高い例および線維化進行例を見極めて生検を行う必要がある。しかしながら、サンプリングエラーやコスト、合併症などの問題もあり、肝生検に代替する非侵襲的 NASH 診断法の開発が望まれる。

文献

- 1) 金政和之, 角田圭雄. [非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 基礎・臨床研究の最新動向] 臨床研究診断・検査 肝生検. 日本臨牀 2006; **64**: 1119-1125
- 2) 橋本悦子. [非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) 基礎・臨床研究の最新動向] 概論 NASH の診断基準. 日本臨牀 2006; **64**: 1025-1032
- 3) Angulo P, et al. Noninvasive assessment of fibrosis and steatosis in NASH and ASH. Gastroenterol Clin Biol 2009; **33**: 940-948
- 4) Manousou P, et al. Serum ferritin is a discriminant marker for both fibrosis and inflammation in histologically proven non-alcoholic fatty liver disease patients. Liver Int 2011; **31**: 730-739 (横断)
- 5) Yoneda M, et al. Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol 2011; **46**: 1300-1306 (横断)
- 6) Ratziu V, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; **53**: 372-384
- 7) Bravo AA, et al. Liver biopsy. N Engl J Med 2001; **344**: 495-500
- 8) Van der Poorten D, et al. Twenty-year audit of percutaneous liver biopsy in a major Australia teaching hospital. Intern Med J 2006; **36**: 692-699 (コホート)
- 9) Cadranel JF, et al. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Hepatology 2000; **32**: 477-481 (コホート)
- 10) Laurin J, et al. Motion - all patients with NASH need to have a liver biopsy: arguments against the motion. Can J Gastroenterol 2002; **16**: 722-726
- 11) Sanyal AJ, et al. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; **123**: 1705-1725
- 12) Neuschwander-Tetri BA, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. Hepatology 2003; **37**: 1202-1219
- 13) Chan HL, et al. How should we manage patients with non-alcoholic fatty liver disease in 2007. J Gastroenterol Hepatol 2007; **22**: 801-808
- 14) 岡上 武, ほか. 日本肝臓学会コンセンサス神戸 2009—NASH の診断と治療. 肝臓 2009; **50**: 741-747
- 15) Ratziu V, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010; **53**: 372-384
- 16) Nobili V, et al. Accuracy and reproducibility of transient elastography for the diagnosis of fibrosis in pediatric nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2008; **48**: 442-448 (コホート)

Clinical Question 3-16

小児の NAFLD/NASH の診断において成人との相違点は？

CQ 3-16 小児の NAFLD/NASH の診断において成人との相違点は？

ステートメント

- 小児の NAFLD 診断には、鎮静や被曝の心配のない腹部超音波を第一選択とする。小児 NASH の病理所見は成人と異なり門脈域の炎症所見が強い type 2 NASH が特徴的である。

解説

小児の NASH 症例は 1983 年にはじめて報告されている¹⁾。小児において NASH と診断されるケースは、成人以上にその後の罹病期間が長くなることを留意しなければならない。NAFLD の診断において腹部超音波はスキャン時間が短く、鎮静が不必要、放射線被曝の心配がない、非侵襲的で低コストであるなど小児の NAFLD 診断や、治療モニタリングに最適な画像診断ツールと考えられる²⁾。血液学的には小児の NAFLD は成人と比べインスリン分泌能が保たれているため HOMA-IR は高値になる傾向があり、HOMA-IR は 3 以上でインスリン抵抗性を考慮するとの報告がある³⁾。また、小児の NAFLD は肥満やメタボリックシンドローム以外にも代謝異常に合併することがあることが報告されている(表 1)。

小児の場合も NASH の確定診断には肝生検が必要であるが、肝生検の拾い上げには小児の場合、成人と異なる配慮が必要である。小児の場合、まず生活指導を行い体重の減少を試み、3～6 ヶ月間経過観察を行い、超音波検査所見や血清トランスアミナーゼ値の改善が認められない症例に、肝生検を検討することが推奨される⁵⁾。小児の NASH では特殊な病理学的特徴があり、

表 1 NAFLD と合併が報告されている代謝疾患

疾患名	原因	症状
Bardet-Biedl 症候群	常染色体劣性	網膜ジストロフィー、多指症、知能発育不全、肥満、腎不全、肝線維症、糖尿病、網膜色素変性症
Alstrom 症候群	常染色体劣性	網膜色素変性症、難聴、肥満、および、糖尿病
多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)	女性	月経異常、にきび、多毛、肥満
リポジストロフィー症候群	常染色体劣性	完全なまたは部分的な脂肪組織の消失、インスリン抵抗性、低アディポネクチン血症
Turner 症候群	女性、性染色体異常	低身長、二次性徴の欠如、糖尿病、左心系の心奇形、腎奇形
Cohen 症候群	常染色体劣性	厳しい精神運動遅延、小頭症、小顎症、幼年期低血圧、視神経萎縮、斜視、眼振、肥満
Prader-Willi 症候群	染色体 15q11-q13 欠損	筋緊張低下、性腺発育不全、知的障害、肥満

(文献 4 より改変)

3. 診断

成人で特徴的な zone 3 に有意な変化が少なく、門脈領域 zone 1 の炎症と線維化が著明であることである。小児の NASH は高度な脂肪変性を認め、反対に風船様変性や Mallory 体が目立たないことも特徴的である。成人でみられる小葉内の変化が強い型は type 1 NASH と呼ばれ、門脈域の炎症所見が強い型は type 2 (小児型) NASH と呼ばれる⁶⁻¹⁰⁾。平均年齢 12 歳、130 症例の小児 NASH の病理学的検討においては type 1 (成人型) と type 2 (小児型) NASH 両方の特徴を有していた症例は 82% であったと報告されている¹¹⁾。

成人の場合、線維化の stage の評価で Brunt の分類は広く用いられているが、小児の場合には線維化が門脈域から始まることもあるから、Brunt の分類では評価が困難である。そのため Brunt の分類を基盤として stage 1 に対して、軽度の中心静脈周囲の perisinusoidal fibrosis を 1A、中等度の perisinusoidal fibrosis を 1B、門脈域あるいは門脈域周囲の線維化を 1C と分類した NASH CRN グループの分類が推奨される¹²⁾。

文献

- 1) Moran JR, Ghishan FK, Halter SA, et al. Steatohepatitis in obese children: a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983; **78**: 374-377
- 2) Nobili V, Della Corte C, Monti L, et al. The use of ultrasound in clinical setting for children affected by NAFLD: is it safe and accurate? *Ital J Pediatr* 2011; **37**: 36
- 3) Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005; **115**: e500-e503 (ケースシリーズ)
- 4) Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. *Front Biosci* 2005; **10**: 2306-2318
- 5) Marion AW, Baker AJ, Dhawan A. Fatty liver disease in children. *Arch Dis Child* 2004; **89**: 648-652
- 6) Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Clin Liver Dis* 2007; **11**: 155-172
- 7) Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; **42**: 641-649 (ケースシリーズ)
- 8) Nobili V, Marcellini M, Devito R, et al. NAFLD in children: a prospective clinical-pathological study and effect of lifestyle advice. *Hepatology* 2006; **44**: 458-465 (ケースシリーズ)
- 9) Lavine JE, Schwimmer JB; Nonalcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network. Pediatric initiatives within the Nonalcoholic Steatohepatitis-Clinical Research Network (NASH CNR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; **37**: 220-221 (ケースシリーズ)
- 10) Brunt EM, Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 2005; **10**: 1475-1484
- 11) Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinico-pathological study. *Hepatology* 2009; **50**: 1113-1120 (ケースシリーズ)
- 12) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; **41**: 1313-1321 (ケースシリーズ)

4. 治療

Clinical Question 4-1

体重減少は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-1 体重減少は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 食事や運動療法による体重減少は 3～12 ヶ月の施行期間で NAFLD/NASH の肝機能および組織像を改善するため実施することを推奨する。	1 (100%)	A

解説

4つのRCT study¹⁻⁴⁾では、いずれもNAFLD/NASHに対する体重減少の有効性を示している。一方で、2つのメタアナリシス^{5,6)}では、明らかな有効性を示すとの結論には至っていない。しかし、これらのメタアナリシスでは上記4論文を抽出しておらず、また文献6は2003年と解析時期が古いこともあり、問題があると思われる。

文献1では組織学的に証明されたNASH 31例を、48週の食事+運動療法施行群とコントロール群に無作為割付した結果、食事+運動療法施行群では平均98.9kgから90.2kg(9.3%)の体重減少と平均4.4から2.0のNAS score改善を提示している(線維化は改善せず)。一方、コントロール群では体重、NAS scoreともに有意な変化を認めなかった。層別化解析にて、7%以上の体重減少群では、肝脂肪化、炎症細胞浸潤、ballooningの程度、その結果としてNAS scoreのすべてにおいて有意な改善を認めたのに対し、7%未満群ではこれらに有意な変化を認めなかった。文献2ではMRIによる肝脂肪化を定量化したうえで、NAFLD 96例を同様に食事+運動療法施行群とコントロール群に無作為割付、体重減少に平行して肝脂肪化が改善していることを示している(ALT値には有意な改善効果がなかったとしているが、治療前値が17.5IU/Lと低いことが問題と考える)。他の2つのRCTも体重減少によるALT値の改善効果を示しているが、いずれも組織学的評価はなされていない。

主に文献1による高いエビデンスの存在があり、薬物を使用せず副作用などの心配もなく、費用対効果にも優れていることより、推奨度は高い。しかし、すべての介入期間は3～12ヶ月と比較的短期間であり、今後はより長期観察例による、肝線維化も含めた効果の検証が必要である。



文献

- 1) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 121-129 (ランダム)
- 2) Lazo M, Solga SF, Horská A, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2156-2163 (ランダム)
- 3) De Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp* 2010; **25**: 730-735 (ランダム)
- 4) Larson-Meyer DE, Newcomer BR, Heilbronn LK, et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function. *Obesity* 2007; **16**: 1355-1362 (ランダム)
- 5) Peng L, Wang J, Li F. Weight reduction for non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **6**: CD003619 (メタ)
- 6) Wang RT, Koretz RL, Yee HF, Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; **115**: 554-559 (メタ)

Clinical Question 4-2

NAFLD/NASH の改善に勧められる食事内容は？

CQ 4-2 NAFLD/NASH の改善に勧められる食事内容は？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 低カロリー食による体重の減少は、NAFLD 患者の肝機能、肝脂肪化を改善させる。NAFLD/NASH の改善にはエネルギー摂取量の適正化を優先し、栄養素摂取比率では脂質を制限することを提案する。	2 (100%)	C

解説

食事、運動療法といった生活習慣への介入により、NAFLD 患者の血清トランスアミナーゼ値や超音波、MRI により測定された肝脂肪化が改善することが報告されてきた。1967 年から 2000 年の間に発表されたこれら 517 論文から抽出された 15 論文のメタアナリシスが行われたが、少数例の報告や非ランダム化試験が多く、組織学的改善が確認されていないなど、NAFLD に対する生活習慣への介入の効果を明確に結論づけるには至らなかった¹⁾。

最近、組織学的に証明された NASH 患者に対して、低カロリー食摂取、有酸素運動を指導し、体重減少に伴い肝の組織所見が改善することがランダム化試験により示された^{2,3)}。このことから、肥満 NAFLD 患者に対する体重減少の効果は明らかであるが、組織学的変化をエンドポイントとした食事療法単独でのランダム化試験は報告されていない。

肥満を伴う NAFLD に対して食事療法単独で介入する際には、ほぼすべての報告で低カロリー食が処方され、その食事内容は、炭水化物のエネルギー比率が 50～60% で、脂質はエネルギー比率 20～25% と制限されることが多い^{1,2,4)}。この炭水化物の摂取比率は遵守性を担保することからも妥当と考えられるが、病態に応じて炭水化物摂取比率の増減を考慮する。なお、低脂肪食が体重を減少させること、これに低カロリー食を併用すると減量効果がさらに増強すること、減量にはカロリー制限が炭水化物、脂質の比率よりも重要であることが、ランダム化試験などで明らかにされている⁵⁾。極端な炭水化物制限食⁶⁾、超低エネルギー食などの報告もみられるが、初期研究にとどまる。

これらの結果から、低カロリー食による体重の減少は、NAFLD 患者の肝脂肪化を改善させる。その際は、脂質が制限された食事を処方することを提案する。低カロリー食を長期間施行することで QOL が損なわれる危惧があるが、安全性は高く、低カロリー食による減量が肥満 NAFLD 患者に与える利益は少なくない。



文献

- 1) Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med* 2003; **115**: 554-559 (メタ)
- 2) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 121-129 (ランダム)
- 3) Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; **30**: 999-1009 (ランダム)
- 4) de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp* 2010; **25**: 730-735 (ランダム)
- 5) Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; **360**: 859-873 (ランダム)
- 6) Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; **52**: 589-593 (ケースシリーズ)

Clinical Question 4-3

運動療法は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-3 運動療法は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 運動による肝の組織学的変化は明らかになっていないが、運動療法単独でも NAFLD 患者の肝機能、肝脂肪化は改善するため実施することを提案する。	2 (100%)	B

解説

食事、運動療法といった生活習慣への介入により、NAFLD 患者の血清トランスアミナーゼ値や超音波、MRI により測定された肝脂肪化が改善することが多数報告されており、NAFLD に対する運動療法の効果は広く受け入れられている。また、組織学的に証明された NASH 患者に対して、低カロリー食摂取、有酸素運動を指導し、体重減少に伴い肝の組織所見が改善することがランダム化試験により示された^{1,2)}。このことから、肥満を伴った NAFLD 患者に対する体重減少の効果は明らかと考えられるが、組織学的変化をエンドポイントとした運動療法単独でのランダム化試験は報告されていない。

食事療法を行わず運動療法単独で介入を行い、MRI を用いて肝脂肪化の変化を検討した報告がみられる。主に肥満を合併した NAFLD を対象に、30～60 分、週 3～4 回の有酸素運動を 4～12 週間継続することで、体重減少を伴わなくても肝脂肪化が改善することが示されている^{3,4)}。これらの報告は組織学的変化をエンドポイントとしておらず、短期間での試験成績ではあるが、運動療法単独でも肝脂肪化が改善すると考えられ、肥満を合併した NAFLD/NASH に対して運動療法を指示することは、行うよう提案する。生活習慣への介入であり、QOL が損なわれる危険があるが、運動療法が患者にもたらす利益は少なくなく、コストの面からも有益である。なお、運動療法と食事療法を併用した場合と比較し、運動療法単独では体重減少にはあまり効果的でないことが指摘されている。

文献

- 1) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129 (ランダム)
- 2) Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment*

- Pharmacol Ther 2009; **30**: 999-1009 (ランダム)
- 3) van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, hispanic adolescents. *Obesity* 2010; **18**: 384-390 (ケースコントロール)
 - 4) Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; **50**: 1105-1112 (ランダム)

Clinical Question 4-4

チアゾリジン誘導体は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-4 チアゾリジン誘導体は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● ピオグリタゾンは比較的短期間の投与で NASH の肝機能および組織像を改善する。インスリン抵抗性を合併する NASH 症例への投与は有益性が認められるため投与することを提案する。	2 (100%)	A

解説

NASH の発症や病態にはインスリン抵抗性が深くかかわっているため、チアゾリジン (TZD) 系薬剤であるロシグリタゾンとピオグリタゾンの 2 剤について欧米を中心に大規模臨床試験が実施されてきた。ロシグリタゾンは副作用から欧米でも発売中止や使用制限が設けられ、本邦では発売されていない。両薬剤には有効性に差異が認められるが、本項では主にピオグリタゾンについて述べる。

TZD に関する NASH の前向き大規模 RCT は 4 件報告されている¹⁻⁴⁾。これらは肝組織像改善を評価項目に加えており、試験デザインや症例数などに優れ、質の高いエビデンスを提供しているが、それぞれ薬剤 (ピオグリタゾン 3 研究, ロシグリタゾン 1 研究)、投与量、投与期間、対象症例の糖尿病の合併の有無が異なり、評価には注意を要する。

両薬剤は肝組織像の評価項目である steatosis, ballooning, lobular inflammation をプラセボ群に比較して有意に改善した¹⁻⁴⁾。肝線維化は改善傾向を示すも統計学的には有意ではなかった。しかし、ピオグリタゾンに限ってメタアナリシスを行うとプラセボに比し線維化改善は有意に認められた^{5,6)}。メタアナリシスでは、糖尿病合併群と非合併群では前者で steatosis の改善が高かったが、他の組織学的評価項目は両者に差を認めなかった⁵⁾。なお、治療に対する反応性は TZD 群でも 40~60% 程度にとどまっていた。ピオグリタゾンによる肝組織改善がアディポネクチンや脂肪組織のインスリン抵抗性改善と関連していたという報告があるが^{7,8)}、治療効果を予測する因子は不明である。

これら RCT の成績は最大でも 2 年間の治療効果であることに留意しなければならない。組織像改善は比較的短時間で認められる反面、3 年間の延長投与では効果の上乗せはなかったという報告がある⁹⁾。一方、薬剤を中止すると効果は速やかに消褪することが示唆され¹⁰⁾、長期の投与が必要になると思われる。長期間の効果をみたエビデンスはなく、とりわけ肝硬変への進展予防や生命予後改善などハードエンドポイントへの効用は不明であり、今後の検証を待つことになる。

長期投与が必要になると、副作用が重要になるが、TZD でよく知られる体重増加、心不全、骨折、膀胱癌のリスクについてエビデンスは不十分であるが注意を払わなければならない。リスクと利益のバランスから、インスリン抵抗性を合併する NASH 症例への投与は有益性が認められる（ピオグリタゾンの保険適用は 2 型糖尿病に限られることに留意すること）。

文献

- 1) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2297-2307 (ランダム)
- 2) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; **135**: 1176-1184 (ランダム)
- 3) Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; **135**: 100-110 (ランダム)
- 4) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1675-1685 (ランダム)
- 5) Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *J Hepatol* 2011; **55**: 1383-1390 (メタ)
- 6) Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; **35**: 66-75 (メタ)
- 7) Gastaldelli A, Harrison S, Belfort-Aguilar R, et al. Pioglitazone in the treatment of NASH: the role of adiponectin. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 769-775 (ランダム)
- 8) Gastaldelli A, Harrison SA, Belfort-Aguilar R, et al. Importance of changes in adipose tissue insulin resistance to histological response during thiazolidinedione treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2009; **50**: 1087-1093 (ランダム)
- 9) Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010; **51**: 445-453 (非ランダム)
- 10) Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007; **46**: 424-429 (非ランダム)

Clinical Question 4-5

ビグアナイドは NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-5 ビグアナイドは NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● ビグアナイドの短期間投与で NAFLD/NASH の肝機能および組織像を改善するかについては根拠に乏しいので投与しないことを提案する。	2 (100%)	B

解説

メトホルミンの NAFLD/NASH に対する有効性を検討した 4 つの RCT が採択された¹⁻⁴⁾。文献 1 では NASH 患者でのインスリン抵抗性と肝酵素改善に有用であったが、組織学的改善は認めていない。文献 2 では 2 型糖尿病患者合併 NAFLD において肝エコー所見の改善を認めなかった。文献 3 では NAFLD 患者で肝酵素、肝組織ともに改善を認めなかった。文献 4 では NAFLD 患者において血管抵抗を有意に改善したが、ALT の改善は認められなかった。いずれの RCT もサンプルサイズが小さく、各研究で評価項目が異なるという問題点を有している。また、組織学的検討が行われた研究は文献 1, 3 のみであった。

他に 4 のメタアナリシスが採択された⁵⁻⁸⁾。しかし、いずれの解析でもメトホルミンが NAFLD/NASH の血液生化学、肝組織改善に有効であったとの結論には至っていない。解析されたいずれの RCT もサンプルサイズが小さく、併用薬の有無、観察期間、エンドポイントが異なり、データの統合は困難である。高いエビデンスの構築のためには、今後エンドポイントを再検討したより大規模な長期観察の RCT が必要である。

以上の解析結果より、ビグアナイドの投与は NAFLD/NASH に対する特異的な治療としての有効性が期待できないと結論づけられる。

文献

- 1) Uygun A, Kadayfci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; **19**: 537-544 (ランダム)
- 2) Nar A, Gedik O. The effect of metformin on leptin in obese patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Diabetol* 2009; **46**: 113-118 (ランダム)
- 3) Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 853-860 (ランダム)
- 4) Sofer E, Boaz M, Zipora M, et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties,

- metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011; **60**: 1278-1284 (ランダム)
- 5) Angelico F, Burattin M, Alessandri C, et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; **1**: CD005166 (メタ)
 - 6) Socha P, Horvath A, Vajro P, et al. Pharmacological intervention for nonalcoholic fatty liver disease in adult and children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; **48**: 587-596 (メタ)
 - 7) Rakoski MO, Singal AG, Rogers MAM, et al Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; **32**: 1211-1221 (メタ)
 - 8) Shyangdan D, Clar C, Ghouri N, et al. Insulin sensitisers in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2011; **15**: 1-110 (メタ)

Clinical Question 4-6

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-6 HMG-CoA 還元酵素阻害薬は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 高コレステロール血症を有する NAFLD/NASH 患者において HMG-CoA 還元酵素阻害薬の投与が肝機能を改善させるため投与することを提案する。	2 (100%)	B

解説

HMG-CoA 還元酵素阻害薬が血清脂質および肝機能を改善することは大部分の論文で共通している。しかし、多くの論文はパイロットスタディであり、NAFLDの診断もCT、超音波などの画像診断によるものが多く、治療前および治療後の肝組織学的改善を確認した論文は少ない。ランダム化比較試験は3報¹⁻³⁾あるが、ひとつは肝機能検査、血清脂質、脂質過酸化マーカーの改善をエンドポイントとしており組織学的改善は確認されておらず¹⁾、ひとつは抗酸化薬との併用であり²⁾、残るひとつはオープンラベルランダム化試験であって各群とも同時に降圧薬やインスリン抵抗改善薬が投与されているためにHMG-CoA還元酵素阻害薬の効果を正確に評価することができない³⁾。組織学的にNASHが改善したという報告^{4,5)}もあるが、少数例のパイロットスタディのためエビデンスレベルが低いうえに、スタチン投与が肝脂肪化の組織学的変化に影響を及ぼさなかったという後ろ向きコホートもあり、HMG-CoA還元酵素阻害薬がNAFLD/NASHの肝組織を改善させるかどうかはいまだ不明である。また、組織学的に診断されたNASHのうちアトルバスタチン治療後に肝生検を施行した17例中13例がNASHが改善したが4例が悪化したという報告⁵⁾もある。HMG-CoA還元酵素阻害薬がNAFLDおよびNASHの肝組織を改善させるかどうかに関しては、大規模なランダム化比較試験により確認する必要がある。

したがって、NAFLDおよびNASHにおける高コレステロール血症に対しては、HMG-CoA還元酵素阻害薬を投与することが望ましいが、肝組織の改善効果を目的としたNAFLDおよびNASHに対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の効果はエビデンスが不十分であり、NAFLDおよびNASHに対するHMG-CoA還元酵素阻害薬の有効性に関する推奨レベルは、行うよう提案するにとどまる。



文献

- 1) Samy W, Hassanian MA. Paraoxonase-1 activity, malondialdehyde and glutathione peroxidase in non-alcoholic fatty liver disease and the effect of atorvastatin. Arab J Gastroenterol 2011; **12**: 80-85 (ランダム)
- 2) Foster T, Budoff MJ, Saab S, et al. Atorvastatin and antioxidants for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: the St Francis Heart Study randomized clinical trial. Am J Gastroenterol 2011; **106**: 71-77 (ランダム)
- 3) Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomized study. Curr Med Res Opin 2006; **22**: 873-883 (ランダム)
- 4) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. J Hepatol 2007; **47**: 135-141 (コホート)
- 5) Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. Metabolism 2008; **57**: 1711-1718 (ケースシリーズ)

Clinical Question 4-7

エゼチミブは高コレステロール血症を有する NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-7 エゼチミブは高コレステロール血症を有する NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 高コレステロール血症を有する NAFLD/NASH 患者においてエゼチミブの投与が肝機能を改善させるため投与することを提案する。	2 (91%)	C

解説

エゼチミブは、2002年に最初に米国で発売された高コレステロール血症治療薬で、コレステロールトランスポーター阻害薬として働いている。本薬剤は腸管からのコレステロールの吸収を制御し、LDLコレステロール(LDL-C)を低下させ、肝臓へのコレステロール運搬量を減らして、カイロミクロン産生量も減少させるなどの脂質全般に対して改善作用がある。また、エゼチミブは経口投与後、小腸から吸収され肝臓から胆汁に移行し小腸内に排出されるという腸肝循環を繰り返すことで、長時間の効果を発揮する。これらの作用機序から、近年NAFLD/NASHに対する効果も期待されている。NAFLD 63例に対しエゼチミブを投与した報告では総コレステロール(TC)、LDL-Cなど有意な減少がみられ、組織上も肝生検施行した33例において、steatosis grade, necroinflammatory grade, ballooning score, NAS scoreが有意に改善している¹⁾。他にもYonedaら²⁾が10例、Enjojiら³⁾が8例と規模は大きくないが肝機能、肝組織の改善を報告しており、今後大規模な検討が期待される。

文献

- 1) Park H, Hasegawa G, Shima T, et al. The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase activities in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels. *Clin Chim Acta* 2010; **411**: 1735-1740 (コホート)
- 2) Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, et al. Efficacy of ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: an open-label, pilot study. *Hepato Res* 2010; **40**: 566-573 (コホート)
- 3) Enjoji M, Machida K, Kohjima M, et al. NPC1L1 inhibitor ezetimibe is a reliable therapeutic agent for non-obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2010; **9**: 29 (コホート)

Clinical Question 4-8

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-8 アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 高血圧症を有する NASH 患者においてアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) の投与が肝機能と肝組織を改善させるため投与することを提案する。	2 (82%)	C

解説

NASH 発症における肝星細胞を介した炎症，線維化の進展は多くの基礎実験や臨床データで確認されている。肝星細胞にはアンジオテンシンⅡ受容体があり，アンジオテンシンが結合することで星細胞が活性化することが知られている。したがってアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) を NASH 患者に投与することで肝臓の炎症および線維化を抑制できることが期待できる。2004 年に ARB のひとつであるロサルタン 50mg/日投与が軽度高血圧を合併した NASH 患者 7 例において血液生化学検査および肝組織の炎症と線維化を改善したとするパイロットスタディが報告された^{1,2)}。その後，ARB の NASH に対する効果は動物実験で詳細に検討されてきた。2009 年にはテルミサルタンおよびバルサルタンによる RCT が公表された³⁾。この RCT により ARB が高血圧症を有する NASH 患者に対して効果を有することが示されたが，高血圧症合併の NASH 患者を対象としているためにコントロール群としてプラセボ投与群が設定されていないという制限があるうえに，長期間の観察研究はなく，肝硬変への進展，肝癌の発症，肝不全の発症といった致命的なイベントに対する効果は不明であり，さらなる大規模 RCT の実施が必要と考えられる。また，Ca 拮抗薬などの他の降圧薬の NASH に対する効果を検討した報告はなく，ARB に特異的な効果であるとは断定できないが，種々の動物実験において ARB の NASH に対する効果発現のメカニズムが解明されつつある。

NASH 患者の高血圧合併は 70%ほどにのぼり，ARB そのものが一般的に使用される安全性の確認された降圧薬であるので，高血圧症を有する NASH 患者においては ARB の投与が望ましいと考える。



文献

- 1) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; **40**: 1222-1225 (コホート)
- 2) Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; **12**: 322-326 (コホート)
- 3) Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; **15**: 942-954 (コホート)

Clinical Question 4-9

ビタミン E は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-9 ビタミン E は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● NASH 患者においてビタミン 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する。	2 (100%)	A

解説

ビタミン E は、NASH 進展にかかわりが深いとされるフリーラジカルに対して拮抗的に作用することが知られている。パイロットスタディとして米国の小児 NASH においてビタミン E が血液生化学検査の改善効果を有することが報告され¹⁾、本邦からは成人に対する検討がなされ、血液生化学検査のみならず肝組織も改善することが報告された²⁾。2010 年にビタミン E とプラセボ、ピオグリタゾンとプラセボという 2 群間比較の多施設大規模 RCT が報告され、ビタミン E (400 IU/日) 単独群で肝脂肪化が有意に改善した³⁾。さらに直接比較ではないが、ピオグリタゾンよりもビタミン E のほうが NASH に対してより効果的であると結論づけられている。しかし、本 RCT においてピオグリタゾンの投与量が必ずしも十分ではなく、ビタミン E のほうがピオグリタゾンより NASH に対して効果が認められると断定することはできない。小児 NAFLD を対象とした RCT である TONIC 試験ではビタミン E 投与群がプラセボ群に比較して有意に ALT を改善できず⁴⁾、今後長期の有効性、安全性の検証が必要と考えられる。

ビタミン E の投与に関しては一般的に過剰投与、長期投与に関する注意が必要である。

文献

- 1) Lavine JE. Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatrics* 2000; **136**: 734-738 (コホート)
- 2) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; **15**: 1667-1672 (コホート)
- 3) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1675-1685 (ランダム)
- 4) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011; **305**: 1659-1668 (ランダム)

Clinical Question 4-10

pentoxifylline は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-10 pentoxifylline は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● pentoxifylline は NASH に対して血液生化学検査と肝組織で改善効果がある。ただし pentoxifylline は本邦では発売中止となっており、保険医療として使用することはできない。	なし	A

解説

抗酸化作用と抗 TNF- α 作用を有すると考えられている pentoxifylline の NAFLD/NASH に対する効果の検討が海外においてに多く報告されている。複数の RCT およびメタアナリシスがなされており、2010 年のメタアナリシス¹⁾ のあとも 2011 年に 1 編の RCT^{2,3)}、1 編のメタアナリシス⁴⁾ が報告されている。それらの報告は血液生化学検査および肝組織において pentoxifylline の NASH に対する有効性を示唆するものであるが、長期間の観察研究はなく、肝硬変への進展、肝臓の発症、肝不全の発症といった生命予後に関する効果は不明である。また、pentoxifylline は脳卒中後遺症の薬剤として長い間処方されてきたが、薬剤効果の見直しによって脳卒中後遺症に対する改善効果がプラセボと差がないことが確認されて 1999 年に日本では発売中止となっており、保険適用薬として医療機関で処方することはできない。日本でのデータがまったくなく、本邦で pentoxifylline を NASH 患者に投与するためには再度治験などで臨床効果を確認する必要があると思われる。

文献

- 1) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **52**: 79-104 (メタ)
- 2) Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011; **54**: 1610-1619 (ランダム)
- 3) Van Wagner LB, Koppe SW, et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011; **10**: 277-286 (ランダム)
- 4) Li W, Zheng L, Sheng C, et al. Systematic review on the treatment of pentoxifylline in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis* 2011; **10**: 49 (メタ)

Clinical Question 4-11

betain は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-11 betain は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● betain は NASH に対しての有効性が確認されていないため投与しないことを推奨する。	1 (100%)	B

解説

NASH 発症における酸化ストレスの関与は基礎研究および臨床研究において示唆されており、酸化ストレスを抑制する抗酸化薬の NASH に対する効果は十分に期待される場所である。これまでにサプリメントや健康食品も含めて多くの抗酸化薬の NAFLD/NASH に対する効果が検討されているが、抗酸化薬全体をメタアナリシスすると薬剤の種類、投与量、投与期間にばらつきがあるために有意な結果が得られていない。

抗酸化薬である betain の NASH に対する効果の検討は、単独投与¹⁾と他剤との併用²⁾による RCT が 1 編ずつあるが、betain 単独投与での NASH に対する効果は認められていない。

日本においては betain は食品添加物などで使われることが多く、医薬品としては先天性ホモシステイン尿症に対して限定的に使用されている。

文献

- 1) Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, et al. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2009; 50: 1818-1826 (ランダム)
- 2) Miglio F, et al. Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 722-727 (ランダム)

Clinical Question 4-12

常用量の UDCA は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-12 常用量の UDCA は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 常用量の UDCA は NAFLD/NASH に対して有効ではないため投与しないことを提案する。	2 (82%)	B

解説

常用量 UDCA に関しては、2004 年の RCT で UDCA (13~15mg/kg/日) の NASH における血液生化学検査および肝組織病変に対する効果が評価され、常用量 UDCA では血液生化学検査、肝組織病変に対して改善効果は認められなかった¹⁾。2010 年の RCT では high-dose 23~28 mg/kg の血液生化学検査および肝組織病変に対する効果が評価され、ALT に関してはプラセボとの有意差は認めず、 γ -GTP のみプラセボと比較して有意な改善効果を認めた。肝組織に関しては lobular inflammation のみプラセボより有意に改善効果を認めたが、線維化を含め overall で組織の改善効果はプラセボとの有意差を認めなかった²⁾。2010 年のメタアナリシスでは常用量、高用量の UDCA が併せて評価されており、ALT の改善効果は認められているが組織学的な改善効果は認められていない³⁾。メタアナリシス後の 2011 年に高用量 UDCA が RCT で再度評価されており⁴⁾、血液生化学検査に関してプラセボと比較して有意に改善効果を認めた。また、肝組織に関しては肝生検での評価はされていないが FibroTest[®] でプラセボと比較して有意に改善効果を認めた。常用量の UDCA による NASH に対する効果は否定的であるが、高用量に関しては有効である可能性が残されている。ただし日本では高用量の UDCA は使用されていない。

文献

- 1) Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; **39**: 770-778 (ランダム)
- 2) Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; **52**: 472-479 (ランダム)
- 3) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; **52**: 79-104 (メタ)
- 4) Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al; FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011; **54**: 1011-1019 (ランダム)

Clinical Question 4-13

瀉血は NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-13 瀉血は NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 瀉血治療は数カ月の短期的施行において ALT 値を改善させるとの報告があるが、組織学的改善や長期間での効果に関しては不明であるため行わないことを提案する。	2 (91%)	C

解説

C 型慢性肝炎においては鉄過剰が肝病態の進展と密接に関連し、瀉血療法による肝障害改善や肝発癌抑制効果が示され¹⁾、現在、保険収載されている。一方、瀉血療法の NAFLD/NASH に対する有効性に関しては、RCT などのエビデンスの高い研究はなく、今のところ保険適用もない。すべてが $n=10\sim 20$ のケースシリーズで、施行前後の ALT のみにて効果判定を行っている。その多くは瀉血後の有意な ALT 値の改善を示しているが²⁻⁴⁾、肝の脂肪化や肝組織学的評価までは行われていない。また、その施行間隔も限定的である(文献 2 は記載なし、文献 3 は平均 11 ヶ月、文献 4 は 6~8 ヶ月)。以上より「行う」と推奨する医学的根拠に乏しい。しかし、NAFLD において鉄過剰が肝障害度と相関するといった論文が散見され、今後の RCT を含むエビデンスの高い研究の結果を待ちたい。

文献

- 1) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007; **42**: 830-836 (ランダム)
- 2) Facchini FS, Hua NW, Stoohs RA. Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; **122**: 931-939 (ケースシリーズ)
- 3) Fujita N, Miyachi H, Tanaka H, et al. Iron overload is associated with hepatic oxidative damage to DNA in nonalcoholic steatohepatitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**: 424-432 (ケースシリーズ)
- 4) Velenti L, Moscatiello S, Vanni E, et al. Venesection for non-alcoholic fatty liver disease unresponsive to lifestyle counseling: a propensity score-adjusted observational study. *QJM* 2011; **104**: 141-149 (非ランダム)

Clinical Question 4-14

減量手術は高度肥満の NAFLD/NASH に有効か？

CQ 4-14 減量手術は高度肥満の NAFLD/NASH に有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● 高度肥満の NAFLD/NASH 患者において減量手術は NASH における肝脂肪化および炎症の改善に有効である。	なし	B

解説

高度肥満合併 NASH に対する減量手術の効果は臨床研究において示唆されており、減量による NASH に対する効果は十分に期待される場所である。これまでに gastric bypass surgery が NAFLD/NASH に及ぼす効果について数多く検討されているが、メタアナリシスでは減量手術に伴い、肝脂肪化、肝炎症、肝線維化が改善していると報告されている。

多くの減量手術は欧米では Roux-en-Y による gastric bypass surgery によって行われている。2004 年に発表された報告によると、36 例の肥満合併 NASH 患者に対して減量手術を行った結果、平均 34kg の減量に伴い肝脂肪化、肝壊死炎症および肝線維化が軽減していた¹⁾。2006 年の報告では 35 例の肥満合併 NASH に対して減量手術を行い、平均 52kg の減量を伴って、肝脂肪化、肝細胞の風船様変性、肝小葉の炎症、門脈域の線維化が有意に改善していたとされている²⁾。1998 年から 2007 年の間に減量手術前後に肝生検がなされている NASH 患者に対する減量手術の影響を検討したメタアナリシスによると、434 例の NAFLD に対して減量手術で肝脂肪化が 91.6%、肝炎症が 81.3%、肝線維化も 65.5% が改善していることが示されている³⁾。

減量手術の影響を検討するうえで、盲検ができないことが問題であるが、減量によって、明らかに NASH 患者における肝組織病変が改善する。日本でも高度肥満に対する減量手術は行われているが、NAFLD/NASH に関する報告がなく、今後の検討が必要である。

また、肝予備能が低下している肝硬変患者に対しては減量手術を行うことはできない。

文献

- 1) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; **39**: 1647-1654 (ケースコントロール)
- 2) Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2006; **101**: 368-373 (ケースコントロール)
- 3) Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; **6**: 1396-1402 (メタ)

Clinical Question 4-15

NASH 進展肝不全に肝移植は有効か？

CQ 4-15 NASH 進展肝不全に肝移植は有効か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
● NASH 進行肝不全に肝移植は移植後に高率に NAFLD を合併するが、生存率は他の肝疾患の肝移植後と有意差はなく有効であるため行うことを提案する。	2 (100%)	B

解説

肝移植に関しては倫理的にランダム化比較試験の施行は不可能という限界があるため、すべての論文がコホート研究である。コホート研究であっても、Charlton ら¹⁾や Yalamanchili ら²⁾のように症例数が多くて移植前の組織学的診断があり、適応の基準が明確なうえに移植後の観察も適切であるエビデンスの高い報告もある。

肝移植後の NAFLD 再発については、時間依存性な NAFLD の再発を高率に認めており¹⁻⁶⁾、肝移植5年後に30~40%程度が再発するとの報告が多い。肝移植後のグラフト生存率は他の原疾患と同等という報告が多いが、移植後拒絶反応に関しては NASH 群で多いという報告と他の肝疾患群との差はないという報告がある。肝移植後に NASH および肝硬変へ急激に進展するという報告は乏しく、5年後の NASH 進展率は4%という報告²⁾もある。

肝移植後の生存率は、他の肝疾患症例と有意差はないという結論でどの研究も一致していた¹⁻⁶⁾。死因として心血管疾患による死亡率には有意差はなかったという論文³⁾が多いが、肝移植後の生存率に有意に相関する因子は心血管疾患のみであったとの報告⁴⁾もある。また、糖尿病と高血圧がともに合併した例は予後不良と報告⁵⁾されている。長期の生存率はいまだエビデンスが乏しいが、小児 NASH 肝移植患者の長期観察をした研究⁶⁾では、非代償性肝硬変に進展して再肝移植を施行した症例もあり、性と年齢をマッチさせた一般米国人に比して有意に短く、小児 NAFLD の予後は不良であるとの結論が示されている。

したがって、倫理的理由でコホート研究しかエビデンスはないものの、NASH 進展肝不全に対しては肝移植は有効であるといえる。



文献

- 1) Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; **141**: 1249-1253 (コホート)
- 2) Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2010; **16**: 431-439 (コホート)
- 3) Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2009; **15**: 1814-1820 (コホート)
- 4) Dureja P, Mellinger J, Agni R, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients. *Transplantation* 2011; **91**: 684-689 (コホート)
- 5) Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009; **9**: 782-793 (コホート)
- 6) 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 (コホート)

5. 予後・合併症

Clinical Question 5-1

NAFLD/NASH は生命予後に影響するか？ その死因は？

CQ 5-1 NAFLD/NASH は生命予後に影響するか？ その死因は？

ステートメント

- NAFLD/NASH は一般住民より生存率が低率である。肝生検施行例では、NASH は一般住民または非アルコール性脂肪肝 (NAFL) より予後不良である。死因に関しては、NASH において心血管イベントによる死亡・肝関連死亡の頻度が上昇する。

解説

表 1 に、NAFLD、NASH、NAFL を対象とした観察研究の一覧を示す¹⁻⁸⁾。

文献 1 は、代表的な NAFLD コホート研究の論文であり、米国ミネソタ州の住民をベースにした NAFLD 420 例、平均観察期間 6.8 年の観察研究である。その結果、NAFLD の生存率は一般住民より有意に低く、特に肝生検施行された群では低率である¹⁾。

NASH と NAFL の比較 (図 1a) では、NASH の予後は NAFL より不良である^{1-3,9)}。一方、NAFL の予後は一般住民とほぼ同等である^{2,3)}。

NAFLD の死因に関しては、心血管イベント、悪性疾患、肝疾患の順である¹⁾。死亡にかかわる因子は、①年齢、②耐糖能障害、③肝硬変である。

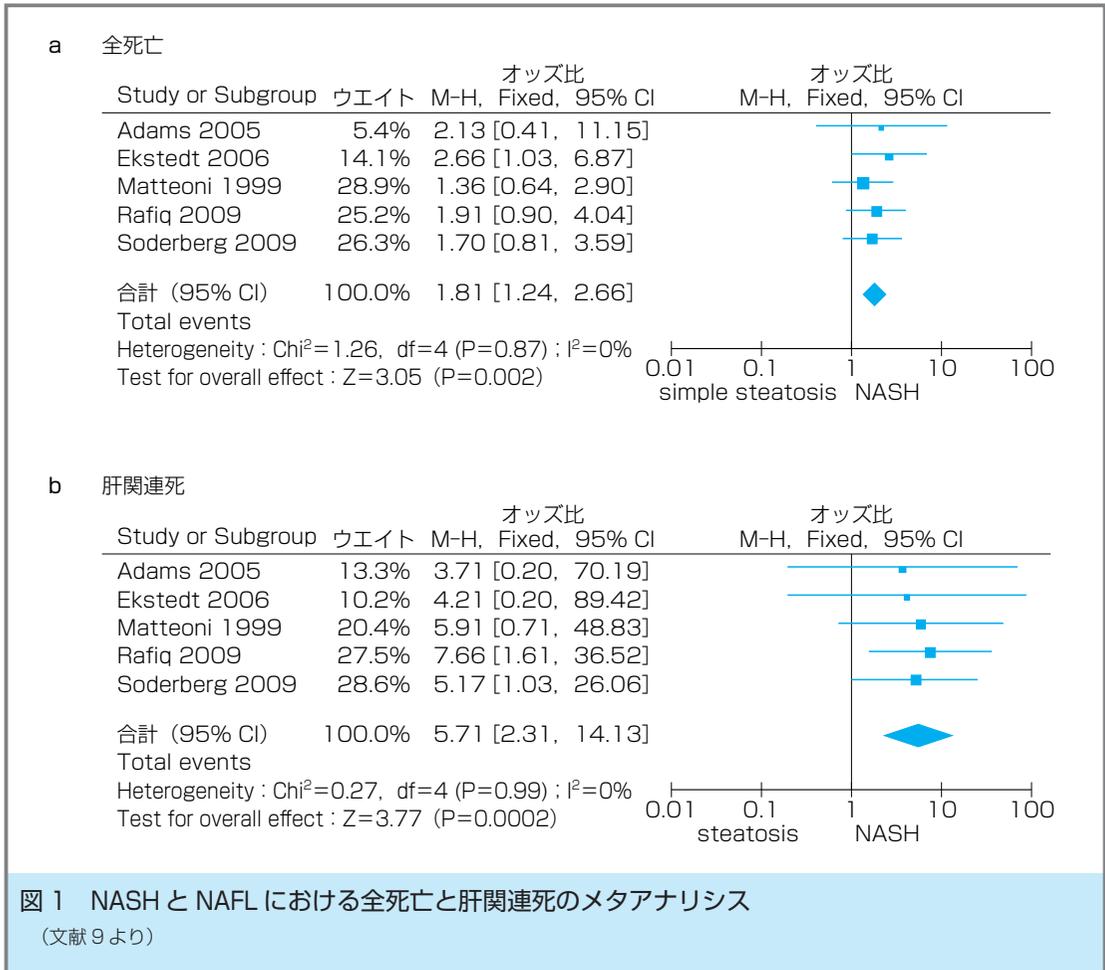
NASH では、一般住民または NAFL との比較し、肝関連死が有意に高率である^{1-3,9)} (図 1b)。心血管イベントの死亡率も、文献 1, 2 で一般住民より高率である^{1,2)}。

表 1 NAFLD/NASH の観察研究

筆者	診断	症例数	観察期間 (年)	全死亡 [n (%)]	死亡 肝関連死 / 全死亡 (%)
Adams et al ¹⁾	NAFLD*	420	7.6	53 (12.6%)	13.2%
Ekstedt et al ²⁾	NAFLD**	129	13.7	26 (20.2%)	7.7%
Rafiq et al ³⁾	NAFLD**	131	18.5	78 (59.5%)	15.4%
Soderberg et al ⁴⁾	NAFLD**	118	21	47 (39.8%)	19.1%
Sørensen et al ⁵⁾	NAFLD*	180	6.2	NR	NR
Teli et al ⁶⁾	NAFL**	40	9.6	14 (35%)	0.0%
Dam-Larsen et al ⁷⁾	NAFL**	170	20.4	48 (28.2%)	21.1%
Evans et al ⁸⁾	NASH**	26	8.7	4 (15%)	0.0%

*：診断は肝生検または画像

**：診断は肝生検



文献

- 1) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121 (コホート)
- 2) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**: 865-873 (コホート)
- 3) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 234-238 (コホート)
- 4) Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; **51**: 595-602 (コホート)
- 5) Sørensen HT, Møller M, Jepsen P, et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003; **36**: 356-359 (コホート)
- 6) Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; **22**: 1714-1719 (ケースシリーズ)
- 7) Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 1236-1243 (コホート)
- 8) Evans CD, Oien KA, MacSween RN, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: a common cause of progressive chronic liver injury? *J Clin Pathol* 2002; **55**: 689-692 (ケースシリーズ)
- 9) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)

Clinical Question 5-2

NAFLD/NASH において、心血管イベントの発症は高率か？

CQ 5-2 NAFLD/NASH において、心血管イベントの発症は高率か？

ステートメント

- NAFLD/NASH において、一般人口と比較し心血管イベントの発症が高率である。

解説

多数のコホート研究・メタアナリシスで、NAFLD/NASH は一般人口と比較し、心血管イベントの発症率が高率であることが報告されている¹⁻³⁾。

文献1, 2では、他の metabolic factor・年齢などで補正しても、NAFLD は独立した心血管イベントのリスク因子である^{1,2)}。

文献3のメタアナリシスでは、NAFLD における心血管イベントを起こすリスクは、一般住民と比較しオッズ比で約2倍(オッズ比2.05, 95%CI 1.81~2.31)高率である³⁾(図1)。

さらに、163,944 例のオーストリア人のコホート研究では、 γ -GTP が、心血管イベントによる死亡の独立した予測因子であった⁴⁾。また、この論文では、 γ -GTP と心血管イベントによる死亡

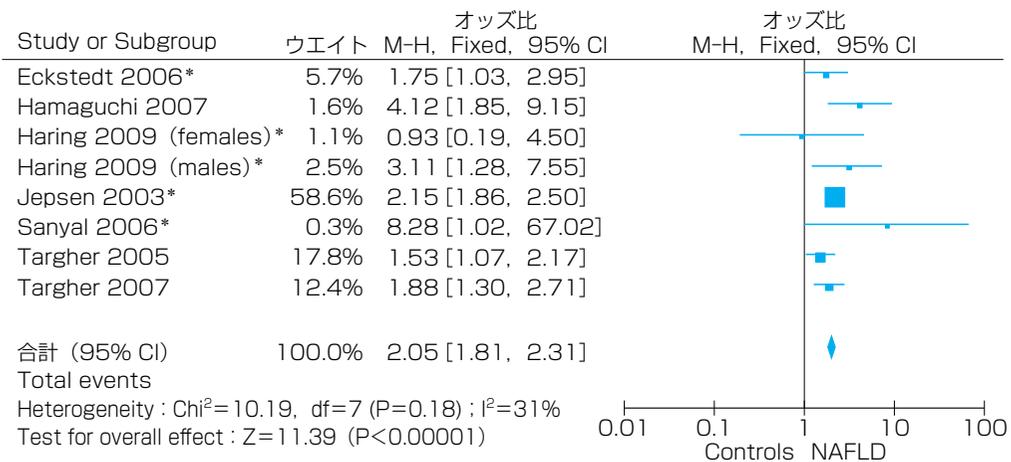


図1 NAFLD とコントロールにおける心血管イベント発症率のメタアナリシス
(文献3より)

の関係は、アルコール以外の因子の関与が示唆されている。

心血管イベントによる死亡は、NAFLDのコホート研究で一般人口に比し高率である⁵⁾。さらに、NASH 肝硬変においても他の肝硬変に比し、心血管イベントによる死亡が有意に高率である⁶⁾。

以上の事実より、NAFLD/NASH は一般人口と比較し心血管イベントの発症率が高率である。

文献

- 1) Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; **54**: 3541-3546 (コホート)
- 2) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007; **13**: 1579-1584 (コホート)
- 3) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; **43**: 617-649 (メタ)
- 4) Ruttman E, Brant LJ, Concin H, et al; Vorarlberg Health Monitoring and Promotion Program Study Group. Gamma-glutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163,944 Austrian adults. *Circulation* 2005; **112**: 2130-2137 (コホート)
- 5) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**: 865-873 (コホート)
- 6) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; **43**: 682-689 (コホート)

Clinical Question 5-3

NAFLD/NASHの何割で、肝線維化が進行するか？

CQ 5-3 NAFLD/NASHの何割で、肝線維化が進行するか？

ステートメント

- 複数回肝生検が行われた NASH の検討では、3～14 年で約 30～50% が肝線維化進行する。
- NAFLD では、8～21 年の経過で約 5～8% が肝硬変へ進展する。

解説

複数回肝生検が行われた NASH の論文を表 1 に示す¹⁻⁵⁾。観察期間 3.2～13.8 年で 32～53% の NASH が肝線維化進行し、30～50% が線維化不変で、16～29% が線維化改善した¹⁻⁶⁾ (表 1)。文献 7 のシステマティックレビューでは、計 221 例の NASH を集計し、37.6% が平均 5.3 年の観察期間で線維化進行した⁷⁾。

文献 1～5 では線維化進行の危険因子として、AST 高値・体重増加 (BMI 高値または肥満)・インスリン抵抗性または糖尿病・線維化軽度・高血圧・肝組織フィブロネクチン陽性を、報告している (表 1)。文献 7 のシステマティックレビューでは、線維化進行にかかわる因子は、①年齢 (HR=0.98, $p=0.009$)、②初回肝生検の炎症所見 (HR=2.5, $p=0.009$) である。

肝生検または画像で診断された NAFLD の長期観察研究では、7.6～21 年の経過で 5～7.8% が肝硬変への進展する^{4,8,9)} (表 2)。

NAFL の解析では、NAFL から NASH への進行の報告例はあるが、ほとんどの症例で線維化の進行は認めない^{10,11)}。

表 1 複数肝生検の経過

筆者	例	病態	性 女性 (%)	年齢 (中央値 or 平均値)	観察期間 (年)	線維化			予後危険因子
						改善	不変	悪化	
Harrison ¹⁾	22	NAFL 3 NASH 19	41%	50.6	5.7	18%	50%	32%	AST
Fassio ²⁾	22	NASH 22	59%	45	4.3	18%	50%	32%	BMI, 肥満
Adams ³⁾	103	NAFL 7 NASH 96	63%	45	3.2	29%	34%	37%	線維化軽度, BMI, 糖尿病
Ekstedt ⁴⁾	68	NAFLD	—	—	13.8	16%	43%	41%	—
Sorrentino ⁵⁾	83	NASH	—	—	6.4	17%	30%	53%	高血圧, HOMA-IR, フィブロネクチン

表2 NAFLD/NASHのコホート研究からみた肝硬変への進展率

筆者	診断	症例数	平均観察期間 (年)	肝硬変出現率 [n (%)]
Adams et al ⁸⁾	NAFLD *	420	7.6	21 (5%)
Ekstedt et al ⁴⁾	NAFLD **	129	13.7	10 (7.8%)
Soderberg et al ⁹⁾	NAFLD **	118	21	9 (7.6%)

* : 診断は肝生検または画像

** : 診断は肝生検

文献

- 1) Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 2042-2047 (ケースシリーズ)
- 2) Fassio E, Alvarez E, Domínguez N, et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; **40**: 820-826 (ケースシリーズ)
- 3) Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005; **42**: 132-138 (ケースシリーズ)
- 4) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**: 865-873 (コホート)
- 5) Sorrentino P, Terracciano L, D'Angelo S, et al. Predicting fibrosis worsening in obese patients with NASH through parenchymal fibronectin, HOMA-IR, and hypertension. *Am J Gastroenterol* 2010; **105**: 336-344 (ケースシリーズ)
- 6) Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)—two decades later: are we smarter about its natural history? *Am J Gastroenterol* 2003; **98**: 1915-1917 (ケースシリーズ)
- 7) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; **51**: 371-379 (メタ)
- 8) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-21 (コホート)
- 9) Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; **51**: 595-602 (コホート)
- 10) Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; **22**: 1714-1719 (ケースシリーズ)
- 11) Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 1236-1243 (コホート)

Clinical Question 5-4

糖尿病は、NAFLD/NASHの予後・肝発癌に関連するか？

CQ 5-4 糖尿病は、NAFLD/NASHの予後・肝発癌に関連するか？

ステートメント

- 糖尿病は、NAFLD/NASHの予後・肝発癌に関連する。

解説

多数の横断研究で、糖尿病がNASH線維化の進行・肝細胞癌に関与すると報告されている¹⁻³⁾。コホート研究では、米国ミネソタ州の住民をもとにしたNAFLD 420例の平均観察期間6.8年の研究で、死亡にかかわる因子のひとつとして、糖尿病/耐糖能障害が同定された。すなわち、耐糖能障害および糖尿病がNAFLDの予後の重要な規定因子である⁴⁾。

また、米国から173,643人の糖尿病患者と650,620人の非糖尿病患者の大規模な比較試験が報告されている。この研究では、登録時に肝疾患のある群を除いて、ウイルス性肝炎の影響を極力除いて解析され、糖尿病合併者は非アルコール性肝障害のリスクがハザード比1.98倍高くなり、肝細胞癌発生のリスクもハザード比2.16倍高くなることより、糖尿病がNAFLD発症・肝細胞癌発癌に密接に関与することが実証された⁵⁾。

糖尿病コントロールの影響に関しては、文献6で報告されている。NAFLD 39例で2回の肝生検を施行し、その間のHbA1cの増減と肝線維化の増減が相関し、糖尿病のコントロールがNAFLDの進行に関与する⁶⁾。また、糖尿病コントロール不良例では、NASHの発症を促進したとの報告も認める⁷⁾。

糖尿病の治療内容別影響は、ピオグリタゾンなどを1~2年投与した効果をみた論文はあるが、糖尿病治療内容別に長期に及ぶNAFLD/NASHの進行・発癌の関連を示唆する論文は認めない。

文献

- 1) Angulo P, Keach JC, Batts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-1362 (横断)
- 2) Hossain N, Afendy A, Stepanova M, et al. Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1224-1229 (横断)
- 3) Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular

- carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; **9**: 428-433 (横断)
- 4) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005; **129**: 113-121 (コホート)
 - 5) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; **126**: 460-468 (コホート)
 - 6) Hamaguchi E, Takamura T, Sakurai M, et al. Histological course of nonalcoholic fatty liver disease in Japanese patients: tight glycemic control, rather than weight reduction, ameliorates liver fibrosis. Diabetes Care 2010; **33**: 284-286 (ケースシリーズ)
 - 7) 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 1990; **11**: 74-80 (ケースシリーズ)

Clinical Question 5-5

NAFLD/NASH は慢性腎臓病 (CKD) に関連するか？

CQ 5-5 NAFLD/NASH は慢性腎臓病 (CKD) に関連するか？

ステートメント

- NAFLD/NASH では、CKD 発症のリスクが高率である。

解説

NAFLD の CKD 発症に及ぼす影響に関しては、いくつかのコホート研究があり、表 1 に示す。文献 1 では、腎障害のない 9,383 例を対象に、CKD の発症に関する観察研究を報告している。

表 1 NAFLD/NASH の CKD 発症に及ぼす観察研究

著者	対象	統計解析 (オッズ比など)	結果
Chang Y ¹⁾	腎機能正常男性 9,383 名	NAFLD の CKD 発症リスク： Crude relative risk 2.18 (95% CI 1.75 ~ 2.71) Adjusted relative risk 1.55 (95% CI 1.23 ~ 1.95) NAFLD で γ -GTP 高値 Adjusted relative risk 2.31 (95% CI 1.53 ~ 3.50)	NAFLD 群では非 NAFLD 群に比較し CKD 発症のリスクが高く、年齢・GFR・中性脂肪値・HDL 値で補正しても、その傾向の傾向は変わらない。 NAFLD 群のなかでも γ -GTP 高値の群では非 NAFLD 群に比べ CKD 発症のリスクが高率であった。
Targher G ²⁾	NASH 80 名 性・年齢・BMI を を一致させたコン トロール 80 名	NASH の CKD リスク 年齢・性別・BMI・ウエスト 周囲径・喫煙歴・収縮期血圧・ HOMA-IR・中性脂肪値で調整 してもオッズ比：6.14 (95% CI 1.6 ~ 12.8)	NASH 群では、CKD の合併率が有意に高率であった (25% vs. 3.7%)。 この傾向は年齢、性別、BMI、喫煙歴、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの有無で補正して変わらなかった。
Targher G ³⁾	糖尿病患者で腎機能正常者 1,827 名	NAFLD の CKD リスク Hazard 比 1.69 補正後の CKD のリスク Hazard 比 1.49	6.5 年間の追跡期間中に 547 人が CKD を発症。 NAFLD 患者では CKD のリスクは中等度上昇し、年齢・性別、BMI・ウエスト周囲径・血圧・喫煙歴・糖尿病の罹病期間・HbA1c 値、脂質異常症・eGFR 値・微量アルブミン尿・内服薬により補正してもその傾向は変わらず。
Hwang ST ⁴⁾	基礎肝疾患のない 75gOGTT 異常者 1,361 名	NAFLD の微量アルブミン尿リスク DM 群：オッズ比 5.47 (95% CI 1.01 ~ 29.61, $p = 0.048$) PreDM 群：オッズ比 3.66 (95% CI 1.31 ~ 10.20, $p =$ 0.013)	NAFLD 群は、非 NAFLD 群に比べ微量アルブミン尿を高頻度に認めた。年齢、性別、BMI、ウエスト周囲径、肝酵素値、脂質異常症、HbA1c 値、インスリン抵抗性、高血圧、喫煙歴、メタボリックシンドロームとは、独立し微量アルブミン尿の危険因子だった。

その結果、NAFLD 群はコントロール群に比較し、CKD の発症リスクは高く (relative risk 2.18, 95%CI 1.75~2.71), その結果を年齢・GFR・中性脂肪値・HDL 値で補正してもその傾向は変わらない¹⁾。

文献 2 では、NASH 80 例と年齢・性・BMI を一致させたコントロール 80 例を比較している。NASH 群は、eGFR が低く、アルブミン尿が多く、CKD 合併率が 25% (コントロール 3.7%) と高率である (CKD のリスク ; オッズ比 6.14, 95%CI 1.6~12.8)。またこの結果を、年齢、性別、BMI、喫煙歴、インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの有無で補正してもほとんど変わらない。さらに eGFR とアルブミン尿は、肝臓の線維化の程度と相関する²⁾。

上記 2 論文を含めて、いずれの結果でも、NAFLD/NASH は、CKD・微量アルブミン尿の危険因子である¹⁻⁴⁾。

さらに Yasui らは、NAFLD のなかで NASH と NAFL を比較して NASH に高率に CKD を合併すると報告している⁵⁾。

以上、糖尿病や高血圧などの影響は完全には排除できないが、NAFLD は CKD 発症リスクを上昇させる可能性が高い。

文献

- 1) Chang Y, Ryu S, Sung E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease predicts chronic kidney disease in nonhypertensive and nondiabetic Korean men. *Metabolism* 2008; 57: 569-576 (コホート)
- 2) Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 2166-2171 (コホート)
- 3) Targher G, Chonchol M, Bertolini L, et al. Increased risk of CKD among type 2 diabetics with nonalcoholic fatty liver disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1564-1570 (コホート)
- 4) Hwang ST, Cho YK, Yun JW, et al. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on microalbuminuria in patients with prediabetes and diabetes. *Intern Med J* 2010; 40: 437-442 (コホート)
- 5) Yasui K, Sumida Y, Mori Y, et al. Nonalcoholic steatohepatitis and increased risk of chronic kidney disease. *Metabolism* 2011; 60: 735-739 (横断)

Clinical Question 5-6

過去の飲酒または少量飲酒は、NASHの進行・肝発癌に影響するか？

CQ 5-6 過去の飲酒または少量飲酒は、NASHの進行・肝発癌に影響するか？

ステートメント

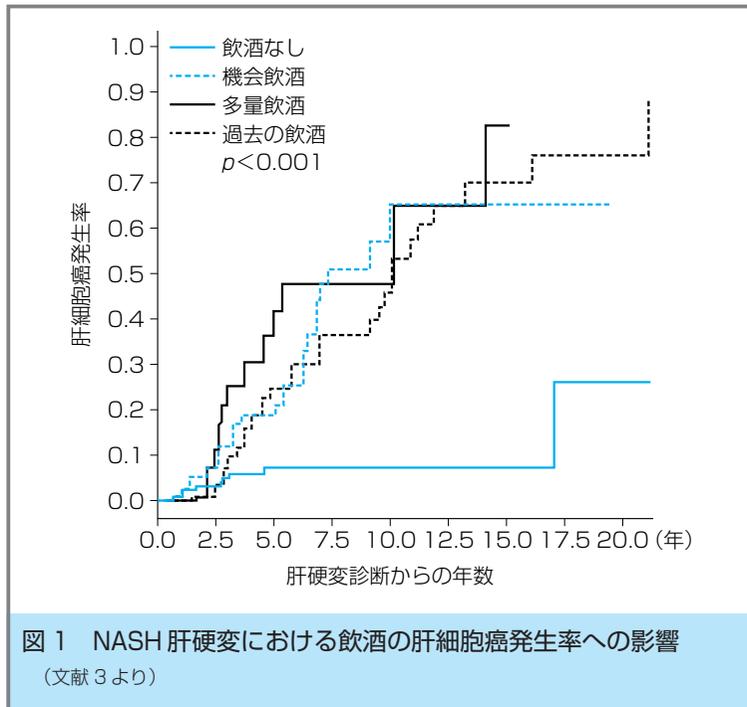
- 少量の飲酒または過去の飲酒は、NASHの進行・肝発癌に影響する可能性がある。

解説

過去または少量の飲酒のNAFLDの影響に関しては、様々な報告がある。

少量の飲酒(週エタノール換算 140g 以下)が、住民ベースの研究でトランスアミナーゼ値を低下させるとの報告¹⁾がある。

一方文献2では、平均週エタノール換算 140g 以下のNAFLD患者を対象とした観察研究で、少量飲酒(多量飲酒歴が月に1回以上)は、インスリン抵抗性とともなNAFLD線維化進行の促



進因子として同定された²⁾

文献3では、米国のNASH肝硬変を対象としたコホート研究で、機会飲酒(毎日エタノール換算20g/日以下、または週末のみエタノール換算30~60g/日)、および過去の飲酒(過去5年間に機会飲酒以上の飲酒歴がある)どちらの群も、まったく飲酒しないNASH肝硬変より、肝細胞癌発癌率を上昇することが報告されている(図1)³⁾

したがって、エビデンスレベルは高くなく、文献数も少ないが、過去および少量飲酒(週エタノール換算140g以下)は、NASHの進行・肝発癌に影響する可能性がある。



文献

- 1) Suzuki A, Angulo P, St Sauver J, et al. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol* 2007; **102**: 1912-1919 (コホート)
- 2) Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 366-374 (コホート)
- 3) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 1972-1978 (コホート)

Clinical Question 5-7

NAFLD/NASHの予後予測因子は？

CQ 5-7 NAFLD/NASHの予後予測因子は？

ステートメント

- 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。

解説

NAFLD/NASHの疾患スペクトラムは広いため、病期の進行度、年齢、肝硬変の有無や程度により、予後は異なってくる。線維化や脂肪性肝炎が認められないNAFL（非アルコール性脂肪肝）では、長期予後は良好である^{1,2)}が、NAFLD/NASHでは総死亡率、肝関連疾患死、心血管関連疾患死が増加する^{3,4)}。予後を検討した長期コホート研究のまとめを表1に示す。

Adamsらは地域住民を対象に420例のNAFLD（肝硬変が9例のみ含まれている）に対して大規模前向きコホート研究を行い、NAFLDではoverall death rateは一般住民に比し標準化死亡比（SMR）が高く、年齢、空腹時高血糖、糖尿病、肝硬変が肝関連疾患死に対する予後危険因子であると報告している⁵⁾。

NASHとnon-NASHの予後の比較では、NASHに肝関連疾患死が多く、多変量解析でNASH、糖尿病、年齢、ALP高値、アルブミン低値が肝関連疾患死における独立した予後危険因子で、non-NASHに比し、NASHでは肝関連疾患死のハザード比は13.9倍になると報告されている⁶⁾。また、総死亡に関する予後予測因子は、糖尿病、年齢、低アルブミン、高血糖で、特に糖尿病を合併している場合、非糖尿病に対して、ハザード比は2.7倍、死亡率が高くなることが報告されている。

予後の解析はないが、体重5kg増加、AST、ALT高値、血小板低値、組織脂肪量が多い人が、組織進展要因であったとの報告がみられる⁷⁾。

Caloriらは組織診によらず脂肪肝指数（fatty liver index：FLI）で診断したNAFLDの住民2,011例を15年間経過観察している。FLIは脂肪肝のsurrogate markerで、血清中性脂肪値、BMI、胴囲（waist circumferences）、 γ -GTPで計算される指標である。住民の494例（45%）が心血管関連疾患死、180例（45%）は悪性腫瘍、34例（7%）は肝関連疾患死で、FLI指数と肝関連疾患死、心血管関連疾患、悪性腫瘍と関連が示唆された。インスリン抵抗性指標であるHOMA-IRと、FLI指数は肝関連疾患死に関連していたと報告している⁸⁾。

以上をまとめると、NAFLD/NASHでは炎症や線維化の軽い場合は予後は良好であるが、ALT高値例は進行し、NASHの線維化が進展すると総死亡率と肝関連疾患死の割合が高くなる。

表1 NASH/NAFLDの長期予後についての報告

著者	年	地域	対象	症例数	観察期間(年)	年齢	女性(%)	診断	診断法	予後因子
Teli ¹⁾	1995	英国	入院患者	40	11	50	20	pure fatty liver	組織	解析はない、脂肪性肝炎がなければ予後はよい
Dam-Larsen ²⁾	2009	デンマーク	入院患者	170	20.4	39.5	72.4	pure fatty liver	組織	血清 Alb が死亡リスク因子
Jepsen ³⁾	2003	デンマーク	入院患者	1,804	6.4	—	47	NASH	退院時診断	解析なし、一般住民より死亡率は高い
Soderberg ⁴⁾	2010	スウェーデン	入院患者	51	21	49.4	28	NASH**	組織	解析なし、SMR 1.69 (1.24~2.25)。死因 肝外悪性腫瘍、心血管病、肝癌
Adams ⁵⁾	2005	米国	地域住民	420	7.6	49	51	NAFLD*	組織* 画像	年齢、IFG、肝硬変
Rafiq ⁶⁾	2009	米国	入院患者	72	18.5	51.7	69.4	NASH	組織	NASH が non-NASH に比し、肝関連死が多い 肝関連疾患死；NASH、糖尿病、年齢、ALP 高値、アルブミン低値 総死亡；糖尿病、年齢、アルブミン低値、高血糖
				101				49.2		
Ekstedt ⁷⁾	2006	スウェーデン	入院患者	71	13.7	51	33	NASH	組織	体重 5kg 増、AST、ALT 高値、血小板低値、組織脂肪量が多い人が進行
				58				non-NASH		
Calori ⁸⁾	2011	イタリア	一般住民	2011	15	57.1	55.9	TG、BMI、胸囲、 γ -GTP	FLI 指数	総死亡；年齢、性、FLI、喫煙、糖尿病 肝関連疾患死予測；HOMA-IR、FLI

* Cryptogenic LC 2 名含む、** LC 9 名含む

年齢、糖尿病、肝硬変、血小板低値やアルブミン低値が予後予測因子となる。

文献

- 1) Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; **22**: 1714-1719 (コホート)
- 2) Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; **44**: 1236-1243 (コホート)
- 3) Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003; **50**: 2101-2104 (コホート)
- 4) Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; **51**: 595-602 (コホート)
- 5) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121 (コホート)
- 6) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 234-238 (コホート)
- 7) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; **44**: 865-873 (コホート)
- 8) Calori G, Lattuada G, Ragona F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; **54**: 145-152 (コホート)

Clinical Question 5-8

NASH 肝硬変と C 型肝炎は、予後・合併症に関して異なるか？

CQ 5-8 NASH 肝硬変と C 型肝炎は、予後・合併症に関して異なるか？

ステートメント

- NASH 代償性肝硬変の予後は C 型肝炎に比しよいが、Child B, C になると C 型肝炎と同様の経過をたどる。NASH 肝硬変の合併症は C 型肝炎と同様であるが、肝細胞癌の発症はウイルス性肝硬変に比し少ない。

解説

NASH 肝硬変と C 型肝炎の予後を比較したコホート研究を表 1 に示す。

Hui らは綿密に診断した NASH 肝硬変と C 型肝炎(無治療, non-responder)を 5 年以上経過観察し、生存率と肝関連疾患死については両群で差はなく、C 型肝炎では肝細胞癌(HCC)の発症が多かったと報告している。また、NASH 肝硬変では、血清ビリルビン値が overall survival の独立した予後因子と報告している¹⁾。この報告では、NASH 肝硬変では HCC は観察されなかったが対象年齢が 50 歳前後と若いことがその理由と考えられる。

Sanyal らは、Child A では NASH 肝硬変はウイルス性肝硬変に比し予後は良好であったが、Child B, C では両群の死亡率に差はなかったと報告している。死因については、NASH 肝硬変では敗血症が最も多く、心血管関連疾患が続いた。NASH 肝硬変の Child A では肝不全、腹水、HCC が少ない。両群の死因の比較では心血管関連疾患が NASH 群で多かった。MELD score が独立した予測因子であった²⁾。

わが国では、68 例の NASH 肝硬変と 69 例の C 型肝炎の長期観察研究が報告されている。両群で肝機能の差はないが NASH 肝硬変の予後は C 型肝炎よりよかった。合併症では同様の経過をたどる。HCC が死因のトップであり、NASH 肝硬変では HCC と Child Pugh score が生命予後に関連していた³⁾。

Ascha らは NASH 肝硬変と C 型肝炎を対象に、HCC 発症をエンドポイントとして、コホート研究を行っている。NASH 肝硬変の年発癌率は 2.6%、C 型肝炎の年発癌率は 4.0% であり、C 型肝炎が高率であった。また、年齢と飲酒が肝発癌に寄与する危険因子として抽出され、少量の飲酒も肝細胞癌のリスクと報告している⁴⁾。

Bhala らの肝線維化 stage 3 から stage 4 を対象とした多施設共同研究の報告では、年齢、性、BMI の調整後、C 型肝炎群は NASH 群に比し、肝関連合併症の確率が高く、HCC の発症も多い。心血管イベントや総死亡率は両群で有意差はなかった。NASH の予後に関する解析では stage 4 で肝関連合併症が多く、生存率では stage 4 は有意に悪い。生存に寄与する因子は AST/ALT (オッズ比 3.74, 95%CI 1.10~12.68)、肝関連合併症に関連する因子は stage 4、ビリ

表 1 NASH/NAFLD 肝硬変と HCV 肝硬変における予後・合併症の比較—病理組織が明らかであるコホート研究—

著者	年	地域	NASH/ HCV	症例数	年齢	女性 (%)	診断	診断法	観察期 間(年)	飲酒	予後	合併症
Hui ¹⁾	2003	豪州	NASH	23	52.6	70%	LC**	組織診	5	40g/週以下	差がない	差がない
			HCV*	46*					6.6			
Sanyal ²⁾	2006	米国	NASH	152	56	51%	LC	組織診	10	40g/週以下	ChildA では NASH が予後がよいが Child BC では差がない	ChildA では NASH が肝不全進展と発癌率が低い。心血管関連疾患が多い
Yatsuji ³⁾	2008	日本	NASH	68	62	57%	LC	組織診	5	100g/週以下	生存率で差がない。HCC 合併 NASH は予後が悪い	差がない
			HCV	69								
Ascha ⁴⁾	2010	米国	NASH	195	56.6	56%	LC***	組織・画像	3.2	4 groups #	解析なし	25/195 (12.8%) HCC 2.6% / 年
			HCV	315	48.2	24%	LC					64/315 (20.3%) HCC 4.0% / 年
Bhala ⁵⁾	2011	豪・米・英・伊	NASH	247	54.3	60.3%	Stage 3.4	組織診	7	20g/週以下	NASH が良好	HCC も含め肝関連疾患合併症が C 型肝硬変より低い
			HCV	264	48.3	35.2%			6.2			

* 無治療 23 例, non-responder 23 例, ** cryptogenic LC は除外, *** cryptogenic LC は含む, # never, social, heavy, past

ルビンの高値であった⁵⁾。



文献

- 1) Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 420-427 (コホート)
- 2) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; **43**: 682-689 (コホート)
- 3) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 248-254 (コホート)
- 4) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 1972-1978 (コホート)
- 5) Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; **54**: 1208-1216 (コホート)

Clinical Question 5-9

NAFLD および NASH からの肝発癌率は？

CQ 5-9 NAFLD および NASH からの肝発癌率は？

ステートメント

- NAFLD/NASH からの肝発癌率に関する正確なデータはないが、高度の線維化、高齢、ALT 低値例、脂質異常症、糖尿病などが発癌危険因子と考えられる。

解説

NASH では C 型肝炎より肝細胞癌 (HCC) の発症は少ない。症例報告による NASH を背景にした HCC の特徴は、高齢、肝硬変でメタボリックシンドロームを合併していることである¹⁾。しかし、NAFLD や NASH からの発癌をエンドポイントにしたコホート研究は少なく、正確な NAFLD/NASH からの肝発癌率は不明である。

組織所見や画像診断で NAFLD/NASH と診断され、開始時点でまったく発癌がなく、長期に追えたコホート研究を表 1 に示す。Adams らの報告では NAFLD 420 例中、観察期間 7.6 年で HCC 発症は 2 例で、0.5%であった²⁾。年率はさらに低くなる。Ekstedt らは 129 例の生検診断した NAFLD を平均 13.7 年経過観察し、NASH と non-NASH の長期臨床経過と死因について詳細に報告している³⁾ が、HCC による死亡は 3 例で、全対象の 2.3%であった。Rafiq らの報告では⁴⁾、平均観察期間、18.5 年で、死因は心血管関連疾患、悪性腫瘍、肝関連死の順であった。そのうち肝関連疾患死は HCC 1 例であり、0.5%である。

Bugianesi らは⁵⁾、NASH の late stage NASH とされる cryptogenic cirrhosis (CC) 23 例を長期に観察すると、CC 群では脂質異常症、糖尿病、肝逸脱酵素基準値内、が HCC 発症に寄与する因子であった。

表 1 NASH/NAFLD からの HCC 発症 (死因) —病理組織による診断が明らかな長期コホート解析—

著者	年	地域	対象症例数	年齢	女性 (%)	対象	観察期間 (年)	飲酒量	診断	HCC 死因 (n)	発症率 (%)
Adams ²⁾	2005	米国	420	49	51	NAFLD*	7.6	140g/週以下	組織診・画像	2	0.5
Ekstedt ³⁾	2006	スウェーデン	129	51	33	NASH 71 名** non-NASH 58 名	13.7	140g/週以下	組織診	3	2.3
Rafiq ⁴⁾	2009	米国	173	50	60	NASH 72 名 non-NASH 101 名	18.5	M: 20g/日以下 F: 10g/日以下	組織診	1	0.5

* cryptogenic LC 2 名を含む, ** LC 4 名を含む

以上をまとめると、報告例の多くは医療機関に受診している患者であり、一般住民における NAFLD/NASH を対象にした場合の発癌率の検討は今後の課題である。NAFLD からの発癌率は低い。しかし、HCV 関連肝硬変より低率であるが線維化進展例や NASH 肝硬変では高率に発癌することが示唆される。特に高度線維化にメタボリックシンドロームを合併する場合は発癌に対するサーベイランスが必要である。burned-out NASH では、ALT の低下をきたすので、ALT 値が正常値であっても経過観察するうえで肝発癌には十分留意する必要がある。



文献

- 1) Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; **19**: 827-834 (ケースシリーズ)
- 2) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121 (コホート)
- 3) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes *Hepatology* 2006; **44**: 865-873 (コホート)
- 4) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 234-238 (コホート)
- 5) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; **123**: 134-140 (コホート)

Clinical Question 5-10

NASH 肝硬変からの肝発癌率は？ アルコール性肝硬変との発癌率に違いがあるのか？

CQ 5-10 NASH 肝硬変からの肝発癌率は？ アルコール性肝硬変との発癌率に違いがあるのか？

ステートメント

- NASH 肝硬変からの発癌率は年率約 2% でアルコール性肝硬変からの発癌も年率 1~2% とほぼ同様である。

解説

NASH 肝硬変とアルコール性肝硬変の発癌率を直接比較した報告はないため、ウイルス性肝硬変と NASH 肝硬変、ウイルス性肝硬変とアルコール性肝硬変の発癌率を比較した報告から、両者の発癌率を抽出し、それぞれ表 1、表 2 に示す。

まず、病理組織所見で NASH と診断されている NASH 肝硬変と C 型肝硬変の比較では、NASH 肝硬変からの発癌率は 5 年で 11.3%，C 型肝硬変で 30.5% で、NASH 肝硬変からの発癌率は C 型肝硬変に比し低い³⁾。ただし、この報告では調査開始時に NASH で 14 例 (21%)，C 型関連で 9 例 (13%) の肝細胞癌 (HCC) を合併している症例が含まれているため、HCC 発症の特に超高リスク群での検討である。

Ascha らは⁴⁾、発癌をエンドポイントとして、C 型肝硬変 315 例、NASH 肝硬変 195 例を平均 3.2 年観察し、NASH 肝硬変では 2.6%/年、C 型肝硬変では 4.0%/年で、発癌率は NASH 肝硬変では低いと報告している。また、発癌の危険因子は、年齢、BMI 低値、飲酒で、NASH 肝硬変では機会飲酒でも発癌すると報告している。進行した late stage NASH とされる cryptogenic LC では ALT が低値例で発癌に留意する必要がある⁶⁾。

アルコール性肝硬変からの発癌は 1~2% 程度である。住民ベースでの多数例の報告では 1% 未満である⁸⁾。糖尿病を合併した場合は発癌率が増加する⁹⁾。HBc 抗体陽性では 10 年で 28.4%，HBc

表 1 NASH 肝硬変の発癌率

著者	年	地域	症例数	年齢	女性	診断	診断法	観察期間 (年)	飲酒量の定義	発癌率 (%)	年率 (%)
Hui ¹⁾	2003	豪州	23	53	70%	LC*	組織診	5	40g/週以下	0 (0%)	0
Sanyal ²⁾	2006	米国	152	56	51%	LC	組織診	10	40g/週以下	10/149 (6.7%)	0.67
Yatsuji ³⁾	2008	日本	68	62	57%	LC	組織診	5	100g/週以下	11.3%	2.26
Ascha ⁴⁾	2010	米国	195	57	56%	LC**	組織診	3.2	4groups***	25/195 (12.8%)	2.60
Bhala ⁵⁾	2011	豪・米・英・伊	247	54	60%	Stage3.4	組織診	7	20g/日以下	6/247 (2.4%)	0.34

* cryptogenic LC は除外、** cryptogenic LC は含む、*** never, social, heavy, past

表2 アルコール性肝硬変の発癌率

著者	年	地域	症例数	年齢	女性 (%)	診断	診断法	観察期間(年)	飲酒量	発癌率 (%)	年率 (%)
Uetake S ⁷⁾	2003	日本	91	50	0.0%	LC	診断基準	5.9	—	2.8	0.47
Kuper H ⁸⁾	2007	スウェーデン	7,019	49	23.4%	LC	ICD	10.8	不明	2.69**	0.25
Torisu Y ⁹⁾	2007	日本	50	54	0.0%	LC	組織診・臨床診断	6.8	500kg	23.8 (10年)	2.4
Solà R ¹⁰⁾	2006	スペイン	177	56	19.2%	LC*	臨床診断	3.3	M: 80g/日 F: 60g/日	7.1 (5年)	1.4
Toshikuni ¹¹⁾	2009	日本	75	59	10.7%	LC	診断基準	3.5	不明	6.8 (10年)	0.68

* decompensated LC, ** 一部胆管癌を含む

抗体陰性では13.5%とHBc抗体陽性で上昇すると報告されている⁷⁾。禁酒により肝発癌は減少する¹¹⁾。さらに進行した非代償性アルコール性肝硬変での発癌率は1年2.3%、5年で7.1%と報告され、年齢、Child Pugh scoreが予後に関連する¹⁰⁾。持続飲酒のアルコール性肝硬変では予後が悪い¹²⁾。

以上まとめると、両群で発癌率に明らかな差はない。しかし、アルコール性肝硬変では男性が多く、NASH関連肝硬変では女性が多い。対象年齢も報告により異なり、発癌率を考える際には解析対象の背景を考慮する必要がある。

文献

- 1) Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; **38**: 420-427 (コホート)
- 2) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; **43**: 682-689 (コホート)
- 3) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 248-254 (コホート)
- 4) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; **51**: 1972-1978 (コホート)
- 5) Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; **54**: 1208-1216 (コホート)
- 6) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; **123**: 134-140 (コホート)
- 7) Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; **27**: 47S-51S (コホート)
- 8) Kuper H, Ye W, Broomé U, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* 2001; **34** (4 Pt 1): 714-718 (コホート)
- 9) Torisu Y, Ieda K, Kobayashi M, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic cirrhosis: a preliminary report. *Hepatol Res* 2007; **37**: 517-523 (コホート)
- 10) Solà R, Alvarez MA, Ballesté B, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int* 2006; **26**: 62-72 (コホート)
- 11) Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; **24**: 1276-1283 (コホート)
- 12) Bell H, Jahnsen J, Kittang E, et al. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004; **39**: 858-863 (コホート)

Clinical Question 5-11

NASH を基盤とした肝細胞癌の予後は？ 治療後の再発率は？

CQ 5-11 NASH を基盤とした肝細胞癌の予後は？ 治療後の再発率は？

ステートメント

- NASH 肝細胞癌治療後の予後と再発は、いずれも HCV 関連肝細胞癌と同等か、むしろ良好である。

解説

NASH 関連肝細胞癌 (HCC)、cryptogenic cirrhosis (CC) 関連 HCC と HCV 関連 HCC や治療成績の再発率の特徴が解析されている。

年齢、性を調整した 34 例の NASH 関連 HCC 群と HCV 関連 HCC 群の比較では、NASH 関連 HCC 群は、5 年生存率は 55.2%、再発率 69.8% で、線維化の程度と腫瘍径が再発のリスク因子であることが報告され、ほぼ HCV 関連 HCC と同様の経過をたどるとされている¹⁾。一方、36 例のミラノ基準を満たした CC 関連 HCC と HCV 関連 HCC の比較では CC 群の再発率は 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 11%、32%、46%、HCV 群で、それぞれ 21%、59%、81%。生存率では CC 群で 1 年、3 年、5 年でそれぞれ、94%、85%、80%、HCV 群で 98%、81%、61% で、CC 群が再発率、生存率とも良好である。さらに再発危険因子として、CC 群では腫瘍数、AFP 高値、HCV 群では多発、腫瘍径、ALT 高値が抽出され、両群で差異を認める²⁾と報告されている。

切除例の検討では、NBNC HCC の治療後の解析³⁾と、NASH と組織診断された少数例の術後の解析⁴⁾があるが、術後の経過はよく、HCV 関連 HCC に比し、再発も少ない。しかし、NBNC 発癌のすべてが NAFLD からの発癌ではないこと、手術例では肝機能良好群が集積されている可能性がある。また、NASH 肝硬変の診断的な問題が残されている。

移植についての報告では、高齢男性が多く、メタボリックシンドロームを合併しているケースが多い。移植後の経過は HCC 合併の有無に関係なく予後は良好である。NASH 関連 HCC 移植例では女性が、HCV 関連 HCC 移植例では男性が多い。摘出肝には NASH の HCC 合併例ではアルコール性肝障害と同じ程度に HCC が多く画像診断によるサーベイランスが必要である⁵⁾。

また、HCC の治療後の再発に寄与する因子として内臓脂肪が指摘されている⁶⁾。



文献

- 1) Tokushige K, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2010; **45**: 960-967 (コホート)
- 2) Takuma Y, et al. Outcomes after curative treatment for cryptogenic cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma satisfying the Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; **26**: 1417-1424 (コホート)
- 3) Wakai T, et al. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg* 2011; **15**: 1450-1458 (コホート)
- 4) Takamatsu S, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; **55**: 609-614 (コホート)
- 5) Malik SM, et al. Liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; **7**: 800-806 (コホート)
- 6) Ohki T, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut* 2009; **58**: 839-844 (コホート)

Clinical Question 5-12

NASH に、他臓器発癌の合併は多いか？

CQ 5-12 NASH に、他臓器発癌の合併は多いか？

ステートメント

- NAFLD/NASH と他臓器癌の関連については報告が少ない。大腸腫瘍と脂肪肝の関連が示唆される。

解説

NAFLD や NASH の死因としては、心血管関連疾患、悪性腫瘍、肝関連疾患死が知られている¹⁾。また、他臓器癌による死亡が、死因の上位にあり、最近ではメタボリックシンドロームと悪性腫瘍の関連が示唆されている。しかし、NAFLD と他臓器癌の検討は少ない²⁾。

NAFLD と他臓器腫瘍との関連では大腸腺腫について検討が行われている。大腸内視鏡検査を施行した多数例の横断研究で、脂肪肝群では tubular adenoma が多く、男性では直腸に多く、また大腸癌も多い(6/367, 1/236, $p < 0.001$)。女性では、tubular adenoma が近位大腸部に多く、脂肪肝が大腸腺腫、大腸癌発症の独立した危険因子であることが示唆されている³⁾。

また、デンマークのコホート研究では、アルコール性脂肪肝、NAFLD ともに癌が増加する⁴⁾。全悪性腫瘍はアルコール性脂肪肝では 1.9 倍、NAFLD では 1.3 倍に増加し、アルコール性脂肪肝が悪性腫瘍が多いが、NAFLD でも全悪性腫瘍、食道、胃、肝臓、膵臓、咽頭、肺、腎で増加している。しかし、この報告は脂肪肝の診断や解析方法に問題が残されている。NAFLD/NASH と悪性腫瘍についての検討は今後の課題である。

文献

- 1) Adams LA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; **129**: 113-121 (コホート)
- 2) Tilg H. NAFLD and extrahepatic cancers: have a look at the colon. *Gut* 2011; **60**: 745-746
- 3) Stadlmayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; **270**: 41-49 (横断)
- 4) Sorensen H, et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003; **36**: 356-359 (コホート)

索引

欧文索引

数字

2 hit theory 26, 28

A

α smooth muscle actin 41
 α_1 アンチトリプシン欠損症 70
AIH (autoimmune hepatitis) 70
ALD 28
ARB 103
AST/ALT ratio 55, 62

B

betain 107
Brunt 病理学的重症度分類 81
burned-out NASH 80

C

CFR (coronary flow reserve) 34
CK18 fragment 59
CKD 34, 122
CT 74
C 型肝炎 128

D

de novo 脂肪酸 26
DHEA 45

F

FMD (flow-mediated dilatation) 34

H

HBV 70
HCV 70
HMG-CoA 還元酵素阻害薬 100
HOMA-IR 41, 57

I

IMT (intima-media thickness) 34

L

LSM (liver stiffness measurement) 78

M

Matteoni 分類 80
MICA/B (major histocompatibility complex class I-related chains A/B) 39
MRI 76
multiple parallel hit 26, 28

N

NAS (NAFLD Activity Score) 81
NASH 肝硬変 128, 132
NKG2D (natural killer group 2, member D) 39
NK (natural killer) 細胞 39
NKT (natural killer T) 細胞 39

P

PBC (primary biliary cirrhosis) 70
PCOS 45
pentoxifylline 106
PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3 gene) 29, 43
PWV (pulse wave velocity) 34

Q

QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) 57

U

UDCA 108
US 72

W

ω -3 不飽和脂肪酸 37
 ω -6 不飽和脂肪酸 37
Wilson 病 70

Y

Younossi 診断基準 81

和文索引

あ

アディポカイン 41
アディポネクチン 41
アルコール性肝硬変 132
アルコール性肝疾患 70
アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 103

い

飲酒 50,124

う

ウイルス性肝炎 70
うつ 48
運動療法 94

え

エゼチミブ 102
エラストグラフィー 78

か

下垂体ホルモン 45
肝移植 111
冠血流予備能 34
肝硬変 8
肝細胞癌 134
肝生検 84
肝星細胞活性化 41
肝線維化 41,118

け

頸動脈内膜肥厚度 34
血管内皮依存性血管拡張能 34
血清フェリチン値 41
倦怠感 48
原発性胆汁性肝硬変 70
減量手術 110

こ

高感度CRP 41
高血圧 16
甲状腺機能亢進症 45
甲状腺機能低下症 45

さ

サイトケラチン 18 断片 59

し

自己免疫性肝炎 70
脂質異常症 14
瀉血 109
小児 20,87
食事(食生活) 10,92
心血管イベント 116

す

睪外分泌機能低下 32
膵島十二指腸切除 32

せ

性差 4
成長ホルモン 45

た

代謝性肝疾患 70
体重減少 90
耐糖能異常 57
多嚢胞性卵巣症候群 45
短腸症候群 32

ち

チアゾリジン誘導体 96

て

鉄過剰 36
デヒドロエピアンドロステロン 45

と

糖尿病 12,57,62,120
トランスアミナーゼ値 54

な

内分泌異常 45

ね

年齢分布 2

ひ

ビグアナイド 98
ビタミンE 105

肥満 6, 62, 110

ふ

不安症状 48

へ

ヘマクローマトーシス 70

ほ

飽和脂肪酸 10

ま

慢性肝疾患 8

慢性腎臓病 34, 122

み

脈波伝播速度 34

め

メタボリックシンドローム 18, 26, 34, 57

ゆ

有病率 2

NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014

2014年4月20日 発行

編集・発行 一般財団法人日本消化器病学会
理事長 菅野健太郎
〒104-0061 東京都中央区銀座 8-9-13 K-18ビル 8階
電話 03-3573-4297
制作 株式会社 南江堂
〒113-8410 東京都文京区本郷三丁目42番6号
電話 (出版)03-3811-7236 (営業)03-3811-7239
印刷・製本 日経印刷株式会社

Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis
© The Japanese Society of Gastroenterology, 2014

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。
転載・複写の際にはあらかじめ許諾をお求めください。