

# 消化器疾患診療の最前線

## 4. 非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)診療の現況

国際医療福祉大学病院消化器内科

上席部長・教授

旭川医科大学臨床消化器・肝臓学診療連携講座

客員教授

大竹孝明

### 要旨

一部の特殊な症例を除いて、ほとんどの脂肪肝は常習性の飲酒によるアルコール性脂肪肝か肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常を背景に発症してくる非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease)のどちらかである。これまで肝硬変・肝癌発症の原因の9割がB型・C型ウイルス性肝炎であったが、これら肝炎の抗ウイルス療法の進歩によって、今後はNAFLDの一病型である非アルコール性脂肪性肝炎(NASH: non-alcoholic steatohepatitis)が原因の非B非C型肝炎・肝癌の比率が増加してくることが考えられる。日常診療においてNASH症例を的確に診断し、上手くマネジメントし、ケアすることが求められる。しかし、その診断およびハイリスク群の予測は容易ではない。本稿では内科実地診療に役立つNAFLD/NASHの病理、疫学、病態メカニズム、診断、治療の最新知見をレビューする。

### 概念・病理・疫学

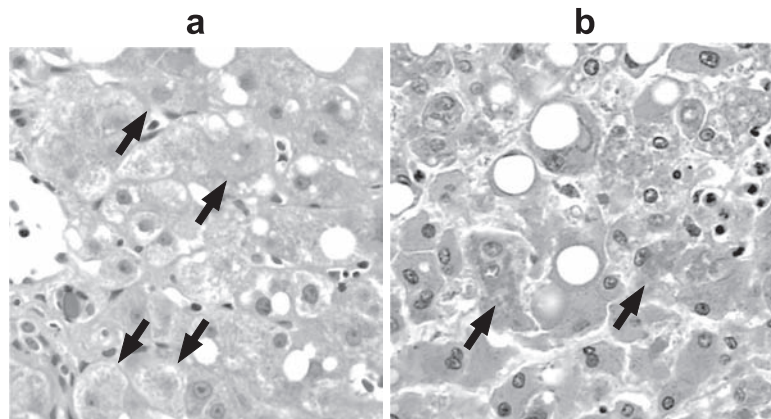
NAFLDは肝内脂肪沈着を来す疾患で、一般的にはエタノール換算で20g/日超の飲酒を伴わないものを指す。NAFLDは肝内の脂肪沈着のみである非アルコール性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver; NAFL)とそれに炎症・変性を伴い肝硬変・肝癌に

進展し得るNASHに分けられる。NAFLDは独立した疾患概念というよりはインスリン抵抗性を基盤としたメタボリック症候群の肝臓における表現型である。よってほとんど症例が肥満、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧、高尿酸血症等の生活習慣病のいくつかを現在または過去に合併している。そもそもNAFLDが注目されるようになったきっかけは、1980年にLudwigによって飲酒歴のない患者にアルコール性脂肪肝炎類似の組織像が認められたことの報告に始まる<sup>1)</sup>。わが国の成人のNAFLDの頻度は10~30%で、NASHが1~3%と推定されている<sup>2)</sup>。健診データでは、ライフスタイルの西洋化、活動性の低下にともなって他の生活習慣病と同様に脂肪肝も年々増加している。

2011年に日本肝臓学会が行った肝硬変成因の全国調査ではB型12%、C型61%に対し、非B非C型は26%であった。非B非C型のうち55%がアルコール性肝硬変で、14.5%がNASH肝硬変であった。これは過去の全国調査のデータと比べて徐々に増加している傾向にある<sup>3)</sup>。女性では年齢とともにNAFLDの頻度が増加している。これは閉経によるホルモンバランスの変化などが原因と考えられている。非B非C型肝炎硬変において男性のNASH肝硬変の頻度は9.5%であるのに対し、女性の頻度は24%と多い<sup>3)</sup>。

### 病理組織像

脂肪肝の病理学的定義は肝小葉内の1/3以上の肝細胞に脂肪化が認められることであったが、KleinerらによるNAFLD activity score (NAS)では5%以上の脂肪化でも脂肪肝の所見となっている<sup>4)</sup>。NAFLDの脂肪肝はミトコンドリア機能障害時にみられる小滴脂肪化ではなく、大滴脂肪化である。核は脂肪滴に押されて偏在している。炎症細胞浸潤はないか軽度のNAFLと、さらに高度の炎症細胞浸潤および肝細胞の風船様変性(ballooning degeneration)、Mallory-Denk体の出現、線維化等の所見を伴うNASHに分類される<sup>5)</sup>。肝細胞の風船様変性とは脂肪化なしに胞体が腫大している状態である(図a)。Mallory-Denk体は肝細胞の胞体内の好酸体として



図： 肝細胞の風船様変性 (HE染色、x400)

Mallory-Denk体 (HE染色、x400)

観察される(図b)。特に肝細胞の風船様変性の有無がNAFL/NASH鑑別の重要な所見であるが、今のところ明確な基準はなく、病理医によって判断が分かれる場合もある。NASHの線維化はアルコール性肝障害の線維化と同様に中心静脈領域のZone 3から始まる(傍中心線維化[pericentral fibrosis])。また、肝細胞の周囲に線維が密につく傍細胞線維化(pericellular fibrosis)も特徴である。

### 病態メカニズム

習慣性の過食・肥満・インスリン抵抗性によって脂肪肝が発症する。肝細胞内に中性脂肪が蓄積するメカニズムとしては脂肪酸代謝が重要である。過食による食事性の脂肪酸の増加、肥満による末梢脂肪組織から放出される脂肪酸の増加、肝細胞内でのde novo脂肪酸合成とミトコンドリア内での $\beta$ 酸化による脂肪酸消費のアンバランスにより肝細胞内での脂肪酸が増加し、中性脂肪として貯蔵され大滴性の脂肪滴が肝細胞内に形成される。肝脂肪化が1st hitとなり、さらに脂肪酸の脂肪毒性<sup>6)</sup>、肝内酸化ストレス、アディポカイン分泌異常<sup>7)</sup>、腸内細菌叢の変化<sup>8)</sup>、自然免疫系の活性化、肝内鉄過剰<sup>9)</sup>等の2nd hitが加わりNASHへ進展していくというTwo hit theoryがDay等によって提唱したが<sup>10)</sup>、最近ではNASHへ進展するような症例は初期の段階から複数の因子が関与しているというMultiple parallel hypothesisが主流となっている<sup>11)</sup>。

### 診断

NASH/NAFLD診断には病理診断が不可欠で、肝生検による診断がゴールドスタンダードであるが、すべての症例に肝生検を施行することは現実的に不可能である。脂肪肝の存在診断は腹部超音波検査での肝実質高エコー、肝腎コントラスト陽性、深部減衰等の所見で容易に診断が付く。単純CTの肝実質densityの肝脾比0.8以下は脂肪化が肝小葉内の1/3以上の典型的脂肪肝に相当する。最近ではVibration-Controlled Transient Elastography (VCTE, Fi-

broScan<sup>®</sup>)に付随するControlled Attenuation Parameter (CAP)機能によってさらに高感度に定量化が行われるようになってきている。一方、NAFLDに関する特異的な血清診断マーカーはなく、病歴と病理組織所見が診断の決め手になることに変わりはない。線維化マーカーとしては血小板値、IV型コラーゲン7S等のこれまでの肝線維化ステージ予測指標も有用である。血小板数はC型肝炎ほどではないが、血小板数が肝線維化進展と相関すると考えられる。C型肝炎で血小板数15万/mm<sup>3</sup>は線維化ステージF2の目安であるが、NASH/NAFLDにおいては血小板15万/mm<sup>3</sup>はさらに進行している可能性が高い。BAAT score, HAIR score, NAFLD fibrosis score<sup>12)</sup>, BARD score, FIB-4 index<sup>13)</sup>, NAFIC score<sup>14)</sup>などのスコアリングシステムが、低コスト・非侵襲的なNASH/NAFLDの存在診断、鑑別診断、線維化ステージ予測に利用されている(表)。また、FibroScan<sup>®</sup><sup>15)</sup>、Virtual Touch Tissue Quantification (VTQ)、MR Elastography等の専用診断機器を用いて線維化ステージ予測が行われている。

### 治療

NASH/NAFLDの治療の原則は食事療法・運動療法である。自己管理の必要性・重要性を意識付けさせることから始まる。しかし、多忙な中高年、すでに運動機能の低下している高齢者に十分な食事療法・運動療法を行うことは容易でない。NASH/NAFLD患者の心理面、生活行動パターンを把握して、根気よく指導することが必要である。薬物治療としては糖尿病治療薬でインスリン抵抗性改善薬のピオグリタゾン<sup>16)</sup>、降圧剤のアンジオテンシンII受容体拮抗薬<sup>17)</sup>。抗コレステロール薬のスタチン、エゼチミブの有用性が報告されている。合併する耐糖能異常、高血圧症、脂質代謝異常の程度に合わせて使用する。現在、胆汁酸をリガンドとする核内オーファン受容体Farnesoid X receptor (FXR)が糖脂質代謝に関与することが判っている。そのアゴニストの臨床試験が進行中で今後の結果に期待される。BMI 35以上

表：NASH/NAFLD診断のためのスコアリングシステム

肝線維化評価指数	評価項目と計算式またはスコア
NAFIC score	フェリチン $\geq$ 200 ng/mL(女性)、300 ng/mL(男性)(=1点) 空腹時インスリン $\geq$ 10 $\mu$ U/mL(=1点) IV型コラーゲン7S $\geq$ 5.0 ng/mL(=2点) 合計0~4点
AAR	AST/ALT
Forns Index	$7.811 - 3.131 \cdot \ln(\text{血小板}) + 0.781 \cdot \ln(\gamma\text{-GTP}) + 3.467 \cdot \ln(\text{年齢}) - 0.014 \cdot (\text{総コレステロール})$
APRI	$(\text{AST}/\text{基準値上限}/\text{血小板}[10^3/\mu\text{l}]) \times 100$
HALT-C Index	HALT-C Index = $\exp(\log \text{odds}) / (1 + \exp(\log \text{odds}))$ $\log \text{odds} = -5.56 - 0.0089 \times \text{血小板}(10^3/\mu\text{l}) + 1.26 \times \text{AST}/\text{ALT} + 5.27 \times \text{INR}$
NAFLD fibrosis score	$-1.675 + 0.037 \times \text{年齢} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{IFG}/\text{DM}(\text{有} = 1, \text{無} = 0) + 0.99 \times \text{AAR} - 0.013 \times \text{PLT}(\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{ALB}(\text{g}/\text{dL})$
FIB-4	$(\text{年齢}) \times (\text{AST}) / (\text{血小板}[10^3/\mu\text{l}] \times (\text{ALT})^{1/2})$

の病的な高度肥満患者に対しては外科治療が保険適応となっており、一部の施設で診療が開始されている。

#### 参考文献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul;55(7):434-8.
- 2) Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol.* 2003;38(10):954-61.
- 3) Suzuki Y, Ohtake T, Nishiguchi S, Hashimoto E, Aoyagi Y, Onji M, Kohgo Y; Japan Non-B, Non-C Liver Cirrhosis Study Group. Survey of non-B, non-C liver cirrhosis in Japan. *Hepatol Res.* 2013 Oct;43(10):1020-31.
- 4) Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005 Jun;41(6):1313-21.
- 5) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999 Jun;116(6):1413-9.
- 6) Gentile CL, Pagliassotti MJ. The role of fatty acids in the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J Nutr Biochem* 2008; 19: 567-576.
- 7) Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 2004; 40: 46-54.
- 8) Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;7(12):691-701.
- 9) Nelson JE, Wilson L, Brunt EM, Yeh MM, Kleiner DE, Unalp-Arida A, Kowdley KV. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Relationship between the pattern of hepatic iron deposition and histological severity in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011; 53: 448-457.
- 10) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-845.
- 11) Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846.
- 12) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, Enders F, Saksena S, Burt AD, Bida JP, Lindor K, Sanderson SO, Lenzi M, Adams LA, Kench J, Therneau TM, Day CP. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology.* 2007 Apr;45(4):846-54.
- 13) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol.* 2012 Jan 5;12:2. doi: 10.1186/1471-230X-12-2.
- 14) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). 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 Feb;46(2):257-68.
- 15) Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 40: 371-378. 2008.
- 16) Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1383-90.
- 17) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2004 Nov;40(5):1222-5.