

プライマリ・ケアレクチャー  
2022年4月21日

# NAFLD/NASH

北海道立羽幌病院  
佐々尾 航

1



2

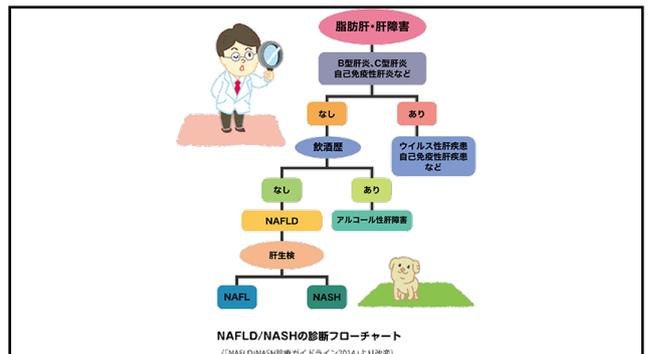
## NAFLDの概念と定義

- NAFLD (Non-alcoholic Fatty Liver Disease)  
非アルコール性脂肪性肝疾患  
ナッフルディー・ナッフルド・・・読み方は人それぞれ

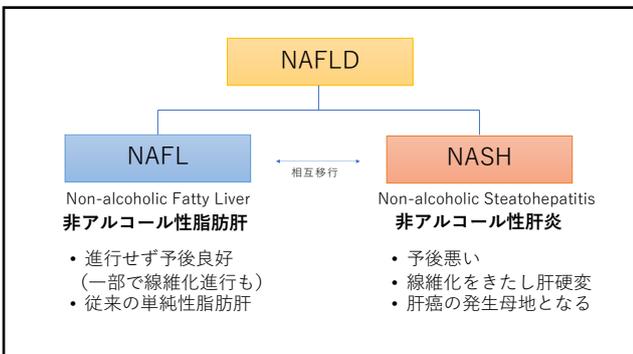
**【定義】**

- 組織診断で脂肪肝
- (NASH肝硬変では特徴が消失する (burned-out NASH) )
- 肝臓の脂肪沈着が5%以上
- ほかの脂肪肝の原因が除外されていること  
(アルコール、薬剤性、妊娠脂肪肝、ライ症候群など)

3



4



5

## 非アルコール性のアルコール量

1日あたりエタノール換算

男性	女性
30g	20g

非アルコール性  
=アルコールフリーではない

男性1日 **30g** 未満

女性1日 **20g** 未満

6

### 純アルコール量を計算してみよう

**計算式**  

$$\text{アルコール度数} \div 100 \times \text{飲んだ量 (ml)} \times 0.8$$
 1日の適量は20g

度数	5%	12%	15%	9%
適度な飲酒量	500ml	200ml	180ml	350ml
純アルコール量	20g	19.2g	21.6g	25.2g

ビール、ワイン、日本酒、ストロング系チューハイ

・ 計算式自体は簡単ですが、ざっとこの程度の量と覚えましょう

7

### 飲酒量の問診のときに・・・

俺は1日水割り3杯だ〜！

薄め方はわからないので、  
**なんのお酒・サイズのボトルが  
 何日で無くなりますか？**

25%の4Lのボトルが1週間だと、  
 $25 \div 100 \times 4000 \text{ml} \times 0.8 = 800\text{g}$   
 これを1週間なので、  
 $800 \div 7 = 114\text{g/日}$ になります

8

### NAFLDの臨床経過

NAFLD/NASHでは、大腸癌と女性の乳癌の発生頻度が増加

NASHの予後は心血管疾患が関連  
 肝硬変の予後は肝癌・肝不全

NAFLDの有病率は20%  
 (健診受診の30%前後)  
 適正飲酒で可逆的

正常 → NAFL → NASH → 肝硬変 → 肝がん

NASHはNAFLDの10~20%  
 NASHのうち5~20%は肝硬変へ  
 NASH肝硬変は2~3%/年で発癌

12

### NAFLDの人はどのくらいいるのか？

・ 有病率

- NAFLD：検診受診者の29.7~32.2%  
 男32.2~41.0% 女8.7~17.7%
- NASH：3.0%
- 小児NAFLD：4.4~4.5%
- 非肥満者NAFLD：15%

男性は中年層、女性は高齢層に多い傾向です

性別、年齢別にみたNAFLDの頻度

13

### NASH/NAFLDの要因：遺伝的素因

PNPLA3遺伝子多型

- ゲノムワイド解析により解明されつつある
- 日本人の20%に存在
- 実臨床では利用できない
- 非肥満の方のNAFLDは、この影響があると思われる

14

### NASH/NAFLDの要因：環境素因①

- 肥満  
 内臓脂肪量と肝細胞内脂肪量は正の相関
- インスリン抵抗性の増悪
- メタボリックシンドローム  
 2型糖尿病、脂質異常症、高血圧症

first hit: 正常肝 → 脂肪肝 (Simple steatosis)  
 second hit: 脂肪肝 → NASH → 肝硬変・癌 (Liver cirrhosis, Liver cancer)

遺伝的素因  
 過食・運動不足(肥満)  
 インスリン抵抗性

環境素因  
 糖化ストレス・飲酒  
 Lipotoxicity【脂肪による毒性】  
 炎症性サイトカイン  
 レニン・アンジオテンシン系の亢進  
 インスリン抵抗性

Two-hit theory  
 Day CP, et al. Gastroenterology 2004; 126: 460-468

15

### NASH/NAFLDの要因：環境素因②

- 性腺機能低下症  
テストステロン低下→NAFLDリスク増加  
\*補充でNAFLDの改善は明らかではない
- 副腎からのDHEA分泌低下  
NAFLDの線維化進展例で低下している
- 多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS)  
インスリン抵抗性と肥満を高率に合併し、NAFLDも合併する
- 下垂体機能低下症
- 甲状腺機能低下症
- 乾癬

16

### NASH/NAFLDの診断

線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ  
(一次スクリーニング)

↓

線維化進展例の診断  
(二次スクリーニング)

17

### 線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ (一次スクリーニング)

健康診断, 人間ドックなど  
脂肪肝を指摘

医療機関に定期受診あり  
代謝性の危険要因を有する症例  
(肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧など)

肝逸脱酵素 / 腹部超音波検査  
で検査所見異常

なし → 経過観察

あり

肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値\*
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)]\*<sup>2</sup> などで線維化の存在の疑いあり  
FIB-4 index 1.3以上\*<sup>3</sup>, NAFLD fibrosis score (NFS) -1.455以上
- 血小板数 20万/mm<sup>3</sup>未満

NAFLD/NASHガイドライン2020 (日本消化器病学会)

18

### 線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ (一次スクリーニング)

健康診断, 人間ドックなど  
脂肪肝を指摘

肝逸脱酵素 / 腹部超音波検査  
で検査所見異常

腹部超音波検査による所見

肝腎コントラスト陽性      脈管不明瞭      深部エコー減衰

肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値\*
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)]\*<sup>2</sup> などで線維化の存在の疑いあり  
FIB-4 index 1.3以上\*<sup>3</sup>, NAFLD fibrosis score (NFS) -1.455以上
- 血小板数 20万/mm<sup>3</sup>未満

NAFLD/NASHガイドライン2020 (日本消化器病学会)

19

### 線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ (一次スクリーニング)

健康診断, 人間ドックなど  
脂肪肝を指摘

医療機関に定期受診あり  
代謝性の危険要因を有する症例  
(肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧など)

肝逸脱酵素 / 腹部超音波検査  
で検査所見異常

なし → 経過観察

あり

肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値\*
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)]\*<sup>2</sup> などで線維化の存在の疑いあり  
FIB-4 index 1.3以上\*<sup>3</sup>, NAFLD fibrosis score (NFS) -1.455以上
- 血小板数 20万/mm<sup>3</sup>未満

NAFLD/NASHガイドライン2020 (日本消化器病学会)

20

### 線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ (一次スクリーニング)

肝臓の線維化の可能性を評価

- 線維化マーカー高値\*
- スコアリングシステム [FIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS)]\*<sup>2</sup> などで線維化の存在の疑いあり  
FIB-4 index 1.3以上\*<sup>3</sup>, NAFLD fibrosis score (NFS) -1.455以上
- 血小板数 20万/mm<sup>3</sup>未満

確定診断は肝生検だが、侵襲度が極めて高いので、  
いかに簡便にかつ侵襲が少なく線維化進行例を拾い上げるかが重要

NAFLD/NASHガイドライン2020 (日本消化器病学会)

21

線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ（一次スクリーニング）

- 線維化マーカー高値  
ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sが従来有用  
近年では以下が保険適用（上記含め同時は不可）
  - Mac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体（M2BPGi）  
肝生検との一致率高く既存のマーカーより高い診断能  
線維化に伴って特異的に増加する糖鎖結合蛋白を用いて測定
  - オートタキシン（ATX）  
肝線維化の初期段階から病態を把握できる  
肝臓の類洞内皮細胞で代謝されるためクリアランス低下で上昇

22

線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ（一次スクリーニング）

- スコアリングシステム  
**Fibrosis-4 (FIB-4) Index**  
 $(\text{年齢} \times \text{AST}) / (\text{血小板}(10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT}})$   
一般的な医療機関でも実施する検査値で計算可能  
\*FIB-4 Indexは、高齢者やアルコール性肝障害でも上昇しやすい

低 値：1.3以下	肝疾患による線維化の進行リスクは低い。経過観察。
中間値：1.3~2.67	線維化が進行している可能性あり。念のためお近くの病院で詳しい検査を受けることを推奨します。
高 値：2.67以上	4~8割が肝硬変。または肝硬変に近い状態まで線維化が進行している可能性あり。お近くの病院にご相談ください。

23

線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ（一次スクリーニング）

- スコアリングシステム  
**NAFLD fibrosis score (NFS)**  
 $-1.675 + 0.037 \times \text{年齢} + 0.094 \times \text{BMI} + 1.13 \times \text{IFG/DM}(\text{yes}=1, \text{no}=0) + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板}(10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{Alb}$

低 値：-1.455未満	肝疾患による線維化の進行リスクは低い。経過観察。
中間値：-1.455~0.675	線維化が進行している可能性あり。念のためお近くの病院で詳しい検査を受けることを推奨します。
高 値：0.675超過	肝硬変、または肝硬変に近い状態まで線維化が進行している可能性あり。お近くの病院にご相談ください。

24

線維化進展の可能性がある症例の拾い上げ（一次スクリーニング）

- 血小板20万未満  
血小板は肝線維化と負の相関関係  
血小板産生量の減少  
肝細胞消失によるTPO産生低下  
血小板破壊の亢進  
門脈圧亢進による脾機能亢進

線維化の程度	軽度 (F1)	中度 (F2)	重度 (F3)	肝硬変 (F4)
血小板数	約18万	約15万	約13万	約10万以下
1年間の脾定着がん率	0.5%	1~2%	3~5%	7~8%
10年間の脾定着がん率	5%未満	15%	30%	70%

25

外来で出会う症例

- 45歳 男性
- 職場の健康診断で肝機能障害と脂質異常を指摘され受診  
AST 75, ALT 82, Plt 25万,  $\gamma$ GTP 88, TC 240, LDL152, TG 206
- 身長 167cm, 体重 87Kg 腹囲 100cm

外来にこのような方が受診したら・・・

- 飲酒歴の確認
- ほかの肝疾患の否定
- 画像検査
- スコアリング

26

本症例をスコアリング 肝臓検査.com <https://kanzo-kensa.com>

**FIB-4 Indexの計算**

FIB-4 Index = (年齢 × AST) / (血小板 × √ALT)

年齢: 45  
AST: 75  
血小板: 25  
ALT: 82

計算結果: **1.49**

**NFSの計算**

NAFLD fibrosis score =

年齢: 45  
BMI: 31.2  
AST: 75  
ALT: 82  
血小板: 25  
アルブミン: 4.5

計算結果: **0.533**

計算結果が**1.3~2.67** 計算結果が**-1.455~0.675**  
=線維化の可能性あり

27



線維化進展例の診断 (二次スクリーニング)

エラストグラフィ



**ファイブロスキャン**  
プローブを患者さんの体に当てること、数分で肝臓の固さや脂肪の程度を測定することが可能な検査です。  
体を震わせることのない検査のため、出血の心配がありません。

**MRIエラストグラフィ**  
胸に当てたプラスチック板により、肝臓に振動を与え、MRIでその振動の速さを測定することにより、数十分で肝臓の固さや脂肪の程度を測定することが可能な検査です。

東京大学医学部附属病院内科肝臓病センター <https://www.hopk.jp/ja/patient/nash.html>

- ファイブロスキャン (200点)
- MRI撮影 肝エラストグラフィ加算 (600点)

34

線維化進展例の診断 (二次スクリーニング)

ファイブロスキャン

**肝臓の硬さ (VCTE)**

- 肝臓の硬さの度合いを測定
- 肝疾患進展度や肝硬変の検査として有用



結果は kPa で表示 (キロパスカル)

**肝臓の脂肪量 (CAP)**

- 肝臓内の脂肪量の度合いを測定
- 脂肪肝の検査として有用



結果は dB/m で表示 (デシベルメートル)

肝硬変検査 (VCTE)				肝脂肪量検査 (CAP)			
F0-F1	F2	F3	F4	S0	S1	S2	S3
正常	中等度線維化	高度線維化	肝硬変	正常	軽度脂肪化	中等度脂肪化	高度脂肪化

35

線維化進展例の診断 (二次スクリーニング)

肝生検

- 病理診断が確定診断であるので、本来必須の検査である
- 欧州のガイドラインでは、スコアリングシステムで線維化例は肝生検を実施し、最終診断を行うこととなっている
- ただし、侵襲度が高い検査であり、現在は他疾患との鑑別が必要な場合や線維化の進行が予想される場合の推奨とされる

36

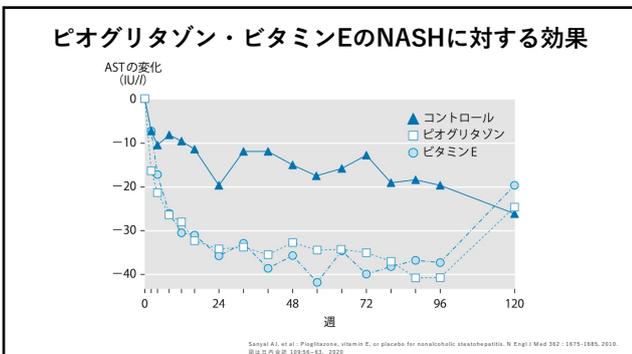
**NASH/NAFLDの治療**

Q: NAFLDの治療において、血清学的・組織学的改善についてエビデンスのあるものはどれか

- 食事・運動療法
- チアゾリジン
- ピグアナイド
- ウルソデオキシコール酸
- ビタミンE

答え: b,e

37



38

**NASH/NAFLDの治療 ①減量**

- 減量
  - 体重の**5%**でQOLが改善
  - 体重の**7%**で病理所見の軽減、スコアの改善
  - 体重の**10%**で肝線維化の改善

Tapper EB, et al. Hepatology 2016; 63: 1184-1189  
Ponirat K, et al. Hepatology 2010; 51: 121-129  
Vilar-Gomez E, et al. Gastroenterology 2015; 149: 367-378

- \*日本人では検証されていない
- \*目標達成率は10~30%と低い点が課題
- \*カロリー制限、果糖摂取是正、有酸素運動は有用 (組織学的変化は明らかではないものもある)

39

### NASH/NAFLDの治療 ②薬剤 (ビタミンE)

NASH：フリーラジカル産生が亢進→体内で活性酸素が増加  
 ビタミンE=脂質・蛋白質の酸化を抑制

- \* 米国は基礎疾患のないNASHに推奨、本邦ではなくても推奨
- \* NASHに対して保険適用になっていない
- \* 長期服用の問題点  
 脳出血、前立腺癌、心不全などの心疾患が増加する？

40

### NASH/NAFLDの治療 ②薬剤 (DM+NASH)

薬剤	推奨度	エビデンスレベル	血液検査改善	組織学的改善
ピオグリタゾン	◎	A	○	○
ピグアナイド	×	B	×	×
GLP-1作動薬	○	C	○	△
SGLT2阻害薬	○	C	○	○
DPP-IV阻害薬	?	?	?	?

\*ピグアナイドはDMを合併しない場合に効果は期待できないため、特異的な治療としては投与しない  
 \*GLP-1作動薬のうち組織学的改善を認めるのは、GLではラグルグチド（ビクトーザ）のみ  
 昨年NEJMでセマグルチド（オゼンピック）の有効性の報告あり  
 \*SGLT2は少数例の検討しかない、また比較的短期間の検討が多いため長期的な効果は不明だが有用かも  
 \*DPP-IVはRCT、メタアナリシス種々あるが結果はまちまちであり一定の結論に達しない

41

### NASH/NAFLDの治療 ②薬剤 (脂質異常+NASH)

薬剤	推奨度	エビデンスレベル	血液検査改善	組織学的改善
HMG-CoA還元酵素阻害薬	○	C	○	?
エゼチミブ	?	?	?	?

\*スタチンは質の高い研究は少ない（NAFLDの診断がCT、治療前後の組織確認なし、併用薬）  
 \*エゼチミブは当初効果があるとの報告が相次いだ、2014年のRCTでは組織は改善するが血液検査は改善しない、2015年には血液検査、肝組織ともに改善しないとの報告がなされ、一定の結論に至らないと判断されている。

42

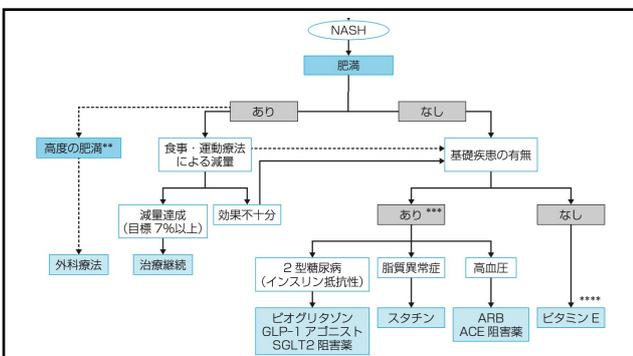
### NASH/NAFLDの治療 ②薬剤 (HT+NASH)

- NASHの70%が高血圧を合併する
- NASH発症には肝星細胞活性化による炎症、線維化の進展が関与
- 肝星細胞にアンジオテンシンIIの受容体があり、そこにアンジオテンシンが結合することで活性化される

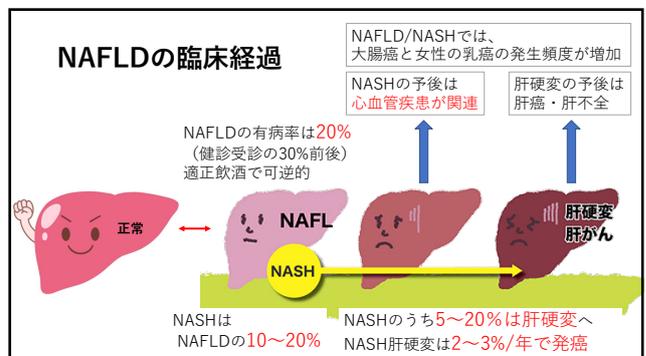
薬剤	推奨度	エビデンスレベル	血液検査改善	組織学的改善
ACEi/ARB	○	C	○	○

\*ACEiではエナラプリル、ARBではロサルタンとテルミサルタン

43



44



45

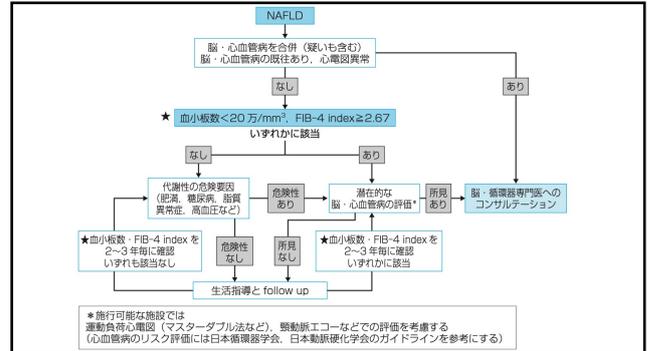
### NASH/NAFLDのフォローアップ①

	肝関連死亡率	全死亡率
NAFLD	0.77人/年	15.44人/年
NASH	11.77人/年	25.56人/年

Younossi ZM, et al. Hepatology 2016; 64: 73-84

- NASHの肝硬変では肝関連死亡率が多くなるが、NAFLDでは心血管イベントのリスクも増加することや、他臓器癌など非肝関連疾患も考慮しておくことが望ましい

46



47

### NASH/NAFLDのフォローアップ②

肝細胞癌のサーベイランス

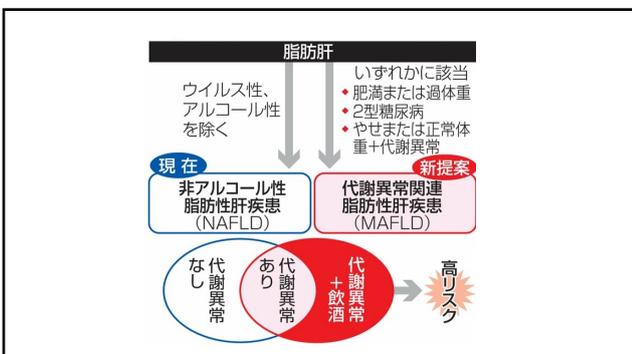
- 発癌率
  - NAFLD : 年率約0.04% Younossi ZM, et al. Hepatology 2016; 64: 73-84
  - NASH-LC : 年率約2~3% Tokushige K, et al. J Gastroenterol 2016; 51: 586-596
- サーベイランスの頻度
  - 明確なエビデンスはない
  - 肝線維化進行例に、少なくとも年2回のスクリーニング
  - 日本の肝癌診療ガイドラインに準じる（6ヶ月に1度 画像評価と腫瘍マーカー測定）
  - NAFLD/NASH発癌はPIVKA-II陽性率が高い

48

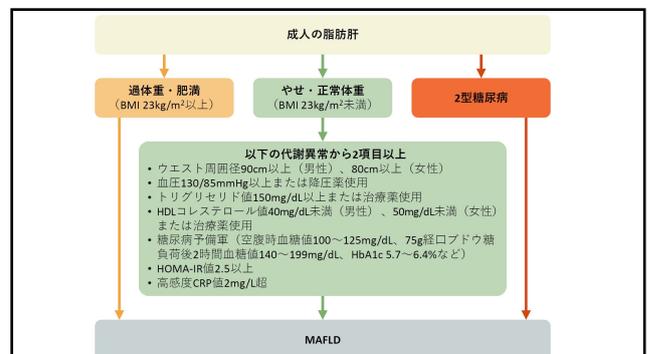
### MAFLD

- 2020年4月に世界の肝臓専門医（22か国32名）により提唱
- Eslam M, et al. Journal of Hepatology 2020; 73: 202-209
- Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (代謝異常関連肝疾患)
- NAFLDに代わる新しい疾患概念
- NAFLD/NASHが、「除外診断」となっているが、ウイルス性肝疾患やアルコール飲酒者でも脂肪肝を認めること脂肪肝は代謝異常が重要だが、現基準ではその有無を問わない
- MAFLDは飲酒やウイルスなどから独立した概念
  - 例) MAFLD+HBV、MAFLD+ASH
- 今後日本においても議論されるものと思われる

49



50



51

**まとめ**

- NAFLD/NASHは日常診療でよく出会う  
→ 全例でこまめなフォローを行うことは難しい
- 最重要は、線維化進展例を拾い上げること  
→ 疑う症例には**最初に線維化の評価**を行う
- 線維化を疑う場合や兆候があるときはこまめにフォロー  
→ 線維化初期は、**肝関連死よりも心血管関連死が重要**  
線維化進行例は、**年2回のスクリーニング**
- NAFLDからMAFLDへ  
→ 成因を問わない「**代謝異常関連肝疾患**」の概念へ移行