

「肝臓内科レター第36号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

明けましておめでとうございます。先生方の益々のご健勝をお祈りしますとともに、今年も何卒よろしくお願ひ申し上げます。今月も先月に引き続き、非アルコール性脂肪性肝炎・肝疾患（NASH・NAFLD）についてお伝えします。

＜飯塚病院でのNAFL/NASH診断例からわかること－Fib-4indexの重要性＞

前号でお伝えしたように、非アルコール性脂肪性肝炎NASHの疾患概念は、Ludwigの発表から20年以上経過した後、2001～2002年ごろまでに日本の肝臓専門医の中に浸透しました。

NASHを診断・評価する目的での肝生検は、飯塚病院肝臓内科では2003年1月から始まっており、2017年11月末までで、67例施行されていきました。67例のうち、治験などでの同一症例の複数回生検を除くと症例数は64例でした。さらに、HBVキャリア、HCV除去後、乳癌術後症例（治療薬のタモキシフェンは高頻度に薬剤性の脂肪性肝炎を来します）を除外すると、純粋にNASHの診断目的に施行されたものは52例で、このうち39例がNASHでした。ただし、病理の先生方はNASHと断定されることが少なく「steatohepatitis suggestive（脂肪性肝炎が示唆される）」と言った表現で記載されることが多いため、この52例の診断は日本肝臓学会編「NASH・NAFLD診療ガイド2015」の病理アトラスを参考に、「風船様変性（ballooning）」の有無を、私が独断で判定したもので

す。中には、病理医と診断が食い違う（風船様変性の有無の判断が異なる）ものも数例ありました。

限られた症例数でも分かることはあるもので、NASHとNAFL例を比較すると、AST/ALT、血小板ではNAFLとNASHで有意差がないのは、従来言われていたとおりで、このため診断に肝生検が必要とされているわけですが、Fib-4indexを比較すると統計学的な有意差が認められました。

Fib-4indexについては、「肝臓内科レター第29号」で、B型肝炎の核酸アナログ投与例の発癌解析の際に触れましたが、計算式は「年齢(歳)×AST(IU/L)

飯塚病院でのNASH/NAFL組織診断症例の比較

	NAFL(13例)	NASH(39例)	P値
男性:女性	7:6	8:31	NS
平均年齢(mean±SD)	51.9±10.9	59.1±12.7	NS
平均観察期間(mean±SD,年)	7.4±5.1	6.4±4.0	NS
糖尿病	1(7.7%)	14(35.9%)	NS
高血圧	4(30.8%)	21(53.8%)	NS
BMI(mean±SD)	27.0±2.7	26.9±4.2	NS
血小板数(mean±SD)	22.8±3.3	20.1±7.6	NS
AST(mean±SD)	54.1±15.2	78.8±38.5	NS
ALT(mean±SD)	93.6±40.9	106.8±68.1	NS
FIB-4index(mean±SD)	1.40±0.61	2.90±1.68	P<0.01
肝線維化Stage(0/1/2/3/4)	5/7/0/0/0	2/13/13/7/4	-
肝発癌	0	3	-
肝癌以外の死亡	0	2	-
肝癌以外の発癌	2	6	NS

統計はχ²乗検定もしくはunpaired t-testによる

/血小板数(10⁹/L)×√ALT(IU/L)」で、肝疾患の種類を問わず肝線維化と良好な相関を示すことが知られており、簡便な非侵襲的な線維化評価としてすぐれた指標です。NASH診断におけるFib-4 indexの有用性は、すでに2009年に海外から報告されており、Fib-4 indexが2.67以上であれば80%の陽性的中率(NASHである確率が80%)、

1.3 以下であれば 90%の陰性的中率 (NASH でない確率が 90%) とされています (Clin Gastroenterol Hepatol 7;1104-1112:2009)。同様の結果は日本人においても確認されています (BMC Gastroenterol 12;2:2011)。

インターネット上には「NASH における FIB-4 index の計算」という HP があり、4 項目を入力すると数値を出してくれるようになっていきますので、ぜひご活用ください。

＜NAFLD 症例の予後を規定するのは NASH かどうかではなく肝線維化＞

我々の NAFL/NASH 診断例を見ると、肝発癌と肝癌以外での死亡例 (腹部大動脈瘤術後死と腹膜癌) は NASH 症例にのみ発生していました。Matteoni 分類も 132 例の予後から NASH の診断基準を決定したものです。これらの結果を見ると、一見 NASH と診断することは、予後不良例を見つけ出すことにつながりそうに見えます。しかしながら、欧米亜豪 7 カ国 (アジア代表はタイ国) の 1975~2005 年間での肝生検で診断された NAFLD619 例 (NASH284 例、NAFL335 例) の予後と病理学的所見を解析した、後ろ向きコホート研究 (Gastroenterology 149;389-397: 2015) では、新たな結果が報告されました。

観察期間中 619 例のうち 193 例が「死亡もしくは肝移植」となり、内訳は心血管疾患 74 例 (38.3%)、肝臓以外の癌 36 例 (18.7%)、肝硬変関連 15 例 (7.8%)、肝細胞癌 2 例 (1%)、肝不全での肝移植 1 例 (0.5%)、その他 (呼吸器疾患、自己免疫疾患、腎不全、事故死、など) 35 例 (18.1%)、不明 15 例 (7.8%) でした。肝疾患関連死につながる静脈瘤出血、腹水、脳症、肝癌、肝腎症候群などの「肝疾患関連イベント」は 26 例発生していました。これは NAFLD の特徴なのですが、肝疾患以外が非常に多いことに改めて驚かされます。

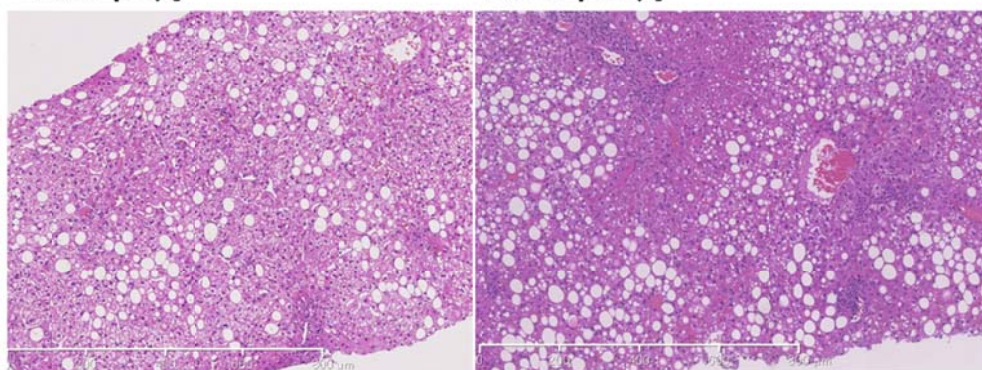
「死亡か肝移植」もしくは「肝疾患関連イベント」という 2 つのアウトカム発生に対して、肝生検の病理学的所見のうち、脂肪化・小葉内炎症・門脈域の炎症・風船様変性・肝線維化の 5 項目との相関が調べられました。そして、風船様変性・門脈域の炎症・肝線維化の 3 項目のそれぞれが 2 つのアウトカムと関連していましたが、複数の項目から真のリスク因子を割り出す多変量解析では、肝線維化以外は有意な因子に残らなかったのです。

さらに、「肝線維化がある症例」に絞って解析すると風船様変性の有無、つまり NAFL と NASH では予後には差がなく、つまり、NAFLD においては、予後を予想しようと思えば NASH かどうかに関わらず肝線維化の評価のみ行えば良い、という結論が導き出されたのです。

複数回生検で確認された NAFL から NASH への進行例

2004年4月

2014年11月



大滴性脂肪化と肝細胞淡明化。
炎症・線維化はほぼ認めない。

風船様変性・門脈域の炎症・線維化が出現している。

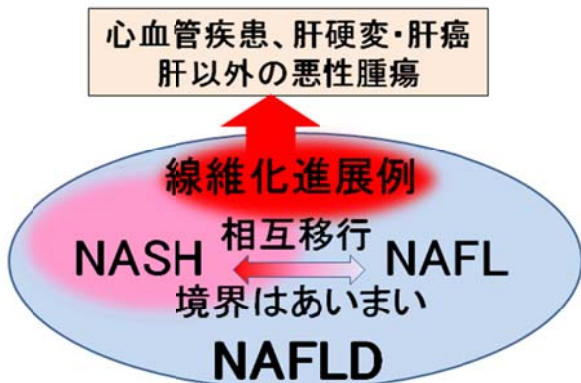
また、英国からの報告 (J Hepatol 62;1148-55:2015) で、2 回の肝生検 (間隔の中央値が 8 年) を施行された症例で NAFL から NASH に伸展した例が 12/27 例 (44%) もあったと報告されており、NAFL と NASH は別の疾患ではなく、進行性の病態の違う時点での所見を見ているだけ、と考えられるようになりました。飯塚病院の NAFL 症例の予後が良好なのは、単に線維化が進んでいない症例が多かったためと考えられます。

なお、肝以外の悪性腫瘍や心血管疾患などを含めた予後にも肝線維化が関与することの機序については、高インスリン血症や炎症などを含め、いろいろな研究が進んでいるようですので、いずれご紹介できたらと思います。

NASH でないのに線維化が起きるとはどういうことか? ということについては、生検の時点で NASH が寛解していたのでは、と考察されていました。つまり、NASH で炎症・線維化が起きたあとに寛解すると、組織上は線維化を伴う脂肪肝になるというわけです。このことは治療で改善した症例の肝生検結果で確認されています (NEJM 362;1675-85:2010)。

<脂肪肝では NASH 症例を探るのではなく、全例 NAFLD として扱い肝線維化を評価していく>

先見の明というべきか、すでに 1986 年には Schaffner が、NASH と非アルコール性脂肪肝 NAFL を合わせて、「非アルコール性脂肪性肝疾患 non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)」として一括して扱うように提唱していました (Prog Liver Dis 8;283-298:1986)。



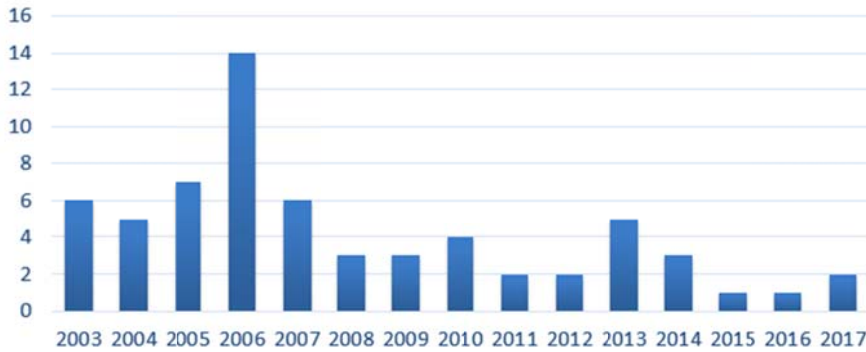
NAFLDの新たな概念図

2017 年 5 月号の日本消化器病学会雑誌では NAFLD/NASH の特集が生まれ、この中で東京女子医大の徳重克年教授は、前述の論文などの研究結果から「今後 NAFLD の分類・診断において、①NAFL から NASH への進展もあり、相互移行があること、②病理専門家でも NAFL と NASH を明確に区別できない症例が存在すること、③予後に最も関連するのは風船様変性より fibrosis grade (線維化進展度) であることより、無理に NASH と NAFLD を区別する必要はなく、NAFLD として統一して扱い、線維化の程度を重要視していくのとらえ方が広がっている。」としています (日消誌 114;819-25:2017)。

また、前述の肝線維化のみが NAFLD の予後因子と報告した多国籍グループは、320 例の肝生検例で同様のコホート研究を行い、観察中の総死亡+肝移植 41 人 (心血管疾患 13 人、肝硬変と合併症 10 人、肝移植 5 人、肝以外の癌 11 人、その他 2 人) の予後予測に、Fib-4index などの非侵襲的な計算式が有用であったと報告しています (Gastroenterology 145;782-9:2013)。

今回の話をまとめると、飲酒がない脂肪肝症例 (NAFLD) を見た場合は、NASH かどうかの診断が重要ではなく、予後予測のために FIB-4index などで線維化の評価を行い、線維化進展例は肝疾患のみならず、心血管系、肝以外の臓器の発癌なども含めて注意して

NASH/NAFL肝生検診断件数(飯塚病院肝臓内科)



いくべきということになります。これが、NASH から NAFLD へのいわばパラダイムシフトで、飯塚病院肝臓内科での NASH 肝生検数の年次推移も、2006 年がピークで以後は減少しています。

次回からは、NAFLD の病因・病態、治療などについて述べていきたいと思

□外来スケジュール 受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●