

[特 集]

NAFLD/NASHについて
～NAFLD/NASH診療ガイドライン2020を概説する

宮崎大学医学部 内科学講座 消化器内科学分野
宮崎大学医学部附属病院 肝疾患センター

永 田 賢 治

特集

NAFLD/NASHについて ～NAFLD/NASH診療ガイドライン2020を概説する

宮崎大学医学部 内科学講座 消化器内科学分野
宮崎大学医学部附属病院 肝疾患センター

永田 賢治

はじめに

日本の肝疾患による死亡は、年間約5万人に上ると推計されている。この多くが終末期の肝硬変、肝癌によるものであるが、これらは慢性肝疾患を基盤に発症する。慢性肝疾患の原因は多彩であり、主だったものでも、B型やC型のウイルス性肝疾患、アルコール性肝障害、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、自己免疫性肝炎などがある。近年、肝硬変や肝細胞癌の原因疾患として非ウイルス性の肝疾患の占める割合が増加しており、なかでもNASHの増加が注目されている。非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）を背景としてNASHは増加傾向であり、肝疾患診療の大きな課題である。

日本消化器病学会・日本肝臓学会合同のNAFLD/NASH診療ガイドラインは2020年に改訂され、その後も追補版が発行されている。今回これらをもとにNASH/NAFLDの知見について概説する。

脂肪性肝疾患の概念・定義の変遷

非アルコール性脂肪肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease；NAFLD）は非アルコール

性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver；NAFL）と非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis；NASH）からなり、遺伝的要因や環境要因によりNAFLがNASHに進行し、肝硬変や肝がんを発症すると考えられているが、アルコール性、非アルコール性の飲酒量に関するギャップの問題がある。非アルコール性の定義での飲酒量は、男性30g/日、女性20g/日以下であるが、これまでのアルコール性肝障害の定義での飲酒量は、男性60g/日、女性40g/日以下であり、飲酒量の診断ギャップが存在する。一方でアルコール性と診断される例でもメタボリックシンドロームの関与が問題となることもあり、オーバーラップする症例が問題となっていた。Eslamらは2020年に代謝関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated liver disease；MAFLD）という概念を提唱した。これは脂肪肝のある症例で、①BMI 25以上（日本を含むアジアでは23以上）、もしくは糖尿病または代謝障害のあるものをMAFLDと定義し、アルコール歴や他の肝疾患の有無は問わないとしている。MAFLDは心血管イベントリスクであるメタボリックな因子を伴う脂肪肝を拾い上げているのが特徴としてお

り肝臓のみならず身体全体の予後を意識した疾患定義と考えられている。

疫 学

NAFLD/NASHの有病率は全世界では20～40%，アジアでは12～30%であり，NASHの有病率は3～5%と報告されており，肥満人口の増加を背景にNAFLDの有病率は増加している。非肥満者におけるNAFLDの有病率は7～20%と報告されており，アジアでの有病率が高い傾向である。NAFLDからの肝発癌率は0.44/1000人・年と低率であるが肝病態の進展とともにリスクは上昇し，NASHでは5.29/1000人・年，肝硬変では0.45～22.6/1000人・年であると考えられている。NAFLDの死因では心血管疾患が最も多く，次いで肝外悪性腫瘍，肝癌を含む肝関連死亡が3番目である。また，NAFLD/NASHにおいて頻度の高い肝外悪性腫瘍は大腸癌，乳癌が報告されている。

病 態

NAFLDの発症・病態進展に関わる遺伝子として*PNPLA3*遺伝子多型が知られているが，近年のGWAS (genome-wide association study)，EWAS (exome-wide association study) によって*PNPLA3*以外にも複数の遺伝子多型がNAFLDの発症・病態進展に関わる事が示されてきており，*TM6SF2*，*GCKR*，*HSD17B13*，*MBOAT7*，*HSD17B13*などが報告されている。NAFLD/NASH発症の最も重要な因子は肥満であり，NAFLD/NASH患者の内臓脂肪量と肝細胞内脂肪量に正の相関が示されている。NAFLD/NASHの主な背景としてインスリン抵抗性の増悪，およびメタボ

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，高血圧症があり，なかでも2型糖尿病はNAFLD/NASHの発症・病態進展との関連性が強い。その他，年齢，遺伝的素因もNAFLD/NASHの発症及び進展に影響を及ぼす因子として重要である。NAFLD/NASH発症の病因・病態はtwo hit theoryが有名であるが，必ずしもすべての症例がNAFLDを経由しないことから“multiple parallel hits hypothesis”という概念が提唱されている。これは肝の脂肪化と炎症・線維化進展に関与する様々な要因が並行して肝臓に作用し，NASHを発症するという考え方である。肝臓と脂肪組織，腸管など他臓器との相互作用がNAFLD/NASHの病態進展に寄与しており，脂質の肝細胞への流入増加による酸化ストレス亢進，インスリン抵抗性増加，脂肪組織からのアディポサイトカイン分泌異常，腸管からのエンドトキシン流入などがあげられ，これらが同時進行的にNAFLD/NASH発症及び病態進展に関与している。NAFLD/NASHにおける肝線維化進展には様々な経路が関与していることが示唆されている。

肝線維化のメカニズムは肝星細胞や線維芽細胞の活性化によるコラーゲンの過剰な産生である。肝星細胞の活性化にはplatelet-derived growth factor (PDGF)，transforming growth factor β (TGF β) などの増殖因子のほか様々なケモカインやアディポカインなどが関与している。また，toll-like receptorを介した肝星細胞の活性化も重要な因子である。

加齢による筋肉量の減少および筋力低下をサルコペニアと称するが，サルコペニア

患者ではNAFLD/NASHのリスクが増加することが知られており、海外からの報告ではNAFLD/NASHにおけるサルコペニア合併率は20.8%から43.6%であり、線維化進展に伴い合併率は増加していた。しかし、サルコペニアの診断基準は国による違いがあり、日本肝臓学会のサルコペニア診断基準に基づいたNAFLD/NASHにおけるサルコペニアの割合や危険因子についての大規模な報告はない。

診 断

NAFLDと定義する飲酒量の上限としては、エタノール換算量で男性30g/日未満、女性20g/日未満と定義されている。欧州肝臓学会（EASL）で2016年に発表された診断基準も日本と同様であり、米国肝臓学会（AASLD）の2018年に改訂された診断では男性21drinks/週、女性14drinks/週（1drinkはエタノール10g）と定義されている。

NAFLDは組織学的にnon-alcoholic fatty liver (NAFL) とNASHに分類されるが、NAFLは肝細胞の5%以上に脂肪蓄積を認め、肝細胞障害がないものとされ、NASHは肝細胞の5%以上に脂肪蓄積を認め、肝細胞障害（肝細胞の風船様変性）および炎症を伴うものと定義される。NASHの病理所見として、大滴性脂肪変性、好中球を中心とした炎症細胞浸潤、肝細胞の風船様変性、Mallory-Denk体、巨大ミトコンドリア、好酸性壊死、線維化としてはpericellular fibrosis（肝細胞周囲の線維化）、perisinusoidal fibrosis（類洞に沿った線維化）が特徴的とされている。NASHの病理分類に関してはMatteoni分類、Brunt分類、NAFLD activity score (NAS),

「the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm」などが用いられている。

肥満や2型糖尿病は心血管系イベントだけでなく、非代償性肝硬変や肝癌を含む肝疾患関連イベントのハイリスクグループである。NAFLD/NASH症例の生命予後には肝臓の線維化が重要であり、肝硬変や肝癌に進行した症例の予後は不良で、肝線維化進行例を拾い上げて肝疾患関連イベントを経過観察することが消化器科の観点からは重要となる。肥満はインスリン抵抗性を基盤としたNAFLDの主要な危険因子である。2型糖尿病もNAFLDの危険因子であり、線維化進行や肝発癌に影響する。全症例のスクリーニングは信頼度の高い検査法が存在せず、有用な治療につながらない現時点では、費用対効果の面から推奨されていない。代謝性の危険因子を有する症例からNAFLDを拾い上げることが重要であるが、非侵襲的検査としてAASLD practice guidanceでは、Fibrosis-4 (FIB-4) indexとNAFLD fibrosis score (NFS) を推奨している。特にFIB-4 indexはAST, ALT, 血小板数と年齢で計算可能なスコアリング法であり、実地医家でも評価可能である。EASLの診療ガイドラインでは肥満や2型糖尿病に代表される代謝性の危険因子を有する症例に、腹部超音波検査と採血で肝機能検査を行い、肝機能検査の異常が確認された場合には専門家を紹介する。肝脂肪量の画像診断方法については超音波Bモードを推奨している。超音波以外にはTransient elastographyに搭載されているcontrolled attenuation parameter (CAP) 法やMRIによる脂肪定量法 (MR spectroscopy (MRS), MRI proton density fat

fraction (MRI-PDF))はその有用性が報告されている。しかしながら、現時点ではこの2つのモダリティを有していない施設が多く、超音波検査が推奨されている。

NAFLD/NASH患者の肝線維化進行度を評価するスコアリングシステムではFIB-4 index, NAFLD fibrosis score (NFS), AST to platelet ration index (APRI), BARD scoreの報告が多いが、64の論文、13,046人を解析したメタアナリシスの結果では、高度線維化を有するNAFLD患者の診断能はFIB-4 index, NFSがAPRI, BARD scoreに比べ高値であった。このためAASLD, EASLのガイドラインにおいても高度肝線維化症例の診断にFIB-4 index, NFSの使用を推奨している。FIB-4 indexは日常診療で測定可能な因子を組み合わせており、線維化進行症例の診断能も高い。

治療

食事・運動療法による体重減少はNAFLD/NASHの病態を改善させる。具体的な減量目標も明らかとなっており、5%の体重減少によってQOLの改善が得られる。さらに7%以上の体重減少によりNASHの肝脂肪化や炎症細胞浸潤、風船様腫大を軽減し、NAFLD activity score (NAS) の改善が認められる。最近の検討でも減量の程度に応じた肝組織の改善が認められ、特に10%以上の減量で肝線維化も改善することも示されている。しかし、5%、7%、10%減量の達成率はそれぞれ30%、18%、10%と低く、生活習慣への介入は目標達成率やアドヒアランスの維持が課題である。またこれらは海

外からの報告であり、日本人での検証も必要である。減量を目標とした食事内容については、肝組織学的評価や無作為化試験に基づいた根拠が少ないのが現状である。NAFLDに対して食事療法で介入する際には、多くの報告で低カロリー食が処方されている。肥満NAFLD患者に対する食事療法としても低カロリー食が処方され、体重減少に伴い肝の組織所見の改善が示され、肥満NAFLD患者に対する体重減少の効果が明らかにされた。食事のエネルギー比率については種々の報告があるが、炭水化物もしくは脂質が制限された食事の処方が推奨されている。

運動療法単独による効果を組織学的に評価した大規模RCT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を用いて肝脂肪量の変化を検討した報告では肥満合併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。運動強度および運動時間に関しては、週に250分以上中等度から強度の有酸素運動を12週間行った群では、効果的に肝脂肪化が改善すると報告された。中等度以上の運動強度がより有用であることはメタアナリシスでも示されている。運動の種類に関して有酸素運動とレジスタンス運動を比較したメタアナリシスでは、レジスタンス運動はエネルギー消費が有酸素運動より低いにも関わらず、同様にNAFLD患者の肝脂肪化を改善することが報告された。なお運動療法の効果はベースラインのBMIと相関し、肥満度がより高度な症例で肝脂肪化と肝障害の改善が得られやすい。

薬物療法としてはチアゾリジン誘導体、SGLT2阻害薬、GLP-1アナログ薬、ビタミンE、アンジオテンシン変換酵素（ACE）1阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬に関しては有用性が報告されている。それぞれ糖尿病や高血圧等を合併するNAFLD症例において有用性が示されている。しかしながら、現時点ではNAFLD/NASHに保険適用を有する薬剤はない。現在NAFLD/NASHに対する特異的治療薬の開発が盛んに行われており、グローバルな臨床治験が進行中である。

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、減量による効果は十分期待されているところである。これまでに胃バイパス手術（gastric bypass surgery）がNAFLD/NASHにおよ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。減量手術により明らかに肝組織病変は改善するが、日本では高度肥満のNAFLD/NASHに対する減量術式が確定されておらず、日本における減量手術の推奨度は判定できない。また肝予備能が低下している肝硬変症患者に対しては減量手術を行うことはできない。

予後・フォローアップ

国民の約30%がNAFLD/NASHに罹患していると考えられる現状では、すべてのNAFLD/NASH症例を定期的に経過観察するのは効率的ではなく、follow upの対象を

絞り込む必要がある。ただし、現在のところNAFLD/NASH症例に対する「適正な経過観察方法」で確立されたものはない。EASLのガイドラインでは、「単純性脂肪肝症例もしくは線維化が軽度の群では2年に1回」、「肝線維化がある症例は年に1回」、「肝硬変に至った症例では半年に1回」の「血液検査・併存疾患の評価・肝線維化の評価を含めたモニタリング」を推奨している。AASLDのガイドラインにはfollow up方法についての記載はない。肝臓のスクリーニングにしても同様に検査法や頻度について確立したものはない。今後、費用対効果を含めた効率的な肝臓高危険群の囲い込み方法とスクリーニング方法の確立が望まれる。

NAFLD/NASH症例における死亡原因は多い順に心血管イベント、悪性新生物（肝以外）、肝関連イベントであり、肝線維化は全死亡率、肝疾患関連脂肪率のいずれにも強い関連がみられた。NAFLDの予後を規定する病理学的所見として最も重要な所見は肝線維化であり、肝線維化の正確な評価が臨床上に重要である。

おわりに

NAFLD/NASH診療ガイドライン2020の内容について概説した。今後も新たな知見の集積と治療薬開発に期待したい。

参考文献

- 1) 日本消化器病学会・日本肝臓学会編、NAFLD/NASH診療ガイドライン2020改訂第2版、南江堂、2020。