



患者さんとご家族のための

編集 日本消化器病学会
協力学会：日本肝臓学会

NAFLD/NASH ガイド



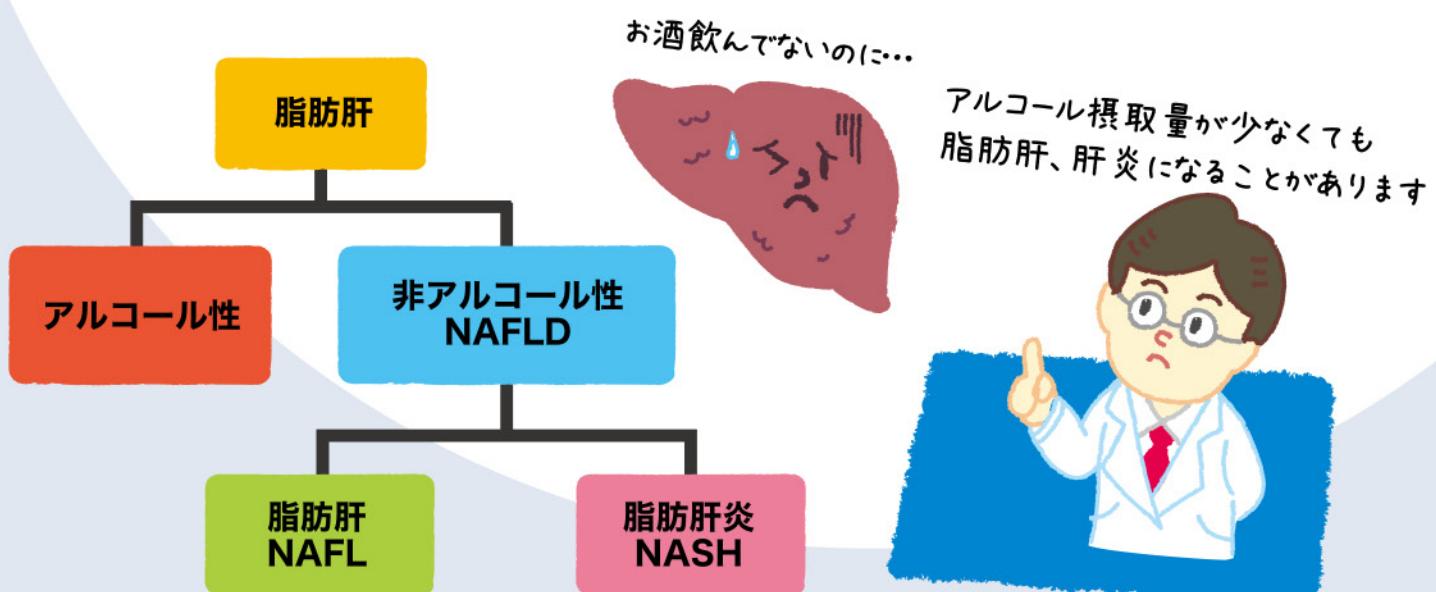
Q1 NAFLDやNASHって どんな病気ですか？

肝臓に脂肪が多くたまつた状態が脂肪肝です。脂肪肝には、お酒を飲み過ぎた人がなるアルコール性の脂肪肝と、お酒をあまり飲んでいないのに肝臓に脂肪がたまつてしまう非アルコール性の脂肪肝があります。お酒の飲み過ぎは脂肪肝にとどまらず、肝炎や肝硬変になることがよく知られていますが、お酒をあまり飲んでいない非アルコール性の脂肪肝の人でも同じように肝臓の病気が進行してしまうことがあります。

このように非アルコール性の脂肪肝から脂肪肝炎や肝硬変に進行した状態までを含む一連の肝臓病のことを「非アルコール性脂肪性肝疾患」(英語表記 nonalcoholic fatty liver diseaseから「NAFLD(ナッフルディー)」)といいます。

つまり、NAFLDはアルコールを除くいろいろな原因で起こる脂肪肝の総称です。その多くは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴っていて、メタボリックシンドローム^{*1}の肝臓病と考えられています。

*1 メタボリックシンドローム：内臓脂肪型肥満をもとに、高血糖、高血圧や脂質異常が重なることで動脈硬化が進行しやすくなり、心筋梗塞などの心血管疾患や脳卒中の発症リスクが高くなる状態です。日本では、ウエスト周囲径(おへその高さの腹囲)が男性で85cm、女性で90cmを超え、高血圧・高血糖・脂質異常の3つのうち2つ以上が当てはまる場合にメタボリックシンドロームと診断されます。



“非アルコール性”とはいえる、一滴もお酒を飲まない人だけではなく、少量の飲酒をしている人にみられる脂肪肝もNAFLDに含まれます。1日あたり純エタノールとして男性で30g以上、女性では20g以上のお酒を毎日飲み続けるとアルコール性肝障害を起こすことがあるといわれており、これはビールならば男性で1日あたり750mL(大瓶1本強)、日本酒なら1合半、ワインはグラス2杯半、ウイスキーではダブルで1杯半に相当します。つまり、これよりも1日の飲酒量が少ない人(女性ではその2/3よりも少ない人)にみられる脂肪肝がNAFLDということになります。

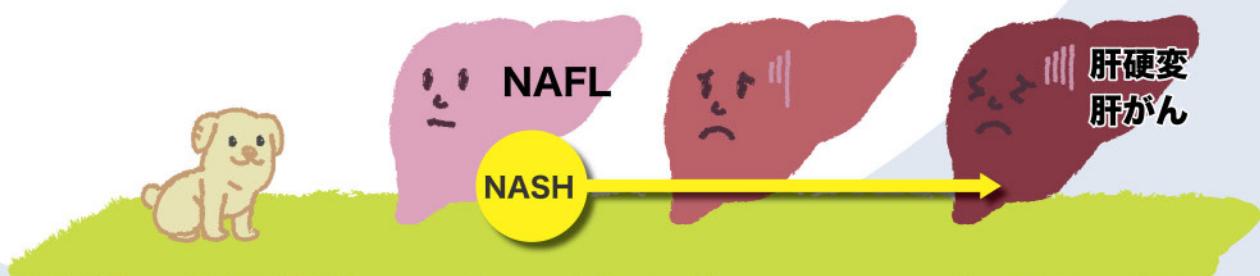


NAFLDのうち80~90%は長い経過をみても脂肪肝のままで、病気はほとんど進行しません。これをNAFLDの病気を意味する「D(Disease)」を除いてNAFL(ナップル)といいます。しかし、残りの10~20%の人は徐々に悪化して、肝硬変に進行したり、なかには肝がんを発症したりすることもあります。

この脂肪肝から徐々に進行する肝臓病のことを「非アルコール性脂肪肝炎」(英語表記 nonalcoholic steatohepatitis から「NASH(ナッシュ)」といいます。

NAFLDは、非アルコール性で超音波検査やCT検査などの画像検査で脂肪肝の所見がある、他の肝臓の病気がないことを確認すれば、診断することができます。一方、NASHは肝臓の組織を調べる肝生検^{*2}をしないと確実に診断することができません。

*2 肝生検：肝臓の一部(1×16mm前後)を針で採取して顕微鏡で観察する検査。



Q2 NAFLD/NASHの患者さんはどれくらいいるのですか？

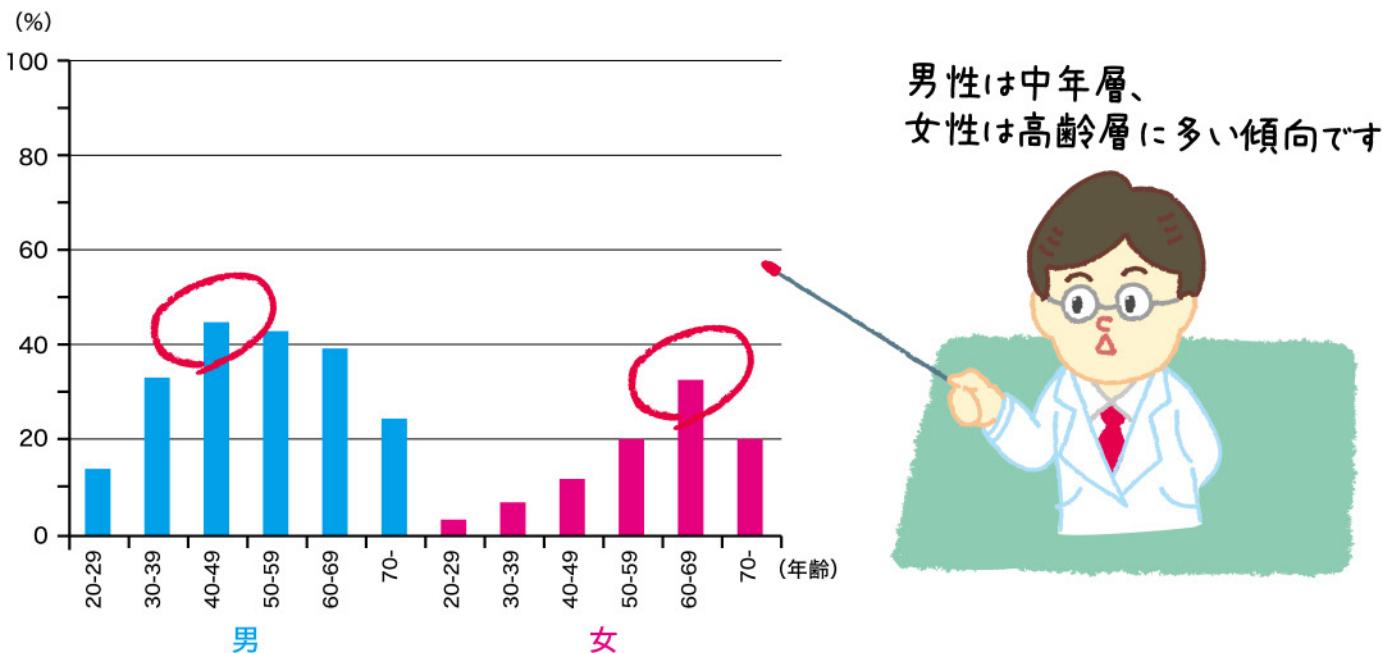
NAFLDの有病率^{*3}は、日本では9～30%と報告されており、患者さんは全国で1,000万人以上いると考えられています。肥満の人やメタボリックシンドロームの患者さんの増加に伴って患者数は増えており、とくに肥満男性の増加が社会問題となるなかでNAFLDの男性も増えていることが懸念されています。また、日本におけるNAFLDの年齢分布は、男性は中年層、女性は高齢層に多い傾向であることが報告されています。

NASHの有病率は3～5%と推定されています。全国の肝硬変患者さん約33,000人の原因を調査した報告では、約3/4はウイルス性肝炎が原因で、NASHは2.1%でした。NASHの年齢分布については明確なデータはありません。

小児のNAFLDの有病率は少なくとも3%と報告されていますが、年齢の上昇とともにNAFLDの有病率は上昇します。小児のNASHの有病率については明確なデータはありません。

メタボリックシンドロームがあるとNAFLDやNASHを発症しやすく、とくに肥満(ウエスト周囲径の増大)はNAFLDやNASHの強い危険因子であり、また高血糖や脂質異常も主要な危険因子です。NAFLDの人がメタボリックシンドロームを合併している場合は、NAFLではなくNASHの可能性が高くなります。

*3 有病率：ある一時点での調査全体数に占める疾病の割合



性別、年齢別にみたNAFLDの頻度

(J Gastroenterol 2012;47:586-595より引用)

Q3 NAFLD/NASHになると どんな症状があるのでしょうか？

肝臓はよく“沈黙の臓器”といわれるよう、多少の負担がかかってもすぐには症状があらわれません。ですから、脂肪肝では自覚症状は何もない人がほとんどです。なかにはだるさを訴える人もいますが、肝臓に特有の症状というわけではありません。

たとえNASHになっていても、かなり病気が進行しない限りほとんど症状はないので、自覚症状だけで単なる脂肪肝(NAFL)とNASHを区別することはできません。

NASHが肝硬変に進行すると、黄疸や足のむくみ、腹水がたまることによる腹部の膨満感(お腹が張った感じ)などがあらわれることがあります。



Q4 NAFLD/NASHになるメカニズムについて教えてください

肝臓は、腸で消化・吸収したさまざまな栄養素を取り込んで分解したり新たに合成したりして、バランスよく全身に供給する大事な役割を担っています。食事でとった糖分は、通常はグリコーゲンとして肝臓に一時的に貯蔵されますが、過剰な糖分は中性脂肪に変換されて肝臓にたまります。食事で余分にとった脂肪分はもちろんのこと、蛋白質が分解されてできるアミノ酸も過剰なぶんは脂質に変換されます。

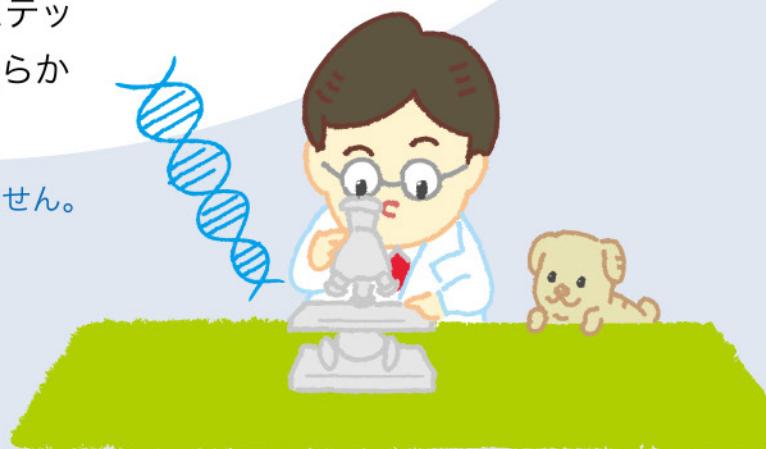
食べ過ぎや運動不足などのために食事でとったカロリーが消費量を上回ると、肝臓で中性脂肪が多く作られ、脂肪肝となります。

また、肥満の人では血糖値を下げるホルモンであるインスリンの効きがわるくなり（これを“インスリン抵抗性”といいます）、このことによっても肝臓で中性脂肪をたくさん作るように促されます。

一方、同じ食事や運動をしていても、太りやすい人とそうでない人がいるように、肝臓への脂肪のたまりやすさも体質によって異なります。最近の研究では、脂肪肝になりやすい遺伝的素因として、「PNPLA3^{*4}」などの遺伝子の型が関係していることがわかつきました。また、栄養障害による極度のやせや、医薬品の副作用などで生じる脂肪肝もあります。脂肪肝になると、過剰な栄養素を分解してエネルギーに変える（燃焼する）ときに、活性酸素などの有害な物質が多くできる“酸化ストレス”という状態を引き起こし、肝細胞が傷ついてしまいます。このため、NASHの患者さんでは、酸化ストレスを防ぐ抗酸化剤が治療に有効だと考えられています。

また、NASHには腸内細菌のバランスの変化や免疫系の反応なども影響しており、肝臓で炎症が強まって線維が増えることで肝硬変へと進行する過程だけでなく、肝がんを発症するステップにも重要な役割を果たしていることが明らかにされつつあります。

脂肪肝になりやすい
遺伝子があるそうです



^{*4} PNPLA3 の遺伝子型は保険医療では測定できません。

Q5 NAFLD/NASHはどうすれば診断できるのですか？

NAFLDは単なる脂肪肝(NAFL)ではなくNASHになっていてもまったく症状がないことが多いので、健康診断のときやかかりつけの先生から「脂肪肝の疑いがあります」といわれたら、一度は専門の医療機関を受診して、詳しい検査を受けていただくことをお勧めします。

NAFLDを正しく診断するためには、これまでの飲酒状況や体重の変化、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の有無、サプリメントを含めた普段服用しているお薬などの詳しい情報がとても重要です。さらに、血液検査や超音波・CT・MRIなどの画像検査で、肝障害を引き起こすほかの病気がないか、NASHの疑いがあるかを詳しく調べます。NASHであることとはっきりと確かめて(確定診断)、どの程度肝臓の病気が進行しているかを正確に把握するためには、肝臓の組織を調べる肝生検を受ける必要があります。肝生椪を安全に行うためには、検査中だけでなく検査の後も安静にする必要があるので、通常は1~2泊の入院が必要です。

NAFLDあるいはNASHと診断された後も、定期的に採血や画像検査を受けて、しっかりと経過を追って対処することが大切です。

問診

飲酒歴

生活習慣病の有無（糖尿病、高血圧、脂質異常症）

内服薬（サプリメントを含む）

体重歴（過去の体重変動も重要）



外来検査

血液検査：肝機能検査

糖尿病や脂質異常症など生活習慣病合併の検査

他の肝臓病（ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎）の検査

ホルモン検査（甲状腺ホルモンなど）

画像検査：超音波、CT、MRIなど

可能なら超音波エラストグラフィー

（超音波やMRIを用いて非侵襲的に肝臓の硬さを測定する装置）

入院検査

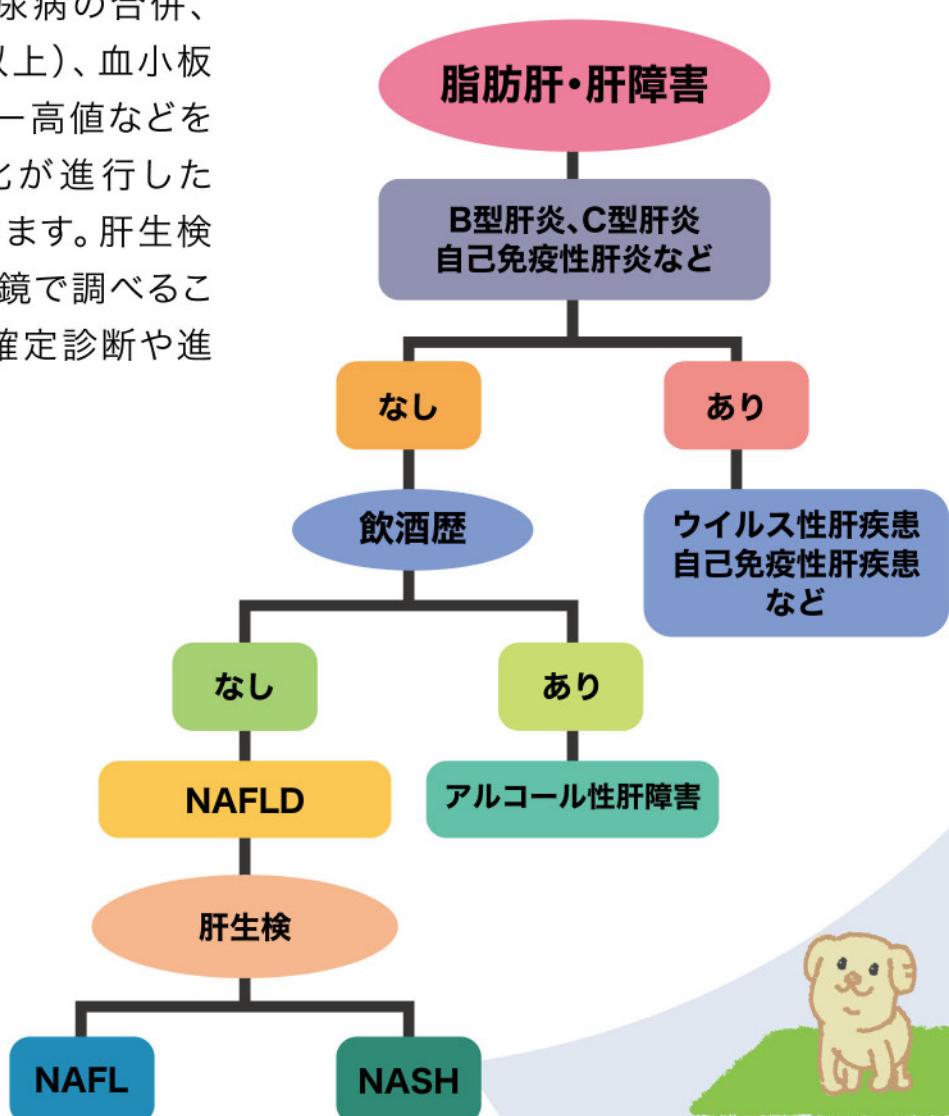
（NASHの可能性が高いと判断された場合、特に病状が進行していると判断された場合）
（他の肝疾患が外来検査だけで否定できない場合）

（肝生検）

NAFLD/NASHの検査の流れ

健康診断などの血液検査で肝機能異常を指摘された患者さんには、まず超音波検査で脂肪肝があるかどうかを確認します。また、B型肝炎、C型肝炎などのウイルス性肝疾患、自己免疫性肝炎、薬剤性肝障害など、他の肝臓病がないか、あるいは合併していないかどうかを調べます。脂肪肝以外に肝障害の原因がみられず、これまでの飲酒量がアルコール性肝障害を起こす程度に満たない場合にNAFLDと診断されます。NASHの場合には血液検査で体中の鉄の量を反映する血清フェリチン値、炎症反応をあらわすCRP値、肝臓の硬さを示す指標である肝線維化マーカーなどが高値を示すことが多く、診断の参考になります。

NAFLDと診断された患者さんで45歳以上、高度肥満、糖尿病の合併、AST/ALT比高値(1以上)、血小板低値、肝線維化マーカー高値などを認めた場合は、線維化が進行したNASHの可能性があります。肝生検で得られた組織を顕微鏡で調べることによって、NASHの確定診断や進行度の判定を行います。



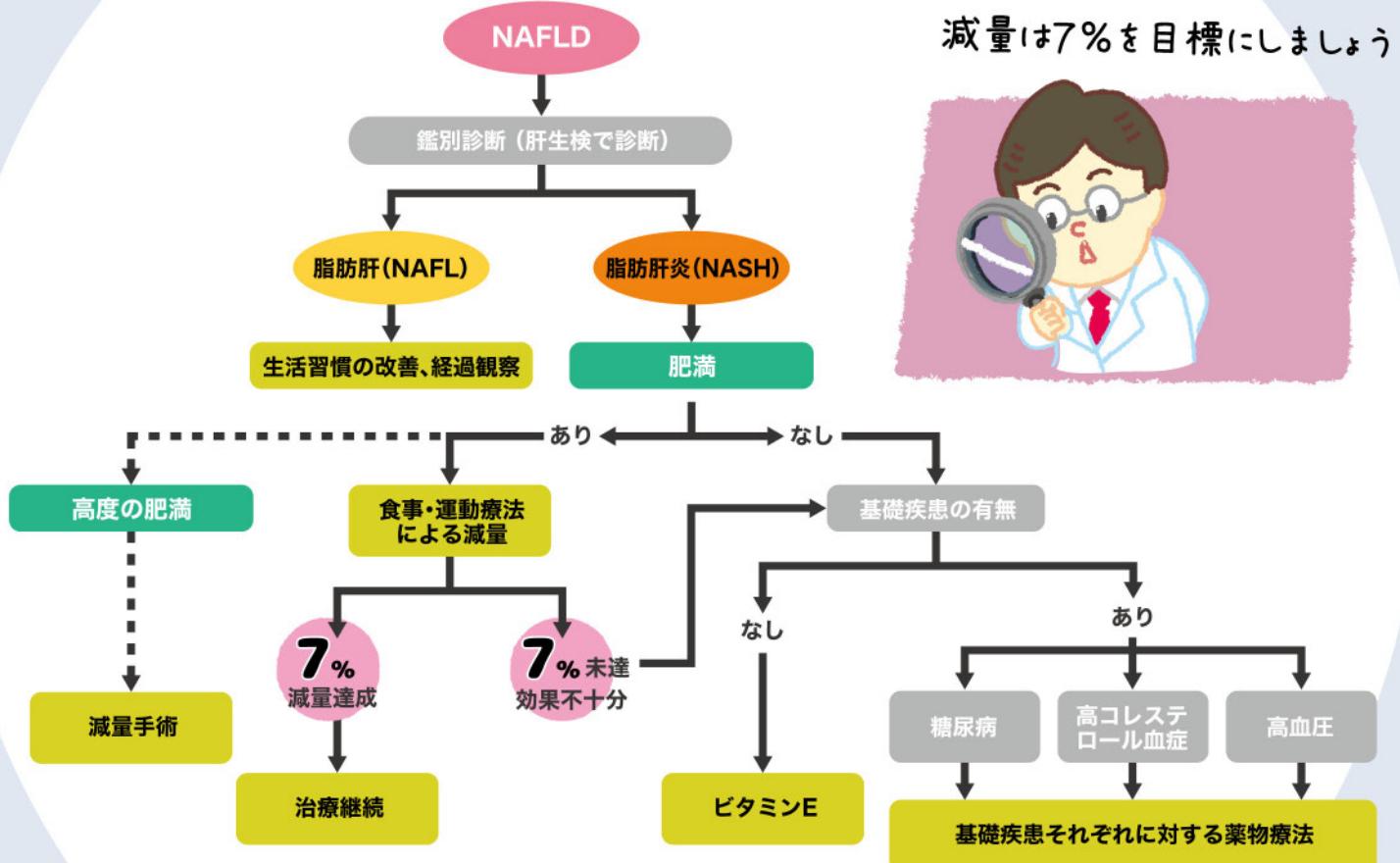
NAFLD/NASHの診断フローチャート

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」より改変)

Q6 NAFLD/NASHの治療には どのようなものがありますか？

NAFLDは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴うことが多く、またメタボリックシンドロームとも密接に関連しています。NAFLDの患者さんは心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患で亡くなることも多いため、NAFLDの治療では、メタボリックシンドロームを抑えることと肝障害の進行を防ぐことの両方に注意しなければなりません。

NAFLD治療の原則は、食事療法、運動療法などで生活習慣を改善することによって、背景にある肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を是正することです。単なる脂肪肝(NAFL)の場合は、NASHを発症していないかを注意深く確認しながら、食事療法や運動療法などの日常生活に関する取り組みを中心に治療します。NASHの患者さんで肥満がある場合には、体重の7%を目標に減量し、徐々に標準体重を目指すことが勧められます(例：体重90kgの場合、まずマイナス6kgを目標にしましょう)。NASHは放置すると肝硬変に進行したり肝がんを発症したりする危険があるので、初期の段階から積極的に治療を行うことが大切です。



NAFLD/NASHの治療フローチャート

(「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」より改変)

減量のみで効果が十分にあらわれなかつた場合は、積極的にお薬による治療を考えます^{*5}。

抗酸化作用があるビタミンEや、インスリンの効きをよくする作用のある糖尿病のお薬などがNASHの患者さんに有効であることが示されていますが、長期間にわたつて肝硬変への進行や肝がんの発症を防ぐことができるかどうかは、まだはっきりと証明されていません。

また、脂質異常症や高血圧のお薬のなかにもNASHに有効であることが期待されているものがあり、これらの生活習慣病を伴っている場合にはそのようなお薬を選んで治療を行います。

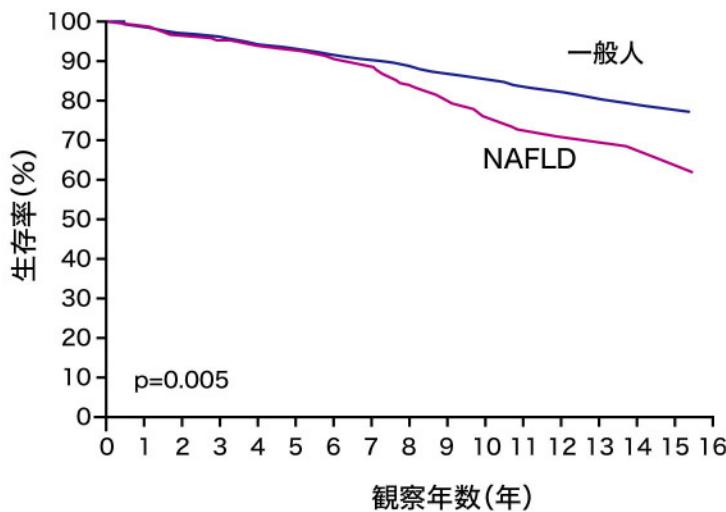
*5 現時点ではわが国ではNAFLD/NASHに有効な薬剤で保険適用されているものはありませんが、現在有効な薬剤の開発が進んでいます。



Q7

NAFLD/NASHの進行を防ぐにはどうしたらいいですか？ウイルス性の肝臓病とはどんな違いがあるのでしょうか？

NAFLD、なかでもNASHの患者さんでは、肝臓病の進行だけでなく心血管疾患にかかる頻度が増えるため、一般の方に比べて病気の経過や死亡率がややわるいといわれています。とくに心血管疾患の発症はおよそ2倍になります。そのほか、NAFLDの病状の進行に影響する要因としては、年齢、糖尿病、肝臓の線維化、アルブミン低値、血小板低値があげられます。NAFLDでは7～21年の間に5～8%の人が肝硬変を発症するとされています。また、NASHでは3～10年の間に30～50%の人で肝臓の線維化が進むことがわかっています。過剰な飲酒は明らかに肝臓の線維化を進行させますが、少量の飲酒の影響については諸説があり、まだ一定の見解は得られていません。しかし、少量の飲酒でも肝臓の線維化が進むことや発がんに関係している可能性も報告されているため、基本的には飲酒は控えるほうが望ましいでしょう。



お酒は控えたほうがよいでしょう



NAFLDと一般人(予想)の生命予後の比較

(Gastroenterology 2005;129:113-121より引用)

NASHは肝硬変になっても、初期の段階ではC型肝炎からウイルス性の肝硬変になった場合に比べて病状は軽いです。しかし、肝硬変が進むにつれてNASHによる肝硬変もC型肝炎による肝硬変も腹水や肝性昏睡などの症状が起こる割合はほぼ同じとなり、経過や死亡率もほとんど変わらなくなります。

NAFLD/NASHからどの程度の割合で肝がんを発症するかについては正確なデータはありませんが、高度の線維化、高齢、糖尿病などが発がんの危険因子と考えられています。

Q8 NAFLD/NASHは予防できるのでしょうか？

- ・ご自身の体格・体重を確認しましょう。BMI[体重(kg)÷(身長(m)の2乗)]が25以上になっていないか、ウエスト周囲径が増えていないか(男性85cm以上、女性90cm以上)に注意しましょう。
- ・血液検査や画像検査を積極的に受けて、ご自身の肝臓の状態をよく知るように心がけましょう。
- ・食生活を見直しましょう。
 - 1)食べ過ぎに注意し、果糖を多く含む清涼飲料水や缶コーヒー、果物のとり過ぎに注意しましょう。
 - 2)ラードやバターなど動物性の油は飽和脂肪酸が多いので控えるようにしましょう。紅花油、コーン油などリノール酸を多く含む油を使用した揚げものや炒めもの、コレステロールを多く含む卵を使用した料理などもとり過ぎに注意しましょう。トランス脂肪酸を含むマーガリンやショートニングを使用した菓子パンや洋菓子なども避けましょう。
 - 3)多価不飽和脂肪酸を多く含む青魚や、ビタミンEを含む緑黄色野菜を積極的にとるようにしましょう。
- ・体内の脂肪を燃焼させるため、ウォーキングやジョギング、水泳などの有酸素運動を週3～4回、30分以上行いましょう。関節に負担をかけない程度の筋肉トレーニングやヨガなどの運動を加えるようにすると、筋肉量が増加して基礎代謝も高まるので、さらに効果的です。
- ・ダイエットをうたった健康食品やサプリメント、漢方薬などを安易に長期間使用するのは危険です。使用する場合は前もって医師とよく相談しましょう。健康ドリンクなどもカロリーが高いものがあるので、とり過ぎないように注意が必要です。

食事



運動



体のチェック

統括委員会

委員長	三輪 洋人	兵庫医科大学内科学消化管科
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
	木下 芳一	島根大学第二内科
	西原 利治	高知大学消化器内科
	坂本 長逸	日本医科大学、医療法人社団行徳会
	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	光仁会第一病院
	田妻 進	広島大学総合内科・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
	福士 審	東北大学大学院行動医学分野・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内科
	森實 敏夫	日本医療機能評価機構
	山口直比古	日本医学図書館協会個人会員
	吉田 雅博	国際医療福祉大学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
	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器内科
オブザーバー	菅野健太郎	自治医科大学

NAFLD/NASH 診療ガイドライン委員会

責任者	坪内 博仁	鹿児島市立病院
作成委員長	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
副委員長	橋本 悅子	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	宮崎医療センター病院消化器内科
	小野 正文	高知大学消化器内科学
	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	横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学
	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
評価委員長	西原 利治	高知大学消化器内科学
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	伊万里有田共立病院
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, 楠 一晃	鹿児島大学消化器疾患・生活習慣病学
	藤田尚己	埼玉よりい病院内科
	岩佐元雄, 杉本和史	三重大学消化器内科
	宮城琢也, 錦田佳宏	大阪大学消化器内科学
	結束貴臣, 留野 渉, 今城健人, 米田正人, 小川祐二	横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学
	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

患者さんとご家族のための NAFLD/NASH ガイド

2016年5月1日発行

編集 一般財団法人 日本消化器病学会

© The Japanese Society of Gastroenterology, 2016