

1. NAFLDの定義

- 脂肪性肝疾患とは肝細胞に中性脂肪(TG)が沈着して、肝障害をきたす疾患の総称である。
- 明らかな飲酒歴がない脂肪性肝疾患を非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) と呼ぶ。NAFLDは予後良好な単純性脂肪肝と進行性の非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分かれる。
 - ◆ 明らかな飲酒歴がないとはアルコール量20g/日以下を意味する。
 - ◆ ウイルス性、自己免疫性などの慢性肝疾患は除外する。
 - ◆ メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などはリスクファクターである。
- NASHは肝組織で診断され、脂肪変性に壊死・炎症や線維化を伴う脂肪肝炎 steatohepatitis を呈する。

2. NAFLDの疫学

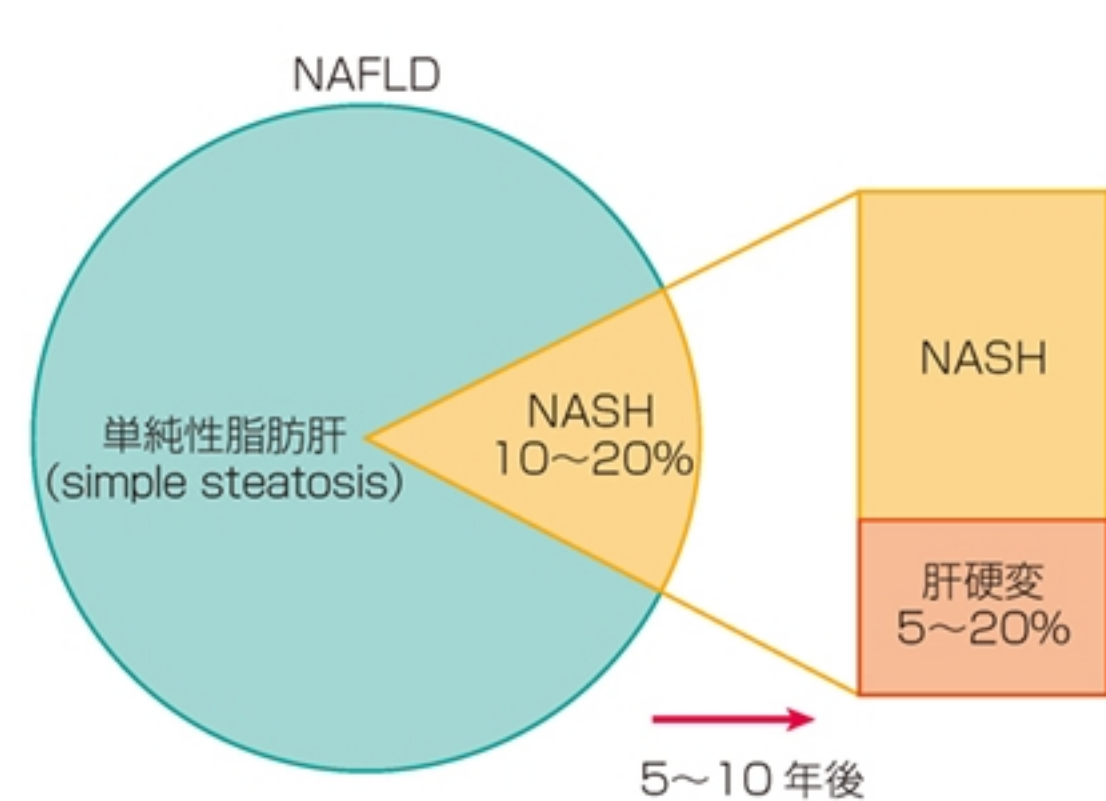
- 成人健康診断受診者の20～30%はNAFLDである。
 - ◆ 男性が女性より高頻度で、女性は50歳以上で増加する。
 - ◆ 肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧ではその頻度は高い。
- NASHは少なくとも成人の1%と推定される。
- NAFLDにおける、脂質異常症、高血圧、高血糖の合併頻度は各々約50%、約30%、約30%で、メタボリックシンドロームの合併率は約40%である。
- NASHにおける、脂質異常症、高血圧、空腹時高血糖の合併頻度は各々約60%、約60%、約30%で、メタボリックシンドロームの合併率は約50%である。

3. NAFLDの病因・病態

- ## I. 病因
- NAFLDは、肥満とそれに基づくインスリン抵抗性が主な病因である。また、NAFLDはインスリン抵抗性の独立した要因である。
 - ◆ インスリン抵抗性とはインスリン感受性が低下し、糖代謝に対するインスリン作用が十分発揮されない状態で、反応性にインスリン産生が亢進し高インスリン血症を呈する。
 - 脂肪変性は、肝細胞へTGの増加要因(流入と合成)と減少要因(消費と放出)のバランスで規定される。
 - TGは3分子の脂肪酸がグリセロールにエステル結合した分子であり、脂肪酸代謝が重要である
 - TGはアポ蛋白B-100 (apoB-100)、リン脂質、コレステロールとともにVLDLとなり肝より血中に放出される。
 - 極端な低栄養状態 (kwashiorkor など) ではVLDL産生障害により脂肪肝となる。
 - 肝障害に関与する代表的要因として以下が想定されている。
 - ①酸化ストレス ②エンドトキシン ③脂肪酸 ④サイトカイン/アディポサイトカイン
 - 遺伝子多型とNAFLD/NASHの関連性が報告されている
 - NASHの発症機序としては、肝細胞へのTG沈着(脂肪肝)が起こり (first hit)、さらに肝細胞障害要因や遺伝的素因 (second hit) など加わり発症するとされる two-hit theory が広く支持されている。近年、これら2つの病態はそれぞれ独立して起こるのではなく、多因子を想定した multiple-hit theory も提唱されている。
- ## II. 病態
- 特徴的な自覚症状はなく、他覚所見も肝腫大程度である
 - 大部分のNAFLDは肥満、糖尿病、高インスリン血症、脂質異常症を伴っている。
 - その他、薬剤(タモキシフェンなど)、中心静脈栄養、極端な栄養不良でもNAFLDと同様の病態を示すことがある。

4. NAFLDの予後

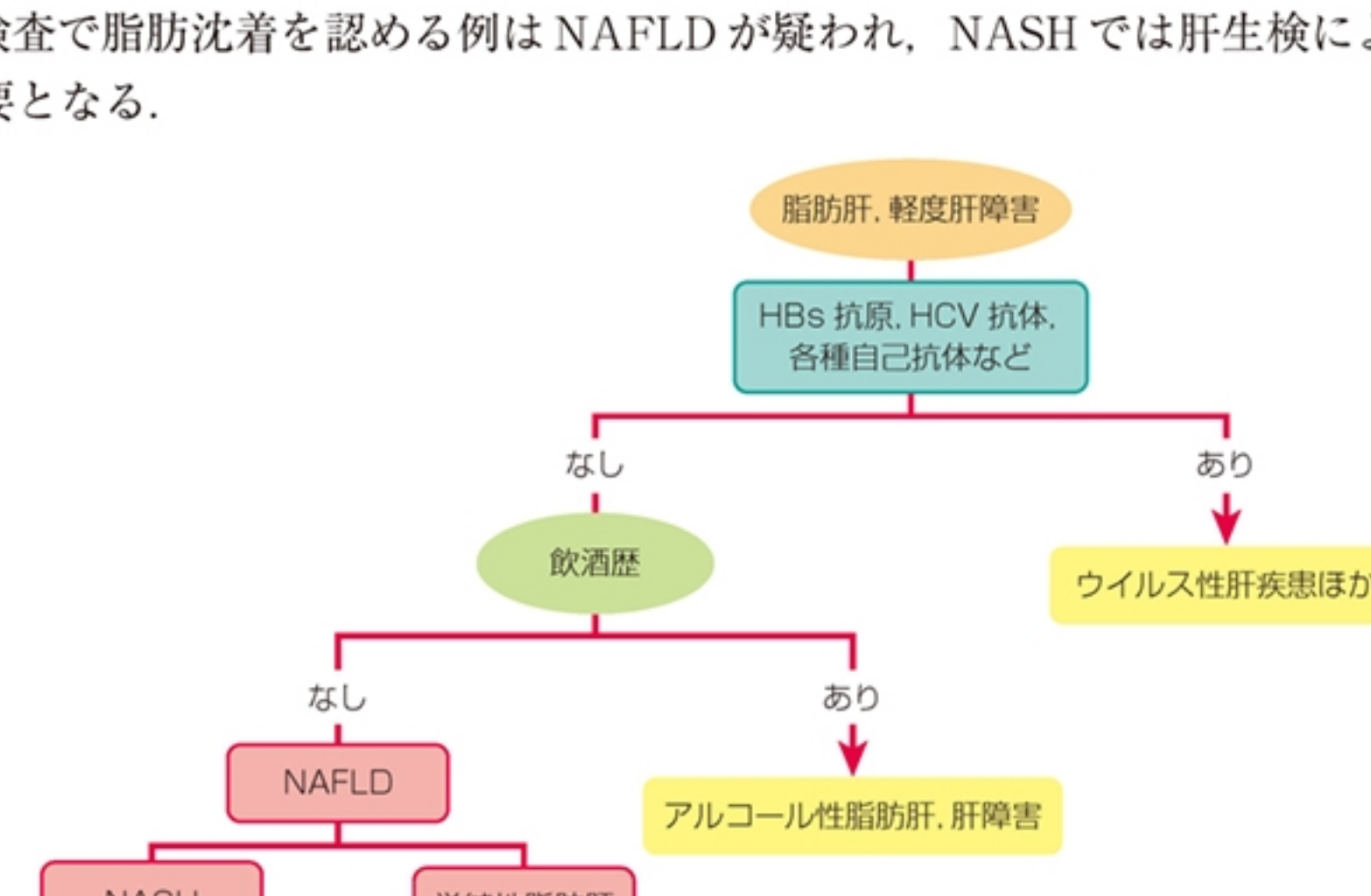
- ## I. NAFLDの予後
- 単純性脂肪肝は病態が進行することは稀で病的意義は少ない。
 - NAFLDでは心血管イベントと肝疾患の死亡リスクが地域住民に比べ高く、生命予後が低下する。



- ## II. NASHの予後
- NASHは線維化をほとんど認めない症例から肝硬変まで幅広い。予後は線維化の進行度で決まる。
 - 自然経過のメタアナリシスによると、平均観察期間5.3年で、線維化は38%進行、41%不変、21%が改善である。
 - ◆ 肥満や生活習慣病の是正されない症例で、病態は進行する。
 - NASHの5～10年の経過観察の報告では5～25%が肝硬変へ進行する。
- ## III. NASH肝硬変
- NASHは自覚症状がないことが多く、診断時すでに肝硬変と診断される症例が10～20%である。
 - NASH肝硬変を疑う所見は、高齢者、高度の肥満、2型糖尿病、AST/ALT比が1以上 (NASHではALT値がAST値より高値であるが、肝硬変に進行するとAST値が優位となる)、血小板数低値、線維化マーカーの上昇(ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sなど)、肝機能低下(ビリルビン上昇、プロトロンビン時間延長)である。なお、AST・ALT値は肝硬変で低下してくるので、肝硬変の診断には有用でない。
 - NASH肝硬変では、肝細胞癌5年発癌率は11.3%、5年生存率は75.2%、死因は肝細胞癌47%、肝不全25%であった。発癌を視野に入れ年に2～3回の画像診断を含む経過観察が必要である。
 - 進行したNASH肝硬変では脂肪変性などの病理学的特徴所見が消失する。これをburned-out NASHと呼ぶ。
 - NASH肝細胞癌合併例の平均年齢は70歳で、性差は男性がやや多い。多中心性発癌である。

5. NAFLDの血液検査所見

- ## I. NAFLDのスクリーニング診断
- 原則として飲酒なし(アルコール量:20g/日以内)。
 - 下記の血液検査によりウイルス型肝炎や自己免疫性肝疾患を除外し、さらにヘモクロマトーシス、Wilson病など代謝性疾患を否定する必要がある。ただし、NASHの20%前後は抗核抗体(ANA)が陽性(160倍以下)である。
- ウイルス型肝炎: HBs抗原, HCV-RNA
自己免疫性肝疾患: 抗ミトコンドリア抗体, 抗核抗体
代謝性疾患: セルロプラスミン, α_1 アンチトリプシン, トランスフェリン飽和度など
- 画像検査で脂肪沈着を認める例はNAFLDが疑われ、NASHでは肝生検による確定診断が必要となる。



- ## II. NAFLDにおける血液検査所見
- 一般的な血液生化学検査ではNAFLD、NASHの診断は難しく、NASHの確定診断には肝生検組織診断が必要とされている。侵襲を伴う肝生検検査に代わってNASHの診断に有用な特徴的な血液マーカーの開発が急がれる。
 - NAFLDにおいては、軽度のトランスアミナーゼの上昇を認めることが多いが、正常のこともある。また、糖尿病、脂質異常症など生活習慣病に関する血液検査は異常となる。
 - NAFLD、特にNASHでは血清フェリチンや血清鉄の高値を認めることが多い。
 - NASHと単純性脂肪肝の鑑別には高感度CRP、サイトケラチン18(CK18)断片などが役に立つことが多い。
 - スクリーニング検査でNAFLDが疑われる症例のうち、NASH、特に線維化の進展したNASHが疑われる症例では、肝生検による確定診断が必要である。
 - ◆ ALT値・AST値の高値、ALT/AST比が1以下、血小板数の低下、 K_{ICG} の低値、ヒアルロン酸の高値、肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧などの重複合併、インスリン抵抗性(HOMA-IR)高値、高感度CRP高値など

6. NAFLDの病理所見

- 病理標本で脂肪滴を伴う肝細胞が30%以上認められる症例は画像診断でも脂肪沈着症 (steatosis) が強く疑われ、臨床では一般に脂肪肝と呼ばれているが、最近では5%以上認められれば脂肪肝とする考えもある
- NAFLDは単純性脂肪肝と肝細胞変性・壊死、炎症や線維化を伴うNASHに大別される。
- Matteoniの分類は、NAFLDを、type 1(単純性脂肪肝)、type 2(脂肪変性+炎症性細胞浸潤)、type 3(脂肪性肝壊死)、type 4(type 3+ Mallory-Denk bodyあるいはfibrosis) に分類し、type 3、4をNASHと診断する。
- Bruntの分類はNASHの病理所見を炎症 (grading) と線維化 (staging) の程度で評価・分類する。
- NAFLD activity score (NAS) は、脂肪変性、肝細胞風船様変性、実質炎症の程度をスコア化し、経過や治療効果判定に用いられる。

7. NAFLDの治療

- NASHは脂肪変性から進展すると考えられることから、脂肪肝を放置しないことが大切である。
- NAFLDに対する治療の原則は食事療法、運動療法などの生活習慣の改善により、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ある。
- 酸化ストレスやインスリン抵抗性などNASH発症に重要な因子に対する治療を行う。
- 種々の病態改善を目指した治療法が試みられ、その有効性が報告されているが、確立した治療法はないのが現状である。

- ## I. 日常生活の指導
- 標準体重あたりのエネルギー摂取量は25～35kcal/kg・日、蛋白質摂取量は1.0～1.5g/kg・日とする。
 - 脂肪は飽和脂肪酸を抑え、エネルギー摂取量の20%以下に制限する。
 - 精製された糖類は控えめにし、精製されていない穀類などから炭水化物を摂取することを勧める。
 - 運動療法は内臓脂肪減少やインスリン抵抗性改善に有効である。
- ## II. 薬物療法
- インスリン抵抗性改善薬ではピオグリタゾンが2型糖尿病に対する保険診療上認可されている。
- 処方例**
ピオグリタゾン(アクトス®) 15～45 mg 1日1回、朝食前または後
【適応】2型糖尿病、ただし、食事・運動療法などの治療で十分な効果が得られず、インスリン抵抗性が推定される場合に限る。
【禁忌】重篤な肝・腎機能障害など
- ビタミンE(α トコフェロール)の長期投与は、食事療法を継続しているNASHのALT値を改善する。
- 処方例**
トコフェロールニコチン酸エステル(ユベラN®) 300～600 mg 分3
【適応】高血圧症、脂質異常症に伴う随伴症状、閉塞性動脈硬化症に伴う末梢循環障害
【注】肝機能障害は禁忌ではない。

- ## III. その他の治療
- 胃内留置バルーン療法、腹腔鏡下胃バンディングなどの外科的治療が行われることがある。
 - NASHによる肝不全に対しては肝移植が行われている。