

追補内容のお知らせ

『NAFLD/NASH 診療ガイドライン』（2020 年 11 月）

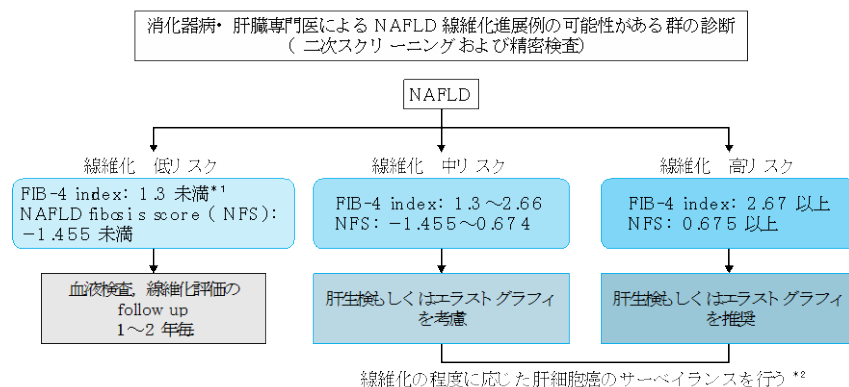
●書籍刊行後、とくに①新薬の登場、②保険適用の変更、③重要な新規エビデンスの発表等により書籍の記載内容に追補が必要と考えられる部分について作成委員会において検討を行い、ここにその内容をお知らせします。

●ガイドラインの出版においては、作成時点でのエビデンスに基づき慎重かつ厳密に作成を行っていますが、出版後の薬剤動向や新規エビデンスの発表により、その記載内容が実臨床と一致しなくなる場合もあります。また、ガイドラインの内容は、一般論として臨床現場の意思決定を支援するものであることを理解の上、活用ください。

●赤字が追補内容です。

[最終更新日：2022 年 12 月 16 日]

肝線維化進展例の絞り込みフローチャート(2)



- *1 ●FIB-4 index: (年齢 × AST) / [血小板 (×10⁹/L) × √ALT]
<https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livaact/fib4/calculator.html>
 ●NFS: $-1.675 + 0.037 \times \text{年齢} + 0.094 \times \text{BMI}(\text{kg/m}^2) + 1.13 \times \text{IFG/diabetes}(\text{あり}=1, \text{なし}=0) + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{血小板}(\times 10^9/\text{L}) - 0.66 \times \text{アルブミン}(\text{g/dL})$
<https://nafldcore.com/>
- *2 ●肝生検で線維化ステージ F0~F1、もしくはエラストグラフィで F0~F1 相当であった場合は生活習慣の改善を指導し、エラストグラフィは1年後に再評価を考慮する。
 ●肝硬変の場合には「**肝臓診療ガイドライン 2021 年版**」に準じ、6 ヶ月毎の超音波検査、6 ヶ月毎の腫瘍マーカーの測定を行い、肝細胞癌のサーベイランスを推奨する。
 ●男性で線維化ステージ F2 以上(もしくはエラストグラフィで F2 相当以上)
 女性で線維化ステージ F3 以上(もしくはエラストグラフィで F3 相当以上)
 は肝細胞癌のリスクであり、6~12 ヶ月毎の超音波を考慮する。

BQ1-2

NAFLD/NASH の有病率は増加しているか？

回答

●肥満人口の増加を背景に NAFLD の有病率は上昇していると考えられる。

解説

Younossi らのメタ解析によると、NAFLD の全世界での推定有病率は 2000-2005 年で 20.13% (95% CI: 10.03-36.31)、2006 - 2010 年で 23.75% (95% CI: 17.86-30.84)、2011-2015 年で 26.80% (95% CI: 23.47-30.42) と増加している¹⁾。さらに、2019 年には 30%以上に増加している²⁾。

また米国における慢性肝疾患全体における NAFLD の頻度も増加傾向にあり、1988-1994 年で 46.8%、1994-2004 年で 62.84%、2005-2008 年で 75.1% であった。本邦において大規模コホートを対象とした縦断研究は報告されていないが、検診受診者を対象とした 2001 年の調査では 18% であったのに対して³⁾、2009-10 年での調査では 25.5%~29.7%と増加している^{4, 5)}。また、単施設からの報告ではあるものの 416,066 人と大規模かつ長期にわたる検診結果が最近報告された。それによると、NAFLD の罹患率は 1990 年代 (1990-2000 年では 21.3%) から 2000 年代 (2000~2010 年: 38.3%) と大きく増加したが、2010 年代 (2011~2019 年: 36.2%) では大きな変化が見られなかった⁶⁾。

NASH の有病率の変化は不明であるが、NAFLD の増加と並行して増加している可能性が高いと考えられており、線維化の進展した stage 3 以上の NAFLD は 2016 年で 66 万人、2030 年では 99 万人と確率モデル (マルコフモデル) を用いた推定においても増加していくと予測されている⁷⁾。

代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MAFLD) に関する疫学調査として、320,108 人の患者を含むメタ解析の結果が報告されている。それによると、MAFLD の全有病率は 38.77% (95%CI 32.94%~44.95%)、lean MAFLD と non-obese MAFLD はそれぞれ 5.37% (95%CI 4.36%~6.59%)、29.78% (95%CI 26.06%~33.79%) であった⁸⁾。

文献

- 1) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84. (メタ)
- 2) Henry L, Paik J, Younossi ZM. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56: 942-956. (メタ)
- 3) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med.* 2005; 143:722-728. (横断)
- 4) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 586-95. (横断)
- 5) Ito T, Ishigami M, Zou B, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. *Hepatol Int.* 2021; 15: 366-379. (メタ)
- 6) Yamamichi N, Shimamoto T, Okushin K, et al. Fibrosis-4 index efficiently predicts chronic hepatitis and liver cirrhosis development based on a large-scale data of general population in Japan. *Sci Rep.* 2022; 12: 20357. (横断)
- 7) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018; 69: 896-904. (コホート)
- 8) Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107: 2691-700. (メタ)

BQ1-3
NAFLD/NASH 有病率の国際比較は？
回答
●NAFLD/NASH の有病率には国や地域において差異が存在すると考えられる。
解説
NAFLD の有病率には国や地域において差異が存在すると考えられる。8,515,431 人を対象とした 86 の NAFLD 疫学研究を検討したメタ解析論文において、NAFLD の有病率はそれぞれ Global ; 25.24 %、アジア ; 27.37%、中東 ; 31.79%、北米 ; 24.13%、南米 30.45%、ヨーロッパ ; 23.71%、アフリカ ; 13.48%と報告されており、中東で最も高くアフリカで低い結果であった¹⁾。最近の報告では、NAFLD の有病率はアジア (30.8%)、ラテンアメリカ (34.5%)、中東・北アフリカ (42.6%) である²⁾。本邦の有病率は検診受診者を対象とした研究では 29.7～32.2%である^{3,4)}。 一方で同じ大陸や地域内であっても NAFLD の有病率には環境や研究対象コホートの年齢、性別、人種、また NAFLD の診断方法などの違いによって差異が存在すると考えられる⁵⁾。NASH の有病率としても、国や地域において差異が存在すると考えられており、マルコフモデルを用いた解析により 2016 年の推測でアジア (日本 : 3.0%、中国 : 2.4%)、ヨーロッパ (フランス : 3.6%、ドイツ : 4.1%、イタリア 4.4%、スペイン 3.9%、英国 4.1%)、アメリカ (5.3%) と有病率は異なっている⁶⁾。
文献
1) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64: 73-84. (メタ) 2) Henry L, Paik J, Younossi ZM. Review article: the epidemiologic burden of non-alcoholic fatty liver disease across the world. Aliment Pharmacol Ther. 2022; 56: 942-56. (メタ) 3) Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, et al. Identification of individuals with non - alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. World journal of gastroenterology 2012;18: 1508-16. (横断) 4) Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol 2012;47:586-95. (横断) 5) Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011;34:274-285. (メタ) 6) Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. J Hepatol, 2018; 69: 896-904. (メタ)

BQ1-5

非肥満患者における NAFLD/NASH の有病率は？

回答

●非肥満 NAFLD 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。NASH の有病率は明らかにはなっていない。

解説

一般的に BMI 25 未満に合併する NAFLD が非肥満 NAFLD と定義される¹⁾。また、アジアでは BMI 23 未満を lean NAFLD とする報告も多い。本邦で検診受診者を対象とした非肥満者における NAFLD の有病率は 2002 年の報告で 11.2%²⁾、2014 年の報告で 15%³⁾であったが、増加傾向か否かは不明である。非肥満 NAFLD は特にアジア諸国での有病率が高く、7－20%と報告されており^{4,5)}、メタ解析では本邦の lean NAFLD 頻度は 20.70%と報告され⁶⁾、欧米の有病率（10%前後）よりも高い傾向にある^{1,7,8)}。WHO による国際的な肥満の定義は BMI30 以上であるが、アジアにおいて BMI25 をカットオフとすることが 2004 年に一部容認されている⁹⁾。アジア人は BMI30 未満であっても内臓肥満やインスリン抵抗性の合併率が欧米より高く、非肥満 NAFLD がアジアにおいて有病率が高い背景であると考えられる。またその原因として遺伝子多型 PNPLA3 のマイナーヘテロ（CG）やマイナーホモ（GG）が関与していることが報告されている^{10,11)}。非肥満 NAFLD は脂肪化、風船様変性、線維化などの病理学的な進展が肥満 NAFLD と比較して軽度であると報告されている¹²⁾。また非肥満 NAFLD であっても食事や運動などの生活習慣改善が有効であることも示されている¹³⁾。

NASH の有病率は明らかにはなっていない。

文献

- 1) Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. J Hepatol. 2017;67:862-873. (メタ)
- 2) Omagari K, Kadokawa Y, Masuda JI, et al. Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: incidence and clinical characteristics. J Gastroenterol Hepatol. 2002; 17: 1098-105. (横断)
- 3) Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011-2012. J Gastroenterol. 2015; 50: 95-108. (横断)
- 4) Li C, Guo P, Zhang R, et al. Both WHR and FLI as Better Algorithms for Both Lean and Overweight/Obese NAFLD in a Chinese Population. J Clin Gastroenterol. 2019; 53: e253-e260. (横断)
- 5) Wei JL, Leung JC, Loong TC, et al. Prevalence and Severity of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Non-Obese Patients: A Population Study Using Proton-Magnetic Resonance Spectroscopy. Am J Gastroenterol. 2015;110:1306-14. (横断)
- 6) Ito T, Ishigami M, Zou B, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. Hepatol Int. 2021; 15: 366-379. (メタ)
- 7) Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. Medicine 2012;91:319-327. (横断)
- 8) Younossi ZM, Yilmaz Y, Yu ML, et al. Clinical and Patient-Reported Outcomes From Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Across the World: Data From the Global Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)/ Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Registry. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022; 20: 2296-2306.e6. (メタ)
- 9) WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet. 2004 Jan 10;363(9403):157-63. (記載なし)
- 10) Hotta K, Yoneda M, Hyogo H, et al. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. BMC Med Genet 2010; 22: 172. (横断)
- 11) Kitamoto T, Kitamoto A, Yoneda M, et al. Genome-wide scan revealed that polymorphisms in the PNPLA3,

SAMM50, and PARVB genes are associated with development and progression of nonalcoholic fatty liver disease in Japan. Human Genetics 2013; 132: 783-792. (横断)

12) Leung JC, Loong TC, Wei JL, et al. Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients. Hepatology. 2017;65:54-64. (コホート)

13) Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018;69:1349-1356. (ランダム)

BQ1-6

NAFLD/NASH からの肝発癌率は？

回答

●NAFLD からの肝発癌率は低率（0.44/1000 人-年）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る。

解説

Younossi らのメタ解析によると、NAFLD からの肝癌発癌率は 0.44/1000 人-年と低い¹⁾。本邦においても同様に NAFLD からの肝発癌率は低く、Kawamura らが 0.43/1000 人-年と報告している²⁾。最新の meta 解析の結果では、NAFLD 患者の HCC 発生率は 1.25 /1000 人年（95% CI 1.01 to 1.49; I² = 94.8%）。肝硬変や肝線維化進行症例の HCC 発生率は 14.46 /1000 人年（95% CI 10.89 to 18.04; I² = 91.3%）と報告されており、以前の報告より発生率は高頻度である³⁾。また、本邦の多施設共同研究では、肝生検 NAFLD 症例における長期観察研究においても、HCC 発生率は 4.17/1000 人年（95%CI、3.02-5.75）と報告されているが、今後、多数の報告が待たれる⁴⁾。

NASH では発癌率は上昇する傾向にあり、5.29/1000 人-年と報告されている¹⁾。NAFLD 関連の肝硬変においてはコホート種によってばらつきがあるものの 0.45～22.6/1000 人-年であり、肝病態の進展は NAFLD の肝発癌リスクであると考えられる⁵⁻⁹⁾。一方、未治療の B 型肝硬変における発癌率は 3 %/年、未治療の C 型肝硬変における発癌率は 6 %/年と報告されている^{10,11)}。

肝発癌を含む肝関連死亡または肝移植の頻度は NAFLD の死因では心血管疾患、肝外悪性腫瘍について 3 番目であるが、全死亡または肝移植、肝関連死亡または肝移植とも肝線維化がリスク因子である^{12,13)}。

最近のメタ解析では、非肥満 NAFLD と肥満 NAFLD の HCC および肝関連リスクについて、代償性肝硬変や肝癌などの有害事象（相対リスク 0.81、95%CI、0.50-1.30）は同等のリスクであったが、肝臓関連の死亡リスクは、非肥満 NAFLD が肥満 NAFLD よりも高かった（相対リスク、1.88、95% CI、1.02-3.45）と報告されている¹⁴⁾。

文献

- 1) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. (メタ)
- 2) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol*. 2012; 107: 253-61. (コホート)
- 3) Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022; 173: 250-62. (メタ)
- 4) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. JSG-NAFLD. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21: 370-79. (コホート)
- 5) Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-117. (ケースコントロール)
- 6) Ascha MS, Hanounieh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51: 1972-8. (コホート)
- 7) Amarapurkar DN, Dharod M, Gautam S, et al. Risk of development of hepatocellular carcinoma in patients with NASH-related cirrhosis. *Gastroenterol*. 2013; 34: 159-63. (コホート)
- 8) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol*. 2009; 44 (Suppl. 19): 89-95. (コホート)
- 9) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2009; 24:

248-54. (コホート)

- 10) Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993; 18: 47-53. (コホート)
- 11) Kobayashi M, Ikeda K, Hosaka T, et al. Natural history of compensated cirrhosis in the Child-Pugh class A compared between 490 patients with hepatitis C and 167 with B virus infections. *J Med Virol*. 2006; 78: 459-65. (コホート)
- 12) Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565. (メタ)
- 13) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but no other histologic features, is Associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2015;149:389-97.e10. (コホート)
- 14) Ha J, Yim SY, Karagozian R. Mortality and liver-related events in lean versus non-lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; S1542-3565(22)01099-0 (メタ)

BQ1-7

NAFLD/NASH において肝臓以外の癌の発生頻度は増加するか？

回答

●NAFLD/NASH において大腸癌の発生頻度や女性において乳癌の発生頻度が増加する。

解説

NAFLD 患者において大腸腺腫の発生頻度が一般人口と比較して 1.5－1.7 倍に増加することがメタアナリシスで報告されている^{1,2)} (Figure)。また同様に韓国および中国からそれぞれ 2315 人・5517 人での大腸癌の発生頻度を検討した研究では、その発生頻度が 1.87－3.08 倍に増加することを報告されている^{3,4)}。また 8721 人を約 7.5 年経過観察した韓国の研究では男性において大腸癌の Hazard risk : 2.01、女性において乳がんの Hazard risk:1.92 と発生頻度が増加した⁵⁾。この研究では線維化マーカーの増加に従って癌の発生リスクが増加することを報告しており、また他の研究でも同様に線維化マーカーの上昇に従って大腸腺腫の発生頻度が増加したという報告がされている⁶⁾。これより NAFLD においては、大腸癌や乳癌の発生頻度が増加し、また病態の進行に伴い発生リスクが増加することが予想される。

一方、最近のスウェーデンの肝生検 NAFLD 患者のコホート研究では、健常人と比較して線維化の無い単純脂肪肝でも 1.7 倍死亡リスクが上がり、一番の死因は肝臓以外の癌 (4.5/1000 人年, aHR=2.16, 95% CI=2.03-2.30)であったと報告されている⁷⁾。さらに、最近のメタ解析の結果でも、肝臓以外の癌発生率は 10.58 /1000 人年 (95% CI 8.14 to 13.02; I² = 97.1%)で、子宮癌、乳癌、前立腺癌、大腸癌、肺癌が多かった。ただ、肝外癌発生率が肝硬変や肝線維化進行症例で多いわけではなかった⁸⁾。本邦からの検診 14 年間の追跡調査では、NAFLD を有する受診者は有さない受診者と比べ消化器癌の発生が高く (OR : 1.34, 95% CI : 1.07-1.67)、特に胃 (OR: 1.40, 95% CI: 1.02-1.94) では高頻度であったと報告されている⁹⁾。

また、本邦の肝生検 NAFLD 症例の大規模多施設共同研究の予後に関する報告では、追跡観察期間の中央値 4.6 年 (範囲 0.3-21.6 年)、追跡期間は合計 8874 人年で、追跡期間中に 37 人が肝細胞癌、31 人が心血管系疾患、68 人が肝臓以外の癌 (主に乳癌、胃癌、結腸・直腸癌)に罹患した。全死亡率は 5.34/1000 人年 (95%CI、4.02-7.08)、HCC 発生率は 4.17/1000 人年 (95%CI、3.02-5.75)であった。肝線維化は肝臓関連イベントと関連していたが、総死亡率とは関連していなかった¹⁰⁾。以上より、NAFLD 患者では肝臓以外の癌の発生も増加させ、予後にも関連すると考えられる。

文献

- 1) Ding W, Fan J, Qin J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:322-33. (メタ)
- 2) Shen H, Lipka S, Kumar A, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systemic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5:440-6. (メタ)
- 3) Lee YI, Lim YS, Park HS. Colorectal neoplasms in relation to non-alcoholic fatty liver disease in Korean women: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27:91-5. (コホート)
- 4) Lin XF, Shi KQ, You J, et al. Increased risk of colorectal malignant neoplasm in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a large study. *Mol Biol Rep*. 2014;41:2989-97. (横断)
- 5) Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol*. 2017;2:32294-8. (コホート)
- 6) Ahn JS, Sinn DH, Min YW, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases and risk of colorectal neoplasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45:345-53. (横断)
- 7) Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease:

results from a nationwide cohort. Gut 2021;70:1375-1382. (コホート)

- 8) Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, et al. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2022;173:250-262. (メタ)
- 9) Yamamoto K, Ikeya T, Okuyama S, et al. The association between non-alcoholic fatty liver disease (with or without metabolic syndrome) and extrahepatic cancer development. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36: 1971-1978. (コホート)
- 10) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. JSG-NAFLD. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023; 21: 370-379. (コホート)

FRQ 2-1

PNPLA3 遺伝子多型以外に NAFLD/NASH の発症・病態進展にどのような遺伝子変異が関係するか？

回答

●様々な遺伝子多型が NAFLD/NASH の発症および病態進展に寄与しており、寄与する遺伝子多型は人種によって一部異なる。

解説

NAFLD 患者を対象とした近年の 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 発症および病態進展と関与していることが示されてきた。黒人、白人 NAFLD を対象とした EWAS によって *TM6SF2* (transmembrane 6 superfamily member 2) 遺伝子多型 (rs58542926) が NAFLD/NASH 発症、NAFLD 線維化進展に関与していることが示された^{1,2)}。*GCKR* (glucokinase gene regulator) 変異 (rs1260326) は loss of function であり、脂肪酸酸化障害によって肝臓脂肪沈着が増加する²⁾。また *MBOAT7* (Membrane Bound O-Acyltransferase Domain Containing 7) 遺伝子多型 (rs641738) は *MBOAT7* の肝臓でのタンパク発現低下に関与しており、NAFLD 肝臓発症のリスクファクターであることが報告されている^{3,4)}。日本人 NAFLD 患者 936 人を対象とした GWAS によっても *PNPLA3*、*GCKR* の変異が NAFLD 関連の有意な遺伝子変異として見出された⁵⁾。また同じ GWAS にて日本人 NAFLD 肝臓発症に関連する遺伝子変異として *DYSF* (dystrophy-associated fer-1-like protein; dysferlin) が報告された。*MBOAT7* は日本人での GWAS では有意ではなかった。メタアナリシスでは *PEMT* (phosphatidylethanolamine N-methyltransferase) rs7496 A (V175M) は東アジア人、とくに日本人で NAFLD 発症に関与することが報告されている⁶⁾。また、*HSD17B13* (17-beta hydroxysteroid dehydrogenase¹³⁾ は肝臓に関わるが、その変異型は *PNPLA3* の I148M 変異による肝臓発症に対して保護的に働き、肝線維化や NASH の進展を軽減することが報告されている⁷⁾。これまでの研究から NAFLD 病態進展には人種によらず共通の変異と人種によって異なる変異が関与していることが示されている。

文献

- 1) Kozlitina J, Smagris E, Stender S, et al. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. Nat Genet 2014; 46: 352-356 (横断)
- 2) Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. Hepatology 2015; 61: 506-514 (横断)
- 3) Kawaguchi T, Shima T, Mizuno M, et al. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. PLoS One 2018; 13: e0185490 (横断)
- 4) Mancina RM, Dongiovanni P, Petta S, et al. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. Gastroenterology 2016; 150: 1219-1230.e6 (横断)
- 5) Donati B, Dongiovanni P, Romeo S, et al. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals. Sci Rep 2017; 7: 4492 (横断)
- 6) Tan HL, Mohamed R, Mohamed Z, et al. Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase gene rs7946 polymorphism plays a role in risk of nonalcoholic fatty liver disease: evidence from meta-analysis. Pharmacogenet Genomics 2016; 26: 88-95 (メタ)

- 7) Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, et al, A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. N Engl J Med. 2018; 22: 1096-1106. (横断)

BQ2-3

脂質の摂取は NAFLD/NASH の発症・病態進展に影響を及ぼすか？

回答

脂質は NAFLD/NASH 病態進展に影響を及ぼす。

解説

過剰な脂質、特に飽和脂肪酸、コレステロール摂取は NAFLD の発症、進展に影響を与える。これらの脂質の過剰摂取は肝臓への遊離脂肪酸の流入を増加させるだけでなく酸化ストレスも増加させる。インスリン抵抗性を背景にもつ NAFLD では糖新生抑制が起こりにくくなることに加え、IRS1 を介した SREBP-1c による脂肪酸合成系が亢進する。さらに内臓脂肪組織での脂肪分解もインスリン抵抗性状態では抑制されず、門脈からの遊離脂肪酸の肝臓への流入が増加する。流入した過剰な遊離脂肪酸はさらに糖新生を誘導するため、負のサイクルとなり病態を進展させる。また、インスリンは肝細胞内に蓄積した中性脂肪の VLDL への変換、血中への放出を抑制するため、肝内の中性脂肪沈着が促進される¹⁾。また NASH 患者では飽和脂肪酸、コレステロールの摂取が多く不飽和脂肪酸の摂取量が少ないことが報告されている。基礎的な検討では ω-3 不飽和脂肪酸はインスリン感受性を増加させ、肝内の脂肪量を低下させるといわれている。複数の RCT では ω-3、ω-6 ともに肝内の脂肪量を低下させるが NASH の改善や肝線維化を改善するかは明らかではない。不飽和脂肪酸を多く含む地中海食 (Mediterranean diet) は肝脂肪を有意に低下させることが報告されており^{2,3)}、現在 EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guideline において NAFLD 患者に対する食事療法として推奨されている⁴⁾。最近の疫学研究で食事性コレステロール摂取量が多いことが NAFLD 発症、NAFLD 肝硬変発症に重要な独立因子であることが示された⁵⁾。

文献

- 1) Maher JJ, Leon P, Ryan JC. Beyond insulin resistance: Innate immunity in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2008; 48: 670-8.
- 2) Lu W, Li S, Li J, et al. Effects of Omega-3 Fatty Acid in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 2016: 1459790 (メタ)
- 3) Bjermo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012; 95: 1003-12. (ランダム)
- 4) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-402 (ガイドライン)
- 5) Noureddin M, Zelber-Sagi S, Wilkens LR, et al., Diet Associations With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Ethnically Diverse Population: The Multiethnic Cohort. *Hepatology*, 2020; 71: 1940-52 (ケースコントロール)

BQ 2-2

インスリン抵抗性、糖尿病、肥満、メタボリック症候群は NAFLD/NASH 病態進展に影響を及ぼすか？

回答

●インスリン抵抗性、メタボリック症候群は他の要因と並行して NAFLD/NASH 病態進展に影響を及ぼす。

解説

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¹⁾。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^{2,3)}。その他、年齢、遺伝的素因も NAFLD/NASH の発症およ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・病態は従来 two hit theory (1st hit として NAFL が起こり、2nd hit として NASH へと進展する) が有名であるが⁴⁾、必ずしも全ての症例が NAFL を経由しないことから近年”multiple parallel hits hypothesis”という概念が提唱されている⁵⁾。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挙げられ、これらが同時進行的に NAFLD/NASH 発症および病態進展に関与している。また、近年 **Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD)** という概念が提唱された⁶⁾。肝組織所見と他の肝疾患の除外によって診断されていた **NAFLD** と異なり、多量飲酒者を除くメタボリックシンドローム・2 型糖尿病と脂肪肝の合併により診断される。**NAFLD** に比べて診断が容易で、多数例の解析による個別のエビデンスの蓄積が今後期待される。

文献

- 1) Koda M, Kawakami M, Murawaki Y, et al. The impact of visceral fat in nonalcoholic fatty liver disease: cross-sectional and longitudinal studies. J Gastroenterol 2007; 42: 897-903 (コホート)
- 2) Kojima H, Sakurai S, Uemura M, et al. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. Alcohol Clin Exp Res 2007; 31 (1 Suppl): S61-S66 (横断)
- 3) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126: 460-8 (コホート)
- 4) Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? Gastroenterology 1998; 114: 842-845
- 5) Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. Hepatology 2010; 52: 1836-46
- 6) Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020; 158: 1999-2014.

FRQ 2-3

腸内細菌叢の変化は NAFLD/NASH の病態に影響するか？

回答

●腸内細菌叢の変化は NAFLD/NASH の病態に影響を及ぼしていることが想定されるが、まだ一定の傾向は見出されておらず、肝病態進展に及ぼす影響についてもヒトではまだエビデンスがない。

解説

消化管内には、約 100 兆個の細菌が常在しており、その重量は約 1.5kg に及ぶ。腸内細菌は 1000 種類以上の菌種から構成されている。最近、この腸内細菌の遺伝子解析が進み、癌や代謝性疾患、免疫疾患など様々な疾患との関係が明らかとなってきた。NAFLD 患者においても健常人との比較や肝線維化進展度による比較、発癌症例での解析が行われ、腸内細菌叢と NAFLD 病態進展の関連性が示されている。

NAFLD 患者での検討では NASH 症例で *Bacteroides* 属が増加していること、F0-1 の早期肝線維化症例 30 例と F2 以上の進展肝線維化症例 27 例の比較では *Ruminococcus* 属が線維化進展例で増加していることが報告されている¹⁾。また 86 例の NAFLD 患者を対象とした研究では線維化軽度症例 72 例と線維化進展症例 14 例を比較して、線維化進展症例で便中 *Proteobacteria* 門が増え、*Firmicutes* 門が減っていた²⁾。この研究では便中細菌叢の変化を用いて作成した Metagenome-based gut microbiome panel によって線維化進展 NAFLD を正確に診断できることが報告されている。*Proteobacteria* 門の細菌はエタノール産生能を持っており、NAFLD 患者における腸内でのエタノール産生が病態進展に寄与している可能性が示唆される³⁾。NAFLD HCC 21 例、NAFLD 肝硬変 20 例、健常人 20 例での検討では NAFLD HCC で *Bacteroides* 属と *Ruminococcus* 属が便中で増加していた⁴⁾。これら細菌の増加と比例して血中炎症マーカー (IL-8, IL-13, CCL3, CCL4, CCL5) が増加しており、循環単球の活性化と関与していた。また *Akkermansia* 属は NAFLD 肝硬変で減少、*Bifidobacterium* 属は HCC で減少しており、これら 2 つはカルプロテクチン濃度と逆相関していた。子どもの NAFLD と健常人での便中細菌の比較した横断研究では、NAFLD あるいは肥満の 61 例と健常人 54 例を対象とした比較検討の結果、NAFLD、肥満者では *Oscillospira* 属が減って、*Ruminococcus* 属と *Dorea* 属が増えていた⁵⁾。これら菌量の変化は NAFL の発症、NAFLD の進展にそれぞれ関与していた。このように NAFLD 患者はその病態進展に伴い、腸内細菌叢が変化することが示唆されている。

メタボリック症候群患者を対象とした糞便移植によるメタボリック症候群病態改善の試みがなされている⁶⁾。この研究では各群 9 症例ずつを対象としてメタボリック症候群のヒトに allo (同種) での痩せたヒトからの便移植、auto での自己便移植を施行後、6 週後に検討している。痩せたヒトからの便移植によってインスリン感受性向上、便中酪酸産生腸内細菌叢が増えたという効果があった。NAFLD 患者を対象とした糞便移植の研究はまだないため、腸内細菌叢の変化が NAFLD 病態進展にどのような影響を及ぼすかは不明である。

最近の横断研究で、腸内細菌なかでも *Lactobacillaceae* 由来の内因性エタノールが NAFLD の病態進展に影響を及ぼしている可能性が示唆された⁷⁾。病理所見に共通点の多いアルコール性肝障害と NAFLD の病態形成にともにエタノールが関与していることが示唆され興味深い。

文献

1) Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology* 2016; 63: 764-75 (横断)

- 2) Loomba R, Seguritan V, Li W, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab* 2017; 25: 1054-1062.e5 (横断)
- 3) Leung C, Rivera L, Furness JB, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13: 412-25
- 4) Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2019; 69: 107-20 (横断) [検索期間外文献]
- 5) Del Chierico F, Nobili V, Vernocchi P, et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach. *Hepatology* 2017; 65: 451-64 (横断)
- 6) Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916.e7 (ランダム)
- 7) Meijnikman AS, Davids M, Herrema H, et al. Microbiome-derived ethanol in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Med.*2022; 28: 2100-6. (横断)

BQ 3-2

NAFLD と定義する飲酒量は？

回答

●NAFLD の飲酒量の上限としてエタノール換算で男性 30g/日未満、女性 20g/日未満と定義する。

解説

アルコールの摂取量はエタノール換算〔アルコール度数（％）×アルコール量（mL）×アルコール比重（0.8）〕を用いて計算される。

2012 年に発表された米国肝臓学会（American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD））/米国消化器病学会（American Gastroenterological Association：AGA）合同 NAFLD/NASH 診療ガイドライン¹⁾ および 2018 年に改訂されたガイダンス²⁾ で **NAFLD の飲酒量上限は男性 21 ドリンク/週、女性 14 ドリンク/週**〔補足：基準飲酒量（ドリンク）は各国で独自に設定されている。1 ドリンクは米国では 14g、日本では 10g のアルコールに相当する〕に設定されている。飲酒の期間に関して「精査施行前 2 年間以上」と明記され、飲酒量の問診の際には確立された質問票を用いることを推奨している。

2016 年に発表された欧州肝臓学会（European Association for the Study for the Liver：EASL）/欧州糖尿病学会（European Association for the Study of Diabetes：EASD）/欧州肥満学会（European Association for the Study of Obesity：EASO）の 3 学会合同のガイドライン³⁾ において飲酒量は男性 30g/日未満、女性 20g/日未満と設定された。

アジア太平洋肝臓病学会（Asian Pacific Association for the Study of the Liver：APASL）が 2018 年に発表したガイドライン⁴⁾ では男性 140g/週未満、女性 70g/週未満と定義されているが、これはアルコール性肝疾患とのオーバーラップを避けるために閾値よりも低めに設定したためである。

本邦では以前、NALFD の飲酒量は男女ともエタノール換算で 20g/日未満という基準が用いられていたが、2014 年に発表された日本消化器病学会編「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」⁵⁾ および 2015 年に改訂された日本肝臓学会編「NASH・NAFLD の診療ガイド 2015」⁶⁾ より欧米に準じ男性 30g/日未満、女性 20g/日未満に設定された。本ガイドラインでも NAFLD の飲酒量上限として男性 30g/日未満、女性 20g/日未満と定義する。

一方で性差やアルコール代謝能力などから「アルコール性肝障害と NAFLD の間」の飲酒量を決めることは困難であることに留意する。

文献

- 1) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142: 1592-1609 （ガイドライン）
- 2) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 （ガイドライン）
- 3) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J*

Hepatology 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)

4) Wong VW, Chan WK, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment. J Gastroenterol Hepatol 2018; 33: 70-85 (ガイドライン)

5) 日本消化器病学会(編). NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014, 南江堂, 東京, 2014 (ガイドライン)

6) 日本肝臓学会(編). NASH・NAFLD の診療ガイド 2015, 文光堂, 東京, 2015 (ガイドライン)

CQ 3-2

NAFLD/NASH 患者における肝脂肪量の画像診断は有用か？

推奨

●NAFLD のスクリーニング法としては超音波 B モードを推奨する。vibration-controlled transient elastography (VCTE) での CAP 法または MRI による脂肪定量が可能な場合においてはその使用は有用である。

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：A】

解説

肝脂肪量そのものは肝線維化に比し NAFLD/NASH の予後への影響は少ないが、健常者に比べ肝脂肪化を有する患者は動脈硬化疾患などが多いことが知られている¹⁾。NAFLD の存在診断は主に腹部超音波 B モードで行われており、2014 年の「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」でも診療における有用性が述べられている。一方で腹部超音波は客観的定量性には乏しく、腹部超音波 B モードから得られる脂肪肝の所見をスコア化し、スコアの合計点数を評価することで脂肪肝の程度を評価する方法も報告されている²⁾。vibration-controlled transient elastography (VCTE) に搭載されている controlled attenuation parameter (CAP) はメタアナリシスにより肝脂肪定量に有用であることが示され、そのカットオフ値と診断能は S1（肝脂肪 5～33%）以上で 248db/m (AUC 0.823)、S2（肝脂肪 33～66%）以上で 268db/m (AUC 0.865)、S3（肝脂肪 66%以上）で 280db/m (AUC 0.882) と報告されている³⁾。近年開発された XL プローブにより、皮下脂肪が厚い患者や高度肥満者でも CAP の測定が可能となっており、本プローブの適格な使用により診断能向上が見込まれる。**2022 年 4 月より超音波減衰法による肝脂肪化定量が保険収載された。**一方、MRI による肝脂肪定量はこれまで MR spectroscopy (MRS) を用いて評価されてきた⁴⁾。MRS は肝脂肪量を正確に反映できるが、その測定法はやや煩雑であった。近年 MRI の技術革新に伴い、専用ソフトウェアの導入 (IDEAL-IQ など) により MRS を用いなくても proton density fat fraction (PDFF) により肝脂肪量の定量が測定可能となっている（肝脂肪測定による診療報酬点数の加算はない）。MRS と MRI-PDFF はほぼ同等の肝脂肪定量の診断能を有していることが報告されており⁵⁾、今後は簡便な MRI-PDFF を用いた肝脂肪定量が主流となると考えられる。また、NAFLD 患者において MRI-PDFF は CAP に比し肝脂肪量の診断能に優れていることが報告されている（PDFF；S0 vs. S1-3, カットオフ値 5.2%, AUC 0.96, S0-1 vs. S2-3, カットオフ値 11.3%, AUC 0.90, S0-2 vs. S3, カットオフ値 17.1, AUC 0.79）^{6,7)}。しかしながら、MRI は CAP に比し施行可能施設が少ないこと、MRI 独自の禁忌があること、VCATE よりも侵襲がやや高いこと、コストが高いなどの欠点もあり、2つのモダリティの使い分けが必要である。当然ながらこれらのモダリティは肝生検に比し低侵襲的かつ低コストであることから費用対効果を考慮しても NAFLD 診療で有用であることは間違いない。しかしながら、この 2つのモダリティを有していない施設が多く、AASLD や EASL のガイドラインでも NAFLD の診断においては腹部超音波 B モードを推奨している^{8,9)}。本 CQ における結論としては、「肝脂肪量のスクリーニング法としては超音波 B モードを推奨する。VCTE での CAP 法または MRI による脂肪定量が可能な場合においてはその使用は有用である」とする。

文献

1) Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-240

- 2) Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-2715 (横断)
- 3) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-1030 (メタ)
- 4) Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, et al. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 729-749 (横断)
- 5) Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology* 2015; 62: 1444-1455 (横断)
- 6) Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607 (横断)
- 7) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016; 150: 626-637 (横断)
- 8) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)
- 9) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 (ガイドライン)

CQ 3-3

NAFLD/NASH 患者の肝線維化進行度の評価に血液学的バイオマーカーおよびスコアリングシステムは有用か？

推奨

●NAFLD/NASH 患者の肝線維化進行度の評価に血液学的バイオマーカーやスコアリングシステムは有用であり、それらを用いて線維化進展症例の予測や肝生検の適応症例の絞り込みを行うことを推奨する。特にスコアリングシステムの FIB-4 index と NFS は日常臨床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。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：A】

解説

NAFLD/NASH の予後には肝線維化ステージが最も関与するため、肝線維化ステージ診断は重要である¹⁾。しかし、全症例にエラストグラフィや肝生検を行うことは不可能であり、血液学的検査を用いたバイオマーカーやスコアリングシステムを活用する必要がある。

肝線維化マーカーに関してこれまで血小板、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン 7S が有用とされてきた。近年、日本では Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2BPGi)²⁾、オートタキシン³⁾ など新規マーカーが保険適用となり、それぞれ NAFLD の線維化進行度の評価への有用性が報告されている。高度線維化（肝線維化ステージ 3～4）を有する NAFLD 患者の診断能は M2BPGi が AUROC 0.876、オートタキシンが AUROC 0.75 であった。また、欧州では neo-epitope マーカーの PRO-C3 (Ⅲ型コラーゲン形成マーカー) が開発され、その有用性が期待されている⁴⁾。

線維化進行度の評価をするスコアリングシステムのなかで NAFLD 診療においては Fibrosis-4 (FIB-4) index, NAFLD fibrosis score (NFS), AST to platelets ratio index (APRI), BARD score の報告が多い (FIB-4, NFS の詳細は CQ 3-1 の表 1 参照)。64 の論文、13,046 人を解析したメタアナリシスの結果、高度線維化を有する NAFLD 患者の診断能は FIB-4 index, NFS が AUROC 0.84 であり APRI の 0.77, BARD score の 0.76 と比べ高値であった⁵⁾。そのため EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines および AASLD Practice Guidance においても、高度肝線維化症例の診断に FIB-4 index および NFS の使用を推奨している^{6,7)}。FIB-4 index は AST, ALT, 血小板数、年齢で計算できるため一般診療で評価可能であり、**カットオフ値を低閾値 1.30 未満、中間域 1.30～2.67、高閾値 2.67 以上と設定する報告が多い。わが国の報告では低閾値 (FIB-4 1.45 未満と設定) の場合に高度線維化診断の陰性的中率は 99%であった⁸⁾。**FIB-4 index は計算式に年齢の因子が含まれるため年齢に応じて診断率が変わることが報告されている^{9,10)}。NFS は年齢, BMI, 高血糖, 血小板数, アルブミン, AST/ALT 比で計算され、カットオフ値は低値 (<-1.455), 中間値 (-1.455～0.676), 高値 (>0.676) と設定される。NAFLD 症例における FIB-4 index や NFS の高値は全身の発癌と関連があると報告があり¹¹⁾、スコアリングシステムは今後も様々な用途が期待される。その他、日本では IV 型コラーゲン 7S と AST を併用した Type IV collagen 7S and AST (CA) index fibrosis¹²⁾、欧米では FibroTest®, Fibrometer, Enhanced liver fibrosis (ELF) テスト (ヒアルロン酸, tissue inhibitor of metalloproteinase 1 [TIMP-1], N-terminal procollagen III peptide [PIIINP] で計算) などの有用性が期待されている^{6,7)}。**本邦より、FIB-4 index 2.67 未満の NAFLD 患者でサイトケラチン 18 断片 (CK-18 fragment) を用いていることで NASH 診断に有用 [カットオフ 260 U/L, AUROC 0.77 (95% CI: 0.69-0.84)] と報告され¹³⁾、現在保険収載へ向け申請中である。**

バイオマーカーやスコアリングシステムは施設を問わず施行可能であり、線維化進行度の評価、

肝生検の適応症例の絞り込みに有用である。

文献

- 1) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.e310 (コホート)
- 2) Abe M, Miyake T, Kuno A, et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 776-784 (横断)
- 3) Fujimori N, Umemura T, Kimura T, et al. Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1239-1249 (横断)
- 4) Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, et al. ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 2019; 69: 1075-1086 (横断) [検索期間外文献]
- 5) Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 (メタ)
- 6) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)
- 7) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 (ガイドライン)
- 8) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2 (横断)
- 9) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 2018; 53: 1216-1224 (横断)
- 10) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 740-751 (横断)
- 11) Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68: 140-146 (コホート)
- 12) Okanoue T, Ebise H, Kai T, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 129-139 (横断)
- 13) Tada T, Saibara T, Ono M, et al. Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:1451-8

CQ 3-4

NAFLD/NASH 患者の肝線維化進行度の評価に画像診断は有用か？

推奨

●モダリティを利用可能な施設においては、肝線維化進行度の評価において超音波エラストグラフィや MRE (MR エラストグラフィ) は有用であり、施行することを提案する。

【推奨の強さ：弱 (合意率 100%)、エビデンスレベル：B】

解説

NAFLD/NASH の診療において予後規定因子である肝線維化進行度の評価は最も重要な項目である。日欧米のガイドラインやガイダンスにおいて肝線維化評価の gold standard は肝生検であるが、侵襲的な検査でありコストの面からもすべての患者に施行することや、繰り返し行うことが困難でありサンプリングエラーや肝全体の評価としては十分な評価法でないなどの一面が指摘されている。

近年、超音波や MRI を用いて肝弾性度を測定するエラストグラフィが開発され NAFLD を含め各肝疾患で有用性が報告されている。超音波では測定原理により組織の歪みを表示する strain imaging と外部からの加振によって生じた剪断波伝播速度を用いる shear wave imaging に大別される。strain imaging を用いた real-time tissue elastography においては単施設の報告であるが diagnosis accuracy は各線維化ステージで 82.6～96% と高値であったことが報告された¹⁾。shear wave imaging として vibration-controlled transient elastography (VCTE), ARFI elastography (point shear wave elastography: pSWE と呼ばれている), shear wave elastography (SWE) がある。291 人を対象として SWE, VCTE (M プローブ), pSWE を用いて前向きに NAFLD の肝線維化ステージを比較検討した結果ではステージ F2 以上の AUROC がそれぞれ 0.86, 0.82, 0.77, F3 以上で 0.89, 0.86, 0.84, F4 において 0.88, 0.87, 0.84 であり特に F2 以上の診断において SWE の診断率が優れている結果であった²⁾。また、肥満に関連する因子 (BMI 30 以上, ウエスト周囲長 102cm 以上, 体腔壁肥厚) は SWE, VCTE (M プローブ) の測定失敗や pSWE の信頼度の低下と相関が認められるなど、超音波エラストグラフィの共通弱点とされている²⁾。近年開発された XL プローブにより、皮下脂肪が厚い患者や高度肥満者でも VCTE の有用性が高まることが想定されている。

MRI を使ったエラストグラフィ (MR エラストグラフィ: MRE) は肝線維化診断に対する信頼性が高いことから 2009 年に米国 FDA の承認が得られているが、**日本でも基準を満たしている施設に限り保険診療報酬加算が認められるようになった**。3 報の論文、230 症例を解析したプール解析において、すべての線維化ステージの診断において MRE は VCTE (M プローブ) より診断能が高かったことが報告されている³⁾。この論文では線維化 F1 以上, F2 以上, F3 以上, F4 を診断するカットオフ値として VCTE は 6.2kPa, 7.6kPa, 8.7kPa, 11.8kPa と設定され、MRE は 2.61kPa, 2.97kPa, 3.62kPa, 4.69kPa が設定された。

64 報の論文、13,046 人を解析したメタアナリシスにおいては F3 以上の AUROC は VCTE (M プローブ), VCTE (XL プローブ), SWE, MRE はそれぞれ 0.88, 0.85, 0.95, 0.96 と特に MRE と SWE の信頼度が高い結果であった。また、肝硬変の診断能は VCTE (M プローブ), VCTE (XL プローブ), MRE では、それぞれ 0.94, 0.91, 0.97 であった⁴⁾。

超音波エラストグラフィや MRE は低侵襲であり、高い線維化診断能を有し肝生検の適応症例の絞り込みや経過観察に有用であるが、装置の普及から施行可能施設は限られている。超音波エラストグラフィや MRE などのモダリティが利用可能な場合においては NAFLD の線維化

進行度の評価には有用である。

文献

- 1) Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in nonalcoholic fatty liver diseases. Hepatology 2012; 56: 1271-1278 (横断)
- 2) Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. Hepatology 2016; 63: 1817-1827 (横断)
- 3) Hsu C, Caussy C, Imajo K, et al. Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. Clin Gastroenterol Hepatol 2019; 17: 630-637.E8 (メタ) [検索期間外文献]
- 4) Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology 2017; 66: 1486-1501 (メタ)

BQ 4-1

食事・運動療法による減量は NAFLD/NASH に有効か？

回答

●食事や運動療法による体重減少は NAFLD/NASH の肝機能および組織像を改善する。

解説

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¹⁾。具体的な減量目標も明らかになってきている。すなわち、5%の体重減少によって Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) で評価した QOL の改善が得られる²⁾。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³⁾。最近の多数例(261 例)で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が示されている⁴⁾。このように、5%の減量により QOL が、7~10%以上の減量により組織学的改善が期待できる。しかし、5%、7%、10%減量の達成率はそれぞれ 30%、18%、10%と低く⁴⁾、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、これはすべて海外の成績であり、日本人での検証も必要である。最近、BMI<25 の非肥満 NAFLD では 3~5%の減量で半数の患者の肝 MR spectroscopy 所見が軽快するが、肥満 NAFLD で同等の効果を得るには 7~10%の減量が必要であり、非肥満者では減量目標を低く設定できることが示唆された⁵⁾。

減量为目标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る^{5,6)}。食事内容の検討もなされているが、減量にはカロリー制限がより重要であることは明白である⁷⁾。最近、果糖の摂取と NAFLD/NASH の進展との関連を示す報告がなされており、高果糖含有食品の適正摂取について議論する必要がある。NAFLD に対する有酸素運動の効果は広く受け入れられているが、最近レジスタンス運動も有用と報告された⁸⁾。

これらの結果から、食事や運動療法による体重減少は肝機能および組織像を改善すると考えられる。

文献

- 1) Musso G, Cassader M, Rosina F, et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885-904 (メタ)
- 2) Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. *Hepatology* 2016; 63: 1184-1189 (コホート)
- 3) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129 (ランダム)
- 4) Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-378 (コホート)
- 5) Wong VW, Wong GL, Chan RS, et al. Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018; 69: 1349-1356 (ランダム)
- 6) Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects.

Hepatology 2011; 53: 1504-1514 (ランダム)

7) Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med 2009; 360: 859-873 (ランダム)

8) Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. J Hepatol 2017; 66: 142-152 (メタ)

CQ 4-1

NAFLD/NASH の改善に勧められる食事内容は？

推奨

●カロリー制限による体重の減少は、NAFLD 患者の肝機能、肝脂肪化を改善させる。NAFLD/NASH の改善にはエネルギー摂取量の適正化を優先し、栄養素摂取比率では炭水化物もしくは脂質を制限することを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

解説

食事、運動療法といった生活習慣への介入により、NAFLD 患者の ALT 値や超音波、MRI により測定された肝脂肪量が改善することが報告されてきた。ただし、少数例の報告が多く、組織学的改善が確認されていないなど、長く NAFLD に対する生活習慣への介入の効果を明確に結論づけるにはいたらなかった¹⁾。2010 年頃、組織学的に証明された NASH 患者に対する RCT が 3 件報告された。いずれにおいても、カロリー制限、有酸素運動による体重減少に伴い肝の組織所見が改善することが示されており²⁻⁴⁾、肥満 NAFLD 患者に対する体重減少の効果が明らかにされた。

肥満を伴う NAFLD に対して食事療法単独で介入する際には、すべての報告で低カロリー食が処方される。最近の米国消化器病学会の expert review では、1200～1500kcal/日に制限、または現状から 500～1000kcal/日減らすことが推奨されている⁵⁾。そのエネルギー比率では、炭水化物 50～60%、脂質 20～25%と脂質が制限されることが多い^{1,2,5)}。しかし、治療介入前の摂取エネルギーよりも 30%減のカロリー制限を、低炭水化物食と低脂肪食の 2 群で比較した RCT では、どちらの治療食も体重、内臓脂肪、肝臓内脂質含有量を減少させたとする報告や⁶⁾、減量には炭水化物、脂質の比率よりもカロリー制限が重要であることを指摘した RCT がある⁷⁾。また、地中海食に代表されるように、低炭水化物に加え不飽和脂肪酸を摂取することで肝脂肪化が改善するとの報告もみられる^{8,9)}。地中海食は欧米を中心に複数の RCT が行われ、そのメタアナリシスから、NAFLD の発症リスクが 23%減少する、肝硬度が改善するなどの有用性が示された¹¹⁻¹³⁾。

これらの結果から、カロリー制限による体重の減量は、NAFLD 患者の肝脂肪化を改善させる。その際は、炭水化物もしくは脂質が制限された食事を処方することを提案する。カロリー制限を長期間施行することで QOL が損なわれる危惧があるが、安全性は高く、カロリー制限による減量が肥満 NAFLD 患者に与える利益は少なくない。

文献

- 1) Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. Am J Med 2003; 115: 554-559（メタ）
- 2) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010; 51: 121-129（ランダム）
- 3) Vilar Gomez E, Rodriguez De Miranda A, Gra Oramas B, et al. Clinical trial: a nutritional supplement Viusid, in combination with diet and exercise, in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 999-1009（ランダム）
- 4) Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Hepatol 2013; 59: 536-542（ランダム）

- 5) de Luis DA, Aller R, Izaola O, et al. Effect of two different hypocaloric diets in transaminases and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients. *Nutr Hosp* 2010; 25: 730-735 (ランダム)
- 6) Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011; 53: 1504-1514. (ランダム)
- 7) Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009; 360: 859-873 (ランダム)
- 8) Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59: 138-143 (ケースコントロール)
- 9) Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67: 829-846 (メタ)
- 10) Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis* 2021; 41: 225-234 (メタ)
- 11) Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36: 1470-1478 (メタ)
- 12) Haigh L, Kirk C, El Gendy K, et al. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2022; 41: 1913-1931 (メタ)
- 13) Bravi F, Bosetti C, Tavani A, et al. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1413-1421 (メタ)

CQ 4-2

運動療法は NAFLD/NASH に有効か？

推奨

●~~運動による肝の組織学的変化は明らかになっていないが、~~運動療法単独でも NAFLD 患者の肝機能、肝脂肪化は改善するため行うことを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：B】

解説

食事、運動療法といった生活習慣への介入により、NAFLD 患者の血清トランスアミナーゼ値や超音波、MRI により測定された肝脂肪化が改善することが多く報告されており、NAFLD に対する運動療法の効果は広く受け入れられている¹⁾。一方で、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²⁾。

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がみられる。主に肥満を合併した 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^{3,4)}。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⁵⁾。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によっても示されている⁶⁾。~~最近の米国消化器病学会の expert review では、中等度の有酸素運動では週に 150～300 分、強度では週に 75～150 分が推奨されている⁷⁾。また NAFLD/NASH に対する運動療法は若年層でより効果が期待できる⁸⁾。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量が有酸素運動より低いにもかかわらず、同様に NAFLD 患者の肝脂肪化を改善することが報告された⁷⁾。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⁹⁾。最近、metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) を対象とした小規模の RCT ではあるが、12 週間の有酸素運動により、有意な体重減少がなくとも肝細胞風船様腫大、肝線維化に改善がみられることが報告された¹¹⁾。さらに、大規模前向き観察研究において、週 3 時間以上の歩行運動習慣を有する群では肝関連死が減少することが示された¹²⁾。~~

これらの報告は~~組織学的変化をエンドポイントとしておらず、~~短期間での試験成績ではあるが、運動療法単独でも肝脂肪化が改善すると考えられ、肥満を合併した NAFLD/NASH に対して運動療法を指示することは、行うことを推奨する。生活習慣への介入であり、QOL が損なわれる危惧があるが、運動療法が患者にもたらす利益は少なくなく、コストの面からも有益である。

文献

- 1) Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121-129（ランダム）
- 2) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357（ガイドライン）
- 3) van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 384-390（ケースコントロール）
- 4) Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and

visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009; 50: 1105-1112 (ランダム)

5) Oh S, Shida T, Yamagishi K, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology* 2015; 61: 1205-1215 (ケースコントロール)

6) Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism* 2017; 68: 119-132 (メタ)

7) Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol* 2017; 66: 142-152 (メタ)

8) Orci LA, Gariani K, Oldani G, et al. Exercise-based Interventions for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-analysis and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1398-411 (メタ)

9) Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* 2021; 160: 912-918 (レビュー)

10) Hong F, Liu Y, Lebaka VR, et al. Effect of Exercise Training on Serum Transaminases in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2022; 13: 894044 (メタ)

11) O'Gorman P, Naimimohasses S, Monaghan A, et al. Improvement in histological endpoints of MAFLD following a 12-week aerobic exercise intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 1387-1398 (ランダム)

12) Simon TG, Kim MN, Luo X, et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. *J Hepatol* 2020; 72: 1062-1069 (コホート)

CQ 4-3

チアゾリジン誘導体は NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●ピオグリタゾンと比較的短期の使用で NASH の肝組織像を改善する。2 型糖尿病を合併する NASH においてピオグリタゾンは有益性が認められるため投与することを推奨する。なおピオグリタゾンは NAFLD/NASH に対する保険適用はない。

【推奨の強さ：強（合意率 92%）、エビデンスレベル：A】

解説

チアゾリジン誘導体（TZD）は核内受容体である PPAR γ のアゴニストとして作用し、大型の脂肪細胞を小型に分化させる。これにより肥大した脂肪細胞から分泌される遊離脂肪酸や TNF α 、IL-6 などの炎症性アディポカインが減少し、アディポネクチンの分泌量が増加することからインスリン抵抗性、脂質代謝異常を改善させる。ロシグリタゾンとピオグリタゾンが現在販売されているが、ロシグリタゾンは副作用から欧米でも使用が制限され、本邦では発売されていないため、本項ではピオグリタゾンを中心に述べる。

NASH に対するピオグリタゾンの効果を検討した RCT を 7 件採択した^{1~6], 15)}。これらはそれぞれピオグリタゾン使用量（30~45mg）、投与期間（6~36 ヶ月）、対象症例の糖尿病合併の有無などが異なるが、いずれも組織学的改善を評価項目に加えており、質の高いエビデンスを提供していると考えられる。いずれの報告でもピオグリタゾンは NAS の評価項目である脂肪化、風船様変性、lobular inflammation をプラセボ群に比較して有意に改善している。また、4 件の研究で線維化の改善も示されている^{1, 2, 4, 5)}。治療効果を予測する因子は不明の点も多いが、文献 4 ではピオグリタゾンによる脂肪組織のインスリン抵抗性の変化が NASH の肝組織（風船様変性、線維化、NAS）の改善と相関したことを示しており、文献 6 ではピオグリタゾン、その代謝残物の血中濃度を pioglitazone exposure index として算出し、血中ピオグリタゾン濃度、pioglitazone exposure index いずれも組織学的改善（脂肪化、炎症、NAS）と相関したことを示している。また、ピオグリタゾン（45mg/日）とビタミン E（800IU/日）の併用でビタミン E 単独群ではみられなかった NASH 患者の組織学的改善（脂肪化、炎症、風船様変性）が認められたことが報告されている¹⁵⁾。

また、6 件の TZD に関するメタアナリシスを採択した^{7~12)}。文献 9 はピオグリタゾンのみの解析であるが、それ以外はロシグリタゾン、ピオグリタゾンを合わせた解析である。いずれの解析でも TZD による NASH の組織学的活動性の改善が示されている。線維化の改善は文献 9、10、12 で示されているが、文献 8 でもピオグリタゾンに限った解析ではプラセボに比し線維化の改善が認められている。しかし、肝硬変への進展予防や生命予後改善などハードエンドポイントへの効用は不明であり、今後の検証を待つことになる。

長期投与症例では副作用の出現が問題となる。ほぼすべての RCT、メタアナリシスでピオグリタゾンによる体重増加が指摘されている。他にもエビデンスは不十分であるが TZD でよく知られる心不全、骨折のリスクについても注意を要する。また、当初ピオグリタゾンによる膀胱癌リスクの上昇が懸念されたが、最近の大規模な疫学研究結果より両者の因果関係は否定的である^{13, 14)}。以上よりリスクと利益のバランスから、インスリン抵抗性を有する NASH 症例へのピオグリタゾン投与は有益性が認められると結論づける。

文献

1) Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects

- with nonalcoholic steatohepatitis. N Eng J Med 2006; 355: 2297-2307 (ランダム)
- 2) Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2008; 135: 1176-1184 (ランダム)
 - 3) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Hoofnagle JH, Robuck PR. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362: 1675-1685 (ランダム)
 - 4) Bell LN, Wang J, Muralidharan S, et al. Relationship between adipose tissue insulin resistance and liver histology in nonalcoholic steatohepatitis: a pioglitazone versus vitamin E versus placebo for the treatment of nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis trial follow-up study. Hepatology 2012; 56: 1311-1318 (ランダム)
 - 5) Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis: A randomized trial. Ann Intern Med 2016; 165: 305-315 (ランダム)
 - 6) Kawaguchi-Suzuki M, Bril F, Kalavalapalli S, et al. Concentration-dependent response to pioglitazone in nonalcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2017; 46: 56-61 (ランダム)
 - 7) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010; 52: 79-104 (メタ)
 - 8) Mahady SE, Webster AC, Walker S, et al. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. J Hepatol 2011; 55: 1383-1390 (メタ)
 - 9) Boettcher E, Csako G, Pucino F, et al. Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Aliment Pharmacol Ther 2012; 35: 66-75 (メタ)
 - 10) Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2016; 95: e4529 (メタ)
 - 11) Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. Ann Hepatol 2017; 16: 538-547 (メタ)
 - 12) Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. JAMA Intern Med 2017; 177: 633-640 (メタ)
 - 13) James D, Lewis, MD, MSCE, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer and other common cancers in persons with diabetes. JAMA 2015; 314: 265-277 (コホート)
 - 14) Korhonen P, Heintjes EM, Williams R, et al. Pioglitazone use and risk of bladder cancer in patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using datasets from four European countries. BMJ 2016; 354: i3903 (コホート)
 - 15) Bril F, Bjernack DM, Kalavalapalli S, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care 2019; 42: 1481-8. (ランダム)

CQ 4-4

ビグアナイドは NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●ビグアナイドの短期投与で NAFLD/NASH の肝機能および肝組織像を改善するかについてはエビデンスが乏しく，NAFLD/NASH の特異的な治療としては投与しないことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：B】

解説

メトホルミンは欧米では糖尿病治療の第一選択薬であり，本邦でも使用が増加している．メトホルミンはミトコンドリアの呼吸鎖 Complex I を阻害し，ATP 合成を抑制することにより細胞内の AMP/ATP 比を増加させる．これに伴い AMP キナーゼが活性化され，肝での糖新生が抑制されるだけでなく，脂肪酸の合成阻害と分解（ β 酸化）が促進するとされている．この作用機序からメトホルミンの NAFLD/NASH への有用性が期待され，多くの研究が行われてきた¹⁻⁷⁾．メトホルミン投与により血管抵抗や糖脂質代謝マーカーが改善したことを示した報告は認められるが^{4,6)}，肝酵素の改善を示した報告は文献 1, 2 のみである．また，文献 4, 6 を除く 5 つの研究で組織学的検討が行われている．文献 5 は糖尿病非合併の NAFLD/NASH 患者におけるメトホルミンの組織学的変化に対する効果を検討したものであり，文献 7 はロシグリタゾンを使用した糖尿病患者でのメトホルミン追加による肝組織の変化を検討したものである．文献 2 のみでメトホルミン投与により肝の脂肪沈着，壊死，線維化が有意に改善したことが報告されているが，それ以外の研究結果ではメトホルミンによる肝の組織学的改善効果は否定的である^{1,3,5,7)}．しかし，いずれの RCT もサンプルサイズが小さく，各研究で評価項目が異なるという問題点を有している．少数例の若年者を対象にした RCT でもメトホルミン投与は対照群に比べて有意な肝組織改善を示せず⁸⁾，さらに大規模な研究でもメトホルミンは若年 NAFLD の ALT 改善にプラセボに対して優位性を認めなかった⁹⁾．

いくつかのメタアナリシスも報告されている¹⁰⁻¹³⁾．しかし，いずれの解析でもメトホルミンが NAFLD/NASH の血液生化学，肝組織改善に有用であるという結論は得られていない．一因として解析されたいずれの RCT もサンプルサイズが小さく，併用薬の有無，観察期間，エンドポイントが異なり，データの統合が困難であることがあげられる．高いエビデンスの構築のためには，今後エンドポイントを再検討したより大規模な長期観察の RCT が必要である．

また，最近ではメトホルミンが肝をはじめとする多くの部位の発癌に抑制的に働く可能性があることが臨床研究，基礎的研究のいずれからも報告されている¹⁴⁾．**米国における大規模コホート研究で糖尿病を合併した NAFLD でメトホルミンは肝細胞癌のリスクを 20%低下させることが報告されている¹⁵⁾．また，多国にわたるコホート研究でも 2 型糖尿病を有する NASH で肝細胞癌のリスクを低下させるほか，肝不全のリスク，死亡リスク，肝移植への移行をいずれも低下させたことが報告されている¹⁶⁾．メトホルミンの発癌抑制効果，NAFLD/NASH の予後改善効果に関しては今後さらなる研究結果を待ちたい．**

これらの解析結果から現時点ではビグアナイドの投与は糖尿病を合併しない NAFLD/NASH の特異的な治療としての効果が期待できないと結論づける．

文献

- 1) Uygun A, Kadayfci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-544（ランダム）
- 2) Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus

vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1082-1090 (ランダム)

3) Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853-860 (ランダム)

4) Sofer E, Boaz M, Zipora M, et al. Treatment with insulin sensitizer metformin improves arterial properties, metabolic parameters, and liver function in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Metabolism* 2011; 60: 1278-1284 (ランダム)

5) Shields WW, Thompson KE, Grice GA, et al. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis: a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009; 2: 157-163 (ランダム)

6) Garinis GA, Fruci B, Mazza A, et al. Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int J Obes* 2010; 34: 1255-1264 (ランダム)

7) Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011; 54: 1631-1639 (ランダム)

8) Nobili V, Manco M, Ciampalini P, et al. Metformin use in children with nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, 24-month, observational pilot study. *Clin Ther* 2008; 30: 1168-1176 (ランダム)

9) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. *JAMA* 2011; 305: 1659-68 (ランダム)

10) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 52: 79-104 (メタ)

11) Rakoski MO, Singal AG, Rogers MAM, et al. Meta-analysis: Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1211-21 (メタ)

12) Sawangjit R, Chongmelaxme B, Phisalprapa P, et al. Comparative efficacy of interventions on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): A PRISMA-compliant systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4529 (メタ)

13) Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2016; 16: 538-547 (メタ)

14) Schulten HJ. Pleiotropic Effects of Metformin on Cancer. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 2850 (メタ)

15) Kramer JR, Natarajan Y, Dai J, et al. Effect of diabetes medications and glycemic control on risk of hepatocellular cancer in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2022; 75: 1420-8. (コホート)

16) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong VW, et al. Type 2 Diabetes and Metformin Use Associate With Outcomes of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis-Related, Child-Pugh A Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; 19: 136-45. (コホート)

CQ4-5

SGLT2 阻害薬は NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●2 型糖尿病を有する NAFLD/NASH 患者において sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬の投与が肝機能と肝組織を改善させるため投与を提案する。なお、SGLT2 阻害薬は NAFLD/NASH に対する保険適用はない。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

解説

sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は最近開発された糖尿病治療薬であるが、SGLT2 は腎の近位尿細管に局在しており、糸球体で濾過されたグルコースのおよそ 90% は SGLT2 を介して再吸収されている。SGLT2 阻害薬は近位尿細管でのグルコースの再吸収を阻害することによってインスリン非依存性に血糖を低下させるとともにエネルギーを尿から体外に糖の形で放出することで体重減少作用が期待できる。このような背景のもと、SGLT2 阻害薬による NAFLD/NASH への治療応用が試みられている。当初は臨床治験を含めた糖尿病患者に対する SGLT2 阻害薬を投与した際の血液データを retrospective に解析して、血液生化学的に肝機能障害のあった糖尿患者が SGLT2 阻害薬の投与によって肝機能が改善したことが明らかになった^{1~4)}。また、retrospective な解析ではあるが、GLP-1 アゴニストや DPP-4 阻害薬で効果のなかった糖尿病合併 NAFLD 患者において SGLT2 阻害薬が NAFLD に対して改善効果を示したという報告^{5,6)} や肝生検で診断した糖尿病合併 NAFLD 患者に SGLT2 阻害薬を投与したところ肝機能が改善したという報告がなされた⁷⁾。その後 7 編の prospective open-label single-arm study が報告されて、種々の SGLT2 阻害薬の投与によって血液生化学検査が改善している^{8~11)}。肝の脂肪化に関しては vibration-controlled transient elastography (VCTE) の controlled attenuation parameter (CAP) や MRI-Hepatic Fat Fraction で肝脂肪の減少が確認されている^{12,13)}。肝組織においても少数例のパイロットスタディではあるが一部の例で線維化や NAS の改善が認められている¹⁴⁾。さらに種々の SGLT2 阻害薬による RCT も 5 編報告されており、SGLT2 阻害薬の投与によって、血液生化学検査が改善して肝/脾 CT 値や CAP による評価で肝脂肪が減少していることを確認している^{15~19)}。また、SGLT2 阻害薬のひとつであるカナグリフロジンのメタアナリシスの論文が 2018 年に公表され、血液生化学検査で改善がみられることが示された²⁰⁾。さらに 5 年間の肝生検による経過観察で線維化を含む肝組織の改善が SGLT2 阻害薬で観察され²¹⁾、100 例以上の症例を 3 年間観察した報告でも SGLT2 阻害薬によって FIB-4 Index が改善することが示されている²²⁾。また最新のメタ解析でも SGLT2 阻害薬の NAFLD に対する有用性が報告され^{23, 24)}、3 編の RCT でも有用性が確認されている²⁵⁾⁻²⁷⁾。

文献

- 1) Komiya C, Tsuchiya K, Shiba K, et al. Ipragliflozin Improves Hepatic Steatosis in Obese Mice and Liver Dysfunction in Type 2 Diabetic Patients Irrespective of Body Weight Reduction. PLoS One 2016; 11 (3): e0151511（コホート）
- 2) Takase T, Nakamura A, Miyoshi H, et al. Amelioration of fatty liver index in patients with type 2 diabetes on ipragliflozin: an association with glucose-lowering effects. Endocr J 2017; 64: 363-367（コホート）
- 3) Seko Y, Sumida Y, Sasaki K, et al. Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic

function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. *J Gastroenterol* 2018; 53: 140-151 (コホート)

4) Bajaj HS, Brown RE, Bhullar L, et al. SGLT2 inhibitors and incretin agents: Associations with alanine aminotransferase activity in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2018; 44: 493-499 (コホート) [検索期間外文献]

5) Choi DH, Jung CH, Mok JO, et al. Effect of Dapagliflozin on Alanine Aminotransferase Improvement in Type 2 Diabetes Mellitus with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2018; 33: 387-394 (コホート)

6) Ohki T, Isogawa A, Toda N, et al. Effectiveness of Ipragliflozin, a Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitor, as a Second-line Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Who Do Not Respond to Incretin-Based Therapies Including Glucagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Clin Drug Investig* 2016; 36: 313-319 (コホート)

7) Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, et al. Effect of sodium glucose cotransporter 2 inhibitor on liver function tests in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. *Hepatol Res* 2017; 47: 1072-1078

8) Tobita H, Sato S, Miyake T, et al. Effects of Dapagliflozin on Body Composition and Liver Tests in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Type 2 Diabetes Mellitus: A Prospective, Open-label, Uncontrolled Study. *Curr Ther Res Clin Exp* 2014; 87: 13-19 (コホート)

9) Inoue M, Hayashi A, Taguchi T, et al. Effects of canagliflozin on body composition and hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 1004-1011 (コホート) [検索期間外文献]

10) Itani T, Ishihara T. Efficacy of canagliflozin against nonalcoholic fatty liver disease: a prospective cohort study. *Obes Sci Pract* 2018; 4: 477-482 (コホート)

11) Seko Y, Nishikawa T, Umemura A, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in type 2 diabetes mellitus patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis classified as stage 1-3 fibrosis. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018; 11: 835-843 (コホート) [検索期間外文献]

12) Sumida Y, Murotani K, Saito M, et al. Effect of luseogliflozin on hepatic fat content in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective, single-arm trial (LEAD trial). *Hepatol Res* 2019; 49: 64-71 (コホート) [検索期間外文献]

13) Miyake T, Yoshida S, Furukawa S, et al. Ipragliflozin Ameliorates Liver Damage in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Open Med (Wars)* 2018; 13: 402-409 (コホート)

14) Akuta N, Watanabe C, Kawamura Y, et al. Effects of a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in nonalcoholic fatty liver disease complicated by diabetes mellitus: Preliminary prospective study based on serial liver biopsies. *Hepatol Commun* 2017; 27: 46-52 (ケースコントロール)

15) Ito D, Shimizu S, Inoue K, et al. Comparison of Ipragliflozin and Pioglitazone Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, 24-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 1364-1372 (ランダム)

16) Shibuya T, Fushimi N, Kawai M, et al. Luseogliflozin improves liver fat deposition compared

to metformin in type 2 diabetes patients with non-alcoholic fatty liver disease: A prospective randomized controlled pilot study. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 438-442 (ランダム)

17) Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care* 2018; 41: 1801-1808 (ランダム)

18) Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018; 61: 1923-1934 (ランダム)

19) Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21: 285-292 (ランダム) [検索期間外文献]

20) Li B, Wang Y, Ye Z, et al. Effects of Canagliflozin on Fatty Liver Indexes in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pharm Pharm Sci* 2018; 21: 222-235 (メタ)

21) Akuta N, Kawamura Y, Fujiyama S, et al. Favorable impact of long-term SGLT2 inhibitor for NAFLD complicated by diabetes mellitus: A 5-year follow-up study. *Hepatol Commun.* 2022 Sep;6(9):2286-2297. (コホート)

22) Arai T, Atsukawa M, Tsubota A, et al. Antifibrotic effect and long-term outcome of SGLT2 inhibitors in patients with NAFLD complicated by diabetes mellitus. *Hepatol Commun.* 2022 Nov;6(11):3073-3082. (コホート)

23) Zafar Y, Rashid AM, Siddiqi AK, et al. Effect of novel glucose lowering agents on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Aug-Sep;46(7):101970. (メタ)

24) Wei Q, Xu X, Guo L, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Type 2 Diabetes Mellitus With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Jun 17;12:635556. (メタ)

25) Tanaka K, Kubotsu Y, Isoda H, et al. Ipragliflozin Improves the Hepatic Outcomes of Patients With Diabetes with NAFLD. *Hepatol Commun.* 2022;6(1):120-132. (ランダム)

26) Yoneda M, Kobayashi T, Honda Y, et al. Combination of tofogliflozin and pioglitazone for NAFLD: Extension to the ToPiND randomized controlled trial. *Hepatol Commun.* 2022;6:2273-2285. (ランダム)

27) Takeshita Y, Honda M, Harada K, et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022;45:2064-2075. (ランダム)

CQ4-6

GLP-1 アナログ、DPP-4 阻害薬などのインクレチン関連薬は NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●糖尿病を有する NASH 患者において GLP-1 アナログ薬の投与が肝機能と肝組織を改善させるため投与を提案する。なお GLP-1 アナログ薬は NAFLD/NASH に対する保険適用はない。また、DPP-4 阻害薬の NAFLD/NASH に対する効果の報告は一定していない。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

解説

近年、糖尿病治療薬としてインクレチン関連製剤が広く使用されているが、インクレチンは食物摂取後に小腸から分泌されてインスリン分泌を促進させるように働く消化管ホルモンの総称である。インクレチンには主に GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide：グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド) と GLP-1 (glucagon-like peptide-1：グルカゴン様ペプチド-1) があり、膵臓の β 細胞からのインスリン分泌を促進させる。糖尿病の治療薬として、インクレチンの作用を増強させる GLP-1 受容体作動薬と GLP-1 を分解する酵素である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) の作用を抑制することで内因性の GLP-1 量を増加させる DPP-4 阻害薬がある。GLP-1 は胃などの上部消化管運動を抑制する作用があり、食物の胃排泄能を遅延させて満腹感を与えることにより、糖尿病患者において体重を減少させることが確認されており、NAFLD/NASH への治療応用が試みられている。

GLP-1 アナログ薬に関しては、2008 年に GLP-1 アナログ薬であるエキセナチドを投与した糖尿病患者のデータを retrospective に解析して、エキセナチドが肝障害を有する糖尿病患者の血液生化学検査を改善することを見出し¹⁾、2010 年に 8 例の肝生検にて NAFLD と診断された糖尿病患者にエキセナチドを投与したケースシリーズスタディが公表されたが、AST の改善のみで肝組織での改善はみられなかった²⁾。2012 年には他の GLP-1 アナログ薬であるリラグルチドを投与した糖尿病合併 NAFLD 患者のデータを retrospective に解析し、リラグルチド投与によって血液生化学検査が改善されることが報告された³⁾。また、日本からリラグルチドによる prospective オープンラベルスタディが公表されて、NAFLD 患者におけるリラグルチドによる血液生化学検査での改善が確認された⁴⁾。さらにエキセナチドに対するオープンラベル RCT が 2 編と^{5,6)}、リラグルチドに対する二重盲検 RCT が 1 編公表になり⁷⁾、それぞれ血液生化学的な有用性を示したが、リラグルチドは肝組織検査でも有用性を示すことができ、さらに liraglutide の長期作用型製剤である semaglutide によるグローバル臨床試験第 2 相の結果が公表され、プライマリーエンドポイントの活動性を改善、セカンダリーエンドポイントの線維化は改善せず⁸⁾、現在 semaglutide によるグローバル臨床試験第 3 相が進行中である。今後、線維化の改善をエンドポイントとした臨床試験の在り方を議論する必要がある。また、GLP-1 アナログ薬の NAFLD に対するメタアナリシスも公表されており、血液生化学検査での改善は示されたが、肝組織に関する検討はデータが不十分で明らかな結論にいたっていない⁸⁾。

一方、DPP-4 阻害薬ではシタグリプチンを中心にパイロットスタディ、ケースコントロール研究、RCT、メタアナリシスと種々の検討がなされているが、結果がまちまちであり一定の結論に達していない^{9~15)}。

したがって現時点では GLP-1 アナログ薬が NAFLD/NASH の治療薬として有力であり、今後の大規模なグローバル治験の結果が待たれるところである。

なお GLP-1 アナログ薬は 2 型糖尿病患者に対して経口薬の使用が可能となった。

文献

- 1) Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-286 (コホート)
- 2) Kenny PR, Brady DE, Torres DM, et al. Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis: a case series. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2707-2709 (コホート)
- 3) Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *Scientific World Journal* 2012: 496453 (コホート)
- 4) Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, et al; Japan Study Group for NAFLD (JSG-NAFLD). Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res* 2015; 45: 269-278 (コホート)
- 5) Fan H, Pan Q, Xu Y, et al. Exenatide improves type 2 diabetes concomitant with non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Bras Endocrinol Metabo* 2013; 57: 702-708 (ランダム)
- 6) Shao N, Kuang HY, Hao M, et al. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 521-529 (ランダム)
- 7) Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al; LEAN trial team, Abouda G, Aldersley MA, Stocken D, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387 (10019): 679-690 (ランダム)
- 8) Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. (ランダム)
- 9) Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 2103-2105 (コホート)
- 10) Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O, et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 240-244 (コホート)
- 11) Arase Y, Kawamura Y, Seko Y, et al. Efficacy and safety in sitagliptin therapy for diabetes complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2013; 43: 1163-1168 (コホート)
- 12) Fukuhara T, Hyogo H, Ochi H, et al. Efficacy and safety of sitagliptin for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology* 2014; 61: 323-328 (コホート)
- 13) Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016; 65: 369-376 (ランダム)
- 14) Joy TR, McKenzie CA, Tirona RG, et al. Sitagliptin in patients with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 141-150 (ランダム)
- 15) Carbone LJ, Angus PW, Yeomans ND. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic

fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol 2016; 31: 23-31
(メタ)

CQ4-7

ビタミン E は NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●ビタミン E は NASH の血液生化学検査および肝組織像を改善させるため投与することを推奨する。なおビタミン E は NAFLD/NASH に対する保険適用はない。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：A】

解説

ビタミン E は、NASH に対するエネルギー産生に伴い産生が亢進するフリーラジカルによって、体内で増加する活性酸素を捕捉し、脂質、蛋白質の酸化を抑制する脂溶性スカベンジャーとして広く知られており、その効果を立証するために数多くの検証が報告されている。パイロットスタディとして米国の小児 NASH においてビタミン E が血液生化学検査改善効果有することが報告され¹⁾、本邦からは成人に対する検討がなされ、血液生化学検査のみならず肝組織も改善することが報告された。その後、種々の施設からケースコントロール研究としてビタミン E の NASH に対する効果が確認されていた²⁾。2010 年にビタミン E、ピオグリタゾンとプラセボという 3 群間比較の多施設大規模 RCT が報告された。その結果、ビタミン E、ピオグリタゾンとも多くの組織学的スコアを改善した³⁾。また、ビタミン E (400IU/日) 単独群 vs. ビタミン E (400IU/日) とピオグリタゾン (30mg/日) 併用群、6 ヶ月投与における検討では、ビタミン E 単独群は肝脂肪化を有意に改善し、ピオグリタゾン併用群では肝脂肪化、風船様変性、Mallory 体、細胞周囲線維化を改善し、糖取り込み能の改善、血清 FFA とインスリンの低下を認めた⁴⁾。さらに UDCA との併用でビタミン E の効果を比較検討したスタディでは、UDCA + ビタミン E では細胞保護作用に加えて代謝改善効果が期待できると結論づけている⁵⁾。その一方で抗酸化薬サプリメントの投与は AST を有意に改善したが、ALT には影響しなかったとするメタアナリシスの報告や⁶⁾、小児 NAFLD を対象に組織学的変化を検討したはじめての RCT である TONIC 試験の結果ではビタミン E 群 vs. プラセボ群で ALT 改善に関し有意差が得られなかったとする報告もある⁷⁾、さらに 2015 年に発表されたメタアナリシスでは、ビタミン E の NAFLD/NASH に対する有用性が血液生化学および組織学的に確認されており⁸⁾、さらに最近の propensity score をマッチしたコホート研究や UDCA を対象とした RCT においてもビタミン E の NAFLD に対する効果が確認されている^{9,10)}。2020 年に、最長 10 年におよぶ長期観察研究においてビタミン E の投与によって肝移植に至らずにすむ NASH 症例が増加し、肝不全死や非代償性肝硬変に進展する症例を減少させることが明らかにされた¹¹⁾。さらにビタミン E の過剰投与は出血傾向をきたす危険性があり、厚生労働省の食事摂取基準では健常男性成人において 800mg/日に定められている。また、冠動脈疾患を対象とした介入試験では長期のビタミン E 投与がかえって死亡率を増加させたという報告もあり注意が必要である^{12,13)}。

文献

- 1) Lavine JE. Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. J Pediatrics 2000; 136: 734-738 (コホート)
- 2) Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Plasma transforming growth factor- β 1 level and efficacy of α -tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2001; 15: 1667-1672 (コホート)
- 3) Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010; 362: 1675-1685 (ランダム)

- 4) Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2: 1107-1115 (ランダム)
- 5) Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, et al. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Liver Int 2009; 29: 1184-1188 (ランダム)
- 6) Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, et al. Antioxidant supplements for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis. Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD004996 (メタ)
- 7) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. JAMA 2011; 305: 1659-1668 (ランダム)
- 8) Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial efficacy on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition 2015; 3: 923-930 (メタ)
- 9) Kim GH, Chung JW, Lee JH, et al. Effect of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease with metabolic syndrome: A propensity score-matched cohort study. Clin Mol Hepatol 2015; 21: 379-386 (コホート)
- 10) Parikh P, Ingle M, Patel J, et al. An open-label randomized control study to compare the efficacy of vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic Indian NAFLD patients. Saudi J Gastroenterol 2016; 22: 192-197 (ランダム)
- 11) Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, et al. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. Hepatology. 2020 Feb;71(2):495-509. (コホート)
- 12) Lonn E, Bosch J, Yusuf S, et al. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 1338-1347 (ランダム)
- 12) Saremi A, Arora R. Vitamin E and cardiovascular disease. Am J Ther 2010; 17: e56-e65

CQ4-9

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は NAFLD/NASH に有用か？

推奨

●高血圧症を有する NAFLD/NASH 患者においてアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬またはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）の投与が血液生化学検査と肝組織を改善させるため投与を提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%），エビデンスレベル：C】

解説

NASH 発症における肝星細胞を介した炎症，線維化の進展は多くの基礎実験や臨床データで確認されている．肝星細胞にはアンジオテンシン 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星細胞が活性化することが知られている．したがってアンジオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）を NASH 患者に投与することで肝臓の炎症および線維化を抑制できることが期待できる．2004 年に ARB のひとつであるロサルタン 50mg/日投与が軽度高血圧を合併した NASH 患者 7 人において血液生化学検査および肝組織の炎症と線維化を改善したとするパイロットスタディが報告された^{1,2)}．その後，ARB の NASH に対する効果は動物実験で詳細に検討されてきた．2008 年に NAFLD 患者に対してオルメサルタンとテルミサルタンをクロスオーバーさせて投与するパイロットスタディが公表されて，どちらの ARB も血清 ALT 血を改善させたがテルミサルタンのほうがより改善効果が強かったことを示している³⁾．2009 年にテルミサルタンおよびバルサルタンによる RCT が公表されて，ARB が高血圧症を有する NASH 患者に対して効果を有することが示されたが，高血圧症合併の NASH 患者を対象としているためにコントロール群としてプラセボ投与群が設定されていないという制限があるうえに，長期間の観察研究はなく，肝硬変への進展，肝臓の発症，肝不全の発症といった致命的なイベントに対する効果は不明である⁴⁾．さらに 2011 年と 2016 年にそれぞれロサルタンとテルミサルタンによる RCT が報告されており，それぞれの薬剤の投与により血液生化学検査だけではなく肝組織も改善することが示された^{5,6)}．また，アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬であるエナラプリルを対象とした横断研究ではエナラプリル投与患者において NASH の肝線維化が抑制されていることが示され⁷⁾，さらに大規模な横断研究が 2014 年，2016 年に公表されて，ARB か ACE 阻害薬を投与されている NASH 患者の肝線維化が抑制されていることが明らかにされた^{8,9)}．さらに大規模な後ろ向きコホートによって ACE 阻害剤の NAFLD に対する効果が確認されている¹⁰⁾．

NASH 患者の高血圧合併は 70%程にのぼり，ARB そのものが一般的に使用される安全性の確認された降圧薬であるので，高血圧症を有する NASH 患者においては ARB，ACE 阻害薬の投与が望ましいと考えられる．

文献

- 1) Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004; 40: 1222-1225（コホート）
- 2) Yokohama S, Tokusashi Y, Nakamura K, et al. Inhibitory effect of angiotensin II receptor antagonist on hepatic stellate cell activation in non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 322-326（コホート）

- 3) Enjoji M, Kotoh K, Kato M, et al. Therapeutic effect of ARBs on insulin resistance and liver injury in patients with NAFLD and chronic hepatitis C: a pilot study. *Int J Mol Med* 2008; 22: 521-527 (コホート)
- 4) Georgescu EF, Ionescu R, Niculescu M, et al. Angiotensin-receptor blockers as therapy for mild-to-moderate hypertension-associated non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 942-954 (ランダム)
- 5) Torres DM, Jones FJ, Shaw JC, et al. Rosiglitazone versus rosiglitazone and metformin versus rosiglitazone and losartan in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in humans: a 12-month randomized, prospective, open-label trial. *Hepatology* 2011; 54: 1631-1639 (ランダム)
- 6) Alam S, Kabir J, Mustafa G, et al. Effect of telmisartan on histological activity and fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis: A 1-year randomized control trial. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22: 69-76 (ランダム)
- 7) Sookoian S, Gianotti TF, Rosselli MS, et al. Liver transcriptional profile of atherosclerosis-related genes in human nonalcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2011; 218: 378-385 (横断)
- 8) Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J, et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014; 35: 979-985 (横断)
- 9) Pelusi S, Petta S, Rosso C, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors, Type 2 Diabetes and Fibrosis Progression: An Observational Study in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0163069 (横断)
- 10) Zhang X, Wong GL, Yip TC, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022;76(2):469-482. (コホート)

FRQ4-1

将来 NAFLD/NASH に有用性が期待できる薬剤は何か？

回答

●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。

解説

今のところ NAFLD/NASH に対して特異的に効果を有する薬剤は臨床の場で使用することはできないが、2019 年 6 月時点で以下の多くの薬剤が開発されて第 II 相および第 III 相臨床治験が進行中である。

1. Obeticholic acid (OCA)

核内胆汁酸受容体 farnesoid X receptor (FXR) のアゴニストである。FXR の活性化は胆汁酸代謝のみならず、糖脂質代謝、インスリン感受性の調節に関与している。米国における第 II 相試験 (FLINT 試験) において OCA 25mg/日の NASH 改善、肝線維化改善作用が報告され¹⁾、**グローバル第 III 相治験 (REGENERATE 試験) で有用性が確認された²⁾**。国内第 II 相治験では OCA 40mg/日群でプラセボ群に比して有意に組織学的改善を認めたが、肝線維化に関しては有意な改善なく、本邦および韓国での本薬剤の開発は断念された。

2. Elafibranor

ペルオキシゾーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) α/δ 活性化剤の elafibranor は 120mg/日の 1 年投与でプラセボに比して有意に NASH の組織および脂質・糖代謝マーカーを改善した (GOLDEN-505 試験)²⁾。現在、EU 諸国を中心に 1,800 例のエントリーを目標とした第 III 相治験 (RESOLVE-IT) が進行中である。

3. Lanifibranor

全ての PPAR に作用する Lanifibranor による NASH 患者に対する有効性を確認する第 II b 相臨床試験の結果が公表になり⁴⁾、肝線維化の悪化を伴わない肝組織の改善が認められて今後の第 III 相臨床試験に期待が掛けられている。

4. Selonsertib (SEL)

apoptosis signaling kinase 1 (ASK1) は酸化ストレスにより活性化され、p38/JNK 経路のイニシエーターとなる。P38, JNK は肝細胞のアポトーシス、Kupffer 細胞や肝細胞の活性化を媒介するが、ASK1 阻害薬である SEL はステージ 2/3 の NASH を対象とした第 II 相試験において、肝線維化改善作用が示され³⁾、さらに SEL は患者報告アウトカム (patient reported outcome: PRO) も有意に改善した⁴⁾。肝線維化ステージ 3/4 の NASH 例を対象としたグローバル第 III 相治験 (STELLAR3/4) が進行中であったが、2019 年 2 月に STELLAR4、4 月に STELLAR3 の中間解析結果が公表され、どちらも有用性が認められず治験は中止となった。(論文検索期間外の情報)

5. Cencriviroc (CVC)

NASH では CCL2 (MCP1) および CCL5 (RANTES) を含む炎症性ケモカインが過剰に発

現しており、C-C ケモカイン受容体 2 型および 5 型 (CCR2/CCR5) の拮抗薬である CVC の有用性が期待されている。CVC は第 II b 相試験 (CENTAUR study) において、20% に肝線維化の改善を認め、プラセボの 10% に比して有意であった⁵⁾。肝線維化ステージ 2, 3 の NASH を対象とした第 III 相試験 (AURORA 試験) が開始されている。

6. FGF (fibroblast growth factor) -21

FGF-21 は 181 のアミノ酸からなるペプチド蛋白で、体重減少、脂質レベルの改善、インスリン抵抗性の改善作用が知られていた。2017 年の欧州肝臓病学会で第 II 相試験結果が発表され、16 週間の FGF-21 投与は、肝機能に加えて、脂質異常症や MRI での肝脂肪化や肝線維化を改善した (NCT02413372)。週 1 回の投与可能なペグ化された FGF21 は副作用も軽度の消化器症状のみであり、肝線維化高度 (ステージ 3, 4) の NASH を対象にグローバル第 III 相試験が計画されている。

7. Aramchol

Aramchol は脂肪酸-胆汁酸複合体でもともと胆石溶解剤として開発されていたが、イスラエルの 60 例の NAFLD 患者に対する第 II 相試験において、aramchol 300mg/日を 3 ヶ月投与したところ、肝脂肪化改善作用 (平均で 12.57% の脂肪化減少) を認めた⁶⁾。現在 248 例に対する第 II b 相試験 (ARREST 試験) が終了し、近く結果が報告される見込みである。

8. ACC (acetyl-CoA carboxylase) 阻害薬 (GS-0976)

ACC 阻害薬は β 酸化によって肝内の脂肪酸を低下させるが、ACC 阻害薬 20mg/日の投与でプラセボに比して有意に肝脂肪化を低下させ、MR エラストグラフィや FibroScan などの画像検査による肝硬度ではプラセボと差がなく、肝線維化マーカーの TIMP-1 が有意に低下した。

9. FGF-19 (NGM-282)

FGF-21 と同様のペプチドホルモンで、組織学的に診断された NASH 140 例に対して第 II 相試験が進行中である (NCT02443116)。

10. Pemafibrate

脂質異常症に用いられるフィブラート系薬剤の NASH への有用性は明らかでないが、高中性脂肪血症の治療薬として国内で認可された選択的 PPAR α モジュレーター (SPPARM α) である Pemafibrate は国内治験のサブ解析では肝機能改善効果を認めており⁹⁾、**2021 年にランダム化比較試験の結果が公表になり、肝脂肪化は改善されないものの pemafibrate 投与によって MRE による肝硬度が改善され、新たな NAFLD/NASH 治療薬として期待されている**¹⁰⁾。

11. Emricasan

Emricasan (ID-6556) はアポトーシスを誘導するカスパーゼ阻害薬で、NASH 動物モデルで炎症および線維化を抑制することが示され、NASH 線維化例に対する第 II b 相試験として ENOCORE-NF 試験 (NCT02686762) はすでにエントリーが終了し、NASH 肝硬変に対する ENOCORE-LF 試験、ENCORE-PH 試験 (NCT02960204) が進行中であつたが、2019 年 6 月に中間解析結果が公表されて有用性が認められず治験は中止となった。(Press 発表, 論文検索期

間外の情報)

12. Toll-like receptor 4 (TLR4) 拮抗薬 (JKB-21)

腸管での透過性亢進や、小腸内細菌異常増殖などによって NASH では高エンドトキシン血症をきたし、Kupffer 細胞や星細胞の TLR4 シグナルを活性化し、肝線維化進展につながることを示唆されている。現在、TLR4 拮抗薬の第 II 相試験が進んでいる (NCT02442687)。

13. Solithromycin

Solithromycin は新世代のマクロライド系抗生物質であり、Solithromycin を 6 例の NASH 患者に 90 日間投与した結果、平均で組織学的に NAS が 1.3 ポイント、ALT 値が 17.8IU/L 低下した (NCT02510599)。

14. 非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MT3995)

非ステロイド系ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬である MT3995 は糖尿病性腎症に対する試験と同時に、現在国内で 40 例の NASH に対して第 II 相試験が進行中である (NCT02923154)。

15. SSAO/VAP-1 阻害薬 (BI 1467335)

セミカルバジド感受性アミノオキシダーゼ (Semicarbazide-sensitive amine oxidase : SSAO) は血管接着蛋白質-1 (Vascular adhesion protein-1 : VAP-1) とも称され、同一の構造を有し、VAP-1/SSAO と記載される。SSAO/VAP-1 は、2 つの生理学的活性を有する。1 つ目は生体内のアミンを解毒するアミノオキシダーゼ活性であり、2 つ目は白血球との接着分子を示す細胞接着活性であり、これら 2 つの活性はいずれも炎症プロセスと関連している。NASH 患者に対する 12 週投与による安全性プロファイルを検証する第 II a 相試験が行われている (NCT03166735)。

16. IMM-124e

ウシ初乳の抽出物で制御性 T 細胞誘導性を有する IMM-124e は第 II 相試験において肝生検で診断した 133 例の NASH をエントリーし、28 週の IMM-24e 投与にて AST, ALT は改善傾向も、プラセボと比べて有意差がなかったと報告された。

17. Galectin3 阻害薬 (GR-MD-02)

Galectin3 はレクチンファミリーに属する糖結合蛋白質で活性化マクロファージや線維芽細胞にも存在し、肝線維化促進的に作用する。Galectin3 阻害薬は肝星細胞の活性化を抑制して肝線維化を改善することが示された。ヒトでは安全性確認検証試験 (第 II a 相試験) で問題がないことが実証され⁸⁾、162 例の NASH 肝硬変を対象に第 II b 相試験が行われ (NASH-CX 試験, NCT02462967)、門脈圧亢進の改善をアウトカムとするとプラセボ群が 15% に比して GR-MD-02 群では 44% が改善し、組織学的にも肝細胞の風船様変性を改善した。

18. 熱ショック蛋白 (heat shock protein : HSP) 47 阻害 (ND-LO2-s0201)

HSP47 はコラーゲンの生合成や分泌にかかわる分子シャペロンで、HSP47 阻害によって肝

線維化を改善することが期待されている。現在 HSP47 に対する siRNA を用いた治療薬の開発が進行中である。siRNA をビタミン A と結合したリポソーム製剤で、肝星細胞がビタミン A を取り込む特徴を利用して選択的に肝星細胞に取り込まれる機序を利用する。肝線維化のみならず、全身の線維症の治療薬としての開発が進行している。肝線維化に対する効果は第 IIa 相試験の結果が 2021 年に公表されて用量依存性に肝線維化を改善することが示された¹²⁾。

19. Resmetirom

肝臓に特異的に発現している甲状腺受容体 β を刺激する Resmetirom が動物実験において肝脂肪化を減少させることが確認されていたが、第 2 相臨床試験が NASH 患者を対象に行われて MRI-PDFF で評価した肝脂肪化が有意に減少することが示され¹³⁾、今後の第 III 相臨床試験に期待が掛けられている。

20. PNPLA3 antisense oligonucleotide

PNPLA3 は NASH 関連遺伝子として以前から注目されていたが、PNPLA3 antisense oligonucleotide によってマウス NASH モデルでの効果が確認されて、ヒトにおける臨床試験が開始されている(NCT04483947)。

21. 2 剤併用

単剤による臨床試験だけでなく、FXR、ACC 阻害薬、DGAT2 阻害薬、SGLT2 阻害薬、FGF21、GLP-1などを組み合わせた併用療法による臨床試験も進められている^{14, 15)}。

文献

- 1) Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 385: 956-965 (ランダム)
- 2) Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al; REGENERATE Study Investigators. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394:2184-2196 (ランダム)
- 3) Ratziu V, Harrison SA, Francque S, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. Gastroenterology 2016; 150: 1147-1159 (ランダム)
- 4) Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, et al; NATIVE Study Group. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. N Engl J Med. 2021;385:1547-1558. (ランダム)
- 5) Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al; GS-US-384-1497 Investigators. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. Hepatology 2018; 67: 549-559 (ランダム)
- 6) Younossi ZM, Stepanova M, Lawitz E, et al. Improvement of Hepatic Fibrosis and Patient-Reported Outcomes in Non-Alcoholic Steatohepatitis Treated with Selonsertib. Liver Int 2018; 38: 1849-1859 (ランダム)
- 7) Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Fibrosis. Hepatology 2018; 67:

1754-1767 (ランダム)

8) Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al; FLORA Group. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 2085-2091 (ランダム)

9) Ishibashi S, Yamashita S, Arai H, et al; K-877-04 Study Group. Effects of K-877, a novel selective PPAR α modulator (SPPARM α), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. Atherosclerosis 2016; 249: 36-43 (ランダム)

10) Nakajima A, Eguchi Y, Yoneda M, et al. Randomised clinical trial: Pemafibrate, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor α modulator (SPPARM α), versus placebo in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Nov;54:1263-1277. (ランダム)

11) Harrison SA, Marri SR, Chalasani N, et al. Randomised clinical study: GR-MD-02, a galectin-3 inhibitor, vs. placebo in patients having non-alcoholic steatohepatitis with advanced fibrosis. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 1183-1198 (ランダム)

12) Lawitz EJ, Shevell DE, Tiruchera GS, et al. BMS-986263 in patients with advanced hepatic fibrosis: 36-week results from a randomized, placebo- controlled phase 2 trial. Hepatology. 2022 Apr;75:912-923. (ランダム)

13) Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2019;394:2012-2024. (ランダム)

14) Loomba R, Nouredin M, Kowdley et al. Combination Therapies Including Cilofexor and Firsocostat for Bridging Fibrosis and Cirrhosis Attributable to NASH. Hepatology. 2021 Feb;73:625-643 (ランダム)

15) Calle RA, Amin NB, Carvajal-Gonzalez S, et al. ACC inhibitor alone or co-administered with a DGAT2 inhibitor in patients with non-alcoholic fatty liver disease: two parallel, placebo-controlled, randomized phase 2a trials. Nat Med. 2021 Oct;27(10):1836-1848. (ランダム)

BQ4-3
減量手術は高度肥満の NAFLD/NASH に有用か？
回答
●高度肥満の NASH 患者において減量手術は肝脂肪化および炎症の改善に有用である。
解説
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 NASH に対する効果は十分に期待されるところである。これまでに胃バイパス術（gastric bypass surgery）が NASH/NAFLD 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。 多くの減量手術は Roux-en-Y による胃バイパス術によって行われている。2004 年に発表された報告によると、36 名の肥満合併 NASH 患者に対して減量手術を行った結果、平均 34kg の減量に伴い肝脂肪化、肝壊死炎症および肝線維化が軽減していた¹⁾。2006 年の報告では 35 名の肥満合併 NASH に対して減量手術を行い、平均 52kg の減量を伴って、肝脂肪化、肝細胞の風船様膨化、肝小葉の炎症、門脈域の線維化が有意に改善していたとされている²⁾。1998 年から 2007 年の間に減量手術前後に肝生検がなされている NASH 患者に対する減量手術の影響を検討したメタアナリシスによると、434 例の NAFLD に対して減量手術で肝脂肪化が 91.6%、肝炎症が 81.3%、肝線維化も 65.5%が改善していることが示されている³⁾。2014 年には胃バイパス術（Roux-en-Y gastric bypass）と胃緊縛術（gastric banding）の NAFLD/NASH に対する効果の検討がなされており、どちらの手術とも NAFLD/NASH に対して有用であるが、胃バイパス術のほうがより有用であることが示されている。さらに 2015 年にも減量手術を施行した NASH 患者の 85%において肝組織が改善したことが報告されている^{4,5)}。2021 年に腹腔鏡下と内視鏡下の高度肥満 NASH 患者に対するスリーブ手術ランダム化比較試験結果が公表になり、内視鏡的手術の方が安全であり今後 NASH 減量手術の選択肢となりうることを示された⁶⁾。なお、平成 28 年度診療報酬改訂に伴い、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険診療として受けられるようになったが、保険診療で本手術を行う際の適応基準は、①6 ヶ月以上の内科的治療が行われているにもかかわらず、BMI 35kg/m² 以上であること、②糖尿病、高血圧、脂質異常症、睡眠時無呼吸症候群のうち 1 つ以上を有していることと定められている。 減量手術の影響を検討するうえで、盲検ができないことが問題であるが、減量によって、明らかに NASH 患者における肝組織病変が改善するが、日本では高度肥満の NAFLD/NASH に対する減量術式が確立されておらず、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。
文献
1) Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. Hepatology 2004; 39: 1647-1654 （ケースコントロール） 2) Barker KB, Palekar NA, Bowers SP, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery. Am J Gastroenterol 2006; 101: 368-373 （ケースコントロール） 3) Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddy S, et al. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 1396-1402 （メタ） 4) Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux- en- Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5- year controlled longitudinal study. Ann

Surg 2014; 260: 893-898 (ケースコントロール)

5) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology 2015; 149: 379-388 (ケースコントロール)

6) Lavín-Alconero L, Fernández-Lanas T, Iruzubieta-Coz P, et al. Efficacy and safety of endoscopic sleeve gastroplasty versus laparoscopic sleeve gastrectomy in obese subjects with Non-Alcoholic SteatoHepatitis (NASH): study protocol for a randomized controlled trial (TESLA-NASH study). Trials. 2021 Oct 30;22:756. (ランダム)

BQ4-4

NASH 進展肝不全に肝移植は有用か？

回答

●NASH 進展肝不全に対する肝移植後の生存率は他の肝疾患の肝移植後と有意差がなく有効である。

解説

肝移植に関しては倫理的に RCT の施行は不可能という限界があるため、すべての論文がコホート研究である。コホート研究であっても、Charlton ら¹⁾ や Yalamanchili ら²⁾ のように症例数が多くて移植前の組織学的診断があり、適格例の基準が明確なうえに移植後の観察も適切である質の高い報告もある。

肝移植後の NAFLD 再発については、時間依存性な NAFLD の再発を高率に認めており、肝移植 5 年後に 30～40% 程度が再発するとの報告が多い。肝移植後のグラフト生存率は他の原疾患と同等という報告が多いが、移植後拒絶反応に関しては NASH 群で多いという報告と他の肝疾患群との差はないという報告がある。肝移植後に NASH および肝硬変へ急激に進展するという報告は乏しく、5 年後の NASH 進展率は 4% という報告²⁾ もある。

肝移植後の生存率は、他の肝疾患症例と有意差はないという結論でどの研究も一致していた¹⁻⁶⁾。死因として心血管疾患による死亡率には有意差はなかったという論文³⁾ が多いが、肝移植後の生存率に有意に相関する因子は心血管疾患のみであったとの報告⁴⁾ もある。また、糖尿病と高血圧がともに合併例は予後不良と報告⁵⁾ されている。長期の生存率はいまだエビデンスが乏しいが、小児 NASH 肝移植患者の長期観察をした研究⁶⁾ では、非代償性肝硬変に進展して再肝移植を施行した症例もあり、性と年齢をマッチさせた一般米国人に比して有意に短く、小児 NAFLD の予後は不良であるとの結論が示されている。さらに 2014 年に発表されたメタアナリシスでは、NASH 患者に対する肝移植後 1, 3, 5 年の生存率が他疾患による肝移植後と差のないことが確認されている⁷⁾。

したがって、倫理的理由でコホート研究しかエビデンスはないものの、NASH 進展肝不全に対しては、肝移植は有用であるといえる。

ただし、最近では肝移植後の再発や肝脂肪化発現が報告されており注意が必要であり⁸⁾、レシピエント側の SOD2 rs4880 とドナー側の HSD17B13 rs6834314 遺伝子多型が再発陽性に関わり、レシピエント側の ADIPOR1 rs10920533 遺伝子多型が再発悪化に関わることが示唆されている⁹⁾。

文献

- 1) Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249-1253 (コホート)
- 2) Yalamanchili K, Saadeh S, Klintmalm GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant* 2010; 16: 431-439 (コホート)
- 3) Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transplant* 2009; 15: 1814-1820 (コホート)
- 4) Dureja P, Mellinger J, Agni R, et al. NAFLD recurrence in liver transplant recipients.

Transplantation 2011; 91: 684-689 (コホート)

5) Malik SM, de Vera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. Am J Transplant 2009; 9: 782-793 (コホート)

6) Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, et al. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. Gut 2009; 58: 1538-1544 (コホート)

7) Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 394-402 (メタ)

8) Narayanan P, Mara K, Izzy M, Dierkhising R, et al. Recurrent or De Novo Allograft Steatosis and Long-term Outcomes After Liver Transplantation. Transplantation. 2019 Jan;103:e14-e21. (コホート)

9) Satapathy SK, Tran QT, Kovalic AJ, et al. Clinical and Genetic Risk Factors of Recurrent Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation. Clin Transl Gastroenterol. 2021 Feb 5;12(2):e00302. (コホート)

BQ5-1

NAFLD では一般集団に比較して全死亡率, 肝関連死亡率, 心血管イベントのリスクが増加するか？

回答

●NAFLD では全死亡率, 肝関連死亡率, 心血管イベントのリスクが増加する。

解説

NAFLD では一般人口と比較して全死亡率, 肝関連死亡率が増加することが多数報告されており, メタアナリシスでもこれらの死亡率が高いことが報告されている 1, 2). 近年のメタアナリシスでは NAFLD における肝関連死亡率および全死亡率は 0.77 人/1,000 人・年, 15.44 人/1,000 人・年であり, NASH における肝関連死亡率および全死亡率は 11.77 人/1,000 人・年, 25.56 人/1,000 人・年としている 2). また, 心血管イベントのリスクが増加するという報告も多数なされており, メタアナリシスにおいても NAFLD では一般人口と比較して心血管イベントのリスクがオッズ比 1.64 と増加する 3). これらの結果より NAFLD では全死亡率, 肝関連死亡率, 心血管イベントのリスクが増加すると考えられる. また, 近年, 肝線維化の進行に伴いこれらのリスクが増加することが報告されており 4~6), 肝線維化の評価がこれらのリスク評価に今後さらに重要になると考えられる.

近年、Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) という新たな疾患概念が提唱されている¹。これまでの NAFLD は脂肪肝からアルコールや他の肝疾患を除外することで診断されていた。一方 MAFLD は糖尿病や肥満などの代謝異常を持つ脂肪肝を包括し、アルコールなどの他の要因を除外しない概念として提唱されている。MAFLD と NAFLD を比較した場合、より病態の進行した症例が MAFLD に含まれるため、臨床上有用な疾患概念である可能性がある²。しかし MAFLD の病態については今後更なる検証が必要である。

文献

- 1) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011; 43: 617- 649 (メタ)
- 2) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64: 73-84 (メタ)
- 3) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol 2016; 65: 589-600 (メタ)
- 4) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2015; 149: 389-397.e10 (コホート)
- 5) Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. Hepatology 2017; 65: 1557-1565 (メタ)
- 6) Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. J Hepatol 2017; 67: 1265-1273 (コホート)

CQ5-2

NAFLD/NASH を背景とした肝臓のスクリーニングはどのよう に行うのが適当か？

推奨

●各症例で、線維化の程度をはじめとした解説に記す想定しうる肝発癌リスクに 応じて、スクリーニングを行うことを現時点では推奨する。ただし、効率的な スクリーニング方法に関しては今後の検討課題である。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：A 】

解説

NAFLD/NASH からの発癌率は、研究手法や観察対象によって様々なため、正確な値は不明なもの、NAFLD からの発癌は年率約 0.04%¹⁾、肝硬変を伴う NASH からの発癌は年率約 2～ 3%という報告がある²⁾。したがって、低危険群を含めたすべての NAFLD/NASH 症例に対して 肝臓の定期的なスクリーニングを行うのは効率的とはいえない³⁾

Kanwal らのコホート研究では、肝臓発生リスクは「肝硬変症例」、「男性例」、「高齢者例」で高い⁴⁾。ただし、逆に NAFLD/NASH を背景とした肝発癌例の全体でみると、必ずしも発癌率は高くなくても母集団が多いため、非硬変肝からの発癌も約 20%を占める（報告によっては 10～75%を占める）^{4,5)}。また、日本では非ウイルス性肝臓が増加しており⁶⁾、なかでも糖尿病患者の肝臓リスクは健常者の 2.5 倍と報告されているため、糖尿病合併の NAFLD/NASH 症例からの肝臓の発生には注意が必要である。

NAFLD/NASH を背景にした肝臓スクリーニング頻度について確立されたものはないが、EASL のガイドラインでは「肝線維化進行例」に対し「年 2 回の肝臓スクリーニング」が推奨されている⁷⁾。

スクリーニングの方法は、日本肝臓学会や日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン^{8,9)}に基本的に準じる。NAFLD/NASH を背景にした肝臓の特徴として、AFP より PIVKA-II の陽性率が高いこと¹⁰⁾、肥満者では腹部超音波検査での検出が困難な場合がありうるので注意を要すること、があげられる。

以上、NAFLD/NASH を背景にした肝臓のスクリーニングについては、現時点では、肝線維化進展例以外は上記の危険因子などを考慮しつつ個々の症例に即して決めざるを得ない。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法とスクリーニング方法の確立が望まれる。

2019 年に発表されたメタアナリシスでは肝硬変症例では発癌率は 10 年で 15%であったのに対して、非肝硬変症例では 10 年で 2.7%であった³⁾。これより 2020 年に発表されたアメリカ消化器病学会のガイドラインでは肝硬変症例は肝臓のサーベイランスが推奨されているが、非肝硬変症例ではサーベイランスを行うことは推奨されていない⁴⁾。しかし本邦において、非肝硬変症例においてサーベイランスが不要かどうかはさらなる症例の蓄積が必要である。

近年進行肝臓に対する薬物治療として免疫チェックポイント阻害剤が第一選択として用いられている。しかし、今後更なる検証は必要であるが、NAFLD から発生した肝臓では免疫チェックポイント阻害剤の効果が乏しいという報告もあり⁵⁾、NAFLD 症例における肝臓の早期発見はさらなる重要な課題となると考えられる。

NAFLD/NASH の follow up 法については、フローチャート（「肝線維化進展例の絞り込みフローチャート」）の項も参照を。

文献

- 1) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64: 73-84 (メタ)
- 2) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, et al. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 586-596 (横断)
- 3) White DL, Kanwal F, El-Serag HB. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 1342-1359 (メタ)
- 4) Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018; 155: 1828-1837 (コホート) [検索期間外文献]
- 5) Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016; 63: 827-838 (コホート)
- 6) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019; 54: 367-376 (横断) [検索期間外文献]
- 7) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)
- 8) Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Surveillance and diagnostic algorithm for hepatocellular carcinoma proposed by the Liver Cancer Study Group of Japan: 2014 update. *Oncology* 2014; 87 (Suppl 1): 7-21 (ガイドライン)
- 9) 日本肝臓学会 (編). 肝臓診療ガイドライン, 2017 (ガイドライン)
- 10) Hashimoto E, Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol Res* 2012; 42: 1-14 (コホート)

CQ5-3

NAFLD/NASH において心血管イベントの発生率は上昇する か？

推奨

●NAFLD では心血管系イベントの発生率が上昇し、特に肝線維化進展例ではさらに上昇する。高度線維化進展例では心血管系イベントに配慮して評価・診療を行うことを提案する。

【推奨の強さ：弱（合意率 100%）、エビデンスレベル：C】

解説

NAFLD において心血管イベントが増加することは多数のコホート研究やメタアナリシスで明らかとされている。NAFLD の病態の重症度と心血管イベントの発生頻度の関連を検討すると、2011 年に報告されたメタアナリシスでは NAFLD 患者は一般人口に比較して心血管イベントを含む死亡率が有意に高いが、NASH と simple steatosis を比較した場合には心血管イベントの発生リスクは差を認めていないことが報告された 1)。しかし近年、肝線維化ステージが心血管イベントを含む死亡率に関連しているといった報告 2,3) や、NAFLD fibrosis score (NFS) や Fibrosis-4 (FIB-4) index といった線維化予測マーカーの上昇に伴って心血管イベントの発生率が上昇するといった報告がなされている 4)。これらの報告を含むメタアナリシスが 2016 年に報告されている。この報告では 34,043 人の NAFLD を 6.9 年観察し、2,600 件の心血管イベントの発生を認めた。NAFLD 患者における心血管イベントの発生リスクはオッズ比 1.64、また severe NAFLD (GGT 上昇、NAFLD activity score (NAS) 上昇、FDG 取り込み増加、線維化の増加のいずれかを有するもの) におけるリスクはオッズ比 2.58 と NAFLD に進行に伴って心血管イベントの発生リスクが上昇することを報告した 5)。これより肝線維化進展例では心血管イベントの発生率は上昇するため、高度線維化例では心血管イベントに配慮した診療を行う必要がある。ただし、F3 fibrosis と F4 cirrhosis を比較した場合に cirrhosis では肝癌や肝不全死が多いのに対して、F3 では F4 に比べ心血管イベントが多いという報告もあり、線維化の進展に伴い心血管イベントリスクが一律に増加するかは今後の検討が必要である 6)。また欧米で行われ 2021 年に報告された肝生検を受けた 1773 名の前向きコホート研究では F0-2 と F3 もしくは F4 を比較して心血管イベントの発生は差がなかったことが報告されており、心血管イベントリスクと線維化については更なる検討が必要である⁶。実際の臨床においては脳心血管イベントの合併・既往のある症例や、肝線維化進行例がハイリスクと考えられ、また心電図異常や潜在的な脳心血管リスクを有する症例もイベント発生のリスク症例であるため、各専門医へのコンサルテーションを考慮する必要がある。

文献

- 1) Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. Ann Med 2011; 43: 617- 649 (メタ)
- 2) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2015; 149: 389-397.e10 (コホート)
- 3) Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015; 61: 1547-1554 (コホート)
- 4) Sinn DH, Cho SJ, Gu S, et al. Persistent Nonalcoholic Fatty Liver Disease Increases Risk for Carotid Atherosclerosis. Gastroenterology 2016; 151: 481-488.e1 (コホート)

- 5) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016; 65: 589-600 (メタ)
- 6) Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology* 2018; 155: 443-457.e17 (コホート)

CQ5-4

NAFLD の予後（心血管イベントを含め）を規定する病理学的所見は何か？

推奨

●肝線維化が全死亡率、肝疾患死亡率に強く関連するため、肝線維化の進展状態を把握することを推奨する。

【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：A】

解説

NAFLD における死亡率、肝関連死亡率を検討した報告において肝線維化がこれらに強く関連するのに対して、他の病理学的所見は関連が弱いことが明らかとされた 1)。また、同様の報告が多数なされており、いずれも肝線維化が死亡率に強い関連を認めるが、NASH の有無、NAFLD activity score (NAS) や Brunt 分類の相関は十分でないといわれている 2～4)。これらの報告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った。肝線維化特異的な NAFLD における全死亡率、肝疾患死亡率を検討したメタアナリシスでは、Stage 0 を Reference とし、全死亡率における mortality rate ratio は Stage 1/2/3/4 において 1.58/2.52/3.48/6.40、また肝疾患関連死亡率はそれぞれ 1.41/9.57/16.69/42.30 と線維化の進行に伴って死亡率が上昇することが明らかとされた 5)。これらの結果より、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的に重要である。

近年の日本や欧米から報告されたコホート研究では、線維化の進行に伴い肝関連イベントや全死亡率が上昇するが、非肝関連イベントについては線維化との関連が乏しいことも報告されており^{6,7)}、NAFLD における非肝関連イベントの発生については検討が必要である。

文献

- 1) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-97.e10 (コホート)
- 2) Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol* 2017; 67: 1265-73 (コホート)
- 3) Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011; 53: 1874-82 (コホート)
- 4) Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547-1554 (コホート)
- 5) Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-65 (メタ)
- 6) Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2021;385:1559-69.
- 7) Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, et al. Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21: 370-9.