

非アルコール性脂肪性肝疾患

NAFLD

についての最近の話題

飛驥内科クリニック 飛驥昌彦

本日の内容

1. NAFLDとは
2. NAFLDの問題点
3. NAFLDの最近の話題
4. NAFLDの診断
5. NAFLDの治療
6. 当院でのNAFLD診療

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)とは

- 飲酒歴がない
- 肝炎ウイルス、自己抗体等陰性
- 画像所見で脂肪肝を認める



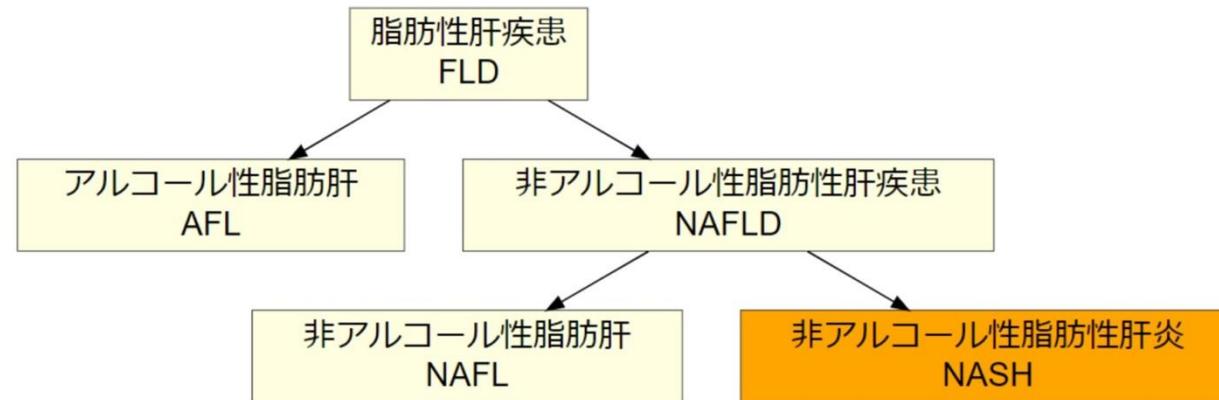
飲酒歴がないってどれくらい？

ビール中瓶1本、日本酒1合、
ワイングラス2杯以下

(男性30g/日以下、女性20g/日以下)



脂肪性肝疾患の分類



脂肪肝とは

肝臓に脂肪が過剰に蓄積した状態
肝細胞の30%以上に脂肪空胞が認められる



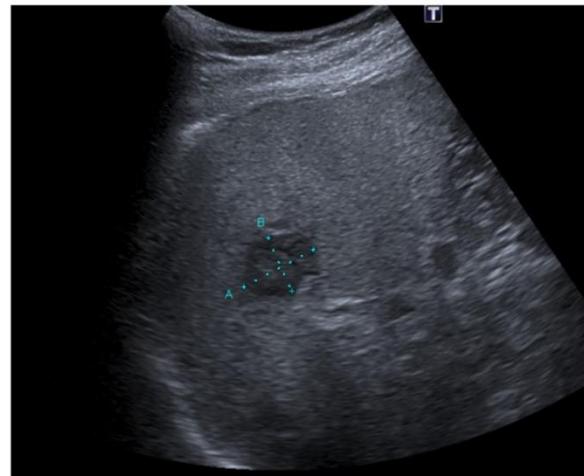
非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)

- 1980年Ludwigが、多飲酒歴がないにもかかわらず、肝硬変に進行した20症例を検討し報告した。

Ludwig J,et al :Mayo Clin Proc 1980;55:434-438



NAFLD + HCC症例(70歳代、男性)



6年前より高血圧症にて加療。初診時、腹部USにて脂肪肝を指摘。

3年前の腹部USにて、肝S5：直径20mmのHCCあり、ラジオ波焼灼術施行。

以後、再発無く経過。

NAFLDの問題点

- 生活習慣の変化により**患者数が増加傾向**
- 10～20年で、5～8%が**肝硬変へ進展**
- 肝硬変からの**肝発癌率は5年で11.3%**

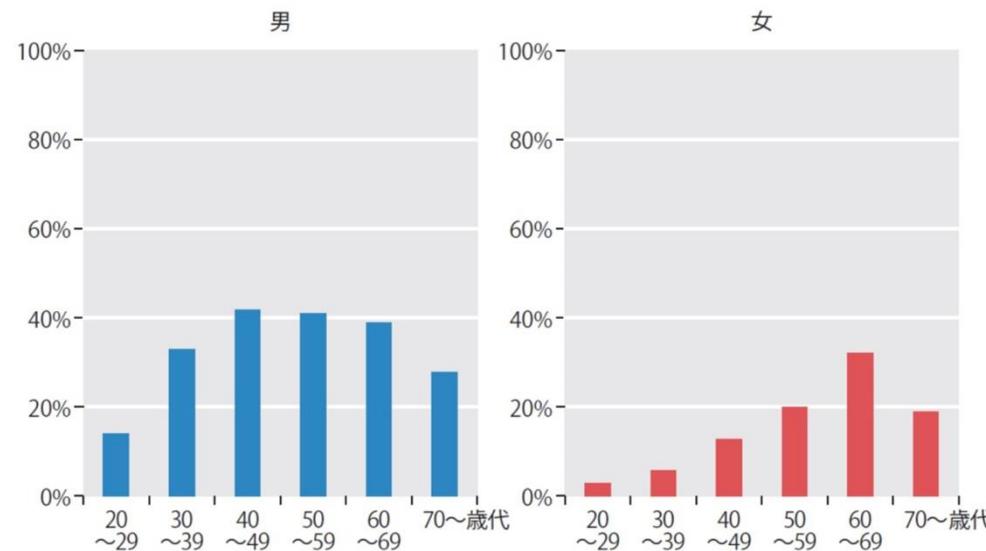


NAFLD有病率

- 日本の成人健康診断受診者でのNAFLDの頻度は、
男性では30~40%，女性は10~20%である。
- NAFLDの10~20%がNASHと報告されているの
で、**NASH有病率**は成人の2~8%(160-640万人)
と推定される。

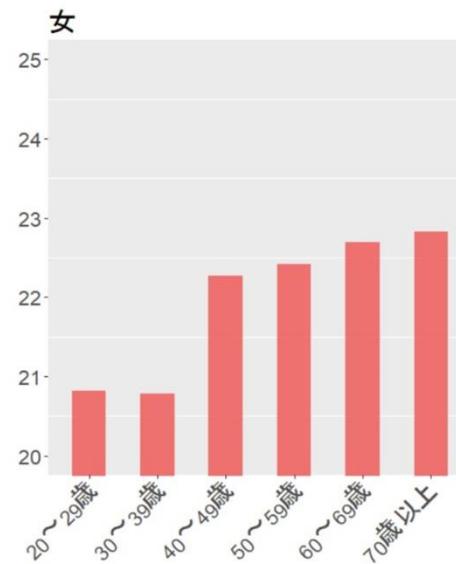
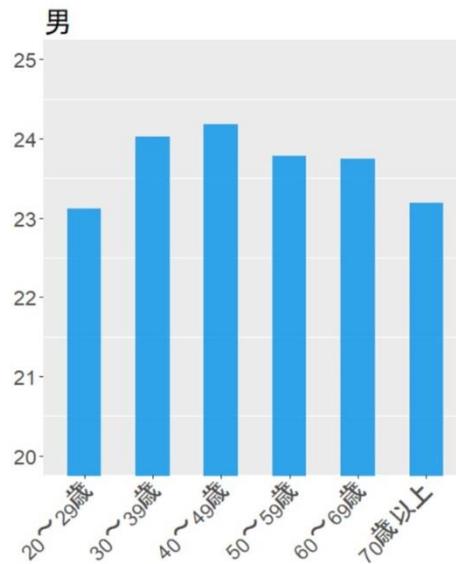


NAFLD患者、年齢分布



Eguchi Y, et al : J Gastroenterol 47 : 586—595,2012

BMIの年齢階級分布



e-stat(政府統計ポータルサイト)の平成27年国民健康・栄養調査データから作成



肝臓の腹腔鏡像

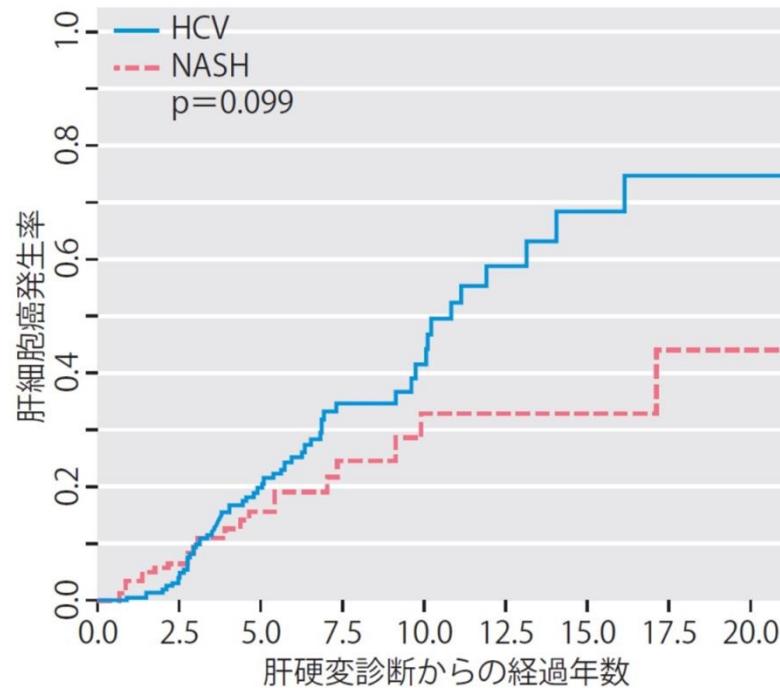


正常肝 | 慢性肝炎

肝硬変



肝発癌率(HCV vs NAFLD)



(日内会誌 105 : 62~66, 2016)



NAFLDの最近の話題



NAFLDの肝外合併症

- 心血管イベント
- 慢性腎臓病
- 糖尿病



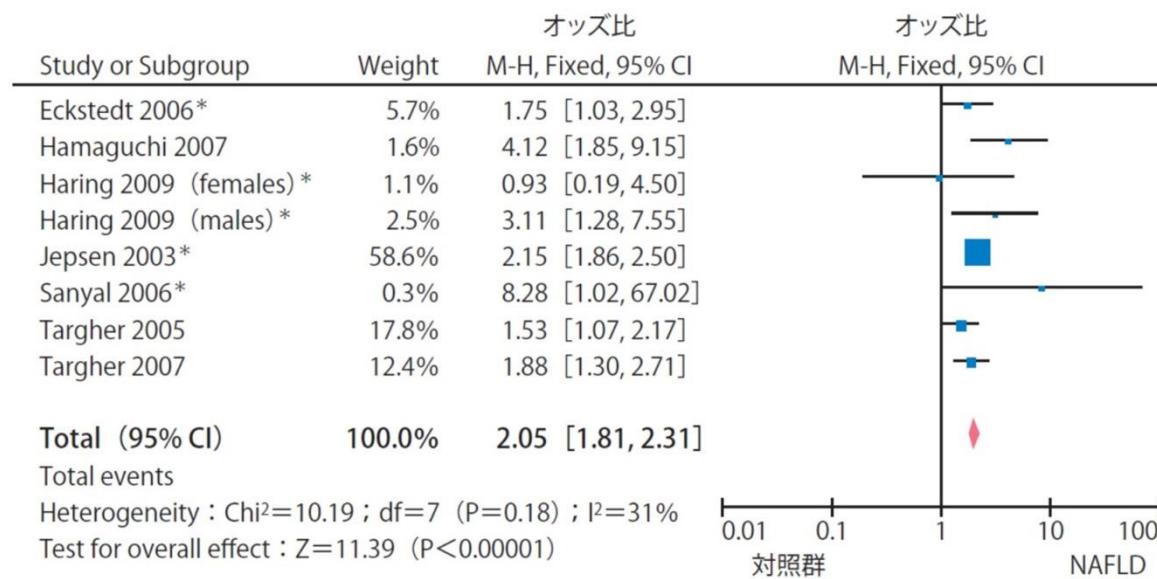
NAFLDにおける心血管イベント

前向き, 多施設, n=744, NAFLD vs コントロール	イタリア	画像	5年	NAFLDは心血管イベントを 増加させる (オッズ比1.84).	Targher et al. Diabetes 2005 ; 54 : 3541-3546.
前向き, 多施設, n=2,103, NAFLD vs コントロール	イタリア	画像	6.5年	NAFLDは心血管イベントを 増加させる (オッズ比1.87).	Targher et al. Diabetes Care 2007 ; 30 : 2119-2121.
前向き, 多施設, n=1,637, NAFLD vs コントロール	日本	画像	5年	NAFLDは心血管イベントを 増加させる (オッズ比4.82).	Hamaguchi et al. World J Gastroenterol 2007 ; 13 : 1579-1584.
前向き, 多施設, n=4,160, NAFLD vs 非NAFLD	ドイツ	画像	7.3年	NAFLDは男性において心 血管イベントを増加させる (オッズ比1.98).	Haring et al. Hepatology 2009 ; 50 : 1403-1411.
前向き, 多施設, n=612, CAGを行ったNAFLD患者	中国	画像	1.7年	NAFLDでは冠動脈病変が 多いものの、心血管イベン トの予測因子ではない.	Wong et al. Gut 2011 ; 60 : 1721-1727.
前向き, 多施設, n=11,371, NAFLD vs コントロール	アメリカ	画像	14.3年	NAFLDでは心血管イベント を増加させる (オッズ比 1.23) が死亡率に差を認め ない.	Lazo et al. BMJ 2011 ; 343 : d6891.
前向き, 多施設, n=3,324, NAFLD vs コントロール	中国	画像	4年	NAFLDは心血管イベント を増加させる.	Zhou et al. J Dig Dis 2012 ; 13 : 153-160.
前向き, 多施設, n=309, NAFLD vs コントロール	アメリカ	画像及び 病理	11.5年	NAFLDは心血管イベント を増加させる.	Treeprasertsuk et al. Liver Int 2012 ; 32 : 945-950.
前向き, 多施設, n=11,154, 線維化進行NAFLD vs 非線維化進行NAFLD vs コントロール	アメリカ	画像及び 線維化 スコアリング	14.5年	線維化進行NAFLDでは心 血管イベントによる死亡率 を増加させる (オッズ比2.5 ~3.5).	Kim et al. Hepatology 2013 ; 57 : 1357-1365.

(日内会誌 105 : 38~46, 2016)



NAFLDの心血管イベントに与える影響 －メタ解析－



≡

(Musso G, et al : Ann Med 43 : 617—649, 2011.)

2018.07.08 地域連携談話会 個別化医療の提案 ～地域連携を活かして、患者に寄り添う～



20 / 49

NAFLDにおける 慢性腎臓病（CKD）の報告

前向き, 多施設, n=174, NASH vs 単純性脂肪肝	日本	画像	—	単純性脂肪肝に比しNASH はCKDを増加させる（オッズ比2.46）。	Yasui et al. Metab Clin Exp 2011 ; 60 : 735-739.
後ろ向き, 多施設, n=11,469, NAFLD vs 一般人口	アメリカ	画像	—	一般人口に比しNAFLDでは CKDが増加しない（オッズ比1.05）。	Sirota et al. Am J Nephrol 2012 ; 36 : 466-471.
後ろ向き, 多施設, n=1,412, NAFLD vs コントロール	中国	画像	—	NASHではCKDが増加する (オッズ比4.38)。	Li et al. Biochem Med (Zagreb) 2012 ; 22 : 92-99.
前向き, 多施設, n=3,451, NAFLD vs コントロール	アメリカ	画像	19年	GGTと血清cre値に相関は 認めない。	Lee et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007 ; 27 : 127-133.
前向き, 多施設, n=10,337, 肝障害 vs 一般人口	韓国	GGT	2.5年	GGT>40ではCKDが増加 する（オッズ比1.87）。	Ryu et al. Clin Chem 2007 ; 53 : 71-77.
前向き, 多施設, n=8,329, NAFLD vs コントロール	韓国	画像	3.2年	NAFLDではCKDが増加する (オッズ比1.60)。	Chang et al. J Dig Dis 2012 ; 13 : 153-160.
前向き, 多施設, n=1,760, NAFLD vs コントロール	イタリア	画像	6.5年	NAFLDではCKDが増加する (オッズ比1.49)。	Targher et al. Diabetologia 2008 ; 51 : 444-450.

≡

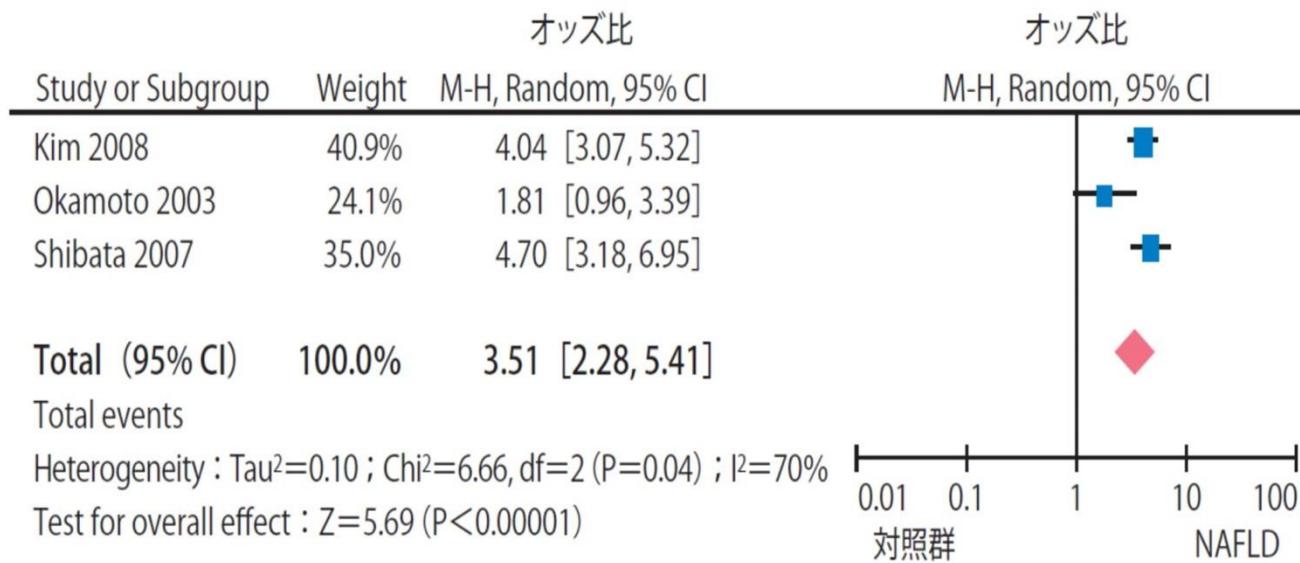
(日内会誌 105 : 38~46, 2016)

2018.07.08 地域連携談話会 個別化医療の提案 ~地域連携を活かして、患者に寄り添う~



21 / 49

NAFLDの糖尿病発症に与える影響 – メタ解析 –



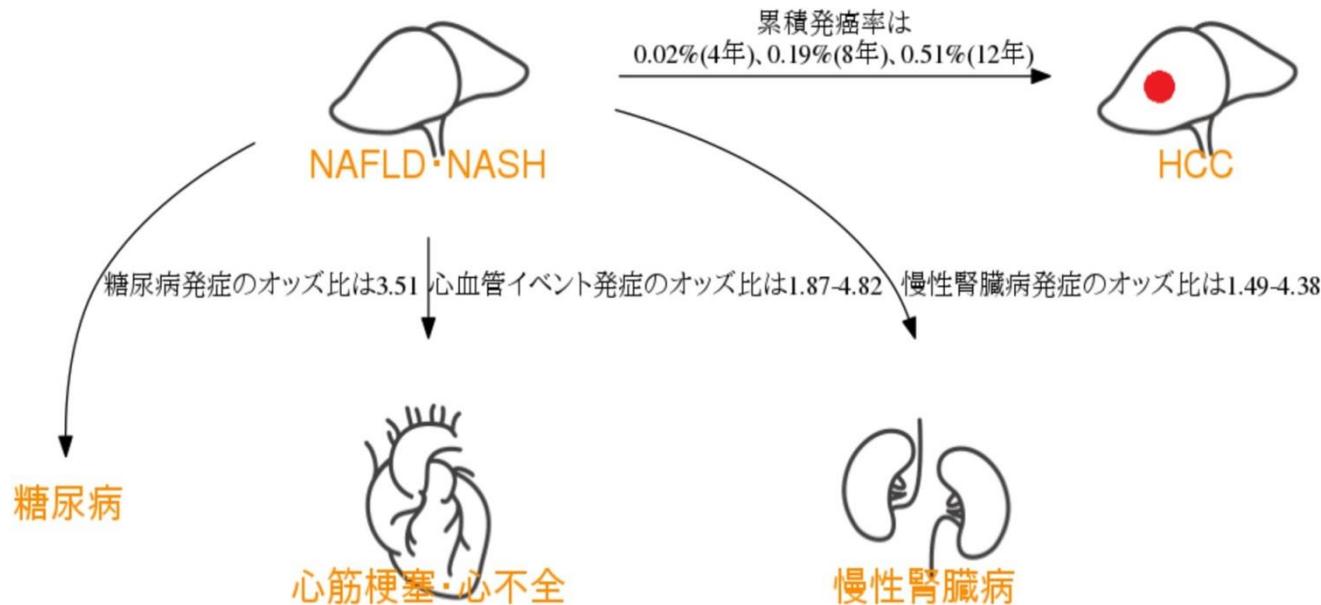
≡

(Musso G, et al : Ann Med 43 : 617—649, 2011.)

2018.07.08 地域連携談話会 個別化医療の提案 ～地域連携を活かして、患者に寄り添う～



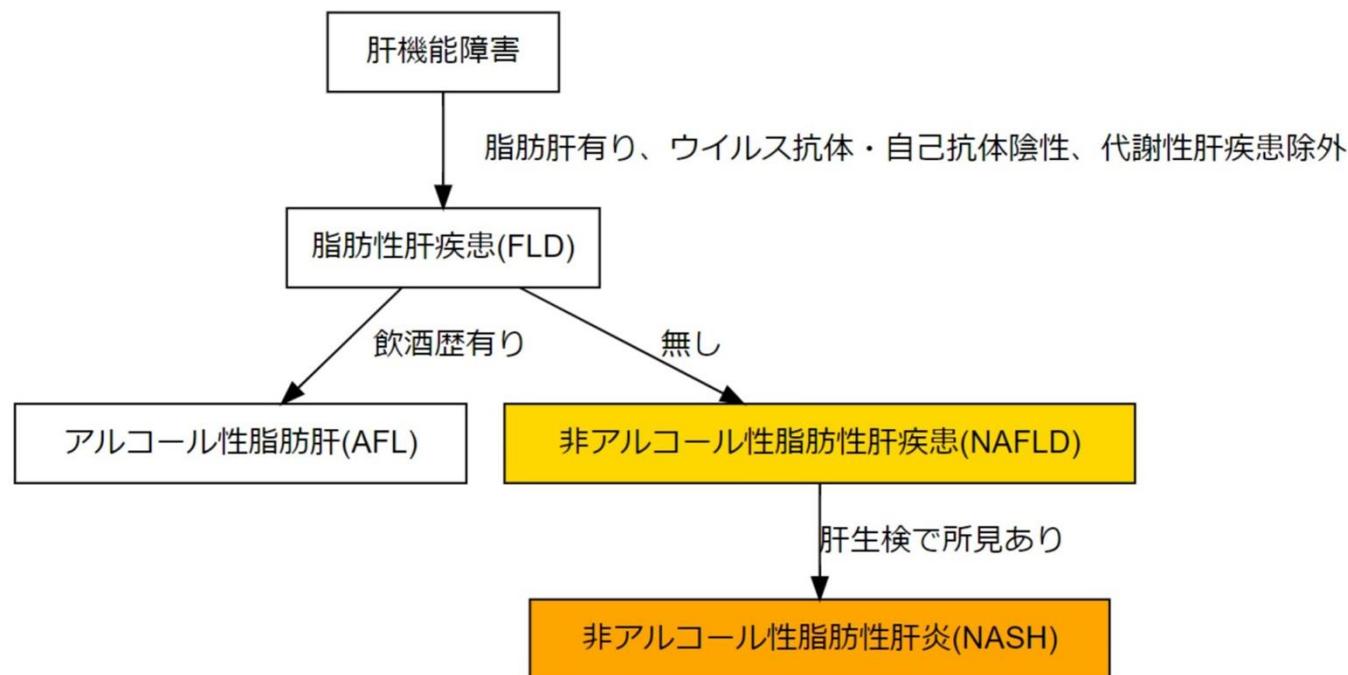
NAFLD診療のポイント



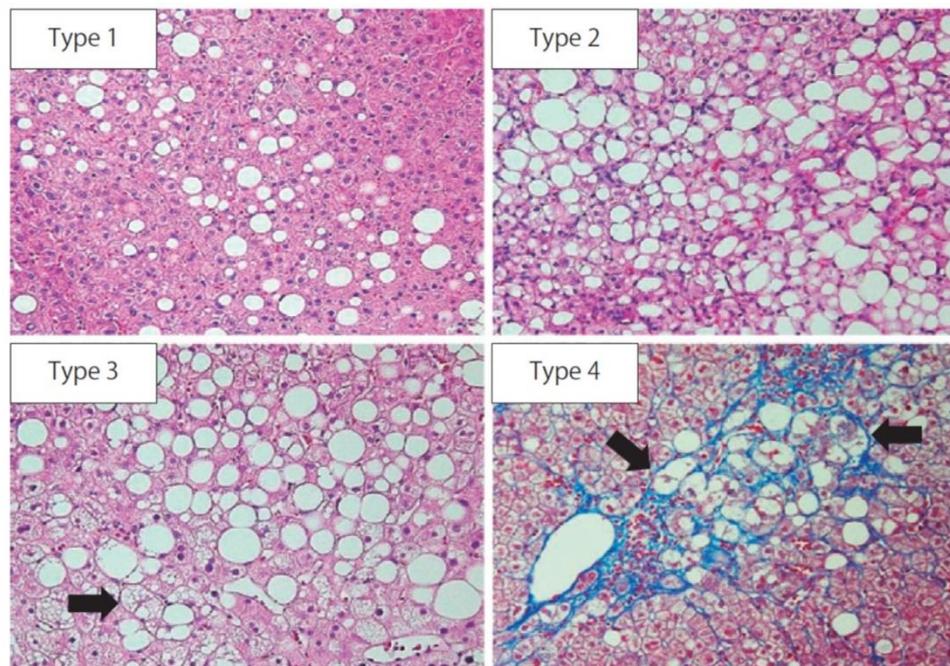
NAFLDの診断



NAFLD診断フローチャート



NAFLDの病理



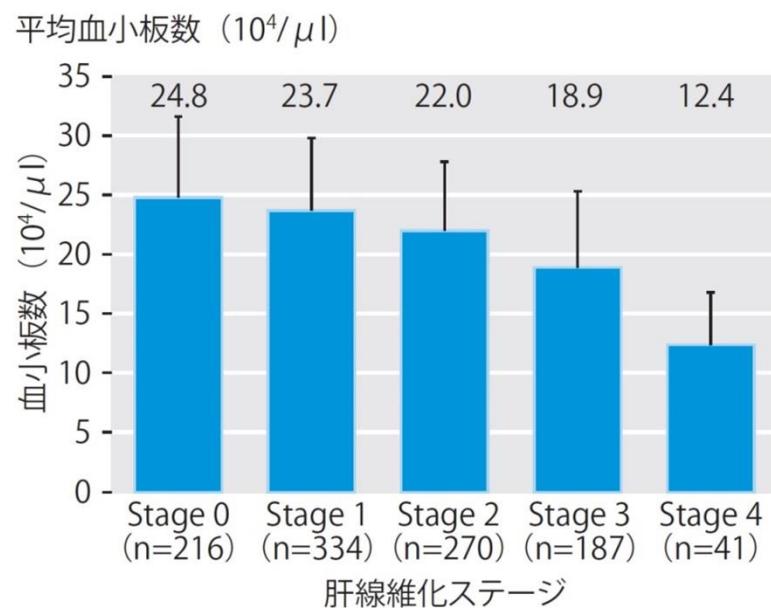
Type 1～3はHE染色、Type 4はアザンマロリー染色（矢印は風船様腫大）



NAFLD全員に、肝生検するのは無理



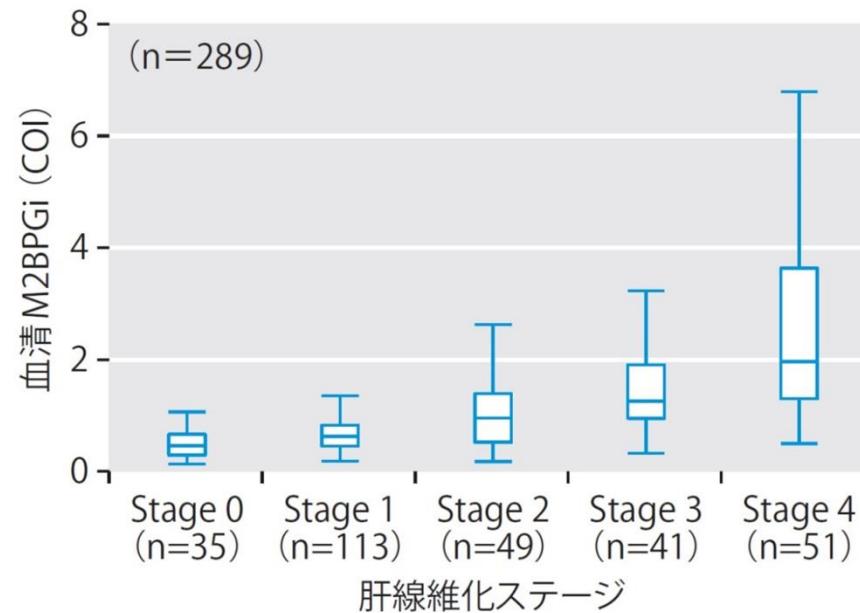
NAFLDにおける肝線維化と血小板の関連



(Yoneda M, et al : J Gastroenterol 46 : 1300—1306, 2011.)



NAFLDにおける肝線維化とM2BPGiの関連



(Abe M, et al : J Gastroenterol 50 : 776—784, 2015.)



肝線維化スコアリングシステム

スコアリング指標	オリジナル著者 (発表年)	AUROC	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)
FIB4-index	Shah AG (2009)	0.871	1.45 3.25	90 48	64 95
AST/ALT ratio (AAR)	McPherson S (2010)	0.788	0.8 1	66 48	76 92
AST to plate ratio index (APRI)	Kruger FC (2011)	0.823	1	67	81
Age-plate index (AP index)	Poynard T (1997)	0.81	6	66	78
NAFLD fibrosis score	Angulo P (2007)	0.863	-1.455 0.676	92 33	63 96
BARD score	Harrison SA (2008)	0.765	2	80	65
N score	Miyaaki H (2008)	0.715	2	80	58

(日本内科学会雑誌105巻1号より引用)
(Sumida Y, et al : BMC Gastroenterol 12 : 2, 2012.)



FibroScan



www.fibrscan.com/en/products



NAFLDの治療



NAFLD診療ガイドライン



https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/pdf/NAFLD_NASHGL2_re.pdf

ガイドラインに記載された薬物治療

エビデンス 薬剤 レベル

A チアゾリジン誘導体（ピオグリタゾン）・
ビタミンE

B ビグアナイド（メトフォルミン等）・
HMG-CoA還元酵素阻害剤・高用量UDCA

C エゼチミブ（ゼチア）・ARB・瀉血



治療効果が期待される薬剤

- SGLT2阻害薬
- GLP-1受容体作動薬



脂肪肝を伴う 2 型糖尿病患者に対する LuseogliflozinとMetforminのRCT

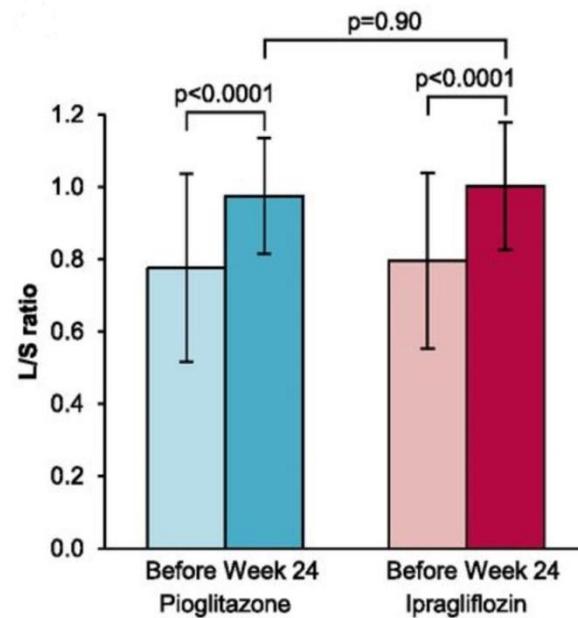
TABLE 2 Effect of luseogliflozin treatment compared with metformin treatment

	Luseogliflozin			Metformin		
	Baseline	At 6 months	P value	Baseline	At 6 months	P value
L/S	0.907 (0.637, 1.036)	1.033 (0.798, 1.199)	.0008	0.991 (0.813, 1.118)	0.851 (0.675, 1.0001)	.017
ALT	49.5 (31, 70)	31 (26, 55)	.057	39 (23.56)	39 (27, 51)	.518
Glu (mg/dL)	127 (116, 136)	125 (113, 138)	.87	147 (126-161)	134 (122, 145)	.32
HbA1c	7.8 (7.2, 7.9)	6.5 (6.4, 7.0)	.002	7.4 (6.9, 7.7)	7.3 (6.7, 7.6)	.362
CPR	2.05 (1.8, 3.3)	2.3 (1.9, 3.5)	.397	2.9 (1.8, 3.3)	2.7 (1.9, 3.5)	.756
CPR index	1.30 (1.25-1.65)	1.57 (1.48-1.84)	.041	1.86 (1.13, 2.14)	2.08 (1.10, 2.31)	.247
VFA	158.3 (104.1, 177.2)	137.6 (99.6, 156.8)	.009	142.3 (116.1, 189.3)	153 (103.5, 196.5)	.426
BMI	27.9 (26.2, 28.7)	27.0 (25.6, 28.3)	.002	27.2 (24.8, 32.1)	27.3 (24.3, 31.6)	.646

(Shibuya T, et al : Diabetes Obes Metab 20:438-442,2018.)



2型糖尿病を伴うNAFLDに対する IpragliflozinとPioglitazoneのRCT

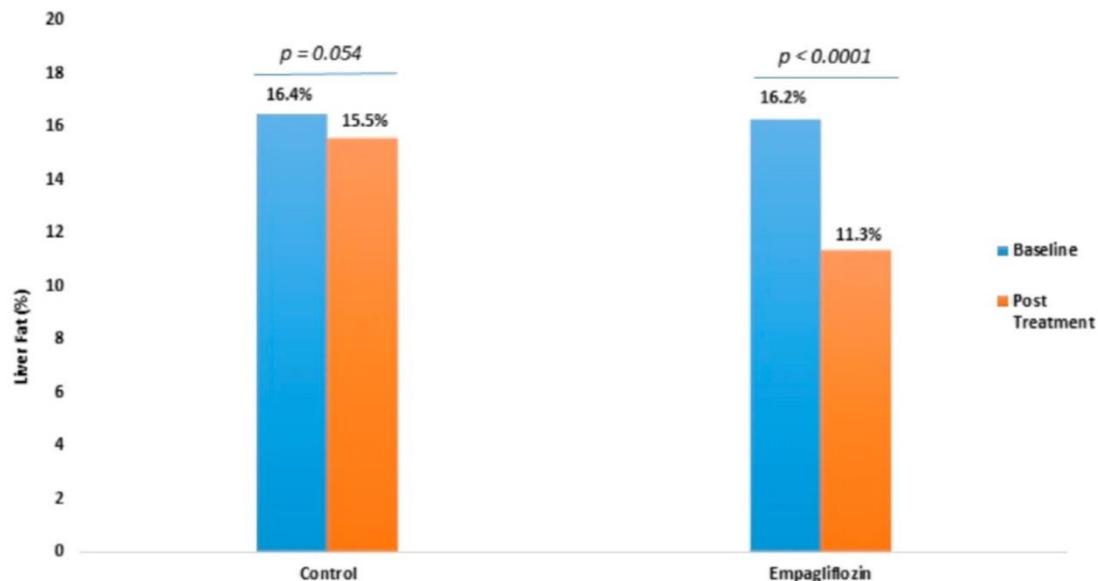


≡

(Ito D, et al : Diabetes Care 40:1364-1372,2017.)

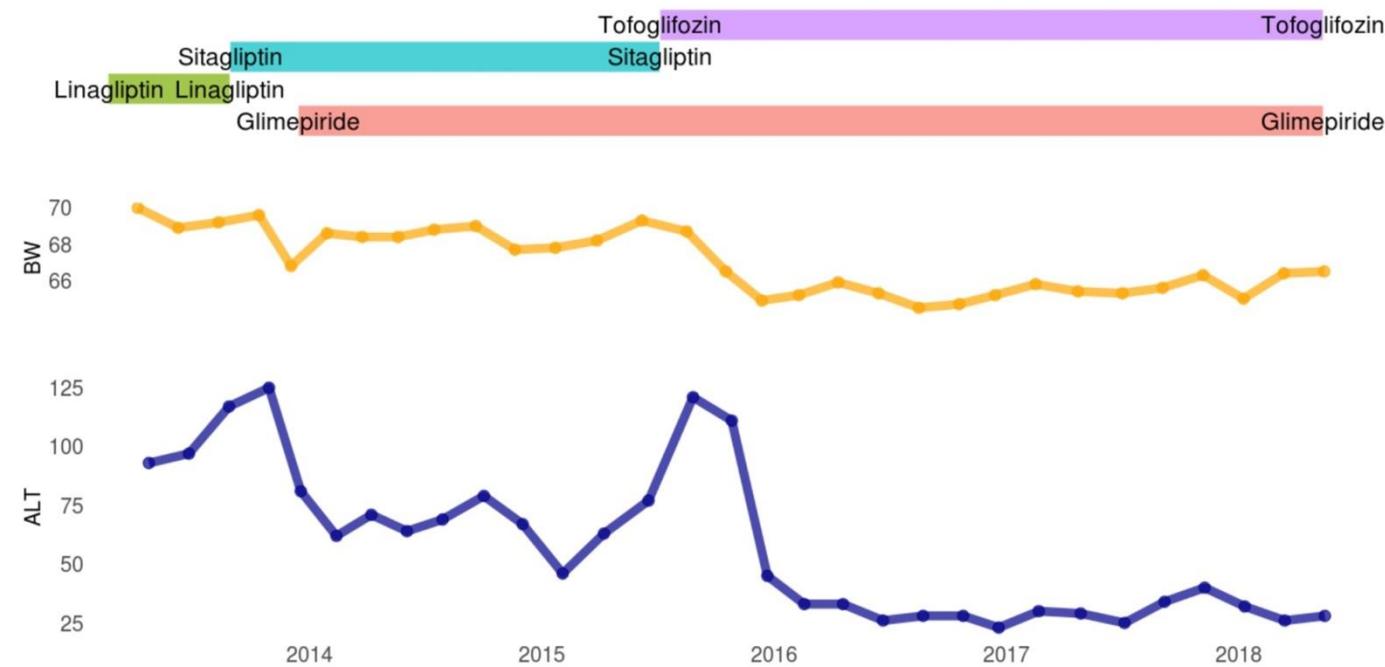
2018.07.08 地域連携談話会 個別化医療の提案 ～地域連携を活かして、患者に寄り添う～

2型糖尿病を伴うNAFLDに対する EmpagliflozinのRCT



(Kuchay MS, et al : Diabetes Care 41, 2018.)

SGLT2iが著効したNAFLD症例(60歳代、男性)



当院でのNAFLD診療

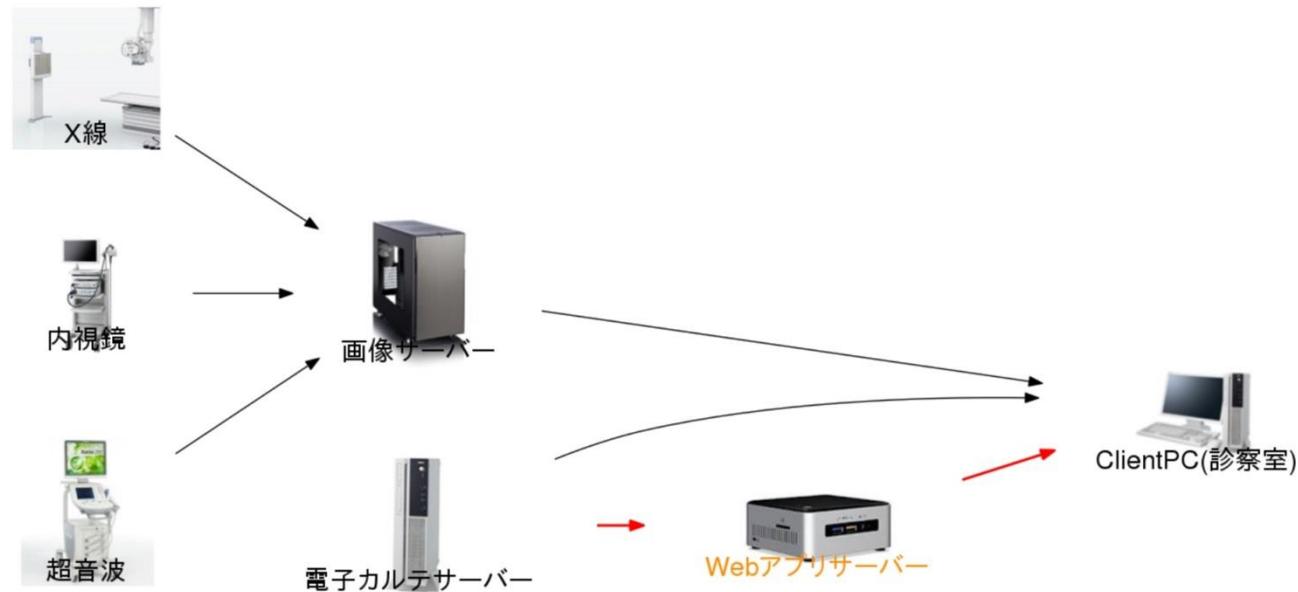


診療のポイント

1. 脂肪化・炎症・線維化のフォロー
2. 肝癌のスクリーニング
3. 肝外合併症のスクリーニング



院内Network



経験的な脂肪化グレード



≡

肝脂肪定量化アプリ

Steatosis Checker

1 : Open Image_File

Browse... HIDA-MASAHIKO -- US from 2017-03-25 50 I0.BMP

ID: 1004 , NAME: HIDA MASAHIKO , DATE: 2017/03/25

2 : Modify Patient_Info

ID: NAME: DATE:

modify ID modify NAME modify DATE

3 : Select ROI

ROI_liver ROI_kidney

ROI_liver



Liver_brightess signal (median=0.256)

ROI_kidney



Kidney_brightess signal (median=0.229)

Record All Data

4 : Click Image Summary

HIDA-MASAHIKO HIDA MASAHIKO Abdomen Abd 3,5M HIDA NAIKA CLINIC Ref: 1/Perf.

ID: 1004 Study date: 2017/03/25 Preexisting: Position: 0/33.39

Xario 200 DR:65 A:2 P:3

6C1 diffT5.0 17 fps

G:84 DR:65 A:2 P:3

W255 / G127 Position: 1 IMA 1 Zoom factor x0.98



肝線維化スコアは計算が煩雑

FIB4index

$$FIB4index = \frac{AST (IU/L) \times Age (years)}{Plt (10^9/L) \times \sqrt{ALT (IU/L)}}$$

NAFLD fibrosis score(NFS)

$$\begin{aligned} NFS = & -1.675 + 0.037 \times Age (years) + 0.094 \times BMI (kg/m^2) \\ & + 1.13 \times IFG/diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 \times AST/ALTratio \\ & - 0.013 \times Plt (10^9/L) - 0.66 \times Alb (g/dL) \end{aligned}$$



肝線維化スコア計算アプリ

肝疾患 糖尿病・内分泌疾患 腎疾患 循環器疾患

FIB4index
= [(age) x (AST)] / [plt(10^3/μl) x (ALT)^0.5]
1.3以下：正常、2.67以上：線維化進行疑い

Plt	AST	ALT	Alb	DM/IFG
25	30	35	3.5	<input type="radio"/> yes <input checked="" type="radio"/> no

FIB4index : 1.01

NAFLD fibrosis score
= -1.675 + 0.037 x Age + 0.094 x BMI + 1.13 x IFG/DM(有=1無=0) + 0.99 x AST/ALT - 0.013 x plt(10^3/μl) - 0.66 x Alb(g/dl)

NAFLD fibrosis score : -0.776

NAFIC score
score >= 2 pointでNASHの可能性有り

フェリチン>=200ng/ml(女性)
 フェリチン>=300ng/ml(男性)
 空腹時インスリン>=10IU/ml
 IV型コラーゲン7S>=5.0ng/ml

NAFIC score : 1

JAB-HCC(Japanese risk estimations of HBV-related HCC)
(gender,age,LC,ALT,AFP,Plt,HBeAg,HBV-DNA)

肝硬変	AFP	肝性脳症	Ascites	T-bil
<input type="radio"/> 無し <input checked="" type="radio"/> 有り	<input type="radio"/> 20ng/ml未満 <input checked="" type="radio"/> 20mg/ml以上	<input type="radio"/> 無い <input type="radio"/> 軽度 <input type="radio"/> 時々昏睡	<input type="radio"/> 無い <input type="radio"/> 少量 <input type="radio"/> 中等量	<input type="radio"/> 2未満 <input type="radio"/> 2~3 <input type="radio"/> 3超
HBe抗原	HBV-DNA量	Alb	PT(%)	
<input type="radio"/> 隆性 <input checked="" type="radio"/> 隆性	<input type="radio"/> 5.0log copies/ml未満 <input checked="" type="radio"/> 5.0log copies/ml以上	<input type="radio"/> 3.5超 <input type="radio"/> 2.8~3.5 <input type="radio"/> 2.8未満	<input type="radio"/> 70超 <input type="radio"/> 40~70 <input type="radio"/> 40未満	

JAB_score : 9, 中リスク群；累積10年発癌率 2.2%

Child-Pugh classification
(肝性脳症・腹水・T-Bil・Alb・PT)

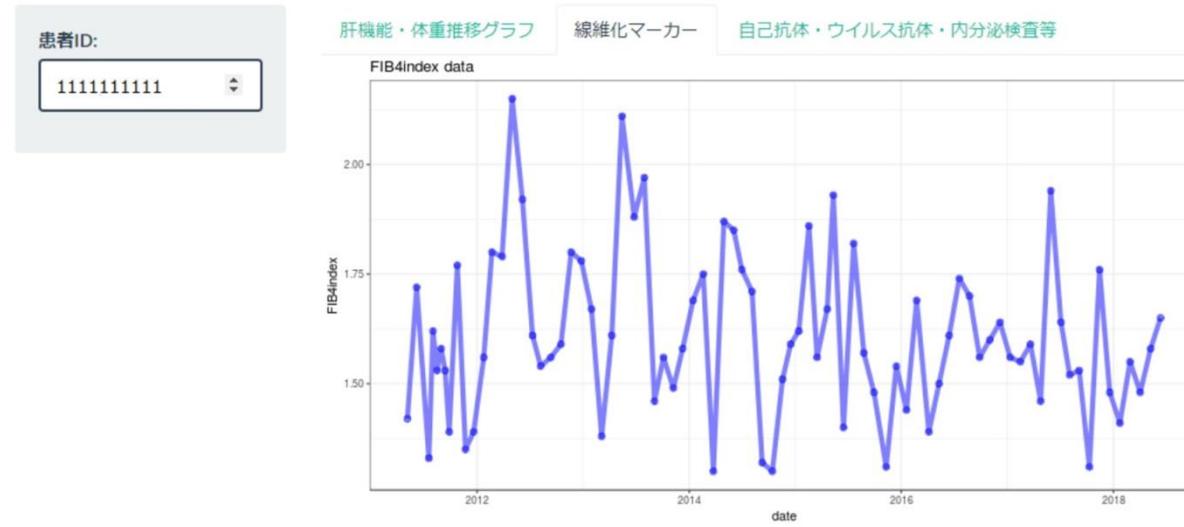
Child-Pugh分類 : A, score: 5 points

2018.07.08 地域連携談話会 個別化医療の提案 ~地域連携を活かして、患者に寄り添う~

46 / 49

FIB4indexの経時的プロット

LiverDiseasePanel



1980年にLudwigがNASHを提唱し
40年近く経ちました.
私達、肝臓内科医が学んだことは...



まとめ

- NAFLDは、10-20年で5~8%が肝硬変へ進展
肝硬変からの肝発癌率は5年で11.3%
- 肝線維化評価には、Fibroscan、線維化マーカー、線維化スコアが有用
- 心血管イベント、CKD、糖尿病発症のオッズ比は
それぞれ、2.05、1.5-4.4、3.51

