

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 線維化進展症例の 拾い上げの重要性

監修

愛知医科大学病院 肝胆膵内科 准教授 角田圭雄先生

NAFLD/NASHの定義

◆非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD）

- ・明らかな飲酒歴がない脂肪性肝疾患※

※肝細胞に中性脂肪が沈着して、肝障害をきたす疾患の総称

- ・NAFLDは、一般に非進行性の病態である非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver : NAFL）と肝硬変・肝細胞癌に進行しうる非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）からなる。

- 明らかな飲酒歴がないとはアルコール量20g/日以下を意味する。
- ウイルス性、自己免疫性などの慢性肝疾患を除外する。
- メタボリックシンドローム、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症、睡眠時無呼吸症候群などはリスクファクターである。

◆非アルコール性脂肪性肝炎（nonalcoholic steatohepatitis : NASH）

- ・肝組織で診断され、脂肪変性に壊死・炎症や線維化を伴う脂肪肝炎（steatohepatitis）を呈する。
- ・診断には肝生検が必須であり、細胞の脂肪化（steatosis）、炎症細胞浸潤（inflammation）、風船様肝細胞（ballooning hepatocyte）、線維化（fibrosis）に着目して行う。

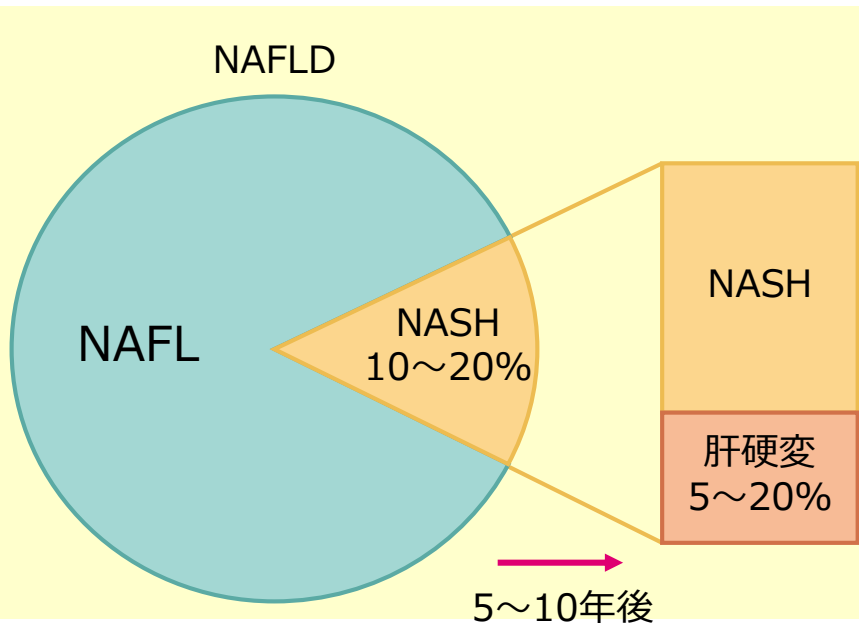
NAFLD/NASHの予後

【NAFLD】

- ・ NAFLは病態が進行することは稀で病的意義は少ない。
- ・ 心血管イベントと肝疾患の死亡リスクが地域住民に比べ高く、生命予後が低下する。

【NASH】

- ・ 線維化をほとんど認めない症例から肝硬変まで幅広い。
- ・ 予後は線維化の進行度で決まる。
- ・ NAFLDの10～20%がNASHで、治療介入がない場合は5～10年で5～20%の症例が肝硬変に進行する。



日本肝臓学会 編, NASH・NAFLDの診療ガイド2015, 文光堂, 26, 2015

【NASH肝硬変】

- ・ 自覚症状がないことが多い。
- ・ NASH診断時の10～20%は肝硬変である。
- ・ 肝硬変を疑う所見は、高齢者、高度肥満、2型糖尿病、AST/ALT比が1以上、血小板数低値、線維化マーカーの上昇、肝機能低下

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD） 線維化進展症例の拾い上げの重要性

- ✓従来、肝癌の主因であった肝炎ウイルスの制御に伴って、飲酒や肥満、糖尿病などの生活習慣に関連する肝癌（代謝関連肝癌）が増加している。
- ✓メタボリック症候群の肝臓での表現型とされNAFLDの10～20%に非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）が存在し、NASHの中でも線維化進展例は発癌のリスクが高い。
- ✓今後、多くのNAFLD症例からNASH線維化進展例を効率的に拾い上げ、糖尿病などの生活習慣病の厳重な管理と肝がんのサーベイランスが重要となる。

✓血小板数

Yoneda M et al. J Gastroenterol,46,1300-1306,2011

✓Mac-2bp (Mac-2 binding protein)

Kamada Y et al. Hepatology Communications,1,780-791,2017

✓NAFICスコア

Sumida Y et al. J Gastroenterol,46,257-268,2011

✓FIB-4 index

Sumida Y et al. BMC Gastroenterol,12,2,2012

NAFLDにおける線維化指標（Mac-2bp）

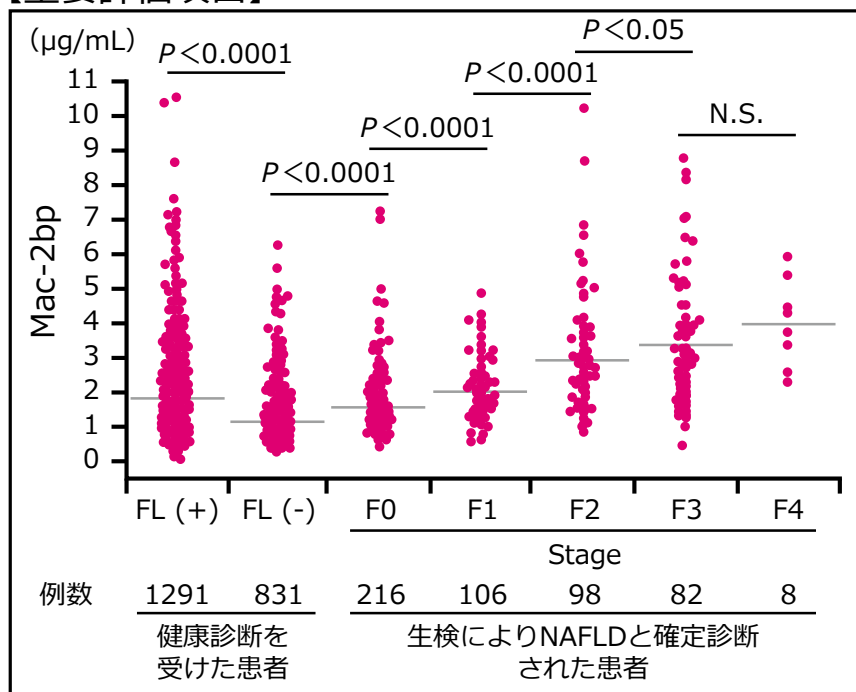
【目的】 NAFLDにおけるMac-2bpの臨床的有用性を検討する。

【対象】 2002年～2013年に国内5施設で肝生検を行いNAFL・NASHと診断した510名。

【方法】 コホート研究によりMac-2bpと線維化およびNASH診断能を検討した。

【評価】 主要評価項目：Mac-2bpと線維化の相関、副次評価項目：NASH診断のMac-2bp感度および特異度分析

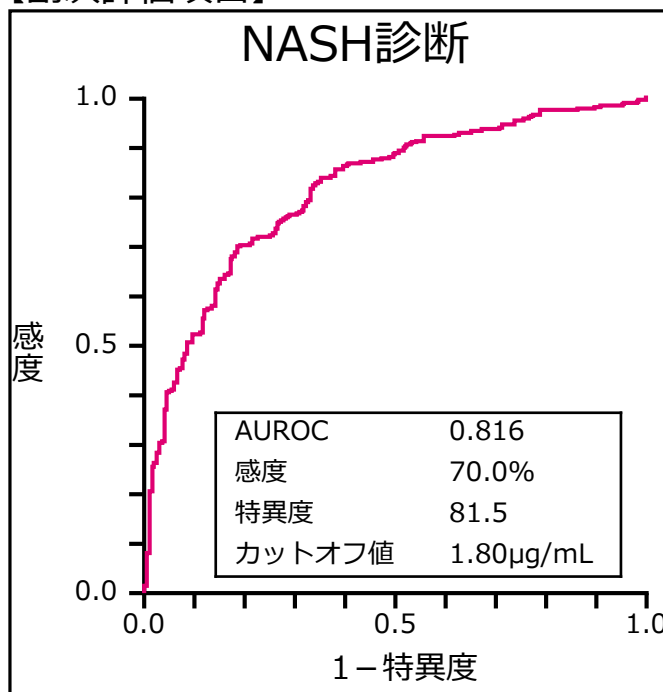
【主要評価項目】



Wilcoxon検定

Kamada Y, et al.:Hepatol Commun, 1, 785, 2017

【副次評価項目】



ROC解析

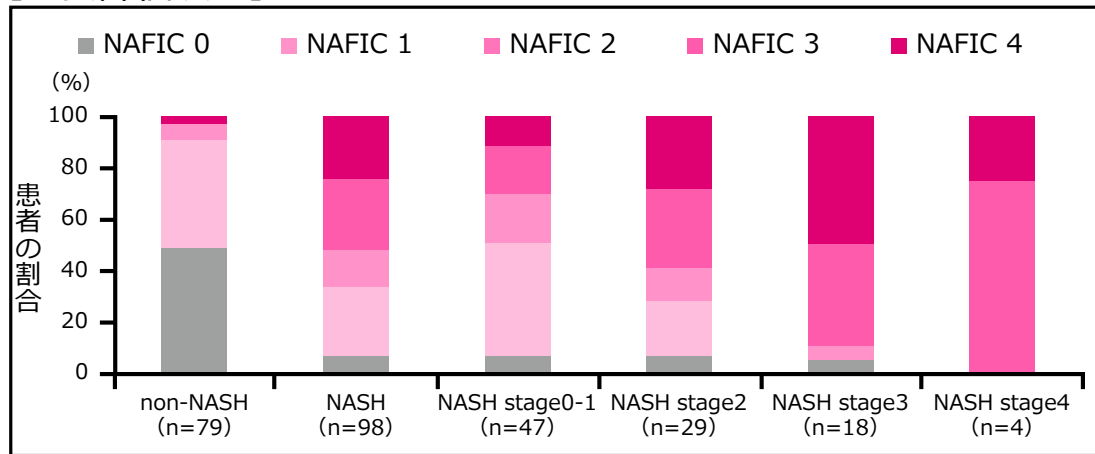
Kamada Y, et al.:Hepatol Commun, 1, 785, 2017

線維化の進展に伴いMac-2bpは徐々に増加した。また、NASH診断のAUROCは0.816、カットオフ値は1.80µg/mL、感度70.0%、特異度81.5%であり、NASH診断に有用な指標である。

NAFLDにおける線維化指標（NAFICスコア）

- 【目的】 NAFLDからNASHを判定するため臨床検査値や生化学検査値を用いた非侵襲的なスコアリングシステムを検討する。
- 【対象】 2002年～2008年に市立奈良病院で肝生検を行いNAFL・NASHと診断した177名。
- 【方法】 レトロスペクティブにNASH診断の予測について多変量解析を用いて因子を検討し、抽出された因子をスコア化しスコアリングシステムを算出した。また、2002年～2008年に国内8施設で肝生検を行いNAFLDと診断した442名の妥当性確認を行った。
- 【評価】 主要評価項目：NAFICスコアと線維化の相関、副次評価項目：NASH判定および線維化進展の感度および特異度分析

【主要評価項目】

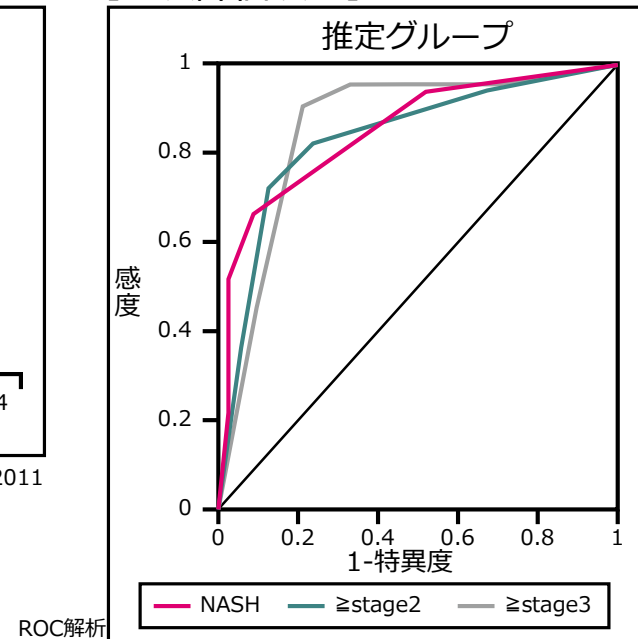


Sumida Y, et al.:J Gastroenterol, 46, 261, 2011

NAFIC (NASH、ferritin、IRI、IV型collagen7S)

- ・1点：フェリチン ≥ 300 ng/mL（男性）、 ≥ 200 ng/mL（女性）
 - ・1点：IRI $\geq 10\mu$ U/mL
 - ・2点：IV型コラーゲン7S ≥ 5.0 ng/mL
- 上記項目の合計点数を算出（0～4点の5段階）

【副次評価項目】



Sumida Y, et al.:J Gastroenterol, 46, 262, 2011

線維化の進展に伴いNAFICスコアが高値の割合が増加した。また、NASH予測のAUROCは0.851、 \geq F2のAUROCは0.835、 \geq F3のAUROCは0.856であり、NAFICスコアはNASH判定に有用な指標である。

NAFLDにおける線維化指標（FIB-4 index）

【目的】 NAFLDにおける線維化進展につきFIB-4 indexの有用性を検討する。

【対象】 2002年～2008年に国内9施設で肝生検を行いNAFL・NASHと診断した576名。

【方法】 コホート研究によりFIB-4 indexとその他の線維化指標につき線維化判定を検討した。

【評価】 主要評価項目：FIB-4 indexとその他の線維化指標の感度および特異度分析

【主要評価項目】

線維化指標	AUROC	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
FIB4 index	0.871	1.45	90	64	24	98
		3.25	48	95	53	94
AST/ALT ratio (AAR)	0.788	0.8	66	76	26	95
		1	48	92	44	94
AST to platelet ratio index (APRI)	0.823	1	67	81	31	95
Age-platelet index (AP index)	0.810	6	66	78	27	95
NAFLD fibrosis score	0.863	-1.455	92	63	24	98
		0.676	33	96	50	92
BARD score	0.765	2	80	65	22	97
N score	0.715	2	80	58	19	96

AUROC: ROC曲線下面積 (area under the receiver operating characteristics curve) ; PPV: 陽性的中率 (positive predictive value) ; NPV: 陰性的中率 (negative predictive value)

ROC解析

Sumida Y, et al.:BMC Gastroenterol, 12:2, 5, 2012

NAFLDにおける線維化進展例（F3/4）を判定する線維化指標のうち、AUROCはFIB-4 indexが0.871と高く、また、1.45未満で感度90%、特異度64%、陰性適中率（NPV）98%であった。したがって、FIB-4 index 1.45以上は線維化進展例の判定に有用である。

NAFLD線維化進展例の予後

✓線維化進展例（F3/4）は発がんリスク

Sumida Y et al. Hepatology Research,45,728-738,2015

✓FIB-4 index 1.45以上は発がんリスク

Kim GA et al. Journal of Hepatology,68,140-146,2018

NAFLDの線維化進展例は発がんリスク

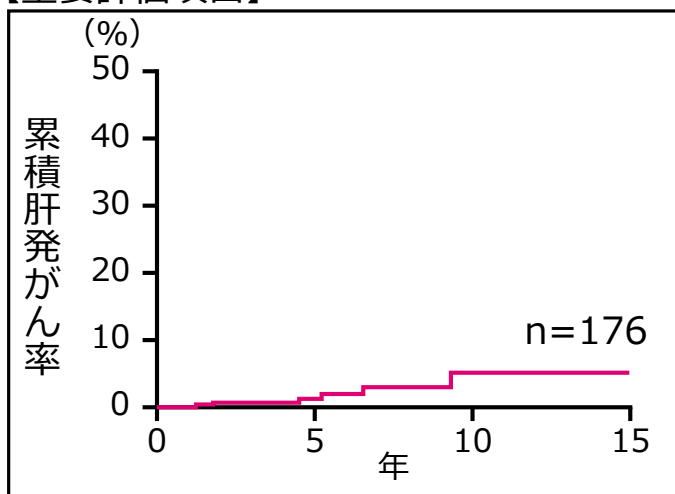
【目的】 NAFLDの発がんリスク因子を検討する。

【対象】 1999年～2013年に肝生検を行いNAFLD312名中、NASHと診断した176名。

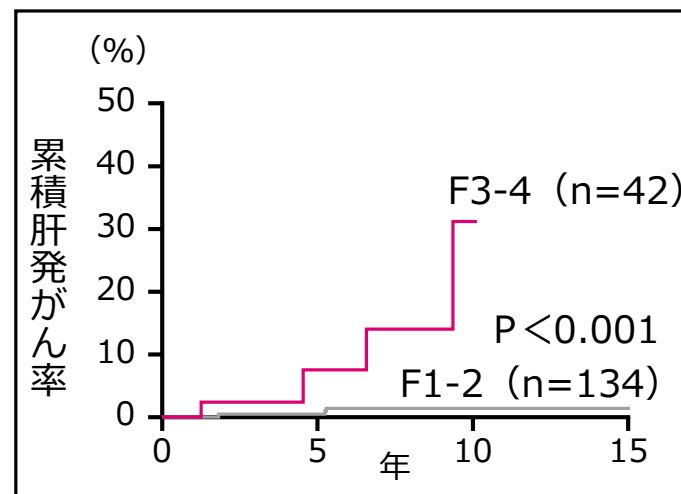
【方法】 レトロスペクティブコホート研究により発がんのリスク因子を多変量解析を用いて検討し、Kaplan-meier法により生存曲線を検討した。

【評価】 主要評価項目：NAFLDの発がん率

【主要評価項目】



ロジスティック解析 Sumida Y, et al.:Hepato Res, 45, 732, 2015



ロジスティック解析 Sumida Y, et al.:Hepato Res, 45, 732, 2015

【発がんに関する多変量解析結果】

	n数	HR (95%CI)	p値
線維化F3-4/F0-2	42/270	12.3 (1.11-135.9)	0.012

Cox比例ハザード回帰分析

Seko Y, et al.:Hepato Res, 45, 732, 2015より作表

NAFLDにおける発がんは全例NASH（6例）であった。NASHの累積発がん率は線維化進展例（F3-4）が有意に高値であった。また、発がんに関する多変量解析の結果、線維化が唯一の独立した因子であった。

NAFLDのFIB-4 index 1.45以上は発がんリスク

【目的】 NAFLDと発がんリスクを検討する。

【対象】 2004年～2005年に超音波を用いてNAFLDを診断した8,721名。

【方法】 観察研究により発がん率や線維化指標を用いて、発がんリスクにつき多変量解析を用いて検討した。

【評価】 主要評価項目：NAFLDの発がん率、線維化指標と発がん率

【主要評価項目】

発がんに関する多変量解析結果

	n数	HR (95%CI)	p値
全体	8,721	16.73 (2.09-133.85)	0.008
FIB-4 index 1.45以上/1.45未満	1,714/ 7,007	13.99 (3.00-65.23)	0.001

Cox比例ハザード回帰分析

Kim GA, et al.:J Hepatol, 68, 144, 2018より作表

性差に関係なく肝がんの発がんリスクのハザード比は16.73であり、FIB-4 index 1.45以上は1.45未満と比較し、発がんリスクのハザード比は13.99であった。

専門医へ紹介するポイント

【監修医コメント】

肥満や糖尿病の増加に伴い、今後、NASHや糖尿病を背景とした代謝関連肝癌が増加することが懸念される。

NASH診断は肝生検が必須ではあるが、非侵襲的スコアリングシステムや画像診断を用いて線維化進展例を拾い上げ、肝細胞癌の嚴重なサーベイランスを行い、NASHからの肝疾患関連死を減少させることが重要である。

脂肪肝と違って放っておいたら知らない間に肝硬変、肝細胞癌なんてことにならないために、非侵襲的スコアリングシステムを用いスクリーニングを行い、

FIB-4 index 1.45以上の場合は専門医へ紹介をお勧めします。