
シンポジウム

NASH の診断と治療

Diagnosis and Treatment in Patient with Nonalcoholic Steatohepatitis

第 676 回新潟医学会

日 時 平成 24 年 5 月 19 日 (土) 午後 2 時から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 青柳 豊教授 (第三内科)
演 者 野本 実 (第三内科), 川合弘一 (第三内科), 山際 訓 (第三内科)
杉谷想一 (立川総合病院消化器センター), 羽入 修 (第一内科)

1 NASH の組織学的診断

野本 実

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学

2 NASH の非侵襲的診断法

川合 弘一

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学

Noninvasive Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis

Hirokazu KAWAI

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

Reprint requests to: Hirokazu KAWAI
Division of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School of Medical
and Dental Sciences
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
川合弘一

要 旨

現在、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) 診断におけるゴールド・スタンダードは組織診断であるが、より簡便かつ正確な非侵襲的診断法が求められている。これまで、NASHと単純性脂肪肝の非侵襲的鑑別のために様々なバイオマーカーやスコアリング・システムの診断能が検討されているが、いずれも確定診断に用いるには信頼性が不十分である。肝線維化進行度の予測には、Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) を用いた肝硬度測定が診断能良好で測定も簡便であることから、実臨床的である。また NASH 当科自験例 51 例を対象として、各種スコアリング・システムによる軽度線維化と高度線維化の鑑別能につき ROC 解析したところ、FIB-4 が最も良好な鑑別能を示した (AUROC : 0.889)。現時点では、非侵襲的診断法による組織診断の完全な代替はできないが、NASH 診断体系の合理化に寄与することが期待される。

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎，単純性脂肪肝，非侵襲的診断，ARFI，FIB-4

はじめに

現在、非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) 診断におけるゴールド・スタンダードは組織診断である。しかし肝生検には、煩雑さ、安全性 (合併症)、サンプリングエラー、コスト、観察者間や観察者内の診断のばらつきなど、種々の問題点が指摘されており、より簡便かつ正確な非侵襲的診断法が求められている。

NASH の非侵襲的診断は、様々な検体や方法を用いて多方面から検討されているが、その目的は、NASH と単純性脂肪肝 (simple steatosis : SS) との鑑別と肝線維化進行度予測の 2 つに大別される。これまで報告されている NASH の非侵襲的診断法を概括し、自験例での検討結果につき述べる。

1. NASH と SS の鑑別

一般的な臨床検査のうち、AST、ALT、non-HDL-C、フェリチンなどが NASH と SS との鑑別マーカーとして検討されているが、いずれも単独マーカーとしては満足できる結果は得られていない。他に、インスリン抵抗性関連マーカー (HOMA-IR、レプチン、アディポネクチン)、酸化ストレスマーカー、炎症マーカー、内分泌ホルモン (DHEA-S) など種々のマーカーが検討さ

れているが、やはり単独マーカーでは診断能が不十分であり、保険適応外や研究レベルでの検査項目も多いため、一般臨床では普及していない。しかしそれらのうちで、CK-18 フラグメントは感度 62 ~ 93 %、特異度 67 ~ 100 % と、良好な診断能が報告されており、臨床応用が期待されている。

一方、数種類の臨床パラメーターを組み合わせた様々なスコアリング・システムが考案されている。欧米からの報告がほとんどだが、Sumida らは日本人を対象とした検討を基に、フェリチン、インスリン、IV 型コラーゲン 7S を用いた NAFIC score を提唱し、validation study では AUROC : 0.782 と比較的良好的な結果だった¹⁾。しかし、これらスコアリング・システムは確定診断に用いるには診断能が不十分であり、肝生検の適応検討などに用いるのが適当と思われる。

2. NASH の肝線維化進行度予測

血小板数は NASH においても線維化進行度の予測に有用であるが、肝硬変の診断におけるカットオフ値は $15.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり²⁾、ウイルス性肝硬変のそれよりかなり高いため診療上注意を要する。

近年では、各種画像検査による肝線維化予測も試みられている。Transient Elastography は、振動子から振動波を肝臓に送り、肝内での波の伝達速

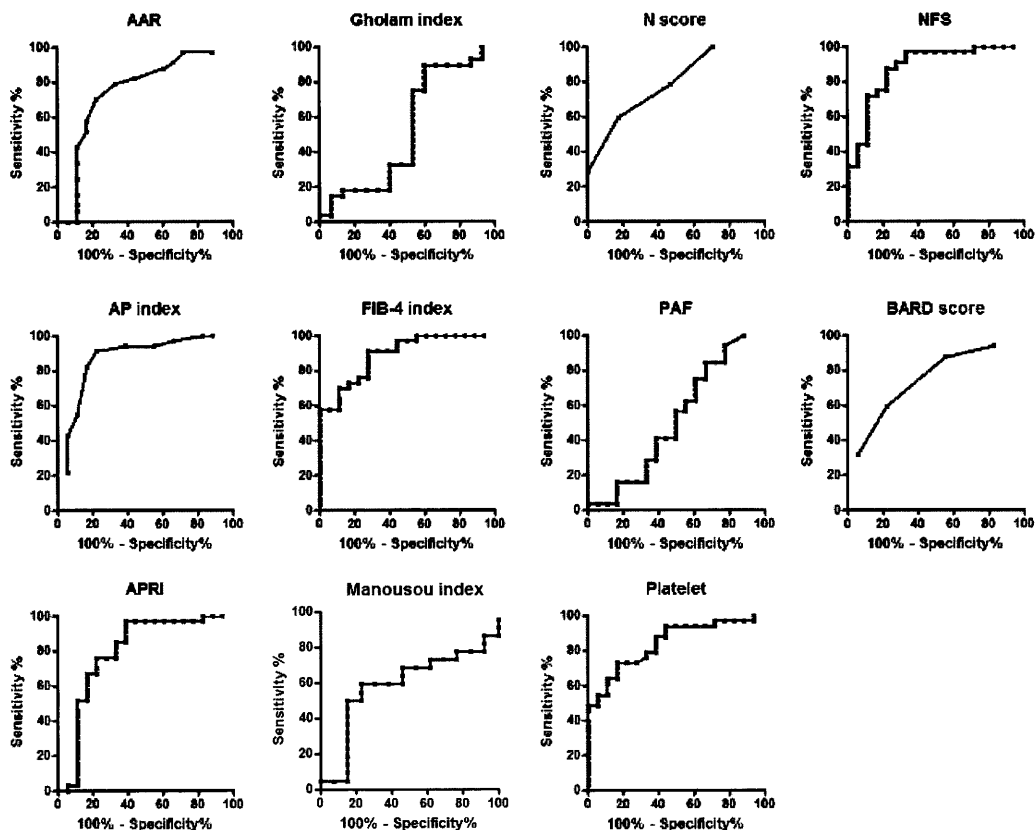


図 1 当科 NASH 自験例 51 例におけるスコアリング・システムによる高度肝線維化の診断 (ROC 曲線)

度を測定することにより肝線維化を評価できる。NASH でも良好な成績が報告されているが、肝内の検査部位を B モードでリアルタイムに表示することができない点が不便である。近年、Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) を用いた肝硬度測定による肝線維化診断が試みられている。ARFI の測定原理は、収束超音波パルスを肝に照射した際に発生する剪断弾性波の伝達速度を測定することにより、肝の硬さを予測する。当科 Osaki らによる 23 例の NASH 症例を対象とした ARFI による肝線維化診断能の検討では、カットオフ値を 1.47 m/s とした場合、stage 3 + 4 の高度線維化群と stage 1 以下の軽度または無線維化群の鑑別は、感度：100%，特異度：75%，

AUROC：94%ときわめて良好だった³⁾。また ARFI は B モードによるスクリーニング検査も同時に行えるため実臨床において利用しやすく、臨床での普及が期待される。他に、造影超音波、キセノン CT、MR エラストグラフィなどによる線維化診断法が報告されているが、一般臨床における普及には至っていない。

また線維化診断においても、各種パラメーターを用いたスコアリング・システムが多数提唱されている。NASH 当科自験例 51 例を対象に、血小板数と 10 種類のスコアリング・システムを用いた線維化診断能の比較、検証を行った。患者背景は (平均 ± 標準偏差)、年齢：60.5 ± 16.3 歳、男性/女性：23/28 例、BMI：26.9 ± 3.7 kg/m²、

表1 当科NASH自験例51例におけるスコアリング・システムによる高度肝線維化の診断

Author (year)	Scoring system	Parameter	Cutoff	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	P value
Angulo (1999)	AST/ALT ratio (AAR)	AST, ALT	> 1.350	0.748	42.4	88.9	0.004
Gholam (2007)	Gholam index	ALT, HbA1c	< 9.685	0.519	89.3	40	0.839
Miyaaki (2007)	N (Nippon) score	female, age, DM, HT	> 2.500	0.783	59.4	82.4	0.001
Angulo (2007)	NFS	age, BMI, AAR, DM, Plt, Alb	> 0.2350	0.877	71.9	88.9	< 0.001
Fujii (2009)	AP index	age, Plt	> 6.500	0.866	81.8	83.3	< 0.001
Shah (2009)	FIB-4	age, AST, ALT, Plt	> 3.610	0.889	69.7	88.9	< 0.001
Hossain (2009)	PAF	male, white, DM, ALT, AST	> 0.7600	0.512	56.3	50	0.888
Harrison (2010)	BARD	BMI, AAR, DM	> 2.500	0.742	59.4	77.8	0.005
Kruger (2011)	APRI	AST, Plt	> 1.420	0.796	51.5	88.9	0.001
Manousou (2011)	Manousou index	ferritin, BMI	< -1.937	0.584	50	84.6	0.413
NA	Plt	Plt	< 14.75	0.839	63.6	88.9	< 0.001

AST : 61.5 ± 31.8 U/L, ALT : 70.4 ± 64.4 U/L, 血小板数 : 16.8 ± 7.0 × 10⁴/μl, Brunt 分類 stage 1/2/3/4 : 6/12/10/23 例. Stage1-2 (軽度線維化群) と stage 3-4 (高度線維化群) の鑑別能について ROC 解析を行った. (表1) AUROC からみて, 鑑別能が最も高かったのは FIB-4⁴⁾ だった (AUROC : 0.889). Sumida らも, FIB-4 による NAFLD における高度線維化の診断能が良好であることを報告しており (AUROC : 0.871)⁵⁾, 我々の検討結果と矛盾しない. しかし FIB-4, AP index, NFS 以外のスコアリング・システムの AUROC は血小板数のそれよりも劣る結果となった. 臨床の現場では, できるだけ少ないパラメーターで簡便に評価できることが求められるため, 日常臨床で容易に得られるパラメーター数種類の

みで計算できる FIB-4 は実用的と思われる.

おわりに

NASH 診断において, 現時点では非侵襲的診断法は組織診断の完全な代替はできないが, 診断体系に組み込むことにより診断の合理化に寄与することが期待される.

文 献

- 1) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Yamaguchi K, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Imai S, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Yasui K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y,

- Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG - NAFLD): A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 257 - 268, 2011.
- 2) Yoneda M, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Imajo K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Platelet count for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46: 1300 - 1306, 2011.
- 3) Osaki A, Kubota T, Suda T, Igarashi M, Nagasaki K, Tsuchiya A, Yano M, Tamura Y, Takamura M, Kawai H, Yamagiwa S, Kikuchi T, Nomoto M and Aoyagi Y: Shear wave velocity is a useful marker for managing nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 16: 2918 - 2925, 2010.
- 4) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D and Nelson M; APRICOT Clinical Investigators: Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 43: 1317 - 1325, 2006.
- 5) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, Eguchi Y, Suzuki Y, Aoki N, Kanemasa K, Fujita K, Chayama K, Saibara T, Kawada N, Fujimoto K, Kohgo Y, Yoshikawa T, Okanoue T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG - NAFLD): Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 12: 2, 2012.

3 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) の治療

山 際 訓

新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科分野

Treatments for Nonalcoholic Steatohepatitis

Satoshi YAMAGIWA

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

単純性脂肪肝とその進行性の病態である非アルコール性脂肪肝炎を含む非アルコール性脂肪性肝疾患に対する治療の基本は、食事・運動療法などの生活習慣の是正による体重減少である。NASHは肝硬変に進行し、肝発癌の可能性もあることから、背景に存在する肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などに対する治療とともに、酸化ストレスやインスリン抵抗性などNASHの重要な病態の改善を目指した積極的な薬物療法が必要であるが、確立した標準治療は無いのが現状である。

Reprint requests to: Satoshi YAMAGIWA
Division of Gastroenterology and Hepatology
Niigata University Graduate School
1 - 757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先: 〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科消化器内科学分野
山 際 訓