

表1 脂×肪性肝疾患の成因

栄養性	薬物性	代謝性・遺伝性	その他
アルコール	グルココルチコイド	肥満	炎症性腸疾患
タンパク質栄養失調	合成エストロゲン	糖尿病	AIDS
飢餓(クワシオコア)	アスピリン	脂質異常症	セレウス菌毒素
完全栄養(非経口)	カルシウム拮抗薬	リポジストロフィ	
急激な体重減少	アミオダロン	Weber-Christian病	
肥満バイパス手術	タモキシフェン	妊娠性急性脂肪肝	
短腸症候群	テトラサイクリン		
	メトトレキサート		
	コカイン		

## NAFLD/NASHの疫学

NAFLDは我が国でも増加の一途をたどっている。筆者らが集計した人間ドック受診者におけるNAFLD有病率は、男性で約40%、女性で約30%であった<sup>2)</sup>。Younossiらによれば、アジアにおけるNAFLDの発症率は52/1000人・年で頻度は30%と推定され<sup>3)</sup>、国内の報告と同様である。NASHの患者数に関してはNAFLD全例に肝生検を行うことが非現実的であり、真の有病率は正確には明らかではないが、有病率は成人の2~3%と推定され、年々増加していると考えられる。また男女差に関して差はないとされているが<sup>4)</sup>、女性ではエストロゲンがNASHの発症に関連していると考えられており、閉経前ではNASHの頻度は少なく、閉経後に増加し、さらにその進行が早い<sup>2)</sup>。

## NAFLDの病因と病態

NAFLDの病態は中性脂肪や遊離脂肪酸の供給増加と代謝低下によるものが基盤に存在し、多くは肥満や糖尿病といった生活習慣病を背景に発症する。また、内分泌系疾患、睡眠時無呼吸症候群、脾の術後などで発症するものも報告されている<sup>5)</sup>。NAFLからNASHへの進展に関わる病態は現在でも全ては解明されていない。以前はDayらが提唱した2 hit theoryが支持されていたが<sup>6)</sup>、現

在ではTilgらが、Multiple parallel hits hypothesis (多重並行ヒット仮説)を提唱した<sup>7)</sup>。つまりインスリン抵抗性を基盤とした、酸化ストレスやアディポサイトカインの異常、腸内細菌叢、エンドトキシン、性ホルモン、アポトーシス、オートファジーなどが非常に複雑に絡み合いながら、病態が惹起されていると考えられている。また、最近ではPNPLA3遺伝子の遺伝子多型などいくつかの遺伝子がNAFLDの発症に関与する報告されている<sup>8)</sup>。

## NAFLDの診断とNAFL/NASHの鑑別診断

NAFLDは明らかな飲酒歴がないにもかかわらず、肝組織所見はアルコール性肝障害に類似した主に大滴性の肝脂肪沈着を特徴とする肝障害と定義されている<sup>1)</sup>。アメリカ肝臓学会および日本消化器病学会のガイドラインによると①画像診断あるいは組織学的に脂肪肝を認め、②アルコール摂取が男性で30 g/日、女性で20 g/日以下、③脂肪化や慢性肝疾患の原因となる他の要因がない、という3項目をすべて満たすものをNAFLDと診断する。

診断のきっかけとしては、NAFLDの多くは無症状であり、健康診断や生活習慣病の診療において肝機能異常を指摘されて判明することが多い。肝に脂肪沈着を見出す方法としては、一般的に腹部超音波検査が用いられる。そこでいわゆる脂肪肝の所見が認められた後に、予後良好なNAFLか慢性肝疾患として精密検査と治療が必要なNASHを鑑別することになる。しかし、脂肪化が20%未満の症例では、これらの画像診断の感度が低い。日本消

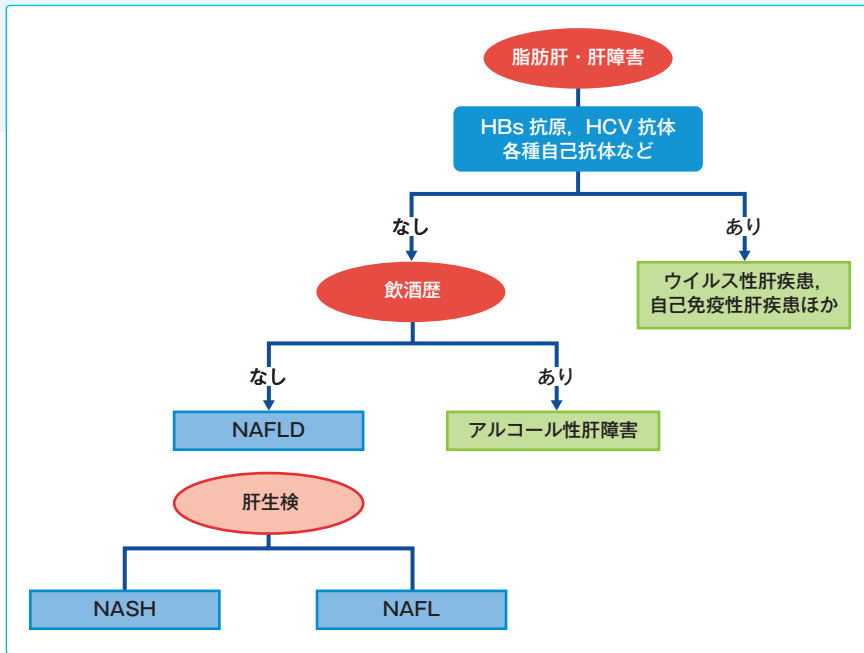


図1 NAFLD/NASH 診断フローチャート

化器病学会のNAFLD/NASHガイドラインによれば、

図1のようなフローチャートに沿って診断が行われている。

脂肪肝と判明した後のNAFLまたはNASHの鑑別は、現時点では病理診断によってのみ可能であり、日常診療では、経皮的または腹腔鏡下の針生検による肝生検によって診断される。とくに他の肝疾患との鑑別が困難な場合やNASHを疑う場合、とくに線維化を伴っているリスクの高い症例には肝生検を考慮すべきである。

NASHの病理所見では、肝細胞への大滴性の脂肪沈着に加えて、小葉内の好中球やリンパ球などの炎症性細胞浸潤や肝細胞の風船様変性 (Ballooning)、マロリー・デンク体、肝細胞周囲の線維化などが特徴的である。病理分類としては、1999年にMatteoniらがNAFLDをType1から4の4型に分類し、Type1とType2をNAFL、Type3とType4をNASHと定義した。この区分の根拠としては、肝がん、肝不全、食道静脈瘤破裂などによる肝疾患関連死との関連を検討したところType1、Type2では8年間の観察期間で死亡率が1.7%であったのに対し、Type3、Type4では11%と有意に高く、またその後10年の観察期間でも2.7%と17.5%と有意にType3、Type4での肝疾患関連死が高いことが明らかになったことによる<sup>9)</sup>。

## NAFLD/NASHの画像診断

NAFLDの画像診断としては、手軽で侵襲性が低い腹部超音波検査 (腹部エコー検査) で診断されることが多く、腹部超音波検査は年間300万件以上と言われる人間ドックや健診などでも広く実施されている。腹部超音波検査における脂肪肝の具体的な所見としては、軽度の脂肪沈着のある脂肪肝では、肝の実質の輝度が上昇する bright liver という所見や右季肋部の走査で肝右葉 (主にS6) と右腎を同一画面で描出し、両臓器の輝度の違いにおいて肝側がより輝度が高い所見 (肝腎コントラスト陽性) が観察される (図2)。中等度の脂肪沈着では、肝実質の輝度の上昇や視野のより深部につれてエコー輝度が徐々に低下する所見 (深部減衰, deep attenuation)、さらに高度脂肪沈着では、顕著な深部減衰、肝静脈や門脈が不明瞭化する所見 (脈管の不明瞭化, vascular blurring) や横隔膜の不明瞭化が観察される。これらの所見は比較的容易に捉えることが可能であり、また半定量的ではあるが、脂肪化の程度は評価が可能のため、人間ドックなどの定期的な検査によって悪化や改善の評価も可能である。