

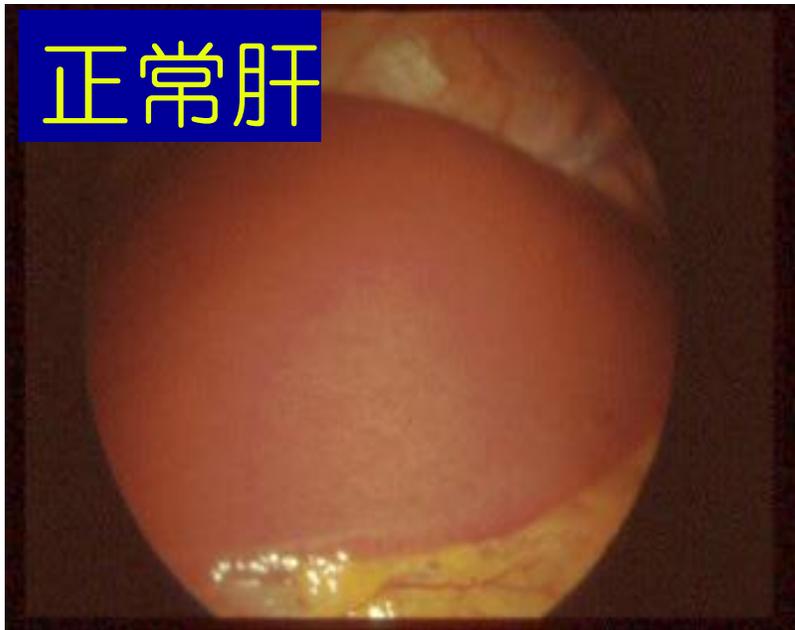
脂肪肝といわれました。どうしますか？

大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵内科

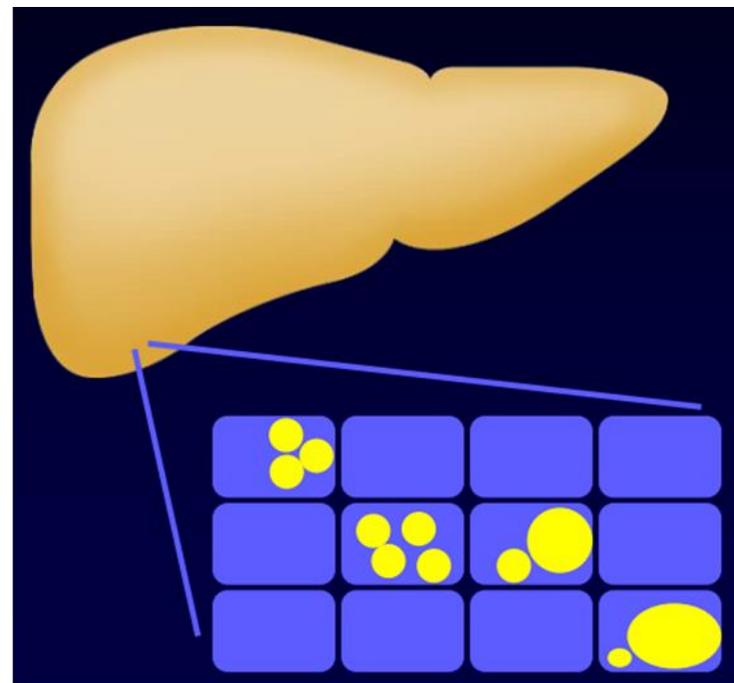
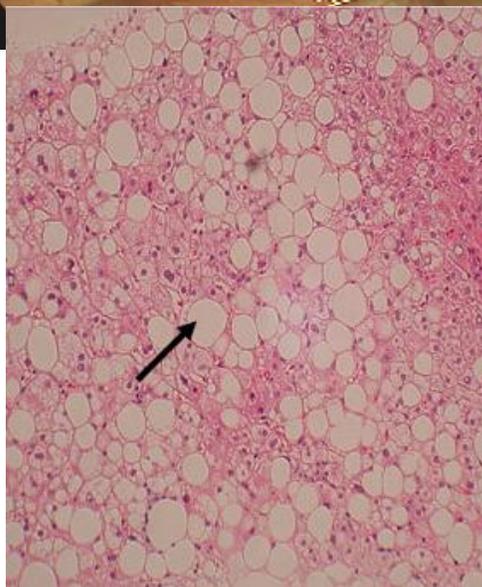
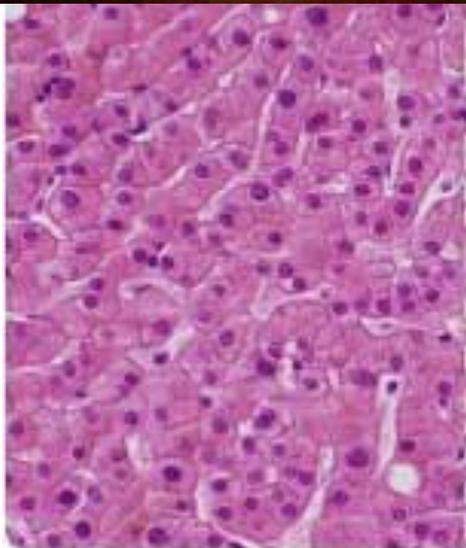
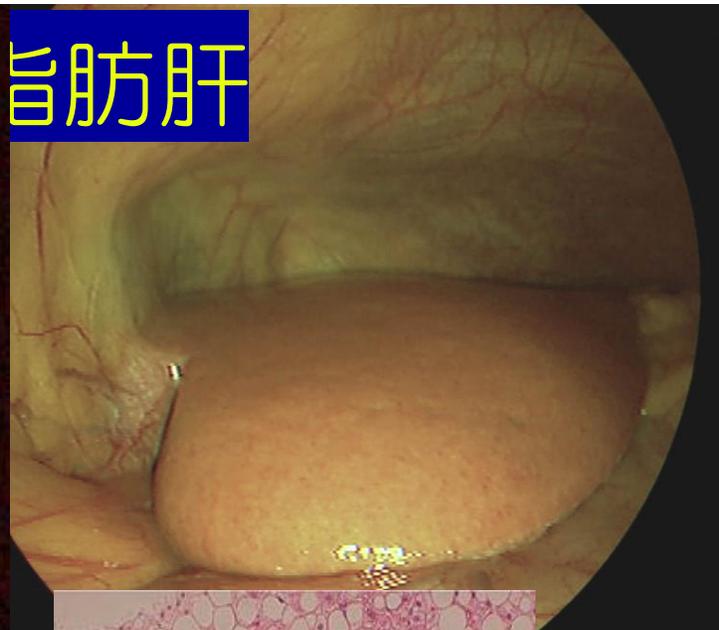
森川 浩安

脂肪肝

正常肝



脂肪肝



肝臓内では
脂肪滴の形態で
脂肪が蓄積

脂肪肝

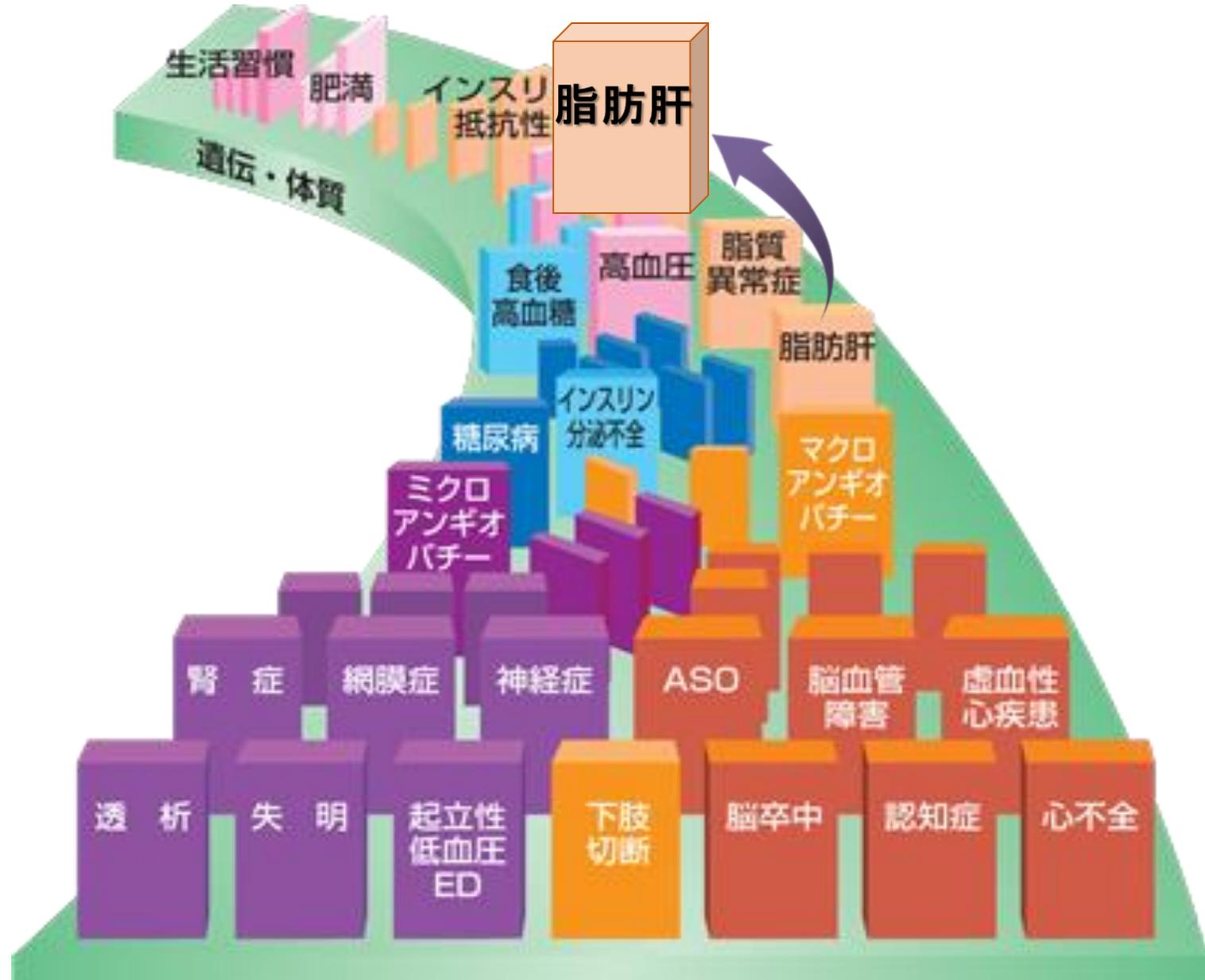
どう診ていく、観るべき

全身
疾患

肝臓

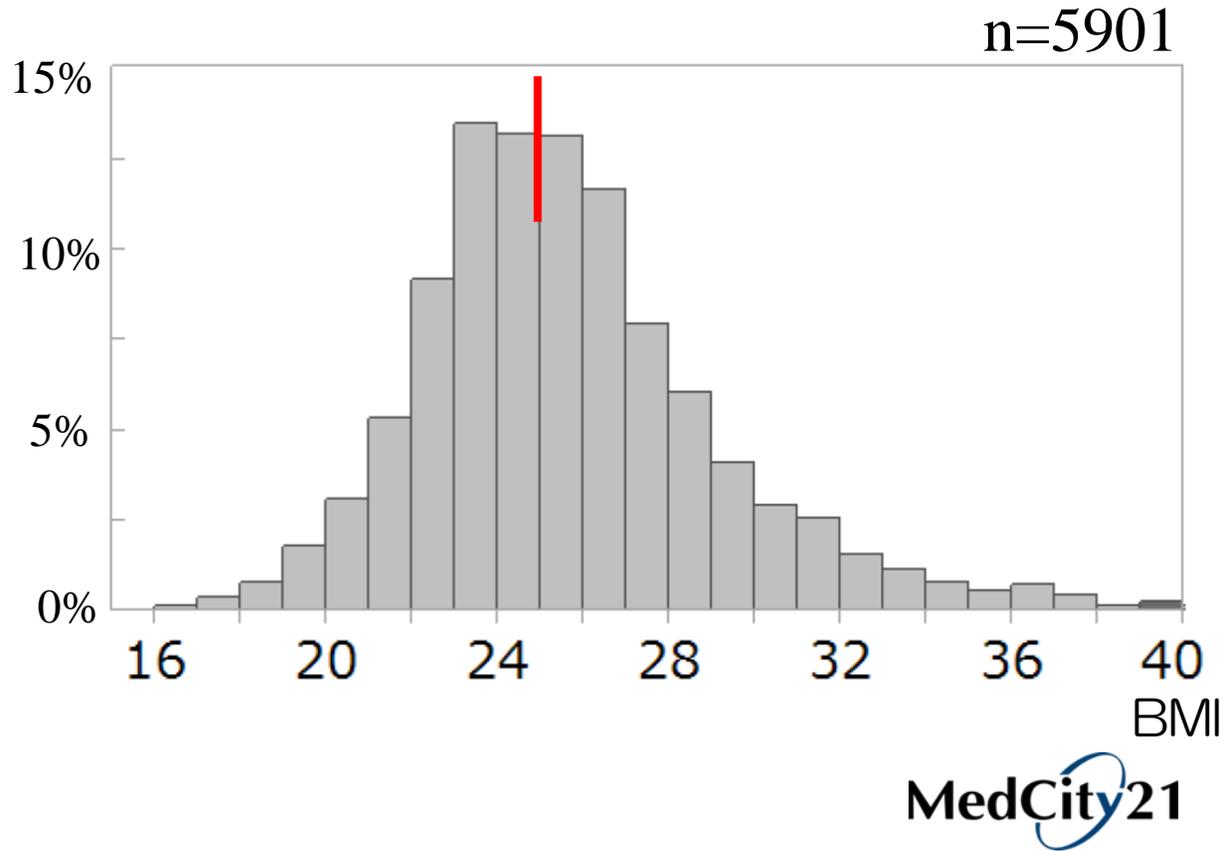
肥満・生活習慣病ドミノ

全身疾患

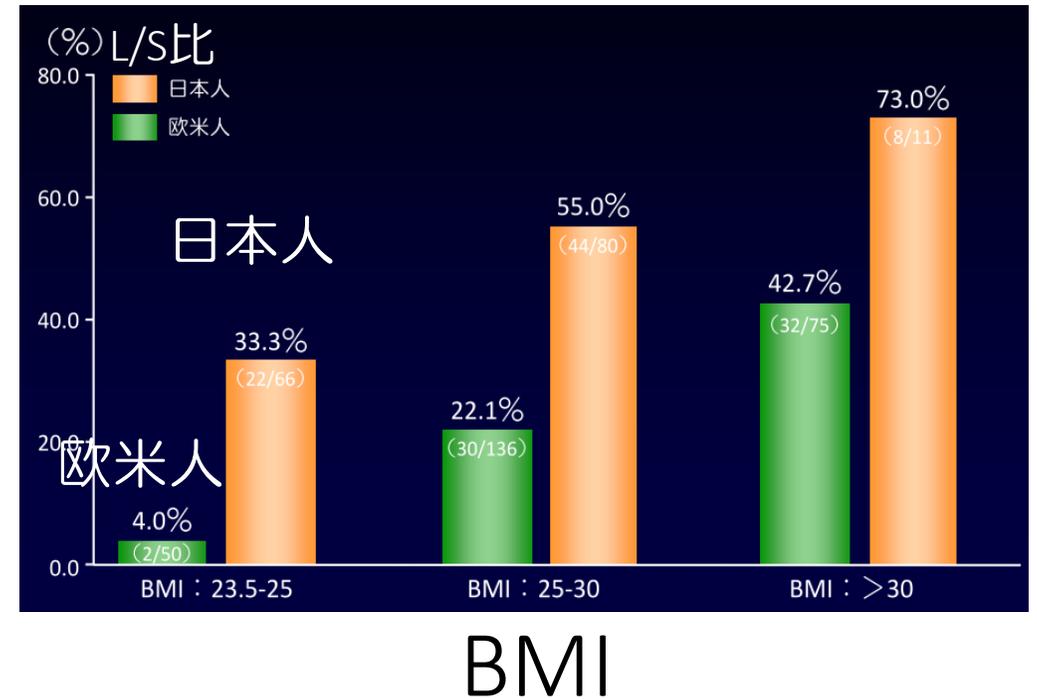


我々は脂肪肝になりやすい

脂肪肝のBMI分布



CT肝脾コントラストでの脂肪肝判定



Azuma K. Metabolism. 2009 Aug;58(8):1200-7

BMI25を超えなくても脂肪肝になる

非アルコール性脂肪肝の予後

Table 2. Cause of Death

死因	N (%) (N = 53)
	15 (28%)
	5 (9%)
	3 (8%)
Breast	2 (4%)
Other	5 (9%)
Ischemic heart disease	13 (25%)
Liver disease	7 (13%)
Liver failure	4 (7%)
Variceal hemorrhage	2 (4%)
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)

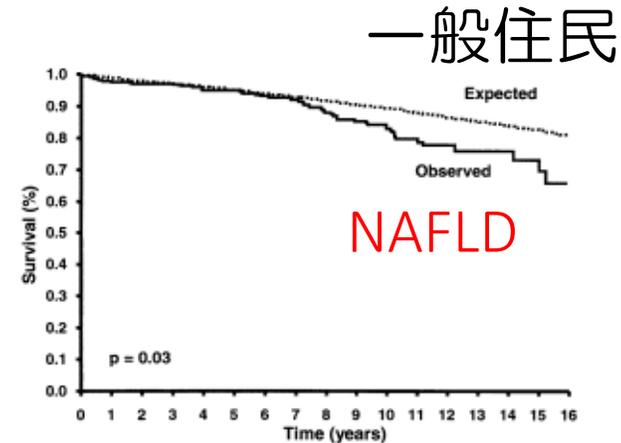
心疾患関連死
(狭心症・心筋梗塞)
肝疾患関連死
(肝不全・肝癌・静脈瘤破裂)

対象：Olmsted市在住のNAFLD患者420名

期間：7.6 (4.0) years (range, 0.1–23.5)

肝生検例：65例 (F3, F4: 11, 8)

NAFLDのoverall death risk 1.34



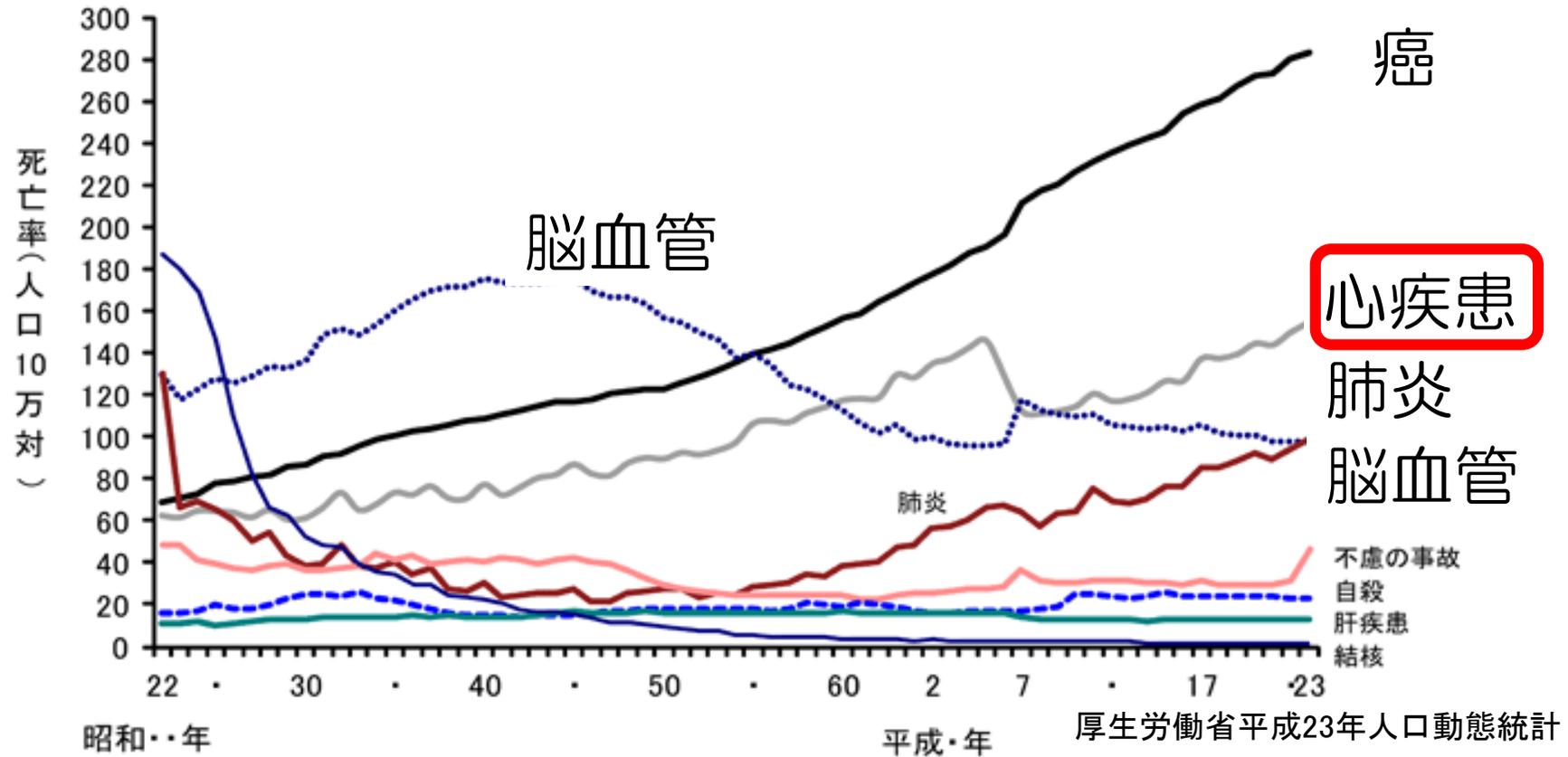
No. at risk 420 399 389 382 361 306 254 217 176 143 109 71 54 40 31 23 14

Figure 2. Overall survival of patients diagnosed with NAFLD in Olmsted County, Minnesota, between January 1, 1980 and January 1, 2000. Survival is compared with the general population of Minnesota and sex.

Adams A. Gastroenterology 2007;42 312

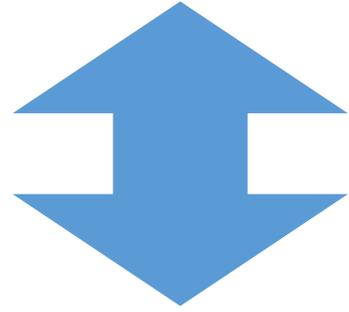
肝臓ではなく、心臓病で亡くなっている

国内死亡率の推移



生活習慣病からみた脂肪肝の重要性

脂肪肝といわれました。どうしますか？



他の病気がないか、きちんと調べましょう。

特に

高血圧

糖尿病

脂質代謝異常



心・脳血管障害

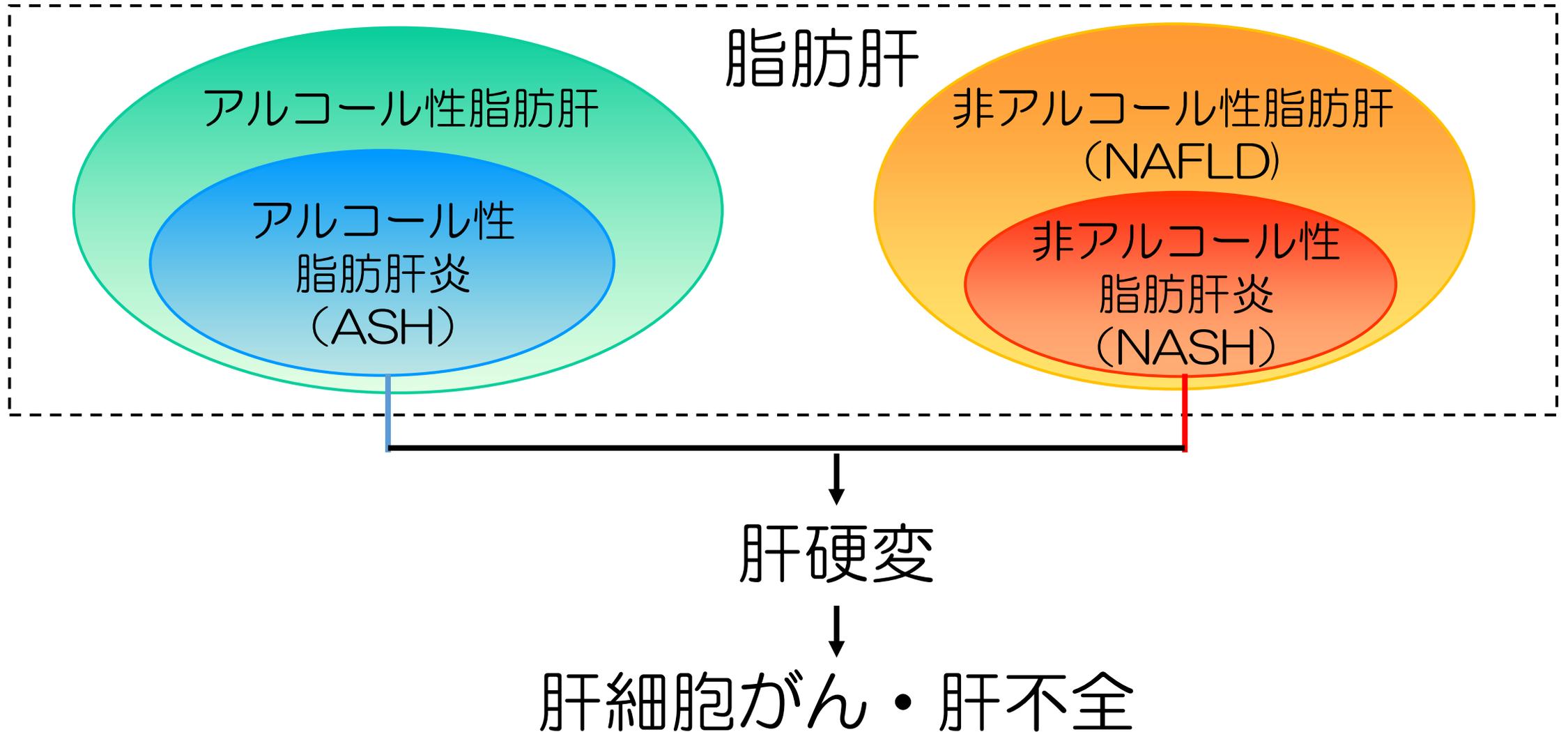
脂肪肝

どう診ていく、観るべき

全身
疾患

肝臓

脂肪肝はアルコール性と 非アルコール性に分けられます



我が国におけるNAFLD

NAFLD

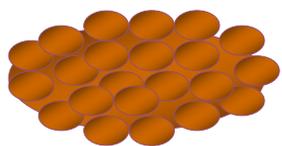
日本では推定1,000万人 → 2200万人

NAFL

NASH(疾患進行性)

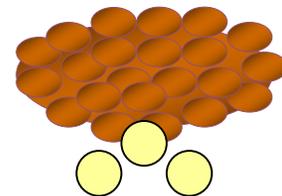
非アルコール性脂肪性肝炎
同じく推定100万人 → 250万人

NASHによる肝硬変



10年後には
約1~2割が肝硬変

肝臓癌の発症



2-3%/年で発ガン(推定)

世界では25%の法則

成人の25%が
NAFLD

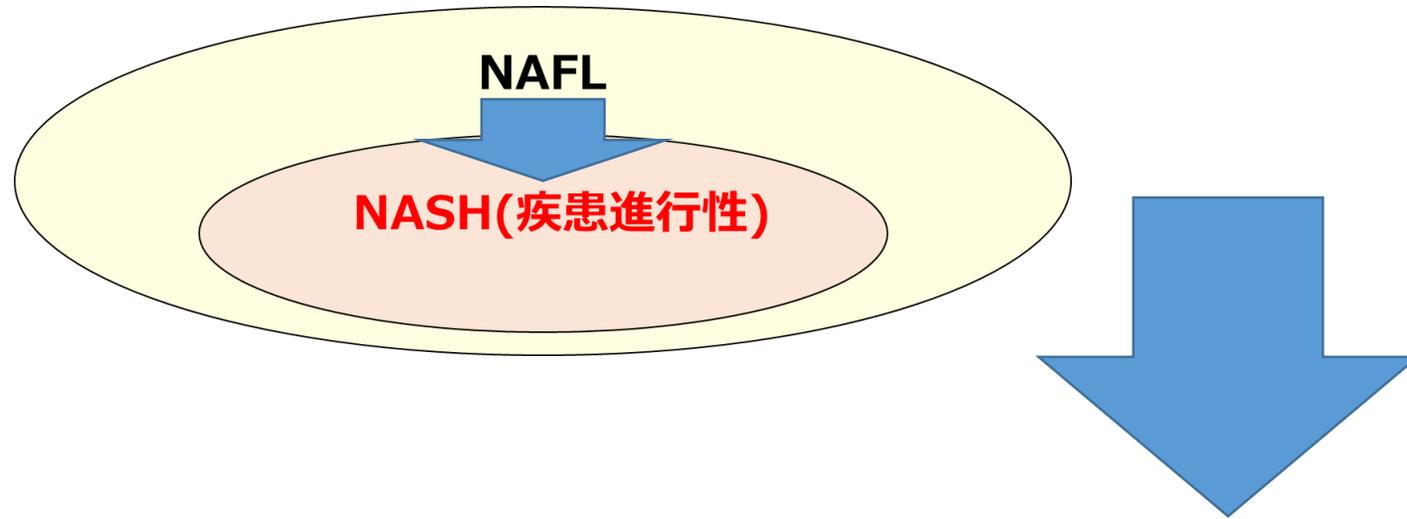
↓
NAFLDの25%が
NASH

↓
NASHの25%が
肝硬変

↓
肝硬変の25%が肝臓癌

母数は多いが、重篤なヒトは少数派？ 困り込みが大切

脂肪肝といわれました。どうしますか？



NASH(ナッシュ) かどうか？

NASH(非アルコール性脂肪性肝炎)とは？

歴史：1980年、Ludwigらが飲酒歴（一）にも関わらず肝組織所見がアルコール性肝炎に類似した症例を報告

診断：(1) 非飲酒者であること

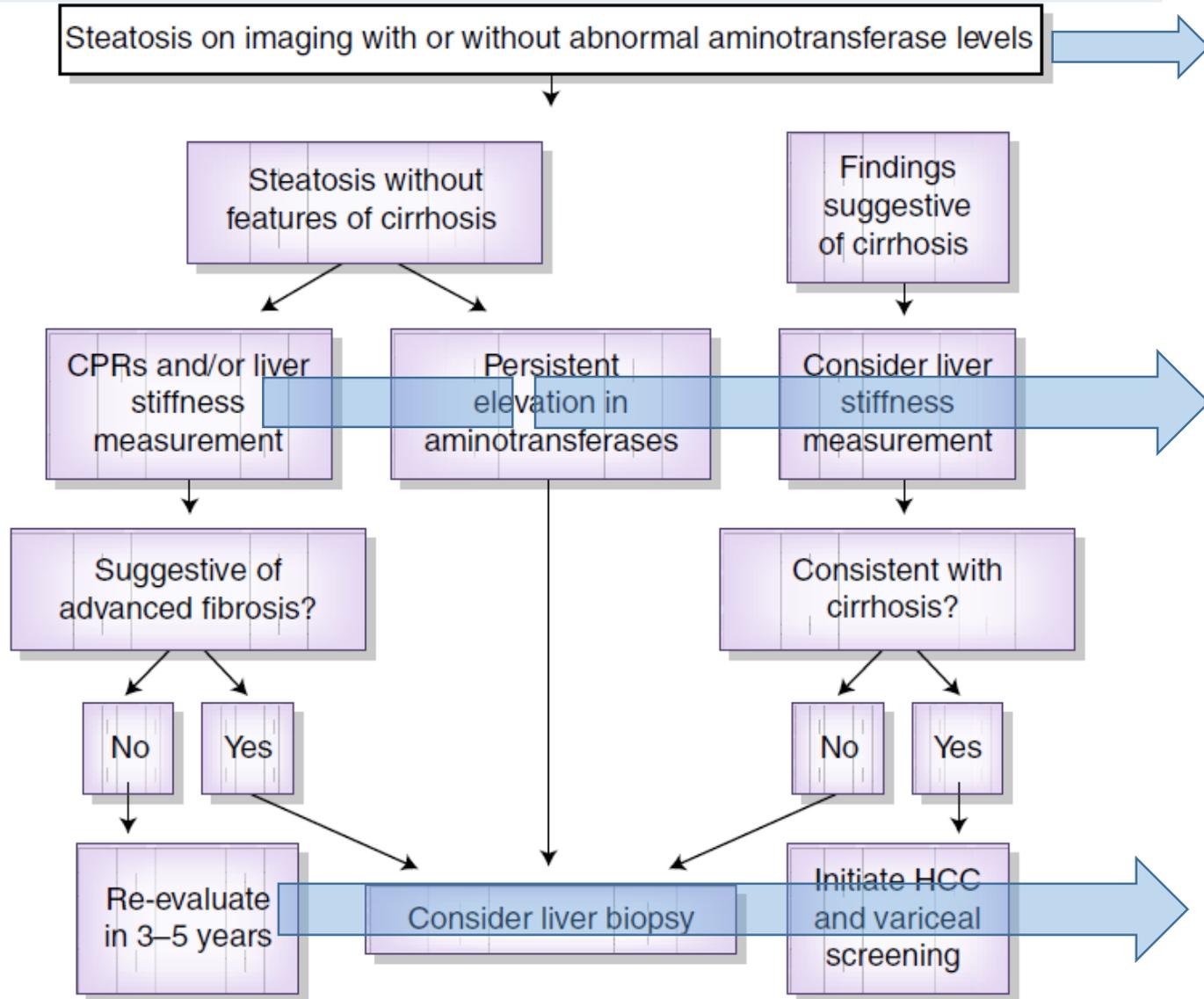
(2) **診断確定は肝生検による組織像で脂肪性肝炎**

(3) 他の原因による肝障害を認めないこと

危険因子：肥満, 2型糖尿病, 高脂血症, 高血圧など

疫学：今日の日本におけるNASH患者は約100万人に達するとの報告もある。

えっ、肝生検？



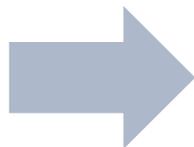
肝機能異常なくとも
脂肪肝あれば対象者

- ✓ 継続した肝機能異常
- ✓ 肝硬度測定で硬い
- ✓ 血液検査で予測

大丈夫でも、3-5年
おきに再検査

肝硬度測定

- エラストグラフィと呼ばれるています。
- 超音波とMRIで測定可能です。
- 原理や単位は同じであっても、各メーカーや機種により評価する値は変わります。
- 単位は、kPaやm/sで表されます。



FibroScan[®] (Transient elastography)

製品名；フィブロスキャン

- 医療機器承認
- 2011年10月1日より保険収載（200点）
- 禁忌；妊婦、埋め込み型機器を有する患者



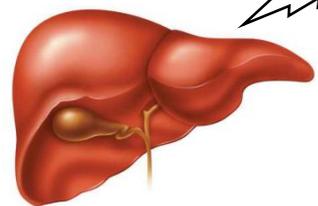
開発経緯

1994年よりフィンク教授のグループが研究開発
(パリ物理化学工業高等学院波動音響研究所)

⇒ Echosens社 (Paris, France)

- 欧州・中国で汎用
- 全世界70カ国で、2000台以上

Ultrason Imaging. 1999 Sandrin L
Ultrasound Med Biol. 2003 Sandrin L



「硬さ」と「脂肪量」を同時に測る

一回の測定で、「肝臓の硬さ」と「肝臓に沈着した脂肪の量」を測定し、両方の値が同時に表示されます。

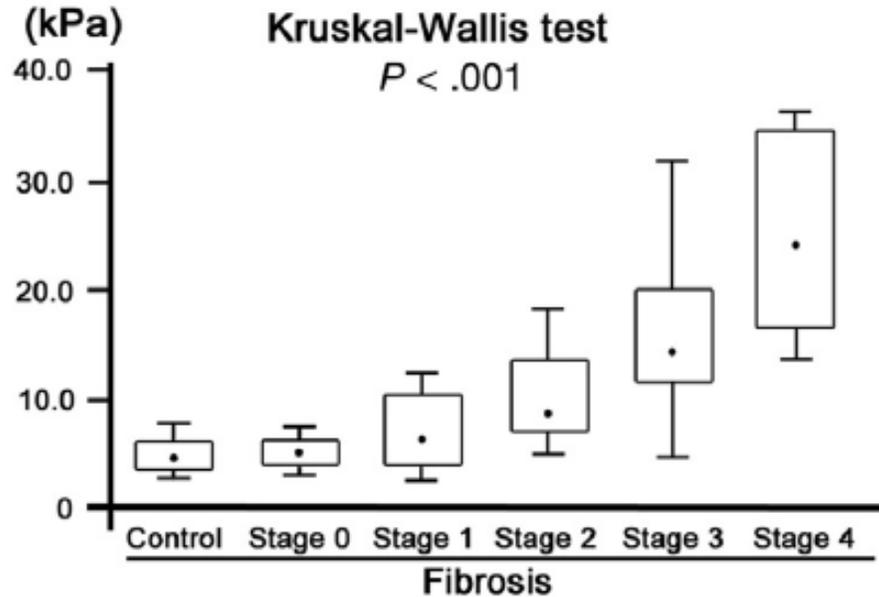


脂肪量 (dB/m) 測定値

硬さ (kPa) 測定値

FibroScanにおける線維化指標（硬さ）

Transient elastography

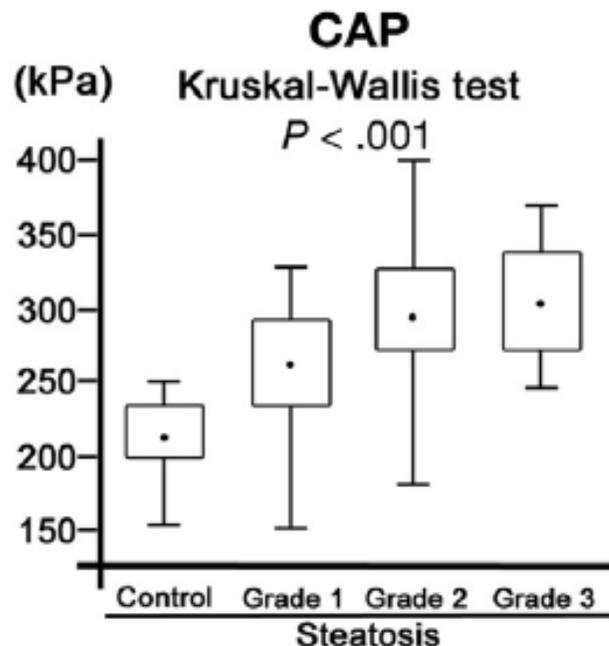


Fibrosis stage	TE (n = 127)						
	Cut-off level, kPa	AUROC	95% CI	Se	Sp	PPV	NPV
≥ 1	7.0	0.78	0.70–0.87	61.7	100.0	100.0	86.6
≥ 2	11.0	0.82	0.74–0.89	65.2	88.7	88.2	66.2
≥ 3	11.4	0.88	0.79–0.97	85.7	83.8	75.0	91.9
≥ 4	14.0	0.92	0.86–0.98	100.0	75.9	73.0	100.0

Imajyo K. Gastroenterology 2016;150:626–637

- 5 kPa以下、正常
- 7-9 kPa以上、進行性の線維化
- 12-14 kPa以上、肝硬変

FibroScanにおける脂肪量指標



n = 127	Cut off value	AUROC(95% CI)	Se(%)	Sp(%)	PPV(%)	NPV(%)
Grade ≥ 1	236dB/m	0.88 (0.80-0.95)	82.3	91.0	98.8	66.7
Grade ≥ 2	270dB/m	0.73 (0.64-0.81)	77.8	80.5	73.1	75.4
Grade ≥ 3	302dB/m	0.70 (0.58-0.83)	64.3	73.6	76.3	94.2

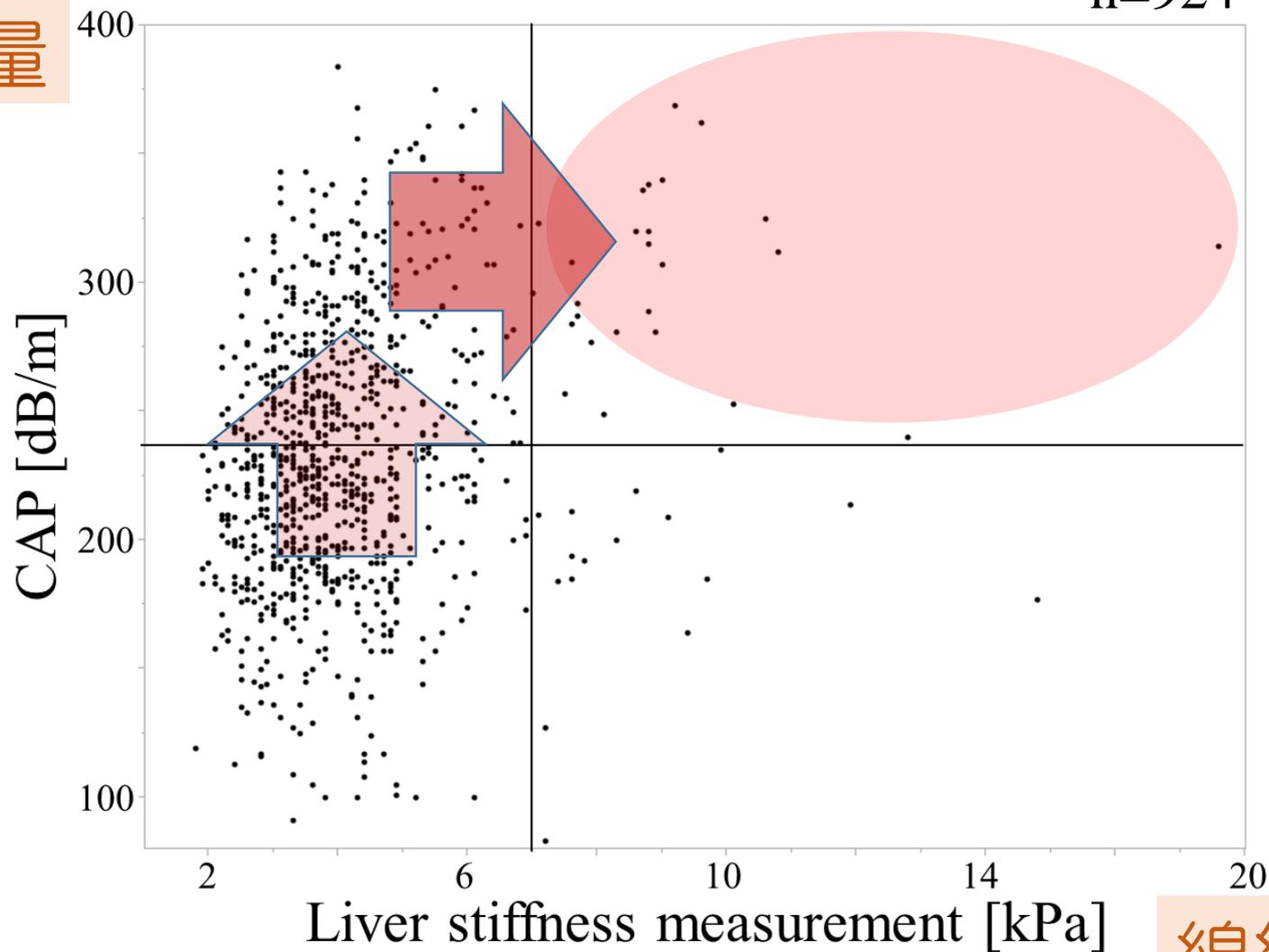
Imajyo K. Gastroenterology 2016;150:626–637

- 200 dB/m以下、脂肪蓄積なし
- 230-240 dB/m、脂肪のたまり始め
- 300 dB/m以上、高度な脂肪肝

当施設健診でのFibroScan データ

n=924

脂肪量

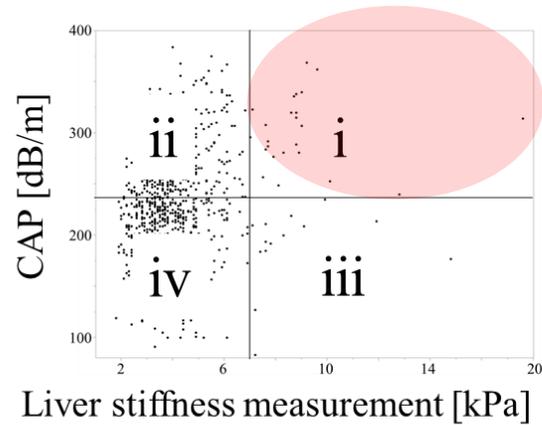


線維化

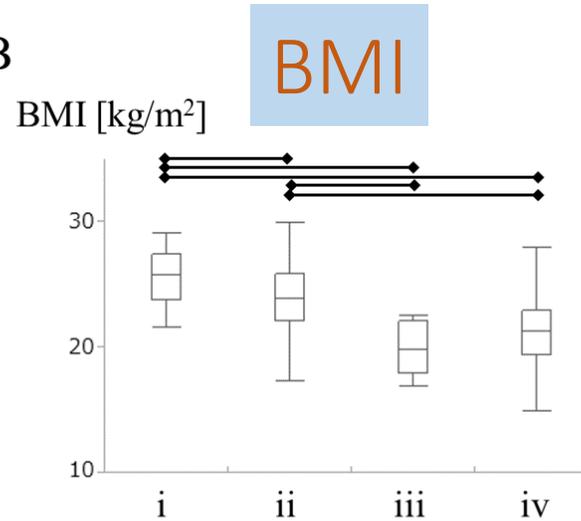
健診項目でのCAP値との相関

n=924

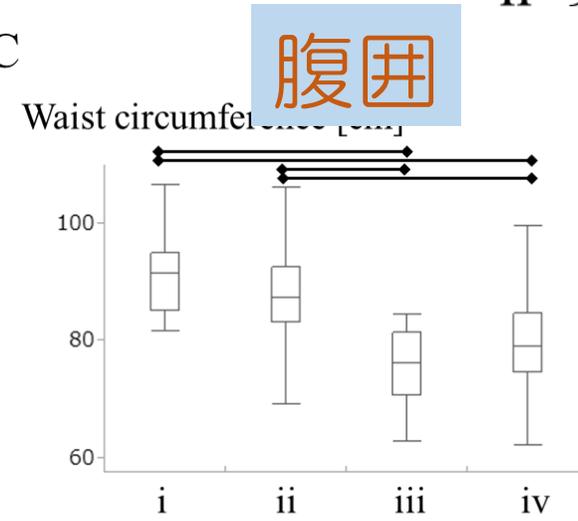
A



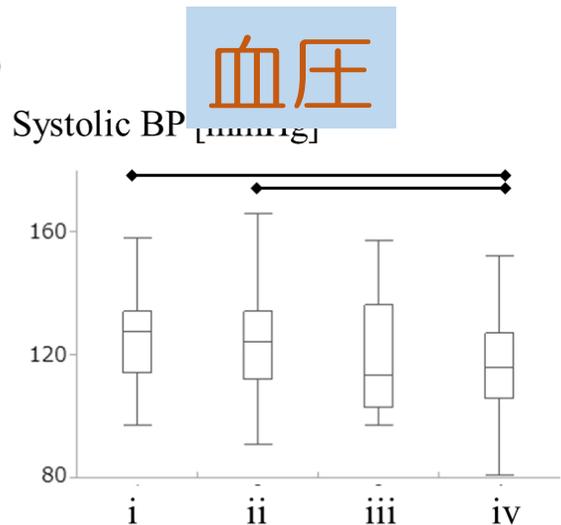
B



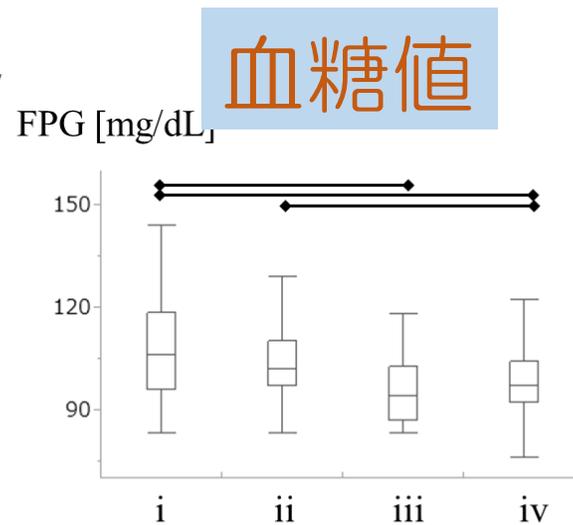
C



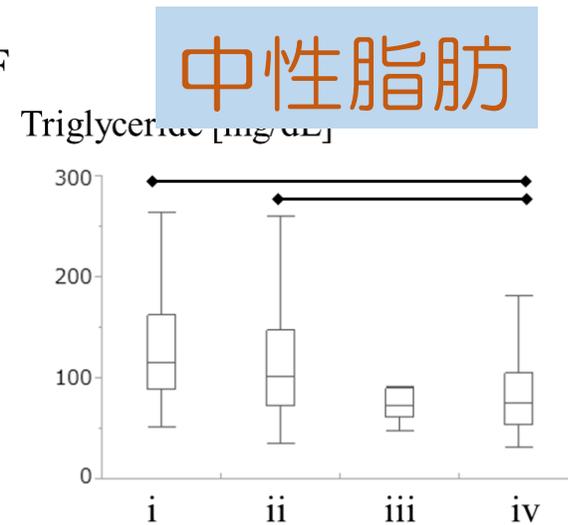
D



E



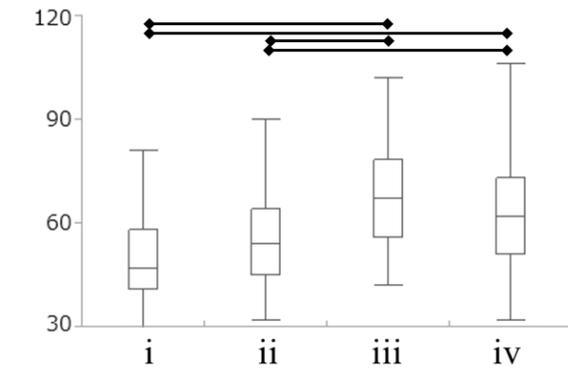
F



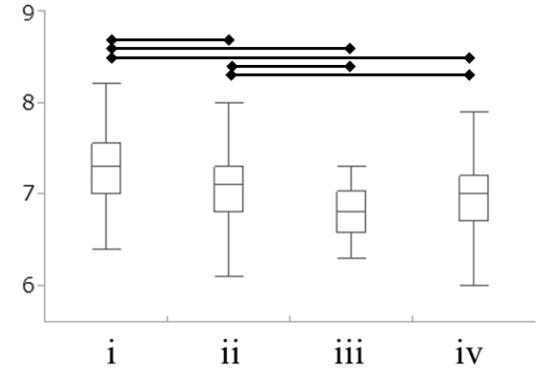
健診項目でのCAP値との相関

n=924

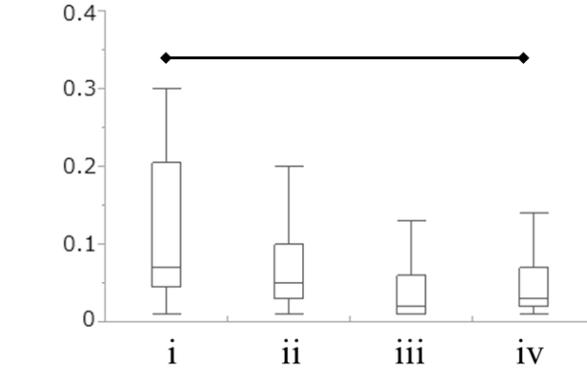
善玉
コレステロール



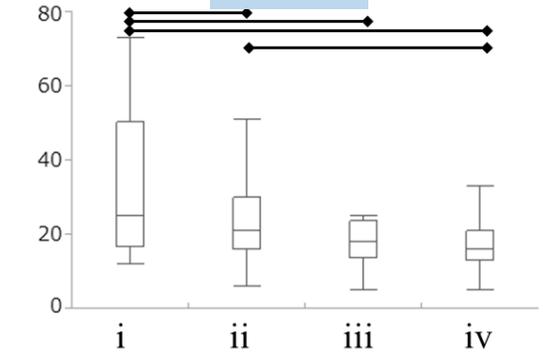
Total protein 蛋白



I CRP [mg/dL] 炎症

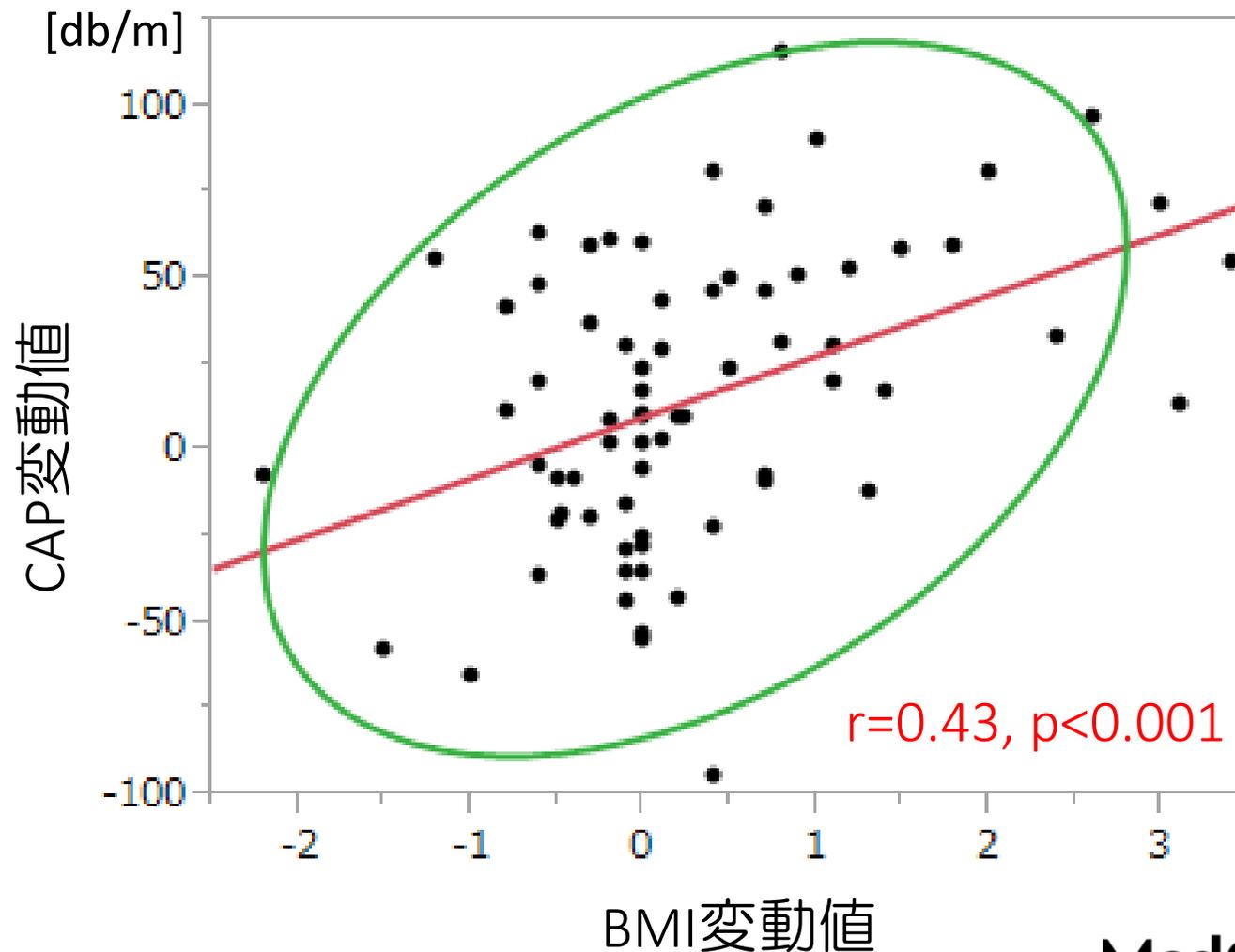


J ALT [IU/L] ALT



BMIとCAP値との関係

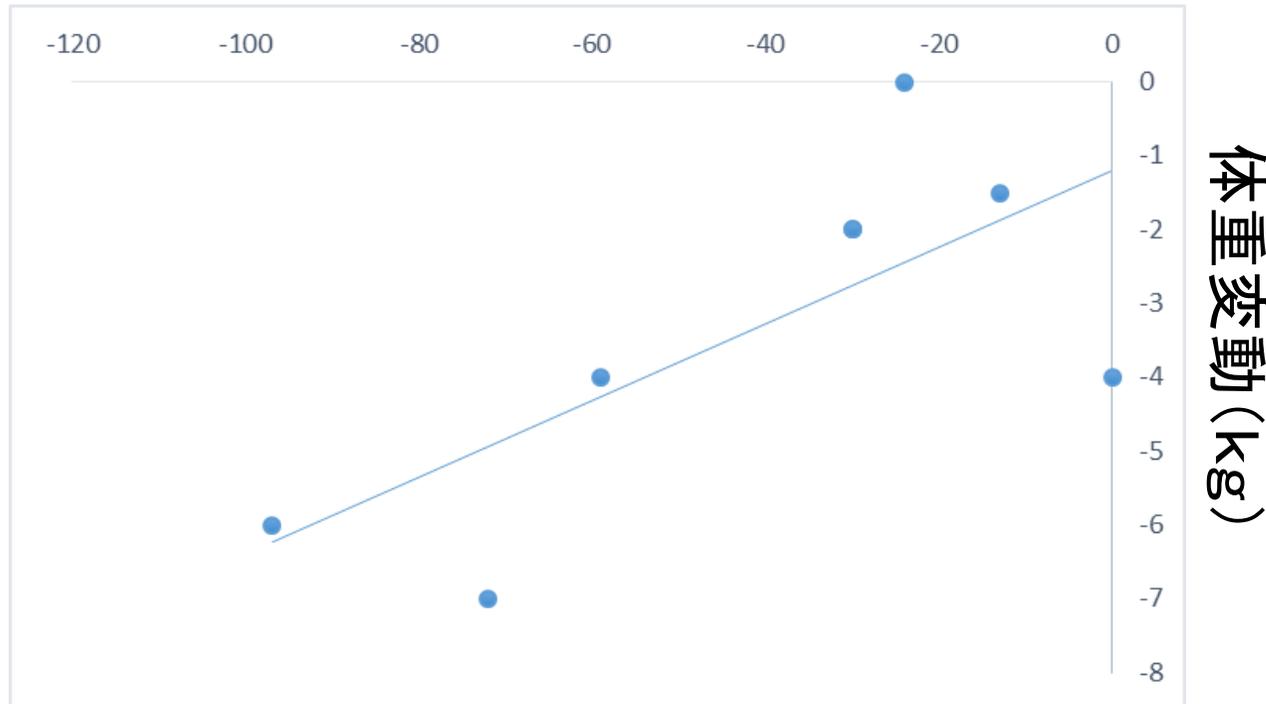
- 半年以上の経過観察が可能であった83例を対象
- 生活習慣改善指導や栄養指導例を含む



指導により体重が減れば、CAP値も改善

CAP値の変動

CAP変動値 (dB/m)



糖尿病内科とのコラボレート

SGLT2を用いた臨床研究

⇒2型糖尿病患者の腎機能に対する
ダパグリフロジンの影響

「研究名略称：Diamond study-4」
にCAPを組み込んでいただく。

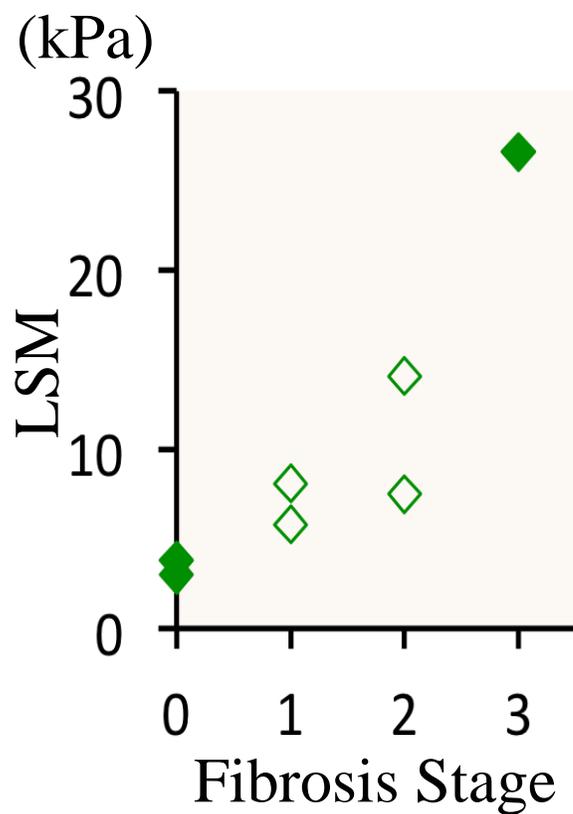
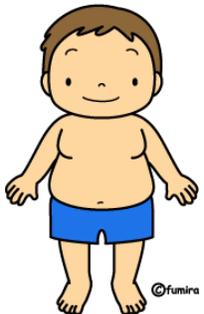
脂肪肝を治すのは、体重減少か？

LSM, CAP 小児科とのコラボレート

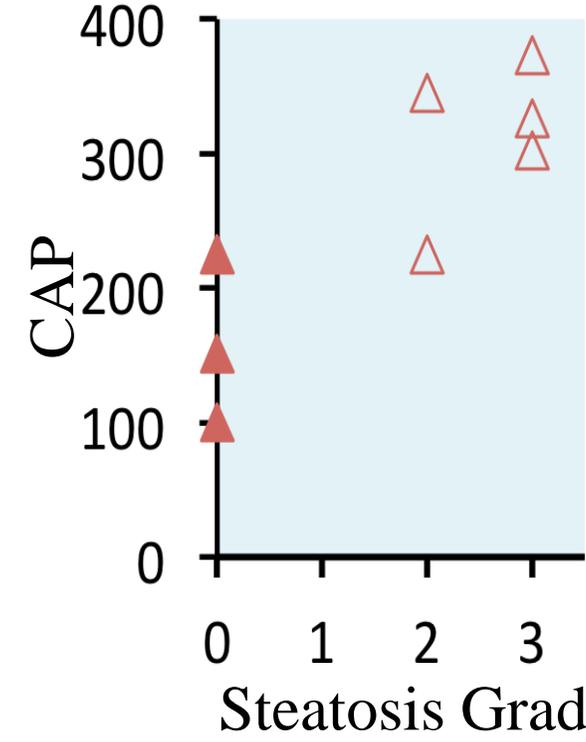
- 小児における脂肪肝の頻度
: 2.6%~9.6%



- 肥満小児における脂肪肝の頻度
: 22.5~44%に増加!



8名 (中央値12.5歳, 9.4~16.6歳)



(組織学的線維化) (組織学的脂肪変性)

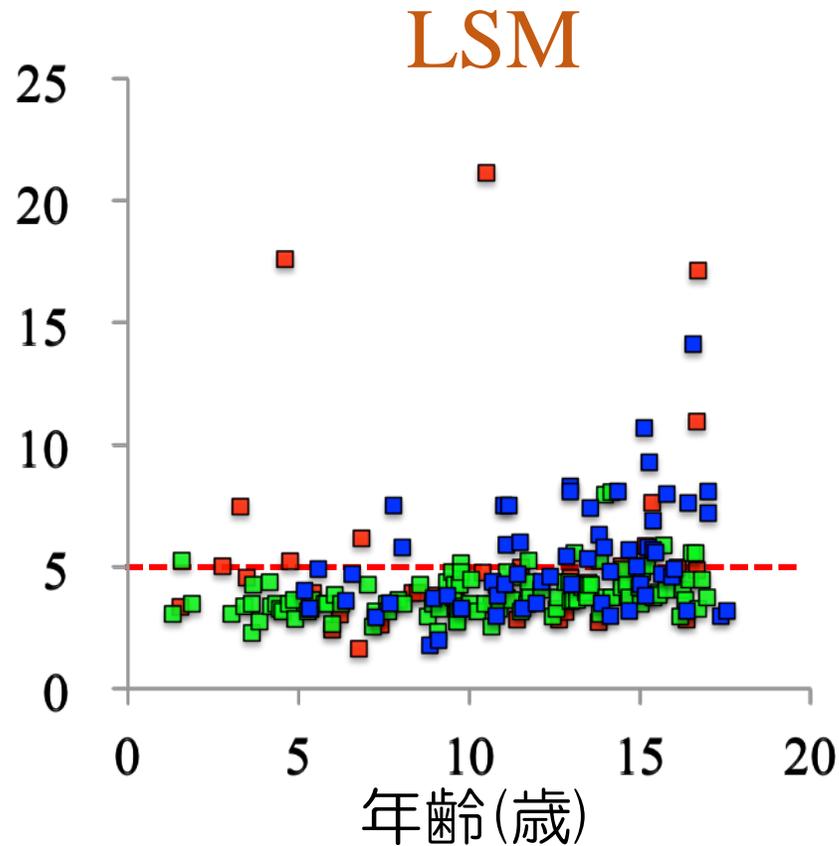
肝生検との相関

Cho Y, et al. PLoS One. 2015 Sep 23;10(9):e0137239.

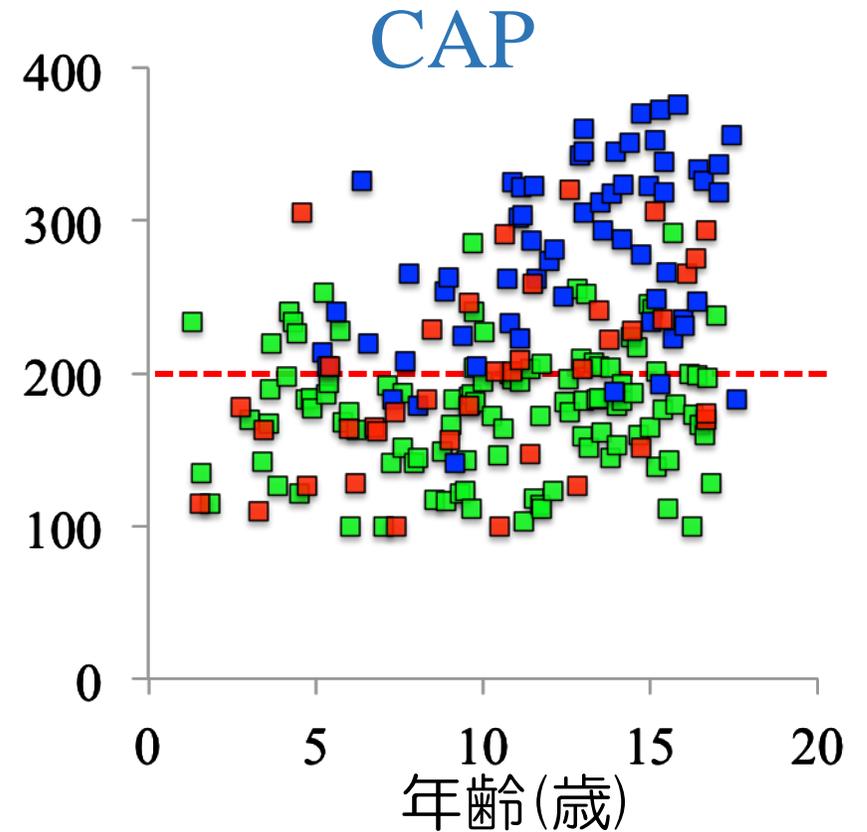
- 小児でもNASH・NAFLDは大問題

成人同様に診断能が見込める

小児でのFibroScanデータ



肥満群 > 対照群
肥満群と肝障害群に
有意差なし



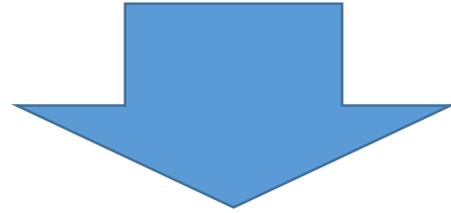
肥満群 > 対照群,
肝障害群

超音波エラストグラフィ保険適用機種種の拡充

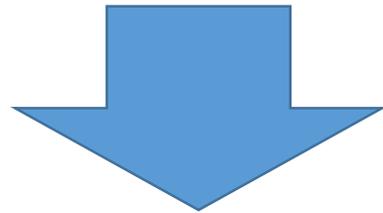


主要メーカーのエラストグラフィ搭載機種が増えていきます。
減衰率診断可能な機種もありますのでお尋ねください

脂肪肝といわれました。どうしますか？



NASH(ナッシュ)かどうか？
肝生検？？？



肝臓の硬さを調べましょう。できれば、脂肪量も
特に、肝機能異常が継続されている人
大丈夫と判っても、3-5年おきに

肝臓の硬さを調べられない

- 日本超音波医学会 超音波エラストグラフィ診療ガイドライン：肝臓
 工藤 正俊、椎名 毅、森安 史典、飯島 尋子、建石 良介、矢田 典久、藤本 研治、森川 浩安、広岡 昌史、住野 泰清、熊田 卓

肥満じゃないのに…

脂肪肝になる仕組みと病気の進み方

肝臓の細胞の30%以上に中性脂肪がたまった状態

脂肪肝

アルコール性脂肪肝 非アルコール性脂肪肝 (NAFL)

お酒の飲み過ぎが原因 食べ過ぎが原因

アルコール性脂肪性肝炎 非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH)

肝硬変

肝臓がん

まさか私が脂肪肝!?

がん化リスク ■ 休肝日設けて

「沈黙の臓器」治療遅れ

新たな診断法や薬に期待

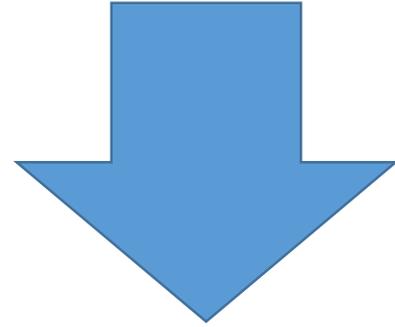
主な肝疾患の国内推定人数	
主な症状	推定人数
C型肝炎ウイルスの感染者	150万~200万人
B型肝炎ウイルスの感染者	110万~140万人
脂肪肝	1200万~3600万人
脂肪性肝炎	70万~360万人

血液検査で FIB4-index

年齢、血小板、AST、ALT
 1.45以下肝線維化非進展例
 2.67以上肝線維化進展例

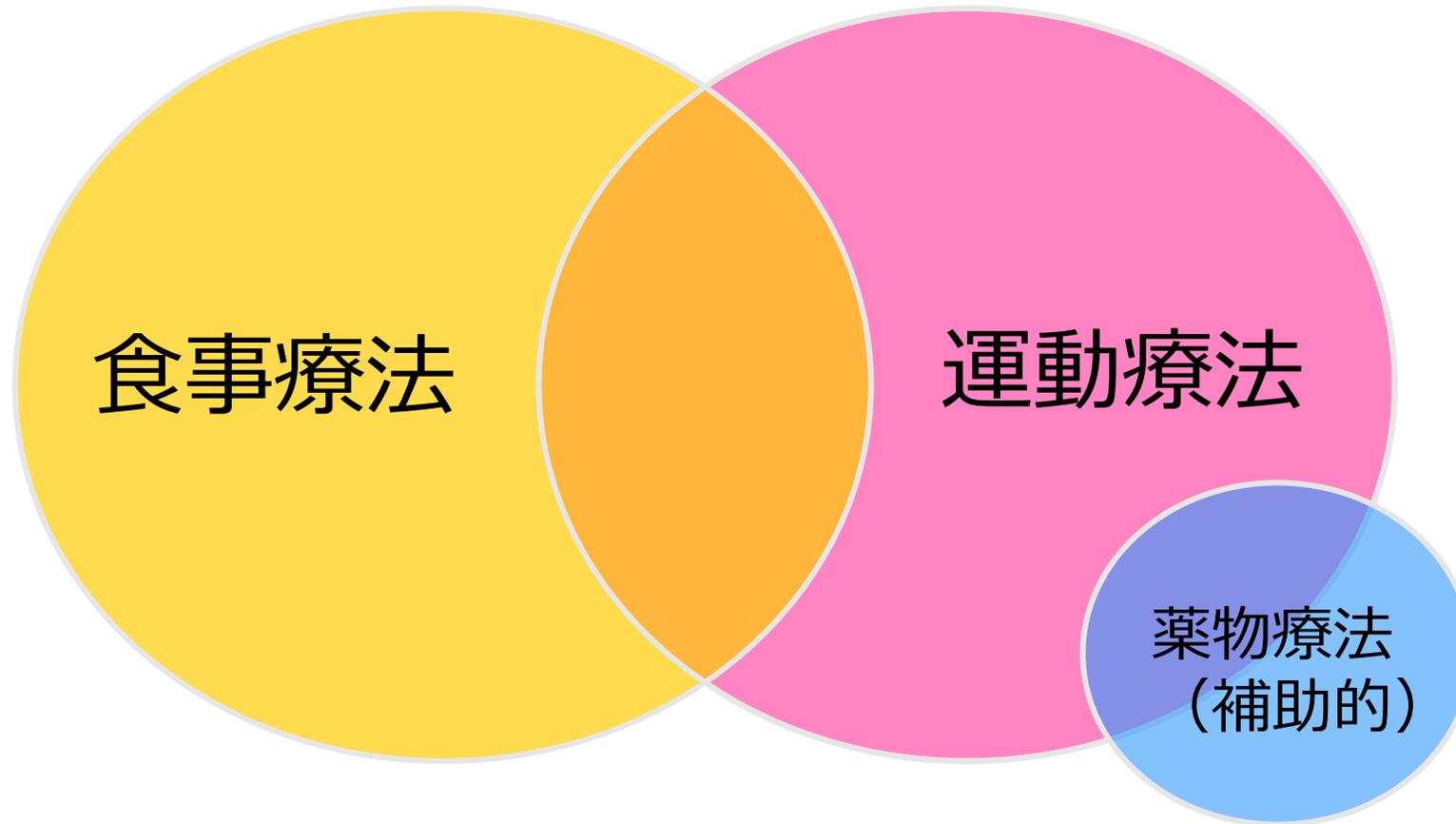
M2BPGi (Mac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体)

脂肪肝といわれました。どうしますか？



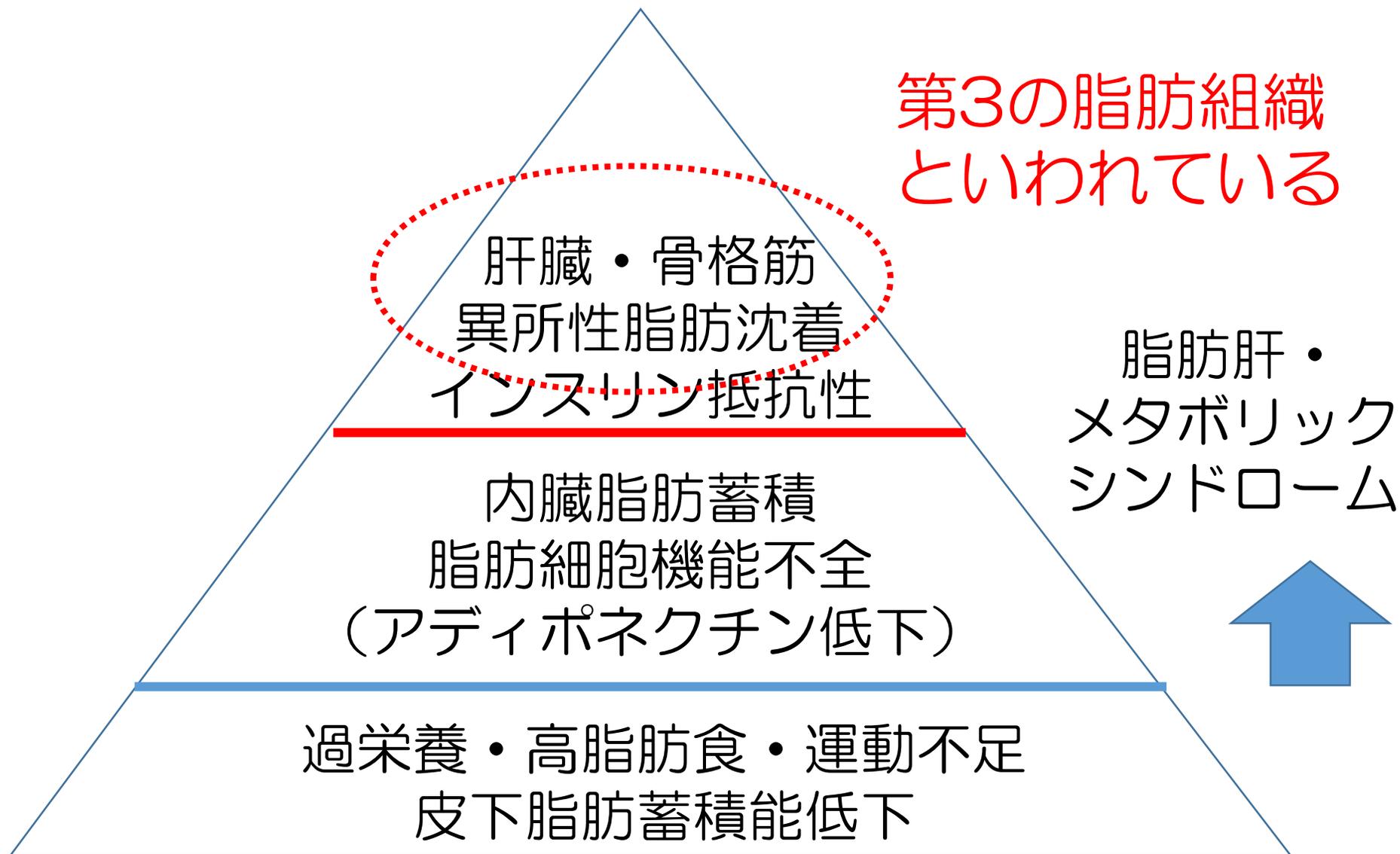
治せる

治療は、まず生活習慣の改善から



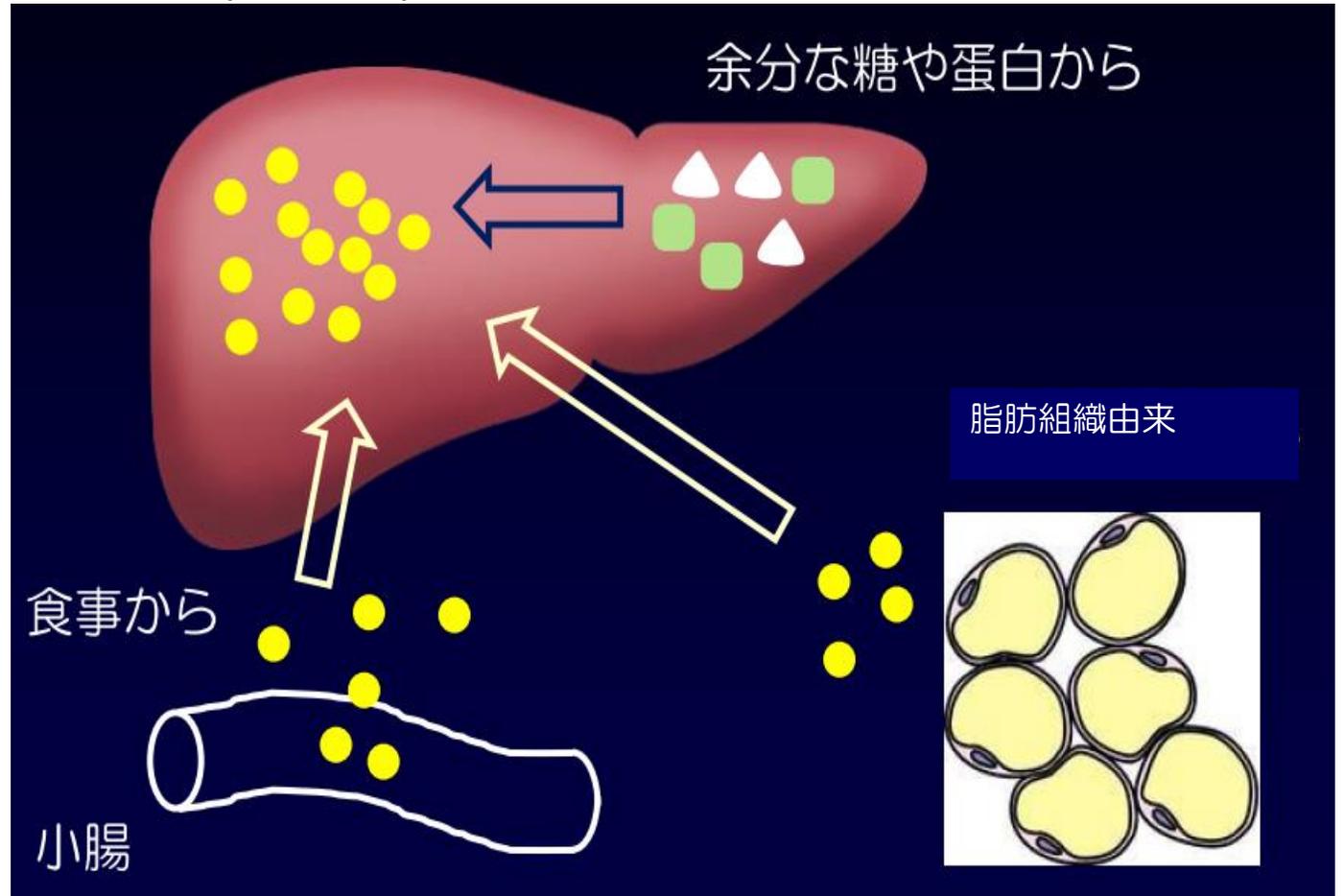
いい薬ありますか

脂肪肝の病態

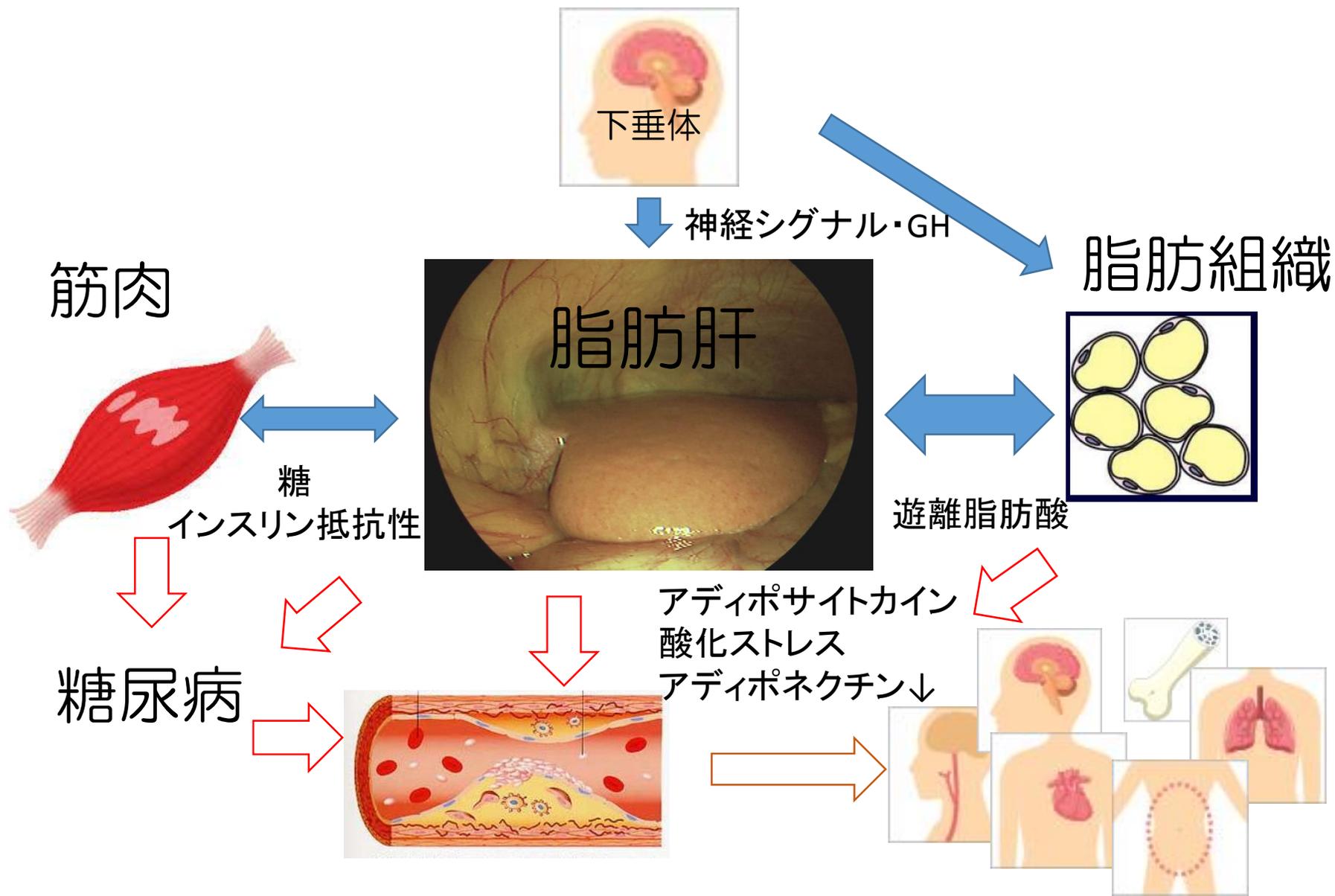


肝臓の脂肪（脂肪酸）はどこから

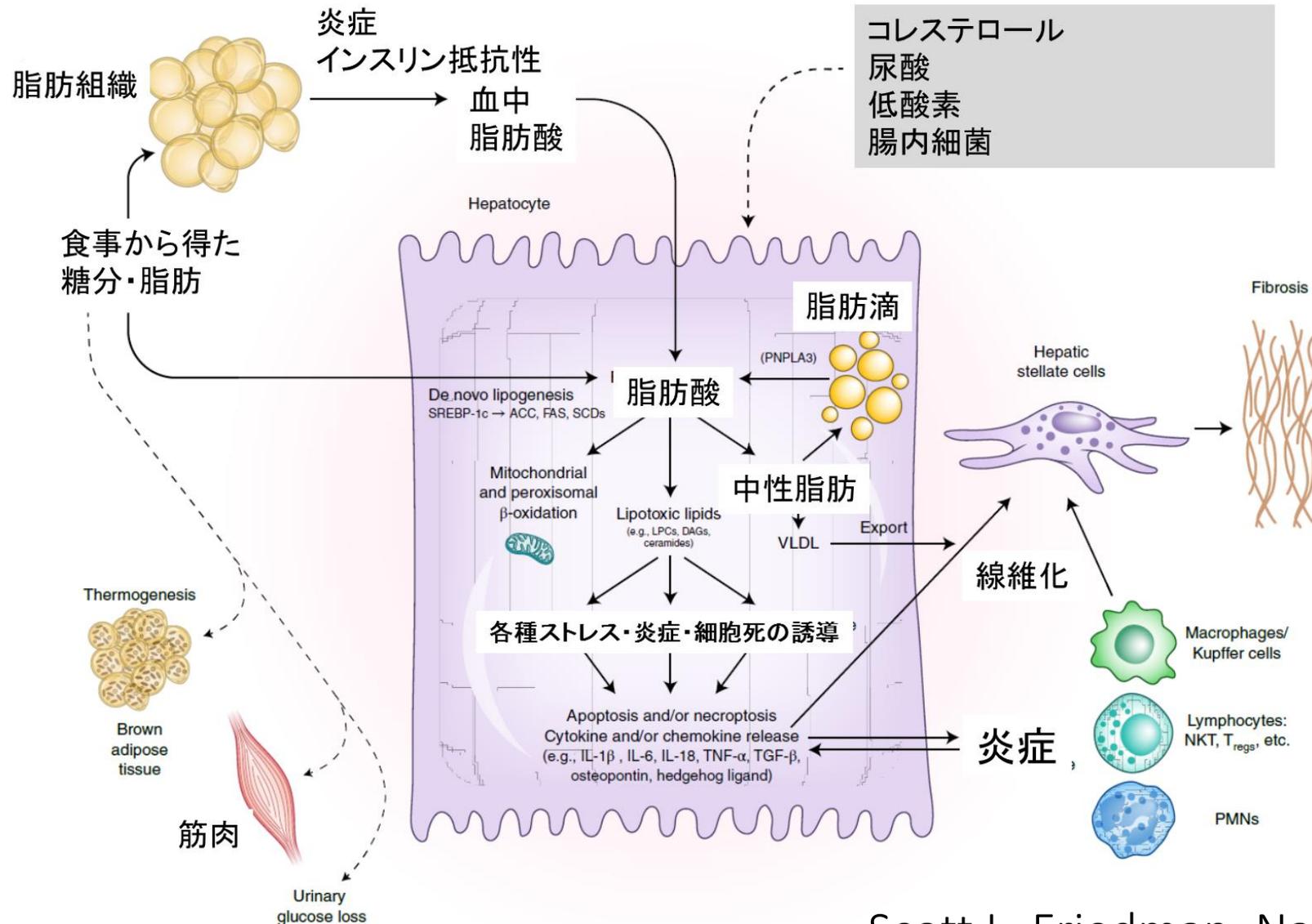
- ①脂肪組織由来の血漿FFA (59%)
- ②de novo合成 (26%)
- ③食事由来FFA (15%)



各種病態の発生機序



肝細胞を中心として観てみると

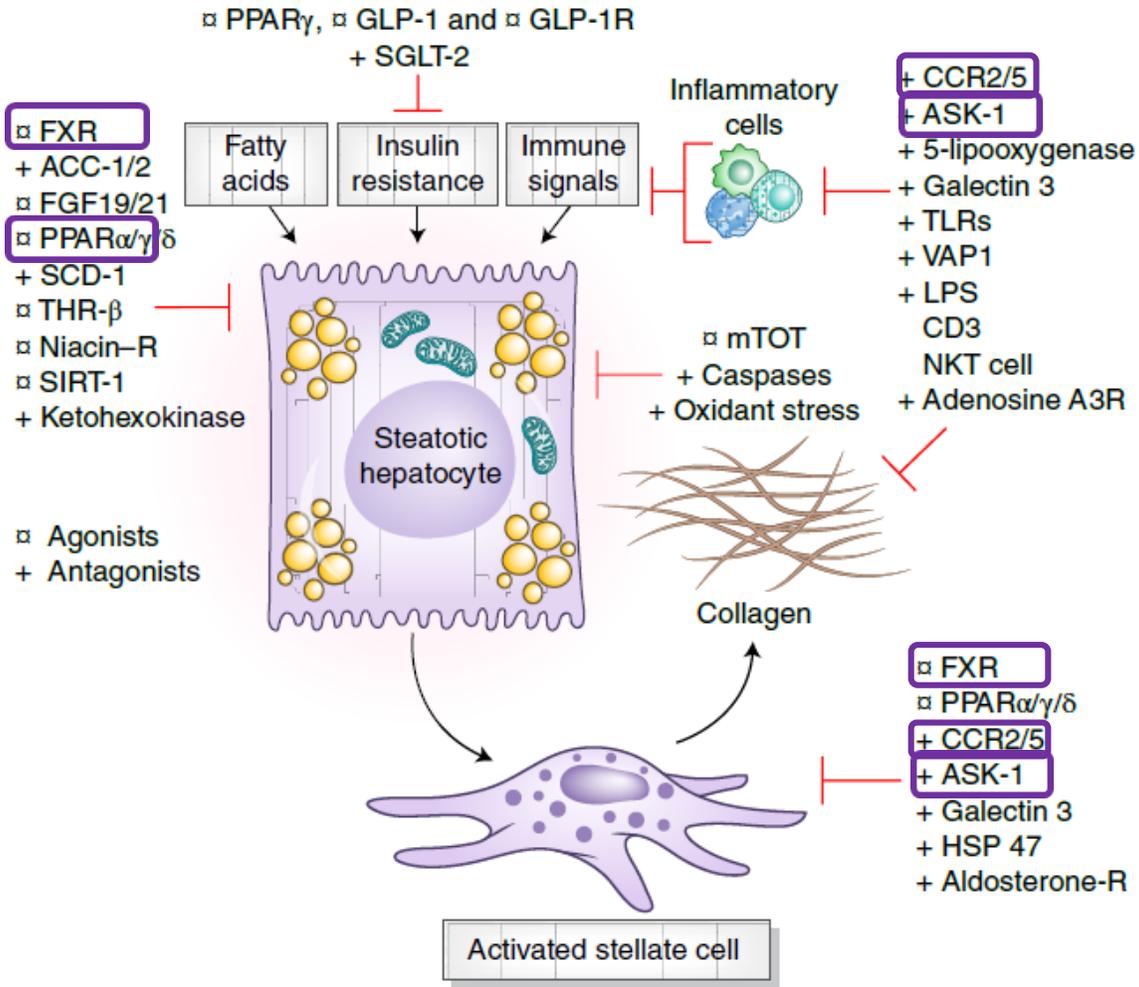


薬の状況

	日本	欧州	米国
ビタミンE	推奨	使用可能	有用性とリスク判断
ウルソ（UDCA）	非推奨	言及せず	非推奨
ピオグリタゾン	インスリン抵抗性有する患者	使用可能	有用性とリスク判断
メトホルミン	非推奨	実証不十分	非推奨
GLP-1受容体作動薬	言及せず	言及せず	時期尚早
オメガ3脂肪酸	言及せず	実証不十分	非推奨
スタチン	脂質代謝異常	脂質代謝異常	脂質代謝異常
ペントキシフィリン	推奨も入手不可	非推奨	非推奨

現状では、NASH/NAFLDの薬はほぼなし

薬の開発状況 (Phase 3)



Primary mechanism	Major inclusion criteria	Primary outcome(s)	Estimated completion
CCR2/5 inhibitor	NASH on biopsy with stage 2 or 3 fibrosis	Improvement in fibrosis without worsening NASH	Jul 2019
PPAR α/δ ligand	NASH on biopsy with stage 1-3 fibrosis	Resolution of NASH without worsening fibrosis	Dec 2021
FXR ligand	NASH on biopsy with stage 2 or 3 fibrosis or stage 1 fibrosis with risks for progression	Resolution of NASH without worsening fibrosis or improvement in fibrosis without worsening NASH	Oct 2022
FXR agonist	NASH on biopsy with stage 4 fibrosis	Improvement in fibrosis without worsening NASH	Jul 2020
ASK-1 inhibitor	NASH on biopsy with stage 3 fibrosis	Improvement in fibrosis without worsening NASH	Jan 2020
ASK-1 inhibitor	NASH on biopsy with stage 4 fibrosis but no ascites, HE or variceal bleeding	Improvement in fibrosis without worsening NASH	Jan 2019

現状の薬剤開発では、線維化の改善・抑制が主体

薬 (Phase 2)はどんどん開発されているが、

Phase 2					
Aramchol (Aramchol_005)	SCD-1 inhibitor	NASH on biopsy and >5% fat by MRS	Improvement in fat by MRS	Mar 2018	NCT02279524
BMS 130-045 (LIGHT-1)	Pegylated FGF-21	NASH on biopsy and PDFF \geq 10%	Improvement in liver fat by MRI	Jan 2017	NCT02413372
EDP-505	FXR agonist	Histologic or phenotypic NASH	Improvement in ALT	Apr 2019	NCT03421431
Emricasan (ENCORE-NF)	Caspase inhibitor	NASH on biopsy with stage 2 or 3 fibrosis or stage 1 fibrosis with risks for progression	Improvement in fibrosis without worsening NASH	Dec 2018	NCT02686762
Emricasan (ENCORE-PH)	Caspase inhibitor	NASH cirrhosis and HVPG \geq 12 mmHg	Improvement in HVPG	Oct 2018	NCT02960204
Emricasan (ENCORE-LF)	Caspase inhibitor	NASH cirrhosis with history of variceal bleeding and/or moderate or severe ascites	Event-free survival	Aug 2019	NCT03205345
GR-MD-02 (NASH-CX)	Galectin-3 inhibitor	NASH cirrhosis and HVPG \geq 6 mmHg	Improvement in HVPG	Oct 2017	NCT02462967
IMM-124E	Anti-LPS	NASH on biopsy	Improvement in liver fat by MRI	Oct 2017	NCT02316717
IVA337 (NATIVE)	Pan-PPAR γ agonist	NASH on biopsy and SAF >2	SAF reduction \geq 2 points without worsening fibrosis	Jan 2019	NCT03008070
LIK066	SGLT1/2 inhibitor	NASH on biopsy with stage 1-3 fibrosis or clinical risks for NASH	Improvement in ALT	Apr 2019	NCT03205150
LMB-763	FXR agonist	Histologic or phenotypic NASH	Improvement in ALT	Aug 2019	NCT02913105
MGL-3196	THR- β agonist	NASH on biopsy with stage 1-3 fibrosis	Improvement in liver fat by MRI	Oct 2017	NCT02912260
MSDC 0602K (EMMINENCE)	mTOT inhibitor	NASH on biopsy with stage 1-3 fibrosis	NAS reduction \geq 2 points without worsening	Jul 2019	NCT02784444

肥満の薬は？

肥満の薬物療法

3 カ月以上の食事・運動療法を行い、

1) 目標とする減量が確実に得られる見込みがない、

2) 体重減少が達成できず合併症が重篤なため急速な減量が必要な患者のうち、

① BMI25 以上の内臓型肥満を伴い二つ以上の肥満関連健康障害を有する、

② BMI 30 以上の高度肥満症で一つ以上の肥満関連健康障害を有する患者、 に対し考慮する

マジンドールは、現在欧米では使用されていない

防風通聖散

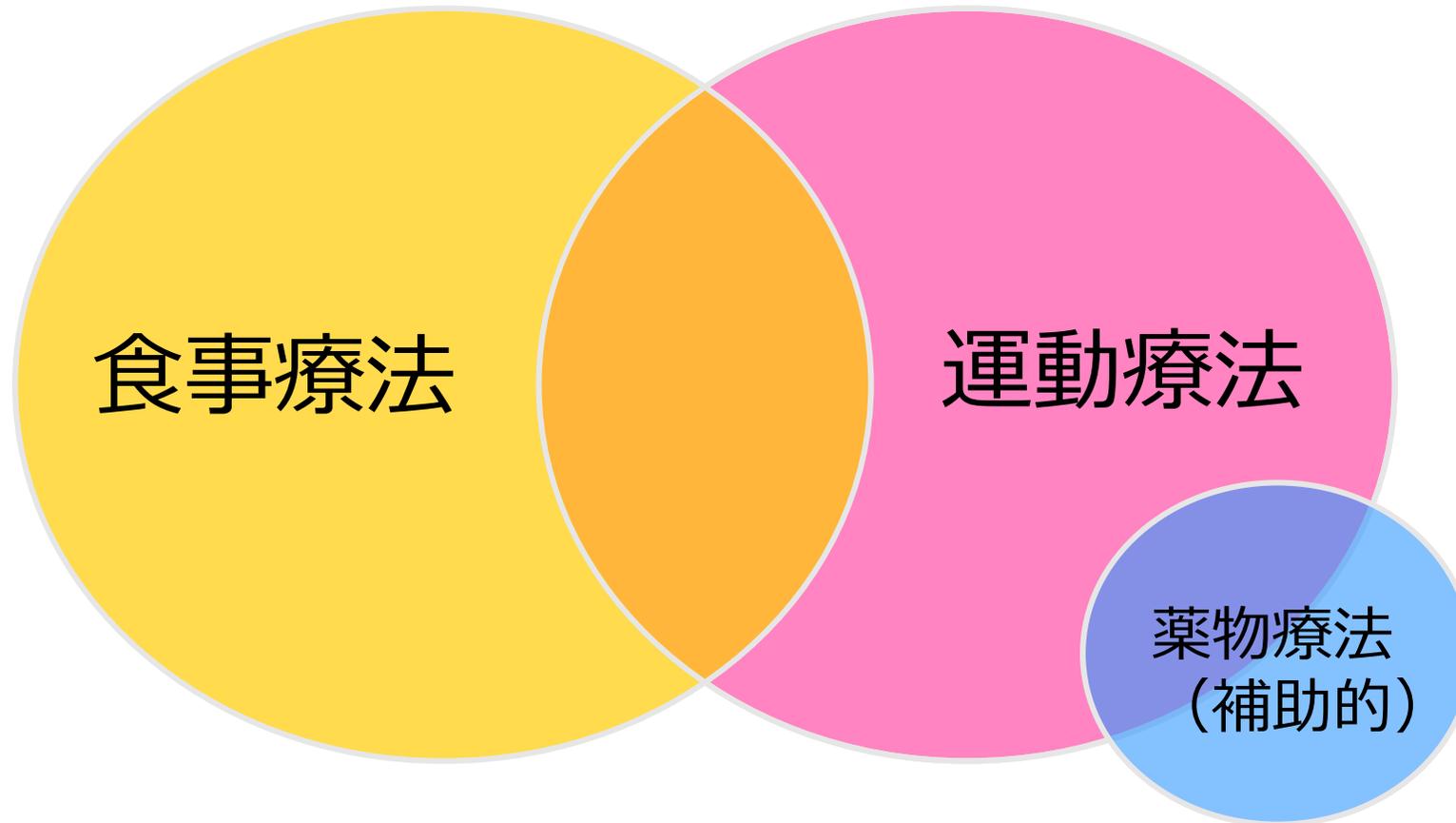
2005年度から2014年度の10年間の
一般用漢方製剤の副作用報告数は367件

漢方方剤	2005-14	2005-09	2010-14
防風通聖散*	110	51	59
葛根湯	45	15	30
八味地黄丸	15	13	2

防風通聖散	(%)	葛根湯	(%)	八味地黄丸	(%)
肝機能異常	65 (59.1)	薬疹・過敏症	21 (46.7)	肝機能異常	2 (13.3)
肺障害	23 (20.9)	肝機能異常	9 (20.0)	腎尿路	2 (13.3)
消化管	7 (6.4)	肺障害	2 (4.4)	過敏症・薬疹	2 (13.3)
過敏症・薬疹	4 (3.6)	消化管	2 (4.4)	肺障害	1 (6.7)
偽アルドステロン症	2 (1.8)	腎尿路	2 (4.4)	消化管	1 (6.7)
腎尿路	1 (0.9)	偽アルドステロン症	1 (2.2)	偽アルドステロン症	0 (0.0)
その他	8 (7.3)	その他	8 (17.8)	その他	7 (46.7)
全	110(100.0)	全	45(100.0)	全	15(100.0)

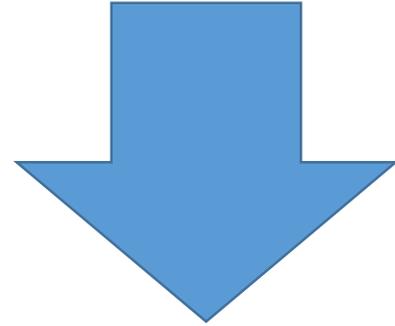
厚生労働省副作用情報に基づく一般用漢方製剤の副作用の件数と内容の調査

治療は、まず生活習慣の改善から



脂肪肝の治療において、食事療法、運動療法は
とても重要です。目指すところは体重減少

脂肪肝といわれました。どうしますか？

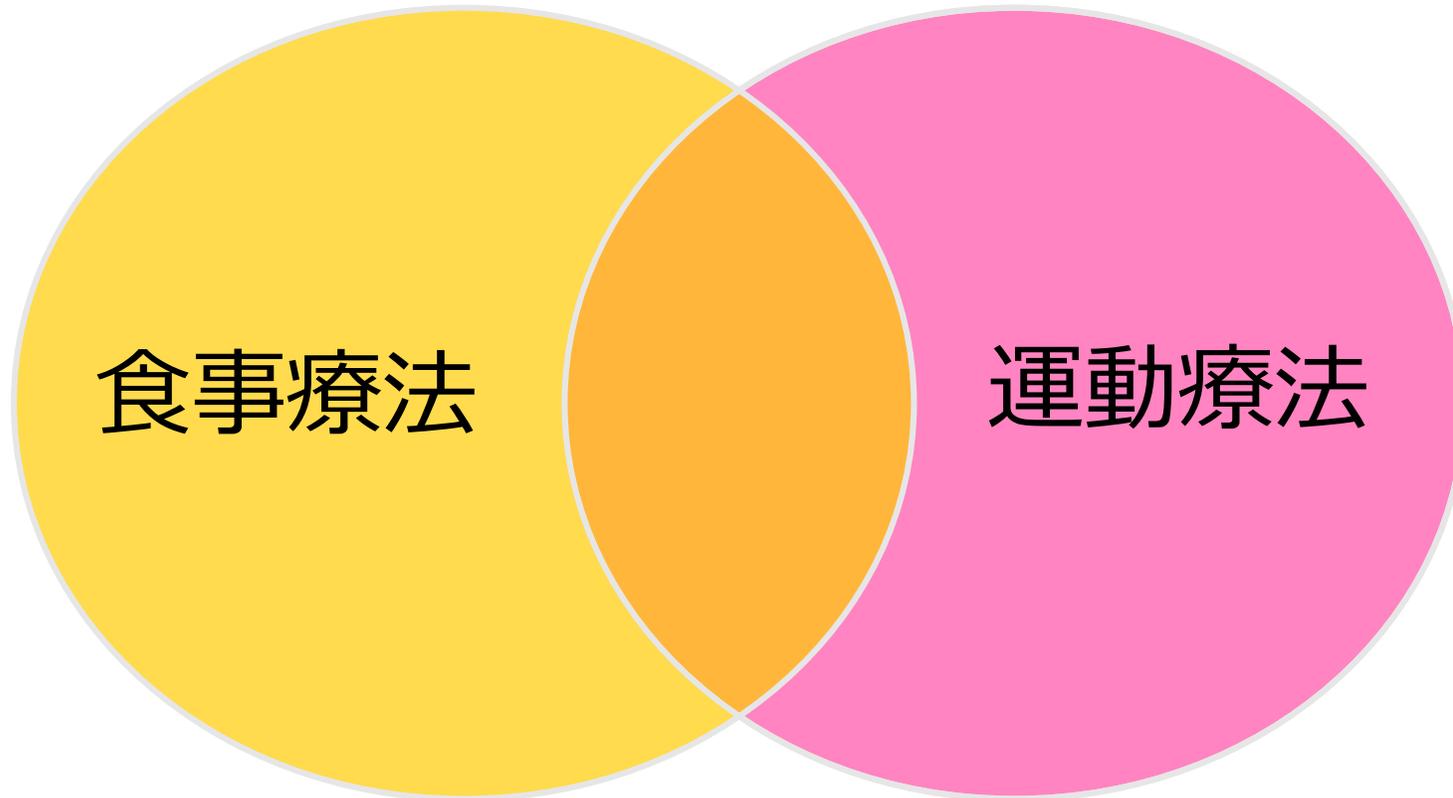


体重減少

脂肪化の改善⇒体重の3-5%減少

線維化改善⇒10%以上の減少

治療は、まず生活習慣の改善から



つらいですね！

運動の種類

有酸素運動

- 全身の筋肉を使う
- 血糖値を低下させる効果



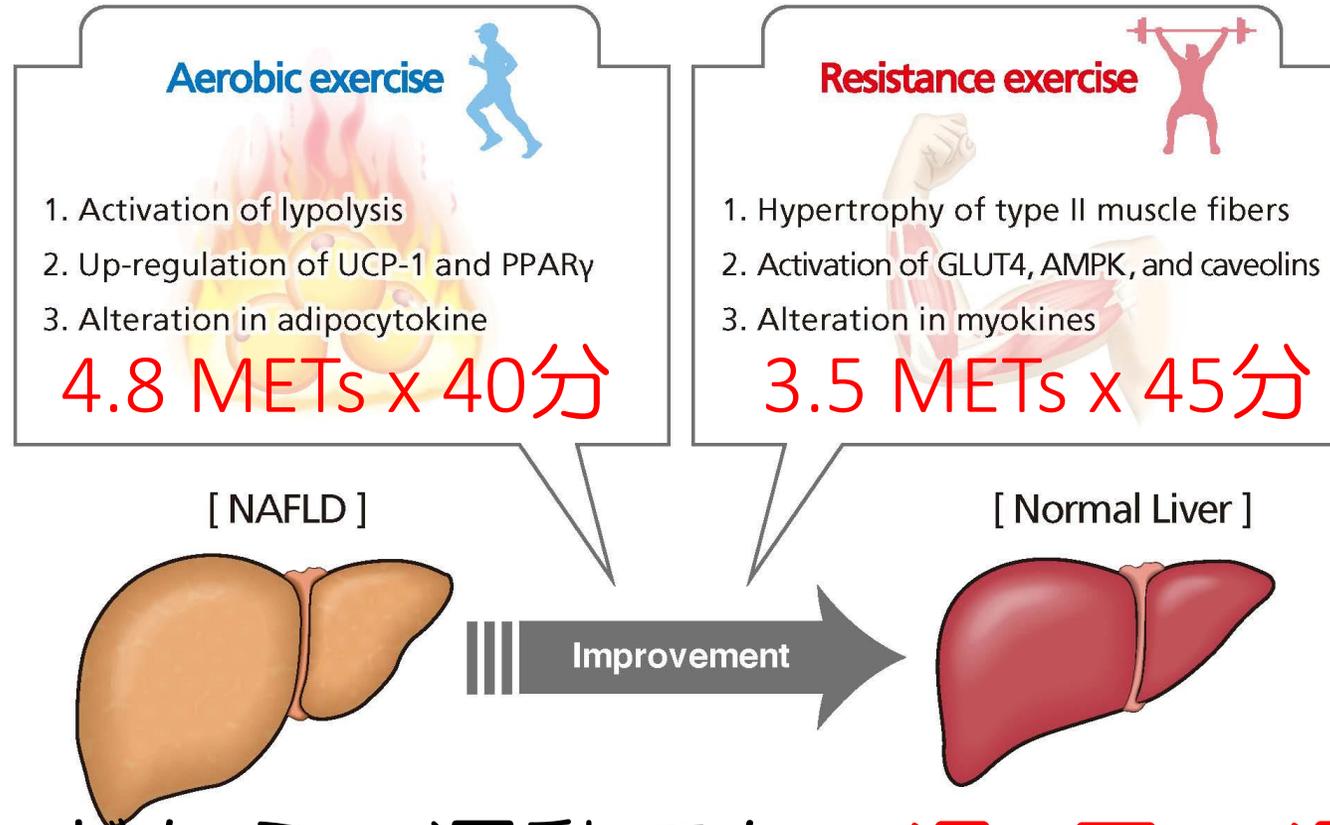
レジスタンス運動

- 一部の筋肉を使う
- 「きつくてつらい運動」ではなく、ダンベルなら1-3 kg程度で可

有酸素運動とレジスタンス運動の違い

	有酸素運動	レジスタンス運動
内容	歩行運動・自転車運動	ダンベル・ゴムチューブを使用
適した人	メタボの人・予備軍	ロコモの人・予備軍
目的	筋肉の質を高める	筋肉の量を増やす
強度	低～中等度	高強度
時間	長時間	短時間
頻度	できれば毎日！	週に2-3回
食事制限	必須	不要 (やや多めでも可)

有酸素運動 vs. レジスタンス運動



どちらの運動でも、**週3回12週間**
でNAFLD改善！

運動の注意点

- 高度肥満の患者さん

膝を痛めやすいので、まずレジスタンス運動で下半身の筋力増加を！

- 高齢患者さん

特に歩行時にふらつきがあって、転倒リスクの高い患者さんはレジスタンス運動が推奨されます

食事療法...

実際の栄養指導

- 栄養士さんが45分
- 思い出し法
日常生活における食習慣を聞き出し、
改善点を見つける
- 推奨摂取カロリーとなる目安を理解してもらう