

放っておけない！脂肪肝

大阪公立大学大学院医学研究科 肝胆膵病態内科学 講師

藤井 英樹



本講演内容に関するCOI 開示

発表者名：藤井 英樹

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | なし |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄付講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

今日のお話し

- ① 脂肪肝は、肥満人口の増加により**世界的に増加傾向**です。
- ② NAFLD/NASHは主に肥満に合併する脂肪肝で、**肝線維化進展や肝臓癌、他臓器癌等**のリスクが高くなるため、病態の解明や診断法、治療法の開発が必要です。
- ③ 現時点で保険収載された**薬剤は存在しません**。現在いくつかの臨床治験が行われており、効果が期待されています。





肥満



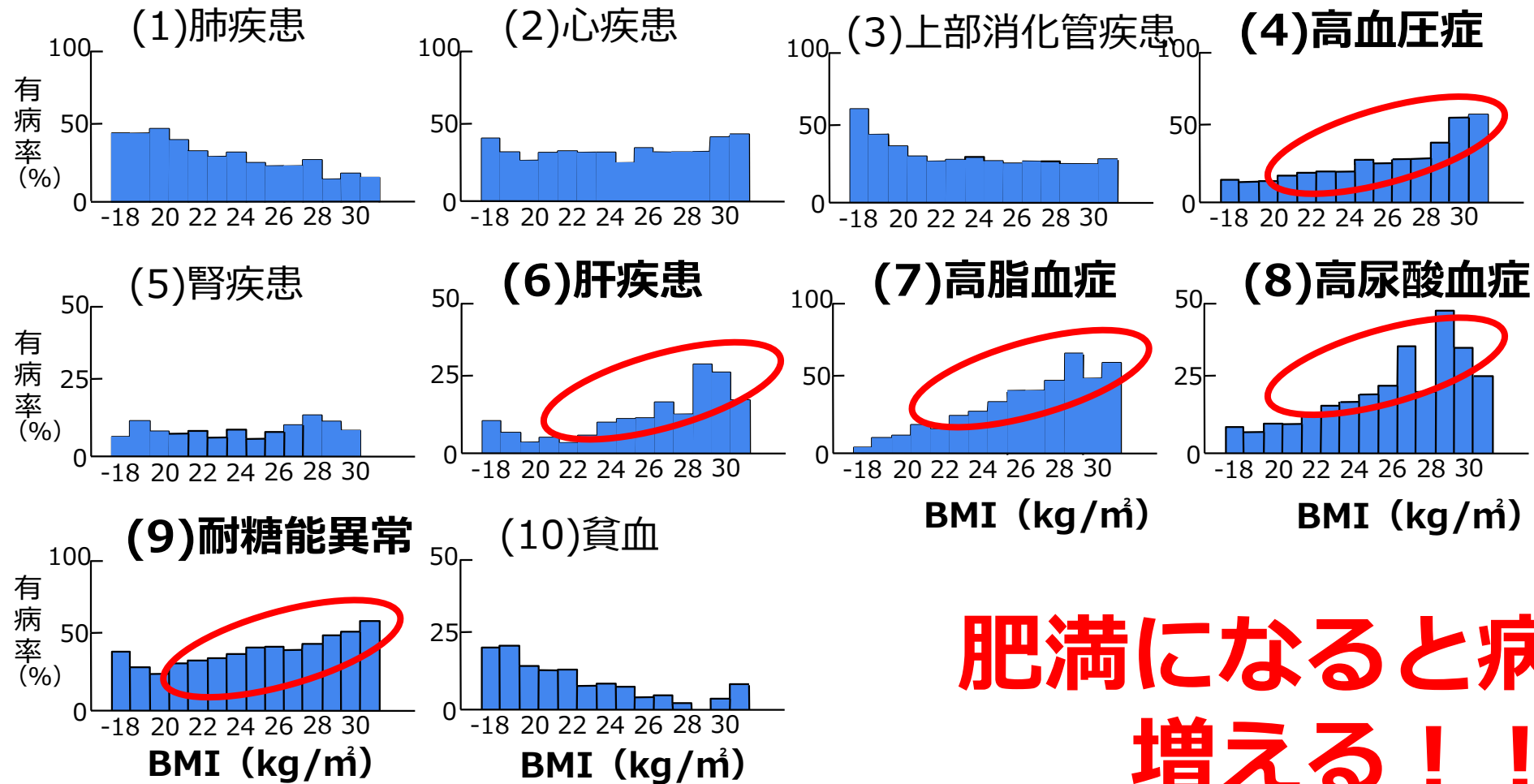
肥満とは?

脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、
体格指数 (BMI=体重[kg]/身長[m]²)

25以上のもの

肥満=病気、というわけではない

日常診療上多くみられる疾患のBMI別有病率



松澤佑次 他, 肥満研究1998



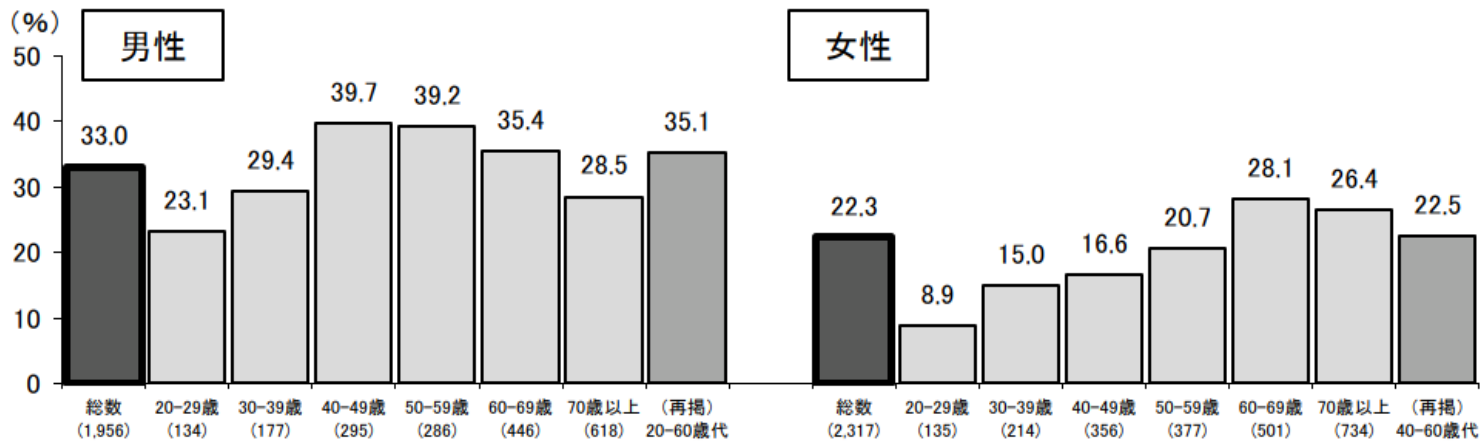
肥満の合併症とは？

1. 耐糖能障害 (2型糖尿病・耐糖能異常など)
2. 脂質異常症
3. 高血圧
4. 高尿酸血症
5. 冠動脈疾患: 心筋梗塞・狭心症
6. 脳梗塞: 脳血栓症・一過性脳虚血発作 (TIA)
7. **非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) etc.**
8. 睡眠時無呼吸症候群
9. 運動器疾患 (変形性関節症等)
10. 肥満関連腎症



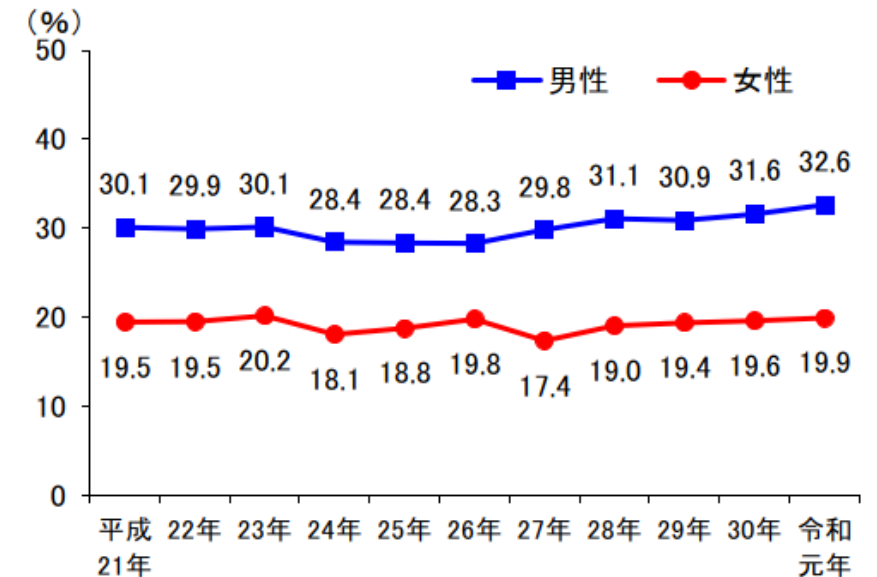
肥満の割合 (日本)

図 19 肥満者 (BMI ≥ 25 kg/m²) の割合 (20 歳以上、性・年齢階級別)



この 10 年間でみると、女性では有意な増減はみられないが、男性では平成 25 年から令和元年の間に有意に増加している。

図 18-2 年齢調整した、肥満者 (BMI ≥ 25 kg/m²) の割合の年次推移 (20 歳以上) (平成 21~令和元年)




厚生労働省、令和元年「国民健康・栄養調査」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>

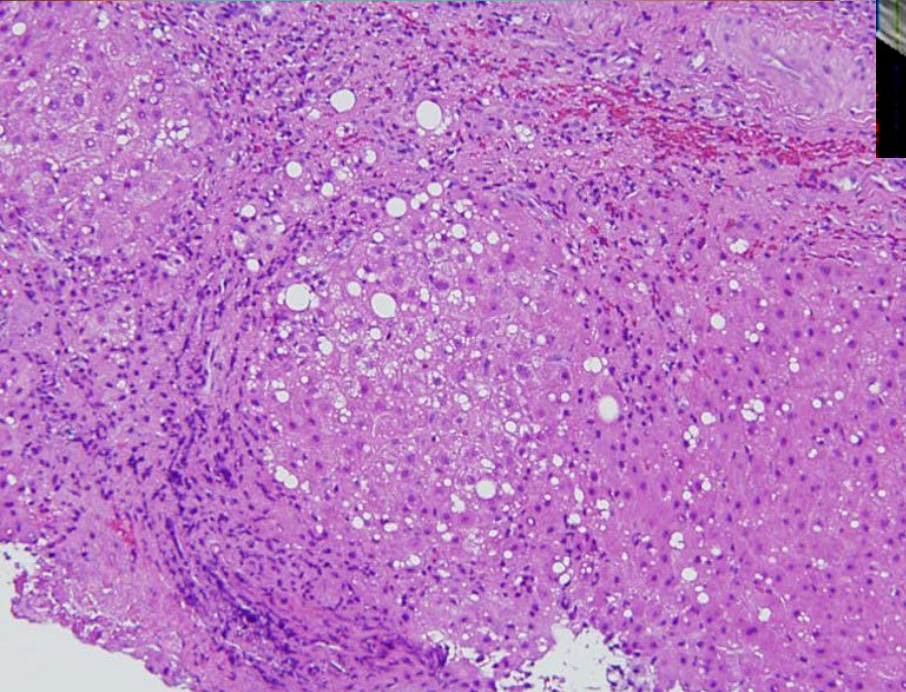
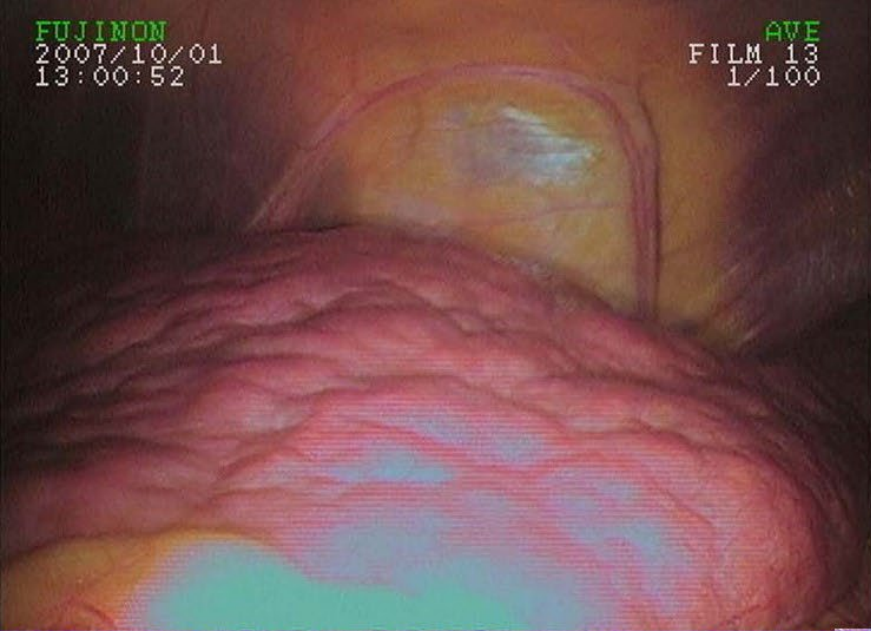


肥満はお金がかかる！①

	肥満患者		対象者(平均48歳)
対象人数	539名		1,225名
BMI (平均kg/m ²)	27.9~68.6 (37.9)		18.5~24.9 (22.4)
外来受診回数	3	：	2
新たになされた 処方および再処方	11	：	6
処方箋の費用	\$ 358		\$ 158
総医療費	\$ 585		\$ 333



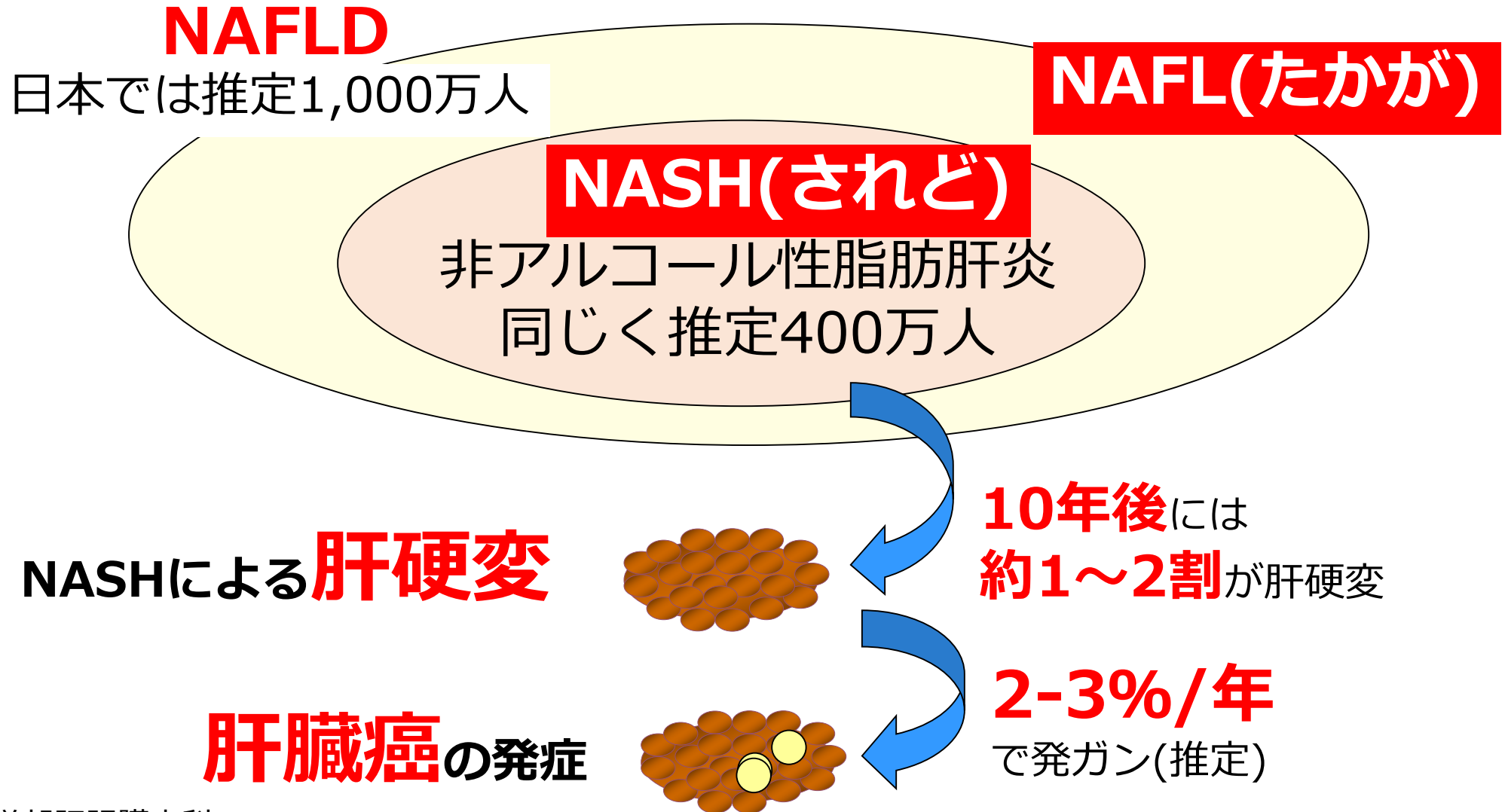
BMIが1単位増加するごとに、**総医療費が2.3%増加**した。



脂肪肝



わが国におけるNAFLD



NASH : Non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎)とは？¹

歴史：1980年、Ludwigらが飲酒歴（－）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, 脂質代謝異常, 高血圧など

疫学：今日の日本におけるNASH患者は約400万人に達するとの報告もある。²

¹NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会

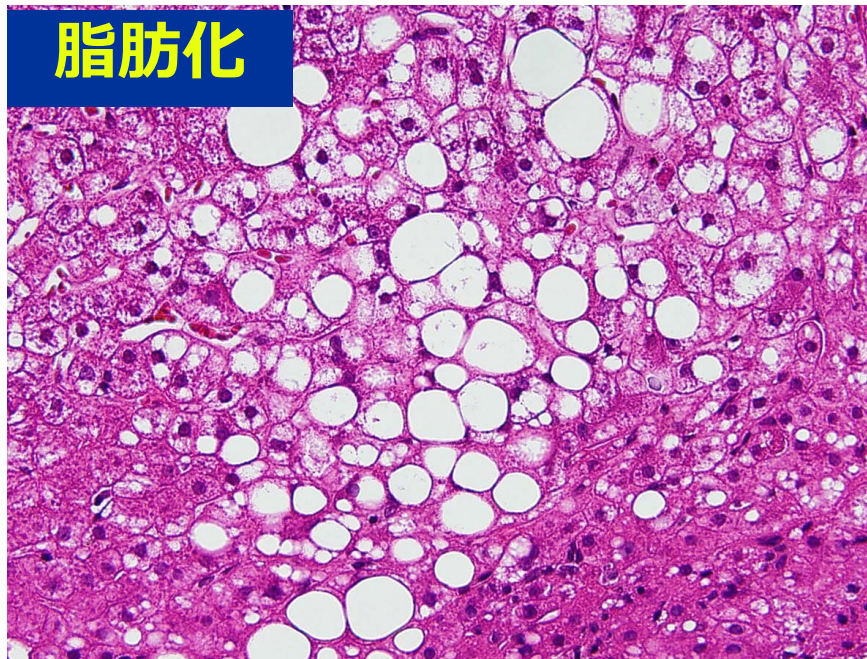
²Estes C, et al. *J Hepatol* 2018;69:896-904.



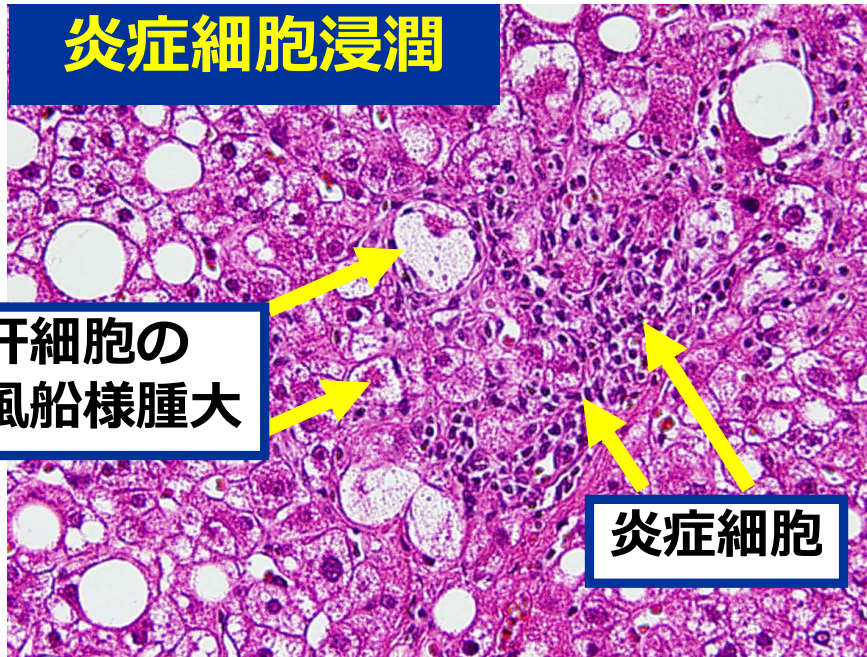
NASHの病理像

1. 肝細胞の脂肪変性
2. 好中球を主体とする炎症細胞浸潤
3. 肝の線維化

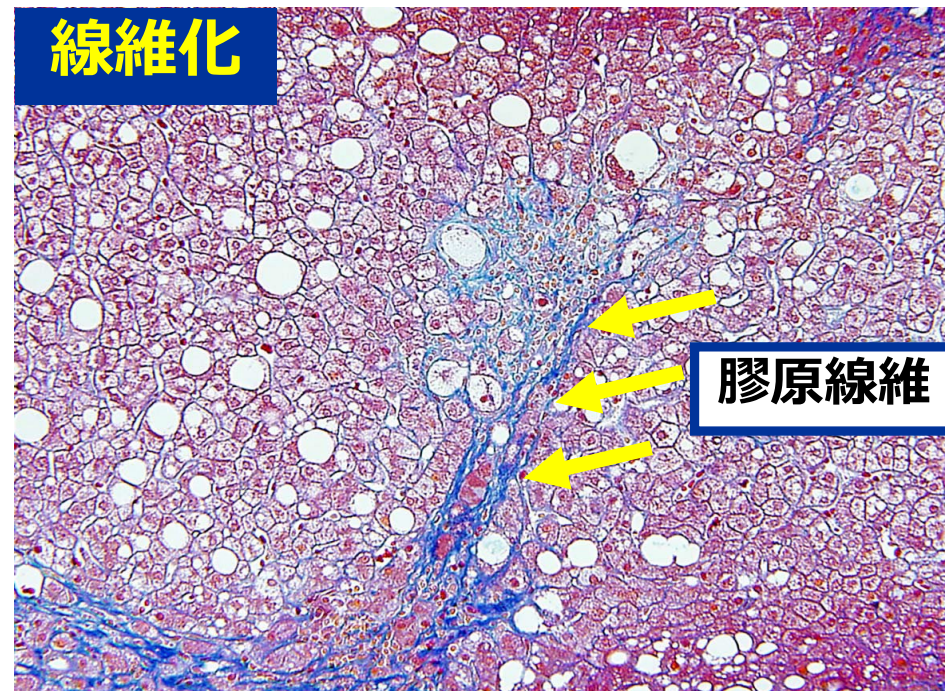
脂肪化



炎症細胞浸潤

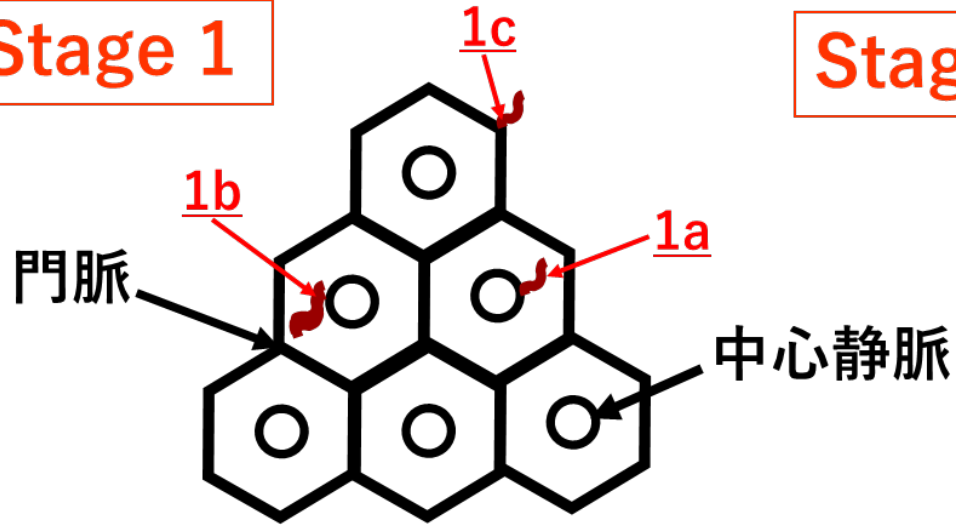


線維化



NASHの線維化ステージ

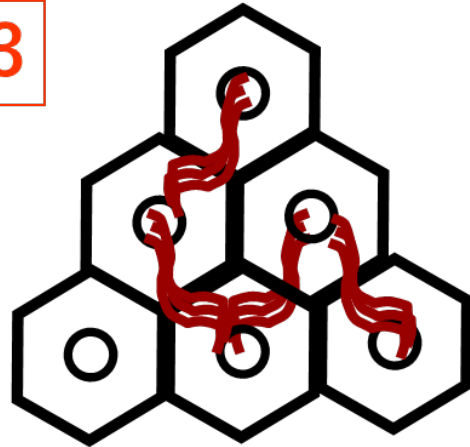
Stage 1



Stage 2



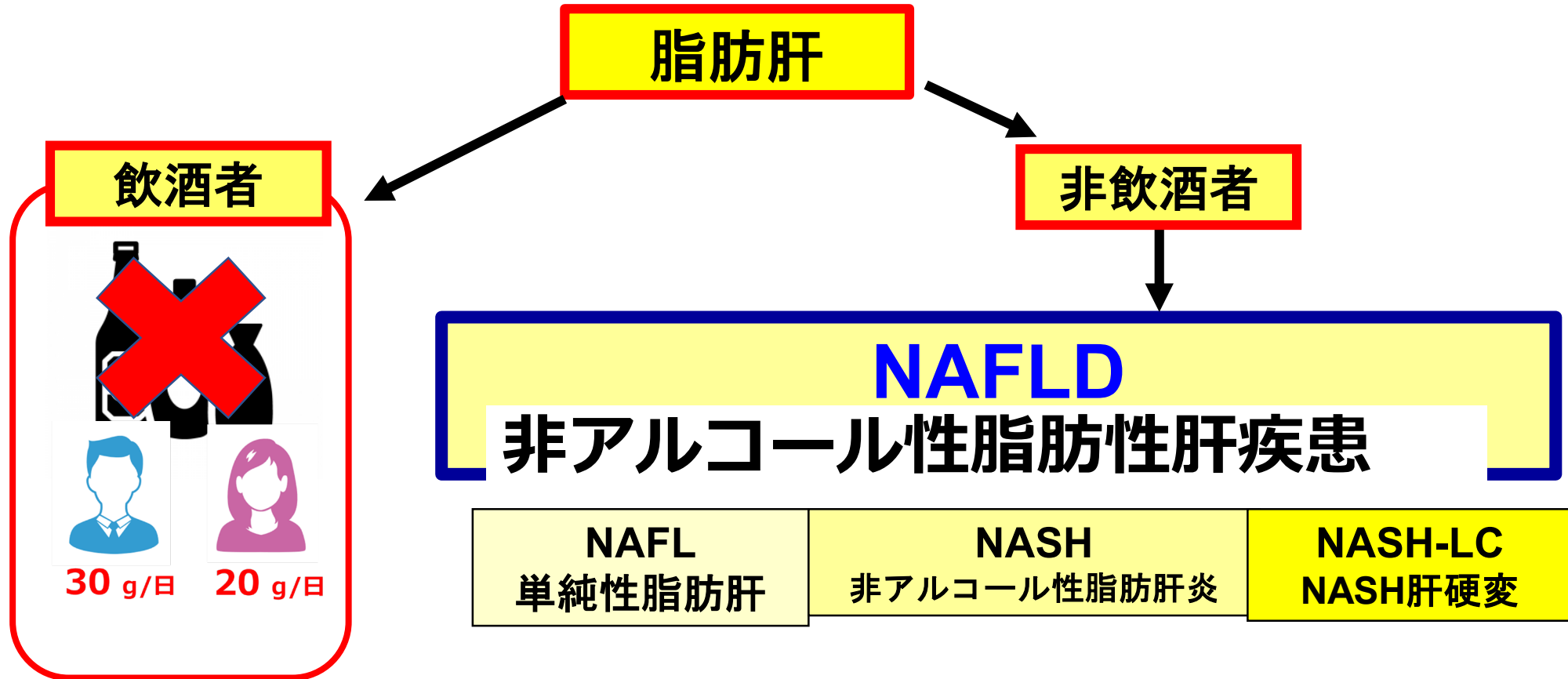
Stage 3



Stage 4



NAFLDとは?



NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 改定第2版 日本消化器病学会・日本肝臓学会を一部改変.





30 g/日



20 g/日



350ml

13.8g



1合

22g



ダブル

20g

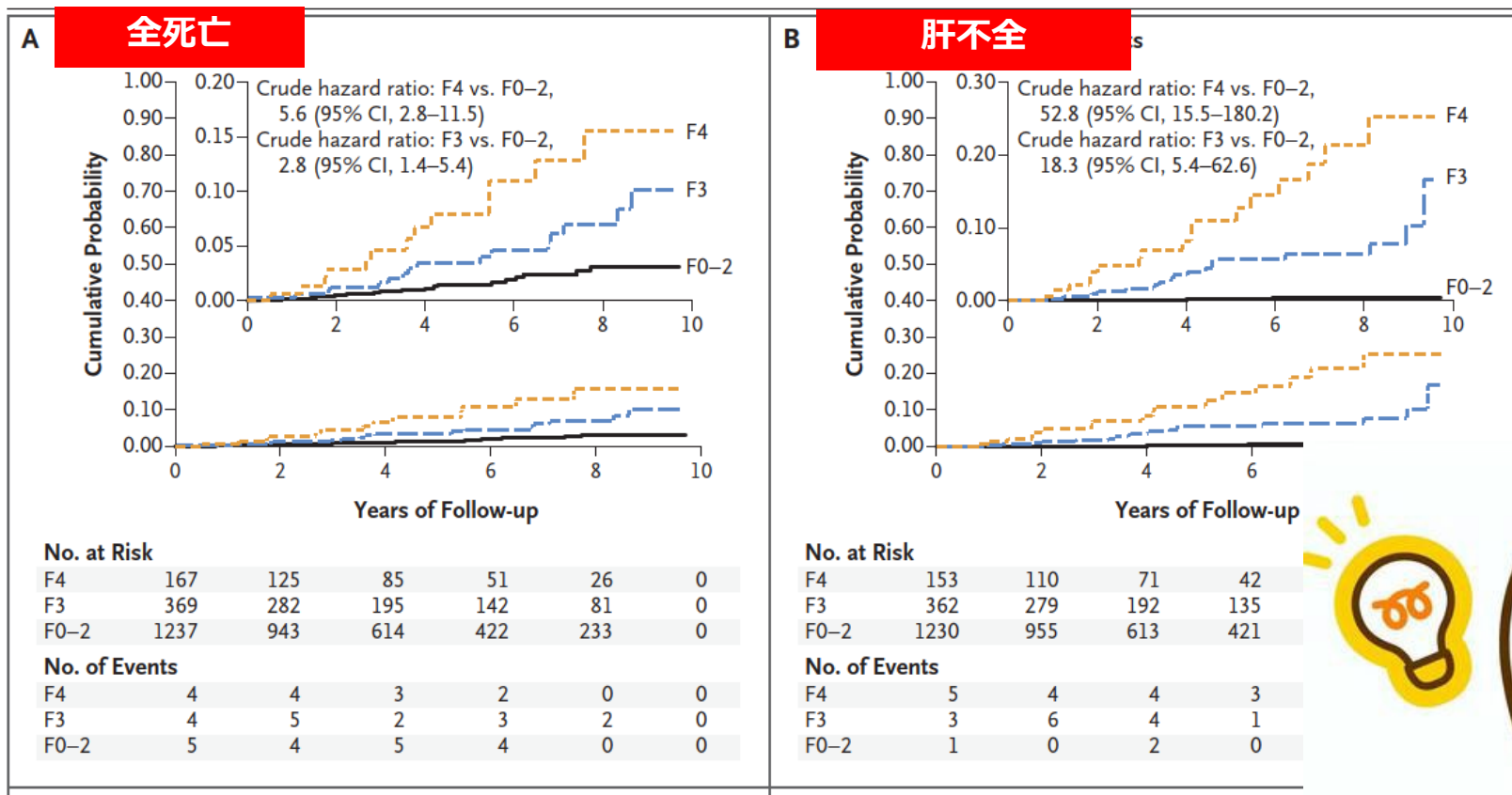


グラス

12g

線維化が進むと予後が悪い

アメリカ, 1773名のNAFLDを中央値4.6年間, 前向きに経過観察



線維化ステージが3, 4は予後が悪い!!!

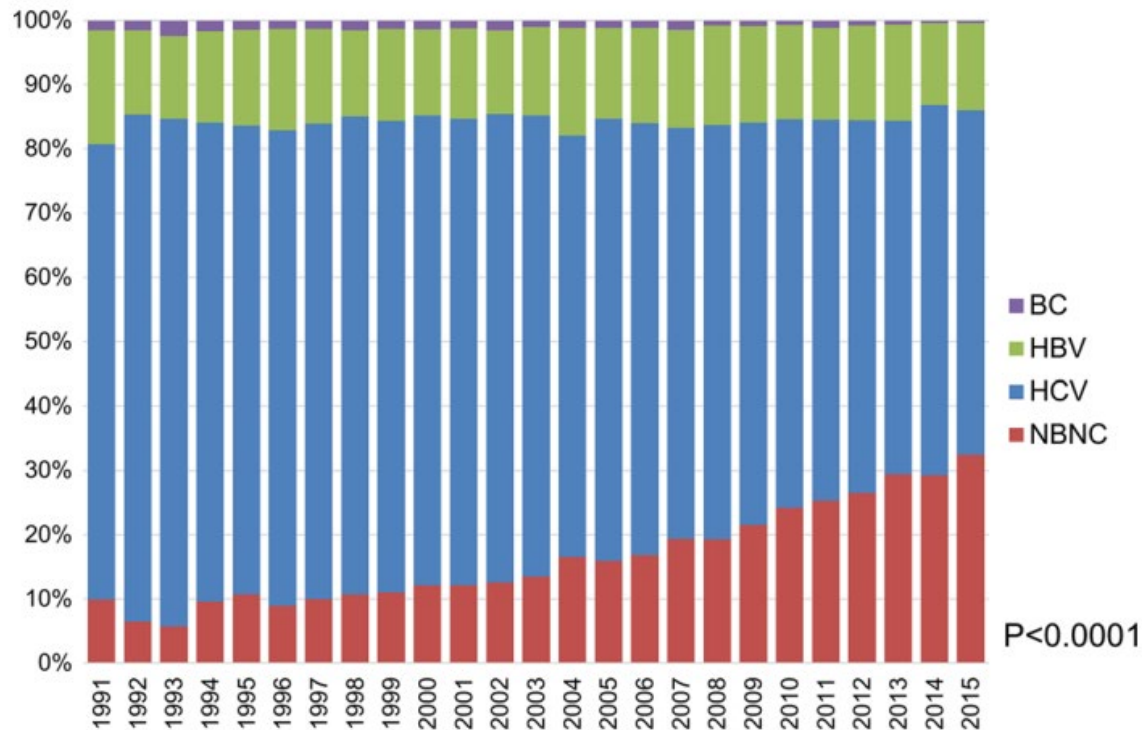


Sanyal A, et al. *N Engl J Med* 2021;385: 1559-1569.

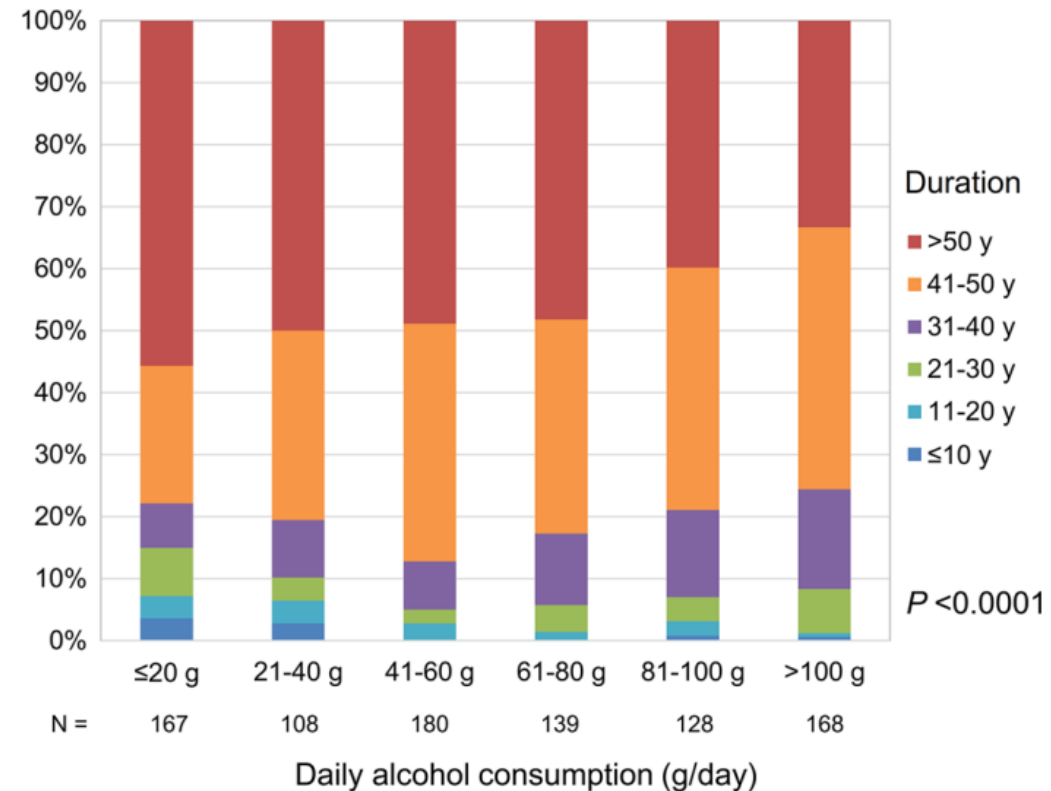


非ウイルス性のHCCが増えている

日本、NBNC HCC n=2087 (2011-2015)



1990年 10% → 2015年 32.5%



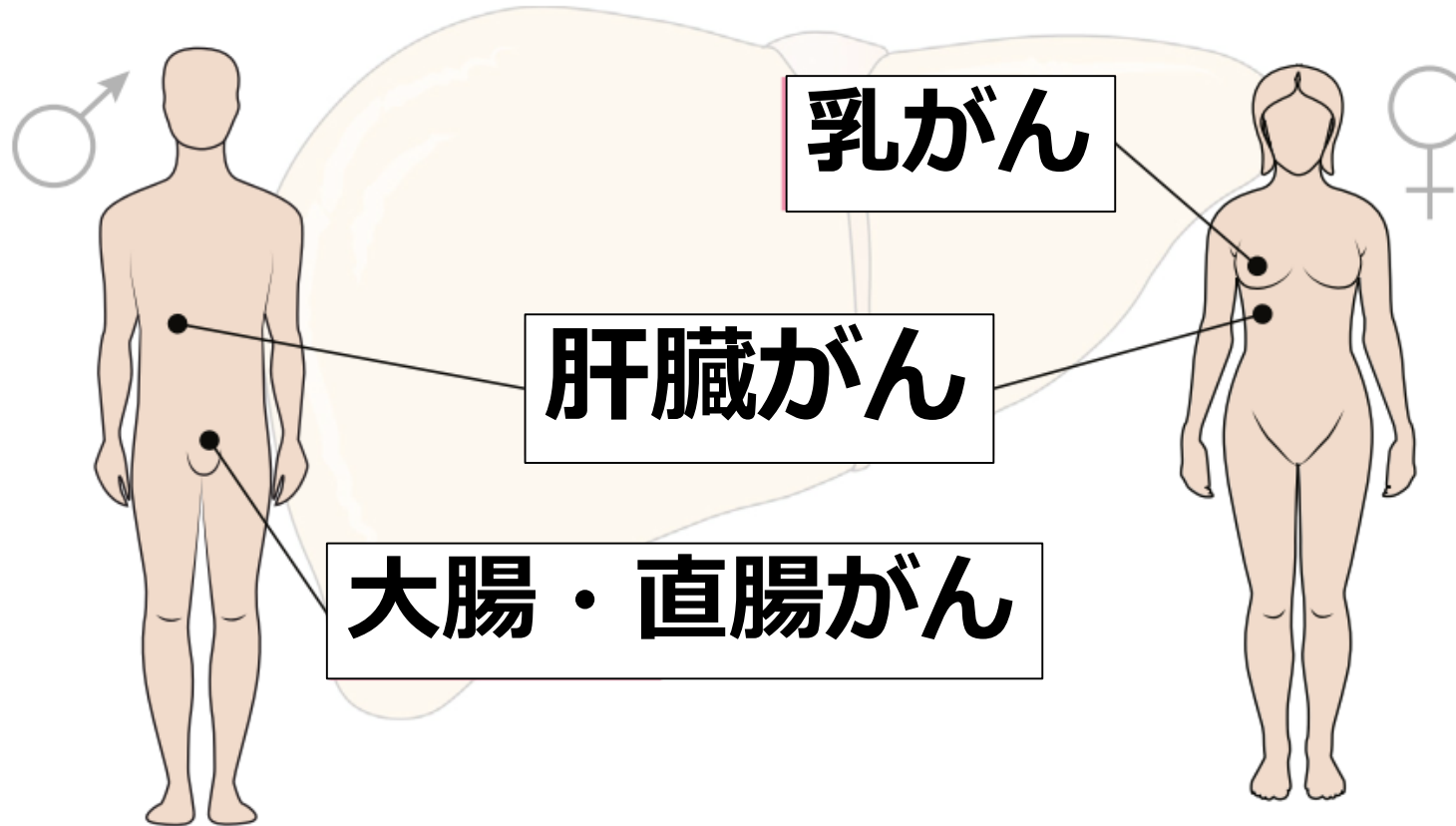
内訳: アルコール (32.3%), NAFLD (15.1%)
AIH (2.6%), PBC (2.5%)

Tateishi R, et al. *J Gastroenterol* 2019;54:367-376.



NAFLDは他臓器癌のリスクを上げる

韓国, 25,947名を中央値7.5 年間経過観察



全ての癌の発生率: **782.9 (NAFLD)** vs. **592.8 (non NAFLD)** per 100,000人年

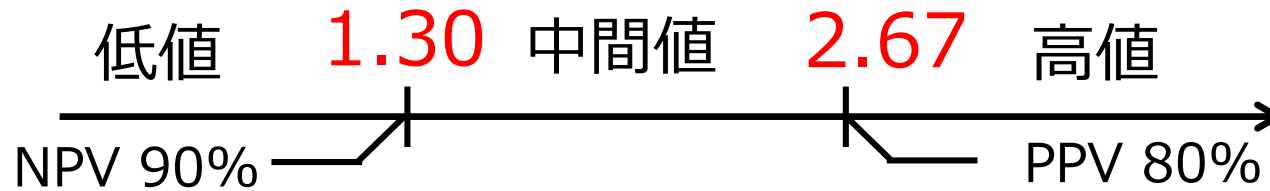
Kim GA, et al. *J Hepatol* 2018;68:140-146.



FIB-4 Index

$$\text{FIB-4 Index} = \frac{\text{Age (yr)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plt}^* (10^9) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

*Plt, platelet count



- a) Stage ≥ 3 の診断^{1,2)}
- b) 肝発癌、心血管イベントの発生リスク^{3,4)}

1. Sumida Y et al. *BMC Gastroenterology* 2012;12:2.
2. Vilar-Gomez E, et al. *J Hepatol* 2018;68:305-315
3. Kim D, et al. *Hepatology* 2013;57:1357-1365.
4. Kim GA, et al. *J Hepatol* 2018;68:140-146.

<https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html>



Transient elastography (TE)

振動波が物質を伝わる際に、その硬度により伝播速度が異なる

原理を利用して、肝臓の弾性度を測定する。

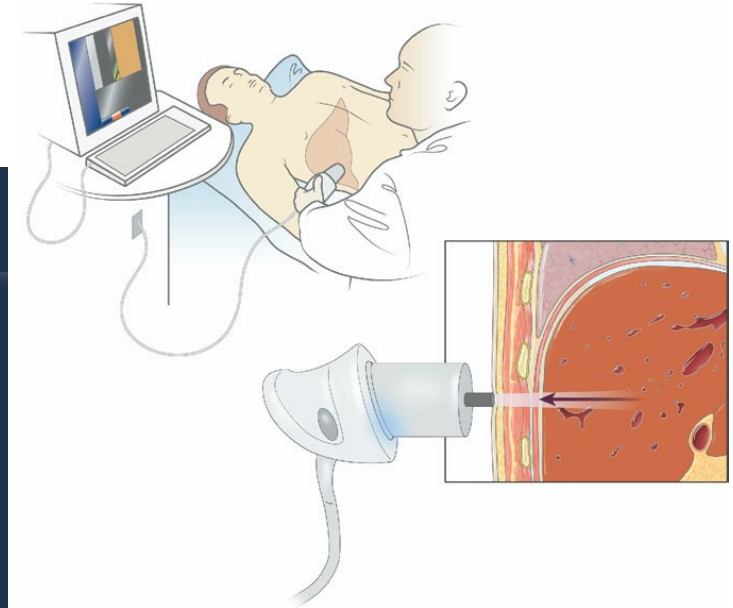
速度 $V_s = \delta z / \delta t$

硬度 $E = 3 \rho V_s^2$ (kPa)



CAP
(db/m)

硬さ
(kPa)

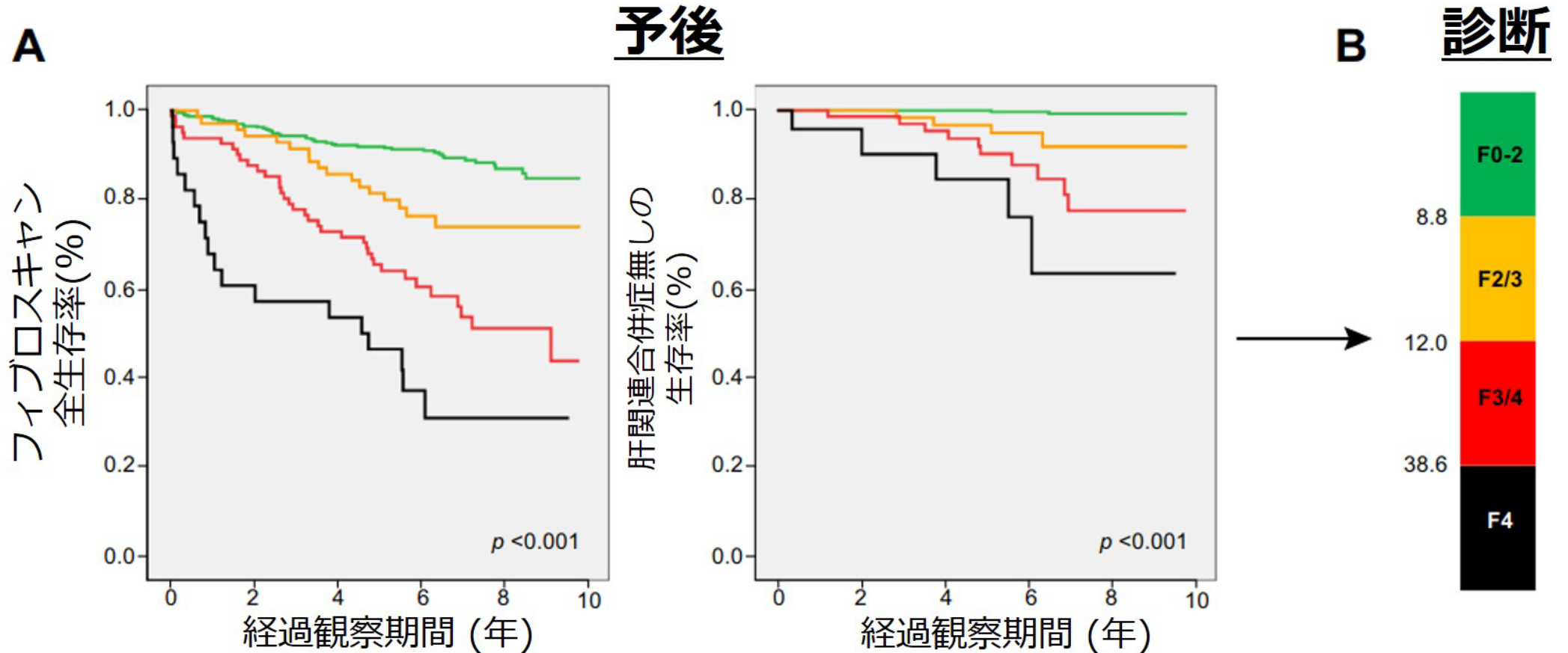


Ziol M, et al. *Hepatology* 2005; 41:48-54.



肝弾性度が高いNAFLDは予後が悪い

452名の肝生検施行NAFLD患者を6.4 (5.1-7.8)年間観察



肝硬度が高いと予後が悪い!!!

Boursier J, et al. *J Hepatol* 2016;65:570-578.





治療



eat less
あまり食べない



move more
もっと動きなさい

目標

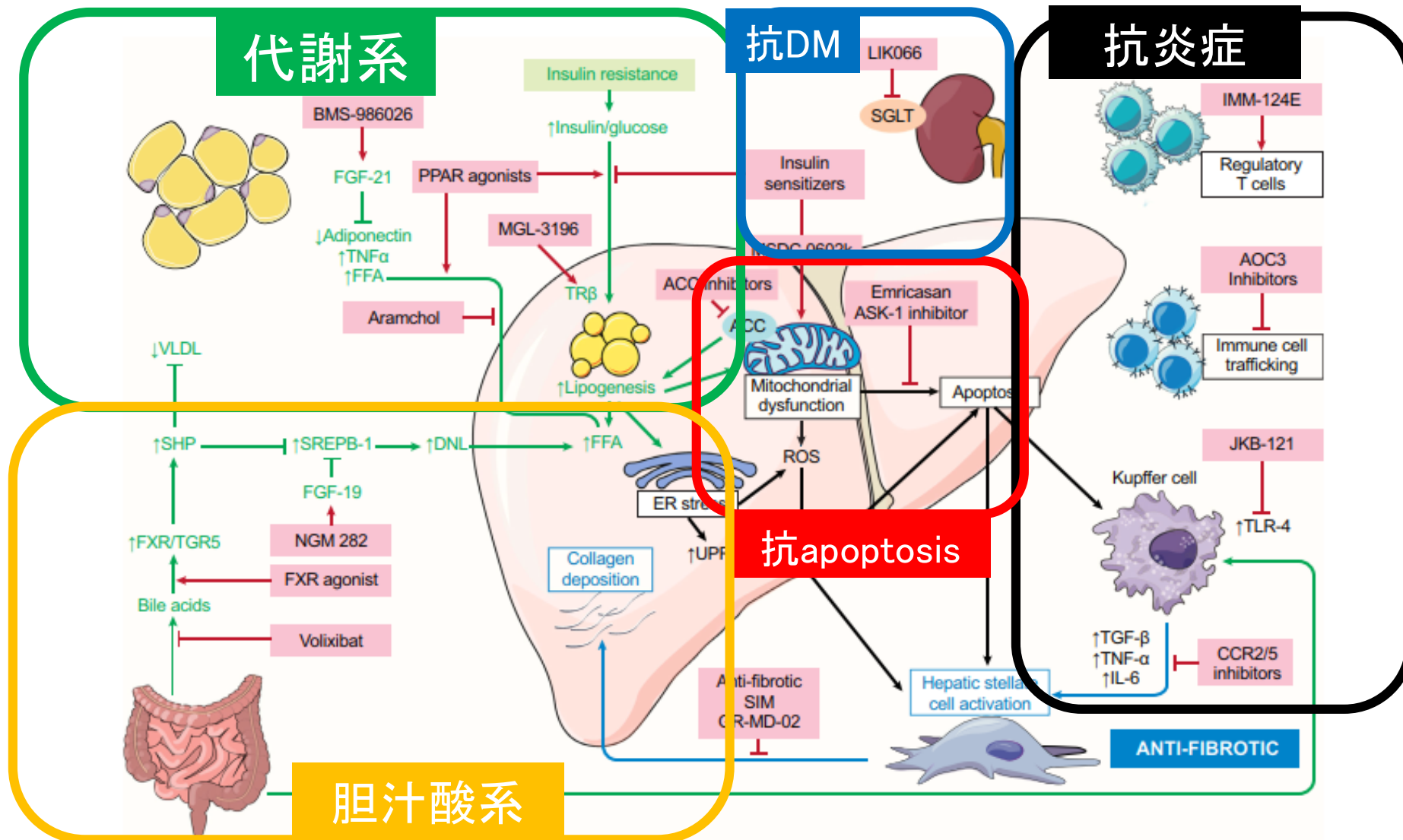
- BMI 25～35の肥満症では, 3～6か月に**3%以上**の減少を目指す¹.
- BMI>35の高度肥満症では, 3～6か月**5～10%**の減少を目指す¹.
- NAFLDの組織学的改善には**7%以上**の体重減少が必要².

¹肥満症診療ガイドライン2022, 日本肥満学会

²NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会



NASHの治療薬の候補



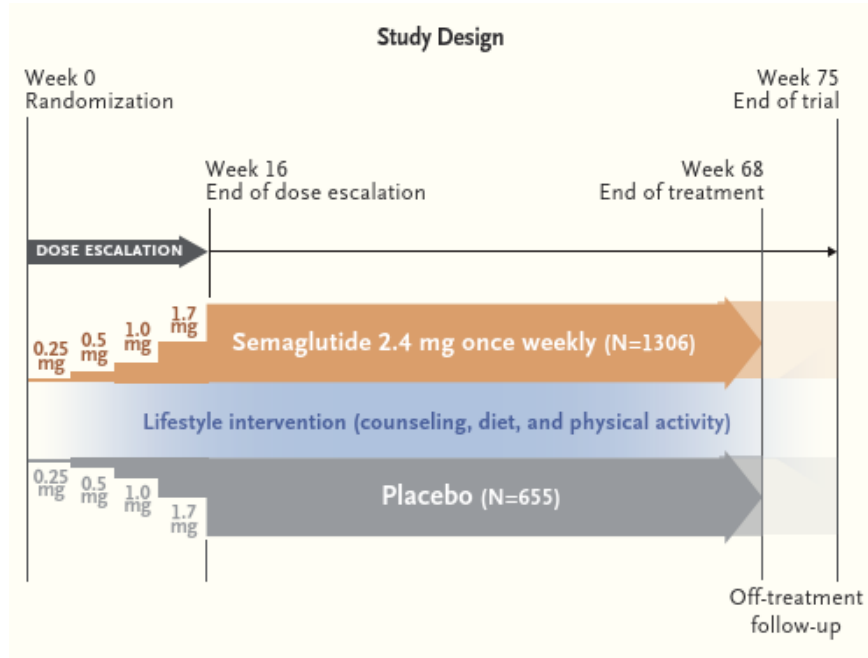
Konerman MA, et al. J Hepatol 2018;68:362-375.

セマグルチドの肥満に対する効果

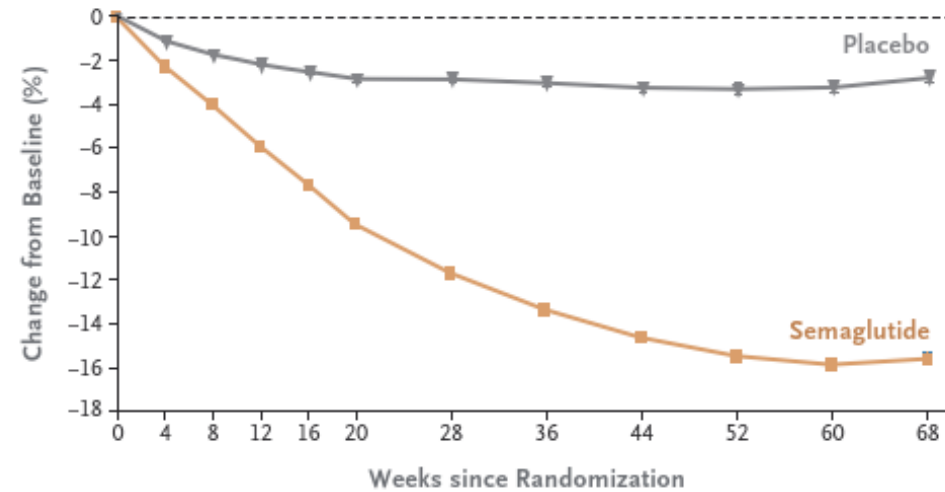


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Notable Articles
of 2021



Body Weight Change from Baseline by Week, Observed In-Trial Data



No. at Risk	Week 0	Week 4	Week 8	Week 12	Week 16	Week 20	Week 28	Week 36	Week 44	Week 52	Week 60	Week 68
Placebo	655	649	641	619	615	603	592	571	554	549	540	577
Semaglutide	1306	1290	1281	1262	1252	1248	1232	1228	1207	1203	1190	1212

糖尿病の無い過体重または肥満の参加者に対して、セマグルチド2.4mgを週1回投与と生活習慣への介入は、臨床的に意義のある持続的な体重減少につながった。



まとめ

1. 肥満と脂肪肝は増加傾向！
2. 脂肪肝、特にNASH診断確定には肝生検が必須だが、非侵襲的画像検査法の進歩により肝生検の必要性は低下していくと思われれます
3. NAFLDの保険収載された薬剤は存在しないが、一部の糖尿病治療薬等、有力な候補があります