

NAFLD/NASH治療の現在

分野 消化器



筑波大学附属病院 総合診療グループ

PGY4 東端 孝博

監修 五十野 博基

症例 65歳男性

【現病歴】

もともと大酒家で20歳から焼酎500mlを週に4回摂取していた。45歳時に車の正面衝突事故(右顔面、右肋骨、右下肢骨折、肝挫傷)をきっかけに禁酒し、現在も続けている。

64歳時に右肩痛のため近医を受診し、縦隔腫瘍の診断にて入院加療した際に肝硬変を指摘された。免疫学的検査にて肝炎ウイルスはB型C型ともに否定的であった。そのフォロー中に腹部超音波検査にてS7に16mm大の腫瘤を指摘され、精査加療目的に当院へ紹介となった。

Clinical question

肝ダイナミックCTにて肝細胞癌と診断され、経カテーテル的肝動脈化学塞栓術が施行された。

禁酒にも関わらず肝硬変に至った原因の精査を行ったが、フェリチンが軽度高値(433.6ng/ml)のみで血清鉄、血清銅、IgG、抗核抗体、抗ミトコンドリア抗体はすべて基準値内もしくは陰性であった。肝生検は施行せず、臨床経過からNASHが考えられた。

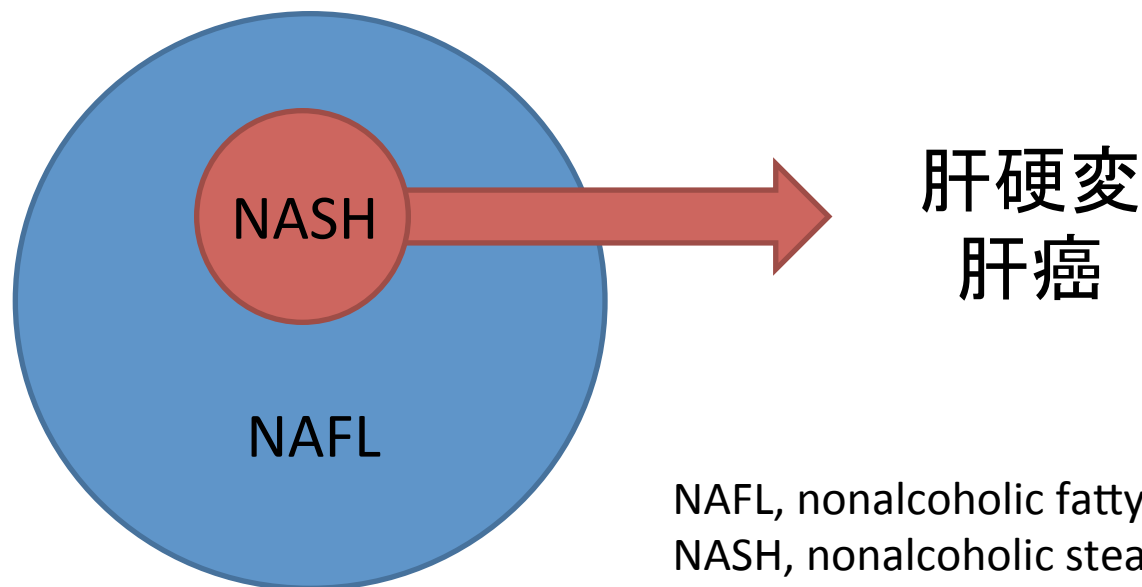
Q. NAFLD/NASHから肝硬変への進行を抑制する手段はなかったか？

Nonalcoholic fatty liver disease

組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態

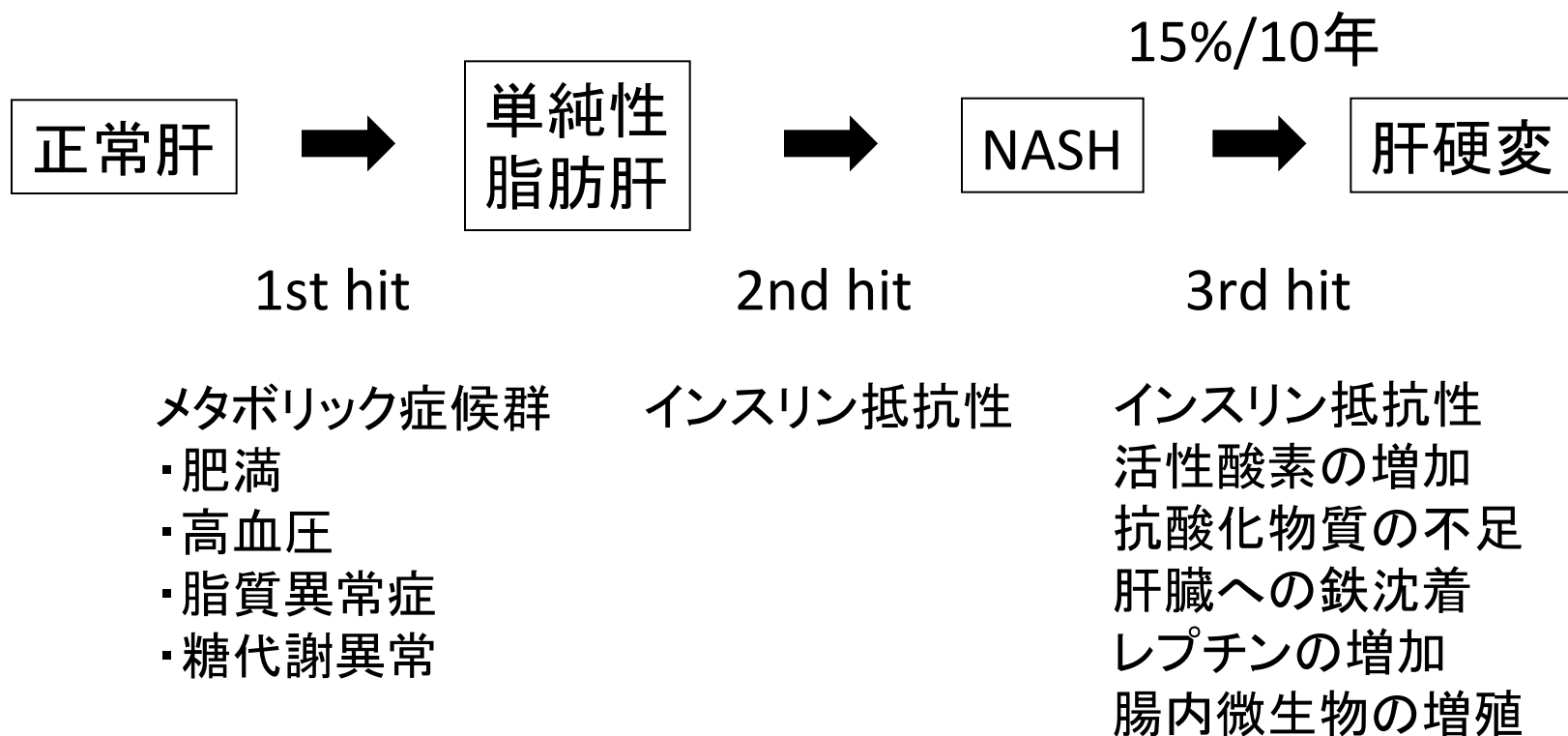
日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

NAFLD
(日本の有病率: 29.7%) J Gastroenterol 2012; 47: 586-595



NAFLD/NASH natural history

“multi-hit” hypothesis



ACP Journal Club 2010;153:12

World Gastroenterology Organisation, NAFLD and NASH 2012

Up To Date, Pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease

NAFLD/NASH患者の予後

NAFLD/NASH患者の予後を規定するのは、
肝疾患ではなく心血管疾患のことが多い

NAFLD患者の死因

1位 心血管疾患

2位 悪性疾患

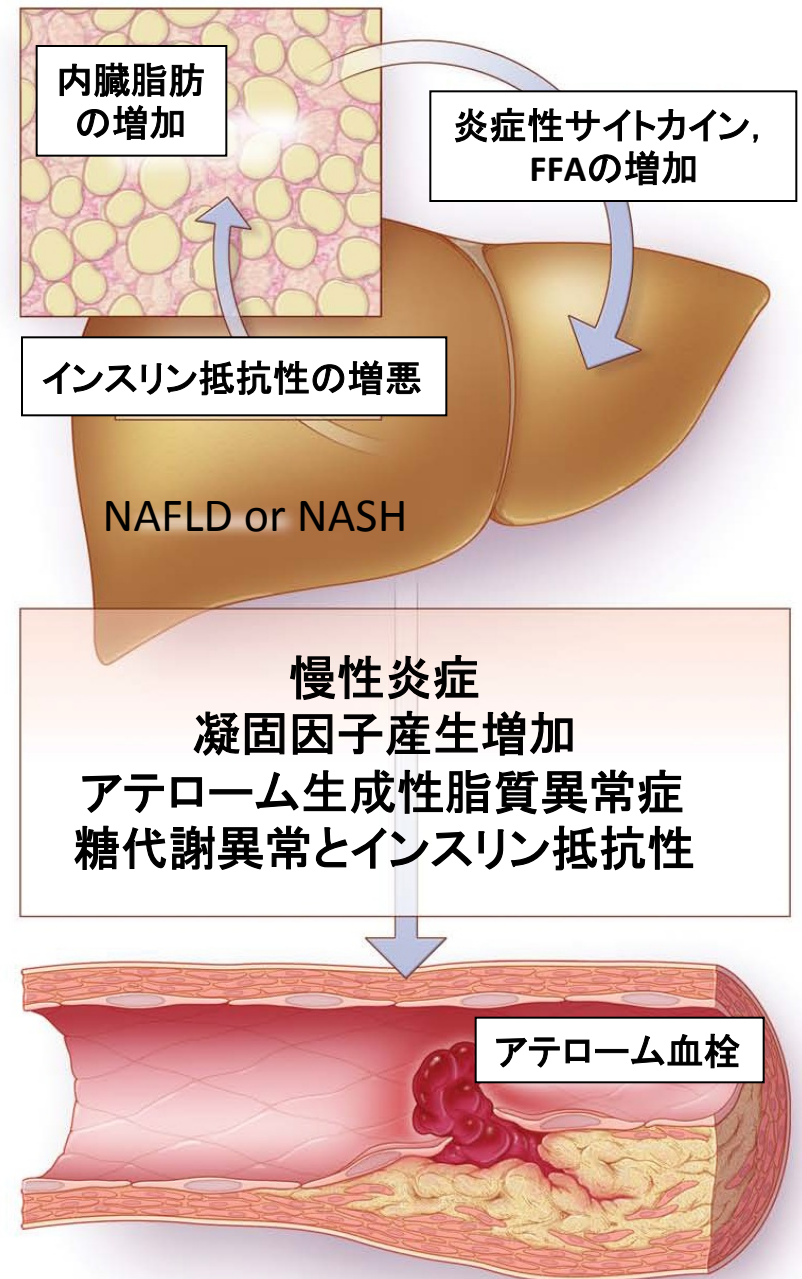
3位 肝疾患

日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

Table 1 Mortality in NAFLD/NASH

	Liver	Cardiac
General population	0.2%	7.5%
Simple Steatosis	0%	8.6%
NASH	1.6–6.8%	12.6–36%

World Gastroenterology Organisation,
NAFLD and NASH 2012

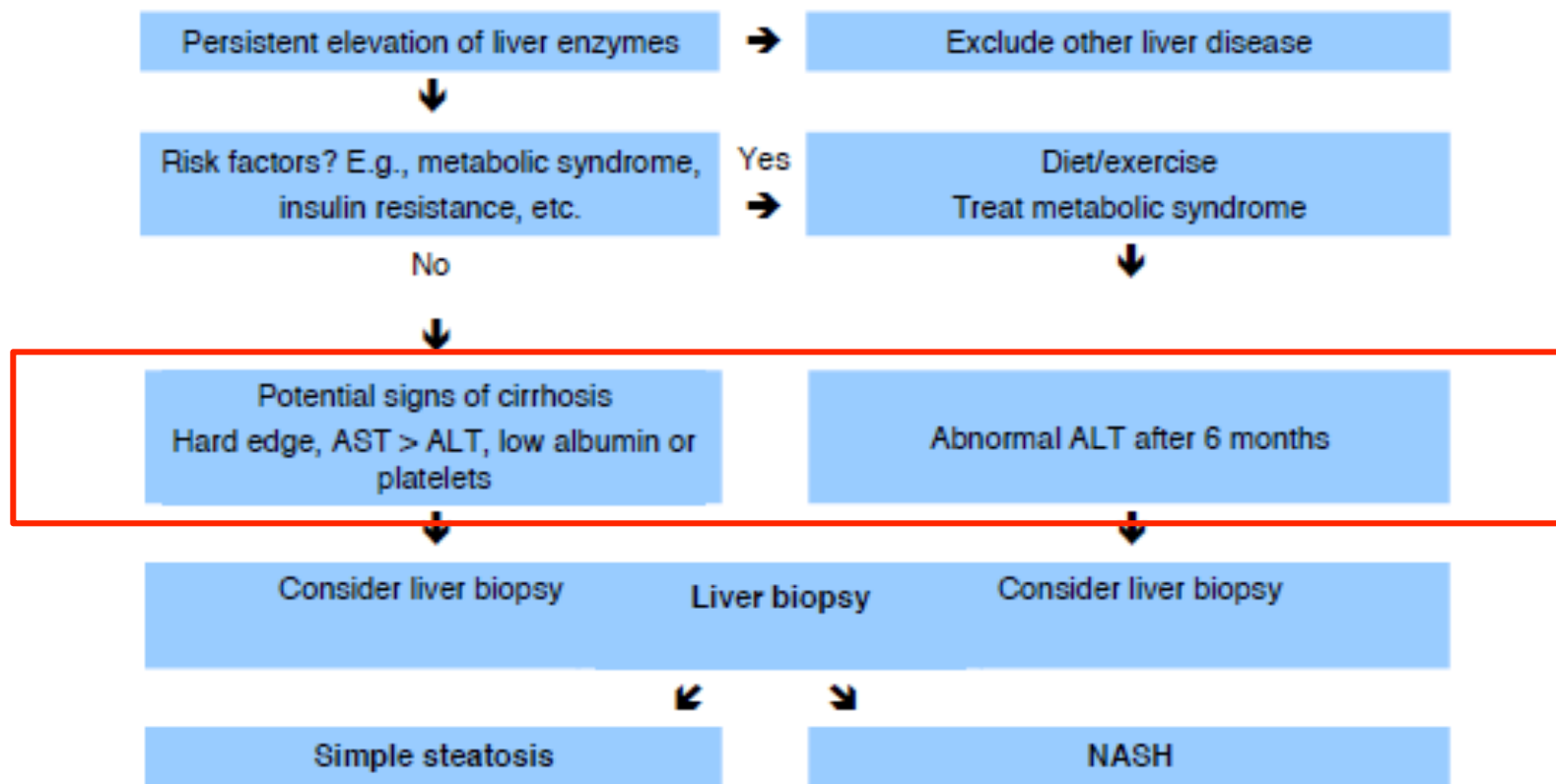


(N Eng J Med 2010;363:1341-50より改変)

NAFLD/NASHの診断①

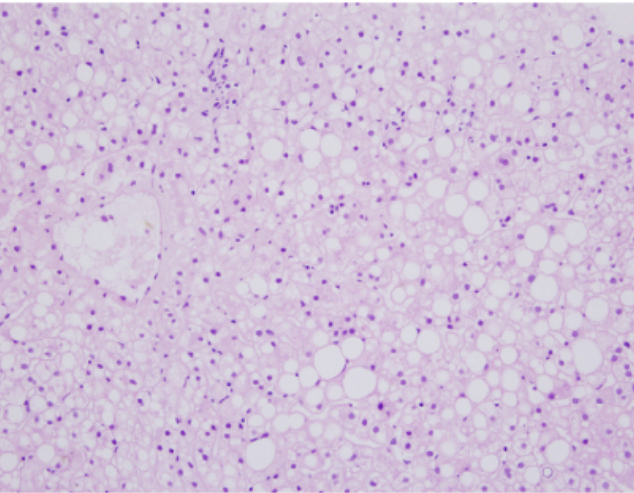
WGO global Guidelinesで紹介されているアルゴリズム

Fig. 3 Management algorithm for NAFLD. Based on Rafiq and Younossi [10].

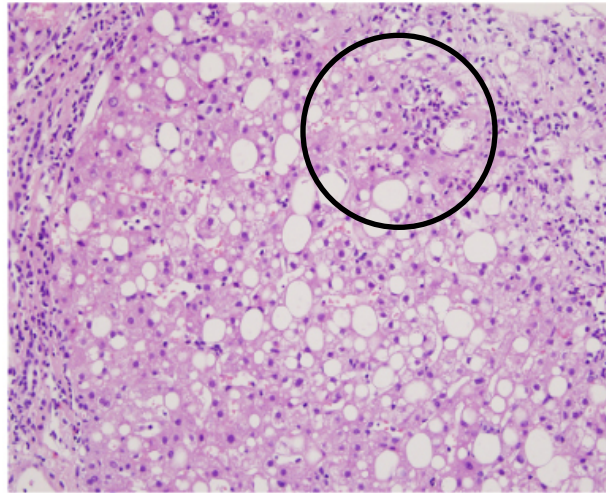


NASH診断において肝生検はgold standardであるが、NASH疑診例すべてに肝生検を行うことは困難であり、NASHである可能性が高い例および線維化進行例を見極めて生検を行う必要がある

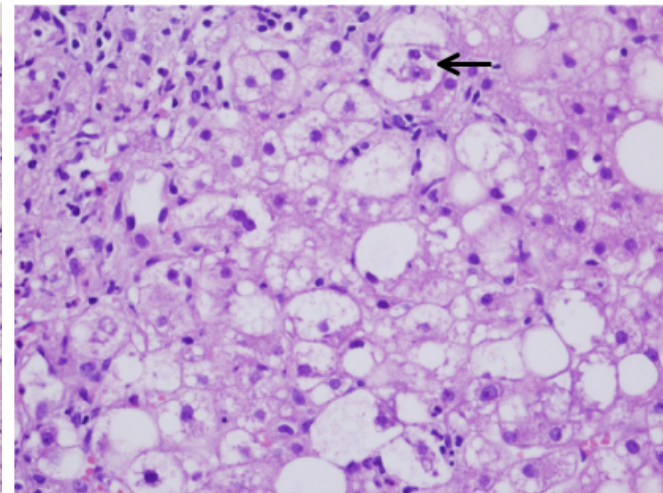
診断② NAS: **N**AFLD **a**ctivity **s**core



肝脂肪化
Steatosis



小葉内炎症
Lobular inflammation



肝細胞風船用変性
Hepatocyte ballooning

<5%	0
5%-33%	1
33%-66%	2
>66%	3

No foci	0
<2 foci/200×	1
2-4 foci/200×	2
>4 foci/200×	3

None	0
Few balloon cells	1
Many cells/ prominent balloon	2

Total Score = 0-2点 not NASH 3-4点 境界型 **5-8点 NASH**

NAFLD/NASHの治療

1, とにかくまず減量！

減量はNAFLD/NASHにおいて、効果的かつ安全であり、十分なエビデンスのある唯一の治療法である

Up To Date, Natural history and management of NAFLD

脂肪吸収阻害剤を用いた41名のRCTでは、
36週間の追跡で体重9%以上の減量を達成した群は対照群と比較してsteatosis、ballooning、inflammation、そしてNASを有意に改善した

Hepatology, 2009;49:80-86

ただし、1kg/週以上の急激な体重減少は反対に線維化を促進する可能性があるので、注意が必要である

Up To Date, Natural history and management of NAFLD

NAFLD/NASHの治療

2, 飲酒は控えめに！

大量飲酒がNAFLD/NASH患者の肝線維化を促進する点については十分なエビデンスがあるが、少量もしくは中等量飲酒を前向きに検討した研究はない

Up To Date, Natural history and management of NAFLD

米国のNASH肝硬変患者対象のコホート研究では、機会飲酒群（毎日エタノール換算20g/日以下、または週末のみエタノール換算30～60g/日）、過去の飲酒歴がある群のいずれも、飲酒無し群より肝細胞癌発癌率が高かった

Hepatology, 2010;51:1972-1978

3, 薬物治療は慎重に！

生活習慣への介入でも改善しないNASH患者にのみ適応されるべきである

Up To Date, Natural history and management of NAFLD

どのような薬物治療の可能性があるか？

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis

Pioglitazone (アクトス®) もしくは Vitamin E の投与は、
糖尿病の既往のない NASH 患者において肝臓の組織
学的な改善効果があるか？

PICO 多施設, RCT, blinded, intention-to-treat解析

- P** NASH患者。NASHの診断は、ランダム化以前6か月以内に肝生検を行い、NASの項目別でHepatocyte ballooningが1点以上であり、①NAS ≥ 5 点、もしくは②NAS 4点かつ明確な脂肪肝炎の所見があること、とする
- I** ① Pioglitazone 30mg/day + Placebo もしくは
② Vitamin E 800 IU/day + Placebo
- C** Placebo + Placebo
- O** Primary outcome: 96週後の肝生検で病理組織学的改善が得られた場合とする。
(病理組織学的改善: NASにおいて、①Hepatocyte ballooningが1点以上改善、
②Fibrosisの増悪なし、③NAS ≤ 3 、もしくはNASが2点以上低下かつLobular inflammationとSteatosisのどちらかが少なくとも1点低下、を全て満たしている)

Patient characteristic

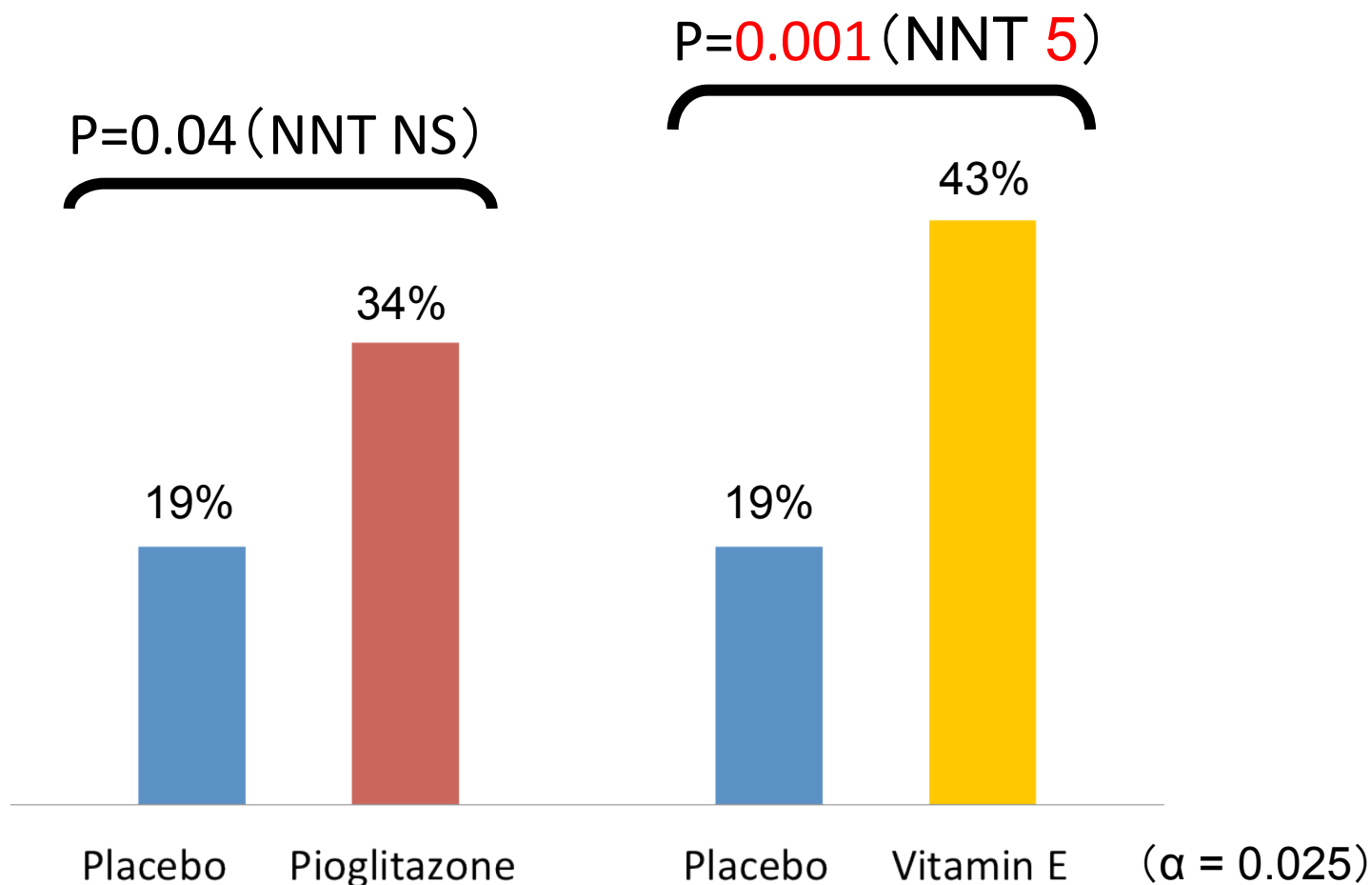
247名 (Placebo群 83名、Vitamin E群 84名、Pioglitazone群 80名)、
年齢 46.3 ± 11.9 歳、60%女性、NAFLD activity score 4.9 ± 1.4

除外項目

5年以内に3ヶ月以上にわたる男:30g/日、女:20g/日以上の飲酒歴、
糖尿病、肝硬変、既知の肝疾患、心不全、脂肪肝炎を起こす薬剤

Primary outcome

* 数値は各群における病理組織学的改善例の割合



Secondary outcome

Pioglitazone群、Vitamin E群ともに有意なFibrosisの抑制効果なし

薬物療法①: Vitamin E

- フリーラジカルに対する拮抗作用により、肝臓の組織学的な改善効果が得られる

日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

- 前述のRCTより、糖尿病の既往のないNASH患者に対しては、Vitamin E 800 IU/日投与にて、肝組織と血液生化学検査の改善が期待できる

AASLD, ACG, and AGA, The diagnosis and management of NAFLD 2012

ただし、

死亡率の増加を示唆したメタ解析や心血管リスク、前立腺癌のリスクが増加したとの報告があり、
用量や長期投与の影響については今後検討が必要

AASLD, ACG, and AGA, The diagnosis and management of NAFLD 2012

薬物療法②: Thiazolidinediones

- Pioglitazoneに代表されるThiazolidinedionesはインスリン抵抗性改善薬であり、NASH患者への投与は有益である

Up To Date, Natural history and management of NAFLD

- 4つのRCTのメタ解析では、Thiazolidinediones群はPlacebo群より肝組織のパラメーターをそれぞれ有意に改善し、またPioglitazoneを使用した3つのRCTに限定した場合、Fibrosisにおいても有意に改善が得られた

Aliment Pharmacol Ther 2012;35:66

- 組織改善は短時間で認められるが、治療延長による上乗せ効果は無しと報告あり。長期投与時の効果や体重増加などの副作用について検討が必要

日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

薬物療法③: Others

- 日本消化器病学会が発表した2014年の診療ガイドラインでは、Vitamin EとThiazolidinediones以外にエビデンスレベルの高い肝組織改善薬はない

日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

- WGO Global Guidelinesでは、上記の薬物においても十分な検証がされておらず、experimental(実験的)な方法として考えるべきだとしている

World Gastroenterology Organisation, NAFLD and NASH 2012

- HMG-CoA還元酵素阻害薬については、肝組織の改善効果に関してのエビデンスが不十分であるが、NAFLD/NASH患者の脂質異常症に対しての使用は日米の学会で推奨されている

日本消化器病学会, NAFLD/NASH診療ガイドライン2014

AASLD, ACG, and AGA, The diagnosis and management of NAFLD 2012

Take home message

- NAFLD患者をみたら、予後不良なNASHを疑ってみよう
- NASH患者は「減量」が最も有益かつ安全
ただし、無理な減量は逆効果
- NASH患者への薬物療法は慎重に