<短 報>

NASH 拾い上げのための簡便なスコアリングシステム
(NAFIC score) の提案角田 圭雄^{1)*} 金政 和之¹⁾ 堂原 彰敏¹⁾ 和田 貴子¹⁾ 吉田 直久¹⁾
酒井 恭子¹⁾ 今井 俊介²⁾ 安居幸一郎³⁾ 伊藤 義人³⁾ 吉川 敏一³⁾

緒言：非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) において肝硬変、肝臓へと進行する非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) と良好な経過をたどる単純脂肪肝 (SS) との鑑別には肝生検が必須だが、NAFLD 全例に肝生検を施行することは現実的には不可能である。今回われわれは両者を鑑別できる簡便なスコアリングシステムを考案した。

対象と方法：市立奈良病院で肝生検を施行した NAFLD 117 例を対象に、一般臨床検査値に加えて ferritin, immuno-reactive insulin (IRI), hyaluronic acid, type IV collagen 7S を測定した。病理診断は患者背景について既知の肝臓専門医 1 名と患者背景について未知の病理医 1 名で決定し (意見が分かれた際は病理医の診断を採用)、Matteoni 分類で class 1, 2 を SS, class 3, 4 を NASH とした。結果は全て平均±標準偏差で示し、統計学的検討は *t* 検定, χ^2 検定, logistic 回帰分析を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

成績：内訳は NASH 65 例 (55.6%), SS 52 例 (44.4%) で、2 群間で年齢、性別、ヘモグロビン、血小板数、AST、コリンエステラーゼ、ferritin, IRI, hyaluronic acid, type IV collagen 7S, PT に有意差を認めた (Table 1)。Logistic 回帰分析による多変量解析では、ferritin, IRI, type IV collagen 7S が NASH に寄与する有意な独立因子として抽出された (Table 2)。そこで ferritin ≥ 300 (男性) or >200 (女性) ng/ml, IRI ≥ 10 μ U/ml, type IV collagen 7S ≥ 5.0 ng/ml の各項目を 1 点とし、合計点数を算出した (0~3 点の 4 段階)。NASH, ferritin,

IRI, type IV collagen 7S の頭文字を取り NAFIC score と命名した。NAFIC score は $SS 0.58 \pm 0.67$ 点, NASH 1.94 ± 0.85 点と NASH で有意に高値であった。NAFIC score 別の NAFLD に占める NASH の割合は 0 点 : 10.3% (3/29), 1 点 : 41.0% (16/39), 2 点 : 93.3% (28/30), 3 点 : 94.7% (18/19) と score の上昇につれて NASH の割合が増加した。2 点以上を閾値とすると感度 70.8%, 特異度 94.2%, 陽性的中度 93.9%, 陰性的中度 72.1% で比較的良好に NASH の拾い上げが可能であった。また NASH において NAFIC score 2 点以上の割合は F0, F1 では 50.0% (16/32) であったのに対して F2 以上では 90.9% (30/33) と高率であった。

考察：NASH と SS の鑑別にはインスリン抵抗性の指標、肝線維化マーカー、鉄関連検査、酸化ストレスマーカーなどが期待されているが確立されたものではなく、臨床的に簡便で有用なマーカーが期待される。今回われわれが独自に作成した NAFIC score の検討で 0 点では SS の可能性が高く、肝生検は不要である。一方、1 点以上では NASH の可能性があり肝生検を考慮し、2 点以上では NASH と診断してよいと考えられた。欧米からは年齢 (≥ 50 yr), 性別 (女性), BMI (≥ 30 kg/ m^2), AST (≥ 45 IU/L), AST/ALT 比 (≥ 0.8), hyaluronic acid (≥ 55 ng/ml) のうち 3 項目以上該当で感度 73.7%, 特異度 65.7%, 陽性的中度 68.2%, 陰性的中度 65.7% との報告があるが¹⁾, NAFIC score に比してやや特異度が劣る。他にも高血圧の有無, ALT, インスリン抵抗性指標の 3 項目からなる HAIR score など両者の鑑別に有用と報告されているが²⁾, BMI 35 以上の高度肥満者における検討で本邦の患者背景とは著しく異なる。国内からは Sasaki らが肝線維化マーカー特に type IV collagen に注目し³⁾, われわれは酸化ストレスマーカーの血清 thioredoxin (TRX) が両者の鑑別に有用であることを報告した⁴⁾。Shimada らは adiponectin, HOMA-IR, type IV collagen 7S を組み合わせたスコアリングに

1) 市立奈良病院消化器科

2) 市立奈良病院病理科

3) 京都府立医科大学消化器内科

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp

<受付日2008年3月12日><採択日2008年4月3日>

Table 1 Clinical characteristics and NAFIC score in patients with nonalcoholic fatty liver disease

Clinical parameter	NASH (n = 65)	Simple steatosis (n = 52)	P-value
Age (yr)	59.1 ± 15.0	49.0 ± 16.5	0.0008
Gender (female)	43 (66.2%)	20 (38.5%)	0.0049
BMI (kg/m ²)	27.7 ± 4.7	26.9 ± 4.8	0.3473
Hemoglobin (g/dl)	14.1 ± 1.7	14.7 ± 1.5	0.0317
Platelet (10 ⁴ /μl)	20.7 ± 6.2	24.6 ± 8.7	0.0053
AST (IU/l)	77.0 ± 34.1	46.9 ± 21.2	< 0.0001
ALT (IU/l)	105.7 ± 54.3	89.6 ± 58.7	0.1265
GGT (IU/l)	108.3 ± 121.9	90.7 ± 65.8	0.3632
Cholinesterase (IU/l)	351.1 ± 85.9	386.5 ± 86.1	0.0420
Cholesterol (mg/dl)	208.1 ± 43.1	216.1 ± 46.0	0.3367
Triglyceride (mg/dl)	184.3 ± 103.1	162.4 ± 77.5	0.2204
Serum iron (μg/dl)	111.5 ± 38.6	101.3 ± 37.7	0.2318
UIBC (μg/dl)	241.5 ± 65.6	227.1 ± 64.3	0.3206
TfS (%)	32.2 ± 11.8	31.7 ± 12.3	0.8509
Ferritin (ng/ml)	293.3 ± 225.5	165.8 ± 173.3	0.0011
FPG (mg/dl)	110.8 ± 51.1	98.1 ± 17.0	0.0906
IRI (μU/ml)	20.0 ± 17.3	10.0 ± 6.2	0.0002
Hyaluronic acid (ng/ml)	115.8 ± 115.6	28.9 ± 24.2	0.0001
Type IV collagen 7S (ng/ml)	5.7 ± 1.8	3.9 ± 0.6	< 0.0001
PT (%)	103.4 ± 17.6	114.0 ± 19.3	0.0054
Histological fibrosis stage F0/F1/F2/F3/F4	2/30/16/15/2	—	
NAFIC score			
0	3 (4.6%)	26 (50.0%)	< 0.0001
1	16 (24.6%)	23 (44.2%)	
2	28 (43.1%)	2 (3.8%)	
3	18 (27.7%)	1 (1.9%)	
NAFIC score	1.94 ± 0.85	0.58 ± 0.67	< 0.0001

Results are presented as numbers with percentages in parenthesis for qualitative data or as means ± SD for quantitative data.

BMI: body mass index, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, GGT: gamma glutamyl transpeptidase, UIBC: unsaturated iron-binding capacity, TfS: transferrin saturation, FPG: fasting plasma glucose, IRI: immuno-reactive insulin, and PT: prothrombin time. *P*-values were calculated by *t* test or χ^2 analysis.

Table 2 Multivariate analysis of the factors with nonalcoholic steatohepatitis

Variables	Odds ratio	95% confidence interval	P-value
Ferritin ≥ 200 ng/ml (female) or 300 ng/ml (male)	12.656	2.242 — 71.449	0.0040
IRI ≥ 10 μU/ml	4.821	1.009 — 23.027	0.0486
Type IV collagen 7S ≥ 5.0 ng/ml	12.075	1.006 — 144.925	0.0494

IRI: immuno-reactive insulin.

より SS と線維化が軽度の NASH との鑑別が可能と報告しているが⁵⁾, TRX や adiponectin の測定は一般臨床の現場では困難である。また HOMA-IR はインスリン抵抗性の指標として頻用されるが, 計算を要し簡便性に欠けることから今回の検討では IRI のみを指標として選択した。NAFIC score は簡便でその有用性が期待されるが, 今後前向きな多施設共同試験にて検証する必要がある。

索引用語 : ferritin, immuno-reactive insulin,
type IV collagen 7S

文献 : 1) Palekar NA, Naus R, Larson SP, et al. *Liver Int* 2006; 26: 151—156 2) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. *Gastroenterology* 2001; 121: 91—100 3) Sumida Y, Nakashima T, Yoh T, et al. *J Hepatol* 2003; 38: 32—38 4) Sasaki N, Ueno T, Morita Y, et al. *Hepatogastroenterology* 2006; 53: 678—681 5) Shimada M, Kawahara H, Ozaki K, et al. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1931—1938

英文要旨

A proposal of simple scoring system to differentiate nonalcoholic steatohepatitis from nonalcoholic fatty liver disease: we originally named NAFIC score composed of serum ferritin, fasting insulin, type IV collagen 7S

Yoshio Sumida^{1)*}, Kazuyuki Kanemasa¹⁾,
Akitoshi Douhara¹⁾, Takako Wada¹⁾,
Naohisa Yoshida¹⁾, Kyoko Sakai¹⁾, Shun-
suke Imai²⁾, Koichirou Yasui³⁾,
Yoshito Itoh³⁾, Toshikazu Yoshikawa³⁾

Noninvasive, simple, reproducible, and reliable biomarkers are greatly needed to differentiate nonalcoholic steatohepatitis (NASH) from nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). One hundred seventeen patients with biopsy-proven NAFLD were involved in this study. We combined 3 clinical variables to generate the NAFIC score originally: ferritin (≥ 200 (female) or ≥ 300 (male) ng/ml), fasting insulin (≥ 10 μ U/ml), and type IV collagen 7S (≥ 5.0 ng/ml). These parameters were selected as independent variables by multivariate analysis using logistic regression analysis. The presence of each variable gives 1 point in the combined score. The NAFIC score of NASH patients ($n = 65$, 1.94 ± 0.85) was significantly higher than that of simple steatosis patients ($n = 52$, 0.58 ± 0.67 , $p < 0.0001$). The percentage of NASH in NAFLD in a total score of 0, 1, 2, and 3 was 10.3% (3/29), 41.0% (16/39), 93.3% (28/30), and 94.7% (18/19), respectively. The NAFIC score can become one of noninvasive, simple, and useful biomarkers to differentiate NASH from NAFLD.

Key words: ferritin, immuno-reactive insulin,
type IV collagen 7S

Kanzo 2008; 49: 279—281

- 1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Nara City Hospital
- 2) Department of Pathology, Nara City Hospital
- 3) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp