<特集>

座談会

NASH・NAFLD の診療ガイドと今後の方向性について

橋本 悦子^{1)*} 西原 利治²⁾ 坂元 亨宇³⁾ 竹井 謙之⁴⁾

(発言順, *司会 & Corresponding author)

収録 2016. 5. 18, 於ホテルニューオータニ幕張 24 階・クレセント

(前列左から橋本/坂元：後列左から竹井/西原)

1) 東京女子医科大学消化器内科, 2) 高知大学医学部消化器内科学, 3) 慶應義塾大学医学部病理学, 4) 三重大学医学部消化器内科学

<Feature Article>

Clinical Practice Guidelines for NASH・NAFLD and Future Directionality
Etsuko Hashimoto^{1)*}, Toshiji Saibara²⁾, Michiie Sakamoto³⁾, Yoshiyuki Takei⁴⁾

¹⁾ Division of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University,

²⁾ Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Kochi,

³⁾ Department of Pathology, Keio University School of Medicine,

⁴⁾ Department of Gastroenterology, Mie Graduate University School of Medicine

(*Corresponding author: etsuko.ige@twmu.ac.jp)

はじめに

橋本：今日は、お忙しいところをお集まりいただきましてありがとうございます。肝臓学会の和文誌編集委員会で、雑誌『肝臓』をより興味深く充実した雑誌とするために、座談会を設けることが決まりました。そして、テーマとして「NAFLD/NASH」を取り上げることが決まり、今回の企画となりました。今日は日本消化器病学会編集の「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」と、その翌年に出版された日本肝臓学会編集の「NASH・NAFLDの診療ガイド 2015」の執筆委員を務められたこの分野のフロンランナーの三人の先生にお集まりいただきました。どうぞよろしくお願いします。

NAFLD/NASHの疾患概念は、未だ十分なコンセンサスが得られていません。わが国、AASLD、EASLのNAFLD/NASHの定義は、それぞれが少しずつ異なっています。本年1月号のHepatologyのcomments from the editors欄では、Dr. Dufourが「Time to abandon NASH?」というタイトルで、Presently, in hepatology, the worst name is “non-alcoholic steatohepatitis (NASH).”とコメントしています。しかし、脂肪変性を基盤に進展していく病態を飲酒量のみで分界するNAFLD/NASHの名称に問題があることは肝臓専門医にとっては容易に理解できます。しかし、成人の2-4割が罹患するNAFLDは、内科医のみならず外科医や産婦人科医、それから健康管理に従事する医療従事者も理解しなくてはいけない病態なので、現時点での名称の変更は、混乱を招くことは必須であります。

「NAFLD/NASH 診療ガイドライン」と、「NASH

・NAFLDの診療ガイド」は、齟齬がないようほぼ同じメンバーによって作成されています。前者はEvidence-basedのガイドラインです。一方、「NASH・NAFLDの診療ガイド」は、簡便に診療に活用できることを目的にコンパクトにまとめられています。「NASH・NAFLDの診療ガイド 2015」は2010年の改訂版ですが、前回に比較して病理が充実したことが大きな違いです。特徴的な病理写真が沢山掲載され、アトラスとして顕微鏡の横において、本書を参考にしながらNASHを診断できることを目的とした画期的なガイドであります。坂元先生には、このガイドの作成に関してのご苦労をお話いただければと思います。今日は、ご自由に先生方のご意見を拝聴したいと存じます。どうぞよろしくお願いします。

座談会の進行ですが、まずはNAFLD/NASH診療ガイドラインや診療ガイドに沿って、疾患概念、診断と治療、それからその診断の問題点、NAFLD/NASHとアルコール性肝障害との対比に関して、そして治療、将来の展望ということで進めさせていただきます。まず西原先生から、このガイドラインの定義に関してお話しいただけますでしょうか。

西原：定義は「NASH・NAFLDの診療ガイド」の5ページの項目3に表4として示されております(Table 1)。病期はほとんど落ち着いた脂肪肝症例から、脂肪肝に加えて炎症のある症例、線維化の進展した症例まで様々ですが、「それをすべて含んでNAFLDと考えましょう」と提唱されています。「NAFLDは組織学的にNASHとNAFLに分かれる」と示されていますが、その判定は採取されたごく少量の肝組織に基づいています。肝生検は肝病変を狙って採取するわけではないので、NASH

Table 1 NAFLD・NASHの定義

-
- 非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) は、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である。
 - 純アルコールで男性 30 g/日、女性 20 g/日以上飲酒量でアルコール性肝障害を発症しうるので、NAFLDの飲酒量はそれ未満となる。
 - NAFLDは組織学的に大滴性の脂肪変性を基盤に発症し、
 - ・非アルコール性脂肪肝 nonalcoholic fatty liver (NAFL)
 - ・非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分類される。
 - NASHは、脂肪変性、炎症性細胞浸潤、肝細胞傷害（風船様変性）が特徴である。
-

西原 利治

坂元 亨宇

症例であっても常に NASH に特徴的な所見のある肝組織を採取できるとは限りません。臨床の場で観血的な肝生検の対象となる症例の多くは強く NASH が疑われている場合が多いので、その組織片上に典型的な NASH の組織像がなくても NASH である可能性があること、また経年変化により脂肪肝や炎症の程度、肝細胞の風船様変性や肝線維化の程度は変動する可能性があるので、NAFL は NASH に、NASH の一部は NAFL に移行し得るものだという事ともご理解いただきたいと思います。

名称にある nonalcoholic 非飲酒者をどのように定義するかについては、NASH・NAFLD の疾患概念を確立する目的で暫定的に用いられてきた 20 g/日という厳しい規定を見直し、米国での定義を参考に日常臨床に即した飲酒量、男性 30 g/日、女性 20 g/日に改訂させていただきました。もちろん人種差、体格差に代表される個人差が肝臓の代謝に影響を及ぼすことは想定されますが、この量の飲酒ではアルコール性肝障害は生じないだろうとのコンセンサスに基づいた改訂と考えております。

橋本：簡潔にまとめていただきありがとうございます。問題点はまた後でご討論いただくとして、病理診断に関して坂元先生、よろしく願います。

坂元：NASH の病理診断の場合は、脂肪肝炎について

診断するということになるかと思います。脂肪肝炎を診断する場合には、まずは当然脂肪化と、ballooning, Mallory-Denk 体、線維化、炎症細胞浸潤という、これらの所見が非常に重要だと考えられています。一方で、個々の所見をどのように診断するかという診断基準が非常に不統一であるということで、特に今回のガイドブックを策定するにあたりましては、人数はあとで確認しますが6名でしたか、病理協議会というのをつくりまして、全国の肝臓病理の代表をする方に、比較的若い方も含めて集まってもらいまして検討をしたということになります。

中でも、脂肪肝炎を単なる脂肪肝と区別するために重要な所見とされている ballooning と Mallory-Denk 体の評価に関しまして診断者間の不一致が多いということ、あるいは1人の診断者でもなかなかどこで線を引いていいかわからないということ、intra-observer でのバリエーションが非常にあるということなので、先ほど橋本先生におっしゃっていただきましたが、普段診断をする時に横に置きながら参照して、少なくともこういう所見がある時に必ず ballooning あり、あるいは Mallory-Denk 体ありというものを評価すると、一方で、この程度までの所見であれば、積極的な「あり」という所見とはしないと。すなわち、「あり」というだけ

Fig. 1 Ballooning の評価：フローチャート

でいきなり脂肪肝炎という診断になってしまいますので、その根拠となるか、ならないかというのは線引きを意識して、「あり」と「なし」の代表的な所見を示そうということに重きを置いて行うこととしました。

実際、これは何度かの議論を経てそういうコンセンサスに立ち至ったわけですし、その過程をもう少しお話ししますと、いちばん最初に同一の症例をワーキンググループのメンバーの間で回覧して、お互いに診断を出し合ったところが、実際の診断に非常にバラツキがあったと。これを『肝臓』であまり強調するのがいいのかわからないですが(笑)、肝臓病理を専門とする人が集まっても intra-observer のバリエーションが非常に強かったということで、その再認識の下に、これではいけないだろうということで先ほどのような方針のコンセンサスが得られたと思っております。

その結果としまして、実際病理の説明の中にありますような代表的な「あり」の所見と「なし」の所見、特に重要である ballooning に関しましてはフローチャートを示して、フローチャートに則れば、比較的初心者でも ballooning と判断ができるような工夫をいたしました(Fig 1)。同じく Mallory-

Denk 体に関しても、代表的な「あり」「なし」の所見を示しましたし、また線維化の判断もステージングで非常に重要ですので、その指標となる代表的なステージ I, II, III, IV のパターンを、HE 染色と線維化の判断の時に比較的多くの施設で用いられる代表的な特殊染色を併せて掲載するという形にさせていただきました。

また、実質的にはそれほど大きな問題とならないと思われますが、脂分化の評価に関しましても、まずそもそも脂肪肝という判断が、「肝細胞に 5% 以上の脂分化があるものを脂肪肝とする」という基準を確認するとともに、代表的な脂分化の程度の写真を示すことで、これも判断の参考にしていただけるようにしました。具体的には 20% 刻みで、5%、20%、40%、60%、80% の脂分化のパターンを低倍と高倍で示すということと、実際、小滴性の脂分化を含めるということ、あるいは同じ標本の中でも脂分化の分布にバラツキがあるので、低倍と高倍両方で観察するというのを具体的に示すことで、これも実際の診断に役立つような形で記載したということでもあります。

併せて、最終的に NASH の場合には、これらの所見を全部総合した総合評価というのが問題にな

竹井 謙之

橋本 悦子

るわけですが、これに関しましては今回は、現在用いられている代表的な総合評価であります Matteoni 分類, Brunt 分類などを引用するという形に留めまして、今回はガイドですので、あと加えて実際の臨床の現場で推奨される診断の記載の仕方を代表的なパターンとして、脂肪肝の場合と脂肪肝炎の場合の2通りを掲載するというので、参考として掲載したということになります。

橋本：ありがとうございました。病理アトラスとしてのガイド作成時のご苦労もご紹介いただきました。日常臨床では、各病院に病理の先生がお1人いらして、全身のがんから炎症性疾患まですべてご担当されることが多いと思います。本ガイドの病理では非専門の先生方の診断の助けとなる具体的で簡潔な診断チャートがあり大変有用であると思われます。

では、ガイドラインで治療に関しては竹井先生がまとめられたので、お願いします。

竹井：消化器病学会と肝臓学会が協力して「診療ガイドライン 2014」(ガイドライン作成委員長 渡辺純夫先生)を作成した際、治療の項を米田政志先生と担当し、2012年の初頭までの治療学に関する論文を系統的に読みました。その結果として、まだまだエビデンスに乏しいということを確認しました。NAFLD、特に NASH の進展に対する介入と

いう点で、予後の改善や肝硬変・肝がんの低減など、長期のハードエンドポイントを目指した研究は少なかったのです。

もうひとつは、NAFLD は全身の代謝系に影響を与え、メタボリックシンドロームの悪化を介して動脈硬化を促進するため、この点にも目配りをしていく必要があるという点で NAFLD の治療は多岐にわたり難しいところがあります。

薬物療法はまだコンセンサスが得られた治療法が少ないという結論です。多くの場合、パイロットスタディであったり、短期間の検討結果にとどまります。少数ですが、ピオグリタゾンやビタミン E など大規模な RCT がありますが、治療前後に組織像が改善したということが本当に長期の予後に反映するのともよくわかっておらず、議論の対象です。ただし、最近では有効な薬の臨床試験も進んでおりますので、近い将来、展開がみられる可能性はあります。

ガイドライン作成時点でのエビデンスに基づき、治療のフローチャートを作成しました。「NASH・NAFLD の診療ガイド」にも引用しています (Fig. 2)。NASH の診断のため肝生検を勧めています。NASH と診断されますと肥満がある場合はまず食事・運動療法による減量を図る。エビデンスとして海外のものではありますが、7% 減量すれば

Fig. 2 NAFLD/NASH治療フローチャート
 (出典：NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014, 南江堂, 2014)

ば肝臓の病理所見が有意に改善するという報告があります。一方、肥満がない場合は基礎疾患の有無を判断しますが、2型糖尿病、脂質異常症、高血圧など、それぞれの治療薬の中でNASHに対して有効性が示唆されているものがあり、これらの生活習慣病を合併している場合は積極的に投薬を考慮します。

橋本：ありがとうございました。わが国のNAFLD/NASHの現時点での治療に関して、まとめていただきました。日常診療に役立つ素晴らしい治療フローチャートと存じます。次に私たちが取り組まなくてはならないことは、予防と思います。医療だけではなく、学校給食などの食育も重要です。国によってはジャンクフードに高い税金をかけるなどの肥満対策もされているようです。国レベルの介入が将来必要と考えます。

それでは、これからNAFLD/NASHの疾患概念

の問題点についてご議論いただければと思います。では、まず、西原先生、NAFLD/NASHの病因に関してコメントをいただけますか。

西原：肥満が起こることによって世界中で同じような病態が起こっているということから、NASH・NAFLD誘発の最大の危険因子が肥満という環境因子であることは論を待ちませんが、遺伝的背景も関与します。エクソームの解析から遺伝子背景を検討したヨーロッパの研究では、PNPLA3領域に加えて、NCAN領域に存在するTM6-SF2という肝細胞の脂肪含量を増加させる因子も危険因子として挙げられています。

日本人では遺伝子多型の解析によりPNPLA3領域に感受性遺伝子が同定されましたが、最近はこの責任遺伝子の存在する可能性のある領域がSAMM50領域にまで広がっています。この領域はNASHだけでなく、アルコール性肝障害やC型肝炎

炎の増悪因子として知られていますので、脂肪肝における最大の危険因子を解明することが、種々の肝臓病の進展を抑制する治療法の開発に寄与できるのではないかと感じております。

橋本：同じ肥満度でも、日本人は NASH が進行しやすいと言われていますが、それは、遺伝子の関係から説明できることですか。

西原：50 年前に比べれば日本人のインスリン分泌能は格段に改善し、若い人を中心に少々の肥満では糖尿病にならないようになってきました。しかし、それでも日本人の肥満者のインスリン分泌量は十分でなく、欧米人なら糖尿病にならない体型でも日本人の場合はインスリン分泌が低下して糖尿病を発症しています。もし、インスリンを欧米人と同じように分泌できれば、ヨーロッパ人並みの肥満になって初めて臓器障害が起こってくると思うのですが、その主要な機序が環境要因なのか、遺伝的背景なのか、現時点では良く分かりません。

橋本：ありがとうございます。我が国のガイドラインでは NAFLD/NASH の病因として、薬物を含めていますが、米国のガイドラインでは薬物起因性の脂肪肝は薬物性肝障害とし、NASH/NAFL から除外しています。これに関してはいかがでしょうか。

西原：大腸がんの肝転移などに対して FOLFIRINOX などの強力ながん治療を行うと、肝細胞のミトコンドリアの高度障害による肝病変が生じます。一目で NASH とは異なる病変であることが分かりますが、ミトコンドリアの膨化、脂肪滴の出現など文字にすれば NASH と類似した記載となる病態について NASH という用語を用いた論文が出版されましたので、「そういう病態は NASH と認めない」ということで薬物がはざされたと理解しております。

坂元：ちょっと質問していいですか。そうすると、いわゆる薬剤性の肝障害と、薬剤によって脂質代謝に影響するような、いわゆるステロイド系の薬剤が結果的に脂肪代謝で NASH を起こしたりする。そちらは残っていいわけですか。

西原：それも、一律的にはずされています。

坂元：薬剤は全部はずされているんですか。

西原：論理的に言えばインスリンも危険因子なんですね、外からインスリンを与えれば肥満を誘発できます。

坂元：先ほどの大腸がんの抗がん剤の場合に見られる脂肪肝がありますが、こちらがはざされることは何となくいいかなと思うんですが、ステロイド製剤みたいなものはずされるのでしょうか？

橋本：はい。除外です。西原先生が Lancet に発表されたタモキシフェンによる NASH に対してのベザフィブラートによる治療の論文も題名が変わりますね。

西原：タモキシフェンも代謝が変わって、肝細胞に脂肪が貯まって、という機序ですので、それも毒性という扱いです。

坂元：私、今日初めて伺いました(笑)。薬剤がだめという時は、そういう使い分けをしているのかなとずっと思っていたんですけども。

西原：必ずしも使い分けしてないと思います。

橋本：EASL のガイドラインでは薬物に起因する脂肪肝は NASH/NAFLD に含まれていましたが、2016 年の改訂版では除外されましたので、いずれわが国のガイドラインでも除外疾患になると思います。

西原：そうだと思います。逆にいえば、「タモキシフェンによる代謝異常によって脂肪肝が生じて、NASH 風の病態が生じる」という言い方に変わると思います。

橋本：そうですね。次に、NAFLD/NASH と診断する飲酒量の上限に関してご意見をお願いします。飲酒量が純エタノール換算で女性 20 g/日、30 g/日と分けることに対して、竹井先生はいかがお考えでしょうか。

竹井：NASH という疾患概念の確立は何といっても橋本先生の師であられる Ludwig 先生の業績ですが、アルコールを飲まない人にアルコール性肝炎そっくりの病理像が出現するという NASH の提唱は、当時大きなインパクトを与えました。厳密に non-alcoholic という点からは日本人を含め東洋人に多い ALDH2 のホモの非活性型を持つ方は全く飲めないで、ここに起こってくる NASH は間違いなく “NASH” と言っているわけですね。しかしアルコール性肝障害を惹起するとは考えられない少量…たとえば週に男性ではエタノール 210 g、女性は 140 g 未満…を飲酒をしている場合は NASH と診断していいのか、議論を呼ぶ点です。

NASH を定義するためのアルコール摂取量に関してはいまだ科学的根拠が乏しく、明確な基準は無いと思います。ガイドラインや臨床試験などでの症例の取り扱いの面から、どこかで線を引かな

ければならないという現実的要請もあり、全く飲まない人だけではなく、一定のエビデンスのもと男性では210 g/週、女性で140 g/週未満とした経緯もあるでしょう。しかし、では週に1回だけ100 g飲んだらどうなんだ、NAFLD患者が「少量の飲酒」をすれば病態はどのように修飾されるのか、またアルコール性肝障害の診断基準に使われる60 g/日と30 g/日の間の飲酒量もまた肝障害、すなわちアルコール性肝障害とNASHとの境界に位置する肝病態が存在するのか？など未解明のテーマが多く残されています。

橋本：まだ、多くの問題が残されているということですね。ありがとうございます。現在の肝臓学でthe worst nameと位置付けられたNASHですが、Dr. Ludwigのためにすこし弁明したいと思います。Dr. Ludwigの原著のNASHの20例は、脂肪変性・壊死・炎症反応はいずれも高度で、Mallory-Denk体も多く、多くの症例で認め、pericellular fibrosis 高度で、まさに重症アルコール性肝炎を疑う病理像を呈した症例です。論文の中で強調されているのは、病理所見から臨床医も病理医も患者さんを、「大量飲酒を偽って隠している」と決めつけ病態の本質を見誤ることの無いように、また、患者さんとの信頼関係を崩さないためにもこの疾患概念は重要とコメントしています。脂肪肝を飲酒量で分界したのではありません。現在のNASH病理診断の定義の5%以上の脂肪変性とballooningがあればNASHと提言したわけでもありません。

竹井先生にお伺いしたいのですが、いわゆるアルコール性肝硬変は、痩せていて、お酒ばかり飲んでいて人との印象があったのですが、最近はこちらと太めの常習飲酒家が増えたように思います。アルコール性肝障害とNAFLD/NASH どちらの因子も持っている人は診断に困りますが、いかがでしょうか。

竹井：そのとおりですね。アルコール性肝障害の古典像では、栄養不良で朝からお酒ばかり飲んでいて、しかし、いまは大量飲酒家でも栄養価の高い肴を摂って肥満の人が増えています。実際の臨床現場では、ガイドラインのような形でアルコール性肝障害とNASHを明確に区別できないことがあります。アルコール性肝障害とNASHの両要素を持っている、あるいはそれぞれに修飾を受けているという病態です。アルコールについても節酒を

指導する一方で、NASHとしての目配りも必要。NASHなのかアルコールなのかという批判は出てくるんだけれども、臨床現場ではそうならざるを得ないと思います。

一方、肥満でない人に生ずるいわゆるlean NASH、また非常に早く病勢が進行する脂肪性肝炎を経験し、NASHも多彩な病型を包含していることが示唆されます。アルコール性肝障害かNASHかという単純な図式ではないと思います。

橋本：そうですね。複雑な病態ですね。次に、NASHの診断に病理が必要になってくることに対して、日常診療上の問題をお願いします。

西原：ウイルス性肝炎ではウイルスのマーカーが簡単に使えます。代謝異常ではウィルソン病とか、鉄代謝も何とかなります。でも、この症例が本当に自己免疫性肝炎なのか、NASHなのかというのを、「本当に本当は？」と聞かれた時には、やはり肝生検に頼らざるを得ないと思うんですね。

橋本：そうですね。さらに、自己免疫性肝炎ではステロイド治療によりNASHが誘導されますので、急性増悪時も原因診断のため肝生検は必要かと思います。なお、NAFLDは、日本人成人の20-30%と高頻度の有病率ですが、その人たちへの肝生検に対してはどう思われますか。

竹井：教科書的には今でも肝生検はNASH診断のゴールドスタンダードです。しかし肝生検はやはり侵襲性でもありますし、サンプリングエラーや坂元先生がご指摘されたinter-observerのバリエーションの問題もあるので、実臨床の場ではなかなか疑診例全例を肝生検できないのが実情でしょう。

一方で、組織学的にNASHと診断する意義について最近様々な問題提起がなされています。坂元先生にお聞きしたいんですが、ballooning等が強調されてきましたが、「そもそもNASHでなくても線維化があれば進んでいく。NAFL・NASH両方合わせて、線維化が最終的なアウトカムを決める可能性が高い」という論文が昨年登場しました。NAFLもNASHの間にrapid progressor、早く進行する人の比率にもそんなに差はないとも、パラダイムシフトが起こっているのでしょうか。これまでの私たちの考えでは、NASHのほうが進行性のより重症な病型であり、NAFLからNASHへの移行に介入することの重要性を信じてきました。もう一度治療学の取り組みを見直さなければいけないと

いう、大きな変革期にあるのではと感じています。

橋本：いかがでしょうか。

坂元：まず病理診断は、先ほど西原先生に言っていたように、そもそもが NASH・NAFLD の所見なのか、その他の肝疾患なのかを鑑別するという意味で、C 型肝炎のような強力なエティオロギーがないような状態では、自己抗体も間接的な所見ですので、そういう場合にはどうしても直接、その病変を採って調べるという手技が必要だということだろうと思います。

一方で今度は NAFLD だったとして、現在それが単なる脂肪肝だけなのか、脂肪肝があるのかという診断をすることの意義の問題というのがあると思うんですが、それは少なくとも現状を評価するという点では意味があると思うんですけれども、論文だけを見ると必ずしもその違いに予後に差がないと、やはり現状を診断するだけではなくて、予後を予測するというのが本来の診断の目的ということからすると、昨年来の論文のメッセージは非常にインパクトがあります。その中で線維化だけが重要なのであれば、線維化であれば今は必ずしも病理診断でなくてもいろいろな間接的な方法で診れるのではないかというのも一方であると思いますが、それにしても実際に起きている線維化と、そもそもが肝臓にもいろいろな原因の線維化がある可能性がありますので、本当にそのデータは NASH による線維化を反映したものなのかというのを考えだすと、どうしても堂々巡りになって、組織でのパターンを含めた評価がやはりどうしても必要なのかなという気はしています。

その上で、そもそもが論文のデータも、どの程度のバイアスの問題がクリアできているのかというのがどうしても気になるような気がします。というのは、そもそも肝臓内科に来ない、ただの脂肪肝の患者さんは圧倒的に多くいるはずですので、肝臓内科のところまで来て結果的には脂肪肝と診断されたという人は、かなりセクションされた脂肪肝の方だと思います。チャンスがあれば、ブラインドないしはそういうインフォメーションの下に病理を是非見てみたいという気がします。それは、本当は世界でインターナショナルに協力してやるべきことかなと思います。

西原：肝疾患関連死の大部分は肝硬変と肝細胞がんによる死亡ですから、肝臓の線維化の有無や進展度

が生命予後に重要であることは予想されます。しかし、肝病変の軽い症例と線維化のある NASH 症例の予後に差異がないとの報告には違和感があります。肝臓に線維化のない NASH でもない症例の死亡率がとても高いですね。心血管疾患で亡くなる率が肝疾患関連死の 3 倍と高い集団での肝臓病の予後調査で、肝疾患の予後に差を検出できるだけの検出力があったのでしょうか。いずれにせよ、本邦における NASH 症例の予後を外挿するには十分でないように感じます。

橋本：そうですね。また、経過観察で 2 回肝生検をするというのは、それだけで大きなバイアスがありますから。

坂元：確かにそうですね。

橋本：線維化が予後に重要というのはどの慢性肝疾患でも同じですが、NASH においてはまだまだ病理の果たす役割が大きいです。さらに問題と思われるところはおありでしょうか。

西原：C 型肝炎も B 型肝炎も、5% ぐらいは私自身が予想した所見より強い線維化を呈する症例があります。どのような症例で肝生検をしたらよいか、もっとわかりやすい形で肝生検の適応を多くの先生方に提供できればと思うのですが。

橋本：そうですね。先ほど西原先生がおっしゃった、他の疾患と自己免疫性肝炎との鑑別と、あとは重症症例でしょうか。

西原：それともうひとつは、今までは「NASH という病気が本当にあるの？」というところがあって、それを説得するために「そういう病気があるんです」といって、我々は積極的に肝生検をして来たところもありますよね。今は線維化マーカーも使えるし、たくさんバイオプシーで見ているので、「線維化が進んでいるよね。多分これはもう他にないよね」と言うことができるようになった段階での肝生検の在り方というのも、また変わってくるかもしれないですね。

橋本：そうですね。あとはよろしいでしょうか。

竹井：肝線維化に関して坂元先生にお聞きしたいんですが、日本人にはアルコール性肝線維症という病型があり、肝硬変、肝がんに進展することがあります。教科書的には、欧米の病型にはアルコール性の線維症というのはなく、日本人に多いんだとされます。今回 NAFLD において線維化の意義がクローズアップされて来ましたが、アルコール性

肝線維化のような線維化を主体として進行する病型がNAFLDにあるということでしょうか。

坂元：日本は、先生がおっしゃるように炎症がほとんど目立たなくて線維化が進行しているというのを、実際標本で見たりしますけれども。

竹井：ではアルコール性肝線維症のような病型がNAFLDにもあると考えられるわけですね。

坂元：いや、それは難しいと思うんですけども、どちらかというともまだ経験が不十分だからかもしれないですけど、そこまで極端な、要するに線維化だけが積極的に起きているという症例にはあまり出会ったことがありません。それなりに見合う細胞障害の所見がないと、見られていないのではないかなと。ですから、ballooningがある程度あるということは、NASHの場合は私は重要なのかなという気がするんですけども。

西原：脂肪肝が5%ということになりましたが、その5%というのは、背景に肝病変が全くない方の5%なんですか。線維化があって脂肪滴が減少した結果としての5%を念頭に、5%と言っているんでしょうか。

坂元：これは、橋本先生に（笑）。

橋本：背景の肝病変は関係ないです。ただ、線維化がなく5%の脂肪変性のみを認める症例では、病気とは言えないと思いますが。

坂元：病気とは言えないですけど、一般には5%を超えてないものが多いのかなと思いますので、5%というのはひとつの基準として、よく免疫染色の陽性・陰性というのは5%とか10%で切ることがあります。それは実際、5.1%に本当に意味があるのかと言われればちょっと微妙ですけど、先生がおっしゃるようにパラパラとあるのが1~2%で、病理では5%以上というのはそれなりに変化があると一般的に、いろんな指標で考えることが多いです。

西原：昔、素人でも脂肪滴が肝細胞の10%にあればわかるという話がありましたね。

坂元：だいたい5か10%が目安になると思います。

橋本：昔、病理診断の脂肪肝の定義で肝細胞の30%に脂肪滴とされていたこともあったと思います。肝臓学会の先生から、「いつから5%になったのか」というお叱りのメールをいただいたことがありました。なかなか難しいですよ。

西原：30%が最初に提唱されたのは、学会のabstract

だったと思います。腹部超音波検査やCT検査で脂肪変性を検出できる限界が30%程度の画像なので、それ以下と言われると我々は脂肪肝を診断できないというところがあって。

橋本：病理診断では肝細胞の5%、画像診断は肝細胞の20-30%以上に脂肪滴があれば脂肪肝と診断ができるので、組織診断と画像診断で脂肪肝の定義が異なることになります。これは問題だと思います。

西原：加えて、やっぱり人間ドックや、健診の先生方にも使いやすいというように行政的な配慮も必要となるでしょう。

橋本：本当にそのとおりだと思います。それでは、アルコール性肝障害との対比に移りますが、いま肝線維症のお話がありましたが、竹井先生、いかがですか。

竹井：NASHという概念の登場が当時の肝臓専門家に与えた衝動は大きく、アルコールがもたらす肝障害に酷似した病態がnon-alcoholicに起こるのならば、アルコールに代わる起因物質は何かという方向に向かい、未知の単一病態惹起因子を想定してそれをsecond hitと名付けて追いつめることになりました。最近multiple parallel hitsの面から見直しが進んでいますが、two-hit theoryは“non-alcoholic”の驚きが永らく我々を呪縛してきた産物ともいえるかもしれません。

実はアルコールという明確な病因による肝障害機序の知見は、「全く対極に位置する」NASHの病態を洞察するための大きな手引きとなりました。もちろんアルコール固有の諸問題は考慮すべきですが、多くの因子群が複合的に連関し、複雑なクロストークを形成して肝障害惹起に関わるという点で、アルコール性肝障害とNAFLDには多くの共通点があることが明らかにされ、これら共通する病態基盤の理解を通して両者が病因論的にはむしろかなり近い関係にある、という考え方も生んできました。NAFLDという概念自体が異なった成因による病型群を包含したものではないか、という問題提起にも繋がっています。

橋本：今後の発展が楽しみです。アルコール性肝障害では、重症アルコール肝炎のような重症型がありますね。肝組織で広範壊死を認めます。そして、アルコール性肝炎の患者さんは、禁酒できず最後は病院に来なくなって、警察から死亡されたというお知らせがあるような人たちも少なくないです。

ね。NAFLD/NASH はなかなか品のいい病態で(笑)。

西原：そうですね。本当に綺麗な病気ですね。

竹井：アルコールを極端に負荷して引き起こすいわば人工的な肝障害の側面がありますよね。アルコール性肝炎、特に重症型では、サイトカインストームそして敗血症、多臓器不全が前景に出てきます。NASH の場合は同様な病因が絡んでいても、そこまで強烈にドライブすることはまずない、ということでしょう。

西原：1920 年代にアルコール性肝障害とインスリン依存性糖尿病の肝病変の鑑別が病理学的に論議されましたね。その時代には NASH という用語はなく、「糖尿病性昏睡を反復する症例にはひどい肝障害があり、その組織像はアルコール依存症の肝病変と酷似している」とされました。しかし、その後、糖尿病の治療が良くなって糖尿病性昏睡を反復する症例がなくなったので、今の日本ではこのような症例を診ることはありませんが。

橋本：1970 年代に米国で、痩せるための小腸バイパスの術後に急激に脂肪肝が悪化して肝不全で死亡した症例が報告されました。これも重症型でしょうか。また、最近は肥満で大酒家が増えてきたのでこのような人も重症化する可能性がありますね。

竹井：痩せていてアルコールだけを飲むという昔のイメージは、もうまったく変わりました。アルコールの肝障害性に加えて、代謝への負荷という面にも目を向ける必要が出てきました。アルコールはエンブティカロリーと言われていましたが、実は全身の様々な代謝に影響を与えるという点で、新しく難しい課題が出てきましたね。

橋本：女性が甘いお酒をのんで肥満となることもありますね。

竹井：女性は甘いアルコール飲料を好む方が多く、アルコールと肥満の影響が混在することもありますね。女性はアルコールへの感受性が高いということも相まって、アルコール性肝障害と NASH、両者の境界に位置する病態が今後性差医学という面から注目されるのではと思います。

橋本：NASH の場合は、閉経後に病態が進行しますが、アルコールは、たとえば閉経後と閉経前の女性は違うんでしょうか。

竹井：アルコール性肝障害は女性の感受性が高く、当然女性ホルモンの関与が指摘されています。女性

ホルモンは NASH を抑える作用を持つのでしょうか、アルコールの場合は逆かもしれません。

橋本：わかりました。そろそろ治療に移ってもよろしいでしょうか。治療に関しては西原先生、どのようにお考えでしょうか。

西原：先ほどもございましたように、体重が増えたことが脂肪肝を起こしているというのは、まず間違いないと思います。肝臓に脂肪がたまる遺伝的素因が欧米人では NASH の危険因子なので、肝臓に脂肪をためなければ NASH は終息します。肝臓での脂肪合成を抑制するか、肝臓からの脂肪の分泌を高めるか、肝臓の中での脂肪の消費を高めるか、その 3 つが治療の早道です。合成や摂取の過剰に関しては食べることを控えること、生活習慣を考えることが大切でしょう。

生活習慣の見直しは何らかの理由で困難な場合には、やはり薬物療法が必要になると思います。生命予後について米国の場合は、心血管病変による死亡率が非常に高いので、その対策が重要とされています。日本の場合、治療法が確立されている病態で NASH・NAFLD の生命予後を規定する因子が明らかではないのですが、併存する生活習慣病はきちっと治療する必要があるでしょう。我々は肝臓の専門家ですから、つい「肝臓を」と言いたくなるんですけども、心筋梗塞や脳血管障害は普遍的な生命予後規定因子ですから必要に応じてスタチンを、高血圧には肝臓に優しい降圧剤である ARB を用いるなど生活習慣病、メタボリックシンドロームへの配慮も欠かせません。

そういう意味で、日本消化器病学会が策定した evidence-based の診療ガイドと、日本肝臓学会が策定した疾病の理解と治療の考え方を示した診療ガイドとを一緒に使っていただいて、症例ごとに最善の up-to-date な治療をお願いできればと思っています。

橋本：ありがとうございました。竹井先生、いかがでしょうか。

竹井：西原先生がご指摘のように、全身との関係。私たちは肝臓医なので、肝臓から全身という見方をしたいのですが、全身の代謝異常からみた肝疾患という視点が NAFLD・NASH の理解と治療学への展開のために必須です。肝硬変、肝がんへの進展例が増えており、肝障害の進行を抑制するという面でも、減量、運動、生活習慣の改善の効果を

検討していく必要があります。

また薬物療法にも期待がかかりますが、先ほど議論になったようにエビデンス的には極めて未熟な段階にあります。しかし臨床試験中のオベチコール酸など、有望視されている薬剤がありますので、近い将来に新しい治療薬が登場する状況は十分ありえると思います。ただ、ウイルス性肝炎におけるSVRのような指標に乏しいので、結局最後まで患者さんを診ていかなければ予後はわからないという点で、臨床試験のハードルは高いでしょう。

橋本：いまお話に出ましたが、坂元先生、NASHを基盤にしたがんは何か特徴がありますか。

坂元：まさしくそこが、肝臓としては特に重要なポイントだと思います。そもそものがNASHのターミノロジーや、NASHの定義の問題からしてNASHに関連したがんとなると、さらにまたそこで二重にハードルがあるので、何をもってNASH関連の肝がんとするかという定義に非常に難しい面があるかとは思いますが、少なくとも最近、手術例はどちらかという肝障害の軽い方が選ばれていることもあって、我々手術材料の現場では、他に原因がなくて生活習慣病しかない方の肝がんを非常にたくさん診るようになってきています。これは間違いなく肌で感じていますし、実際のデータとしても幾つか発表されて来ていると思います。ですから、こういうメタボリックな要因ないしはNASHという病態が、発がんのひとつの促進因子であることは間違いのないと思いますし、もう一方でこれは単独に存在するものではなくて、C型肝炎とかB型肝炎、特にB型の場合はキャリアの場合でも、そこにプラスNASHがあるとどうなのかというようなことが以前からも言われていたと思いますけど、おそらく今後もさらにそのあたりが大きな課題になってくると思います。

そこまで入れると、なかなかNASHだけで直接の影響を評価するのは非常に難しいですけども、印象としては、なんとなくC型肝炎で診てきた発がんとは似たような発がんがNASHでも起きているんじゃないかなという気はしています。

橋本：ありがとうございます。非ウイルス性の肝細胞がんがどこの施設でも増えています。今後、解明なくてはならない臨床病理学的課題ですね。ところで、最近、120 kgとか130 kgの超肥満患者さんがいらっしゃいます。超肥満の患者さんでは

腹腔鏡下スリーブ状胃切除術（減量手術）が保険適用になりましたが、なかなか患者さんが手術に対して前向きになってくれない現状があります。三重と高知では、病的肥満の患者さんはいかがでしょうか。

竹井：三重県では、まだそれほど肥満の人が多くないということがありまして、特に病的な肥満の人のスリム手術というのは、本当に数えるほどしか経験しておりません。有望な治療ということは理解しているんですが、私の経験としてはまだ不十分だと思います。

橋本：西原先生のほうは？

西原：私のところには常染色体優性を思わせる家族性の肥満家系があるのですが、発端者は治療に積極的でも、ご家族に減量プログラムに入っていただくことはもちろん、検査もなかなかさせていただけないという状況です。お話ししても「いや……」という方が多いので、実際に手術まで至っている人はありません。現在、痛くも痒くもないので。

橋本：超肥満の患者さんでは、肝疾患のみでなく心疾患で急死されたりと絶対に治療しなくてはならない状態なのに、超肥満に対する病識がないですね。

西原：ないですね。

橋本：それと、若い女性の超肥満患者さんでは精神疾患を合併していることが稀でなく、治療が難しいですね。

西原：確かに薬物性で、中枢性に作用して肥満を起こしている方がございます。

橋本：アルコールも、精神的に問題がある人が多くないですか。

竹井：アルコール依存症に加えて、うつ合併も多く様々な精神的な問題を起こします。

橋本：ありがとうございます。では、最後に今後の展望に関して、まず病理の坂元先生からお願いします。

坂元：何を申しあげたらいいのか。名前というのは病理学的にも非常に大事ですので、ぜひターミノロジーを、NASHというのは橋本先生がおっしゃったように、少なくともアルコールじゃなくても、同じこういう所見があるということを強調したという役割を演じた意味では間違いなく重要ですけども、それは必ずしも、疾患名としていいかというところとちょっと問題がありますので、何か適切なターミノロジーを是非得られるといいかなと思います。

ます。

こういう代謝障害というのは、脳の変性疾患も同じですけど、多分これからの疾患研究のいちばん重要なテーマだと思います。そういったものを病理学的に解析する技術がこれまで非常に乏しかったので、そういったことをなんとか新しいテクノロジーを得て切り開く、ある意味チャンスでもあるかなと思っていますので、そういったことを期待したいなと思います。

西原：NASH やアルコール性肝障害の疾患感受性遺伝子として PNPLA3 領域の遺伝子多型の関与が明確になっております。この遺伝子変異を持つ方が肥満になって肝障害をきたすとその予後が憂慮されます。日本人ではこの遺伝子変異の頻度が高いので、日常診療でこの遺伝子変異を測定できるようになれば、我々はもう少し踏み込んだ生活指導や薬の使い分けができるのではないかなと思っています。肥満にせよ、飲酒にせよ、同じ危険因子ですので非常に汎用性が高いのではないかと思います。1 回調べれば一生変わらないですし (笑)。

竹井：NASH のメカニズム解明は進展著しく、多様な病因の関与が明らかになってきました。内分泌機能低下が関与するもの、痩せている NASH、進行が早い rapid progressor といわれる一群など、今後 NASH も病型が分かれてくると思います。それぞれの病態と機序が詳しく調べられ、治療法が個々に合わせたテーラーメイドに進化していく可能性があります。

橋本：先生方、どうもありがとうございました。本日は「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」と「NASH・NAFLD の診療ガイド 2015」を作成していただいたこの領域でのトップランナーの先生方にご出席いただきました。NAFLD/NASH の現時点での疾患概念や問題点が明確になった非常に価値ある座談会になりましたことを、心よりお礼申し上げます。

本座談会内容に関連する著者の利益相反：
竹井謙之 (MSD (株)、大塚製薬 (株))