予後と経過観察

100

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) は、長期生命予後にほとんど影響を与えない病態から、肝硬変・肝癌に進行する病態まで非常に広い疾患スペクトラムを有している。NAFLDは、メタボリックシンドロームの肝での表現形であるとも考えられ、経過中には糖尿病や心血管イベント発症に気を配る必要がある。肝線維化進展例では、肝発癌が大きな問題となってくるため、腹部超音波検査を主体とした肝癌サーベイランスを行う必要がある。

〔日内会誌 105：62～66, 2016〕

Key words 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD), 肝細胞癌, 心血管イベント, 糖尿病

はじめに

食習慣の変化と特に中高年の肥満人口の増加を背景として、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が増加しているのは、これまでに述べられてきた通りである。つい20年ほど前までは、非アルコール性の脂肪肝は良性の経過をたどると考えられており、実際に末期肝硬変症例や肝細胞癌合併例は稀であったが、近年、日本においてウイルス肝炎を合併しない肝細胞癌は急速に増加しており、全肝細胞癌の約25%、年間1万人あまりに達すると推計されている¹⁾。その背景にはNAFLD患者の増加があると考えられている一方で、NAFLDの自然経過にはまだ不明な点が多く、国内では1,000万人以上ともいわれる罹患者のうち、どの程度の割合が最終的に肝硬変、肝癌に至るのか推定困難なのが実情である。本稿では、現時点で入手可能な国内外のエビデン

スに基づいてNAFLDの自然経過と適切な経過観察の方法について解説する.

1. NAFLD病型分類と予後

1999年にMatteoniらは、132人の肝生検を施行したNAFLD患者をtype 1：単純性脂肪肝，type 2：脂肪肝＋炎症細胞浸潤，type 3：type 2＋肝細胞の風船様変成，type 4：type 3＋Mallory-Denk小体あるいは肝の線維化の4群に分け、type 3および4を非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）と定義した²⁾。8.2年の経過観察中，type 1の肝関連死亡は2%であったのに対し，type 2～4では10%と高率であった。また，死因が明らかになった45例のうち，肝細胞癌によるものが1例，肝硬変によるものが9例であったのに対し，心疾患関連死は11例，糖尿病関連死は3例に認められ，NAFLD全体の生存率は，同年代の米国一般人口

東京大学大学院医学系研究科消化器内科学

Clinical Importance of Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. Topics : VIII. The prognosis and follow-up.

Ryosuke Tateishi and Kazuhiko Koike : Department of Gastroenterology, The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Japan.

図1 Matteoni分類別のNAFLD患者全生存率

Type 2~4は、type 1と比較して肝関連死が多い傾向にあり、NAFLD全体では一般人口よりも生存率が不良であった（文献3より一部改変）。

と比較して著しく不良であった（図1）。

2. Population-based studyに基づくNAFLDの生存予後

Matteoniの発表を嚆矢として、その後、数多くのコホート研究が発表されてきた。NAFLDは、ほぼ生存予後に影響を与えないような病態から肝硬変、肝臓に進行する病態までを幅広く含む。Hospital-basedの研究では、population-basedの研究と比較してより進行する病態の患者を多く含んでいると考えられ、結果にバイアスが入っている可能性が高い。Population-basedの研究として、Adamsらは、米国のNAFLD患者420人（平均年齢49歳、男性49%）を平均7.6年観察し、年齢・性をマッチさせた一般人口と比較して、有意に死亡率が高かった（10年生存率 77%対87%）と報告している。肝疾患関連死は、肝臓以外の悪性腫瘍、虚血性心疾患に続いて3番目に多い死因であった³⁾。また、Harringらは、ドイツのNAFLDを10%含む4,160人（平均年齢49歳、男性49%）を平均7.3年経過観察し、NAFLD群の生存率は対照群よりも有意に不良であり、その差は特にγ-GTP (GGT) 高値の男性で顕著であったと報告してい

る⁴⁾。特筆すべきは、両報告とも経過観察が長くなるほど、NAFLD群の対照群に対する生存率の差が大きくなってきていることである。

一方で、Lazoらは米国においてNAFLD患者2,089人（平均年齢48歳、男性52%）、NASH患者426人（平均年齢42歳、男性54%）、非NAFLD8,856人（平均年齢41歳、男性46%）を平均14.5年観察し、全死亡、肝関連死亡ともNAFLDは有意な危険因子ではなかったと報告している⁵⁾。これは肝逸脱酵素上昇例に限った解析でも同様であった。

Mussoらは、NAFLD患者全生存率に関してメタ解析を行い、NAFLDの全死亡に与えるリスクは、対照群の1.57倍（95%信頼区間：1.18～2.10）と報告している（図2）⁶⁾。ただし、この論文は、hospital-basedの研究を含んでいる点、検索範囲の関係で先述のLazoらの論文を含んでいない点に注意が必要である。

3. NAFLDからの肝発癌

先述したようにNAFLDは、日本の肝細胞癌の背景集団として重要性を増しているが、仮に1,000万人のNAFLD患者から毎年1万人の肝細胞癌が発生するとしてもその割合はわずかに年率0.1%であり、population-basedの研究では発生頻度・リスク因子に関して十分な統計精度を確保することが困難である。Hospital-basedの研究としてYatsujiらは、肝硬変合併NASH患者68人（平均年齢63歳、男性57%）を平均3.4年経過観察し、7例に発癌を認めた。5年累積発癌率は11.3%で、対照群であるC型肝硬変の30.5%と比較して低率であったが、全生存率は、それぞれ75.2%と73.8%で有意差を認めなかった⁷⁾。同様の検討でAschaらはNASH肝硬変患者195人（56.6歳、男性44.1%）を3.2年（中央値）観察し、25例（12.8%）に肝発癌を認め、対照群のHCV肝硬変の20.3%と比較すると低率であるものの、年率およそ3%であると報告

図2 NAFLDの全生存率に与える影響-メタ解析 (文献6より一部改変)

図3 肝硬変診断からの肝発癌率 (文献8より一部改変)

している (図3)⁸⁾。検診コホートを対象とした研究では、Kawamuraらは、超音波で診断されたNAFLD患者6,508人 (平均年齢49歳, 男性88%) を5.6年 (中央値) 観察し, 16例に発癌を認め, 4, 8, 12年累積発癌率は, 0.02%, 0.19%, 0.51%であったと報告している⁹⁾。このようにNAFLD/NASHからの発癌率は, 対象とするコホートによって大きく異なっており, 注意が必要である。

4. 糖尿病

メタボリックシンドロームは, 内臓脂肪型肥満に高血糖, 高血圧, 脂質異常症を種々の程度に合併した病態であり, インスリン抵抗性がその根幹にある。NAFLDは, メタボリックシンドロームの肝臓における表現型であると考えられている。実際, NAFLD患者の多くが糖尿病を合併しているが, たとえNAFLD診断時に糖尿病を合併していなくても, 経過観察中に高率に糖尿病を発症する。先に述べたMussoらの検討によると, 超音波で診断されたNAFLD患者は, 対象群と比較して3.51倍 (95%信頼区間: 2.28~5.41) 糖尿病を発症しやすい (図4)⁶⁾。

5. 心血管系イベント

メタボリックシンドロームは, 心筋梗塞を含む心血管イベントの主要な危険因子であり, NAFLD患者の大半が同様の危険因子を背景に持つことを考えると, NAFLDが心血管イベントの危険因子であることは当然の帰結であるように思われる。Mussoらは, 心血管イベントとNAFLD

図4 NAFLDの糖尿病発症に与える影響-メタ解析（文献6より一部改変）

図5 NAFLDの心血管イベントに与える影響-メタ解析（文献6より一部改変）

の関連についても検討し、NAFLDは、心血管イベントの発生率を2.05倍（95%信頼区間：1.81～2.31）に上昇させると報告している（図5）⁶⁾。また、近年は、NAFLDは単に心血管イベントと危険因子を共有するのみならず、それ自体が脂質代謝異常を通じて心血管リスクを上昇させるという知見が広がりつつある。

6. NAFLD患者の経過観察

これまで述べてきたように、NAFLDは肝硬変、肝発癌、糖尿病、心血管イベントの危険因子であるが、非常にありふれた病態であり、単

純性脂肪肝も含めた全てのNAFLD患者にこれら疾患のスクリーニングを行うのは、医療経済的観点から好ましくないと考えられる。糖尿病、心血管イベントについては、検診でのメタボリックシンドロームの拾い上げから、生活習慣の改善を主体とした予防が中心になると思われる。肝発癌に関しては、Whiteらが行ったシステマティックレビューにおいて、NAFLD患者において肝硬変のみが唯一の考慮すべき危険因子であった¹⁰⁾。一般に、肝細胞癌サーベイランスの対象は推定肝発癌率が年率1%以上の集団とされる。この基準からは、burn-out NASHを含む肝硬変患者のみが対象となる。肝硬変患者の拾

い上げには、肝線維化マーカーやFibroScanによる肝弾性値測定が望ましいが、コストの観点からは、安価な血小板15万以下を1つの目安として推奨したい⁹⁾。肝癌サーベイランスの方法としては、「肝癌診療ガイドライン」（日本肝臓学会）に基づき、半年ごとの腹部超音波検査と腫瘍マーカー測定が推奨される。

おわりに

NAFLD/NASHは、早くは学童期、遅くとも中年までには罹患し、30年以上の経過を経て合併症を起こす疾患である。我々の検討でも肝発癌

時の平均年齢は約70歳であった。このため、10年に及ぶ観察研究でも病態の全体像を俯瞰できているとはいいがたい。NAFLD患者の長期予後改善のために現時点でできることとして、一次予防の観点からは若年患者の拾い上げと生活習慣の改善が第一であり、二次予防の観点からは中高年患者を対象とした線維化進展例の拾い上げと疾患の早期発見のためのサーベイランスが重要であると思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Tateishi R, et al : Clinical characteristics, treatment, and prognosis of non-B, non-C hepatocellular carcinoma : a large retrospective multicenter cohort study. *J Gastroenterol* 50 : 350-360, 2015.
- 2) Matteoni CA, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999.
- 3) Adams LA, et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129 : 113-121, 2005.
- 4) Haring R, et al : Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology* 50 : 1403-1411, 2009.
- 5) Lazo M, et al : Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults : prospective cohort study. *BMJ* 343 : d6891, 2011.
- 6) Musso G, et al : Meta-analysis : natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 43 : 617-649, 2011.
- 7) Yatsuji S, et al : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 24 : 248-254, 2009.
- 8) Ascha MS, et al : The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51 : 1972-1978, 2010.
- 9) Kawamura Y, et al : Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 107 : 253-261, 2012.
- 10) White DL, et al : Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 10 : 1342-1359, 2012.