

追補内容のお知らせ

『NAFLD/NASH 診療ガイドライン』（2020年11月）

●書籍刊行後、とくに①新薬の登場、②保険適用の変更、③重要な新規エビデンスの発表等により書籍の記載内容に追補が必要と考えられる部分について作成委員会において検討を行い、ここにその内容をお知らせします。

●ガイドラインの出版においては、作成時点でのエビデンスに基づき慎重かつ厳密に作成を行っていますが、出版後の薬剤動向や新規エビデンスの発表により、その記載内容が実臨床と一致しなくなる場合もあります。また、ガイドラインの内容は、一般論として臨床現場の意思決定を支援するものであることを理解の上、活用ください。

●赤字が追補内容です。

[最終更新日：2023年9月29日]

NAFLD の概念・定義

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease：NAFLD）は、主にメタボリックシンドロームに関連する諸因子とともに、組織診断あるいは画像診断にて脂肪肝を認めた病態である。アルコール性肝障害、ウイルス性肝疾患、薬物性肝障害など他の肝疾患は除外する。

NAFLD は、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver：NAFL、以前の単純性脂肪肝）と進行性で肝硬変や肝臓の発症母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis：NASH）に分類される。

1. 肝臓の脂肪沈着は、組織学的に 5%以上を有意とする。
2. NASH は、病理診断による脂肪変性、炎症、肝細胞傷害（風船様変性）が特徴である。
3. NAFL と NASH は、相互移行がある。NAFL の一部は、進行速度は遅いが線維化が進行することもある。
4. 飲酒の上限はエタノール換算男性 30g/日、女性 20g/日が基準である。
5. 薬物に起因する脂肪性肝疾患は、基本的に薬物性肝障害として取り扱う。
6. いわゆる小滴性脂肪変性を呈するライ症候群、急性妊娠性脂肪肝などは、NAFLD から除外する。
7. NASH 肝硬変のなかに、進行とともに脂肪変性や風船様変性などの NASH の特徴が消失し、burned-out NASH を呈するものもある。

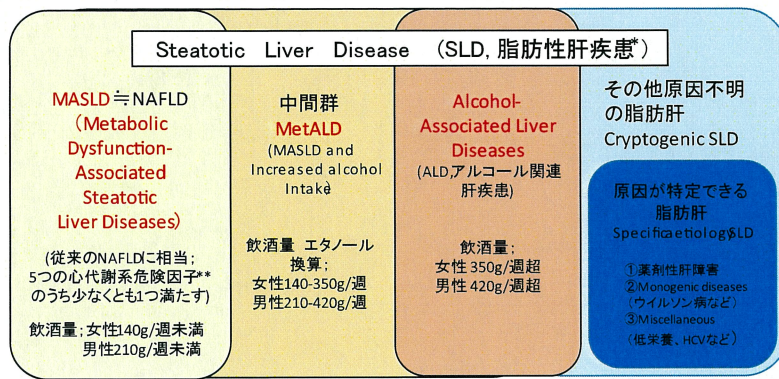
* 生命予後に最も関連する病理所見は、肝線維化であり、線維化の程度に応じて経過観察方法・治療法を考慮すべきである。

NAFLD/NASH の定義、脂肪性肝疾患の分類に関して 2023 年、米国肝臓学会、欧州肝臓学会、ラテンアメリカ肝臓学会が中心となり NAFLD Nomenclature consensus group から新たな分類・定義が提唱された¹⁻³⁾。我が国での呼称については、今後慎重に議論されることとなるが、欧米での発表について速やかにガイドライン追補版を発することとした。

この報告では“nonalcoholic”や“fatty”という言葉が誤解をまねき不適切であり、名称変更が現在世界的に議論されているとされた。まず大きく様々な病因の脂肪性肝疾患を包括する名称として steatotic liver disease (SLD) という疾患概念が提唱され、これは病態・原因により 5 つに分類された。NAFLD とほぼ同等な脂肪肝としては metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) が提案された。MASLD の診断基準は、除外診断でなく 5 つの心代謝系危険因子 (BMI またはウエスト径、血糖または HbA1C、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール) のうち少なくとも 1 つ異常値を満たす脂肪肝とされた。純粋な MASLD 以外の新しいカテゴリーとして、いわゆる中間飲酒群 < 1 週間あたりのアル

コール摂取量が多い MASLD 患者（女性では 140～350g/週、男性では 210～420g/週）> を表す MetALD が選択された。その他、アルコール関連肝疾患（ALD）、原因が特定できる脂肪肝、その他原因不明の脂肪肝の 5 つに分類された（図 1）。一方 NASH は、病態病理学な概念（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis : MASH）として重要であるが、肝細胞風船様変性を含めた定義に関しては再検討が必要である。

図 1 脂肪性肝疾患*の新たな分類提案



文献1)2)3)を参考に作成

* 正式な日本語の呼称は未定

**BMIまたはウエスト径、血糖またはHbA1c、血圧、中性脂肪、HDLコレステロールから構成されるが、日本人独自の閾値設定は今後の検討が必要

文献

- 1) Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023; doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
- 2) Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Ann Hepatol. 2023; doi: 10.1016/j.aohep.2023.101133
- 3) Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. Hepatology. 2023; doi: 10.1097/HEP.0000000000000520

CQ 3-2

NAFLD/NASH 患者における肝脂肪量の画像診断は有用か？

推奨

●NAFLD のスクリーニング法としては超音波 B モードを推奨する。超音波減衰法検査または MRI による脂肪定量が可能な場合においてはその使用は有用である。

【推奨の強さ：強（合意率 100%），エビデンスレベル：A】

解説

肝脂肪量そのものは肝線維化に比し NAFLD/NASH の予後への影響は少ないが、健常者に比べ肝脂肪化を有する患者は動脈硬化疾患などが多いことが知られている¹⁾。NAFLD の存在診断は主に腹部超音波 B モードで行われており、2014 年の「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014」でも診療における有用性が述べられている。一方で腹部超音波は客観的定量性には乏しく、腹部超音波 B モードから得られる脂肪肝の所見をスコア化し、スコアの合計点数を評価することで脂肪肝の程度を評価する方法も報告されている²⁾。超音波減衰法検査は、超音波の減衰量を非侵襲的に計測し肝臓の脂肪量を評価する検査法であり、CAP(controlled attenuation parameter)法、ATT(attenuation coefficient)法、ATI(attenuation imaging)法、UGAP(Ultrasound-guided attenuation parameter)法などがあり、いずれも脂肪量を定量可能と報告される^{3~7)}。2022 年 4 月より超音波減衰法による肝脂肪化定量が保険収載されたが、現在(2023 年 9 月)保険収載されているのは CAP 法のみである。一方、MRI による肝脂肪定量はこれまで MR spectroscopy (MRS) を用いて評価されてきた⁸⁾。MRS は肝脂肪量を正確に反映できるが、その測定法はやや煩雑であった。近年 MRI の技術革新に伴い、専用ソフトウェアの導入 (IDEAL-IQ など) により MRS を用いなくても proton density fat fraction (PDFF) により肝脂肪量の定量が測定可能となっている (肝脂肪測定による診療報酬点数の加算はない)。MRS と MRI-PDFF はほぼ同等の肝脂肪量の診断能を有していることが報告されており⁹⁾、今後は簡便な MRI-PDFF を用いた肝脂肪定量が主流となると考えられる。また、NAFLD 患者において MRI-PDFF は CAP に比し肝脂肪量の診断能に優れていることが報告されている (PDFF ; S0 vs. S1-3, カットオフ値 5.2%, AUC 0.96, S0-1 vs. S2-3, カットオフ値 11.3%, AUC 0.90, S0-2 vs. S3, カットオフ値 17.1, AUC 0.79)^{10,11)}。しかしながら、MRI は CAP に比し施行可能施設が少ないこと、MRI 独自の禁忌があること、VCATE よりも侵襲がやや高いこと、コストが高いなどの欠点もあり、2 つのモダリティの使い分けが必要である。当然ながらこれらのモダリティは肝生検に比し低侵襲的かつ低コストであることから費用対効果を考慮しても NAFLD 診療で有用であることは間違いない。しかしながら、この 2 つのモダリティを有していない施設が多く、AASLD や EASL のガイドラインでも NAFLD の診断においては腹部超音波 B モードを推奨している^{8,12,13)}。本 CQ における結論としては、「肝脂肪量のスクリーニング法としては超音波 B モードを推奨する。超音波減衰法または MRI による脂肪定量が可能な場合においてはその使用は有用である」とする。

文献

- 1) Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-40
- 2) Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 2708-15 (横断)

- 3) Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017; 66: 1022-30 (メタ)
- 4) Koizumi Y, Hirooka M, Tamaki N, et al. New diagnostic technique to evaluate hepatic steatosis using the attenuation coefficient on ultrasound B mode. *PLoS One*. 2019 doi:10.1371/journal.pone.0221548 A
- 5) Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, et al. Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatol Res*. 2018; 48:821-28.
- 6) Tada T, Kumada T, Toyoda H, Nakamura S, Shibata Y, Yasuda S, Watanuki Y, Tsujii K, Fukuda N, Fujioka M, Takeshima K, Niwa F, Ogawa S, Hashinokuchi S, Kataoka S, Ichikawa H, Iijima H. Attenuation imaging based on ultrasound technology for assessment of hepatic steatosis: A comparison with magnetic resonance imaging-determined proton density fat fraction. *Hepatol Res*. 2020;50:1319-27.
- 7) Imajo K, Toyoda H, Yasuda S, et al. Utility of Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Grading Steatosis With Reference to MRI-PDFF in a Large Cohort. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20:2533-41.
- 8) Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, et al. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011; 34: 729-49 (横断)
- 9) Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology* 2015; 62: 1444-55 (横断)
- 10) Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017; 152: 598-607 (横断)
- 11) Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016; 150: 626-37 (横断)
- 12) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)
- 13) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-57 (ガイドライン)

CQ 3-3

NAFLD/NASH患者の肝線維化進行度の評価に血液学的バイオマーカーおよびスコアリングシステムは有用か？

推奨

●NAFLD/NASH患者の肝線維化進行度の評価に血液学的バイオマーカーやスコアリングシステムは有用であり、それらを用いて線維化進展症例の予測や肝生検の適応症例の絞り込みを行うことを推奨する。特にスコアリングシステムのFIB-4 indexとNFSは日常臨床で測定可能な因子を組み合わせており、線維化進行症例の診断能も高い。

【推奨の強さ：強（合意率100%）、エビデンスレベル：A】

解説

NAFLD/NASHの予後には肝線維化ステージが最も関与するため、肝線維化ステージ診断は重要である¹⁾。しかし、全症例にエラストグラフィや肝生検を行うことは不可能であり、血液学的検査を用いたバイオマーカーやスコアリングシステムを活用する必要がある。

肝線維化マーカーに関してこれまで血小板、ヒアルロン酸、IV型コラーゲン7Sが有用とされてきた。近年、日本ではMac-2結合蛋白糖鎖修飾異性体(M2BPGi)²⁾、オートタキシン³⁾など新規マーカーが保険適用となり、それぞれNAFLDの線維化進行度の評価への有用性が報告されている。高度線維化(肝線維化ステージ3~4)を有するNAFLD患者の診断能はM2BPGiがAUROC 0.876、オートタキシンがAUROC 0.75であった。また、欧州ではneo-epitopeマーカーのPRO-C3(III型コラーゲン形成マーカー)が開発され、その有用性が期待されている⁴⁾。

線維化進行度の評価をするスコアリングシステムのなかでNAFLD診療においてはFibrosis-4(FIB-4) index、NAFLD fibrosis score(NFS)、AST to platelets ratio index(APRI)、BARD scoreの報告が多い(FIB-4、NFSの詳細はCQ 3-1の表1参照)。64の論文、13,046人を解析したメタアナリシスの結果、高度線維化を有するNAFLD患者の診断能はFIB-4 index、NFSがAUROC 0.84でありAPRIの0.77、BARD scoreの0.76と比べ高値であった⁵⁾。そのためEASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines およびAASLD Practice Guidanceにおいても、高度肝線維化症例の診断にFIB-4 indexおよびNFSの使用を推奨している^{6,7)}。FIB-4 indexはAST、ALT、血小板数、年齢で計算できるため一般診療で評価可能であり、**カットオフ値を低閾値1.30未満、中間域1.30~2.67、高閾値2.67以上と設定する報告が多い。わが国の報告では低閾値(FIB-4 1.45未満と設定)の場合に高度線維化診断の陰性的中率は99%であった⁸⁾。**FIB-4 indexは計算式に年齢の因子が含まれるため年齢に応じて診断率が変換ることが報告されている^{9,10)}。NFSは年齢、BMI、高血糖、血小板数、アルブミン、AST/ALT比で計算され、カットオフ値は低値(<-1.455)、中間値(-1.455~0.676)、高値(>0.676)と設定される。NAFLD症例におけるFIB-4 indexやNFSの高値は全身の発癌と関連があると報告があり¹¹⁾、スコアリングシステムは今後も様々な用途が期待される。その他、日本ではIV型コラーゲン7SとASTを併用したType IV collagen 7S and AST(CA) index fibrosis¹²⁾、欧米ではFibroTest[®]、Fibrometer、Enhanced liver fibrosis(ELF)テスト(ヒアルロン酸、tissue inhibitor of metalloproteinase 1[TIMP-1]、N-terminal procollagen III peptide[PIIINP]で計算)などの有用性が期待されている^{6,7)}。**ELFテストは2023年のアメリカ肝臓学会ガイドンスでもNAFLDの肝線維化診断のための非侵襲的診断法として推奨されている¹³⁾。日本国内での大規模試験の結果、ELFテストがNAFLDの線維化進展予測に有用であることが確認された¹⁴⁾。ELFテストは日本でも薬事承認された(2023年9月現在)。本邦より、FIB-4 index 2.67未満のNAFLD患**

者でサイトケラチン 18 断片 (CK-18 fragment) を用いていることで NASH 診断に有用 [カットオフ 260 U/L, AUROC 0.77 (95% CI: 0.69-0.84)] と報告され¹⁵⁾, 現在保険収載へ向け申請中である。

バイオマーカーやスコアリングシステムは施設を伴わず施行可能であり, 線維化進行度の評価, 肝生検の適応症例の絞り込みに有用である。

文献

- 1) Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2015; 149: 389-397.e310 (コホート)
- 2) Abe M, Miyake T, Kuno A, et al. Association between Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 776-784 (横断)
- 3) Fujimori N, Umemura T, Kimura T, et al. Serum autotaxin levels are correlated with hepatic fibrosis and ballooning in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 1239-1249 (横断)
- 4) Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, et al. ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology* 2019; 69: 1075-1086 (横断) [検索期間外文献]
- 5) Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology* 2017; 66: 1486-1501 (メタ)
- 6) European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402 (ガイドライン)
- 7) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328-357 (ガイドライン)
- 8) Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 2 (横断)
- 9) Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol* 2018; 53: 1216-1224 (横断)
- 10) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 740-751 (横断)
- 11) Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. *J Hepatol* 2018; 68: 140-146 (コホート)
- 12) Okanoue T, Ebise H, Kai T, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *J Gastroenterol* 2018; 53: 129-139 (横断)

- 13) Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al., AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77:1797-1835 (ガイドランス)
- 14) Seko Y, Takahashi H, Toyoda H, et al., Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test for nonalcoholic steatohepatitis-related fibrosis: Multicenter study. *Hepatol Res*. 2023;53:312-321 (横断)
- 15) Tada T, Saibara T, Ono M, et al. Predictive value of cytokeratin-18 fragment levels for diagnosing steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:1451-8