

脂肪肝(セミナー) The Lancet, Nov.2, 2024

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 2024.11

付けたり:酒飲みの医師、ギリシャのデルフォイ、小川国夫、オイディプス王、鷗外の飲酒、警告文、ファウスト、内田百閒、徒然草の酒の害、石清水八幡宮

Steatotic liver disease(Seminar)

著者:

- Mads Israelsen PhD, Prof. Aleksander Krag
Centre for Liver Research and Department of Gastroenterology and Hepatology,
Odense University Hospital, Denmark
- Sven Francque
Department of Gastroenterology and Hepatology, Antwerp University Hospital, Belgium
- Emmanuel A Tsochatzis,
UCL Institute for Liver and Digestive Health, Royal Free Hospital, University College of London, UK

The Lancet, Nov.2,2024 に脂肪肝のセミナーがありました。

著者はデンマーク、ベルギー、英国の医師達です。最重要点は下記 11 点です。

- ① アルコール性肝疾患患者で心血管代謝リスク因子(肥満、糖尿)がないのはわずか 0.08% !
- ② 脂肪肝はアルコールと代謝(肥満,DM)に依るがアルコール量で MASLD→MetALD→ALD に分類。
- ③ MASLD はビール男<750ml,女<500ml, ALD は男>1.5L,女>1L, MetALD は両者の中間。
- ④ 脂肪肝患者は嘘をつき 58%はアルコール量を過小申告、脂肪肝の誤分類につながる。
- ⑤ まず FIB-4 計算,<1.3 は低リスク,>2.67 は肝硬変。精査は elastography,MRI,生検。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

- ⑥ 脂肪肝<20%でエコーで見逃す。MRI がゴールドスタンダード。エコーで RTE、SWE も有用。
- ⑦ AST/ALT>2 ならほぼ確実にアルコール性。ただし両者<500。MCV↑(骨髄毒性)多い。
- ⑧ 遺伝子1塩基多型(PNPLA3 等)があると脂肪肝、線維化、肝硬変起こりやすい。
- ⑨ Resmetirom(甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬)で脂肪肝寛解 25-30%で FDA2024 承認 !
- ⑩ 線維化改善に減量 7-10%必要。BMI>30 は GLP-1、BMI>35 は手術考慮。
- ⑪ うるさく言うだけでアルコール過飲は 46%→32%に減る。シアナミドは肝毒性あり勧めない。

この 1-2 年で脂肪肝に非常に大きなブレイクスルー(breakthrough)が二つ起こりました。

1 つは 2023 年に脂肪肝の分類が大きく変わり概念が非常にわかりやすくなりました。

2 つ目は甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬(thyroid hormone receptor- β agonist)の

「resmetirom(国内未)」の登場です。これは 2024 年 2 月に NEJM に掲載され脂肪肝寛解に大きな効果があることがわかり、はやくも 2024 年 3 月には FDA(米国 Food and Drug Administration)で承認されました。

今回、the Lancet で脂肪肝の総説が組まれたのはおそらく上記 2 つのためと思います。

The Lancet や NEJM は何か大きなブレイクスルーがあると必ず数か月後には総説を組んでくれます。

1. アルコール性肝疾患患者で心血管代謝リスク因子(肥満、糖尿)がないのはわずか 0.08% !

小生の知り合いの医師が肝硬変の患者に飲酒量を尋ねたところ、自分の方がよっぽど多かったとのことでした。研修医時代、彼が深夜、医師寮の風呂で泥酔していたところ、管理人のおばさんが発見して、てっきり土座衛門(溺死体)と思い込み、階段を這って上がってきて「〇〇先生が、〇〇先生が・・・」と他の医師のドアを叩いたことがありました。外科のオーベンが「〇〇、起きろ！」と頭をひっぱたいたところ、ようやく目を覚ました。

なんと世界人口の 33%に脂肪肝があり多くが酒を飲んでいてその 5-15%は危険なレベルとのことです。世界人口の半数以上はレギュラーにアルコールを摂取しており 15 歳以上の男性では 35.1%、10 億 3000 万人 (95%UI0.85-1.19)、女性 10.5%、3 億 1200 万人 (95%UI 1 億 9900 万人-4 億 3200 万人) が危険レベルの飲酒を行っています。

EU や米国では、アルコール消費に加えて、心血管代謝リスク因子 (CMRFs、cardiometabolic risk factors)、すなわち 2 型糖尿病、肥満などの相乗が肝硬変の主因であり、アジアも同様に、B 型肝炎、C 型肝炎は減少しています。

肝硬変は世界の死因の 11 位ですが「EU と米国では脂肪肝が肝硬変の主因」なのです。その多くが CMRFs (cardiometabolic risk factors) によると思われます。なお飲酒量を尋ねられた場合 58%の人は過小申告すると言われ、従って過量摂取者の 12-30%は ALD (alcoholic liver disease) に分類されていません。

本日のこの総説によると、アルコール過飲者のほとんどは心血管代謝リスク因子 (CMRFs : cardiometabolic risk factors) があります。

MHANES cohort によると「アルコール性肝疾患患者で CMRFs がないのは、なんとわずか 0.08% (95%CI 0.04-0.22)」でした。すなわち ALD 患者で CMRFs のない者はごく稀だと言うのです。ということは純粋の ALD なんて分類はほとんど不要ということです。

WHO によると世界の 18 歳以上の 43%は過体重 overweight(BMI>24kg/m²)であり 16%は肥満 (obesity, BMI>30kg/m²) です。へーと思ったのは、BMI>24 が過体重(overweight)で、>30 を肥満(obesity)と言うのですね。

2021 年に 5 億 2900 万人 (95%uncertainty interval (UI)5 億-5 億 6400 万) が糖尿病であり、糖尿病の世界の年齢標準化罹患率は 6.1% (95%UI 5.8-6.5) だそうです。

まとめますとアルコール性肝疾患患者で心血管代謝リスク因子がないのはわずか 0.08%です !

2. 脂肪肝はアルコールと代謝(肥満,DM)に依るがアルコール量で MASLD→MetALD→ALD に分類。

従来の脂肪肝の分類は次のようなものでした。

● 非アルコール性脂肪肝疾患、NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease)

この亜型(subtype)として非アルコール性脂肪性肝炎つまり NASH(non-alcoholic steatohepatitis)があります。NASH は単なる脂肪肝(fatty liver)でなく炎症(-itis)のある脂肪肝炎です。

●アルコール性肝疾患、ALD(alcoholic related liver disease)

●稀な原因の脂肪肝、rare causes of liver steatosis:薬剤などによるもの

小生、今までどうも脂肪肝がよくわかりませんでした。

従来 NAFLD(non-alcoholic fatty liver disease)と ALD(Alcoholic Liver Disease)は別の病態と考えられていましたが実際の臨床では重複しています。

アルコール性脂肪肝も非アルコール性脂肪肝(糖尿病、肥満による)も病的には全く同じで区別がつきません。それならなぜ dichotomy(二項対立)で区別しなければならないのかが、小生ずっとわからなかったのです。

2023 年に Delphi 法で多学会による脂肪肝のあらたな分類が提唱されました。

下記の論文です。

●Rinella ME,et al, A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol, 2023; 79: 1542-56

Delphi(デルファイ)法とは複数の専門家に意見を求めてその回答を集約し、共通点、相違点を分析し再度専門家にその結果を送付して、意見の一致を図るという手法でギリシャのデルフォイの神託から来ています。

小生、21 歳の学生の時、1 年間リンガフォンで現代ギリシャ語を勉強して夏休みに 2 週間ギリシャを旅行しました。アテネからスニオン岬やマラソンを見た後、ペロポネソス半島をミケーネ、アルゴス、ナフプリオン、エピタウロス、スパルタ、ピロス、オリンピアとバスで周りました。ナフプリオンは小川国夫の小説「アポロンの島」の舞台です。研修医の頃、静岡の飲み屋で女主人に「あなたたち、小川国夫が来てるわよ」と言われてお会いしたことがありました。その時、アポロンの島を読んでナフプリオンを訪ねたことを言ったところ、とても嬉しそうでした。

小川国夫は東大文学部在学中にパリ、ソルボンヌ大学に留学し 1955 年、単車でイタリア経由ギリシャに向かいます。途中ミラノ大聖堂でイタリア人に話しかけられます。昔、日経新聞で読んだのですが、小川国夫の息子さんが父の旅行を再体験してみたいと同じルートを単車で辿ったところ、ミラノ大聖堂であるイタリア人に話しかけられます。事情を話したところ「数十年前に同じように単車でギリシャへ旅行する日本人青年にここで会った」と言うのです。どうも同じイタリア人だったようです。

小生、パトレから船でギリシャ本土に渡りデルフォイに行きました。パルナッソス山の中腹にデルフォイ神殿はあり山の上からの、眼下の谷の景色は神秘的な絶景でした。

古来、神殿の入り口に Γ ν ᾠ θ ι σ ε α υ τ ό ν (グノースイ セアウトン、汝自身を知れ)と書かれていると聞いたのですがどこにあるのかわかりませんでした。

悲劇オイディプス王のアポロンの神託もここで下されます。

「父を殺し母と交わる(これからオイディプス・コンプレックスという言葉ができた)」というアポロンの神託を避けようとするほど、却ってアポロンの神託は確実に遂げられていくのです。そして神慮が全て遂げられたことを愕然としてオイディプスが知る時、母は自殺しオイディプスは我が眼を我が手でくり抜き、かくて呪われた子供たちと放浪の旅を始めるのです。子供たちも悲劇アンティゴネーで悲惨な最期を遂げます。

脂肪肝は fatty liver でなく steatotic liver disease と言うことになりました。

形容詞 fatty(太った)は国によっては stigma(汚名、差別)につながる事情もあり、2023 年に脂肪肝は極力 fatty でなく steatosis とすることが提唱されました。ギリシャ語の「σ τ έ α ρ (stéar)」は脂肪を意味します。丁度、精神分裂病が統合失調症になったようなものです。

脂肪肝は大きな傘の概念(umbrella term)です。

脂肪肝は主として「アルコール」と「代謝(肥満と糖尿病)」によります。

脂肪肝(steatotic liver disease)は次の4つを包含します。これは多くの関係者(multi-stakeholder)の 2023 年のコンセンサスによるもので 75 学会が合意しています。

【脂肪肝を 4 つに分ける。2023 年】

なお下記で CMRFs(cardiometabolic risk factors)とは肥満、2 型糖尿病のことです。

●1) 代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、MASLD(metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease)、最低 1 つの CMRF(cardiometabolic risk factors)+アルコール消費女 20g、男 30g/日以下
アルコール 20g はビール 500ml、30g はビール 750ml(後述)。

●2) 代謝機能障害アルコール関連肝疾患(MetALD)Metabolic and alcohol-related liver disease
最低1つの CMRF+アルコール消費女 20-50g/日、男 30-60g/日
これは新たな分類で MASLD と ALD の間のものを言います。

●3) アルコール関連肝疾患、ALD(alcohol-related liver disease)
最低1つの CMRF+アルコール消費女 >50g/日、男 >60g/日
ビールで女1L、男性 1.5L。

なお、脂肪肝で CMRFs が無くてアルコール女 20g(ビール 500ml)、男 30g(ビール 750ml)以上は ALD とします。

●4) 稀な原因による脂肪肝、Rare cause of liver steatosis:薬剤など
脂肪肝を起こす薬剤はステロイド、amoxicillin-clavulanate(オーグメンチン)、tetracycline,NSAIDs,メトホルミン,避妊薬, methotrexate, tamoxifen(ノルバデックス、抗エストロゲン), amiodarone(アンカロン), SSRI(レキサプロ、ジェイゾロフト、パキシル、デプロメール),アムホテリシン B など。

小生、今日の治療薬(南江堂)で SSRI の副作用を調べましたが肝障害とはあるけど脂肪肝とは書いてありませんでした。

つまり原因が何であれ脂肪肝(steatotic liver disease)があることが出発点であり、これは全体を包含する傘の概念(umbrella term)です。

そして脂肪肝は肥満、糖尿病が前提にあることは当たり前で、その上で酒をどのくらい喰らっているかで MASLD、MetALD、ALD の 3 つに分けるのです。

「脂肪肝はアルコール消費増加につれて MASLD→MetALD→ALD の順に予後は悪化しハザード比(hazard ratio)は脂肪肝のない患者に比してそれぞれ、5, 8, 10 に上昇」します。
前向きコホート(prospective study)で 1,773 人の MASLD 患者での肝臓関連イベントは F3(線維化)で 0.99/100 人/年、F4 で 2.69/100 人/年でした。

一方、ALD の 462 人の前向きコホートで中央値 18 カ月で 18%が肝臓関連イベントを起こしました。
MetALD の場合はおそらく MASLD と ALD の中間あたりの値になると思われますが十分なデータがありません。

まとめますと、脂肪肝はアルコールと代謝(肥満,DM)に依りますがアルコール量により MASLD→MetAD→ALD に分類します。

3. MASLD はビール男<750ml,女<500ml, ALD は男>1.5L,女>1L, MetALD は両者の中間。

森鷗外の独逸日記によると鷗外は明治 17 年から 21 年(22 歳から 26 歳)までドイツに留学しました。
鷗外にはビールは 1.5L が限界でしたが、同僚はなんと 12L 位飲み「其量驚く可し」と『独逸日記』
に書いています。文京区の森鷗外記念館には鷗外が 24 歳の誕生日に
上司ヴィルヘルム・ロートが プレゼントしたビールジョッキが展示されています。

小生、家内と東ドイツのライブチヒ、Auerbachs Keller(アウエルバッハス・ケラー)というビアホールを訪ねました。
ここはゲーテのファウストの中に「ライブチヒなるアウエルバッハの穴倉」として出てくる舞台です。
森鷗外も井上とここを訪れており、明治 19 年(1886)1 月の独逸日記に「ギョオテのファウスト Faust
を訳するに漢詩体を以てせば如何かと語りあひ・・・」とあります。
140 年前確かに森鷗外もここを訪れたのです。給仕の Fräulein(フロイライン,女性)に「森鷗外の・・・」
と言いかけたらすぐ鷗外、井上、メフィストフェレスの壁画のあるテーブルに案内してくれました。
ビールと白いアスパラガスが最高でした。

ゲーテはドイツ語で Goethe と書きますが「ö」は「オ」の口をして「エ」と発音しますから
日本語で表せません。「ギョエテとは俺のことかとゲーテ言い」という川柳があります。

アルコール女 20g、男 30g と言われてもさっぱりわかりません。

適量飲酒のアルコール量の女性 20g/日、男性 30g/日とは次のような量です。

なおアルコール 20g をアルコール 1 単位と言います。

【適量飲酒の上限、アルコール量男性 30g/日、女性 20g/日】

- ・ビール 男 750ml、女 500ml
- ・日本酒 男 1.5 合(270ml)、女 1 合(180ml)
- ・焼酎 男 0.9 合(165ml)、女 0.6 合(110ml)
- ・ウイスキー 男 90ml、女 60ml
- ・ワイン 男 270ml、女 180ml
- ・チューハイ 男 750ml、女 500ml (ビールと同じですね)

「適量飲酒のアルコール女 20g、男 30g はビールか日本酒で覚えると簡単です。女は 500ml 缶 1 本、男は 1.5 本」です。大瓶は 633ml、中瓶は 500ml です。

日本酒は女 1 合、男 1.5 合が適量飲酒です。

皆様、胸に手を当てて、上記の表をよーく御覧(ごろう)じろ。警告文として居間に貼っておくとよいと思います。

警告文と言えば以前、某医大のトイレに入ったところ、「1歩前進して用を足すこと。医局長」と書いてあり、その下にボールペンで「俺はそんなこと言ってないけど、皆守ってね」と書いてありました。

ファウストはゲーテが 83 歳で亡くなる最晩年に書かれた作品です。

ファウスト博士が「ああもし『時間よ止まれ、お前は美しい』と言える瞬間があったなら自分は死んでもいい」と独り言を言います。すると突然悪魔メフィストフェレスが現れ「よし、わかった、そういう瞬間を経験させてあげよう。しかしその時はお前の命は頂く」と取引します。そしてあらゆる快楽を経験させ、このライブチビのビアホールにも来るのです。

ゲーテは 74 歳の時 17 歳の少女に求婚しました。小生、エロ爺のゲーテのことだからきっと恋愛の最中に「時間よとまれ、お前は美しい」と言うのだらうと確信していたのですが、
豈(あに)図らんや、人々のための干拓事業の最中に「時間よとまれ、お前は美しい！
Verweile doch, du bist so schön! 、フェアヴァイレ トッホ、トゥビストゥ ゴーシェン」と言うのです。

ゲーテは史上、最も知能指数が高かったと言われます。彼が人生の最期に辿りついた結論は「人の為に尽くす要素がないと人生は充実しない」という事です。

「楽しい自分だけの趣味の世界に生きたとしても、それは最終的に充実した人生にはならないよ」というのです。医師は一生懸命勉強して治療すれば必ず患者さんから感謝されますし、自己実現が可能な素晴らしい職業だと思います。

まとめますと MASLD はビール男<750ml、女<500ml、ALD は男>1.5L、女>1L、MetALD は両者の中間です。

4. 脂肪肝患者は嘘をつき 58%はアルコール量を過小申告、脂肪肝の誤分類につながる。

小生、内田百閒(ひゃっけん)の随筆が大好きです。百閒は岡山市の後楽園のすぐ近く、酒造りの家の生まれで岡山第六高校（現朝日高校）卒後、東京帝大で独逸(ドイツ)文学を専攻、漱石の門弟となりました。酒豪で東京大空襲の時も一升瓶を提げて逍遙として避難しています。終戦後、二畳位の小屋で妻と二人暮らしの時さえ酒の調達を最優先しています。百鬼園戦後日記を読むと出版社から原稿料を前借りして酒代に充てています。

内田百閒は黒沢明監督の映画「まあだだよ」の主人公です。戦前、法政大学や陸軍士官学校のドイツ語教授でした。ドイツ語教授とは言っても会話は苦手でドイツ大使館に交渉に行ったときも、うっかりドイツ語教師であることが露見すると面倒だと思いドイツ語が解らぬふりをして通訳を依頼しました。しかし通訳が勘違いして間違ったことをドイツ語で伝えだしたため、あわてて「いえ、そうではありません。」と言ってしまい、しまったと気がついた時には、通訳もドイツ人も自分の顔をみて変な表情をしていたとのことでした。

士官学校では自分のことは「教官」、生徒のことは「何々候補生」、または「お前」と言ったのだそうです。ドイツ語の時間にコレラの話をしていたところ不意に語学の主任教官が入ってきて、後で「僕」と言わぬよう注意されました。

コレラの話をしていたのを謝ったところ「他の事を話されることは生徒の常識を涵養する助けともなるから至極結構です」と言われました。百閒曰く「私が話していたのはコレラのお弔いの途中、焼場にかかる前に綱が切れて 棺桶が割れた拍子に仏が尻餅をついて生き返り白い着物のまま歩き出したという常識涵養上の好適例であった。」とのことでした。

小生、学生の時、intensive をインテンシーベとドイツ語読みする老教授がいました。

米国へ出張すると言うのでこの先生の英語通じるのだろうかと心配しておりました。

竹下登首相は戦後、中学校の英語代用教員でした。

訪米して英語で講演したのですが、米国人が「日本語って英語に似ているんだね」と話していたそうです。英語でなく日本語の講演と思われたようです。

アルコール消費量は脂肪肝の分類にとくに重要 (paramount importance) です。

しかし患者は過小申告 (under-reported) することが多く誤分類につながるというのです。

興味深かったのは、慢性肝疾患患者 279 人のうち 161 人 (57.7%) は phosphatidylethanol レベルの結果からは過小申告をしていました。

Phosphahtidylethanol はアルコール消費の直接のバイオマーカーでエタノールが代謝されると飲酒後 4 週に亘り検出されます。SRL 社と BML 社で調べてみましたが、この項目はありませんでした。

アルコール消費量のバイオマーカーとして phosphatidylethanol や carbohydrate deficient transferrin (CDT)が有用だそうです。

またスウェーデンの 15,107 人の MASLD 患者のうち 2,630 人(17.4%)は後にアルコール関連と診断されました。これらの患者は MASLD 単独患者と比べ常に予後が悪かったとのこと。

まとめますと脂肪肝患者は嘘をつき 58%はアルコール量を過小申告、脂肪肝の誤分類につながります。

5. まず FIB-4 計算, <1.3 は低リスク, >2.67 は肝硬変。精査は elastography, MRI, 生検。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

吉田兼好の「徒然草」175 段は酒の害の特集です。

「ひきとどめて、すすろに(漫然と)飲ませつれば、うるはしき人も、忽(たちまち)に狂人となりて痴(をこ)がましく、息災なる人も、目の前に大事の病者となりて、前後も知らず倒れ伏す。・・明くる日まで頭痛く物食はず、呻吟(によ)ひ臥し、生を隔てたるやうにして昨日の事覚えず」と二日酔いの様子を詳細正確に描いています。

徒然草 87 段では「下部(下僕)に酒飲まする事は心すべきことなり」で京都宇治の下僕が僧の迎えに馬を連れていったところ僧が酒を振舞ったのです。僧は木幡(こばた、放火された京都アニメーションの近く)のあたりで兵士を引き連れた一行に出会い、この下僕が「日暮れたる山中に怪しきぞ、止まり候へ」と叫びいきなり刀を抜いたのです。

兵士達もみな刀を抜き、僧は仰天して「現(うつ)し心なく酔ひたる者に候ふ。まげて許し給はらん」と平謝りし兵士たちは嘲ります。

しかしこの下僕は逆上し「己れ酔ひたる事侍らず」とこの僧を斬りこの僧は重傷を負いました。酒で突然、人格変化どころか人格崩壊を起こす人がいるというのです。

そうは言いながらも兼好は「月の夜、雪の朝、花の本にても心のどかに物語し盃出だしたる、万の興を添ふるわざなり」と酒の楽しさも描いています。

脂肪肝だけで済んでいるうちはよいのですが、肝の炎症により肝臓で線維化(fibrosis)が起こると、これは脂肪肝での肝臓関連死の主予測因子となります。

つまり脂肪肝に線維化があるかないかが問題です。

脂肪肝の肉眼所見、病理組織像は下記サイトのようなものです。

[危険な脂肪肝 | 川崎医科大学 総合医療センター](#)

(脂肪肝の肉眼所見、病理組織像)

脂肪肝炎(steatohepatitis)は 3 つの組織学的特徴から診断します。

下記の炎症と肝細胞肥大は非侵襲的な診断可能であるが正確ではない。

- i) Steatosis(脂肪肝):肝細胞内に脂肪滴存在
- ii) 炎症:肝小葉(liver lobules)に炎症細胞存在
- iii) 肝細胞の肥大(ballooning)

プライマリケアでの線維化の最初のテストは Fibrosis 4 (FIB-4) が広く使われておりガイドラインで推奨されています。 FIB-4 はリスク層別化に用いる安価な交通信号(traffic light)です。変数に年齢、AST(GOT)、血小板数、ALT(GPT)の 4 つを用います。FIB-4 Index=(年齢×AST)/(血小板数×√ALT)です。

[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)

FIB-4<1.3 であることは肝線維化や肝疾患リスクが低リスクであることの高い感度、陰性的中率があります。 1.3 以上の場合は elstography や血清検査で the Enhanced Liver Fibrosis test を行えとのこと。1.3 以下が低値、1.3–2.67 が中間値、2.67 以上が高値です。

小生、健康診断の結果を FIB-4 で計算したところ、全て正常値なのに FIB-4 は、なんと 2.17 と出て、ギクッとしました。翌日からビールの半分以上をノンアルコールビールにしました。患者さんに FIB-4 を見せることは絶大な効果があるなあと実感しました。しかしどうしてノンアルコールビールってこんなにまずいんだろう。

成人の 30%に脂肪肝があり進行性の肝線維化を起こすのはその少数です。従って大部分の患者はプライマリケアの場で、メタボ治療やアルコール制限などで治療できます。

脂肪肝で線維化は今後のイベントの主な予測因子(predictor)です。従来、線維化は肝生検により下記のように分類します。F2 以上は肝関連疾患、死亡と関連します。

【肝臓線維化の分類】

- F0 (線維化なし、no fibrosis)
- F1(軽度線維化、mild)
- F2(中等度線維化、moderate)
- F3(重度線維化、severe)
- F4(肝硬変、cirrhosis)

面倒ですが the Enhanced Liver Fibrosis test は年齢、血清ヒアルロン酸、プロコラーゲン III アミノ酸ペプチド、組織メタプロテアーゼ阻害物質1を組み合わせたもので下記計算式です。

計算式 $ELF^{TM} = 2.278 + 0.851 \ln(C_{HA}) + 0.751 \ln(C_{PIIINP}) + 0.394 \ln(C_{TIMP1})$

9.8 が二次ケアのカットオフ値、11.3 以上は肝硬変と考えます。

エコーによる Elastography で 8kPa、12kPa は進行線維化の 90%の感度、特異度があります。

Baveno rule-of-5 は線維化の elastography 値が >5、>10、>15、>20Kpa を患者層別化に使用します。

非侵襲的検査ではっきりしなかった場合は肝生検が必要です。

ガイドラインでは脂肪肝と確定された患者では線維化を調べるよりもリスク因子(2型糖尿病、肥満、アルコール過飲)の確認へと移行しています。

徒然草といえば 52 段「仁和寺にある法師、年寄るまで石清水を拝まざりければ」があります。京都の南の石清水八幡宮を参拝したのにその下にある極楽寺(現在ない)、高良神社だけ拝んだだけで肝心の八幡宮に参拝せずに帰ってきました。「少しのことに先達(ガイド)は、あらまほしき事なり」という訳です。

小生、一体なぜ法師は間違えたのだろうと思い家族旅行で行ってみました。

石清水八幡宮の駅を降りるとすぐ近くに高良神社があります。

駅から東高野街道が真っすぐ男山の東端の麓に向かっていているため、これが参拝路には見えないのです。また山の上の八幡宮も木々に覆われて下から見えません。

そうか、だから法師は間違えたのかと納得しました。実際に現地を見ないとわからぬものだなあと思いました。これを見てから病棟からナースから異変の連絡がある時は必ず病棟に足を運んでおります。

まとめますと脂肪肝では、まず FIB-4 計算, <1.3 は低リスク, >2.67 は肝硬変。精査は elastography、MRI、生検です。

6. 脂肪肝<20%でエコーで見逃す。MRI がゴールド・スタンダード。エコーで RTE、SWE も有用。

脂肪肝はたいてい、偶然撮った腹部エコーで見つかることが多いのですが、腹部エコーは脂肪肝が 20%以下では見逃されることも多く、また術者依存性(operator dependent)です。

画像診断は MRI-proton density fat fraction(下記)が非侵襲的画像のゴールド・スタンダードですが専門施設でしかできず臨床トライアルで使われます。

[Example of proton density fat fraction liver maps in the same patient...](#) | [Download Scientific Diagram](#)

MRI-proton density fat fraction による脂肪肝の検出

fibroscan による controlled attenuation parameter(CAP)は脂肪肝評価の新たな選択肢です。

fibroscan は超音波で肝臓の硬さを非侵襲的に評価しますが CAP は肝臓の脂肪含有量を評価します。

この総説には書いてありませんが、エコーによる RTE(real-time tissue elastography)は富士フイルム(元、日立)による日本発の、世界で最初に実用化された超音波 elastography です。

RTE から LF index を計測して線維化を測定します。Kpa の単位ではありません。

また Shear Wave Elastography で肝硬度をカラーマッピングで表示できるようになりました。

これはプローブからプッシュパルスを送信して組織をひずませ、ひずんだ組織が元の位置に戻ろうとするとときにせん断波(shear wave)が発生します。

Shear Wave Elastography は、ある特定の 2 点それぞれにせん断波が到達する時間を検出し、到達時間差と 2 点間距離からせん断波の伝搬速度を計測するものです。
この速度を元に組織の硬さを色付け表示します。

まとめますと脂肪肝<20%の場合、エコーで見逃されます。脂肪肝診断は MRI がゴールドスタンダードですがどこでもできるわけではありません。エコーで日本発の RTE、SWE も有用です。

7. AST/ALT>2 ならほぼ確実にアルコール性。ただし両者<500。MCV↑(骨髄毒性)多い。

脂肪肝は前肝硬変になるまではたいてい無症状です。たまたま血液検査での異常か腹部エコーで指摘されます。

MASLD では患者はたいてい過体重(BMI>25)か肥満(BMI>30)であり、
メタボ症候群の 2 型糖尿病、高脂血症、高血圧を呈します。

肝硬変になると 70%は急性の肝不全(hepatic decompensation)で受診します。
右上腹部鈍痛や疲労感是非特異的ですが QOL に影響します。

肝硬変となればクモ状血管腫(spider naevi)、手掌紅斑(palmar erythema)、脾腫、
筋肉の痙攣を起こし肝硬変が非代償性となれば腹水、脳症、食道静脈瘤を起こします。
肝細胞癌は脂肪肝からの肝硬変でおこりますが、MASLD で肝硬変がなくても起こります。
また肝硬変が進行するにつれて脂肪肝(steatosis)、脂肪肝炎(steatohepatitis)の特徴は
消失します。従って進行性の線維化や肝硬変の場合、脂肪肝の存在は必須ではありません。

脂肪肝患者は「非」肝疾患関連の死亡率も高くなります。MASLD では心血管疾患が主死因
であり、次いで「非」肝臓関連癌です。線維化進行につれて心血管リスクも上昇します。
アルコールにより心血管疾患、癌、非内科的原因による死亡率は 20%増加します。
アルコール消費 100g/週毎に全死亡率は増加します。

脂肪肝の原因がアルコールの場合、AST(aspartate aminotransferase, GOT) >
ALT(alanine aminotransferase, GPT)です。下記は NEJM, Dec.29, 2022 のアルコール性肝炎総説です。

[conference_2023_05.pdf](#)

アルコール性肝炎(総説)NEJM, Dec.29, 2022

上記のアルコール性肝炎(総説)によると検査データは、他の肝疾患では普通 AST(GOT)<ALT(GPT)
ですが、アルコール関連肝疾患 (ALD)では AST(GOT) >ALT(GPT)でその比は普通 2 倍以上に
なります。AST は正常上限の 8 倍以内、ALT は正常上限の 5 倍以内が多いようです。
ただし両者とも 500 を超えることはほぼ決して(almost never)ありません。
ALT(GPT)が少ない理由はアルコールによる pyridoxal 5'-phosphate(ALT の cofactorVB6)欠乏
だそうです。

AST(GOT)/ALT(GPT)>1は MASLD でも時に見られますが、もし AST/ALT>2 であればアルコール関連肝疾患(ALD)以外ほぼ考えられないそうです。
生検で確認された 271 例で AST/ALT $\geq$ 2 の 90%以上が ALD であり、更に 3 以上なら 96%ALD です。

γ GPT はアルコール関連肝疾患(ALD)で高値のことが多く 123 例の ALD で全員が上限の 8-10 倍で 8 週禁酒しても高値でした。ただし γ GPT は ALD に特異的なわけではなく 胆道、脾疾患、barbiturates、phenytoin でも上昇します。

フェリチン高値でトランスフェリン飽和正常もよく見られます。
へーと思ったのは赤血球の MCV 高値は alcoholic liver disease を疑う特異度 85-90%だそうです。これはアルコールによる骨髓毒性により起こります。

まとめますと AST/ALT>2 ならほぼ確実にアルコール性肝炎です。ただし両者<500 であり 500 を超えることはほぼありません (almost never)。アルコール性肝炎 MCV 高値は多くアルコールによる骨髓毒性によります。

8. 遺伝子1塩基多型(PNPLA3 等)があると脂肪肝、線維化、肝硬変起こりやすい。

脂肪肝 (steatotic liver disease) では、いくつかの遺伝子 1 塩基多型 (genetic single nucleotide polymorphism) により肝硬変のリスクが高くなります。
遺伝子1塩基多型とは DNA の中で、A、T、C、G の中の一つの塩基が異なることを言います。

よく知られたものに PNPLA3 alleles でとりわけ rs738409 variant があります。
この alleles(同じ遺伝子座に存在する異なるバージョンの遺伝子)は世界人口の 20-25%が持ち人種によっては 10-75%に及びます。
PNPLA3 があると脂肪肝、線維化、肝硬変が起こりやすくなります。
PNPLA3 以外の遺伝子 1 塩基多型 (genetic single nucleotide polymorphism) には TM6SF2、MBOAT7、HSD17B13 があります。

まとめますと遺伝子1塩基多型(PNPLA3 等)があると脂肪肝、線維化、肝硬変が起こりやすくなります。

9. Resmetirom(甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬)で脂肪肝寛解 25-30%で FDA2024 承認！

脂肪肝治療に大きなブレイクスルーが起こりました。
甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬 (thyroid hormone receptor- β agonist) resmetirom は MASH (metabolic associated steatohepatitis)寛解に効果があるのです。

(NEJM, Feb. 7, 2024, 2 分で早わかりの quick take もあります)

MASH (metabolic associated steatohepatitis) の 966 人に対して resmetirom 80mg 1 日 1 回投与で MASH 寛解 25.9%、100 mg 1 日 1 回投与で 29.9%、プラセボ群 9.7% で線維化悪化はなく、プラセボ群とのリスク差は 20.7% (95%CI 15.3–25.2, $p < 0.001$) でした。
一方線維化の消退は 100mg 群で 25.9% で線維化減少、プラセボ群 11.8% (95%CI 6.4–17.2, $p < 0.001$) であり、resmetirom は 2024 年 3 月 FDA により F2、F3 の MASH と線維化治療に肝生検の必要なしで承認されました。

まとめますと resmetirom (甲状腺ホルモン受容体 β 作動薬) で MASH 寛解 25–30% であり FDA により 2024 年に承認されました。

10. 線維化改善に減量 7–10% 必要。BMI>30 は GLP-1、BMI>35 は手術考慮。

CMRFs (cardiometabolic risk factors) の改善はまず減量で脂肪組織を減らします。

高脂血症にはスタチンを投与します。

スタチンは肝不全や肝細胞癌への進展を血管への作用により遅らせるかもしれません。

またアスピリンや他の抗血小板製剤も同様の効果があり、脂肪肝患者にはできるだけスタチンやアスピリンを処方することで心血管イベントだけでなく肝疾患、肝細胞癌を遅らせる効果があるかもしれないとのことです。

患者の生検結果でわかったのは患者は「7–10% 減量しないと線維化は改善しない」ことです。

生活スタイル改善で効果がなければ BMI>30 以上では GLP1 受容体拮抗薬や dual agonists、BMI>35 以上では bariatric surgery を考慮します。

減量に対して GLP-1 の semaglutide (オゼンピック皮下注、開始は週 1 回 0.25mg 4 週後、週 1 回 0.5 mg) 0.4mg の効果量 (effect size, 2 つの群間差の大きさを示す) は肝硬変のない MASH でプラセボに比して 42% でした。しかし 18 カ月治療して線維化の改善はありませんでした。

SGLT2 はガイドラインによっては MASH に推奨されていますが長期結果はまだ不明です。

pioglitazone (アクトス、チアゾリジン誘導体) で NASH 改善はありますが線維化の改善はありませんし動脈硬化性の心血管イベントは改善しますが心不全には禁忌です。

アルコールと代謝障害の両者が原因の場合、まずアルコール過飲をやめることに重点を置き、次に心臓代謝系のドライバーに対処する。線維化が進行している場合は、肝臓専門医に紹介します。

まとめますと線維化改善に減量 7–10% 必要です。BMI>30 は GLP-1、BMI>35 は手術 (bariatric surgery) 考慮します。

11. うるさく言うだけでアルコール過飲は 46%→32%に減る。シアナミドは肝毒性あり勧めない。

アルコールによる脂肪肝は断酒により消退します。

アルコールのどんな減量も脂肪肝を改善します。簡単にアドバイスする(motivational interventions)だけでも摂取量は減少します(平均-20g/週、95%CI -29to-12)ので医師にとっては治療は容易です。外来で患者さんが来るたびにワーワーうるさく言うだけでも効果があるのです。

初期 ALD で断酒を行うと 5 年後には肝臓関連リスクは 15%低下しました。

また高血圧や高脂血症も改善します。

へーと思ったのは 5000 人の調査でアルコールの肝毒性と適切なアドバイスをするだけでもアルコール過飲は 46%→32%に減少し、35%は食事が改善し、13%が減量でき、22%は運動を増やしたと言うのです。

危険なレベルの飲酒では断酒薬、acamprosate(日本未)はプラセボに比して危険率減少 0.83, 95%CI 0.77-0.88 でした。再発を防ぐに naltrexone(日本未)は危険率減少 0.83, 95%CI 0.75-0.91 です。Disulfiram(シアナミド、商品名ノックペン原末、0.1-0.5g/日、1-3 回分服)は肝毒性、有効性が限られている(restricted efficacy)ため推奨しません。

まとめますと、うるさく言うだけでアルコール過飲は 46%→32%に減ります。シアナミド(断酒薬)は肝毒性のため勧めません。

それでは脂肪肝(セミナー)The Lancet,Nov.2, 2024、最重要点 11 の怒涛の反復です！

- ① アルコール性肝疾患患者で心血管代謝リスク因子(肥満、糖尿)がないのはわずか 0.08%！
- ② 脂肪肝はアルコールと代謝(肥満,DM)に依るがアルコール量で MASLD→MetALD→ALD に分類。
- ③ MASLD はビール男<750ml,女<500ml, ALD は男>1.5L,女>1L, MetALD は両者の中間。
- ④ 脂肪肝患者は嘘をつき 58%はアルコール量を過小申告、脂肪肝の誤分類につながる。
- ⑤ まず FIB-4 計算,<1.3 は低リスク,>2.67 は肝硬変。精査は elastography,MRI,生検。
[FIB-4 Index の計算 | 肝臓検査.com](#)
- ⑥ 脂肪肝<20%でエコーで見逃す。MRI がゴールドスタンダード。エコーで RTE、SWE も有用。
- ⑦ AST/ALT>2 ならばほぼ確実にアルコール性。ただし両者<500。MCV↑(骨髄毒性)多い。
- ⑧ 遺伝子1塩基多型(PNPLA3 等)があると脂肪肝、線維化、肝硬変起こりやすい。
- ⑨ Resmetirom(甲状腺ホルモン受容体β作動薬)で脂肪肝寛解 25-30%で FDA2024 承認！
- ⑩ 線維化改善に減量 7-10%必要。BMI>30 は GLP-1、BMI>35 は手術考慮。
- ⑪ うるさく言うだけでアルコール過飲は 46%→32%に減る。シアナミドは肝毒性あり勧めない。