

追補内容のお知らせ

『NAFLD NASH診療ガイドライン2014』（2014年4月発行）

- 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。

[最終更新日:2017年6月30日]

フローチャート	追補内容
xviii	ビタミンEを下記に変更する。 ビタミンE****
xviii	備考に下記を追加する。 ****: 本邦ではNAFLD/NASH治療として保険適用となっていない
<div style="background-color: #cccccc; padding: 5px; margin-bottom: 10px;">【NAFLD/NASH 治療フローチャート】</div> <pre> graph TD NAFLD(NAFLD) --> DD[鑑別診断 肝生検*] DD --> NAFL(NAFL) DD --> NASH(NASH) NAFL --> L1[生活習慣の改善, 経過観察] NASH --> O[肥満] O --> AO[あり] O --> AN[なし] AO --> HO[高度の肥満**] HO --> SO[外科療法] AO --> FE[食事・運動療法による減重] FE --> F7[-7%減量達成] F7 --> FC[治療継続] FE --> FE7[効果不十分 -7%未達] FE7 --> BD[基礎疾患の有無] AN --> BD BD --> BDN[なし] BDN --> VE[ビタミンE****] BD --> BDA[あり***] BDA --> BDA1[2型糖尿病
インスリン抵抗性] BDA --> BDA2[高コレステロール血症] BDA --> BDA3[高血圧] BDA1 --> PG[ピオグリタゾン] BDA2 --> ST[スタチン
あるいは
エゼチミブ] BDA3 --> AA[アンジオテンシンII
受容体拮抗薬] VE --- VE注[注: 各段階において
各々の基礎疾患に
準じた治療を
適宜追加する] </pre> <p style="font-size: small; margin-top: 10px;"> * : 肝生検を施行していないNAFLDはNASHの可能性を検討し治療する ** : (1) BMI≥37 (2) BMI≥32 で糖尿病を合併するもの。または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有する場合 *** : 基礎疾患それぞれに適応の薬剤にビタミンEを適宜追加する **** : 本邦ではNAFLD/NASH治療として保険適用となっていない 注 : 各段階において各々の基礎疾患に準じた治療を適宜追加する </p>	

CQ1-01 NAFLD/NASHの有病率はどのくらいか？年齢分布は？	追補内容
2	解説4行目（J Gastroenterology 2012; 47: 586-595 a[検索期間外文献]）の部分を削除し、文献aを12)と変更する。
2	3行目「・・・に比べ高頻度である。」の後に解説を追記する。 また、1989年から2015年までの22か国、85報告8,515,431名のNAFLD患者におけるメタ解析の結果では、全世界のNAFLD患者の頻度は25.24%であった13)。地域別頻度としては、中東地域(31.79%)、南アメリカ(30.45%)の頻度が高いのに対し、アフリカ(13.48%)の頻度が一番低く、アジア(27.37%)、ヨーロッパ(23.71%)、北アメリカ(24.13%)はその中間程度の頻度であると報告されている。
2	6行目「一定の見解は得られていない。」の後に解説を追記する。 しかし、最近のメタ解析の結果からは、世界的には年齢が高くなるにつれて有病率が高くなる傾向があると報告されている13)
3	文献に以下の1編を追加する。 13) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64: 73-84(メタ)

CQ1-02 NAFLD/NASH有病率、予後の性差は？	
頁	追補内容
4	解説4行目 (J Gastroenterol. 2012; 47: 586-95 a)[検索期間外文献])の部分を削除し、文献a)を12)と変更する。

CQ1-04 慢性肝疾患および肝硬変におけるNAFLD/NASHの罹患率ほどの程度か？また、肝細胞癌に占めるNAFLD/NASHを基盤とする肝細胞癌の割合は？	
頁	追補内容
8	解説13行目 (Hepatol Res 2012; 42: 368-375 a)[検索期間外文献])の部分を削除し、文献a)を9)と変更する。

CQ1-05 NAFLD/NASHの罹患率は食生活の内容と関連があるのか？	
頁	追補内容
10	解説16行目 (Hepatology 2012; 55: 429-436 a), J Hepatol 2012; 57: 1090-1090 b) [検索期間外文献] の部分を削除し、文献a)を9)、b)を10)に変更する。

CQ1-06 NAFLD/NASHと糖尿病との関連は？	
頁	追補内容
12	ステートメントに追記する。 また、NAFLD/NASHは2型糖尿病発症の危険因子である可能性がある。
12	最終行「以上のことから、・・・関連すると考えられる」の前に解説を追記する。 Younossiらは、NAFLDにおける2型糖尿病は、NASH、肝硬変、死亡への進展の危険因子であり、不良な血糖コントロールはNASHにおける線維化のリスクを増加させると報告している ⁹⁾ 。
13	解説に追記する。 一方、NAFLDは2型糖尿病のリスクを約2倍増加させると報告されている ¹⁰⁾ 。また、NAFLDにおける2型糖尿病の発症率は超音波検査上の脂肪肝の程度によって異なり、正常、軽度、中等度～高度で、それぞれ7.0%、9.8%、17.8%であったことから ^{10),11)} 、NAFLDは2型糖尿病発症の危険因子である可能性がある。
13	文献に以下の3編を追加する。 9) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64: 73-84(メタ) 10) Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol 2015; 62: S47-64 11) Park SK, Seo MH, Shin HC, et al. Clinical availability of nonalcoholic fatty liver disease as an early predictor of type 2 diabetes mellitus in Korean men: 5-year prospective cohort study. Hepatology 2013; 57: 1378-1383(コホート)

CQ1-07 NAFLD/NASHと脂質異常との関連は？	
頁	追補内容
15	解説に追記する。 最近の総説では、インスリン抵抗性の因子を調整後、NAFLDは中性脂肪値やLDL粒子濃度の増加、LDL粒子サイズやHDL値の減少に関連する独立した因子であると報告されている6)。また、非HDLコレステロールは、VLDL、LDL、IDL、リポ蛋白(a)を含むすべてのアテローム形成性リポ蛋白の尺度であり、NASH患者では非HDLコレステロール値が増加していた7)。
15	文献に以下の2編を追加する。 6) Corey KE, Chalasani N. Management of dyslipidemia as a cardiovascular risk factor in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12: 1077-1084 7) Corey KE, Lai M, Gelrud LG, et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol as a biomarker for nonalcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2012; 10: 651-656(横断)

CQ1-08 NAFLDやNASHと高血圧との関連は？													
頁	追補内容												
16	1行目の解説文献を1～11)に変更する。												
16	2行目「しかし、線維化が進化したNASH肝硬変患者において・・・明確ではない」の解説を変更する。 「また、NAFLDの肝線維化進行に高血圧が関与するというメタ解析の報告12)がある。しかし、NAFLとNASH間での高血圧有病率に差が無いという報告6)や、糖尿病の有病率の高い患者集団における検討では、NAFLD発症やNAFLDの改善には高血圧の有無は関連しないという報告13)もあり、NAFLDのなかでも特にNASHに高血圧が関連するかは明確ではない。」												
16	表1に追加する。 <table border="1"> <tbody> <tr> <td>9</td> <td>本邦でのクリニック受診者(対象は10年以上経過観察が可能であった3074例。うちNAFLDは728例)</td> <td>登録時においてNAFLD群はnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(19.9% vs. 8.4%)。10年間の観察期間においてNAFLD改善に寄与する因子として糖尿病の改善があげられたが、高血圧は関連しなかった。</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>34研究(横断研究21編、コホート研究13編)、NAFLD 164494例のメタ解析</td> <td>横断研究、コホート研究のいずれにおいてもNAFLD群ではnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(横断研究 OR 1.24; 95%CI 1.14-1.36、コホート研究 OR 1.16; 95%CI 1.06-1.27)。</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>729研究、8515431例のメタ解析</td> <td>高血圧の有病率はNAFLDで39.3%(95%CI 33.15-45.88)、NASHで67.97%(95%CI 56.31-77.74)で、NASHにおいて高血圧の有病率が高かった。</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>大学病院の糖尿病科を受診した患者(対象は399例。うちNAFLDは198例)</td> <td>NAFLD群とnon-NAFLD群の2群間で高血圧の有病率に差はなかった(89.9% vs. 92.5%、P=0.352)。</td> </tr> </tbody> </table>	9	本邦でのクリニック受診者(対象は10年以上経過観察が可能であった3074例。うちNAFLDは728例)	登録時においてNAFLD群はnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(19.9% vs. 8.4%)。10年間の観察期間においてNAFLD改善に寄与する因子として糖尿病の改善があげられたが、高血圧は関連しなかった。	10	34研究(横断研究21編、コホート研究13編)、NAFLD 164494例のメタ解析	横断研究、コホート研究のいずれにおいてもNAFLD群ではnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(横断研究 OR 1.24; 95%CI 1.14-1.36、コホート研究 OR 1.16; 95%CI 1.06-1.27)。	11	729研究、8515431例のメタ解析	高血圧の有病率はNAFLDで39.3%(95%CI 33.15-45.88)、NASHで67.97%(95%CI 56.31-77.74)で、NASHにおいて高血圧の有病率が高かった。	13	大学病院の糖尿病科を受診した患者(対象は399例。うちNAFLDは198例)	NAFLD群とnon-NAFLD群の2群間で高血圧の有病率に差はなかった(89.9% vs. 92.5%、P=0.352)。
9	本邦でのクリニック受診者(対象は10年以上経過観察が可能であった3074例。うちNAFLDは728例)	登録時においてNAFLD群はnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(19.9% vs. 8.4%)。10年間の観察期間においてNAFLD改善に寄与する因子として糖尿病の改善があげられたが、高血圧は関連しなかった。											
10	34研究(横断研究21編、コホート研究13編)、NAFLD 164494例のメタ解析	横断研究、コホート研究のいずれにおいてもNAFLD群ではnon-NAFLD群と比較して高血圧の有病率が高かった(横断研究 OR 1.24; 95%CI 1.14-1.36、コホート研究 OR 1.16; 95%CI 1.06-1.27)。											
11	729研究、8515431例のメタ解析	高血圧の有病率はNAFLDで39.3%(95%CI 33.15-45.88)、NASHで67.97%(95%CI 56.31-77.74)で、NASHにおいて高血圧の有病率が高かった。											
13	大学病院の糖尿病科を受診した患者(対象は399例。うちNAFLDは198例)	NAFLD群とnon-NAFLD群の2群間で高血圧の有病率に差はなかった(89.9% vs. 92.5%、P=0.352)。											
17	文献に以下の5編を追加する。 9) Yamazaki H, Tsuboya T, Tsuji K, et al. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015; 38; 1673-9(コホート) 10) Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2016; 16; 6: 33386(メタ) 11) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64; 73-84(メタ) 12) Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 643-54(メタ). 13) Chan WK, Tan AT, Vethakkan SR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics—prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia. J Gastroenterol Hepatol. 2013; 28; 1375-83(横断)												

CQ1-09 NAFLD/NASHとメタボリックシンドローム増加との関連は？	
頁	追補内容
19	3行目「・・・エビデンスレベルの高い報告はない。しかし、」の後に解説を追記する。 最近のメタ解析において、NAFLと比較してNASHではメタボリックシンドロームの有病率が高い事が報告された(42.54% vs. 70.65%) ⁸⁾ 。また、経時的肝生検による検討で、NAFLDの増悪因子として、年齢、メタボリックシンドロームの因子の増悪(体重増加、糖尿病悪化)があげられ9、10)、NAFLDの病態進展を阻止する因子としてBMIと腹囲の改善があげられている ¹¹⁾ 。さらに、
19	文献に以下の4編を追加する。 8) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology 2016; 64: 73-84(メタ) 9) Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. J Hepatol. 2013; 59: 550-6(コホート) 10) McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol. 2015; 62: 1148-55(コホート) 11) Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. Gut. 2010; 59: 969-74(コホート)

CQ1-10 小児のNAFLD/NASH有病率は？	
頁	追補内容
20	下から2行目「いずれも少数例の検討で、・・・必要性がある。」の前に解説を追記する。 一方、最近の報告では、臨床的にNAFLDが疑われる小児91例を組織学的に評価し、全体の8%がNASHと診断されている ¹⁴⁾ 。また、ALT正常者(男児 ≤ 25 U/L, 女児 ≤ 22 U/L)とALT軽度上昇者(男児26-50 U/L, 女児23-44 U/L)の比較では、肝脂肪化をそれぞれ24%と50%に、肝線維化を12%と54%に認めており、ALTはNAFLDの肝障害を過小評価している可能性があり、適切なALTのcut off値の設定が必要であると指摘している ¹⁴⁾ 。
21	文献に以下の1編を追加する。 14) Molleston JP, Schwimmer JB, Yates KP, et al. Histological abnormalities in children with nonalcoholic fatty liver disease and normal or mildly elevated alanine aminotransferase levels. J Pediatr 2014;164:707-713(横断)

CQ1-11 小児のNAFLD/NASH発症の危険因子は？	
頁	追補内容
23	下から2行目「高出生体重とNAFLDの関連の報告はない」の解説を変更する。 一方、出生時から平均17.8年観察したALSPAC studyでは、1歳から10歳までの体重・身長比の変化の大きい症例が、青年期における肝障害に関連し、出生時体重は肝硬度と正の関連があり、ALT、AST値とは負の関連があったと報告されている ¹⁴⁾ 。また、17歳時のNAFLDの診断や肝脂肪化の重症度は3歳以降の体重、BMI、皮下脂肪厚、上腕周囲径、胸囲と関連し、出生時の身体測定データはNAFLDと関連が無かったとの報告もあり ¹⁵⁾ 、幼少期以後の身体組成がNAFLDと関連している可能性がある。 最近の報告では、母の妊娠糖尿病や尿糖陽性が子孫自身の肥満化とは異なる機序でNAFLD発症に関連していることが示唆されている ¹⁶⁾ 。また、組織学的にNAFLDと診断された8-18歳の小児36例の検討で、夜間の低酸素が肝の酸化ストレスの引き金となり、肥満小児のNASHや肝線維化の進行を促進することが報告され、小児NAFLDと睡眠時無呼吸症候群との関連が示唆されている ¹⁷⁾ 。
23	文献に以下の4編を追加する。 14) Anderson EL, Howe LD, Fraser A, et al. Weight trajectories through infancy and childhood and risk of non-alcoholic fatty liver disease in adolescence: the ALSPAC study. J Hepatol 2014;61:626-32. (コホート) 15) Ayonrinde OT, Olynyk JK, Marsh JA, et al. Childhood adiposity trajectories and risk of nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. J Gastroenterol Hepatol 2015;30:163-71(コホート). 16) Patel S, Lawlor DA, Callaway M, et al. Association of maternal diabetes/glycosuria and pre-pregnancy body mass index with offspring indicators of non-alcoholic fatty liver disease. BMC Pediatr 2016;16:47(コホート). 17) Sundaram SS, Halbower A, Pan Z, et al. Nocturnal hypoxia-induced oxidative stress promotes progression of pediatric non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;65:560-9 (横断)

CQ2-01 NAFLD/NASHの病因は？	
26	7行目「 <i>de novo</i> 脂肪酸(肝細胞内で生成される脂肪酸)の増加は脂肪滴形成を誘導する。」を以下の解説に変更する。 <i>de novo</i> 脂肪酸(肝細胞内で生成される脂肪酸)の増加および脂質耐性の低下は脂肪滴形成を誘導する。
27	文献に以下の1編を追加する。 9) Hyötyläinen T, Jerby L, Petäjä EM et al. Genome-scale study reveals reduced metabolic adaptability in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2016; 3: 8994. (横断)

CQ2-02 アルコール性肝障害とNAFLD/NASHの類似点は？	
29	下から2行目「白人のアルコール性肝障害における～」の解説を変更する。 「アルコール性肝障害における～」
29	文献に以下の1編を追加する。 5) Salameh H, Raff E, Erwin A, et al. PNPLA3 gene polymorphism is associated with predisposition to and severity of alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 2015; 110:846-856 (メタ)

CQ2-03 NAFLD/NASHを起しやすしい薬物は？	
31	<p>解説に追記する。</p> <p>なお、2012年のアメリカ3学会を中心にしたNAFLD/NASHの診断・取り扱いガイドラインでは(1)NAFLDの診断は画像検査、もしくは組織学的に肝臓の脂肪化を診断する、(2)二次性(続発性)脂肪肝の誘因となる明らかな原因がないこととされた。すなわち、薬物起因を含む二次性NAFLD/NASHは診断基準から除外されることになった¹⁴⁾。また2016年のヨーロッパ3学会を中心にしたNAFLDの取り扱いガイドラインでも、薬物起因NAFLDを含む二次性NAFLDは、メタボリックシンドローム関連疾患であるprimary NAFLDと区別された¹⁵⁾。</p>
31	<p>文献に以下の2編を追加する。</p> <p>14) Chalasani N, Younossi ZM, Lavine JE, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. <i>Gastroenterology</i> 2012; 142: 1592-1609. (ガイドライン)</p> <p>15) 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. <i>J Hepatol</i> 2016; 64: 1388-1402. (ガイドライン)</p>

CQ2-05 NAFLD/NASHは他疾患への影響があるか？	
35	<p>1行目「…及ぼすことが明らかにされている」の次に解説を追記する。</p> <p>magnetic resonance spectroscopy (MRS)によって肝脂肪量の評価が非侵襲的に可能となり、肝脂肪量が多いと心機能、慢性腎臓病に悪影響を及ぼすことが報告されている^{17, 18)}。</p>
35	<p>文献に以下の2編を追加する。</p> <p>17) Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. <i>J Hepatol</i>. 2013; 58: 757-62. (横断)</p> <p>18) Pan LL, Zhang HJ, Huang ZF, et al. Intrahepatic triglyceride content is independently associated with chronic kidney disease in obese adults: A cross-sectional study. <i>Metabolism</i>. 2015; 64: 1077-85. (横断)</p>

CQ2-06 鉄過剰は NAFLD/NASH を悪化させるか？	
36	<p>解説に追記する。</p> <p>NAFLD患者を対象にした検討で、男性ではMRIによって評価した肝臓鉄含有量が多いと、血中トランスアミンアゼ値が上昇することが報告されている⁶⁾。</p>
36	<p>文献に以下の1編を追加する。</p> <p>6) Radmard AR, Poustchi H, Dadgostar M, et al. Liver enzyme levels and hepatic iron content in Fatty liver: a noninvasive assessment in general population by T2* mapping. <i>Acad Radiol</i> 2015; 22: 714-721. (横断)</p>

CQ2-07 肝臓の脂質組成はNAFLD/NASH進展へ影響するか？	
37	<p>解説に追記する。</p> <p>magnetic resonance spectroscopy (MRS)による組織内脂質の定量方法が確立され¹⁰⁾、肝臓内中性脂肪量上昇が血中トランスアミンアゼ値上昇に重要であることが報告されている¹¹⁾。</p>
38	<p>文献に以下の2編を追加する。</p> <p>10) Noureddin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. <i>Hepatology</i>. 2013;58: 1930-40. (コホート)</p> <p>11) Maximos M, Brill F, Portillo Sanchez P, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. <i>Hepatology</i>. 2015; 61: 153-60. (横断)</p>

CQ2-08 NAFLD/NASH の免疫学的な特徴は？	
39	<p>解説に追記する。</p> <p>最近、NAFLD/NASH病態に腸内細菌叢の変化が関与することが報告されている⁶⁾。</p>
40	<p>文献に以下の1編を追加する。</p> <p>6) Boursier J, Mueller O, Barret M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. <i>Hepatology</i>. 2016; 63: 764-75. (横断)</p>

CQ2-09 NASHにおける肝線維化進展のメカニズムは？	
41	11行目「NK細胞やNKT細胞などの自然免疫細胞が線維化進展の調節に寄与している」の解説を変更する。 マクロファージやNK細胞、NKT細胞などの自然免疫細胞が線維化進展の調節に寄与している ¹⁾ 。
42	文献1)として以下の1編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。あ 1) Kazankov K, Tordjman J, Møller HJ, et al. Macrophage activation marker soluble CD163 and non-alcoholic fatty liver disease in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 30:1293-300.(コホート)

CQ2-10 NAFLD/NASHの発症に関係する遺伝的背景は？	
43	9行目「脂質代謝に関わるLOX-1, FABP2, APOC3, APOE, ADRB3の発現遺伝子におけるSNP変異がNAFLDにおいて健常者よりも割合が高く、これらの遺伝子変異を有する群では、肥満や代謝異常などNAFLD/NASH発症に関連した病態を呈する傾向にあることが報告されている ^{3~13)} 」の解説を変更する。 脂質代謝に関わるTM6SF2, LOX-1, FABP2, APOC3, APOE, ADRB3、鉄代謝に関わるHFEの発現遺伝子におけるSNP変異がNAFLDにおいて健常者よりも割合が高く、これらの遺伝子変異を有する群では、肥満や代謝異常などNAFLD/NASH発症に関連した病態を呈する傾向にあることが報告されている ^{4~15)} 。
43	下から5行目「遺伝子とNAFLD/NASH発症は関連があるといえる。」の後に解説を追加する。 さらにNAFLD/NASHにおいては遺伝子配列変異がなくともDNAメチル化変異などによるエピジェネティックな要因でPNPLA3などの発現変化が生じていることが報告されている ¹⁹⁾ 。
44	[検索期間外文献] a)を文献2)に変更する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。
44	文献9)および15)として以下の2編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。 9) Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nat Commun 2014; 5: 4309 (横断) 15) Ye Q, Qian BX, Yin WL, et al. Association between the HFE C282Y, H63D Polymorphisms and the Risks of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of 5,758 Cases and 14,741 Controls. PLoS One 2016; 11: e0163423(メタ)
44	文献19)として以下の1編を追加する。 19) Kitamoto T, Kitamoto A, Ogawa Y, et al. Targeted-bisulfite sequence analysis of the methylation of CpG islands in genes encoding PNPLA3, SAMM50, and PARVB of patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2015; 63: 494-502 (横断)

CQ2-11 内分泌異常とNAFLD/NASHの関係は？	
45	15行目「一方、副腎機能との関連については男性ホルモンの1種であり」の解説を変更する。 一方、副腎機能との関連については、男性ホルモンであるテストステロンの低値がNAFLD発症に関与することや ⁷⁾ 、男性ホルモンの1種であり
45	下から6行目「・・・PCOSの合併例に多いことが報告されている ⁹⁾ 。」の後に解説を追記する。 一方、閉経前女性は男性と比較し線維化進展リスクが少ないが、閉経後女性では男性と同等である報告があり、エストロゲンによる線維化抑制作用が示唆されている ¹¹⁾ 。
46	文献7)および11)として以下の2編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。 7) Kim S, Kwon H, Park JH, et al. A low level of serum total testosterone is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease. BMC Gastroenterol. 2012; 12: 69 (横断) 11) Yang JD, Abdelmalek MF, Pang H, et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2014; 59: 1406-1414. (横断)

CQ3-01 NAFLD/NASHを疑う症状・身体所見は？	
49	2行目「・・・C型肝炎と比較して有意にQOLの低下を認める ¹²⁾ 。」後に解説を追加する。 肝生検で診断したNAFLD151例において5%の体重減少によってCLDQで評価したQOLの改善が得られるとの報告がある ¹⁴⁾ 。
49	文献に以下の1編を追加する。 14) Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. Hepatology. 2016; 63: 1184-9(コホート)

CQ3-02 NAFLD/NASHと診断するための飲酒歴の基準は？	
50	表1 学会、組織のEASLを下記に変更する。 EASL/EASD/EAO
50	表1 欄外略後に下記を追加する。 EASD: 欧州糖尿病学会, EAO: 欧州肥満学会
51	2行目「2009年に開催された欧州肝臓学会 (EASL) では・・・」の解説を変更する。 2016年に発表された欧州肝臓学会 (EASL)/欧州糖尿病学会 (EASD)/欧州肥満学会 (EAO)の3学会合同のガイドラインでは
51	文献7)を以下に変更する。 7) 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; 64:1388-402 (ガイドライン)

CQ3-03 NAFLD/NASHの診断において問診で聴取すべき項目は？	
52	10行目「・・・メトレキサートなどが代表的である(CQ2-3) ¹⁵⁾ 。」後に解説を追記する。 近年、成人後の10kg以上の体重増加がNAFLDの危険因子となること ^{23,24)} や18-20歳時の肥満が重篤な肝疾患発症の予測因子 ²⁵⁾ となることが報告されており、過去の体重についても聴取する。
53	文献に以下の3編を追加する。 23) Nishioji K, Sumida Y, Kamaguchi M, et al. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in a non-obese Japanese population, 2011-2012. J Gastroenterol. 2015;50:95-108(ケースコントロール) 24) Kimura T, Deshpande GA, Urayama KY, et al. Association of weight gain since age 20 with non-alcoholic fatty liver disease in normal weight individuals. J Gastroenterol Hepatol. 2015;30:909-17(横断研究) 25) Hagström H, Stål P, Hultcrantz R, Hemmingsson T, Andreasson A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. J Hepatol. 2016 ; 65: 363-8(コホート).

CQ3-04 NAFLD/NASHの診断においてトランスアミナーゼ値は有用か？						
54	下から2行目「・・・ならないとの報告が多い ^{5~8)} 。」後に解説を追加する。 国内の多施設協同研究においてもALT40IU/L以下のNAFLDにおいても16.1%に高度線維化(stage3/4)を認めたとの報告がある ⁹⁾ 。					
54	表1に追加する。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td>Yoneda (Japan)</td> <td>9)</td> <td>40 IU/L</td> <td>1,102 (235/867)</td> <td>Stage3/4 の割合は正常群に比して異常群で高率だが、正常群でも 16.1%が stage3/4</td> </tr> </table>	Yoneda (Japan)	9)	40 IU/L	1,102 (235/867)	Stage3/4 の割合は正常群に比して異常群で高率だが、正常群でも 16.1%が stage3/4
Yoneda (Japan)	9)	40 IU/L	1,102 (235/867)	Stage3/4 の割合は正常群に比して異常群で高率だが、正常群でも 16.1%が stage3/4		
55	表2 著者(国)の項目「Mcpherson(英国)」を以下に修正する。 McPherson(英国)					
56	文献9)として以下の1編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。 9) Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, et al. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. J Gastroenterol. 2013; 48: 1051-60(横断).					

CQ3-05 NAFLD/NASH症例においてメタボリックシンドロームや耐糖能異常の評価は必要か？	
57	11行目「38～60%に耐糖能異常を認め ^{10～12)} 、」を以下の解説に変更する。 43～60%に耐糖能異常を認め ^{10～12)} 、
57	下から10行目「米国肝臓病学会 (AASLD) や日本肝臓学会のコンセンサスマーケティングでは」の解説を変更する。 米国肝臓病学会 (AASLD)のガイドライン、欧州肝臓学会 (EASL)/欧州糖尿病学会(EASD)/欧州肥満学会(EAO)の3学会合同のガイドライン ¹⁵⁾ や日本肝臓学会のコンセンサスマーケティングでは
58	1行目「…の評価を推奨している」の後に解説を追記する。 2016年に発表された欧州肝臓学会 (EASL)/欧州糖尿病学会 (EASD)/欧州肥満学会 (EAO)の3学会合同のガイドラインではNAFLDにおいて空腹時血糖、随時血糖、HbA1cによる糖尿病のスクリーニングは必須であり、ハイリスクグループでは可能なら75g-OGTTを施行することを推奨している ¹⁹⁾ 。
58	3行目「…かにする必要がある ⁶⁾ 。」の後に解説を追記する。 国内の報告では空腹時血糖高値(126mg/dl以上)かつHbA1cが5.7%～6.4%のNAFLDでは75g-OGTTにて22.8%が糖尿病型を示すことから、これらの症例に対しては75g-OGTTを施行すべきとの報告がある。
58	文献11)を以下に変更する。 11) Matsumoto N, Arase Y, Kawamura Y, et al. Significance of oral glucose tolerance tests in non-alcoholic fatty liver disease patients with a fasting plasma glucose level of <126 mg/dL and HbA1c level of ≤6.4% in Japan. Intern Med. 2015; 54:875-80 (横断)
58	文献に以下の1編を追加する。 19) 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; 64:1388-402 (ガイドライン)

CQ3-06 NASHを疑うバイオマーカーはあるか？	
59	ステートメントを以下のとおり変更する。 NASHを疑うバイオマーカーとして確立されたものは存在しない。
59	4行目「…多数例で十分に妥当性が確認されたものは少ない ^{1,2)} 。」の後に解説を追記する。 血漿中の遊離コリンの測定がNASHの鑑別に有用であるとの国内多施設共同研究の結果が報告されている ¹⁰⁾ 。近年、肝細胞の風船様変性を予測するマーカーとしてフコシル化ハプトグロビンの測定が有用との報告がある ¹¹⁾ 。
60	10行目「…カットオフ値の確立も今後の課題である。」の後に解説を追記する。 一方、NASHの鑑別にCK18 fragmentは感度が低いとの報告もあり ^{12,13)} 、最近報告された11試験のメタ解析(対象NAFLD822例、うちNASH389例)によると、感度66%、特異度82%とやはり感度が低い ¹⁴⁾ 。
61	文献に以下の5編を追加する。 10) Imajo K, Fujita K, Yoneda M, et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. Hepatol Res. 2012;42:757-66 (横断) 11) Kamada Y, Ono M, Hyogo H, et al. A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glycobiomarkers. Hepatology. 2015;62:1433-43 (ケースコントロール) 12) Cusi K, Chang Z, Harrison S, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2014 Jan;60:167-74 (ケースコントロール) 13) Chan WK, Sthaneshwar P, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Limited utility of plasma M30 in discriminating non-alcoholic steatohepatitis from steatosis—a comparison with routine biochemical markers. PLoS One. 2014 Sep 3;9:e105903 (ケースコントロール) 14) Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, Chan HL, Wong VW. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. Aliment Pharmacol Ther. 2014 Feb;39:254-69 (メタ)

CQ3-07 線維化の進行したNASHを疑う臨床所見や臨床検査値はあるか？	
63	下から3行目「…められている ³⁾ 」の後に解説を追記する。 2015年1月に新たな肝線維化マーカーとして保険適用になったMac-2 結合蛋白糖鎖修飾異性体 (M2bpGi) 測定の有用性が期待される ¹⁸⁾ 。
64	文献に以下の1編を追加する。 18) 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: 776-84 (横断).

CQ3-08 NASHあるいは線維化進展例を推測するスコアリングシステムはあるか？																																																	
65	表1を変更する。 <p style="text-align: center;">表 1 NASH と NAFL の鑑別に用いられるスコアリングシステム</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>スコアリングシステム</th> <th>著者 (国)</th> <th>N</th> <th>対象</th> <th>AUROC</th> <th>パラメータ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HAIR score</td> <td>Dixon JB (Australia)¹⁾</td> <td>105</td> <td>減量手術施行例</td> <td>0.9</td> <td>高血圧症 (HTN), ALT, インスリン抵抗性 (IR: 1/QUICKI)</td> </tr> <tr> <td>Palekar's score</td> <td>Palekar (USA)²⁾</td> <td>80</td> <td>NAFLD</td> <td>0.763</td> <td>年齢, 女性, BMI, AST, AST/ALT ratio, ヒアルロン酸</td> </tr> <tr> <td>NashTest (NT)</td> <td>Poynard (France)³⁾</td> <td>257</td> <td>NAFLD</td> <td>0.79^a 0.79^b</td> <td>年齢, 性, 身長, 体重, 中性脂肪, コレステロール, $\alpha 2$ マクログロブリン, アポリポ蛋白 A1, ハプトグロビン, γGT, AST, ALT, T-Bil</td> </tr> <tr> <td>Gholam index</td> <td>Gholam (USA)⁴⁾</td> <td>97</td> <td>減量手術施行例</td> <td>0.82</td> <td>AST, DM</td> </tr> <tr> <td>NASH clinical scoring system</td> <td>Campos (USA)⁵⁾</td> <td>200</td> <td>減量手術施行例</td> <td>NR</td> <td>高血圧, 糖尿病, AST, ALT, 睡眠時無呼吸, 人種 (黒人以外)</td> </tr> <tr> <td>NICE model</td> <td>Anty (France)⁶⁾</td> <td>464</td> <td>減量手術施行例</td> <td>0.88^a 0.83^b</td> <td>ALT, CK-18, メタボリック症候群</td> </tr> <tr> <td>NAFIC Score</td> <td>Sumida Y (Japan)⁸⁾</td> <td>177^a 442^b</td> <td>NAFLD</td> <td>0.851^a 0.782^b</td> <td>フェリチン, 空腹時インスリン, 4型コラーゲン 7S</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a estimation group, ^b validation group</p>	スコアリングシステム	著者 (国)	N	対象	AUROC	パラメータ	HAIR score	Dixon JB (Australia) ¹⁾	105	減量手術施行例	0.9	高血圧症 (HTN), ALT, インスリン抵抗性 (IR: 1/QUICKI)	Palekar's score	Palekar (USA) ²⁾	80	NAFLD	0.763	年齢, 女性, BMI, AST, AST/ALT ratio, ヒアルロン酸	NashTest (NT)	Poynard (France) ³⁾	257	NAFLD	0.79 ^a 0.79 ^b	年齢, 性, 身長, 体重, 中性脂肪, コレステロール, $\alpha 2$ マクログロブリン, アポリポ蛋白 A1, ハプトグロビン, γ GT, AST, ALT, T-Bil	Gholam index	Gholam (USA) ⁴⁾	97	減量手術施行例	0.82	AST, DM	NASH clinical scoring system	Campos (USA) ⁵⁾	200	減量手術施行例	NR	高血圧, 糖尿病, AST, ALT, 睡眠時無呼吸, 人種 (黒人以外)	NICE model	Anty (France) ⁶⁾	464	減量手術施行例	0.88 ^a 0.83 ^b	ALT, CK-18, メタボリック症候群	NAFIC Score	Sumida Y (Japan) ⁸⁾	177 ^a 442 ^b	NAFLD	0.851 ^a 0.782 ^b	フェリチン, 空腹時インスリン, 4型コラーゲン 7S
スコアリングシステム	著者 (国)	N	対象	AUROC	パラメータ																																												
HAIR score	Dixon JB (Australia) ¹⁾	105	減量手術施行例	0.9	高血圧症 (HTN), ALT, インスリン抵抗性 (IR: 1/QUICKI)																																												
Palekar's score	Palekar (USA) ²⁾	80	NAFLD	0.763	年齢, 女性, BMI, AST, AST/ALT ratio, ヒアルロン酸																																												
NashTest (NT)	Poynard (France) ³⁾	257	NAFLD	0.79 ^a 0.79 ^b	年齢, 性, 身長, 体重, 中性脂肪, コレステロール, $\alpha 2$ マクログロブリン, アポリポ蛋白 A1, ハプトグロビン, γ GT, AST, ALT, T-Bil																																												
Gholam index	Gholam (USA) ⁴⁾	97	減量手術施行例	0.82	AST, DM																																												
NASH clinical scoring system	Campos (USA) ⁵⁾	200	減量手術施行例	NR	高血圧, 糖尿病, AST, ALT, 睡眠時無呼吸, 人種 (黒人以外)																																												
NICE model	Anty (France) ⁶⁾	464	減量手術施行例	0.88 ^a 0.83 ^b	ALT, CK-18, メタボリック症候群																																												
NAFIC Score	Sumida Y (Japan) ⁸⁾	177 ^a 442 ^b	NAFLD	0.851 ^a 0.782 ^b	フェリチン, 空腹時インスリン, 4型コラーゲン 7S																																												
66	1) NASHの鑑別: 1段落目の最後に解説を追記する。 近年データマイニング手法を用いたFM-NASH index (AST, 4型コラーゲン7S)やFM-fibrosis index (VCAM1, ヒアルロン酸, 4型コラーゲン7S) の有用性が報告され ²⁰⁾ 、全国多施設共同でのvalidation studyが進行中である。																																																
66	2) 線維化進展例の鑑別: 1段落目の最後に解説を追記する。 米国のNAFLD患者において肝線維化進展予測マーカー (NAFLD fibrosis score, FIB4 index, APRI)と全死亡率の関連が示唆され ²¹⁾ 、肝疾患関連死亡の予測にはNAFLD fibrosis scoreが最も有用であるといった長期予後との関連性が報告されている ²²⁾ 。欧州からもBARD, NAFLD fibrosis score, FibroMeterNAFLD, APRI, FIB4 index, Fibrotest, Hepascore, FibroMeterV2Gの中で、肝線維化の鑑別、予後予測においてFibroMeterV2Gが最も有用であると報告された ²³⁾ 。																																																
69	文献に以下の4編を追加する。 20) Yoshimura K, Okanou T, Ebise H, et al. Identification of novel noninvasive markers for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis by data mining. Hepatology. 2016;63:462-73(横断) 21) Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. Hepatology. 2013;57:1357-65 (コホート) 22) Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, Charatcharoenwittaya P, Mills PR, Barrera F, Haflidadottir S, Day CP, George J. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2013;145:782-9 (コホート) 23) Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;65 :570-8 (コホート)																																																

CQ3-09 NAFLD/NASHと診断するために除外すべき肝疾患は？	
70	<p>解説に追記する。</p> <p>薬剤起因性の脂肪肝・脂肪肝炎も広義のNAFLD/NASHとされていたが、病態に基づく病型分類の観点から欧米のガイドライン^{7,8)}では薬物性の脂肪肝炎はNAFLD/NASHから除外されている。</p>
71	<p>文献に以下の2編を追加する。</p> <p>7) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Hepatology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. 2012;55:2005-23(ガイドライン)</p> <p>8) 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; 64:1388-402 (ガイドライン)</p>

CQ3-11 NAFLD/NASHの診断に腹部CTは有用か？	
74	<p>9行目「肝臓の脂肪含有量の推定が可能である(表2).」の後に解説を追記する。</p> <p>近年、Kanらは肝組織の脂肪化面積をDynamic cell count BZ-H1C softwareを用いて精密に測定することにより、Steatosis grade 0相当(5%以下)のL/S比は1.16 ± 0.20, S1相当(5-33%)のL/S比は0.88 ± 0.28, S2相当(34-66%)のL/S比は0.76 ± 0.20, S3相当(66%以上)のL/S比は0.40 ± 0.18であったことを報告している³⁾.</p>
75	<p>文献3)として以下の1編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。</p> <p>3) Kan H, Kimura Y, Hyogo H, et al. Non-invasive assessment of liver steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. Hepatol Res. 2014; 44: E420-7.</p>

CQ3-12 NAFLD/NASHの診断に腹部MRI検査は有用か？	
76	<p>1)NAFLD診断における腹部MRI検査の意義:解説に追記する。</p> <p>対して、IDEAL法、特にIDEAL-IQ法ではproton density fat fraction(PDFF)画像を用いて、簡便にかつ短時間で肝脂肪の定量を行うことが可能である^{4, 5)}.</p>
76	<p>3)NAFLD/NASHの肝繊維化診断における腹部MRI検査の意義:「NASHにおける肝線維化診断でもその有用性が報告されているが、ここでもコスト面、利便性の問題がある⁸⁾。」の解説を変更する。</p> <p>2013年にKimらのMRエラストグラフィーを用い142症例を後ろ向き解析により、線維化進行症例(stage 3-4)をカットオフ値4.15kPaとするとAUROC 0.95, 感度85%, 特異度93%で診断できること¹⁰⁾, 2014年のLoomba Rらの前向き117症例の解析により線維化進行例をカットオフ値3.63kPa, AUROC 0.92, 感度86%, 特異度91%と診断できることが報告された^{10, 11)}. 本邦においては、ImajoらがNAFLD/NASH患者142症例を対象としてMREとFibroScan^Rの線維化診断能を比較検討したところ各線維化stageの鑑別能においてMREはFibroScan^Rよりも優れていたことが報告された¹²⁾.</p>
77	<p>文献4)、5)として以下の2編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。</p> <p>4) 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.</p> <p>5) 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: 626-637.</p>
77	<p>文献8)を以下の文献に変更する。</p> <p>10) Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, et al. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. Radiology 268: 411-9, 2013.</p>
77	<p>文献に以下の2編を追加する。</p> <p>11) Loomba R, Wolfson T, Ang B, et al. Magnetic resonance elastography predicts advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a prospective study. Hepatology 2014; 60: 1920-8</p> <p>12) 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: 626-637</p>

CQ3-13 NAFLD/NASHの診断にエラストグラフィーは有用か？

78 下から3行目「…検討が行われている(表1).」の後に解説を追記する。
 また近年、ファイブロスキャンにはLSMに加え、肝脂肪量を定量できるControlled Attenuation Parameter (CAP)が内蔵されている⁶⁾。CAPはプローブより発生する剪断波の肝臓における減衰速度を測定することにより肝脂肪量が測定可能である⁷⁻¹³⁾。表2で示すようにNAFLDにおける肝脂肪化定量が可能となるが、その診断能は報告により異なる。また、その経過観察及び治療効果の判定などに有用であるかは十分な検証がなされていない。

表2を追加する。

表 2 肝脂肪定量における CAP 法の有用性

報告	年代	症例	年齢	BMI	脂肪化	AURO	カットオフ	感度	特異度	文献
C 値										
Sasso	2010	73	49	25	grade 1	0.91	238	0.91	0.81	11
					grade 2	0.95	259	0.89	0.86	
					grade 3	0.89	292	1	0.78	
Myers	2012	153	50	32	grade 1	0.79	289	0.68	0.88	12
					grade 2	0.76	288	0.85	0.62	
					grade 3	0.7	283	0.94	0.47	
Lendinghen	2012	112	53.8	25.8	grade 1	0.84	266	0.69	0.85	13
					grade 2	0.86	311	0.57	0.94	
					grade 3	0.93	318	0.93	0.87	
Shen	2014	152	35	24.9	grade 1	0.92	253	0.89	0.83	14
					grade 2	0.92	285	0.93	0.83	
					grade 3	0.88	310	0.92	0.79	
Chan	2014	161	50.3	29.4	grade 1	0.97	263	0.92	0.94	15
					grade 2	0.86	263	0.97	0.68	
					grade 3	0.75	281	1	0.53	
Chon	2014	135	51	24.4	grade 1	0.86	250	0.73	0.95	16
					grade 2	0.89	299	0.82	0.86	
					grade 3	0.8	327	0.79	0.84	
メタアナリシス	2015				grade 1	0.86		0.78	0.79	17
					grade 2	0.88		0.82	0.79	
					grade 3	0.94		0.86	0.89	
Imajo	2016	127	57.5	28.1	grade 1	0.88	236	82.3	91	18
					grade 2	0.73	270	77.8	80.5	
					grade 3	0.7	302	64.3	73.6	

79 下から2行目「最近では…も報告されてきている。」の解説を変更する。
 現在、超音波エラストグラフィーとしてファイブロスキャン以外にもAcoustic radiation force impulse (ARFI) エラストグラフィー、Shear WaveTM Elastography, Real-time Tissue elastographyなどがNAFLD/NASHの線維化進展に有用であったと報告されている(表3-5)¹⁷⁻²⁴⁾。平成28年度診療報酬改訂で、超音波エラストグラフィーが保険適用となったが、「薬事承認または認証を得ているもの」との付記事項があり、薬事承認を受けている機器は現在ファイブロスキャンのみである。

表3、表4、表5を追加する。

79

表 3 NAFLD 疾患の線維化判断における ARFI elastography の有用性

著者	発表年	症例	線維化	カットオフ値 (m/s)	AUROC	感度 (%)	特異度 (%)	文献
Yoneda et al.	2010	54	F3 以上	1.77	0.973	100	91	19
			F4	1.9	0.976	100	96	
Palmeri et al.	2011	172	F3 以上	2.06	0.9	90	90	20
Guzman-Aroca et al.	2012	32	F1 以上	1.3	0.899	85	83.3	21
Fierbinteanu Braticевич C et al.	2013	64	F1 以上	1.105	0.867	77	71	22
F2 以上			1.165	0.944	85	90		
F3 以上			1.48	0.982	86	95		
F4			1.635	0.984	92	92		

表 4 NAFLD を含めた慢性肝疾患の線維化判断における Shear Wave elastography の有用性

著者	発表年	患者数	線維化	カットオフ値 (kPa)	AUROC	感度 (%)	特異度 (%)	文献
Cassinotto et al.	2014	349						23
Deffieux et al.	2015							24
Yoneda et al.	2015							25

表 5 NAFLD 疾患の線維化診断における Real-time elastography の Elastic Ratio の診断能

著者	発表年	患者数	線維化	カットオフ値	AUROC	感度 (%)	特異度 (%)	文献
Ochi et al.	2012	142	F1 以上	2.47	0.838	65	97	26
			F2 以上	2.67	0.853	86	89	
			F3 以上	3.02	0.878	88	92	
			F4	3.36	0.965	100	86	

	<p>文献6-13)として以下の8編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。</p> <p>6) Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Pre-liminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. <i>Ultra-sound Med Biol</i> 2010; 36: 1825-1835.</p> <p>7) Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. <i>Liver Int</i> 2012; 32: 902-910.</p> <p>8) de Ledinghen V, Vergniol I, Poucher J, et al. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. <i>Liver Int</i> 2012; 32: 911-918.</p> <p>9) Shen F, Zheng RD, Mi YQ, et al. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients. <i>World J Gastroenterol</i> 2014; 20: 4702.</p> <p>10) Chan WK, Mustapha N, Raihan N, et al. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. <i>J Gastroenterol Hepatol</i> 2014; 29: 1470-1476.</p> <p>11) Chon YE, Jung KS, Kim SU, et al. Controlled attenuation parameter (CAP) for detection of hepatic steatosis in patients with chronic liver diseases: a prospective study of a native Korean population. <i>Liver International</i> 2014; 34: 102-109.</p> <p>12) Wang Y, Fan Q, Wang T, et al. Controlled attenuation parameter for assessment of hepatic steatosis grades: a diagnostic meta-analysis. <i>Int J Clin Exp Med</i> 2015; 8: 17654-17663.</p> <p>13) 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. <i>Gastroenterology</i> 2016; 150: 626-637.</p>
79	[検索期間外文献] a)を文献14)に変更する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。
	<p>文献17-24)として以下の8編を追加する。</p> <p>17) Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. <i>Radiology</i> 2010; 256: 640-7.</p> <p>18) Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. <i>J Hepatol</i> 2011; 55: 666-72.</p> <p>19) Guzman-Aroca F, Frutos-Bernal MD, Bas A, et al. Detection of non-alcoholic steatohepatitis in patients with morbid obesity before bariatric surgery: preliminary evaluation with acoustic radiation force impulse imaging. <i>Eur Radiol</i> 2012; 22: 2525-32.</p> <p>20) Fierbinteanu Braticevici C, Sporea I, Panaitescu E, et al. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease. <i>Ultrasound Med Biol</i> 2013; 39: 1942-50.</p> <p>21) Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and Fibroscan. <i>J Hepatol</i> 2014; 61: 550-7.</p> <p>22) Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. <i>J Hepatol</i> 2015; 62: 317-24.</p> <p>23) Yoneda M, Thomas E, Sclair SN, et al. Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography With the XL Probe Accurately Detect Fibrosis in Overweight or Obese Patients With Chronic Liver Disease. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> 2015; 13:1502-9.</p> <p>24) Ochi H, Hirooka M, Koizumi Y, et al. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal</p>
79	

CQ3-14 NASHと診断するための病理学的診断基準は?	
	解説に追記する。
82	また2015年にAnguloらは、肝生検した619例のNAFLDについて病理学的な所見と予後を比較し、風船様変性、門脈域の炎症、NASHか非NASHかの違いも予後に関連するが、多変量解析では肝臓の線維化所見のみが予後に寄与する因子であったことを報告した ⁸⁾ 。
82	表3: NASHの診断の点数を「0~8点」から「5~8点」に変更する。
	文献に以下の1編を追加する。
83	8) 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. <i>Gastroenterology</i> . 2015; 149: 389-97

CQ4-01 体重減少はNAFLD/NASHに有効か？	
90	最近、261例に52週間隔で肝生検を行い、体重の変化と組織所見との関連を検討した前向き試験の成績が報告された。NASHの組織学的改善は体重減少の程度に依存しており、5%以上の減量(30%が達成)で82%がNAS score2点以上改善し、10%以上の減量では同100%であり、線維化の改善も45%に認められた ⁷⁾ 。また、肝生検で診断したNAFLD151例において5%の体重減少によってCLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire)で評価したQOLの改善が得られるとの報告がある ⁸⁾ 。
90	下から3行目「…費用対効果にも優れていることより、推奨度は高い。」の後に解説を追記する。
90	5%の減量によりQOLが、7%~10%以上の減量により組織学的改善が期待できるが、これらはすべて海外の成績であり、日本人での今後の検証が必要である。
90	下から3行目「しかし」を「また」に変更する。
90	下から3行目「…すべての介入期間は3~12ヵ月と比較的短期間」の解説を修正する。 すべての介入期間は3~13ヵ月と比較的短期間
90	下から2行目「…、肝線維化も含めた」を削除する。
91	文献に以下の2編を追加する。 7) Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. <i>Gastroenterology</i> 2015;149:367-78. (ケースコントロール) 8) Tapper EB, Lai M. Weight loss results in significant improvements in quality of life for patients with nonalcoholic fatty liver disease: A prospective cohort study. <i>Hepatology</i> 2016;63:1184-9. (コホート)

CQ4-02 NAFLD/NASHの改善に勧められる食事内容は？	
92	下から6行目「…超低エネルギー食などの報告もみられるが、初期研究に留まる。」の後に解説を追記する。 最近、果糖の摂取とNALFD/NASHの進展との関連を示す基礎的・臨床的報告がなされており、今後、高果糖含有食品の適正摂取について議論する必要がある。

CQ4-03 運動療法はNAFLD/NASHに有効か？	
94	9行目「…主に肥満を合併したNAFLDを対象に、30~60分、週3~4回の有酸素運動を4~12週間継続することで、体重減少を伴わなくても肝脂肪化が改善することが示されている ^{3,4)} 。」の後に解説を追記する。 運動強度及び運動時間に関して、週に250分以上中等度から強度の有酸素運動を12週間行った群では、より効果的に肝脂肪化が改善することが示された ⁵⁾ 。また、運動の種類に関して、最近の有酸素運動とレジスタンス運動を比較したメタアナリシスでは、レジスタンス運動はエネルギー消費量が有酸素運動より低いにもかかわらず、同様にNAFLD患者の肝脂肪化を改善することが報告された ⁶⁾ 。
94	解説に追記する。 また、運動強度については今後の検討を要する。
95	文献に以下の2編を追加する。 5) Oh S, Shida T, Shoda J, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. <i>Hepatology</i> 2015;61:1205-15. (ケースコントロール) 【検索期間外文献】 a) Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. <i>J Hepatol</i> 2017;66:142-152. (メタアナリシス)

CQ4-04 チアゾリジン誘導体はNAFLD/NASHに有効か？	
97	1行目「長期投与が必要になると、副作用が重要になるが、TDZでよく知られる体重増加、心不全、骨折、膀胱癌のリスクについてエビデンスは不十分であるが注意を払わなければならない。」の解説を修正する。 長期投与が必要になると、副作用が重要になるが、TDZでよく知られる体重増加、心不全、骨折のリスクについてエビデンスは不十分であるが注意を払わなければならない。また、当初ビオグリタゾンによる膀胱癌リスクの上昇が懸念されていたが、最近のアジアおよびヨーロッパでの研究結果より両者の因果関係については否定的な論文も出ている ^{11,12)} 。
97	文献に以下の2編を追加する。 11) Chang CH, Lin JW, Wu LC, et al. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. <i>Hepatology</i> 2012;55:1462-1472. (コホート) 12) Erdmann E, Song E, Spanheimer R, et al. Observational follow-up of the PROactive study: a 6-year update. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014;16:63-74. (ランダム)

CQ4-05 ビグアナイドはNAFLD /NASHに有効か？	
98	5行目「…いずれのRCTもサンプルサイズが小さく、各研究で評価項目が異なるという問題点を有している。また、組織学的検討が行われた研究は文献1,3のみであった。」の後に解説を追記する。 また、若年者を対象にしたRCT研究でも、メトホルミンはALT値の改善にプラセボに対して優位性を認めなかった ⁹⁾ 。
99	文献に以下の1編を追加する。 9) Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of Vitamin E or Metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents. JAMA 2011;305:1659-1668.(ランダム)

CQ4-06 HMG-CoA還元酵素阻害薬はNAFLD/NASHに有効か？	
100	下から8行目「…4例が悪化したという報告もある。」の後に解説を追加する。 2015年に公表された大規模な2つのコホート研究では、statin投与がNASH患者の肝機能検査と肝組織を改善したと報告している。
101	文献6)7)として以下の2編を追加する。 6) Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, et al. Statin use and non-alcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015 ;63 :705-712 (コホート) 7) Kargiotis K, Athyros VG, Giouleme O, et al. Resolution of non-alcoholic steatohepatitis by rosuvastatin monotherapy in patients with metabolic syndrome. World J Gastroenterol 2015 ; 21: 7860-7868 (コホート)

CQ4-07 エゼチミブは高コレステロール血症を有するNAFLD/NASHに有効か？	
102	ステートメントを変更する。 高コレステロール血症を有するNAFLD/NASHにおいてエゼチミブの投与は肝機能、肝組織ともに改善しないので投与しないことを提案する。
102	解説に追記する。 肝機能の改善を報告している。その後2014年と2015年にRCTが公表されているが、Takeshitaらは血液生化学検査に変化はないがエゼチミブ投与によって肝線維化が改善することを示しているが、一方Loombaらは血液生化学検査、肝組織ともに改善しないと報告している。
102	文献に以下の2編を追加する。 4) Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. Diabetologia 2014;57:878-890 (ランダム) 5) Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis: Assessment by Novel Magnetic Resonance Imaging and Magnetic Resonance Elastography in a Randomized Trial (MOZART Trial). Hepatology 2015;61:1239-1250 (ランダム)

CQ4-09 ビタミンEはNAFLD/NASHに有効か？	
105	下から2行目「…今後長期の有効性、安全性の検証が必要と考えられる。」の後に解説を追記する。 さらに2015年に発表されたメタ解析では、ビタミンEのNAFLD/NASHに対する有効性が血液生化学および組織学的に確認されている。
105	解説に追記する。 ビタミンEの投与に関しては一般的に過剰投与、長期投与に関する注意が必要である。またNAFLD/NASHは我が国ではビタミンE投与が保険適応とはなっていない。
105	文献に以下の1編を追加する。 5) Sato K, Gosho M, Yamamoto T, et al. Vitamin E has a beneficial efficacy on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Nutrition 2015;3:923-30 (メタ)

CQ4-14 減量手術は高度肥満のNAFLD/NASHに有効か？	
	下から5行目「…改善していることが示されている ³⁾ 。」の後に解説を追記する。
110	2014年には胃バイパス術 (Roux-en-Y gastric bypass)と胃緊縛術 (gastric banding) のNAFLD/NASHに対する効果の検討がなされており、どちらの手術ともNAFLD/NASHに対して有用であるが、胃バイパス術の邦画より有用であることが示されている。さらに2015年にも減量手術を施行したNASH患者の85%において肝組織が改善したことが報告されている ^{4, 5)} 。なお、平成28年度診療報酬改訂に伴い、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術が保険診療として受けられるようになったが、保険診療で本手術を行う際の適応基準は、① 6ヶ月以上の内科的治療が行われているにもかかわらず、BMI 35 kg/m ² 以上であること② 糖尿病、高血圧、脂質異常症のうち1つ以上を有していることと定められている。
	文献4)5)として以下の2編を追加する。
110	4) Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. <i>Ann Surg.</i> 2014;260:893-8 (ケースコントロール) 5) Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. <i>Gastroenterology.</i> 2015;149:379-88 (ケースコントロール)

CQ4-15 NASH進展肝不全に肝移植は有効か？	
	下から3行目「…示されている。」の後に解説を追加する。
111	さらに2014年に発表されたメタ解析では、NASH患者に対する肝移植後1,3,5年の生存率が他疾患による肝移植後と差のないことが確認されている。
	文献7)として以下の1編を追加する。
112	7) Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2014; 12: 394-402 (メタ)

CQ5-01 NAFLD/NASH は生命予後に影響するか？ その死因は？	
	解説に追記する。
114	またYounossiら ¹⁰⁾ のGlobalなメタ解析では、年齢など調整後NAFLD全体で全死亡(オッズ比 1.04, 95%CI 1.03-1.04)、肝関連死亡(オッズ比2.6, 95%CI 0.91-7.42)、心血管系死亡(オッズ比 1.37, 95%CI 1.23-1.54)が上昇したことを報告している。NASHに限定すると、さらに肝関連死亡、全死亡は上昇した。
	文献に以下の1編を追加する。
115	10) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. <i>Hepatology.</i> 2016;64:73-84.(メタ)

CQ5-02 NAFLD/NASH において、心血管イベントの発症は高率か？	
	解説に追記する。
117	さらに最近NAFLDの重症度と心血管イベントとの関連に関して報告が認められる。Ekstedtら ⁷⁾ は、F3-4の線維化高度群(非NAFLD群との比較; OR 4.36)でF0-2の線維化軽度群(F0-2かつNAS0-4; OR1.19, F0-2かつNAS5-8; OR1.38)より心血管イベントのオッズ比が高値であることを報告している。またメタ解析でも、NAFLD全体で非NAFLDより心血管イベントの発症率(OR1.64)が高率になるだけでなく、重症NAFLD(肝生検で線維化進行例、あるいは脂肪肝でNAFLD fibrosis score高値または+GTP高値など)において心血管イベントのオッズ比(OR2.58)がさらに上昇することが確認された ⁸⁾ 。
	文献7)8)として以下の2編を追加する。
117	7) Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. <i>Hepatology.</i> 2015 ;61:1547-54. (コホート) 8) Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. <i>J Hepatol.</i> 2016;65:589-600.(メタ)

CQ5-03 NAFLD/NASH の何割で、肝線維化が進行するか？	
	解説に追記する。
118	しかし2015年にNAFLも肝線維化が進行するとする報告された(複数肝生検で線維化進行群(%); NAFL 37% vs. NASH43%, p=0.65) ¹²⁾ 。さらに411例の複数肝生検NAFLDのメタ解析も報告された ¹²⁾ 。このメタ解析ではNAFLD全体で線維化進行が33.6%、不変が43.1%、線維化改善が22.3%で、1stage線維化が進行するのにNASHが7.1年に対しNAFLが14.3年と、進行速度は遅いがやはりNAFLも進行することが報告された。
	文献12)13)として以下の2編を追加する。
119	12) McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. <i>J Hepatol.</i> 2015 ;62:1148-55(コホート) 13) Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. <i>Clin Gastroenterol Hepatol.</i> 2015;13:643-54.(メタ)

CQ5-04 糖尿病は、NAFLD/NASHの予後・肝発癌に関連するか？	
120	<p>下から3行目「糖尿病の…論文を認めない。」の解説を変更する。</p> <p>糖尿病の治療薬別肝発癌に及ぼすメタアナライズでは、メトホルミンまたはピオグリタゾン投与例ではオッズ比0.5–0.53と肝発癌のリスクを低下させ、一方インスリンまたはスルフォールニアウレア投与例では、オッズ比1.6–2.6と肝発癌のリスクを上昇させた。しかし、糖尿病の罹患期間の影響を否定できず、さらなる解析が待たれる⁸⁾。</p> <p>さらに2015年に糖尿病のNASH/NAFLDの病態に及ぼす影響が追加報告された。Anguloら⁹⁾はNAFLDの予後に及ぼす因子として、糖尿病、肝線維化、喫煙を挙げ、McPhersonら¹⁰⁾は複数肝生検の検討で肝線維の増悪の危険因子として糖尿病(オッズ比 6.25, 95%CI 1.88–20)を報告している。</p>
121	<p>文献8)、9)、10)として以下の3編を追加する。</p> <p>8) Singh S, Singh PP, Singh AG, et al. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2013 ;108:881–9(メタ)</p> <p>9) 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. <i>Gastroenterology.</i> 2015 ;149:389–97(コホート)</p> <p>10) McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. <i>J Hepatol.</i> 2015 ;62:1148–55(コホート)</p>

CQ5-07 NAFLD/NASHの予後予測因子は？	
127	<p>解説に追記する。</p> <p>組織診断が行われ、一人の病理医による確定診断のできたNAFLD患者619人を最長35年、平均12.6年間、追跡調査した長期の予後報告によると、肝の線維化、年齢、糖尿病、喫煙が予後に関連していた。特に、肝組織では線維化が関連し、NAS等の所見は予後には関連しておらず、肝組織所見の線維化の因子の評価が重要であることが指摘されている^{9, 10)}。</p> <p>近年、青年期(18歳–20歳)のBMIの増加が肝硬変、非代償性肝硬変などの重篤な肝臓病を引き起こすことが報告されており、NAFLDに対しては若年期からの対策が必要であることが示唆されている¹¹⁾。</p>
127	<p>文献9–11)として以下の3編を追加する。</p> <p>9) 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. <i>Gastroenterology.</i> 2015; 149: 389–97 (コホート)</p> <p>10) Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). <i>Dig Dis Sci.</i> 2013; 58: 3017–23. (コホート)</p> <p>11) Hagström H, Stål P, Hultcrantz R, et al. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. <i>J Hepatol.</i> 2016; 65: 363–8. (コホート)</p>

CQ5-09 NAFLDおよびNASHからの肝発癌率は？	
130	<p>解説に追記する。</p> <p>わが国でのコホート研究で、Kawamuraらが6508人の検診での発がん率報告している。平均観察期間は5.6年で、16人の肝がんを発症し、年率0.043%と報告している。AST\geq40、血小板$<$15万/μl、年齢\geq60歳、糖尿病が発がんに関する独立したリスク因子であった。また、APRI値が高い場合、発癌リスクが高いことを報告している⁶⁾。</p> <p>また、1600人のUSで診断したNAFLDの発癌率は10年で13.9%、年率1.39%との報告がある⁷⁾。</p>
131	<p>文献6) 7)として以下の2編を追加する。</p> <p>6) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2012; 107: 253–61.(コホート)</p> <p>7) Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, et al. Difference in malignancies of chronic liver disease due to non-alcoholic fatty liver disease or hepatitis C in Japanese elderly patients. <i>Hepatol Res.</i> 2012; 42: 264–72(ケースコントロール)</p>

CQ5-10 NASH肝硬変からの肝発癌率は？ アルコール性肝硬変との発癌率に違いがあるのか？	
133	<p>文献6)として以下の1編を追加する。それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。</p> <p>6) Kodama K, Tokushige K, Hashimoto E, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by nonalcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease. <i>Alcohol Clin Exp Res.</i> 2013; 37 Suppl 1: E247–52. (コホート)</p>

CQ5-11 NASHを基盤とした肝細胞癌の予後は？ 治療後の再発率は？	
134	<p>10行目「・・・と報告されている。」の後に解説を追記にする。</p> <p>最近、本邦からNAFLD関連HCCとアルコール(ALD)関連HCCの予後の詳細な比較が報告された。5年生存率はNAFLD関連HCCで、49.1%、ALD関連で43.7%。5年間の累積再発率はそれぞれ69.6%、65.4%で、ほぼ同様であった。NAFLD関連HCCでは高齢で、ALD関連HCCでは肝硬変が多いこと、再発時、NAFLD関連HCCではdes-gamma-carboxy prothrombin高値、ALD関連HCCではAFP高値であることなど、両者に臨床的な差異が見られるが、発がん後の臨床経過は非常に類似している。</p>
135	<p>文献3)として以下追加する、それに伴い、以降の文献番号は順次変更となる(本文中含む)。</p> <p>3) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Kawaguchi T, Honda K, Eguchi Y, Nozaki Y, Kawanaka M, Tanaka S, Imajo K, Sumida Y, Kamada Y, Fujii H, Suzuki Y, Kogiso T, Karino Y, Munekage K, Kuromatsu R, Oeda S, Yanase M, Mori K, Ogawa Y, Seko Y, Takehara T, Itoh Y, Nakajima A, Kanemasa K, Nishino K, Masaki N, Takahashi H, Seike M, Torimura T, Saibara T, Toyota J, Chayama K, Hashimoto E. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. J Gastroenterol. 2016;51:586-96.</p>

CQ5-12 NASHに、他臓器発癌の合併は多いか？	
136	<p>解説に追記する。</p> <p>大腸癌の術後、肝臓の線維化を有するNAFLDが線維化のないNAFLに比し、4倍肝転移が多く、肝の線維化が大腸術後の再発の予後因子という報告がなされている⁵⁾。</p>
136	<p>文献に以下の1編を追加する。</p> <p>5) Kondo T, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Kitagawa Y. The impact of hepatic fibrosis on the incidence of liver metastasis from colorectal cancer. Br J Cancer. 2016; 115: 34-9 (ケースコントロール)</p>