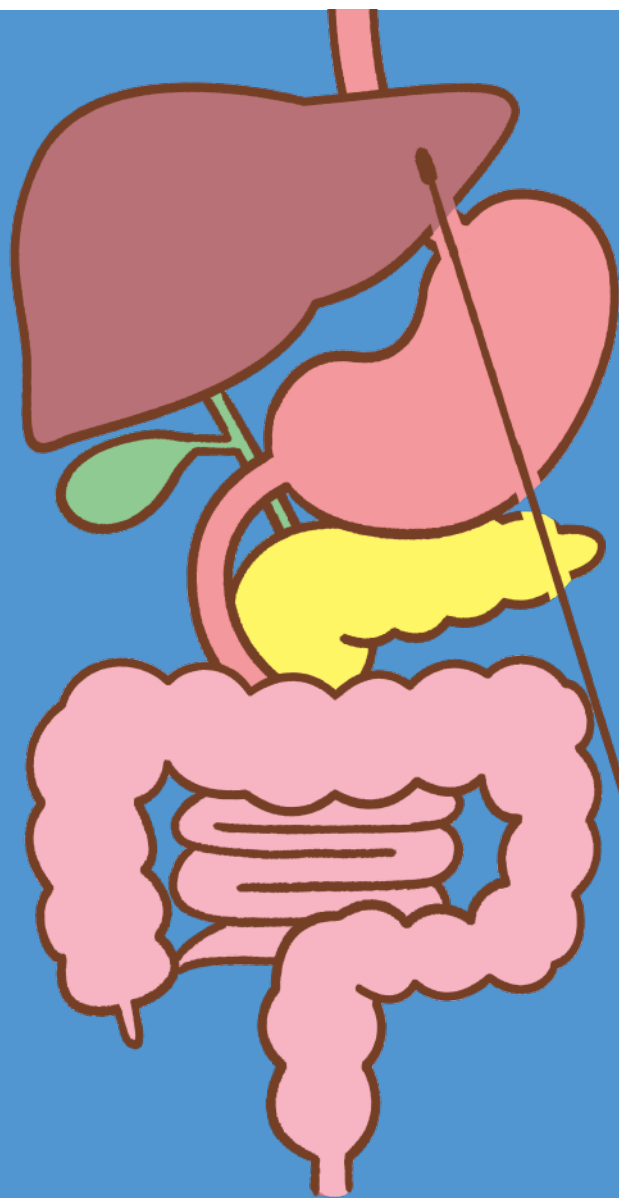


患者さんと
ご家族のための



NAFLD/NASH ガイド 2023

編集 日本消化器病学会
日本肝臓学会



非アルコール性
脂肪性肝疾患
について
お話しします



Q1

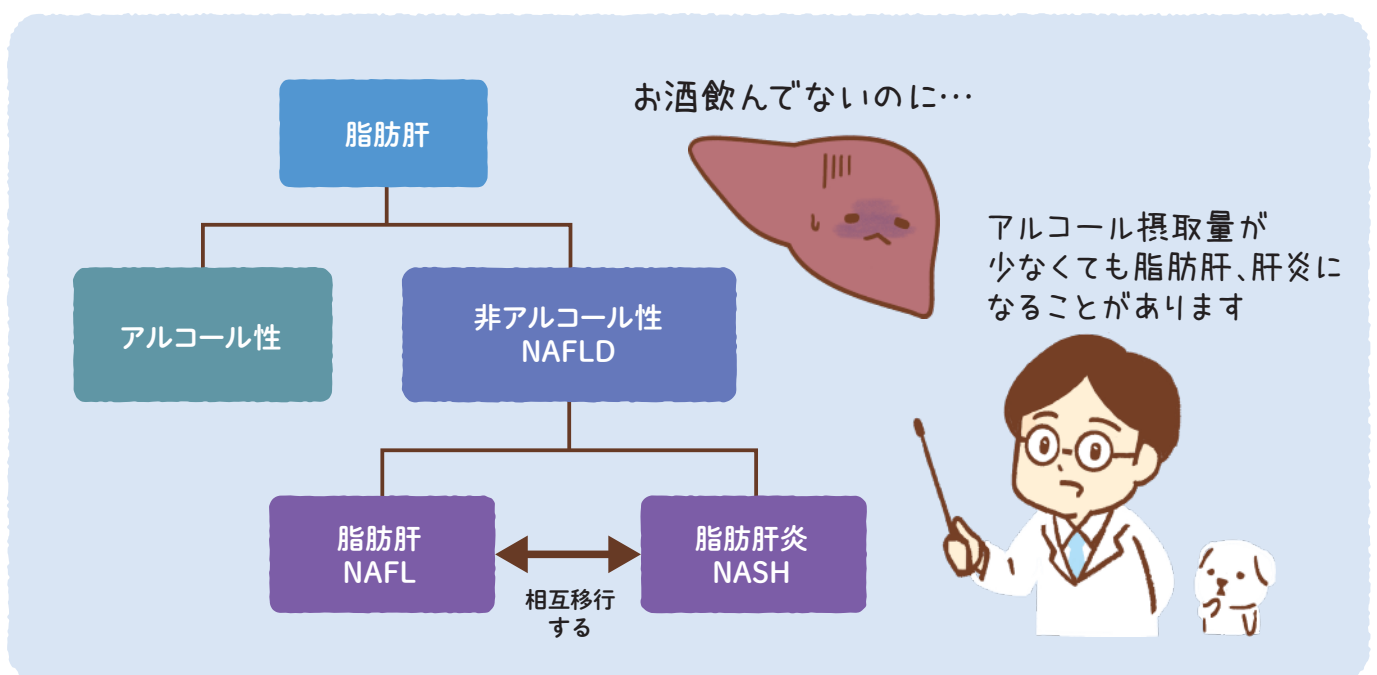
NAFLDやNASHってどんな病気ですか？

肝臓に脂肪が多たまった状態が脂肪肝です。脂肪肝には、お酒を飲み過ぎた人になるアルコール性の脂肪肝と、お酒をあまり飲んでいないのに肝臓に脂肪がたまってしまう非アルコール性の脂肪肝があります。お酒の飲み過ぎは脂肪肝にとどまらず、肝炎や肝硬変になることがよく知られていますが、お酒をあまり飲んでいない非アルコール性の脂肪肝の人でも同じように肝臓の病気が進行してしまうことがあります。

このように非アルコール性の脂肪肝から脂肪肝炎や肝硬変に進行した状態までを含む一連の肝臓病のことを「非アルコール性脂肪性肝疾患」（英語表記 nonalcoholic fatty liver disease から「NAFLD(ナッフルディー)」）といいます。

つまり、NAFLD はアルコールを除くいろいろな原因で起こる脂肪肝の総称です。その多くは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴っていて、メタボリックシンドローム*1の肝臓病と考えられています。

*1メタボリックシンドローム：内臓脂肪型肥満をもとに、高血糖、高血圧や脂質異常が重なることで動脈硬化が進行しやすくなり、心筋梗塞などの心血管疾患や脳卒中の発症リスクが高くなる状態です。日本では、ウエスト周囲径(おへその高さの腹囲)が男性で 85cm、女性で 90cm を超え、高血圧・高血糖・脂質異常の3つのうち2つ以上が当てはまる場合にメタボリックシンドロームと診断されます。



“非アルコール性”とはいえ、一滴もお酒を飲まない人だけではなく、少量の飲酒をしている人にみられる脂肪肝も NAFLD に含まれます。1日あたり純エタノールとして男性で30g以上、女性では20g以上のお酒を毎日飲み続けるとアルコール性肝障害を起こすことがあるといわれており、これはビールならば男性で1日あたり750mL(大瓶1本強)、日本酒なら1合半、ワインはグラス2杯半、ウイスキーではダブルで1杯半に相当します。つまり、これよりも1日の飲酒量が少ない人(女性ではその2/3よりも少ない人)にみられる脂肪肝がNAFLDということになります。

男性1日
30g
未満



女性1日
20g
未満

非アルコール性とはいえ全くお酒を飲まない人だけではありません
男性ならビール1本、女性ならビール中瓶1本程度までなら飲酒の
影響はないとされています。



NAFLDのうち80～90%は長い経過をみても脂肪肝のままで、病気はほとんど進行しません。これをNAFLDの病気を意味する「D(Disease)」を除いてNAFL(ナッフル)といいます。しかし、残りの10～20%の人は徐々に悪化して、肝硬変に進行したり、なかには肝がんを発症したりすることもあります。

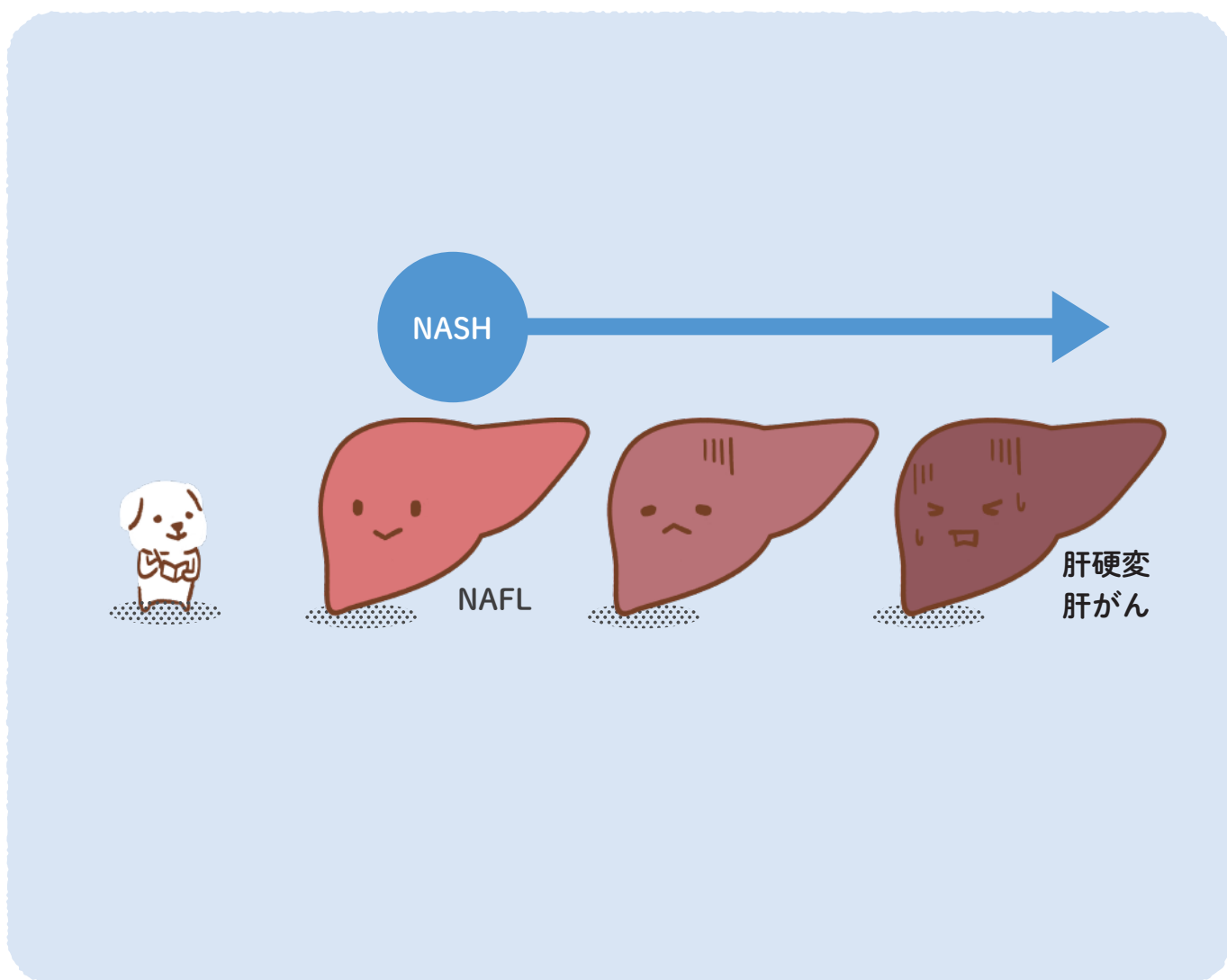
この脂肪肝から徐々に進行する肝臓病のことを「非アルコール性脂肪肝炎」(英語表記 nonalcoholic steatohepatitis から「NASH(ナッシュ)」といいます。

NAFLDは、非アルコール性で超音波検査やCT検査などの画像検査で脂肪肝の所見があって、他の肝臓の病気がないことを確認すれば、診断することができます。一

方、NASHは肝臓の組織を調べる肝生検*2をしないと確実に診断することができません。なお、欧米から新たな脂肪肝の分類、定義が提案され、NAFLDは「代謝異常関連脂肪性肝疾患（仮の名称で、現在委員会で正式日本語名は検討中。Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD）」という名称となり、5つの心代謝系危険因子のうち少なくとも1つを満たす脂肪肝と提案されています。

*2 肝生検：肝臓の一部を針で採取して顕微鏡で観察する検査。

一方、NASHは肝臓の組織を調べる肝生検 *2 しないと確実に診断できません。しかし最近では、超音波やMRIをつかって肝硬度を測定する機械である「エラストグラフィ」を活用することで線維化のある脂肪肝の診断も、肝生検しないで診断可能になっています。



Q 2

NAFLD/NASHの患者さんは どれくらいいるのですか？

NAFLDの有病率*3は、日本では9～30%と報告されており、患者さんは全国で1,000万人以上いると考えられています。肥満の人やメタボリックシンドロームの患者さんの増加に伴って患者数は増えており、とくに肥満男性の増加が社会問題となるなかでNAFLDの男性も増えていることが懸念されています。また、日本におけるNAFLDの年齢分布は、男性は中年層、女性は高齢層に多い傾向であることが報告されています。

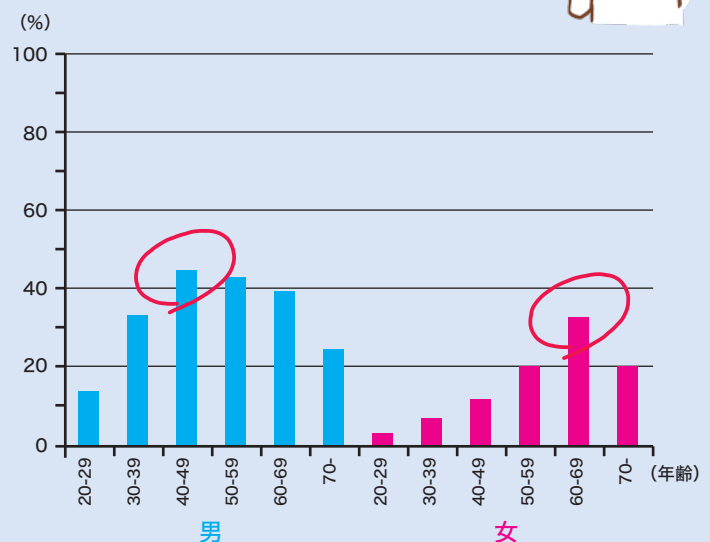
NASHの有病率は3～5%と推定されています。全国の肝硬変患者さん50,903人の原因を調査した2018年の報告では、約3/4はウイルス性肝炎が原因で、NASHは5.8%でした。NASHの年齢分布については明確なデータはありません。

小児のNAFLDの有病率は少なくとも3%と報告されていますが、年齢の上昇とともにNAFLDの有病率は上昇します。小児のNASHの有病率については明確なデータはありません。

メタボリックシンドロームがあるとNAFLDやNASHを発症しやすく、とくに肥満（ウエスト周囲径の増大）はNAFLDやNASHの強い危険因子であり、また高血糖や脂質異常も主要な危険因子です。NAFLDの人がメタボリックシンドロームを合併している場合は、NAFLDではなくNASHの可能性が高くなります。

*3 有病率：ある一時点での調査全体数に占める疾病の割合

男性は中年層、
女性は高齢層に多い傾向です



性別, 年齢別にみたNAFLDの頻度

(J Gastroenterol 2012;47:586-595より引用)

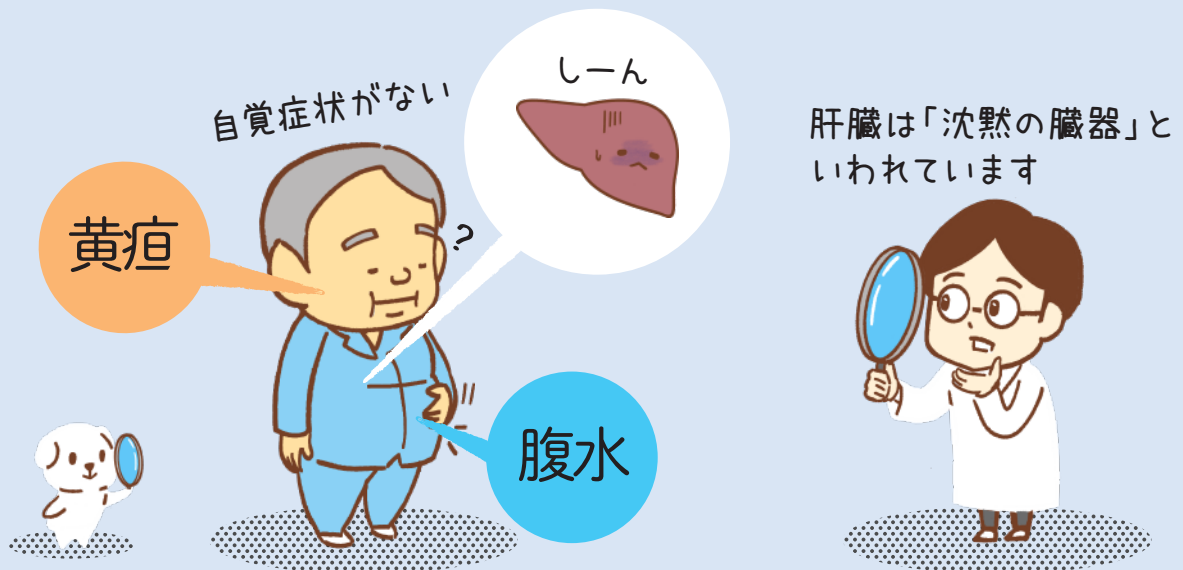
Q3

NAFLD/NASHになるとどんな症状があるのでしょうか？

肝臓はよく“沈黙の臓器”といわれるように、多少の負担がかかってもすぐには症状があらわれません。ですから、脂肪肝では自覚症状は何もない人がほとんどです。なかにはだるさを訴える人もいますが、肝臓に特有の症状というわけではありません。

NAFLD/NASH はかなり病気が進行しない限りほとんど症状はないので、自覚症状だけで進行程度を把握することはできません。

NASH が肝硬変に進行すると、黄疸や足のむくみ、腹水がたまることによる腹部の膨満感（お腹が張った感じ）などがあらわれることがあります。



Q 4

NAFLD/NASHになるメカニズム について教えてください

肝臓は、腸で消化・吸収したさまざまな栄養素を取り込んで分解したり新たに合成したりして、バランスよく全身に供給する大事な役割を担っています。食事でとった糖分は、通常はグリコーゲンとして肝臓に一時的に貯蔵されますが、過剰な糖分は中性脂肪に変換されて肝臓にたまります。食事で余分にとった脂肪分はもちろんのこと、蛋白質が分解されてできるアミノ酸も過剰なぶんは脂質に変換されます。**食べ過ぎや運動不足などのために食事でとったカロリーが消費量を上回ると、肝臓で中性脂肪が多く作られ、脂肪肝となります。**

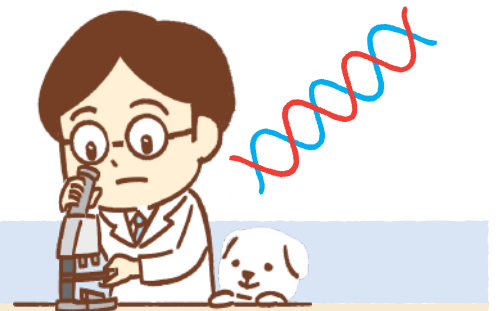
また、肥満の人では血糖値を下げるホルモンであるインスリンの効きがわるくなり（これを“インスリン抵抗性”といいます）、このことによっても肝臓で中性脂肪をたくさん作るように促されます。一般に、2型糖尿病や脂質異常症などのメタボリックシンドロームはNAFLDの発症に影響を及ぼすといわれています。NAFLDになると、過剰な栄養素を分解してエネルギーに変える（燃焼する）時に、活性酸素などの有害な物質が多くできる“酸化ストレス”という状態を引き起こし、肝臓が傷付きます。

一方、同じ食事や運動をしても、太りやすい人とそうでない人がいるように、肝臓への脂肪のたまりやすさも体質によって異なります。最近の研究では、脂肪肝になりやすい遺伝的素因として、「PNPLA3^{*4}」などの遺伝子の型が関係していることがわかってきました。また、ホルモンの異常やある種の手術後にNAFLDを発症することも知られています。

さらに、詳しいメカニズムは不明ですが腸内細菌やサルコペニア（筋力、筋肉量の低下）がNAFLD/NASHと関連することも報告されています。

*4 PNPLA3の遺伝子型は保険医療では測定できません。

脂肪肝になりやすい体質があるそうです



Q5

NAFLD/NASHはどうすれば診断できるのですか？

脂肪肝があり、脂肪肝以外の肝障害の原因(例えばウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、薬物性肝障害など)がなく、これまでの飲酒量がアルコール性肝障害を起こす程度に満たない場合に NAFLD と診断されます。

NAFLD は NAFL から NASH を含みますが特徴的な症状はありません。健康診断や、かかりつけの先生から肝障害(血液検査で ALT 値が基準値異常^{*1})や腹部超音波検査の結果、「脂肪肝(もしくは疑い)があります」といわれたら、NAFLD の進行程度の評価の中でもっとも重要な肝臓の硬さ(線維化)を簡便な方法で評価してもらうことをお勧めいたします。肝臓の硬さを評価する方法には血小板数や血中の線維化マーカー^{*2}、スコアリングシステム(複数の身体特徴や採血データを組み合わせた数式、代表的なものに FIB-4 index^{*3} や NAFLD fibrosis score^{*4} などがあります)を利用します。血小板数 20 万 / μ L、肝線維化マーカー基準値以上、スコアリングシステム高値などいずれかがあり肝臓の硬さが進んでいる可能性があれば、専門の医療機関を受診して、詳しい検査を受けていただくことをお勧めします。

NAFLD を正しく診断するためには、これまでの飲酒状況や体重の変化、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病の有無、サプリメントを含めた普段服用しているお薬などの詳しい情報がとても重要です。さらに、血液検査や超音波・CT・MRI などの画像検査で、肝障害を引き起こすほかの病気がないか、NASH の疑いがあるかを詳しく調べます。NASH であることをはっきりと確かめて(確定診断)、どの程度肝臓の病気が進行しているかを正確に把握するためには、肝臓の組織を調べる肝生検(通常は 1～2 泊の入院が必要です)が必要ですが、最近では超音波や MRI をつかって肝硬度を測定する機械である「エラストグラフィ」を活用することで信頼度の高い精査行うことも可能です。

NAFLD あるいは NASH と診断された後も、定期的に採血や画像検査を受けて、しっかりと経過を追って対処することが大切です。

*1: 「奈良宣言 2023」では ALT>30 でかかりつけ医受診を推奨しています。

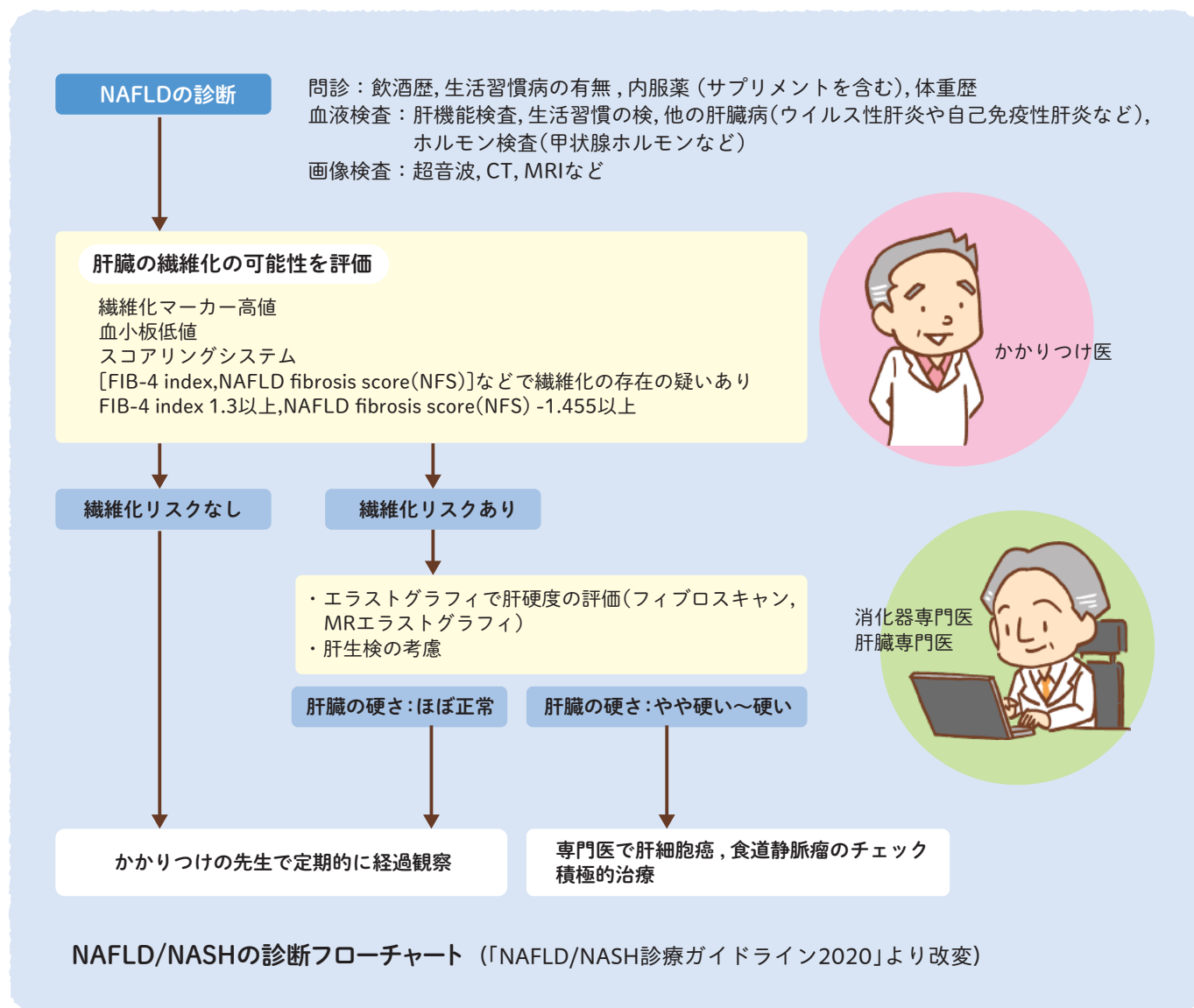
*2 : ヒアルロン酸, IV 型コラーゲン 7s, M2BPGi, オートタキシンなど

*3 : FIB-4 index : (年齢 × AST) / [血小板 (×10⁹/l) × √ALT]

<https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html>

*4 : NAFLD fibrosis score: -1.675 + 0.037 × 年齢 + 0.094 × BMI (kg/m²) + 1.13 × IFG/diabetes (あり = 1, なし = 0) + 0.99 × AST/ALT - 0.013 × 血小板 (×10⁹/l) - 0.66 × アルブミン (g/dl)

<https://naflidscore.com/>

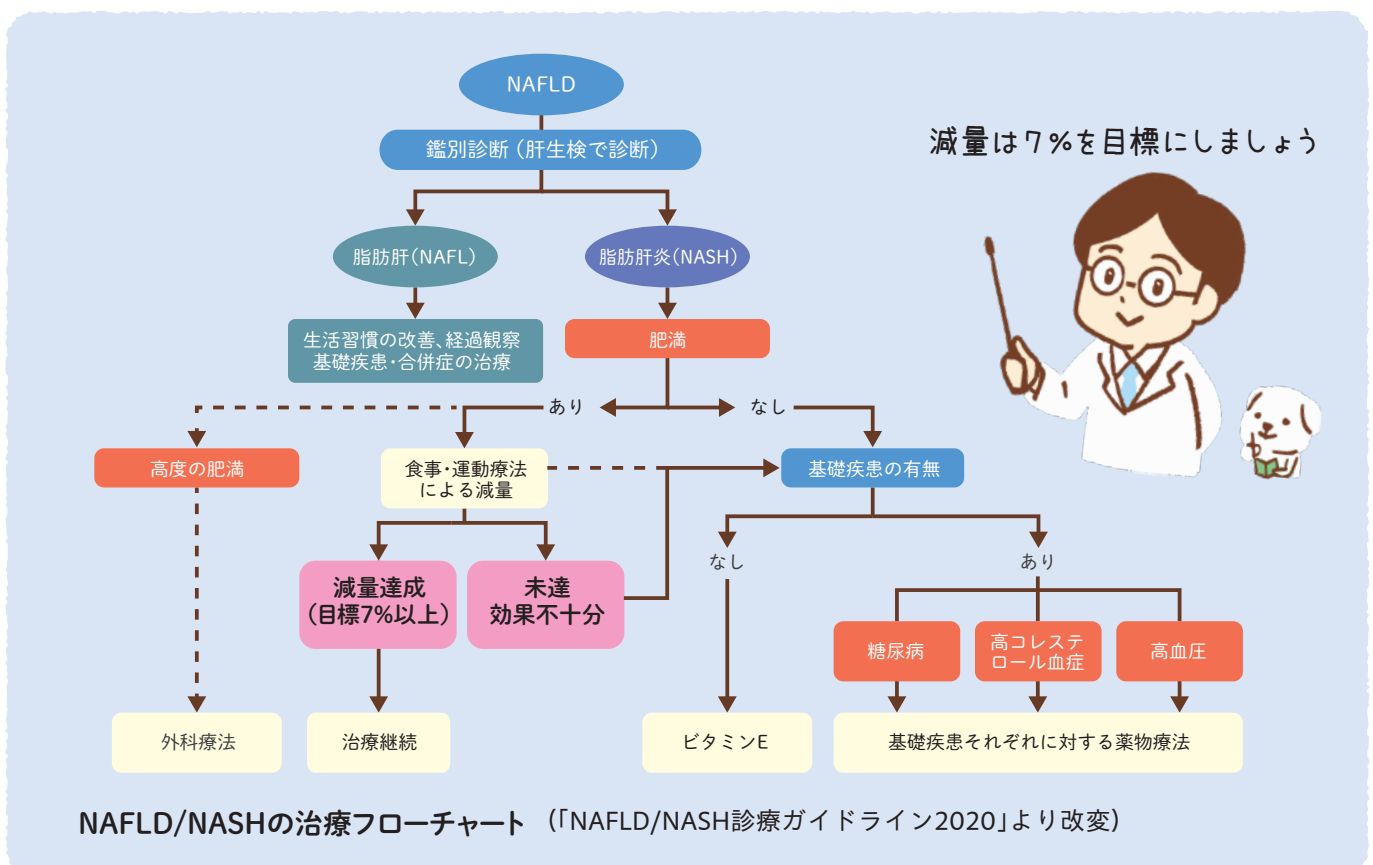


Q 6

NAFLD/NASHの治療にはどのようなものがありますか？

NAFLDは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴うことが多く、またメタボリックシンドロームとも密接に関連しています。NAFLDの患者さんは心筋梗塞や脳卒中などの心血管疾患で亡くなることも多いため、NAFLDの治療では、メタボリックシンドロームを抑えることと肝障害の進行を防ぐことの両方に注意しなければなりません。

NAFLD治療の原則は、食事療法、運動療法などで生活習慣を改善することによって、背景にある肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を是正することです。単なる脂肪肝（NAFL）の場合は、NASHを発症していないかを注意深く確認しながら、食事療法や運動療法などの日常生活に関する取り組みを中心に治療します。NASHの患者さんで肥満がある場合には、体重の7%を目標に減量し、徐々に標準体重を目指すことが勧められます（例；体重90kgの場合、まずマイナス6kgを目標にしましょう）。NASHは放置すると肝硬変に進行したり肝がんを発症したりする危険があるので、初期の段階から積極的に治療を行うことが大切です。

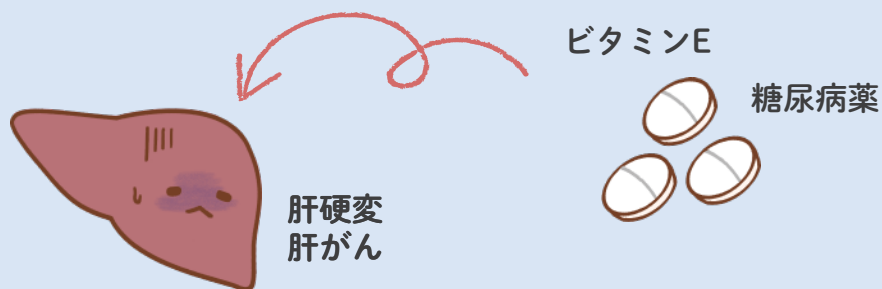


減量のみで効果が十分にあらわれなかった場合は、積極的に薬による治療を考えます*5。

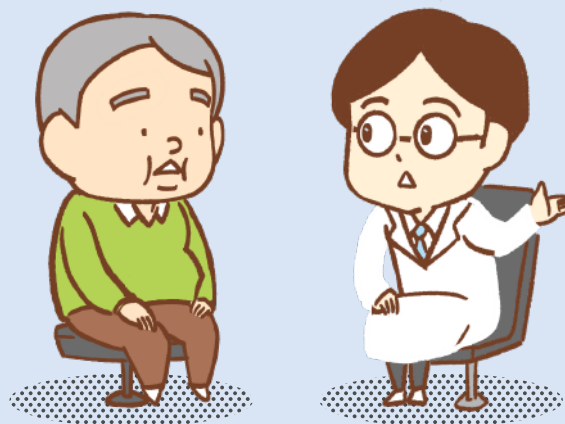
抗酸化作用があるビタミン E や、インスリンの効きをよくする作用のある糖尿病の薬などが NASH の患者さんに有効であることが示されていますが、長期間にわたって肝硬変への進行や肝がんの発症を防ぐことができるかどうかは、まだはっきりと証明されていません。

また、脂質異常症や高血圧の薬のなかにも NASH に有効であることが期待されているものがあり、これらの生活習慣病を伴っている場合にはそのような薬を選んで治療を行います。

*5 現時点でわが国では NAFLD/NASH に有効な薬剤で保険適用されているものはありませんが、現在有効な薬剤の開発が進んでいます。



生活習慣の改善と減量が基本です
お薬による治療は専門医にご相談ください

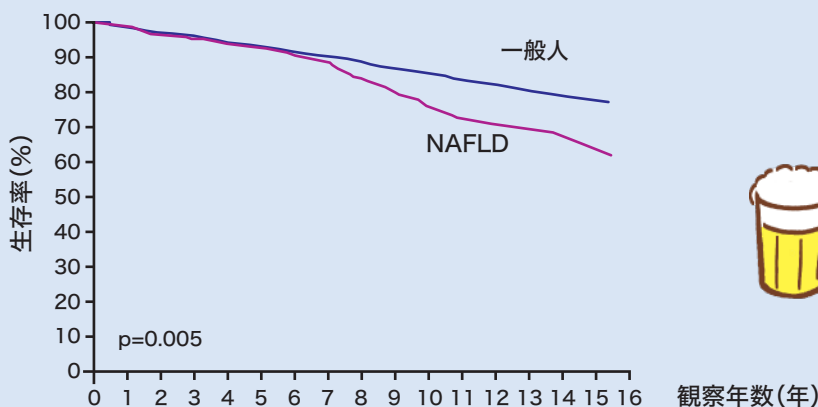


Q7

NAFLD/NASHの進行を防ぐにはどうしたらいいですか？ ウイルス性の肝臓病とはどんな違いがあるのでしょうか？

NAFLDなかでもNASHの患者さんでは、肝疾患の進行だけでなく心血管疾患や悪性疾患にかかる頻度が増えるため、一般の方に比べて病気の経過が不良で死亡率が高いといわれています。過剰な飲酒は明らかに肝硬変への進行が速くなりますが、少量の飲酒の影響については諸説があり、まだ一定の見解は得られていません。少量の飲酒でも肝硬変や発がんに関係している可能性も報告されているため、基本的には飲酒は控えるほうが望ましいでしょう。治療としては、食事や運動療法による体重減少が肝機能および組織像を改善することから推奨されています。具体的には、7~10%の減量によりNAFLD/NASHの改善が期待できるとされています。その他、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの合併症に対する治療を適切に行うことで肝硬変への進行が抑えられます。なかでも糖尿病を合併した患者さんに対するピオグリタゾン、GLP-1アナログ、SGLT2阻害薬においてはNAFLD/NASHの進行を防ぐ作用が期待されています。

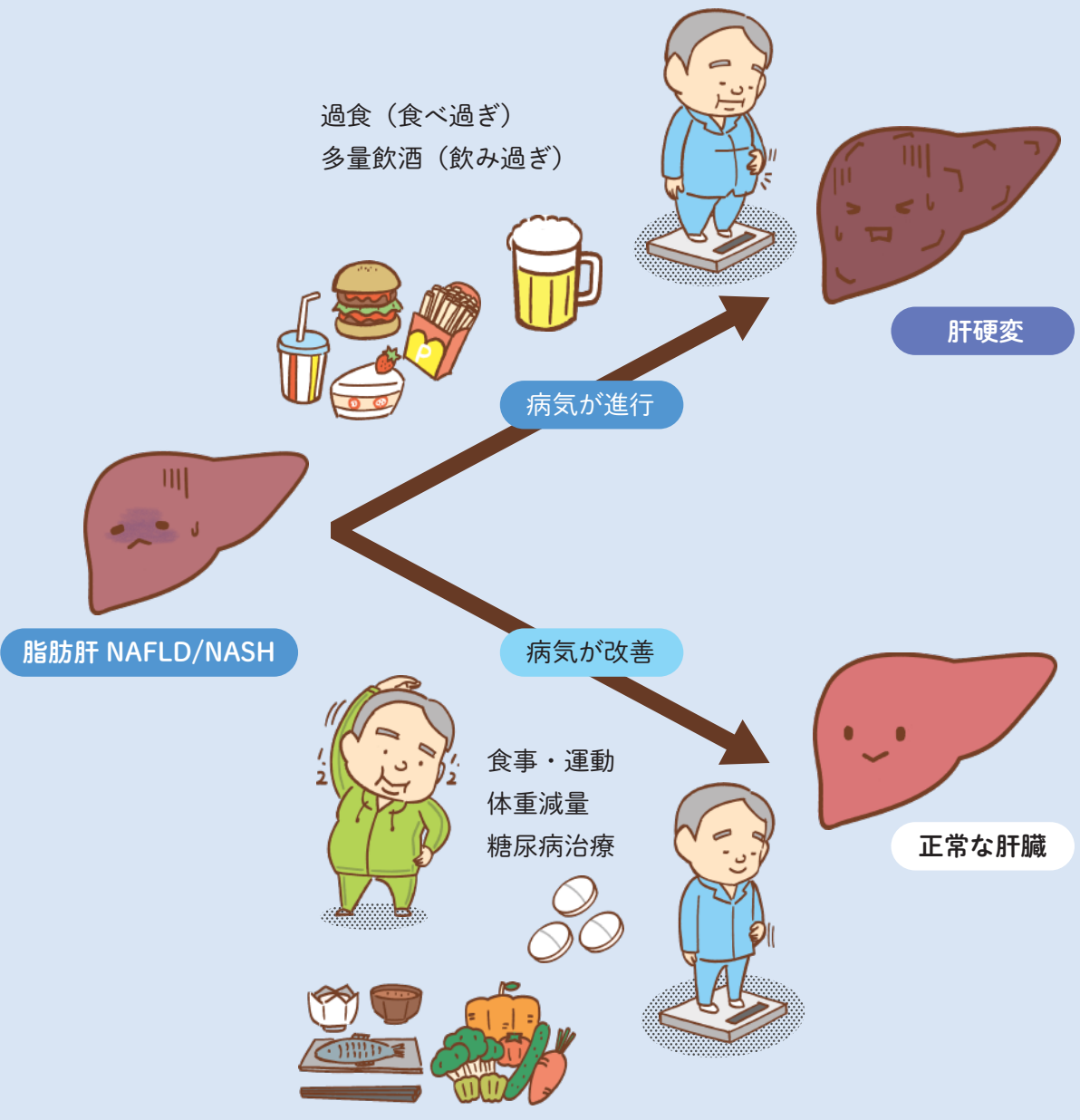
NASHは肝硬変になっても、初期の段階ではC型肝炎ウイルスから肝硬変になった場合に比べて病状は軽いです。しかし、肝硬変が進むにつれてNASHによる肝硬変もC型肝炎による肝硬変も腹水や肝性昏睡などの症状が起こる割合はほぼ同じとなり死亡率も変わらなくなります。ウイルス性の肝疾患と大きく異なる点は、肝臓における発がん率はウイルス性よりも低いですが、肝疾患の進行だけではなく心血管疾患や肝臓以外の悪性疾患にも気を配る必要があるということです。NAFLD/NASHは肝臓だけでなく全身疾患の一部と捉え、もれのない経過観察をしていくことが重要です。



お酒は控えたほうが
よいでしょう



NAFLDと一般人(予想)の生命予後の比較 (Gastroenterology 2005;129:113-121より引用)



Q 8

NAFLD/NASHは予防できるのでしょうか？

食生活や運動習慣を見直すことで予防できることがあります。

- ・ ご自身の体格・体重を確認しましょう。BMI [体重 (kg) ÷ (身長 (m) の 2 乗)] が 25 以上になっていないか、ウエスト周囲径が増えていないか (男性 85cm 以上、女性 90cm 以上) に注意しましょう。
 - ・ 逆に BMI 18.5 未満のやせている方は、過度なダイエットは控えましょう。
 - ・ 血液検査や画像検査を積極的に受けて、ご自身の肝臓の状態をよく知るよう心がけましょう。
 - ・ 食生活を見直しましょう。
- ① 3 食きちんととり、バランスのよい食事を心掛けましょう。食べ過ぎに注意し、果糖を多く含む清涼飲料水などのとり過ぎに注意しましょう。
 - ② ラードやバターなど動物性の油は飽和脂肪酸が多いので控えるようにしましょう。紅花油、コーン油などリノール酸を多く含む油を使用した揚げものや炒めもの、コレステロールを多く含む卵を使用した料理などもとり過ぎに注意しましょう。トランス脂肪酸を含むマーガリンやショートニングを使用した菓子パンや洋菓子なども避けましょう。
 - ③ 多価不飽和脂肪酸を多く含む青魚や、ビタミン E や食物繊維を含む緑黄色野菜を積極的にとるようにしましょう。
 - ④ 夜遅く、または寝る前に食事をすることは控えましょう。
- ・ 体内の脂肪を燃焼させるため、ウォーキングやジョギング、水泳などの有酸素運動を週 3 ~ 4 回、30 分以上行いましょう。関節に負担をかけない程度の筋肉トレーニングやヨガなどの運動を加えるようにすると、筋肉量が増加して基礎代謝も高まるので、さらに効果的です。
 - ・ ダイエットをうたった健康食品やサプリメント、漢方薬などを安易に長期間使用するのは危険です。使用する場合は前もって医師とよく相談しましょう。健康ドリンクなどもカロリーが高いものがあるので、とり過ぎないように注意が必要です。

食事



運動



体のチェック



日本消化器病学会ガイドライン委員会

担当理事	糸井 隆夫	東京医科大学消化器内科
副担当理事	磯本 一	鳥取大学消化器腎臓内科学
委員長	渡辺 純夫	順天堂大学消化器内科
委員	島田 光生	徳島大学消化器・移植外科学
	福田 眞作	弘前大学消化器血液内科学
	田妻 進	JR 広島病院
	宮島 哲也	梶谷綜合法律事務所

日本肝臓学会ガイドライン統括委員会

委員長	四柳 宏	東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野
委員	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学
	持田 智	埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科
	榎本 信幸	山梨大学第一内科
	清水 雅仁	岐阜大学消化器病態学
	建石 良介	東京大学医学部附属病院消化器内科
	谷合麻紀子	東京女子医科大学消化器内科
オブザーバー	徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科
	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科
	長谷川 潔	東京大学大学院医学系研究科臓器病態外科学肝胆膵外科人工臓器・移植外科
	田中 篤	帝京大学内科学講座
	黒崎 雅之	武蔵野赤十字病院消化器科

NAFLD/NASH診療ガイドライン委員会

作成委員長	徳重 克年	東京女子医科大学消化器内科
作成副委員長	池嶋 健一	順天堂大学消化器内科
作成副委員長	芥田 憲夫	虎の門病院肝臓内科
委員	伊藤 義人	京都府立医科大学消化器内科学
	岩佐 元雄	三重大学消化器・肝臓内科
	江口有一郎	ロコモディカル江口病院
	大塚 基之	岡山大学消化器内科
	小野 正文	香川大学肝胆膵内科学先端医療学
	鎌田 佳宏	大阪大学整体物理工学
	小木曾智美	東京女子医科大学消化器内科
	玉城 信治	武蔵野赤十字病院消化器科
	米田 政志	五良会クリニック白金高輪内科
	米田 正人	横浜市立大学肝胆膵消化器病学
評価委員長	竹井 謙之	寿楽会m・oクリニック
評価副委員長	吉治 仁志	奈良県立医科大学消化器・代謝内科
委員	清家 正隆	大分循環器病院消化器内科
	名越 澄子	埼玉医科大学総合医療センター消化器・肝臓内科
作成協力者	今城 健人	新百合ヶ丘総合病院消化器内科
	小川 祐二	横浜医療センター消化器内科
	重福 隆太	三重大学消化器・肝臓内科
	杉本 和史	三重大学病院検査部
	瀬古 裕也	京都府立医科大学消化器内科学
	高橋 宏和	佐賀大学病院肝疾患センター
	中島 淳	横浜市立大学肝胆膵消化器病学
	本多 靖	健生会朝倉病院内科

患者さんご家族のためのNAFLD/NASHガイド2023

2023年10月20日発行

編集 一般財団法人 日本消化器病学会
一般社団法人 日本肝臓学会

©The Japanese Society of Gastroenterology, The Japan Society of Hepatology, 2023