

NASHの長期的予後と発癌

岡上 武*¹・安居幸一郎*²

abstract

非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) の自然経過と予後について記載した。NASHを3~7年間フォローした成績では、積極的な薬物療法なしで30%前後の症例で線維化が改善し、30%前後は線維化の程度は不変で、30~40%は線維化が進展しており、病期の進展要因としては年齢(高齢)と肝臓の炎症が重要であった。NASH肝硬変症例の年率発癌率は1~2%余りで、C型肝硬変の1/3~1/4程度と低頻度であるが、生命予後はC型肝硬変とほぼ同様で、肝不全で死亡する例が多く、5年生存率は75%くらいといわれている。正確な長期予後や発癌率を明らかにするには、大規模な前向き検討が必要である。

I はじめに

肥満・糖尿病・脂質異常症・高血圧など、いわゆる生活習慣病患者が増加し、生活習慣病の肝臓での表現形といわれる非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) 患者も増加している。NAFLDの20%前後は炎症や線維化を伴い、肝硬変や肝癌に進展する可能性を有する予後不良の非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) といわれている。

肥満や糖尿病患者には種々の癌の発生率が高く、特に肝癌が最も高率で、肝硬変患者の頻度も非肥満や非糖尿病患者よりも有意に高いことが報告されている。

NASHの多くは肥満・糖尿病などの生活習慣病を基礎疾患として有しており、このような患者では食事制限、運動療法を勧めることが多いために、自然経過での長期予後を明らかにすることは困難である。

II NASH/NAFLDの線維化進展因子

Matteoniら¹⁾はNAFLD 132症例を長期フォローし、NAFLDを予後良好な単純性脂肪肝 (simple steatosis : SS) と予後不良で肝硬変・肝癌に進展する危険性を有するNASHに分類した。NASHの長期予後に関してはいくつかの論文があるが、多くは症例数が20例以下で、しかもフォロー期間も数年以内のものが多い。そのなかでAdamsらは有効と思われる薬剤投与歴のない103例のNAFLD患者に対し複数回肝生検を施行し、肝組織所見の変化を観察した成績を報告している²⁾。初回肝生検と2回目の肝生検の平均間隔は3.2年 (0.7~21.3年) で、37%で肝線維化が進展し、34%は不変、29%は改善している。脂肪蓄積の程度、炎症、肝細胞風船様変性は有意に改善している。103例中、初回肝生検で線維化なし (F0) の症例が25例あり (この25例の一部はtype 3のNASHと思われる)、25例中、肝線維化がF0のままであった例は13例で、5例がF1に、3例が

*1 大阪府済生会吹田病院院長

*2 京都府立医科大学消化器内科准教授

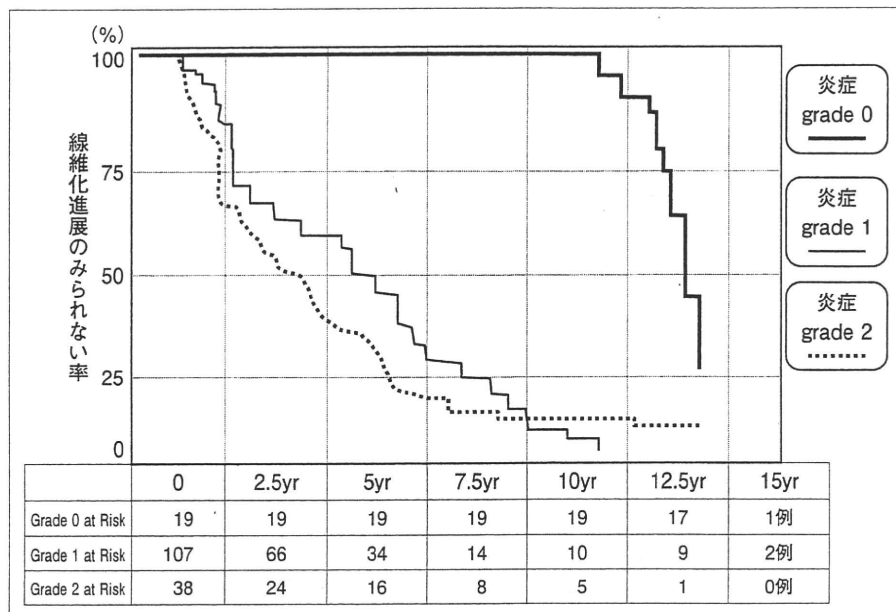


図 NASHの炎症の程度別線維化進展度の検討

炎症所見のみられない症例では長期フォローでも線維化の進展はほとんどみられないが、炎症所見を有する例では線維化が進展する例が多い。すなわち、炎症を有する例 (grade 1, 2) の線維化進展の平均年数は4.2年であるのに対し、炎症のない例 (grade 0) では13.4年であった。

[参考文献9)より引用改変]

表 NAFLDの組織学的経過

NAFLD 103例 3.2±3.0年 (0.7~21.3年) のフォロー	最終肝生検線維化の程度				
	F0	F1	F2	F3	F4
初回肝生検線維化程度					
F0	13	5	3	2	2
F1	7	2	8	4	0
F2	4	4	5	7	3
F3	2	1	6	5	4
F4	0	0	1	5	10

[参考文献2)より引用改変]

F2に、2例がF3に、2例がF4 (肝硬変) に進展している。残りの78例は線維化を伴うtype 4のNASH症例であり、その内の30例 (38%) は線維化が改善し、22例 (28%) は不変で、26例 (33%) で線維化の進展がみられている (表)。すなわち、type 4のNASH症例でも有効といわれている薬剤を投与しなくても、数年間のフォローで1/3以上の症例は線維化の改善がみられている。

フォロー中に線維化が進展した例は、肥満を伴う糖尿病合併例が多く、かつ比較的線維化進展度が軽い症例であったと報告されている。線維化進展因子としては、それ以外にインスリン抵抗性や高血圧合併も指摘されている³⁾。

Ekstedtら⁴⁾はNAFLD 129例を長期フォロー (13.7年±1.3年) した成績を発表している。SSに比べてNASH症例の生存率は低く、死亡原因の多くは心血

管障害と肝疾患関連死 (4例が肝硬変、3例が肝癌) であった。経過観察中の線維化進展に寄与する因子は、肥満の増加とインスリン抵抗性であった。

Adamsら⁵⁾はNAFLD 420例を7.6±4.0年フォローした成績を報告しており、53例が死亡し、肝疾患関連死は3番目に高頻度であったが、同時にフォローした一般人では肝疾患死は13番目であったことから、NASHの予後は不良であるが、肝疾患関連死の頻度はそれほど高くなく、高齢、糖代謝異常、肝硬変患者が肝疾患関連死の危険因子であると結論づけている。

なお、進行性の線維化予測因子としては、BMI 28kg/m²以上、年齢が50歳以上、AST/ALT比 0.8以上、QUIK score 0.294以下、HOMA-IR 6.2以上、糖尿病合併が挙げられ⁶⁾、肝組織所見のなかでは門脈域の慢性炎症の存在が指摘されている⁷⁾。そして、アジア人で非肥満のNAFLD/NASH患者では心血管障害による死亡率が有意に高いことも判明している⁸⁾。

Argoらは⁹⁾肝生検でフォローした報告例をまとめて、221例のNASHの肝線維化に及ぼす因子を解析し、年齢と初回肝生検時の炎症の存在が肝線維化進展の有意な因子であると報告した (図)。



NASHからの肝発癌

肥満や糖尿病患者からは肝癌の発生率が高く、肝癌例の多くは進行したNASHを合併していることはよく知られている。Yatsujiら¹⁰⁾、橋本¹¹⁾はNASH肝硬変とC型肝炎硬変で5年間の発癌率を比較検討し、前者は11.3%、後者は30.5%と報告している。NASH肝硬変とC型肝炎硬変の5年生存率はそれぞれ75.2%、73.8%であり、肝硬変に進展したNASHではC型肝炎硬変と同様の予後であった^{10), 11)}。NASH肝硬変の死因は19例中15例が肝癌・肝不全で、心血管イベントはわずか1例である。海外からの報告ではSanyalら¹²⁾が152例のNASH肝硬変の10年発癌率は約10%と報告している。

なお、日本糖尿病学会は2007年に1991～2000年の10年間に死亡した糖尿病患者19,385名の死因を調査し、肝癌8.6%、肝硬変4.7%で合計13.3%が肝疾患関連死であるとしている¹³⁾。しかし、この報告では肝炎ウイルス感染や多飲者の頻度が明らかにされていないことから、糖尿病患者のなかでNASHが原因の肝疾患関連死がどれくらい占めているかは明らかでないが、糖尿病患者の肝硬変・肝癌の少なくとも半数以上はNASHであることは間違いない。



おわりに

多くの報告から、NASHからの発癌は高齢者で線維化の進展した例に多く、肝硬変からの発癌率はC型肝炎硬変と比較すると約1/3であるが、肝硬変進展による肝不全死が多く、NASHは肝硬変に進展すると予後不良であることが示唆されている。したがって早期に診断し、基礎となる生活習慣の改善を含めた適切な指導・投薬が重要といえる。

参考文献

- 1) Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al : Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116 : 1413-1419, 1999
- 2) Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, et al : The histological course of nonalcoholic fatty liver disease : a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 42 : 132-138, 2005
- 3) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE : Nonalcoholic fatty liver disease : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 121 : 91-100, 2001
- 4) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al : Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 44 : 865-873, 2006
- 5) Adams LA, Lymp JF, St Sauver JS, et al : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 129 : 113-121, 2005
- 6) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al : Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut* 57 : 1441-1447, 2008
- 7) Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al : NASH Clinical Research Network A list of members of the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network can be found in the Appendix : Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a histologic marker of advanced NAFLD - Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 49 : 809-820, 2009
- 8) Sung KC, Ryan MC, Wilson AM : The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. *Atherosclerosis* 203 : 581-586, 2009
- 9) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, et al : Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 51 : 371-379, 2009
- 10) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobar M, et al : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 24 : 248-254, 2009
- 11) 橋本悦子 : 高度線維化NASHのコホートstudy. 分担研究報告書厚生労働省科学研究費補助金。肝炎等克服緊急対策事業(肝炎分野) 非アルコール性脂肪性肝疾患の病態解明と診断法・治療法の開発に関する研究, 平成20年度 総括・分担研究報告書(研究代表者 岡上 武)。p24-25, 2009
- 12) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al : Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 43 : 682-689, 2006
- 13) 堀田 鏡, 中村二郎, 岩本安彦ほか : 委員会報告(糖尿病の死因に関する委員会報告) アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991～2000年の10年間, 18,325名での検討—。 *糖尿病* 50 : 47-61, 2007

「肝胆膵」 別刷

アークメディア

NAFLD/NASH診療の医療連携パス

水野 雅之* 関 耕次郎* 橋本 宏明*
 椋村 敦詩* 松本 美加* 島 俊英*
 岡上 武*

索引用語：NAFLD, NASH, 地域医療, 地域連携パス, 生活習慣病

1 はじめに

いわゆる生活習慣病に伴う肝障害“非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)”はわが国の生活スタイルの欧米化に比例して増加し、もっとも高頻度の肝疾患となっている。しかし、本疾患に対する医師の認識は不十分であり、その意味からもウイルス性肝疾患、腫瘍性疾患と同様に地域連携が重要である。

本稿では、本院での慢性肝疾患地域連携パス、特にNASH/NAFLD連携パスについて紹介する。

2 肝疾患医療連携パス

第5次医療法改正(2007年4月施行)において、医療機能の分化・連携を推進し、切れ目のない医療を提供すること、在宅医療の充実を図ることが打ち出された。疾病の種類や進行度によって、疾患の診療が異なるため、効率的な医療のためには、医療機関の機能分化

と連携による「地域完結型医療」の実現が不可避である。地域連携パスは連携の質の確保と向上のツールとして注目されている。

従来、肝疾患は地域連携パス加算の対象外であり、保険診療上の加算はなかったが、2010年の改定において、循環型(双方向型)パスとしては初めて、肝炎インターフェロン治療に関する連携パスに加算がついた。今回の改定で循環型パスでの加算の対象になった疾患は、がん診療と肝炎診療のみであり、このことから肝疾患での地域連携が重要視されていることがわかる。今後他の肝疾患における加算対象疾患も拡大する可能性がある。

われわれの病院で用いている肝疾患医療連携パスは以下の5つである。1. 肝疾患診断医療連携パス 2. 慢性肝炎医療連携パス 3. C型慢性肝炎IFN療法医療連携パス 4. 肝硬変医療連携パス 5. NASH・NAFLD医療連携パス(図1)。2008年4月から2010年3月までに肝疾患医療連携パスを適応した例はまだま

Masayuki MIZUNO et al : Liaison critical path for NAFLD/NASH patients

*大阪府済生会吹田病院肝臓病センター [〒564-0013 大阪府吹田市川園町 1-2]

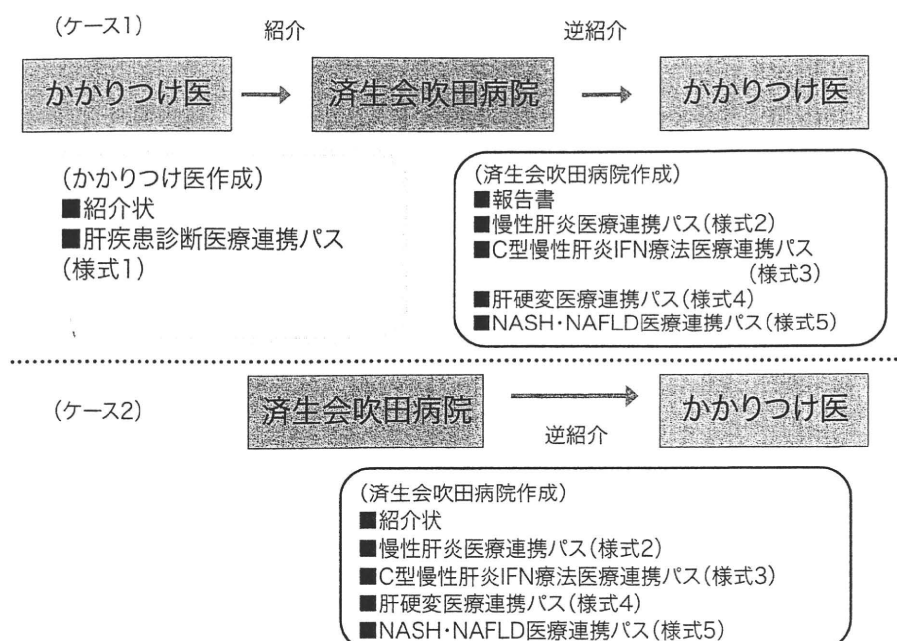


図1 大阪府濟生会吹田病院での肝疾患医療連携パスの流れ

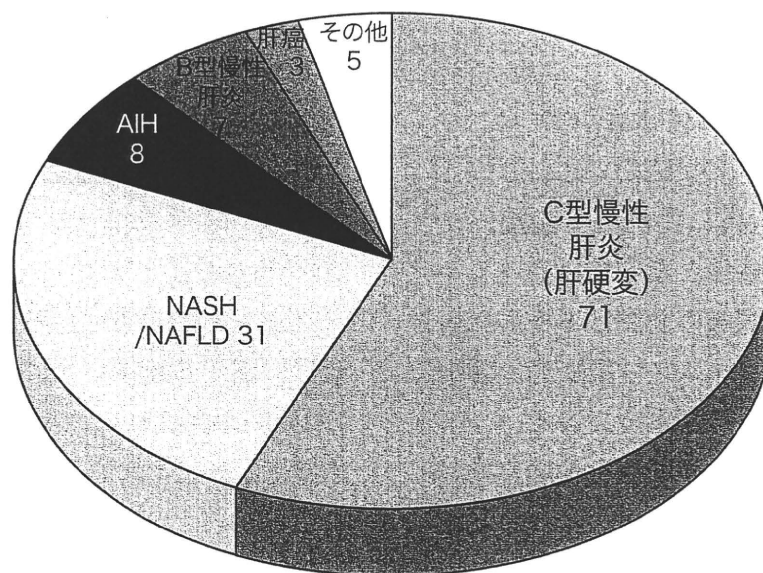


図2 大阪府濟生会吹田病院で2008年4月から2010年3月までに肝疾患医療連携パスを適応した125件の疾患別分類

だ一部で125件にすぎないが、その内訳は31件がNASH/NAFLDであった(図2)。本稿ではNASH/NAFLDに関連するパスについて述べる。

3 生活習慣病とNASH

NAFLD/NASH患者の多くは生活習慣病を

背景にもち、本邦成人男性では、肥満・糖尿病・高血圧・脂質異常症を伴わない場合のNAFLDの発生率は約25%で、リスクファクターが1つあると43%、2つでは72%と、生活習慣病の合併に伴い、NAFLDの頻度は高くなる¹⁾。渡邊らはNAFLDのうち、肥満の合併は55.2%、高血圧は50.9%、糖尿病は

第5回肝臓病を考える会



日時：平成21年4月11日(土)
16時30分～18時00分
会場：済生会吹田病院
東館2階 センターホール

【症例提示】16:30～16:45

【医療連携パスについて】16:45～17:00

【講演】座長 大浦医院 大浦 元孝 先生

【I】17:00～17:30

本院における糖尿病とNAFLD症例の解析

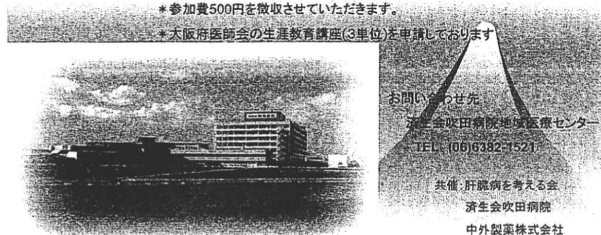
済生会吹田病院 消化器内科 榎村 敦詩 先生

【II】17:30～18:00

NASH肝硬変の血液生化学検査値と腹腔鏡像

済生会吹田病院 消化器内科科長 島 俊英 先生

- * 会終了後に懇親会を予定しております。
- * 参加費500円を徴収させていただきます。
- * 大阪府医師会の生涯教育講座(3単位)を申請しております。



済生会吹田病院 第9回肝臓病教室のお知らせ

済生会吹田病院消化器スタッフより、肝臓病でお困りの患者様を対象に、第9回目の肝臓病教室を開催します。
関心のある方は、ぜひご参加ください！
ご家族の方の参加も歓迎いたします！

参加ご希望の方は、「済生会吹田病院 センター受付」まで、お声掛けもしくはお電話(内線・3190)ください。
たくさんのご参加をスタッフ一同お待ちしております。

記

日時：2010年6月5日(土)13時30分～15時10分

場所：済生会吹田病院東館2F センターホール

参加費無料！！

テーマ：生活習慣病と肝臓

軽い運動を予定しているので、動きやすい服装で



講師：消化器、肝臓病センター医師

薬剤部・看護部・栄養科、リハビリテーション科他

お問い合わせ&申し込み 済生会吹田病院 06-6382-1521(代表)

a | b
c |

図3

- a. 地域の実地医家との勉強会ポスター
- b. 肝臓病教室のポスター
- c. 肝臓病教室の様子

36.9%，脂質異常症は69.0%であり，NAFLDは生活習慣病を合併する頻度が高いこと，また，肥満，高血圧，糖尿病，脂質代謝異常を全く伴わない場合のNAFLDの発生率は6.7%と極めて少なく，生活習慣病の合併数が増加するにしたがって，NAFLDの頻度は増加し，1つ該当すると21.2%，2つ該当すると38.3%，3つ該当すると63.1%に増加すると報告している²⁾。

わが国のNAFLD罹患者は1,000万人を超

えると推計され，最近はその20%がNASHと推定されている．NASHは肝硬変・肝臓癌に進展する可能性のある病態であり，適切な診断が必要である．NASHの診断は，肝生検での病理診断によってなされるが，すべてのNASH患者が適切に診断されているとはいえないのが現状である．

NASH患者が適切に診断されていない原因の一つは，生活習慣病患者の多くが循環器や糖尿病外来でフォローされ，肝臓外来で診療



医療機関	かかりつけ医	済生会吹田病院 消化器内科 肝臓グループ		
スケジュール	紹介	診察	検査入院	結果説明
紹介基準	<input type="checkbox"/> HCV抗体陽性 <input type="checkbox"/> HBs抗原陽性 <input type="checkbox"/> ALT ≥ 31IU/l <input type="checkbox"/> 血小板 < 15万/μl	B型肝炎 ■血液検査 ■腹部超音波検査 ■肝生検 (肝生検は原則お勧めします)	肝生検入院	結果説明 ■抗ウイルス剤・インターフェロン(IFN)による治療が必要 ■肝機能の改善、肝保護療法 ■肝硬変 ■B型肝炎無症候性キャリア
		C型肝炎 ■血液検査 ■腹部超音波検査 ■肝生検 (肝生検は原則お勧めします)	肝生検入院	結果説明 ■インターフェロンによる治療が必要 ■肝機能の改善、肝保護療法 ■肝硬変
		NAFLD ■血液検査 ■腹部超音波検査 ■肝生検 (肝生検は原則お勧めします) ■CT検査	肝生検入院	結果説明 ■単純性脂肪肝 ■非アルコール性脂肪肝炎(NASH) ■肝硬変
		その他 ■血液検査 ■画像診断 …超音波・CT・MRIなど、 ※患者の容態や検査結果に応じて検査を実施	必要に応じて肝生検入院	結果説明 ■単純性脂肪肝 ■非アルコール性脂肪肝炎(NASH) ■ウイルス性肝炎(B型・C型) ■肝硬変 ■悪性腫瘍 ■その他
患者及び家族への説明等	<input type="checkbox"/> SOL、腫瘍あり <input type="checkbox"/> 腫瘍マーカー高値 ・AFP ・PIVKA II	肝腫瘍 ■血液検査 ■画像診断 …超音波・CT・MRIなど、 ※必要に応じて検査を実施	癌が疑われる場合は、検査入院を実施 ■腹部血管造影 ■肝腫瘍生検	結果説明 ■肝腫瘍なし ■肝腫瘍あり ■その他
		その他 ■紹介状等の確認 ■検査等の説明		■診断結果等の説明 ■今後の治療方針の説明 ■医療連携パスの今後の活用について
備考	<input type="checkbox"/> 地域医療センターに連絡し予約を取る <input type="checkbox"/> 紹介状等の作成	<input type="checkbox"/> 検査予約 <input type="checkbox"/> 入院予約		<input type="checkbox"/> 報告書等の作成(診断後)

※この医療連携パス(診療計画表)は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。

今後の治療方針

【パス応応】

・慢性肝炎医療連携パス(強ミ・ウルソ)
 ・IFN医療連携パス(かかりつけ医でIFN療法のフォロー)
 ・肝硬変医療連携パス(代償性症例)
 ・NASH・NAFLD医療連携パス(生活習慣病が基礎疾患の症例)

【経過観察】

・B型無症候性キャリア(病院: 半年に1回は検査実施)
 ・単純性脂肪肝(病院: 1年に1回は検査実施)

【その他・パス応応外】

・肝腫瘍(手術応応等)
 ・肝硬変(非代償性)(病院: 診察・治療実施)
 ・B型肝炎のうち抗ウイルス療法適応IFN療法適応(病院: 診察・治療実施)
 ・その他パス応応に当てはまらない症例(病院: 診察・治療実施)
 ※病状が安定したらかかりつけ医へ

今後の治療方針確定後、病院から報告書にて連絡します。

図4 肝疾患診断医療連携パス(医療者用)



医療機関	かかりつけ医	済生会吹田病院 消化器内科 肝臓グループ			かかりつけ医
スケジュール	紹介	診察	検査入院	結果説明	診断結果後受診
診察・検査	現在の状態を知るために以下の検査を行います。 <input type="checkbox"/> 血液検査 ・血液一般検査 ・肝機能検査 ・ウイルスマーカー検査 ・腫瘍マーカー検査 <input type="checkbox"/> 画像検査 ・胸部・腹部 レントゲン おくすり	<input type="checkbox"/> 必要に応じて、血液検査および画像検査の実施または予約を行います。 採血 CT MRI 気軽にご質問ください ※肝生検による組織学的診断が必要な場合もあります。	<input type="checkbox"/> 肝生検をします。 採血 気軽にご質問ください ※詳しい内容は、院内で配布するクリニカルパスを参照してください。	<input type="checkbox"/> 診断結果等を説明のため受診していただきます。 レントゲン おくすり 地域連携パス	<input type="checkbox"/> 定期的に診察・検査・投薬等を実施します。 検査 レントゲン おくすり
患者様及びご家族への説明等	<input type="checkbox"/> 検査結果を基に今後の検査・治療に関してあなたと相談させていただきます。 <input type="checkbox"/> 容態に応じて血液検査を実施しますので、食事をぬいてお越しください。(水可)	<input type="checkbox"/> 検査等の説明をします。 <input type="checkbox"/> 肝生検が必要な場合は、入院予約をします。	<input type="checkbox"/> 入院受付1番窓口へお越しください。	<input type="checkbox"/> 診断結果を説明します。 <input type="checkbox"/> 今後の治療方針を説明します。 <input type="checkbox"/> 医療連携パスの今後の活用について説明します。	<input type="checkbox"/> 報告書等に基づいて今後の定期受診について説明します。
備考	★紹介状や予約通知書等を受取ってください。 紹介状/腫瘍の病状や検査の結果などの大切な情報が記録されています。	★地域医療センター80番窓口へお越しください。	★入院受付1番窓口へお越しください。	★報告書は、かかりつけ医へ郵送させていただきます	地域連携パス

※この医療連携パス(診療計画表)は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。

図5 肝疾患診断医療連携パス(患者用)

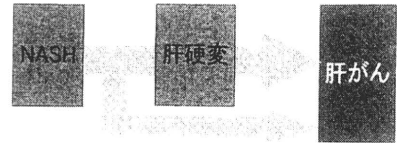


NASH・NAFLD 医療連携パス(医療者用)

NASH → 肝硬変
(病態の進展予防)

医療機関	かかりつけ医	済生会吹田病院
スケジュール	定期受診	□3ヶ月後 □6ヶ月後 年 月 日
達成目標	病院の治療方針に従って診察および検査を行い以下の項目を目標とする。 ■肝機能の悪化がない ■生活習慣病のコントロールができています	■肝機能の悪化がない ■生活習慣病のコントロールができています ■肝臓がない
診察	■自覚症状の確認 (倦怠感・体重変動等) ■検査データの確認	■自覚症状の確認 (倦怠感・便の性状・体重変動等) ■検査データの確認
検査	検体検査 ■肝機能検査*1 ■血液一般*2	■肝機能検査 ■血液一般 ■腫瘍マーカー
	超音波	■腹部超音波検査(原則6ヶ月に1回)
	放射線	■CT(原則1~2年に1回)
	その他	
治療・処置	■生活習慣病治療薬 (アクトス・ARB・脂質改善剤等)	■処置：瀉血(適宜、病院にて) ■必要に応じて現在の治療薬に対するコメント
指導	■食事指導 ■生活指導	■管理栄養士による栄養管理 ■生活指導
その他	■報告書等の確認 ■臨床症状・検査で異常所見がある場合は病院へ紹介	■報告書等の作成 ■3ヶ月または6ヶ月後の予約

※この医療連携パス(診察計画表)は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。
検体検査：*1)肝機能:AST,ALT,γ-GTP,Alb,BS,LDL,HDL,TG
*2)血液一般:WBC,RBC,Hb,Pit



NASH・NAFLD医療連携パス

- 対象症例
生活習慣病を基礎疾患を持ち、NASHと診断した患者
- パスの目的
1)病態の進展予防
2)肝硬変・肝臓の予防および早期発見・治療
3)合併症の把握と治療
- 基本原則
1)病院への通院は、3ヶ月または6ヶ月毎とする。
2)検体検査について、原則として保険診療範囲内で1~2ヶ月に1回かかりつけ医で実施する。
3)超音波検査について、原則として6ヶ月毎病院で実施する。
4)CTは、原則として1~2年に1回病院で実施する。
5)薬剤投与について、かかりつけ医が行うが、年末年始や連休などは、病院側も適宜行う。
6)他の合併症も含めた日常の管理は、かかりつけ医が行う。

※検査の役割分担は、病院、かかりつけ医との相談で決めることもある

平成 年 月 日
済生会吹田病院
消化器内科

図6 NASH/NAFLD 医療連携パス(医療者用)

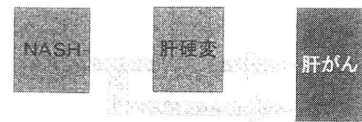


NASH・NAFLD 医療連携パス(患者様用)

NASH → 肝硬変
(病態の進展予防)

医療機関	かかりつけ医	済生会吹田病院
スケジュール	定期受診	□3ヶ月後 □6ヶ月後 年 月 日
診察	★あなたの病状をかかりつけ医の先生にも連絡し、病院主治医とかかりつけ医があなたの治療方針を共有して、治療していきます。 気軽に ご質問 ください	★吹田病院の外来にて現在の状態を確認するため、診察を行います。 ★担当医師から血液検査や 画像診断の結果に関して説明があります。 気軽に ご質問 ください
検査	現在の状態を知るために以下の検査を行います ・血液検査: □血液一般検査 □肝機能検査 採血	以下の検査を必要に応じて行います。 ・血液検査 □血液一般検査 □肝機能検査 □腫瘍マーカー など ・画像診断 □腹部超音波検査 □CT検査 □MR検査 ・その他 □上部消化管内視鏡検査 採血
治療・処置	内服薬 □生活習慣病治療薬 	処置: □瀉血(適宜、病院にて) □必要に応じて現在の治療薬に対する説明
指導	□食べ過ぎに注意し、肥満は避けましょう。 □アルコールは肝臓を悪くするので、禁酒しましょう。 □睡眠はしっかりとしましょう。 □入浴は、ぬるめにして、長湯はよくないのでやめましょう。 	★管理栄養士による栄養管理の説明があります。
症状	□食欲がない・身体がだるい・腹部が張る □便の色が変化(黒色便) □体重のチェック □() 	
その他	□病状に変化があった場合は、かかりつけ医に相談しましょう。	□再来受付機を通し、60番窓口へ □3ヶ月後の予約票を受け取る □6ヶ月後の予約票を受け取る

※この医療連携パス(診察計画表)は、現時点で予想されるものであり、症状に応じて変更になる場合があります。
検体検査：*1)肝機能:AST,ALT,γ-GTP,Alb,BS,LDL,HDL,TG
*2)血液一般:WBC,RBC,Hb,Pit



肝臓の三大疾患
数ある肝臓の疾患のなかでも、日本で圧倒的に多いのがC型肝炎とB型肝炎、そして増加しつつあるのが、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)です。いずれも肝硬変や肝臓へ進行する可能性が高いため、早期の発見と適切な治療が必要な代表的な肝疾患です。

NASH・NAFLD医療連携パス

- (通院)
定期受診は、かかりつけ医で、病院には、3ヶ月または6ヶ月毎の受診です。
(薬剤)
内服薬・注射は、かかりつけ医で行います。
(検体検査)
血液検査・肝機能検査・腫瘍マーカーは、かかりつけ医で行い、病院は、必要に応じて検査を実施します。
(画像診断)
画像診断は、原則として、病院で行います。
・超音波検査:6ヶ月毎に1回
・CTまたはMR:年に1回
・上部内視鏡検査:必要に応じて行います。
(食事)
1日3食(腹8分目)、生活のリズムにあわせて規則的に摂りましょう。また、たんぱく質・炭水化物・脂肪の三大栄養素はバランスよくとることが大切です。
(生活)
・アルコールは原則禁止です。
・睡眠はなるべく1日7時間以上。
※その他、かかりつけ医や担当医師の指示に従ってください。
※病状に変化があった場合は、かかりつけ医に相談してください。

平成 年 月 日
済生会吹田病院
消化器内科

図7 NASH/NAFLD 医療連携パス(患者用)

を受けているのは少数であることがあげられる。すなわち多くの患者は、主に一般内科、循環器内科、代謝糖尿内科など地域の実地医家のもとで診療をうけていると考えられる。これらの患者を、地域のなかから掘り起こして、適切に診断し、進行例には治療を行うことが必要である。そのためにも地域連携は重要であり、地域連携パスは有用なツールとなり得る。

4 地域への啓蒙

まず、生活習慣病の診療にあたっている実地医家の先生方にNASH/NAFLDについて、知識を深めていただく必要がある。われわれの病院では、地域の実地医家の先生方を対象とした勉強会を病院主催で定期的に行い、また、院内の地域連携室を通じて、後述の肝疾患診断医療連携パスを用いてご紹介いただけるように便宜をはかっている。さらに、地域の住民を対象に、肝臓病教室を開催し、肝疾患の啓蒙に努めている(図3)。

5 肝疾患診断医療連携パス (図4, 図5)

肝疾患診断医療連携パスとは、かかりつけ医の先生方から病院へむけて最初に発行していただくパスである。対象となる病態は、1. HBV・HCV陽性 2. ALT 31 IU/ml以上 3. 血小板数15万 μ l未満 4. 肝腫瘍を認めるのいずれかを認める場合、病院へご紹介いただくこととしている。この条件で、NASH/NAFLDを含む肝疾患がほとんどが網羅される。病院では各種血液検査・画像検査を行うとともに、必要に応じて肝生検を行い、確定診断を行っている。特にNAFLDと考えられた場合、肝生検を積極的に行い、simple steatosisか、進行する病態であるNASHであるかを病理学的に診断している。最近では、

肝生検の必要性や合併症について、すでにかかりつけ医の先生方からインフォームド・コンセントを得ている場合もあり、ストレスなく診療がすすむことが多い。

6

NASH・NAFLD医療連携パス

(図6, 図7)

NASH/NAFLDと診断した患者の医療連携に用いるパスがNASH・NAFLD医療連携パスである。すなわち、対象は生活習慣病を基礎疾患として持ち、NASH/NAFLDと診断された患者である。NASH/NAFLDは慢性肝疾患であり、肝発癌の母地になり得るため³⁾、このパスの目的は、1. 病態の進展予防 2. 肝硬変・肝癌の早期発見・治療 3. 合併症の把握と治療の3項目としている。

また、パス運用の基本原則は、他の慢性肝疾患に準じて次のとおりである。1) 病院への通院は、3カ月または6カ月ごととする。2) 検体検査について、原則として保険診療範囲内で1～2カ月に1回かかりつけ医で実施する。3) 超音波検査について、原則として6カ月ごと病院で実施する。4) CTは、原則として1～2年に1回病院で実施する。5) 薬剤投与について、かかりつけ医が行うが、年末年始や連休などは、病院側も適宜行う。6) 他の合併症も含めた日常の管理は、かかりつけ医が行う。

一方、NASH/NAFLDは慢性肝疾患で、肝発癌の背景になり得るという側面とともに、生活習慣病の肝臓での表現形であることから、体重を減量し、脂肪を燃焼させて、肥満の是正をすることが重要であり、身体計測や食事指導は特に重要である^{4,5)}。このパスで病院を受診する際には、医師による診察のほか、希望があれば、身体計測(体重・腹囲・体成分分析装置を用いた体脂肪量・筋肉量測定)、

腹部超音波検査，管理栄養士による食事指導を1回の受診で一連の流れとして行い，患者やかかりつけ医の先生の利便性をはかっている。

今後は，理学療法士に参加してもらい，運動指導を加えること，患者用に身体計測値や検査値を表やグラフにして配布することなどで生活習慣の是正の動機づけをはかることを考えている。われわれの病院では糖尿病や骨粗鬆症の地域連携パスも展開されている。同じ患者で，複数の疾病をもつ方もあり，疾患の種類を超えたフォーマットの統一なども今後の課題である。

7 おわりに

生活習慣の欧米化に伴い，わが国のNAFLD/NASH罹患者はさらに増加することが予想される。地域全体で，これらの患者を診断し，治療することが必要である。そのために地域

連携パスは有用なツールである。

文 献

- 1) Deepak NA, Hashimoto E, Laurentius AL et al : How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and there local differences? J Gasroenterol Hepatol 22 : 788-793, 2007
- 2) 渡邊絢香，宇都弘文，今村也寸志，他：本邦におけるNASH/NAFLDの頻度，生活習慣病を伴わないNAFLDの頻度。肝胆膵 60：901-906，2010
- 3) Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M et al : Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 44 : 89-95, 2009
- 4) Bellentani S, Grave RD, Suppini A et al : Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease:the need for a multidisciplinary approach. Hepatology 47 : 746-754, 2008
- 5) 上野隆登，森田恭代，佐田通夫：NAFLDに対する食事・運動療法。肝胆膵 60：999-1005，2010

* * *

非アルコール性脂肪肝炎—最新の知見

岡 上 武

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 139 卷・第 9 号

平 成 22 (2010) 年 12 月

非アルコール性脂肪肝炎—最新の知見

岡上 武

●はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) には、予後良好な単純性脂肪肝 (simple steatosis; SS) と予後不良な非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis; NASH) があり、肥満・糖尿病などの生活習慣病を基礎に SS が発症し (first hit)、内臓脂肪細胞から分泌される TNF α などのアディポサイトカイン、脂質過酸化、鉄蓄積などの因子 (second hit) が加わり NASH が発症すると考えられている。NASH 発症には遺伝的要素も大きいですが、誌面の関係上、最近の治験を中心に、診断法、予後に関する最新の知見を簡単に述べる。

①血液生化学的診断法

SS に比し NASH でより高値を示す検査は、インスリン抵抗性指標の HOMA-IR (homeostasis model assessment insulin resistance)、鉄過剰蓄積マーカーの血清フェリチン、AST/ALT、肝細胞アポトーシスのマーカーの soluble CK18、線維化マーカーの IV 型コラーゲン 7s で、NASH では内臓脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンは低下し、線維化を反映する血小板数は低下傾向を示す。Sumida らは SS と NASH を鑑別するために血清フェリチン、血中インスリン値 (IRI)、線維化マーカーの IV 型コラーゲン 7s をスコア化し (NAFIC score と命名：男性は血清フェリチン 300ng/ml、女性は 200ng/ml 以上で 1 点、IRI $\geq 10\mu\text{U/ml}$ = 1 点、IV 型コラーゲン 7s $\geq 5.0\text{ng/ml}$ = 2 点)、2 点以

上の例は NASH の可能性が高いので、そのような例には積極的に肝生検を推奨している¹⁾。

②予後

NASH の 10~30% は 10 年以内に肝硬変・肝がんに進展するといわれており、本邦では Yatsuji らが NASH と C 型慢性肝炎で比較検討し、NASH 肝硬変の年率発がん率 2.3% (C 型 6.0%)、肝がん再発率 69.8% (C 型 83.1%)、5 年生存率 55.2% (C 型 50.6%) と報告している²⁾。また、米国では NASH 肝硬変 195 例と C 型肝硬変 315 例を 3.2 年フォローし、軽度飲酒が加わると、NASH 肝硬変の年率発がん率 2.6%、C 型肝硬変 4.0% が、それぞれ 4.0%、6.5% に上昇したと報告している³⁾。

③治療 (図 1)

肥満を伴う NASH は 5% 以上の体重減少で肝機能が改善するが⁴⁾、進展例には脂質代謝改善薬、抗酸化薬、インスリン抵抗性改善薬、抗線維化薬などが試みられてきた。しかし、NASH では個々の症例で発症・進展因子が異なるため、画一的治療は困難で、多くは一定の評価を得るに至っていない⁴⁾。

最近、糖尿病非合併 NASH にピオグリタゾン (PGZ)、ビタミン E、プラセボの 96 週間投与比較試験が行われ、プラセボ以外の両群で ALT 低下、脂肪肝・小葉内炎症の改善がみられたが、ビタミン E がより有効で、肝組織改善は 43% (PGZ 群 34%) と報告された⁵⁾。また、UDCA 大量 (23~28mg/kg/日) 18 か月間投与で肝臓の炎症は有意に改善し、特に 50 歳以下の男性患者で顕著と報告されている⁶⁾。一方、エゼチミブの 48 週間投与で、肝機能のみならず肝組織も改善することをわれわれも示した⁷⁾。

Recent Treatment Strategy for Nonalcoholic Steatohepatitis

Takeshi Okanoue : Center of Gastroenterology and Hepatology, Saiseikai Suita Hospital

大阪府済生会吹田病院院長 (消化器・肝臓病センター)

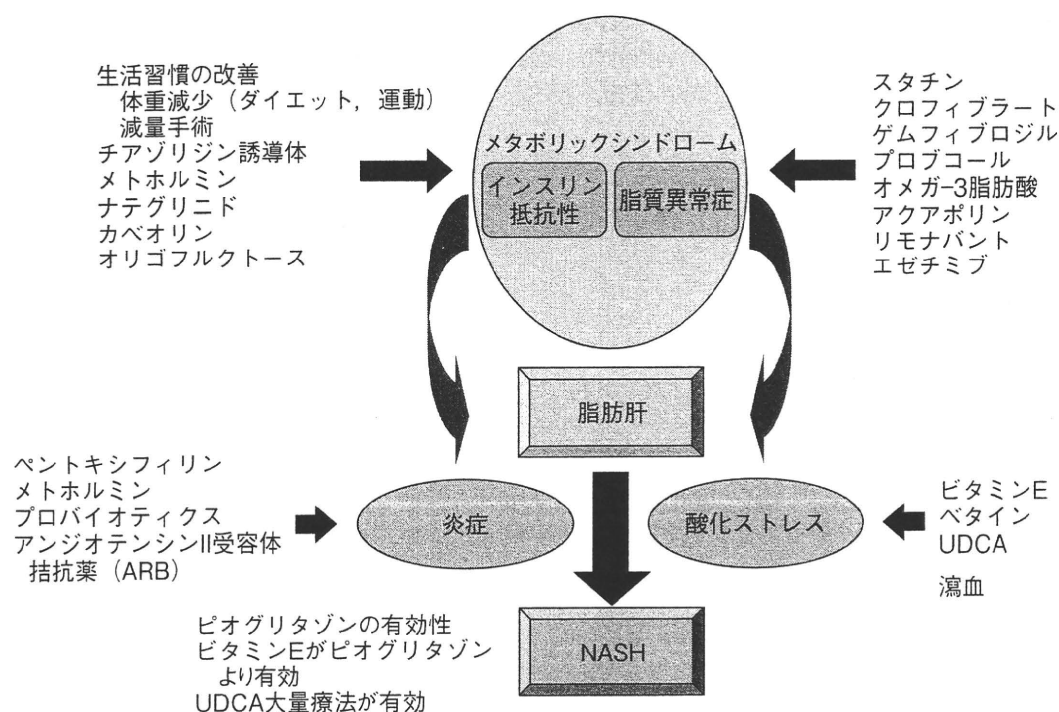


図1 NASHの治療

●おわりに

NASHの最新の知見を述べたが、NASHは肝硬変に進展するとC型肝硬変に匹敵するほど予後不良であり、治療法の確立が望まれる。

文 献

- Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, *et al* : A simple clinical scoring system using ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S for predicting steatohepatitis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
- Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, *et al* : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 24 : 248-254.
- Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, *et al* : The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1972-1978.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, *et al* : A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 ; 52 : 79-104.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, *et al* : Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1675-1685.
- Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, *et al* : High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010 ; 52 : 472-479.
- Park H, Shima T, Yamaguchi K, *et al* : Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2010 Jul 24. [Epub ahead of print]

消化器の臨床

Clinics in Gastroenterology

別 刷

● Vol.13 No.6 2010 (2010年12月・2011年1月号) ●

ヴァン メディカル

[肝疾患]

NASH からの発癌とその予防

岡上 武*・安居幸一郎**

Summary

NASH は肝硬変に進展すると年率 2～3% の確率で肝癌が発生し、肝癌が発見される年齢は 72 歳前後が多い。NASH 肝癌の多くは線維化の進展した背景肝を有するが、男性では 1/3 あまりが軽度～中等度の線維化例から発癌している。NASH 肝癌の予防法は確立されていないが、多くの NASH は肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病を基礎にしており、生活習慣をあらため NASH 進展を防止することが基本で、インスリン抵抗性や酸化ストレスを改善する治療も有効と思われる。

Key Words

NASH/肝癌/生活習慣病/酸化ストレス/インスリン抵抗性

はじめに

非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) から肝癌が発生することはよく知られているが、大規模かつ詳細に検討した報告はなく、その実態は明らかとは言いがたい。従来わが国の肝細胞癌 (肝癌) の 9 割近くは B 型や C 型肝炎由来のウイルス性で、いわゆる非 B 非 C 型肝癌は 10% あまりであったが、ここ 20 年間で非 B 非 C 型肝癌が徐々に増加し最近では 20% 近くになり、その増加の一部は NASH 由来の肝癌と考えられている。

肥満、糖尿病と肝発癌

10 年以上前から肥満¹⁾ や糖尿病患者^{2,3)} では種々の癌の発生頻度が高いことが報告され、特に肝癌の発生率は非肥満者、非糖尿病患者に比して有意に高く、男性では 2～4 倍高率であることが明らかになっている。米国での検討では肝癌発生の危険性は body mass index (BMI) に比例し、BMI \geq 36 kg/m² では男性で 4.52 倍、女性で 1.68 倍と報告されている¹⁾。糖尿病に関しても男性での肝発癌率は非糖尿病患者の 2 倍²⁾、わが国からの報告でも男女ともに糖尿病患者の死因のトップは肝癌と報告されている (図 1)³⁾。肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧症などのいわゆる生活習慣病

* 大阪府済生会吹田病院院長

** 京都府立医科大学消化器内科准教授

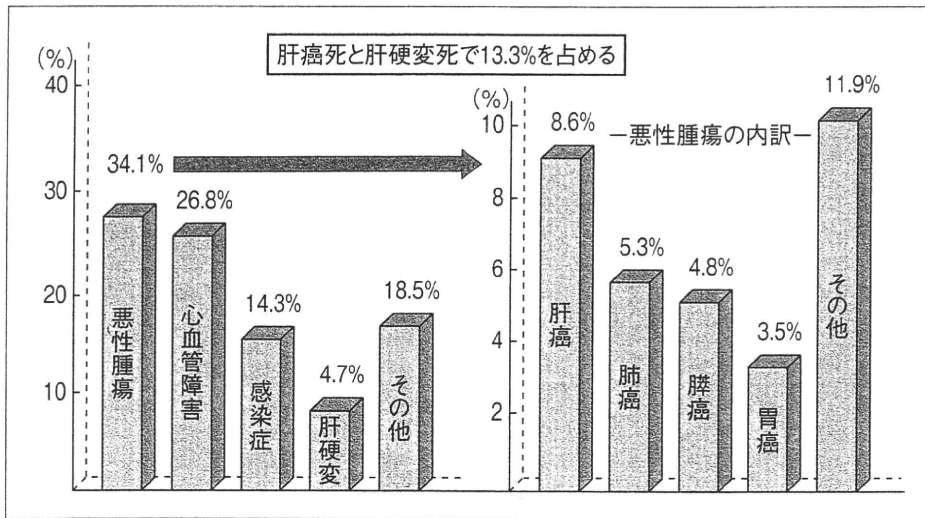


図1 1991～2000年の10年間に糖尿病で死亡した18,385名の死因 (文献3より改変)

を有する患者では、非飲酒者であっても高率に脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) を合併し、そのなかの2割前後は炎症や線維化を伴い、肝硬変・肝癌に進展する可能性の高いNASHである。NAFLDのうち単純性脂肪肝 (simple steatosis : SS) は一般に予後良好であるが、NASHの大部分は進行性である。米国や本邦からの報告の糖尿病患者における肝癌がすべてNASH由来とは断定できないが、非糖尿病患者に比して肝硬変や肝癌発生の危険性が有意に高いことは事実である。

NASHからの発癌機序

肝癌合併NASHの背景肝組織所見の多くは線維化進展例であるが、筆者が研究代表者を務める厚生労働省肝炎等克服緊急対策事業のNASH研究班で集積したNASH肝癌症例の検討では、肝癌の20%前後は軽度～中等度の線維化 (F1, F2) を伴うNASHを背景に発癌し、特に男性例ではF1, F2が全体の1/3以上であった (表1)。NASHでは脂質過酸化、鉄過剰蓄積などからの酸化ストレスによ

る核DNA障害や内臓脂肪細胞由来の炎症性サイトカイン、インスリン抵抗性などが加わり発癌しやすくなっている。これらはP-ten knock-out mouse, 鉄添加NASHモデルマウスの実験でも証明されている。

NASHの経過と肝癌の特徴

NASHは種々の生活習慣病を合併している例から肥満・糖尿病など生活習慣病を全く合併していない例、やせ型NASHなどその背景はさまざま、したがって線維化の進展や発癌に関する予後は生活習慣病を複数有する例とそうでない例で当然大きな差がある。

Adamsら⁴⁾は肝生検で診断した103例のNAFLD患者を平均3.2年フォローし、経時肝生検の結果37%で肝線維化が進展し、34%は不変、29%は改善を示し、進展に寄与する因子は糖尿病合併と初回肝生検時に軽度線維化と報告した。Argoら⁵⁾はNASHの進展に関する10論文をまとめてNASH 221例の線維化進展に関して解析し、平均5.3年のフォローで37.6%が進展し、年齢、初回の炎症の程度のみが線維化進展の因子と報告した。

表1 NASH 肝癌の背景

	症例数 (n=87)	男性 (n=54)	女性 (n=33)	P
年齢 (歳)	72 (69-75)	72 (69-75)	72 (68-75)	0.52
BMI (kg/m ²)	26.0 (23.8-28.3)	26.0 (23.8-28.8)	26.2 (23.9-27.7)	0.54
肥満の頻度	54 (62%)	35 (65%)	19 (58%)	0.50
糖尿病合併率	51 (59%)	31 (57%)	20 (61%)	0.77
脂質異常症合併率	24 (28%)	13 (24%)	11 (33%)	0.35
高血圧合併率	47 (54%)	22 (41%)	25 (76%)	0.001
線維化の程度				0.003
1	10 (11%)	10 (18%)	0 (0%)	
2	15 (17%)	10 (18%)	5 (15%)	
3	18 (21%)	13 (25%)	5 (15%)	
4	44 (51%)	21 (39%)	23 (70%)	

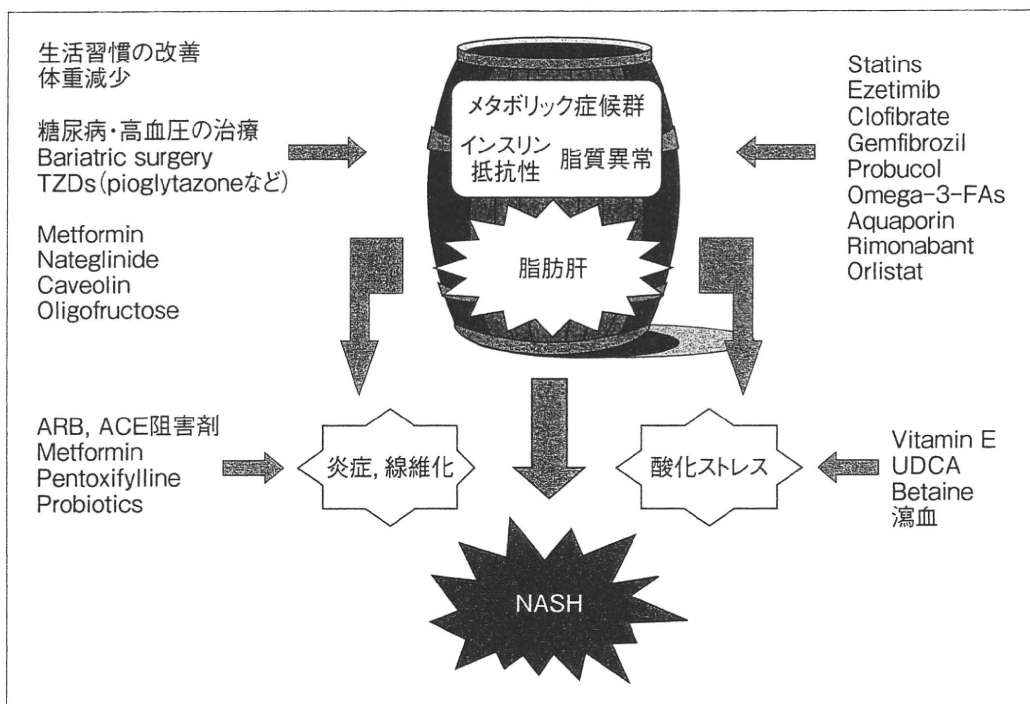


図2 NASH の治療

NASH からの肝発癌に関しては71例 13.7年のフォローで2例 (2.8%) しかみられなかったとの報告⁶⁾があるが、当然のことながらフォロー開始時の線維化や炎症の程度、年齢によりその率は大きく左右される。わが国では、東京女子医科大学からの報告でNASH 肝硬変からの発癌率は5年で11.3% (年率2.2%)⁷⁾とされており、C型肝硬変からの6.0%よりはかなり低い。一方米国からは、Aschaら⁸⁾がNASH 肝硬変からの年率発癌

率は2.6%でC型肝硬変の4.0%よりは低いですが、NASHは肝硬変に進展すると年率2~3%の確率で発癌すると考えてよい。

筆者が研究代表者を務める厚生労働省NAFLD研究班で集計したNASH 肝癌87例の内訳は、表1に示すように、男性54例、女性33例で、平均年齢はそれぞれ72歳 (69-75)、72歳 (68-75) で男女ともに70歳以上の高齢者に多く、BMIはそれぞれ26.0、26.2であった。肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などの生

活習慣病を合併している性別（男性 vs 女性）の頻度は、それぞれ65% vs 58%, 57% vs 61%, 24% vs 33%, 41% vs 76%で、女性肝癌患者では高血圧合併率が有意に高かった。また、興味あることに背景肝病変は男女間でかなり差があり、男性では20例（36%）が軽度～中等度の線維化例（F1:10例, F2:10例）であったのに対し、女性ではF1例からの肝癌はなく、F2例が5例（15%）のみで、他は進行したNASHを背景にした肝癌であった。男性では高齢になると比較的線維化の軽度な例からでも肝癌が発生する可能性がかなり高く、注意が必要と思われる結果である（未発表データ）。腫瘍マーカーに関しては、AFP、PIVKA IIともに陰性である例が多く、早期発見には定期的な画像検査が極めて重要である。

従来、NASH由来の肝癌の多くは肝硬変など進行したNASHを背景としていると報告されているが、NASHが進行すると脂肪滴が減少・消失するため（burn-out NASH）、長期フォローできた症例でなければ burn-out NASH由来の肝癌は原因不明の肝癌と診断されていることが多い。原因不明肝硬変・肝癌では生活習慣病の合併率が高いことから、burn-out NASHがこれらのなかに一定の割合で存在していることは間違いない。

NASHからの発癌予防

SSから肝癌が発生することはほとんどなく、多くは比較的線維化の進展した例から発癌しており、予防の第一はまずNASHの背景因子への対策（食事・運動療法、糖尿病や高血圧の治療など）で、これにより二次的に炎症や線維化を抑制する。さらにアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）やアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害剤がNASHの

線維化抑制に有効と言われ、発癌には酸化ストレス、インスリン抵抗性が関与しており、またC型肝炎と同様鉄蓄積もみられることから、抗酸化ストレスとしてのVitamin E投与、徐鉄のための瀉血が有効と考えられる（図2）。しかし、いずれの治療も発癌抑制を目的とした大規模な randomized controlled trial studyは行われておらず、発癌抑制を目指した治療に関しては今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K *et al* : Overweight, obesity and mortality from cancer in prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* **348** : 1625-1638 (2003)
- 2) EL-Serag HB, Tran T, Everhart JE : Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **126** : 460-468 (2004)
- 3) 堀田 饒, 中村二郎, 岩本安彦ほか : アンケート調査による日本人糖尿病の死因—1991~2000年の10年間, 18,325名での検討—. *糖尿病* **50** : 47-71 (2007)
- 4) Adams LA, Sanderson S, Lindor KD *et al* : The histological course of nonalcoholic fatty liver disease : a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* **42** : 132-138 (2005)
- 5) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi MS *et al* : Systemic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* **51** : 371-379 (2009)
- 6) Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL *et al* : Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* **44** : 865-873 (2006)
- 7) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M *et al* : Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* **24** : 248-254 (2009)
- 8) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R *et al* : The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* **51** : 1972-1978 (2010)

特集 鉄過剰症—その病態と治療

糖尿病・肥満・非アルコール性脂肪肝(NAFLD)と 鉄代謝異常

岡上 武 光吉 博則 安居幸一郎

別 刷

日本医師会雑誌

第139巻・第2号

平成22(2010)年5月