



脂肪性肝疾患から “サイレント・エピソード” をいかに検出しフォローするか

リスクを有する患者を“見逃さない”
非侵襲的グローバルメソッドを用いた
NAFLD評価とフォローアップについて

FibroScan[®]
by echosens

WHITE PAPER

なぜ肝疾患のリスクのある患者をスクリーニングするのか？

もしかすると、今、目の前にいる患者さんは、気づかないうちに重篤な肝疾患を発症している高いリスクを有しているかもしれません。**肝疾患の早期発見、そして病気の進行を遅らせるためには、どのようなことができるでしょうか。**

主な慢性肝疾患は、以下の3つがあげられます¹。

- ウイルス性肝炎
 - C型肝炎ウイルス (HCV)
 - B型肝炎ウイルス (HBV)
- アルコール性肝障害
- 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) / 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH)

現在、**2型糖尿病、肥満、高コレステロールなどのリスクを持つ患者さんの間では、NAFLDが静かに流行（サイレント・エピソード）**しています¹。

さらに、このNAFLD患者の多くは、**メタボリック・シンドローム**に関連しています^{2,3}。

NAFLD患者が診断されずに適切な治療が行われないと、そこからNASHを発症し、最終的に**肝硬変へ進展する可能性**があります¹。

これらNAFLDに対しては、**肝脂肪化と肝線維化の両方を評価する非侵襲的検査を用いることで、早期診断、治療、経過観察につなげることが出来ます**³。

NAFLDについて

NAFLD*とは、アルコールやウイルスなどを原因としない脂肪肝の総称です。NAFLDの重症型であるNASHは、**病理組織学的に、脂肪変性、肝細胞の風船様変性、小葉の炎症を有する**といった特徴があります^{1,3}。

*2023年にNAFLDという名称は「MASLD（代謝性機能障害にともなう脂肪肝疾患）」に変更されました。

HBV : Hepatitis B virus

HCV : Hepatitis C virus

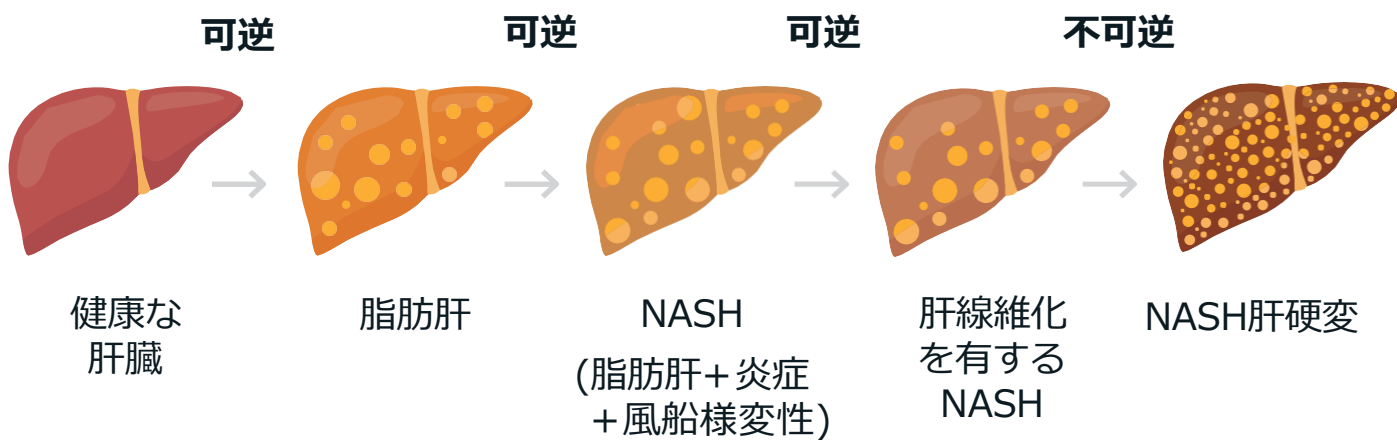
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

NASH : Non-alcoholic steatohepatitis

MASLD: Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease



NAFLDにおける肝障害の進行⁴



肝線維化について

肝線維化はF0、F1、F2、F3、F4の5段階で分類します。F0は線維化を有さず、F1からF4はそれぞれ、軽度、中等度、高度線維化、肝硬変を示し、順に重症度が高くなります。

線維性架橋形成（F3）および肝硬変（F4）は、「進行した肝線維化」であるとも表現されます^{15,16}。



なぜNAFLDの早期発見が重要なのか？

ほとんどの患者は無症状であり^{13,14}、定期的な血液検査で肝酵素の上昇が確認されるだけであるため、NAFLDの診断は困難です。さらに、患者さんの中には、疾患が進行していても肝酵素が正常であるため、診断されずに未治療のままになっていることもあります¹。

NAFLDは、早期に発見し管理すれば、進行を抑制し、リスクのある患者さんの肝脂肪を改善させることが可能です²。現在のNAFLDの治療は、食事療法と運動療法が管理の中心となっています¹。

国際的な臨床診療ガイドラインでは、**2型糖尿病、肥満、メタボリック・シンドロームの患者さんにおいて、NAFLDのスクリーニングをルーチン検査の一部として実施することが推奨**されています。⁵

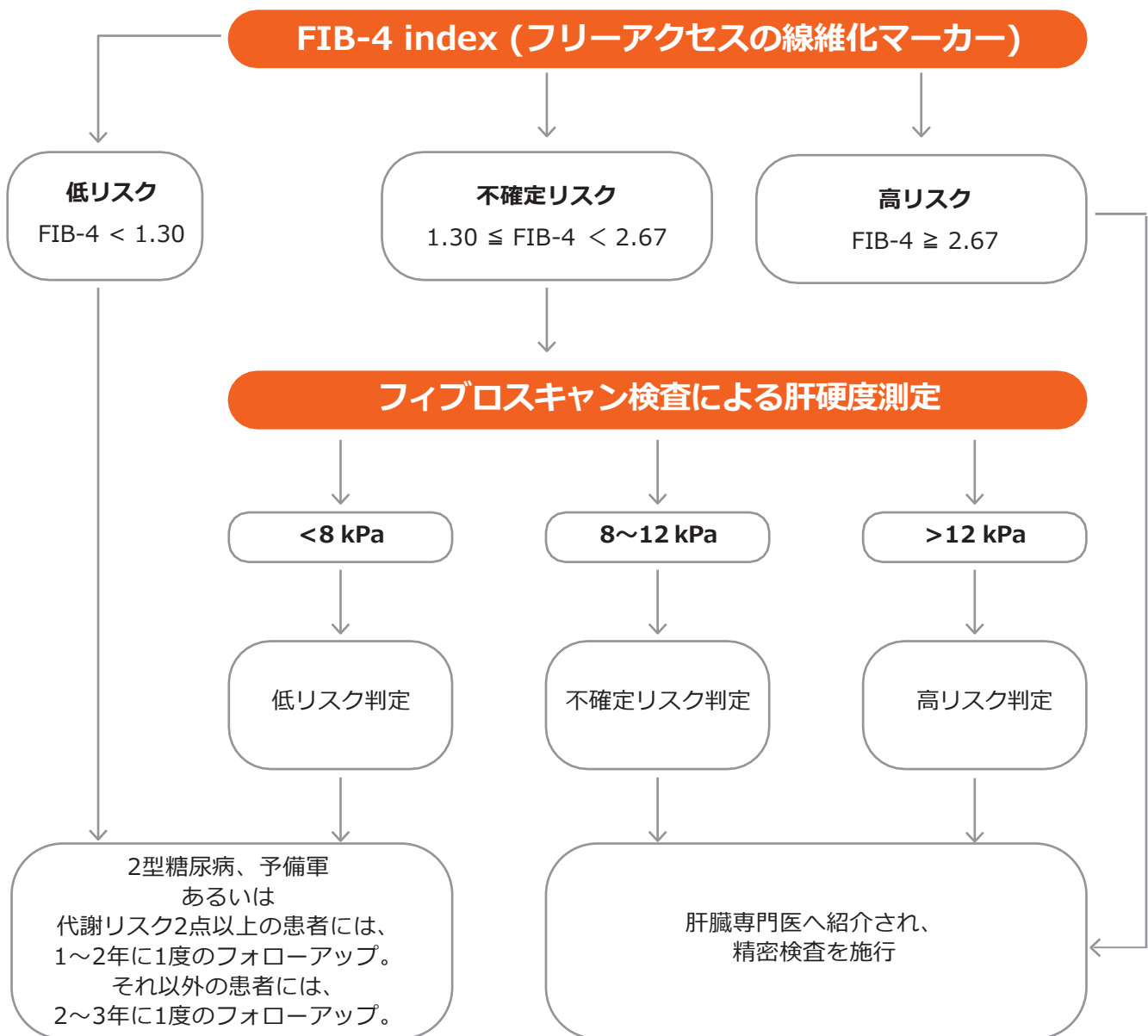
NAFLDの リスク因子と予測因子¹

- 2型糖尿病
- 過体重および肥満
- 高コレステロール
- 高血圧
- 高トリグリセリド

NAFLDに関する キーデータ^{6,7,8}

- 世界人口の25%がNAFLDに罹患
- 2型糖尿病患者の73%がNAFLDに罹患
- 線維化の改善に十分とされる減量（総体重の10%以上）に成功し、それを維持できる患者は10人中1人未満である
- 現在、日本国内において承認されたNASHの治療法は無い

米国糖尿病学会、米国肝臓学会をはじめ、
国際的に標準化され、広く参照されている
リスクを有するNAFLD患者の紹介パスウェイ^{11,12}

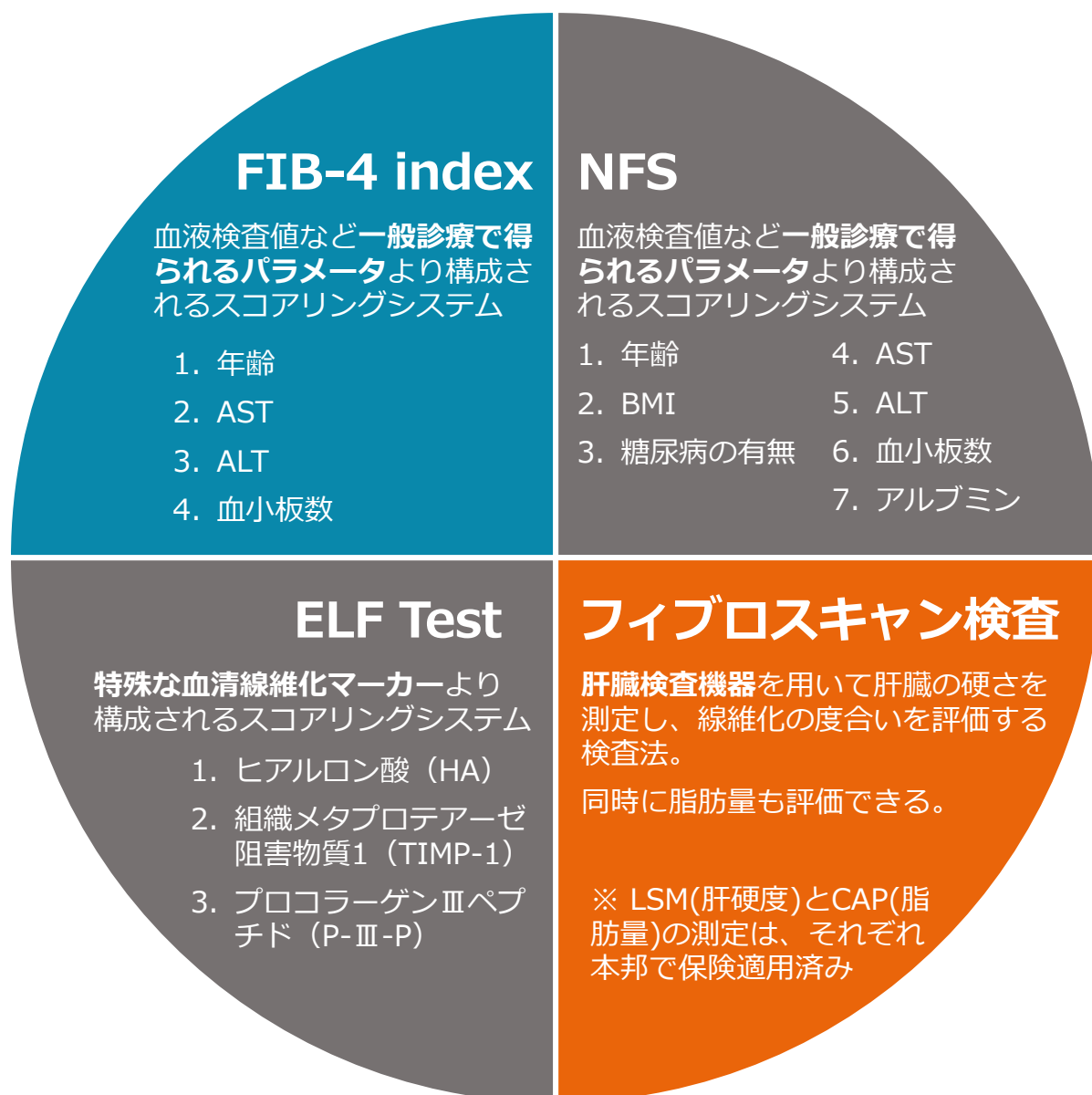


米国糖尿病学会 (ADA) ガイドライン2023年改訂版¹¹

米国肝臓病学会 (AASLD) ガイダンス2023改訂版¹²

「非侵襲検査（NIT）」はNAFLD/NASHにおける 進行した肝線維化の評価に有用

NASH診断において肝生検はゴールドスタンダードとされていますが、サンプリングエラーやコスト、合併症などの問題もあり、容易に施行することは困難です。NAFLD/NASHの線維化進展例を推測するスコアリングシステムとしては、Fibrosis-4（FIB-4）indexやNAFLD Fibrosis Score（NFS）が有用とされています。また、超音波エラストグラフィ（フィブrosキャンなど）やMREは、NAFLD/NASHの線維化評価に有用です。²⁰



※全ての非侵襲検査を網羅したものではありません。

ファイブロスキャン検査 リスクのある患者の評価とモニタリング

ファイブロスキャン検査とはなにか？

「ファイブロスキャン検査」とは、肝臓の健康状態を包括的に管理する非侵襲的なグローバル・スタンダード・ソリューションです。

原理について

ファイブロスキャン検査は、肝硬度測定（LSM）のパイオニアとして、「Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE™)」技術を用いて行う検査法です。専用プローブを患者の肋間にあて、肝臓に機械的な振動波（せん断波と超音波）を送り、非侵襲かつ迅速・簡便に肝臓に関する以下2種のパラメーターを算出します。

- LSM（肝硬度測定）：世界で広範に検証された肝線維化評価に関する測定⁵。
- CAP（超音波減衰量測定）：世界で広範に検証された肝脂肪量評価に関する測定^{9,10}。

CAP™
肝脂肪量評価

208
dB/m



3.8
kPa

LSM
肝線維化評価

ファイブロスキャン検査の主な特長

- **F**ast (迅速)、**I**ntuitive (直観的)、**B**est-in-class (ベストインクラス)
Reliable (信頼性)、**O**riginal (独自性)
- 世界の臨床現場で20年以上使用されてきた実績と信頼
- 機器更新や多施設共同研究、あるいはカットオフ値設定に有用な、機種間差の無い測定値
- 2,500報以上の査読付き論文と160報以上の国際的ガイドラインでの推奨



Louise Campbell

Medical Director of Tawazun Health / NICE expert commentator, 英国

“プライマリケア医や専門看護師は、ファイブロスキャン検査を介入療法として使用することで、患者さんに視覚化された結果や成果を示し、ご自身の努力に自信を与え、治療に参加させることができます。”



Dr. Ben Inglis

General Practitioner, Wickam Surgery, 英国

“ファイブロスキャン検査はプライマリ・ケアでの使用に最適です。持ち運びが可能で、すぐに結果が分かるので、患者さんは検査結果を受け取って帰ることができます。また、ライフスタイルへの介入を促す上でも大変強力なツールでもあります。プライマリ・ケアにファイブロスキャン検査が導入されることで、患者さんがこの技術をより広く利用できるようになり、1回あたりの検査費用を大幅に削減することができます。”

160報以上もの国際ガイドラインで広く推奨

EASL-ALEH - クリニカル・プラクティス・ガイドライン2015 肝疾患の重症度と予後を評価するための非侵襲的検査⁹

“NAFLD患者に対する肝線維化のスクリーニングは、特に肝線維化のリスクが高いメタボリックシンドロームや2型糖尿病患者に推奨される”

NICEガイドライン2020¹⁰

“肝生検の代わりにファイブロスキャンを用いることは、より迅速で非侵襲的、かつ検査費用も安価のため、リソース解放にもつながる可能性がある。
プライマリ・ケアで使用することは、病院への通院を減らし、セカンダリ・ケアの待ち時間が短縮されれば、リソース削減にもつながりうる。”

ADAガイドライン2023¹¹

“ファイブロスキャン検査 (LSM) は、線維化リスク層別化のための最も検証された画像技術であり、NAFLDにおける将来の肝硬変および全死亡を予測する”

“FIB-4とLSMの併用は、糖尿病患者をリスクレベル別に層別化し、専門医への紹介を最小限にするのに役立つ”

ADA: American Diabetes Association;
ALEH: Latin American Association for the study of the liver;
EASL: European Association for the Study of the Liver;
NICE: National Institute for Health and Care Excellence.

參照論文

1. Ofosu A, Ramai D, Reddy M. Non-alcoholic fatty liver disease: controlling an emerging epidemic, challenges, and future directions. *Ann Gastroenterol*. 2018 May-Jun;31(3):288-295.
2. Lanthier, Nicolas. La NASH en 2018. In: *Louvain médical*, Vol. 137, no.5, p. 308-313 (2018)
3. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011 Jun 24;332(6037):1519-23.
4. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul;64(1):73-84.
5. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease - A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):531-544.
6. Kwok R, Choi KC, Wong GL, Zhang Y, Chan HL, Luk AO, Shu SS, Chan AW, Yeung MW, Chan JC, Kong AP, Wong VW. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. 2016 Aug;65(8):1359-68.
7. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Lédinghen V, Kumar M, Lupsor-Platon M, Han KH, Cardoso AC, Ferraioli G, Chan WK, Wong VW, Myers RP, Chayama K, Friedrich-Rust M, Beaugrand M, Shen F, Hiriart JB, Sarin SK, Badea R, Jung KS, Marcellin P, Filice C, Mahadeva S, Wong GL, Crotty P, Masaki K, Bojunga J, Bedossa P, Keim V, Wiegand J. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1022-1030.
8. Recio E, Cifuentes C, Macías J, Mira JA, Parra-Sánchez M, Rivero-Juárez A, Almeida C, Pineda JA, Neukam K. Interobserver concordance in controlled attenuation parameter measurement, a novel tool for the assessment of hepatic steatosis on the basis of transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;25(8):905-11.
9. European Association for Study of Liver; Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol*. 2015 Jul;63(1):237-64. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.006. Epub 2015 Apr 21. PMID: 25911335.
10. NICE. Medtech innovation briefing [MIB216]. FibroScan for assessing liver fibrosis and cirrhosis in primary care;16. June 2020.
11. Nuha A, ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru, Florence M. Brown, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, Kenneth Cusi, Marisa E. Hilliard, Diana Isaacs, Eric L. Johnson, Scott Kahan, Kamlesh Khunti, Jose Leon, Sarah K. Lyons, Mary Lou Perry, Priya Prahalad, Richard E. Pratley, Jane Jeffrie Seley, Robert C. Stanton, Robert A. Gabbay; on behalf of the American Diabetes Association, 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46 (Supplement_1): S49–S67.
12. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D, Kleiner DE, Loomba R. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023 Mar 17. doi: 10.1097/HEP.000000000000323. Epub ahead of print. PMID: 36727674.
13. Spengler EK, Loomba R. Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Mayo Clin Proc*. 2015 Sep;90(9):1233-46.
14. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):328-357.
15. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):598-607.

16. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016 May 20;17(5):774.
17. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015 Mar;148(3):547-55.
18. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):123-133.
19. Oseini AM, Sanyal AJ. Therapies in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Liver Int.* 2017 Jan;37 Suppl 1(Suppl 1):97-103.
20. 日本消化器病学会, 日本肝臓学会編: NAFLD/NASH診療ガイドライン2020 (改訂第2版). 南江堂, 2020
21. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, Colombo M, Craxi A, Crespo J, Day CP, Eguchi Y, Geier A, Kondili LA, Kroy DC, Lazarus JV, Loomba R, Manns MP, Marchesini G, Nakajima A, Negro F, Petta S, Ratziu V, Romero-Gomez M, Sanyal A, Schattenberg JM, Tacke F, Tanaka J, Trautwein C, Wei L, Zeuzem S, Razavi H. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol.* 2018 Oct;69(4):896-904.
22. Doycheva I, Cui J, Nguyen P, Costa EA, Hooker J, Hofflich H, Bettencourt R, Brouha S, Sirlin CB, Loomba R. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(1):83-95.
23. Ajmera V, Cepin S, Tesfai K, Hofflich H, Cadman K, Lopez S, Madamba E, Bettencourt R, Richards L, Behling C, Sirlin CB, Loomba R. A prospective study on the prevalence of NAFLD, advanced fibrosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in people with type 2 diabetes. *J Hepatol.* 2023 Mar;78(3):471-478.
24. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, Loomba R, Chalasani N, Kowdley K, Hameed B, Wilson LA, Yates KP, Belt P, Lazo M, Kleiner DE, Behling C, Tonascia J; NASH Clinical Research Network (CRN). Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med.* 2021 Oct 21;385(17):1559-1569.
25. Fujii H, Iwaki M, Hayashi H, Toyoda H, Oeda S, Hyogo H, Kawanaka M, Morishita A, Munekage K, Kawata K, Yamamura S, Sawada K, Maeshiro T, Tobita H, Yoshida Y, Naito M, Araki A, Arakaki S, Kawaguchi T, Noritake H, Ono M, Masaki T, Yasuda S, Tomita E, Yoneda M, Kawada N, Tokushige A, Kamada Y, Takahashi H, Ueda S, Aishima S, Sumida Y, Nakajima A, Okanou T; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Clinical Outcomes in Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Multicenter Registry-based Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023 Feb;21(2):370-379.



FibroScan[®]

by echosens



ファイブロスキャン製品ホームページ

<https://www.fibroscan.jp/>

簡単にご登録で過去のセミナー動画（公開期間中のもの）や学会のファイブロスキャン発表リスト、ファイブロスキャン検査の実践的ポイント動画、スコアの計算などを無償でご覧・実施いただけます。



ポータル情報サイト「肝臓検査.com」

<https://kanzo-kensa.com/>

肝臓に関するさまざまな検査をご紹介します。一般の方向けの情報ポータルサイトです。簡便に使えるFib-4 indexの計算フォームやAIを用いた「脂肪肝リスク予測ツール」、国内に導入されているファイブロスキャン検査の実施施設などに関する情報などをご覧ください。

Integral

株式会社インテグラル