

2023年11月29日  
日本臨床検査専門学院第48期生化学コース

## 肝疾患と臨床検査

慶應義塾大学名誉教授  
加藤 眞三

1

## 肝疾患への診断アプローチ

- I. 肝機能検査とは何をさすのか？
- II. 健診・人間ドックでつかまる肝機能異常
- III. 脂肪肝へのアプローチをどう考えるか
- IV. 外来、病棟患者の肝機能異常の留意点

2



問1 肝機能検査といわれた時に、あなたが思い浮かべる組み合わせはどれですか？

1. GOT, GPT,  $\gamma$ GTP
2. TB, アルブミン、AST、ALT、 $\gamma$ GT、ALP
3. TB, アルブミン、PT、NH<sub>3</sub>

3

問2 臨床の場で「肝機能が上がった」といわれて、あなたが思い浮かべるのは？

1. 肝臓の機能が改善した
2. 肝臓の機能が悪化した
3. よくわからない



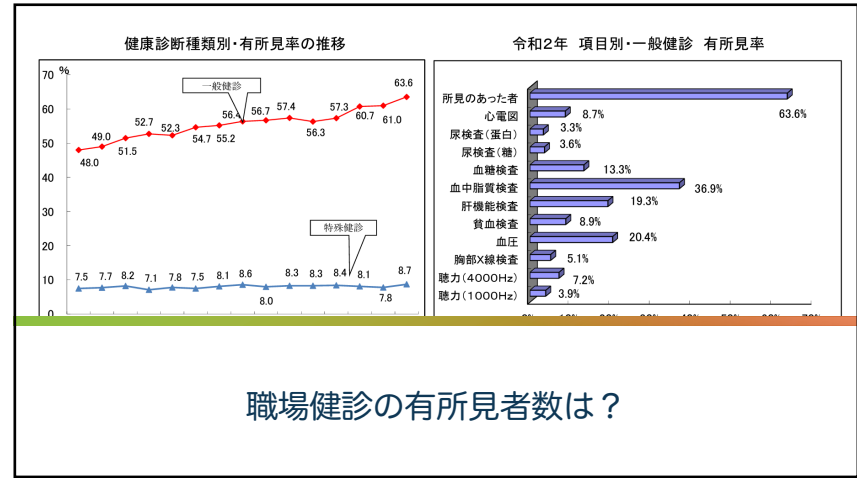
4



問3. 一般市民の肝機能異常の率はどの程度か？

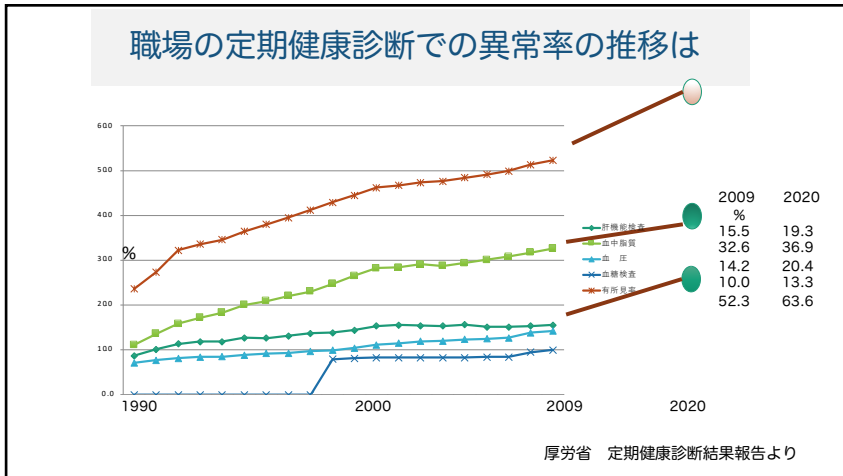
1. 0-5 %
2. 5-10 %
3. 10-15 %
4. 15-20 %
5. 20-30 %
6. 30%以上

9

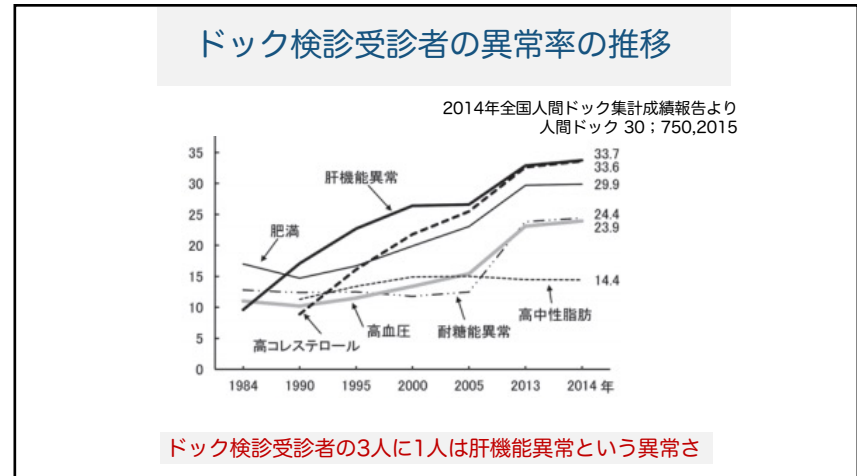


10

職場健診の有所見者数は？



11



12

## 人間ドック検診受診者の年代別異常率

2014年全国人間ドック集計成績報告より  
人間ドック 30:750,2015

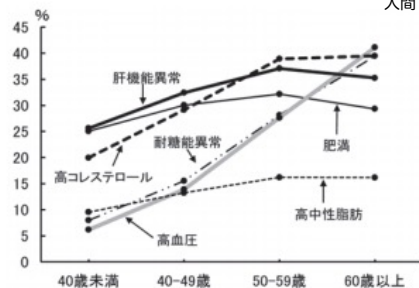


図13 生活習慣病関連項目の異常頻度 - 年齢別比較 - (2014年)

肝機能異常は若年から多い

13

## 検査の正常値とは？

1. 確率が高い
2. その集団の代表
3. その集団に普通にみられる属性
4. 生存に最も適した
5. 普通望まれているもの（至適の）
6. 別に問題のないこと（無害の）
7. その集団の中でもっとも完全なもの（理想的）

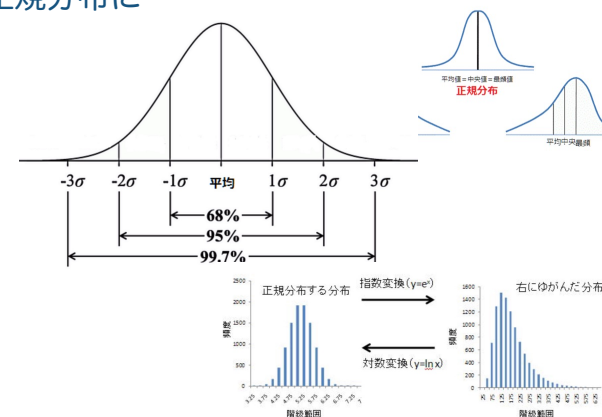
14

## 正常値をどのように決めるか

- 鐘型の確率分布
  - 95%タイル (AST,ALTなど)
- 平均値として出されたもっとも代表的な値
- もっとも普通に見られる値の範囲
- 生存や生殖にもっとも適した値
  - 死亡率が低い (コレステロール値)
- 害を与えない値
  - 痛風発作 (尿酸値) など
- 委員会で同意を得た値
  - 高脂血症の基準など

15

## 正規分布に



16

## 確率論による正常値のもつ問題

- 健康な人の95%の範囲を正常値とすると
- 4種類の独立した検査では  $0.95^4$ 
  - 81%の人が全ての検査で正常範囲内
- 13種類の独立した検査では  $0.95^{13}$ 
  - 51%の人が全ての検査で正常範囲内
- 90種類の独立した検査では  $0.95^{90}$ 
  - 1%の人が全ての検査で正常範囲内

90項目全てが正常な人は異常な人？

17

## Reference Interval (Value)とは

- 1992年 米国臨床検査標準化委員会の提言
- Normal range (正常範囲) の呼称 から Reference Interval (基準範囲) へ
  - 基準値の訳では、まだ重すぎる
  - 訳語として、参考範囲とか照合範囲が適当か
- 一人一人の人間の特徴は個性や個別性にあるならば、多数をあつめて平均値をだすことにどれ程の意味があるのか
- 基準から外れると異常なのか？

18

## 医療における科学的と人間的部分

### 科学的であること

- 普遍性, 一般性, 統計性
- 一方的支配
- 空間性
- 効率、能率
- 物質、物体

### 人間的であること

- 個別性, 独自性, 個人
- 相互作用
- 時間性 (歴史性)
- 意味、価値
- 心、スピリチュアル

中川米造による

19

## 検査の感度と特異度



図1 検査の2×2分類表と評価指標

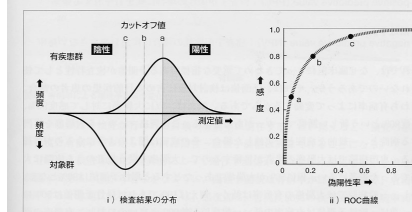
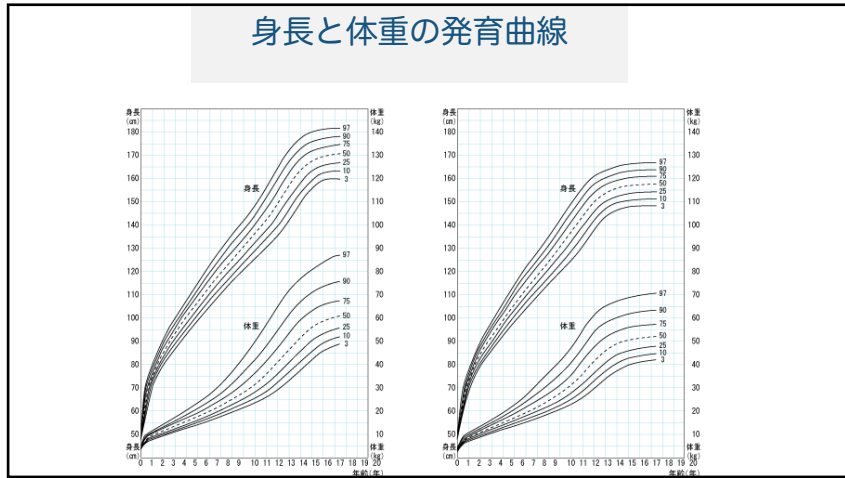
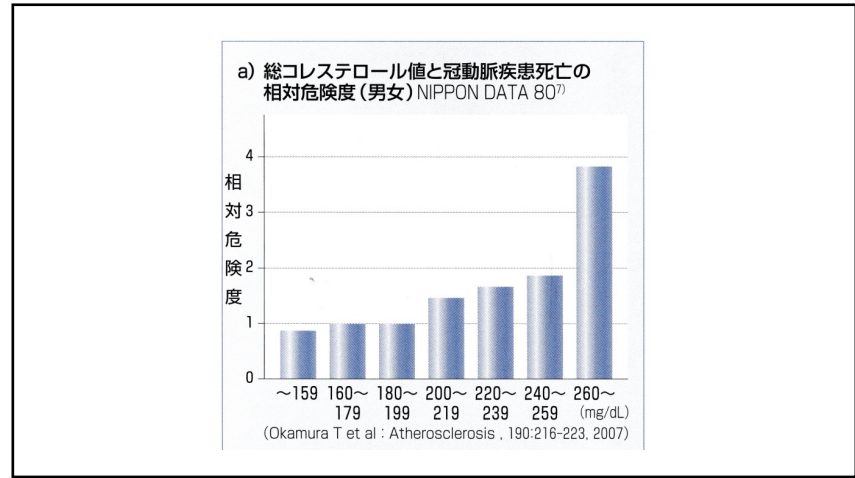


図2 定量的検査の測定値分布とROC曲線

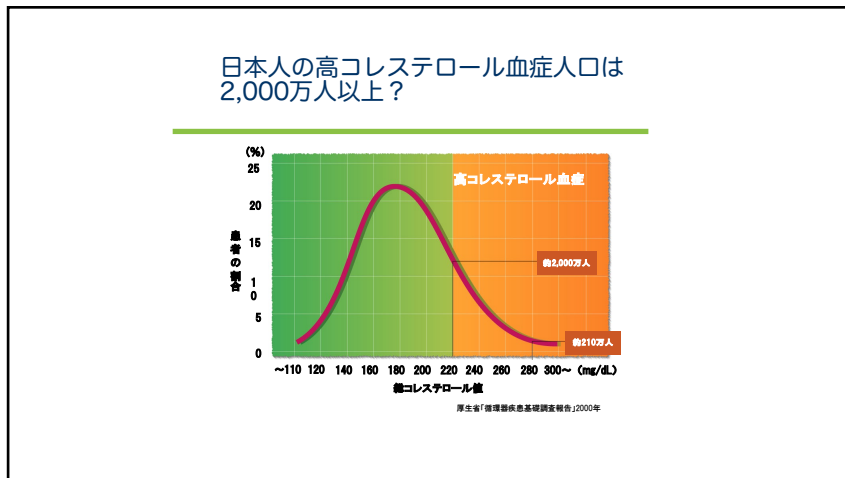
20



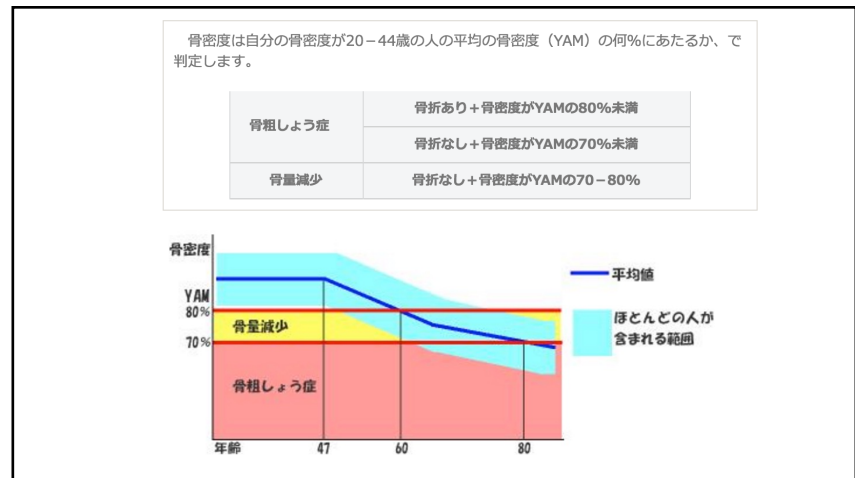
21



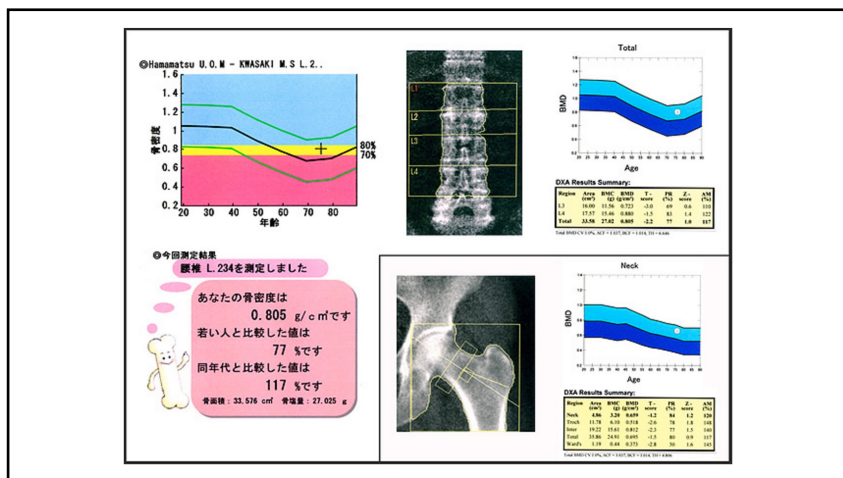
22



23



24



25

## 検査値の正常と異常

- 検査の正常値と異常値について考えることは健康と病気を考える上で、よい参考になる。
- 実際には、明らかな境界などはないのだが、境界を決めるのは、
  - 病気を学問的な研究をすすめるためであり
  - 医療・福祉などでの行政をすすめるため
- 基準値を超える人が30%を超えるような検査値の基準値はどうやって決めるのか？

26

## II 肝機能障害が見つかった後の診断アプローチ

27

## 原因を特定できる肝疾患を鑑別する

- C型肝炎
  - 肝炎ウイルス検診および献血からの推定でHCV陽性率は0.6%
  - HCV感染者数の推定は 150-200万人
- B型肝炎
  - わが国のHBVキャリアは推定 130-150万人
- 自己免疫性肝炎
  - わが国の推定患者数 約1万人
- PBC(原発性胆汁性胆管炎)
  - わが国の推定患者数 約5-6万人
- ウイルソン病
  - わが国の推定患者数 約3000人

慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド2019年 日本肝臓学会編  
難病情報センター HP  
ウイルソン病診療ガイドライン2015

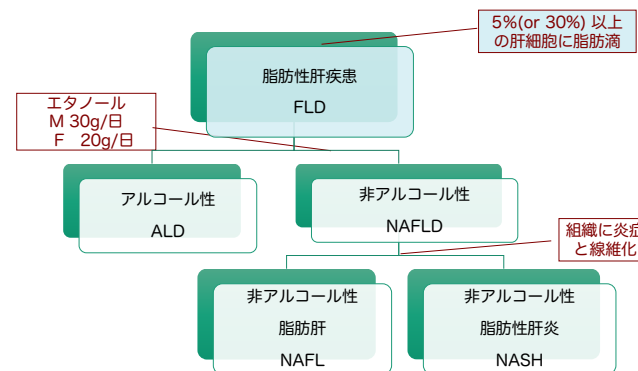
28

原因を特定し治療すべき肝疾患を除外するための検査項目

- HBV
  - キャリアと非キャリア鑑別には HB s 抗原の測定で十分
  - 精密測定用 (定量) が一般測定用 (定性) に比し感度は高い
  - HB c 抗体、HB s 抗体
- HCV
  - HCV抗体 現在の感染、過去の感染の存在
  - HCV RNA RT-PCR法
- 自己免疫性肝炎
  - タンパク泳動、ANA、抗平滑筋抗体、抗肝腎ミクロソーム (LKM) 1 抗体
- PBC
  - ALP高値、IgM、抗ミトコンドリア抗体 (AMA)
- ウイルソン病
  - 血清セルロプラスミン、尿中銅量
- アルコール・薬剤・健康食品などについての摂取歴の聴取

29

脂肪性肝疾患の分類



30

Higher Concentrations of ALT within the Reference Interval Predict NAFLD

Chang Y et al. Clin Chem 2007; 53:686

Table 1. Baseline characteristics of the study participants by concentration of ALT within the reference interval.\*

	ALT, U/L					
	<16	16-18	19-21	22-25	26-34	P for trend
n	1189	1014	1018	978	1038	
Age, years	36.2 (4.7)	36.8 (4.9)	36.6 (4.8)	36.9 (5.0)	36.5 (4.8)	0.111
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21.7 (2.2)	22.4 (2.2)	22.7 (2.3)	23.3 (2.2)	23.7 (2.3)	<0.001
Fasting serum glucose, mmol/L	4.91 (0.47)	4.94 (0.46)	4.95 (0.48)	5.02 (0.49)	5.00 (0.48)	<0.001
Systolic blood pressure, mmHg	111.8 (11.4)	113.4 (12.2)	113.7 (11.8)	114.9 (12.1)	114.7 (11.9)	<0.001
Diastolic blood pressure, mmHg	72.3 (9.4)	73.1 (9.3)	73.4 (9.5)	74.3 (9.6)	74.3 (9.4)	<0.001
Total cholesterol, mmol/L	4.81 (0.76)	4.91 (0.83)	5.04 (0.81)	5.10 (0.81)	5.18 (0.84)	<0.001
HDL cholesterol, mmol/L	1.45 (0.31)	1.39 (0.29)	1.38 (0.28)	1.36 (0.30)	1.33 (0.28)	<0.001
LDL cholesterol, mmol/L	2.85 (0.68)	2.93 (0.73)	3.01 (0.70)	3.08 (0.68)	3.12 (0.72)	<0.001
Triglyceride, mmol/L	1.04 (0.81-1.38)	1.13 (0.87-1.54)	1.23 (0.94-1.65)	1.28 (0.99-1.72)	1.36 (1.01-1.85)	<0.001
CRP, mg/L	0.30 (0.20-0.70)	0.40 (0.20-0.70)	0.30 (0.20-0.70)	0.40 (0.20-0.80)	0.45 (0.30-0.90)	<0.001
Insulin, pmol/L	39.4 (32.5-49.2)	42.2 (34.0-53.1)	43.5 (34.9-55.3)	46.2 (37.1-60.0)	47.6 (37.3-62.7)	<0.001
HOMA-IR	1.24 (1.02-1.59)	1.32 (1.04-1.73)	1.36 (1.09-1.77)	1.50 (1.16-1.93)	1.52 (1.17-2.01)	<0.001
Current smoker, %	44.7	41.3	41.6	39.7	44.6	0.658
Light drinker, % <sup>‡</sup>	24.1	25.0	26.5	25.4	24.6	0.696
Regular exerciser, % <sup>‡</sup>	49.4	50.7	51.2	54.0	50.3	0.298
Metabolic syndrome, %	1.3	2.9	3.4	4.6	7.2	<0.001
Incident diabetes, %	0.8	0.5	1.4	0.5	0.5	0.890

\* Data are mean (SD) or median (interquartile range) unless otherwise noted.  
<sup>‡</sup> Ethanol, 10-20 g per day.  
<sup>‡</sup> One time or more per week.

基準範囲内であっても、ALT値が高くなるにつれてメタボ症候群の項目が悪くなる

31

Clinical and Histologic Spectrum of NAFLD Associated With Normal ALT Values

P Mofrad, Hepatology. 2003;37(6):1286.

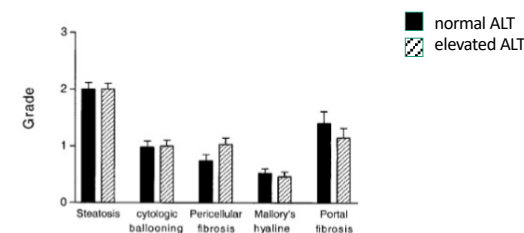


Fig. 1. The mean (±SD) grade of the individual histologic findings of NAFLD in 51 subjects with NAFLD and normal ALT (■) and 50 subjects with NAFLD and elevated ALT levels (▨). There was no significant difference with respect to the grade of steatosis, cytologic ballooning, Mallory bodies, pericellular fibrosis, or portal fibrosis. These data indicate that the histologic spectrum of NAFLD in those with normal ALT are comparable with those with elevated ALT.

32



## NAFLDと診断された人の予後は

■ がん  
■ 虚血性心疾患  
■ 肝臓病  
■ 感染症  
■ その他

米国ミネソタ州424人のNAFLD患者  
平均7.6年のF/U, 3192人年のF/U  
standardized mortality ratio, 1.34;

**Table 2. Cause of Death**

Etiology	N (%) (N = 53)
Malignancy	15 (28%)
Bowel	5 (9%)
Pancreas	3 (8%)
Breast	2 (4%)
Other	5 (9%)
Ischemic heart disease	13 (25%)
Liver disease	7 (13%)
Liver failure	4 (7%)
Variceal hemorrhage	2 (4%)
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)
Infection	6 (11%)
Pneumonia	5 (9%)
Sepsis	1 (2%)
Obstructive lung disease	2 (4%)
Congestive cardiac failure	2 (4%)
Cerebrovascular accident	1 (2%)
Gastrointestinal bleed	1 (2%)
Pulmonary embolus	1 (2%)
Aortic aneurysm dissection	1 (2%)
Smoke inhalation	1 (2%)
Retroperitoneal hemorrhage	1 (2%)
Unknown	2 (4%)

The natural history of nonalcoholic fatty liver disease:  
a population-based cohort study.  
Adams LA, Gastroenterology. 2005 129(1):113-21.

33

## 超音波による脂肪性肝疾患の検出

**Fig. 1**

Overall sensitivity and specificity of ultrasound to detect moderate-severe histologically defined fatty liver from the absence of steatosis.

メタ分析 49の研究、4720人  
感度 85%、特異度 90%  
Hamaez R. et al  
Hepatology.2011;54(3):1082.

ただし、肥満者の手術で、  
脂肪肝は95%いたが、  
超音波での検出率は49%  
Mottin CC, Obes  
Surg.2004May;14(5):635-7.

34

## 脂肪性肝疾患の検出

- 生化学検査所見
  - 通常、軽度から中等度のAST,ALT高値
  - しかし、AST/ALT基準値内にあることは脂肪肝を否定しない
  - AST/ALT ratio
- 超音波所見
  - 肝腎コントラスト、深部エコーの減衰、脈管の不明瞭化
  - 感度 85%、特異度 90%
    - Hepatology 2011;54(3):1082.
  - 30%以下の脂肪化では感度が低下
- CTスキャン
  - CT値により推定が可能 Liver/Spleen ratio
  - 30%以上の脂肪化で、感度82-93%、特異度 100%

35

## Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease

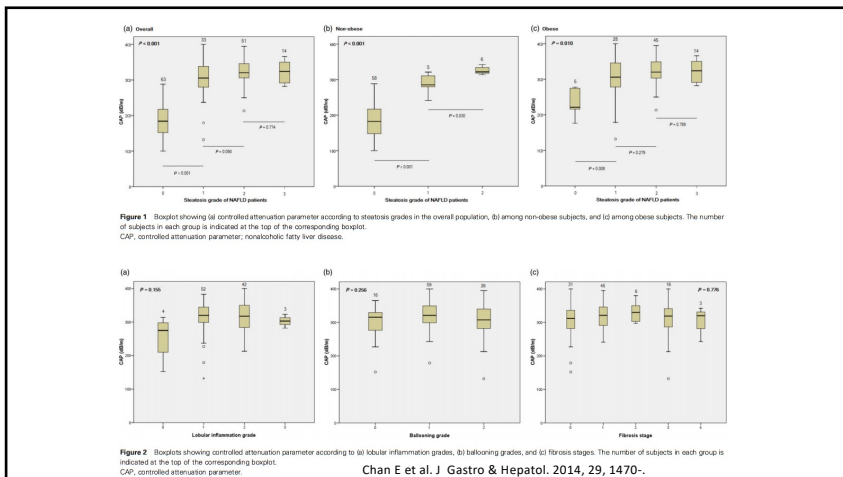
**Table 3** The AUROC, optimal cutoff for CAP, sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value for estimation of steatosis grades 1, 2, and 3

	S1	S2	S2'	S3	S3'
AUROC	0.97	0.86	0.86	0.75	0.75
Optimal cut-off, dB/m	263	263	281	281	283
Sensitivity, %	91.8	96.9	89.2	100.0	92.9
Specificity, %	93.7	67.7	74.0	53.1	54.4
Positive predictive value, %	95.7	67.0	69.9	16.9	16.2
Negative predictive value, %	88.1	97.0	91.0	100.0	98.8

S1: 5-33%, S2: 33-66%, S3 66%以上

Chan E et al. J Gastro & Hepatol. 2014, 29, 1470-.

36



37

### Spectrum of NAFLD and Diagnostic Implications of the Proposed New Normal Range for Serum ALT in Obese Women

**Table 2. Prevalence of NAFLD Histological Findings Among the Patients With Normal and Elevated ALT by Old and New Criteria**

NAFLD Histological Findings (%)	All Patients (N = 233)	ALT: Old Criteria		ALT: New Criteria		Subgroup of Patients Between Two Criteria (19 U/L < ALT < 31 U/L) (n = 83)
		≤30 U/L (n = 169)	>30 U/L (n = 64)	≤19 U/L (n = 96)	>19 U/L (n = 147)	
Steatosis	100	100	100	100	100	100
Minimal (1%-5%)	23.6	26.6	15.6	24.0	23.1	28.9
Mild (6%-33%)	34.3	40.3	18.8	45.9	27.9	34.9
Moderate (34%-66%)	21.9	15.4	39	16.8	25.2	14.5
Severe (67%-100%)	20.2	11.7	26.6	14	23.8	21.7
Fatty Liver	36.1	40.2	25	39.5	34	41
Zone 3 ballooning	28.3	21.9	45.3	22.1	32	21.7
Zone 3 fibrosis	22.3	16.5	38.1	11.7	28.6	21.6
NASH (Zone 3 ballooning and/or fibrosis)	32.6	26	50	23.8	36.1	28.9
Fibrosis						
None	39.5	45	25	44.2	36.7	45.8
Mild	51.1	50.9	51.6	51.2	51	50.6
Advanced	9.4	4.1	23.4	4.7	12.2	3.6
Isolated Portal Fibrosis (IPF)	31.3	33.7	25	37.2	27.9	30.1

The sensitivity and specificity for NASH were 42% and 80% (ALT > 30 U/L), compared with 74% and 42% (ALT > 19 U/L).

Kunde SS et al. HEPATOLOGY 2005;42:650-656.

38

- ## NASHとNAFLDの鑑別に期待された臨床検査項目
- 一般臨床検査値
    - AST, ALT, AST/ALT ratio, 血小板, 血糖
  - インスリン抵抗性
    - 空腹時インスリン, HOMA-IR, レプチン, アディポネクチン, レチノール結合蛋白4
  - 酸化ストレス
    - 脂質過酸化物質, 酸化LDL, チオレドキシニン
  - 線維化
    - ヒアルロン酸, 4型コラーゲン7, S, TGFβ, TIMP1
  - 炎症・サイトカイン
    - TNF-α, 高感度CRP, フェリチン, ペントラキシン3, IL-6, オステオプロテグリン, CC-ケモカインリガンド-2, ICAM-1
  - 内分泌
    - DHEA-S, IGF-1
  - その他
    - エンドセリン
  - アポトーシス
    - サイトケラチン18断片\*
- \*2021年7月保険適応に
- NAFLD/ANASH診療ガイドライン2014 日本消化器病学会より順番を改変

39

## NASHとNAFLDの鑑別に関して 確立したスコアリングシステムは存在しない

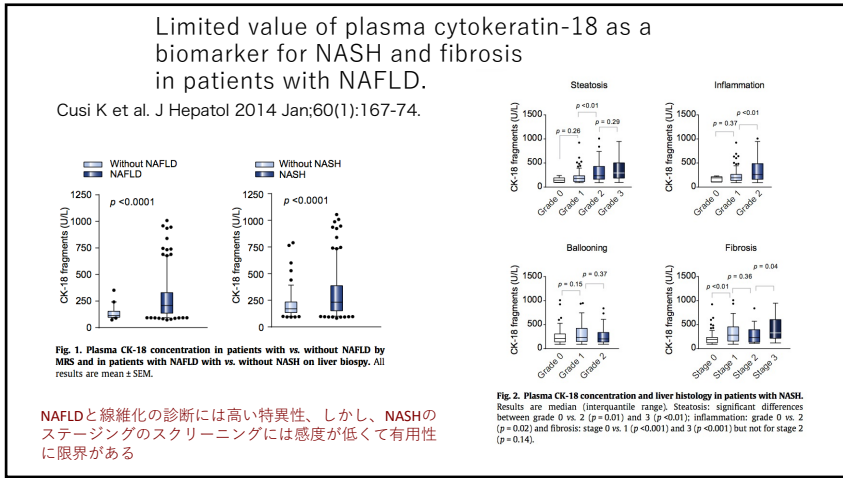
**表1 NASHとNAFLDの鑑別に用いられるスコアリングシステム**

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 <sup>1)</sup> (オーストラリア)	105	減量手術施行例	0.9	高血圧, ALT, インスリン抵抗性 (IR: I/GULICKI)
	Palekar <sup>2)</sup> (米国)	80	NAFLD	0.763	年齢, 女性 BMI, AST, ALT/ALT ratio, ヒアルロン酸
NashTest (NT)	Poynard <sup>3)</sup> (フランス)	257	NAFLD	0.79 <sup>a</sup> 0.79 <sup>b</sup>	年齢, 性, 身長, 体重, 中性脂肪, コレステロール, α <sub>2</sub> マクログロブリン, アポリポ蛋白A1, ハプトグロビン, γ-GTP, AST, ALT, T-Bil
	Gholam <sup>4)</sup> (米国)	97	減量手術施行例	0.82	AST, 糖尿病
NASH clinical scoring system	Campos <sup>5)</sup> (米国)	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 <sup>6)</sup> (フランス)	464	減量手術施行例	0.88 <sup>a</sup> 0.83 <sup>b</sup>
NAFLC score	Sumida <sup>8)</sup> (日本)	177 <sup>a</sup> 442 <sup>b</sup>	NAFLD	0.851 <sup>a</sup> 0.762 <sup>b</sup>	フェリチン, 空腹時インスリン, 4型コラーゲン7S

a: estimation group. b: validation group

NAFLD/ANASH診療ガイドライン2014 (日本消化器病学会) より

40

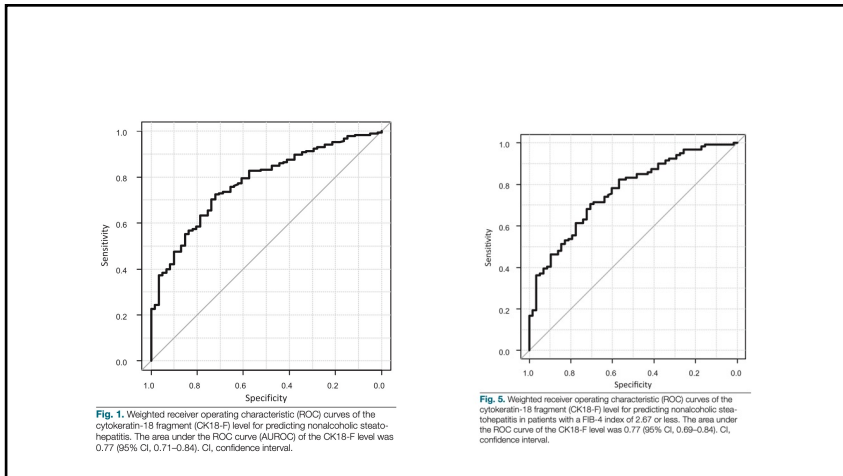


41

### わが国で

- CK18-F値のROC曲線下面積 (AUROC) 値は0.77であった。
- CK18-F値のカットオフ値を260 U/Lとした場合、NASH診断の感度は82.7%、特異度は57.4%であった。
- 多重比較の結果、CK18-F値は線維化ステージ間で差はなかったが、肝細胞バルーン化グレード間で有意差があった。
- 全体として、FIB-4指数が2.67以上の患者の95.7% (66/69) がNASHであった。FIB-4指数が2.67未満の患者では、NASHを予測するためのCK18-F値のAUROC値は0.77であり、CK18-Fのカットオフ値を260 U/Lとすると、感度は82.4%、特異度は56.9%であった。

42



43

## 4 NAFLDの検査所見

● 診断の目的：NASH診断のgold standardは肝生検による肝組織診断である<sup>1-6)</sup>。とくに、生命予後を規定する因子として肝臓の線維化進行度が重要であるが、全例で肝組織診断を行うことは現実的でなく、いかに簡便かつ侵襲の少ない方法で線維化進行度を絞り込むことができるかが重要となる<sup>3,6)</sup>。

### NAFLDの検査所見

**肝臓の線維化の可能性を評価**

- 線維化マーカー「FIB-4」
- FIB-4 index: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT)
- NFS: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT) + (年齢 × ALT) / (血小板 × ALT)
- APF: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT) + (年齢 × ALT) / (血小板 × ALT)

**図2 肝臓の線維化進行度の判定フローチャート (1)**

- 1) FIB-4 index: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT)
- 2) NFS: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT) + (年齢 × ALT) / (血小板 × ALT)
- 3) APF: (年齢 × AST) / (血小板 × ALT) + (年齢 × ALT) / (血小板 × ALT)

44

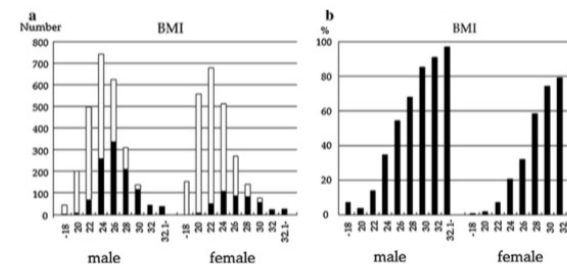
### Ⅲ 脂肪肝の診断アプローチを どう考えるべきか

45

### 肝機能異常と体重

脂肪肝患者のBMI分布

BMIと脂肪肝陽性率



Eguchi Y et al. J Gastroenterol (2012) 47:586-595

46

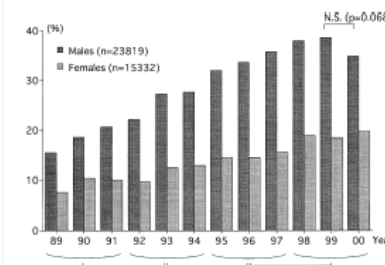
### わが国における脂肪肝の増加

- 全国人間ドックの統計
  - 肝機能障害は異常頻度の第一位
  - 1984年 10%以下、2000年に 25%を超え、
  - 2014年には 33.7%
- 人間ドックにて (小島ら 東海大学)
  - エコーによる脂肪肝との診断
  - 1989年の 12%から 1999年の 30%に増加。
  - 体重と脂肪肝
 

• BMI 25以下	2%	(脂肪肝の約半数を占める)
• BMI 25-30	50%	
• BMI 30以上	75%	

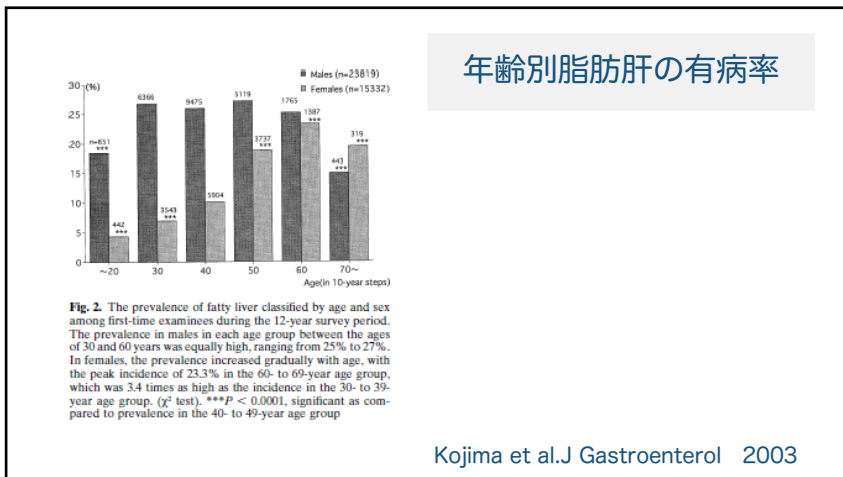
47

### わが国の人間ドック での脂肪肝有病率

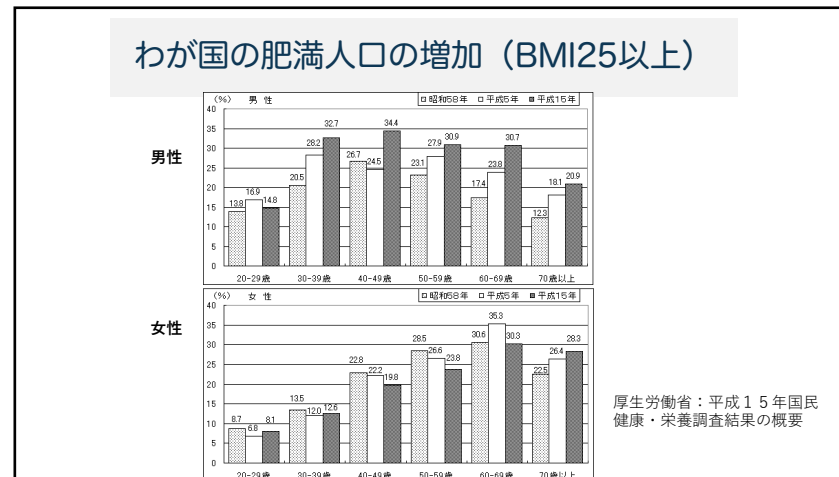


• Kojima et al. J Gastroenterol  
2003

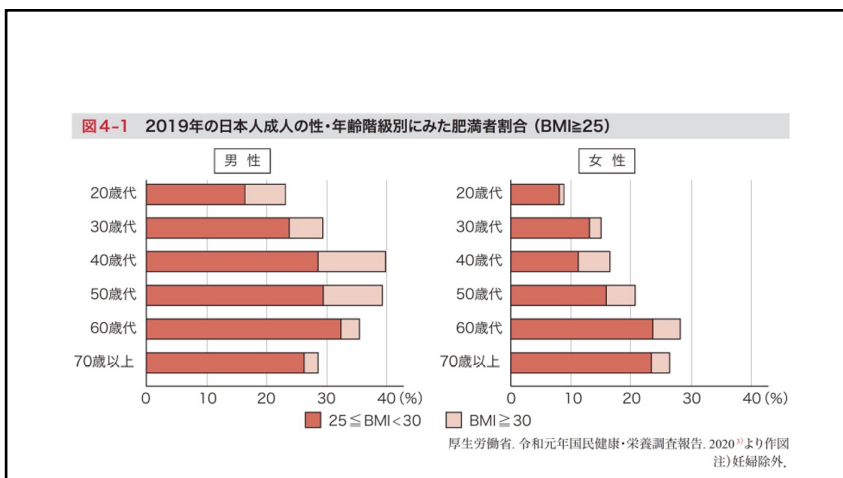
48



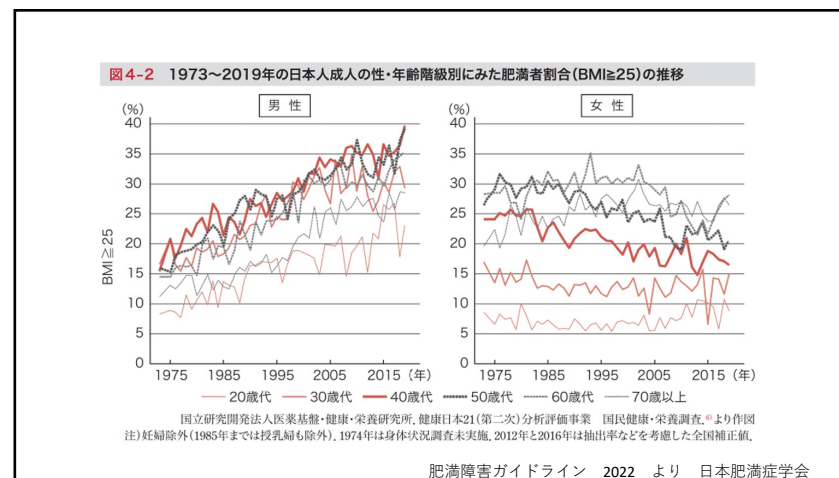
49



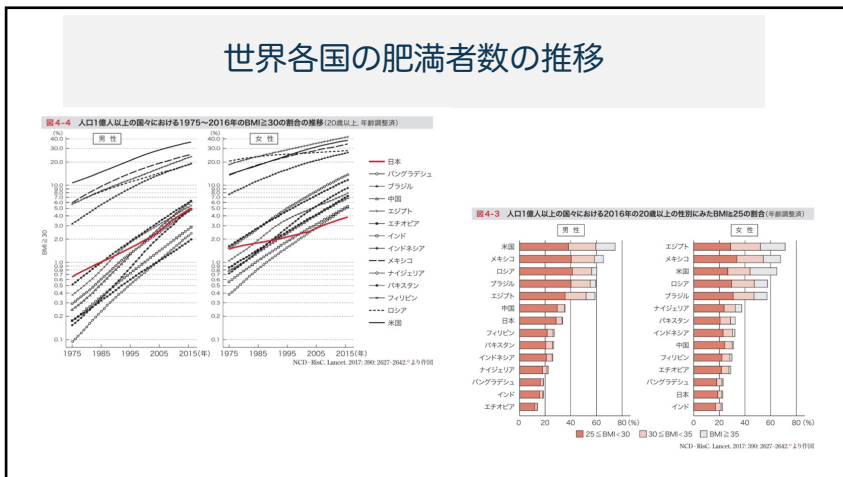
50



51



52



53

## Ⅳ 肥満の増加と脂肪肝の増加は何によりもたらされたのか？

54

### 脂肪肝の患者の食事例

70歳女性 身長151cm, 体重 56kg BMI 24.6

朝

昼

夕

エネルギー 2232 kcal 40kcal/kg  
 たん白質 106g 1.9g/kg  
 脂質 83g 33%  
 炭水化物 267g 48%

+ アロエ ヨーグルト

55

### 脂肪肝の女性 70歳

no 1317789

	0307	0308	0309	0311	0403	0409	0411
AST	60	52	36	28	31	44	27
ALT	109	74	48	41	40	69	36
GGTP	66	46	27	26	25	34	28
体重	56	56	55	56.5	56.5	57.5	55

56

## 健康づくりのための食生活指針

1985年 厚生省

1. 多様な食品で栄養バランスを
  1. 1日30品目を目標に
  2. 主食、主菜、副菜をそろえて
2. 日常生活活動に見合ったエネルギーを
3. 脂肪は量と質を考えて
4. 食塩をとりすぎない
5. こころのふれあう楽しい食生活を

57

## 健康づくりのための食生活指針

1985年厚生省発表

- 1985年当時。カップラーメンなどのインスタント食品や惣菜など加工品の利用が定着し、ファーストフード店などが増え、栄養問題が懸念され始めた。
- カルシウム・鉄、ビタミンなど、不足する栄養素を満たすためには、どの位の食品数を摂取したらよいかを調査し、1日約30品目摂取していれば、すべての栄養素が充足されていたという結果が。
- 少ない食品に偏らず、できるだけ多くの食品を摂ることが重要と、「1日30品目」が提唱された。
- すなわち、**欠乏の栄養学**の結果であった。

58

## 「1日30品目」のその後

- 1日30品目を摂取すると、エネルギー、たんぱく質、脂質などが過剰になり、生活習慣病予防の観点からも、見直しが必要
- 2000年に改定された新・食生活指針では「1日30品目」は項目から外れた。
- 食品数にこだわるよりも、何をどう食べるかが重要。
- 現在の新・食生活指針では「主食、主菜、副菜を基本に、食事バランスを」「多様な食品を組み合わせましょう」と、見直された。
- しかし、周知されていないため、現実はどう？

30品目サラダ

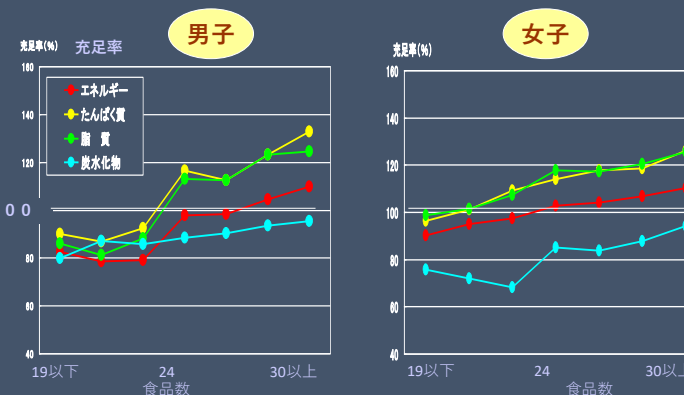


50品目弁当




59

## 食品数と栄養摂取の状況



60



エネルギー750kcal  
たんぱく質46.3g  
脂質29.9g  
炭水化物74.1g  
食品数19品目

- ・うなぎの蒲焼、豚肉、さつまあげ、かに、大豆、枝豆。いずれもたんぱく質の多い食品である。
- ・1日30品目を目標にすると、ご飯よりもおかずの多い食事になる。
- ・つまり、高たんぱく・高脂肪・高エネルギー食になってしまう。

61

### 脂肪肝の増加にどう対処するのか

- ・脂肪肝の診断では、どこにカットオフ値を定めるのか、NASHの診断を高めることの限界。
- ・むしろ、社会全体へのアプローチが必要な疾患である。
- ・高タンパク・高脂肪食につながる1日30品目や糖質制限ダイエットの社会的な誤解をどうといていくかが重要な課題である。

62

1. 外来患者では、入院適応をきめるかどうかが大判断
2. 治療の適応を決める
  - ・異常の有無
  - ・原因
  - ・重症度
3. 治療効果をみる

## V 外来、病棟患者の肝機能異常

63

表3 外来慢性肝疾患患者の入院適応

- 1) 肝機能検査の急性の増悪時  
外来での治療(経口剤、強ミノ静注など)にもかかわらず慢性肝炎でASTやALTが300~500 IU/l以上となった時
- 2) インターフェロンなど積極的な治療開始のため
- 3) 初めての顕性黄疸(T-Bil>2mg/dl)の出現時
- 4) 肝硬変患者で初めての肝性脳症、腹水の出現時
- 5) 外来の投薬などにてコントロールのつかない肝性脳症や腹水
- 6) 腫瘍性病変の疑われた時
- 7) 食道静脈瘤の出血時およびその治療のため
- 8) その他(慢性肝炎や肝硬変の自覚症状が特に強い時など)

64



## 医療現場で、臨床検査は どのように使われるのか？

- 治療の適応を決める。
  - 異常の有無の確認
    - スクリーニング検査
  - 原因
    - ウイルス
    - アルコール
    - 自己免疫性
    - 薬剤性
  - 程度の判断（重症度）

65

表2 病態把握や鑑別診断に要する検査

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝障害の診断と鑑別のためのスクリーニング AST, ALT ALP, <math>\gamma</math>GT T-Bil, D-Bil 総蛋白, アルブミン, コリンエステラーゼ 蛋白分画, 血小板数</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 自己免疫性肝障害 <math>\gamma</math>グロブリン, IgG, IgM, IgA 抗核抗体, LE 細胞 抗平滑筋抗体 抗ミトコンドリア抗体, (M2 抗体), 抗LKM抗体</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 肝炎の病因としてのウイルス関連マーカー 急性増悪時 HBs 抗原, HBe 抗体, HCV 抗体, HCV-RNA, IgM-HA 抗体, IgM 抗体; サイトメガロウイルス, EB ウイルス</li> <li>経過観察 HBe 抗原, 抗体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 慢性肝炎急性増悪時の鑑別診断を要する病態 他のウイルスによる急性肝炎 HAV, HBV, HCV, HEV サイトメガロウイルス, EBウイルス 肥満や糖尿病, 飲酒にともなう脂肪肝 アルコール性肝障害 自己免疫性肝疾患 胆石や腫瘍による閉塞性黄疸 薬剤性肝炎</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 薬剤性肝障害 好酸球数, IgE 薬剤リンパ球刺激試験 (DLST)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 腫瘍性病変のある時 AFP, PIVKA II CEA, CA19-9</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● アルコール性肝障害 AST &gt; ALT, 尿酸 <math>\gamma</math>GT, MCV, (トランスフェリン微小変異)</li> </ul>	

66

## 肝障害の重症度の診断

- 外来患者では入院適応をきめるうえで必要
  - AST, ALT, T Bil, アンモニア, CRE
  - PT, ChE
- 緊急項目; できるだけ早く結果を知りたい
- 精度は多少犠牲にしてもよい
- 入院のための準備手続きなどが必要となる

67

## 重症度の判定には どのような検査が使われるのか？

- 重症度の判定
  - 急性肝不全 劇症肝炎
    - アルブミン, 総コレステロール, コリンエステラーゼ
    - 総ビリルビン, アンモニア
    - PT
    - 肝臓の急速な縮小
    - ウイルスの有無
    - Cr
  - 肝硬変
    - Child Pugh の分類

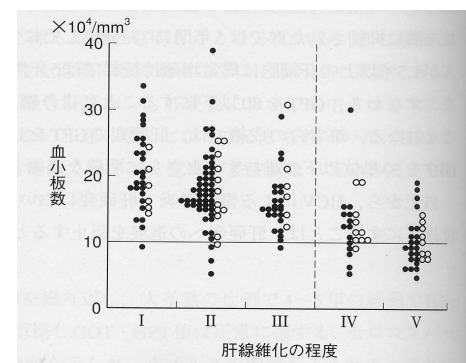
68

## 肝硬変は血液検査で診断ができるか？

- 血小板
- 線維化マーカー
- Child Pugh の分類の項目
  - TBil、アルブミン、PT、
  - 脳症（アンモニア）
  - 腹水
    - 食道静脈瘤
    - 血小板

69

## 肝硬変の診断と血小板



70

## 肝硬変の診断と線維化マーカー

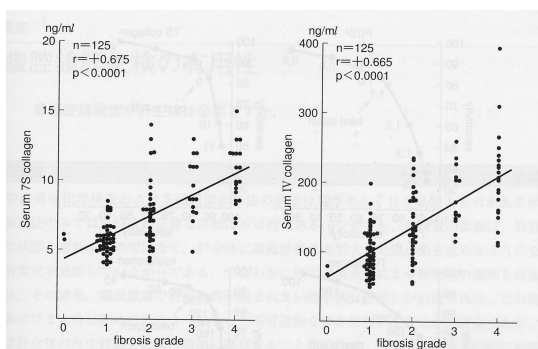
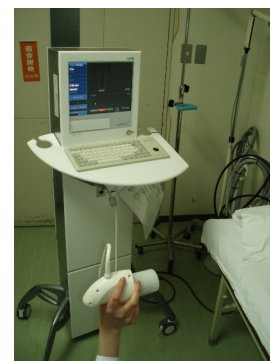


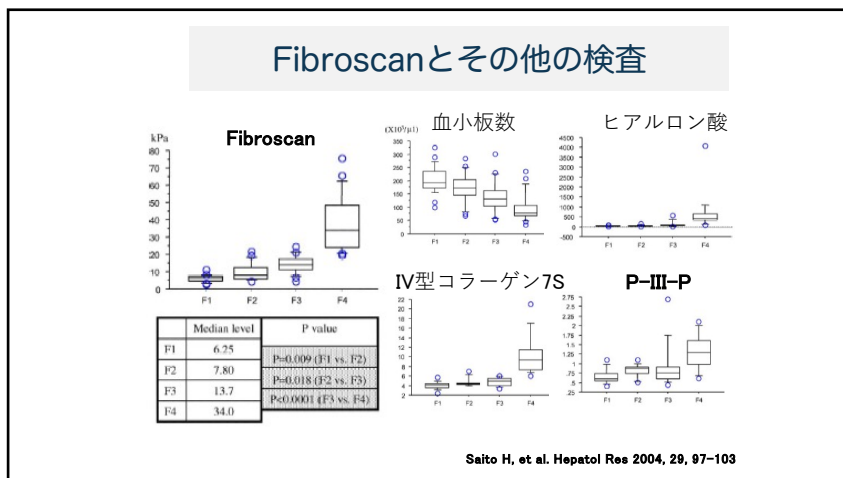
図1 血清7Sコラーゲン、IV型コラーゲンと組織学的肝線維化の程度との関係  
(肝線維化の程度はDesmetらの分類により行った)

71

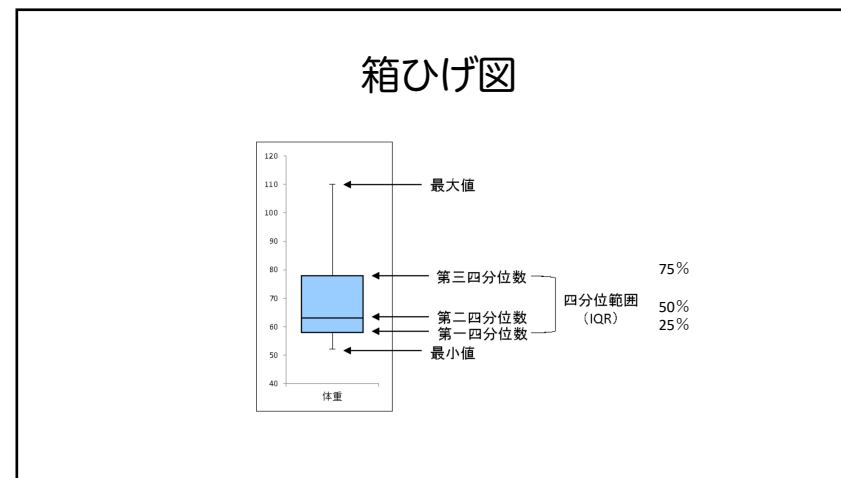


## Fibroscan

72



73



74

2. 診断 ① 身体所見・一般血液検査

Clinical Question 2-1

身体所見・血液生化学的検査所見から肝硬変の診断は可能か？

日本消化器病学会  
肝硬変診療ガイド  
ライン2015

CQ 2-1 身体所見・血液生化学的検査所見から肝硬変の診断は可能か？	ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
<ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変の存在を強く疑わせる身体所見はあるが、身体所見のみで肝硬変は診断できない。血液生化学的検査を組み合わせたスコアリングシステムで肝硬変の診断に有用とされるものはあるが、確立されたものはない。基礎疾患によりスコアリングシステムやカットオフ値を使い分ける必要がある。</li> </ul>	なし	C	

75

**表 1 肝硬変の診断のためのスコアリングシステム**

スコアリングシステム	報告者	パラメータ
FibroTest		年齢, 性別, $\alpha_2$ -マクログロブリン, ハプトグロビン, ApoA1, $\gamma$ -GTP, Tbil, ALT
FibroMeter		年齢, 血小板数, PT index, AST, $\alpha_2$ -マクログロブリン, ヒアルロン酸, 尿素
HepaScore	Adams <sup>2)</sup>	年齢, 性別, Tbil, $\gamma$ -GTP, ヒアルロン酸, $\alpha_2$ -マクログロブリン
APRI	Wai <sup>3)</sup>	AST, 血小板数
Forns Index	Forns <sup>7)</sup>	年齢, 血小板数, $\gamma$ -GTP, コレステロール
FIB-4	Vallet-Pichard <sup>8)</sup>	年齢, 血小板数, AST, ALT
Age-Platelet Index	Poynard <sup>13)</sup>	年齢, 血小板数
ELF Score	Rosenberg <sup>11)</sup>	年齢, ヒアルロン酸, P3P, TIMP-1
simplified ELF Score	Parkes <sup>12)</sup>	ヒアルロン酸, P3P, TIMP-1
FibroIndex	Koda <sup>14)</sup>	血小板数, AST, $\gamma$ -グロブリン
GUCI	Islam <sup>15)</sup>	血小板数, AST, PT-INR
Lok Index	Lok <sup>16)</sup>	血小板数, AST, ALT, PT-INR
C型肝硬変の判別式	Ikeda <sup>23)</sup>	血小板数, $\gamma$ -グロブリン, ヒアルロン酸, 性別

76

**表2 スコアリングシステムの計算式**

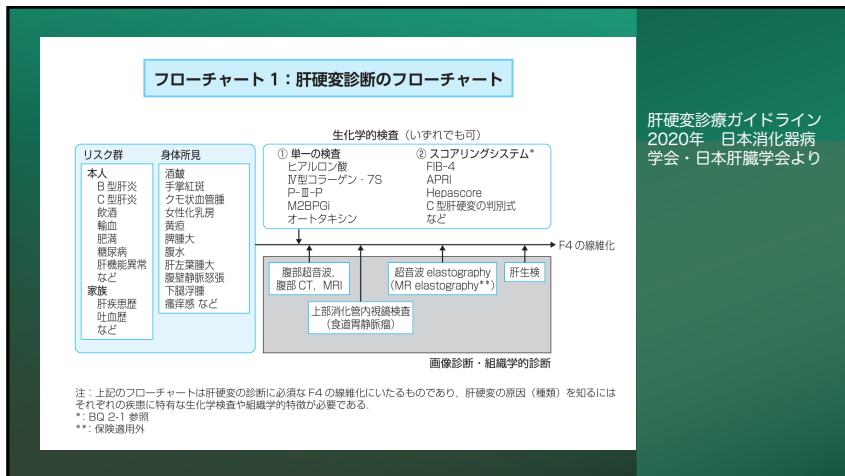
スコアリングシステム	計算式
HepaScore	$y = \exp[-4.185818 - (0.0249 \times \text{age}) + (0.7464 \times \text{sex}) + (1.0039 \times \alpha_2\text{-macroglobulin g/L}) + (0.0302 \times \text{hyaluronic acid } \mu\text{g/L}) + (0.0691 \times \text{bilirubin } \mu\text{mol/L}) - 0.0012 \times \text{GGT IU/L}]$ male sex : 1, female sex : 0 HepaScore = $y / (1 + y)$
APRI	$[(\text{AST}/\text{upper limit normal AST IU/L}) / \text{platelet } 10^9/\text{L}] \times 100$
Forns Index	$7.811 - 3.131 \times \ln \text{platelet } 10^9/\text{L} + 0.781 \times \ln \text{GGT IU/L} + 3.647 \times \ln \text{age} - 0.014 \times \text{cholesterol mg/dL}$
FIB-4	$(\text{age} \times \text{AST IU/L}) / (\text{platelet } 10^9/\text{L}) \times (\text{ALT IU/L})$
Age-Platelet Index	age : < 30 = 0, 30~39 = 1, 40~49 = 2, 50~59 = 3, 60~69 = 4, > 70 = 5 platelet $10^9/\text{L}$ : $\geq 22.5 = 0$ , 20.0~22.4 = 1, 17.5~19.9 = 2, 15.0~17.4 = 3, 12.5~14.9 = 4, < 12.5 = 5
FibroIndex	$1.738 - 0.064 \times \text{platelet } 10^4/\text{mm}^3 + 0.005 \times \text{AST IU/L} + 0.463 \times \gamma\text{-globulin g/dL}$
GUCl	$\text{AST IU/L} / \text{PT-INR} \times 100 / \text{platelet } 10^9/\text{L}$
Lok Index	$\log \text{odds} = -5.56 - 0.0089 \times \text{platelet } 10^3/\text{mm}^3 + 1.26 \times \text{AST}/\text{ALT} + 5.27 \times \text{PT-INR}$ Lok index = $\exp(\log \text{odds}) / (1 + \exp(\log \text{odds}))$
C型肝硬変の判別式	$0.124 \times \gamma\text{-globulin}\% + 0.001 \times \text{hyaluronic acid } \mu\text{g/L} - 0.075 \times \text{platelet } 10^4/\text{mm}^3 - 0.413 \times \text{gender} - 2.005$ male : 1, female : 2

77

**表3 病因別の肝硬変診断におけるスコアリングシステムの比較**

etiology	症例数 (人) / 件	文献	AUROC					
			FibroMeter	FibroTest	HepaScore	APRI	Forns Index	FIB-4
HCV	1,056/4	4	0.907	0.882	0.896	0.841		
	467/1	6		0.89	0.9			
	150/1	9					0.839	0.879
	436/1	10	0.89	0.86	0.89	0.86		0.83
	不明/6	11	0.91	0.87				
	不明/6	11		0.88	0.9			
HBV	255/1	c	0.92	0.87	0.88			
	255/1	c	0.87	0.84	0.86			
alcohol	146/1	17	0.836		0.78	0.79	0.888	
	218/1	22	0.94	0.94	0.92	0.67	0.38	0.8

78



79

**肝硬変の診断についてのまとめ**

- 一つの検査項目だけでは診断できない。
- 採血検査、画像検査、内視鏡検査、症状などの所見を組み合わせ、総合的に判断する。
- 肝硬変であるか慢性肝炎であるかの区別は、容易ではない。
  - グレーゾーンが多い。
- 実は、この二つの境界をはっきりさせることは、臨床的にはそれ程重要ではない。
  - 治療法や生活に余り影響しない。

80

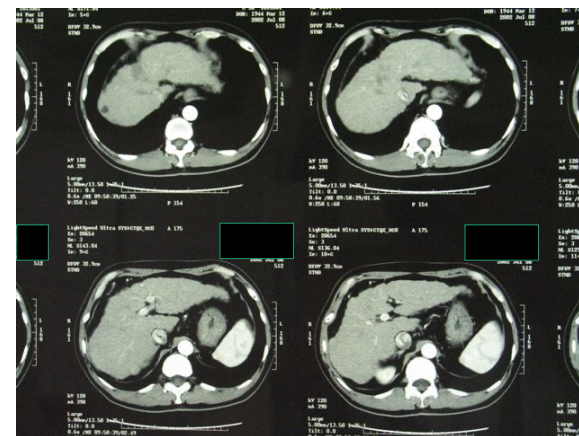
## 肝硬変の重症度判定

Child Pughの分類

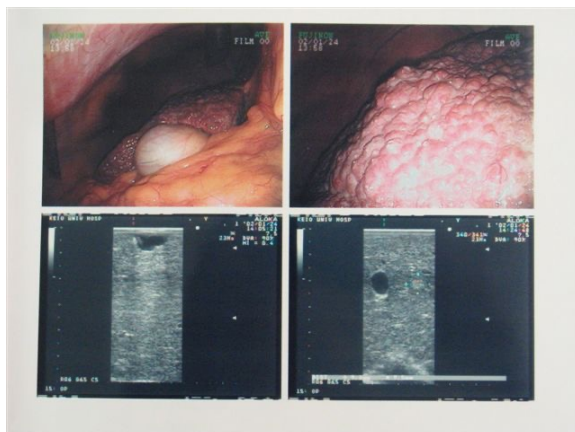
	1点	2点	3点
血清ビリルビン	1 - 2	2 - 3	3 以上
血清アルブミン	3.5以上	2.8-3.5	2.8未満
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	1-2	3-4
プロトロンビン時間% INR	70以上 <1.7	40-70 1.7~2.3	40以下 >2.3

A; 5-6点, B; 7-9点, C; 10-15点

81



82



83

## HBVの肝硬変患者 59歳 男性 AA

• TBil	0.9	• AST	25
• DBil	0.1	• ALT	24
• TP	8.4	• GGTP	95
• Alb	4.7	• ALP	238
• yglob	16.4%	• CHE	302
• PT	96%	• RBC	478万
• BTR	5.1	• PLT	15.1万

84

## アルコール性肝障害患者

- 42歳 男性
- 2ヶ月前より食欲不振となり、倦怠感も強くなったため受診した。
- 以前はかなりアルコールを飲んでしたが最近あまり飲まなくなっていたという。
- 経営者でもあり、ストレスもかなり多い。

85

## アルコール性肝障害患者の入院時

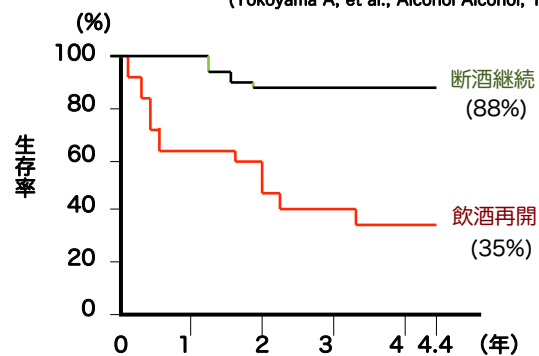
42歳 男性

• TBil	6.8	• AST	290
• DBil	4.3	• ALT	499
• TP	4.7	• GGTP	880
• Alb	2.6	• ALP	616
• $\gamma$ glob	19.3%	• CHE	132
• PT	54%	• RBC	331万
• NH3	17	• PLT	13.6万

86

## 断酒とアルコール性肝硬変患者の予後

(Yokoyama A, et al., Alcohol Alcohol, 1994)



87

## アルコール性肝障害 入院後経過

	05/16	05/26	07/08	08/05
TP	4.7	6.6	7.6	7.2
ALB	2.6	3.6	4.7	4.8
TB	6.8	1.6	0.8	0.8
AST	290	46	29	22
ALT	499	78	20	15
GGTP	880	381	145	49
PT	54%	100	100	100
ChE	132	185	267	264
RBC	331	365	433	431

88

## まとめ

- 脂肪肝による肝機能異常が検診でも大きな割合を占めてきている
- 臨床検査による脂肪肝の診断のカットオフ値の設定は容易ではない
- 脂肪肝の治療は、まずは運動と栄養・節酒の指導から
- 肝硬変の診断は、実は生化学的には容易ではない
- 1ポイントの臨床検査の値では、肝硬変の重症度の診断はあやまることがある

89

90