

非酒精性脂肪肝疾病 診斷與處置

臺大醫院 家庭醫學部 李咏馨 粘曉菁 林洺宏 盧佳文 張皓翔 黃國晉

一、前言

非酒精性脂肪肝疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)日漸普遍，與代謝症候群、糖尿病、高血脂等疾病有高度的相關性，是近年來醫界熱門的話題與研究主題，至於治療NAFLD，除了飲食控制與規則運動外，是否有足夠醫學實證有效的藥物呢？美國肝臟協會(AASLD) 根據最新的臨床證據及專家會議之後，在2012年發表治療指引¹。本文主要介紹非酒精性脂肪肝的定義、診斷、盛行率、自然病史、評估、藥物使用等部分。

二、定義與診斷

NAFLD的診斷標準有兩項，第一需具備脂肪肝的證據，黃金準則是肝臟切片，可

根據組織學型態分成單純的(non-alcoholic fatty liver, NAFL)，或是合併有肝細胞發炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)(名詞解釋見表一)，但由於肝臟切片具侵略性，臨床上不易實施，實務上大都是靠影像學檢查，臨床上最常用的影像學檢查為腹部超音波。超音波下，脂肪肝呈現高回音質地(hyperechoic texture)、左肝下緣變圓、肝門靜脈及膽囊顯影及橫膈膜顯影變不明顯等等，而且超音波僅能判別嚴重程度較高的疾病²。

診斷標準第二條件，是排除其他造成脂肪肝的原因(見表二)。根據National Institute on Alcohol Abuse(NIAAA)定義大量酒精攝取是指男性一天酒精攝取超過40g，或是一個禮拜攝取超過140g，女性一天超過30g或是一個禮

表一：名詞解釋¹

Nonalcoholic Fatty Liver Disease	包含各種非酒精性脂肪肝疾病的範疇，包括單純脂肪變性、鬱脂性肝炎、肝硬化。
Nonalcoholic Fatty Liver	肝臟脂肪變性，但沒有肝細胞受損或肝硬化的現象。進展到肝硬化或肝衰竭的機率非常微小。
Nonalcoholic steatohepatitis	肝臟脂肪變性，並有發炎與肝細胞受損(如氣球狀變性(ballooning))的現象，可能合併纖維化。未來可能進展到肝硬化、肝衰竭，少數可能發生肝癌。
NASH cirrhosis	肝硬化，並且曾有單純脂肪變性或鬱脂性肝炎的組織學表現。

表二：續發性脂肪肝常見的原因¹

大的脂肪滴泡變性(macrovesicular steatosis)	小的脂肪滴泡變性(microvesicular steatosis)
大量酒精的攝取	雷氏症候群
C型肝炎(基因型3)	藥物: valproate, 抗反轉錄病毒藥物
威爾氏症	懷孕
脂肪失養症	HELLP 症候群
飢餓	先天性代謝異常(如LCAT deficiency, cholesterol storage disease, Wolman disease)
靜脈營養	
abetalipoproteinemia	
藥物: amiodarone, methotrexate, tamoxifene, 類固醇	

拜超過70g。少數橫斷式研究顯示少量喝酒(每天少於10克酒精攝取量)對於NAFLD是有幫助的。

除了影像學之外，我們沒有敏感度高的抽血檢查可以診斷脂肪肝。就檢驗肝功能ALT為例，雖然根據一個肥胖小孩的研究，ALT大於30對於脂肪肝的偵測有92%的敏感度，但是根據Dallas Heart Study，脂肪肝病人79%的肝功能是正常範圍，這暗示著正常的肝功能並無法排除肝臟脂肪變性(steatosis)的可能性³。

三、盛行率

對於一般人，NAFLD盛行率依診斷工具不同其範圍從6.3%到33%，平均20%，而NASH的盛行率更低，只有3-5%而已^{4,5}。但是對於高危險族群，其盛行率是大大升高的，對於肥胖需要施行切胃手術病人，盛行率高達90%，對於糖尿病病人，盛行率69%，對於高血脂病人，盛行率有50%。

NAFLD病人的高血脂型態通常是高三酸甘油酯與高密度脂蛋白膽固醇過低。另外，還有一些因素認為與NAFLD有關，如：男性、年齡、多囊性卵巢症候群、甲狀腺低下、阻塞性睡眠呼吸中止症等。許多醫師臨床經驗觀察到代謝症候群與NAFLD的相關性，而且BMI與腰圍越大，NAFLD的盛行率越高，但是根據統計，有66.8%男性與70.4%女性具有NAFLD卻沒有代謝症候群³，這暗示著NAFLD的致病機轉有多種成因導致。

四、自然病史

NAFLD病人的病史可以說是兩極化，

NAFL常常是慢性的變化，預後良好，而NASH可能進展到肝硬化、肝衰竭、或是肝癌。根據長期的追蹤，NAFL與對照組相比較，有較高的心血管疾病死亡率，而NASH病人有較高的肝臟相關死亡率，少部分人會從NASH而變成肝硬化，其肝硬化10年的存活率為81.5%，與C型肝炎肝硬化的預後相同，但是比C型肝炎肝硬化得到肝癌的機率小很多。

五、評估

由於對此疾病的治療方式尚未明朗，不論是對於一般群眾、高危險群或是有家族病史的人，並不需要針對此疾病做篩檢。然而對於新的疑似NAFLD個案，首先要排除其他造成脂肪肝的原因，可以抽血如C型肝炎抗體(Anti-HCV)、銅離子濃度、儲鐵蛋白(serum ferritin)、運鐵蛋白飽和度(transferrin saturation)、以及自體免疫抗體(ANA、ASMA)，如果儲鐵蛋白升高，再伴隨HFE基因上面的C282Y突變，就要考慮肝臟切片排除嚴重的肝發炎與纖維化。有21%NAFLD病人會看到ANA>1:160或是ASMA>1:40的現象，但是並無伴隨組織學的變化。

因為肝切片施行的困難，發展出一個非侵入性的方式以評估NAFLD發展成NASH的方法，包括NAFLD Fibrosis Score、Enhanced Liver Fibrosis(ELF) panel、以及transient elastography。其中NAFLD Fibrosis Score可在網路上提供使用(<http://naflscore.com>)，評估包含六個面向：年齡、BMI、空腹血糖、血小板、白蛋白、AST/ALT比例。

如果NAFLD病人合併有其他肝臟的疾病，像是C型肝炎，通常代表其肝炎的嚴重度較高，而且對於干擾素以及抗病毒藥物的效果較差。另外primary biliary cirrhosis(PBC)病人會合併高達40.5%脂肪變性以及15%的脂肪變性肝炎。當發現其他的慢性肝炎合併脂肪變性時，要做心血管疾病風險的評估，但目前對於改善其脂肪變性，對於疾病的自然病程的影響，並無研究。

六、處置

原則上因為NAFL有很好的預後，所以治療NAFLD應該要針對其心血管風險做控制，至於NASH因為預後不好，所以需要更多的關注¹。

生活型態改變

體重減輕對NAFLD是有幫助的，體重減輕到達3-5%可以改善脂肪變性，但是要改善發炎的現象，體重減輕必須到達10%。運動本身可以改善脂肪變性，但是對肝臟組織學改善是有限的。

Metformin

最近一個統合分析(Meta-Analysis)顯示，無論metformin的劑量多寡、或是有沒有糖尿病，使用6-12個月的metformin加上生活型態改變與單純生活型態改變的病人，其肝臟功能以及組織學並無改善。因此metformin對於肝臟的組織學沒有幫助，並不建議當做治療NAFLD的藥物。

Thiazolidinediones

最近一個統合分析總結了5個隨機控制

實驗(Randomized Control Trial, RCT)，無論是否有糖尿病，pioglitazone顯著的改善脂肪變性(OR=4.05, 95% CI: 2.58-6.35)以及發炎(OR=3.53, 95% CI: 2.21-5.64)但是對於纖維化是無效的(OR=1.40, 95% CI: 0.87-2.24)⁶，但是對於長期使用的安全性卻充滿爭議，包括心血管疾病、心衰竭、膀胱癌、以及骨質流失的風險。也因為以上的風險，目前rosiglitazone在歐洲已經下市，在美國被嚴格控管。因此無論是否合併有糖尿病，pioglitazone可以用於治療NASH，但是長期使用的安全性充滿爭議。

維他命E

氧化的壓力被認為是NASH惡化的因素，所以抗氧化劑的使用被認為是一個治療的方式，維他命E的使用可以使NASH病人的肝指數下降並且使組織學改善，包括脂肪變性、發炎、氣球變性(balloning)，但是對於纖維化沒有改善的效果⁷。最近一個大型研究(PIVENS)顯示純的 α -tocopherol 每天口服800單位連續96週，比起對照組有很大改善(42% v.s 19%, $P<0.001$, number needed to treat=4.4)⁸。但有研究顯示維他命E的使用會使死亡率上升，以及攝護腺癌機率上升(absolute increase of 1.6 per 1000 person years of Vitamin E use)⁹。因此對於NASH之非糖尿病病患，維他命E每天800單位可以當作第一線治療，至於NASH合併糖尿病的病患、NAFLD未切片證實的病患、NASH肝硬化的病患，直到有更多研究之前，並不建議使用維他命E治療。

Ursodexychoic acid(UDCA)

一大型的多機構隨機控制實驗已證實

UDCA對於NASH並無幫助。

Omega-3 fatty acids

目前美國已開放用於治療高三酸甘油酯血症，但是對於NAFLD的研究仍正在進行中。

Statin

有鑑於NAFLD病人擁有較高的心血管風險，statin是降低血脂肪的重要藥物，對於NAFLD病人，比起其他肝臟病的病人，使用statin所引起肝臟受損的風險是一樣的，但是使用statin對於NASH並無幫助。因此對於NAFLD同時合併有高血脂的病人，使用statin是安全的。

減重手術

目前並無隨機控制實驗來做效果的評估，其中一個世代研究(cohort study)顯示一年後追蹤肝臟組織學大有進步，而一到五年期間無大改變¹⁰。因此目前並無足夠的研究以做出結論，所以尚無法評論。

七、結語

NAFLD是預後良好的疾病，但是會合併較高的心血管死亡率，可以用NAFLD score去評估發展成NASH的風險。對於NASH非糖尿病的病人，維他命E是第一線的選擇，對於NASH合併糖尿病的病人，pioglitazone可能是個合適的選擇，對於NASH合併高血脂的病人，statin是安全的降血脂用藥。但是治療NAFLD一切還是都要從最基本的飲食控制、規則運動與減重做起，才是治本之道。

八、參考文獻

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al: The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 2012; 107:811–26.
2. Needleman L, Kurtz AB, Rifkin MD, et al: Sonography of diffuse benign liver disease: accuracy of pattern recognition and grading. *Am J Roentgenol* 1986; 146: 1011-5.
3. Hamaguchi M, Takeda N, Kojima T, et al: Identification of individuals with non-alcoholic fatty liver disease by the diagnostic criteria for the metabolic syndrome. *World J gastroenterology* 2012; 18:1508-16.
4. Milić S, Stimac D: Nonalcoholic fatty liver disease/steatohepatitis: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and treatment. *Dig Dis* 2012; 30: 158-62.
5. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM: Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274–85.
6. Lincoff A, Wolski K, Nicholls S, et al: Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *A*

- meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–8.
7. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P et al: Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–90.
 8. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al: Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–85.
 9. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM et al: Vitamin E and the risk of prostate cancer. The selenium and vitamin E cancer prevention trial (SELECT). *JAMA* 2011; 306: 1549–56.
 10. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI : Barrientose-Gutierrez T et al. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010 Issue 1. 

