



非酒精性脂肪肝疾病的診斷與治療

蘇慶豐¹ 陳亮仁²

前言

現代人因不適當的飲食習慣與運動量不足等因素，導致三高症狀（高血脂、高血糖、高血壓）及肥胖等現代文明病頻頻上身，就連負責身體代謝最重要的器官之一「肝臟」，也躲不過變胖的厄運，變成了「脂肪肝」。而且即使是沒有酗酒習慣的病人，亦有可能會有脂肪肝的發生，稱為非酒精性脂肪肝疾病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)。脂肪肝過去被認為是良性可逆的疾病，因此受重視程度較低，但近年來的研究發現，脂肪肝也可能會進一步的演變成肝炎、肝硬化，甚至是肝細胞癌，故我們有需要更加了解它。

非酒精性脂肪肝疾病的定義為：有影像或組織學的肝脂肪變性(hepatic steatosis)的證據、沒有其他會造成肝脂肪累積的因素，如酒精過量、藥物、遺傳性疾病(表一)^[1]。

1 屏東基督教醫院家庭醫學科住院醫師

2 屏東基督教醫院家庭醫學科主治醫師

關鍵字：non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, non-alcoholic steatohepatitis, NASH

通訊作者：蘇慶豐

表一 常見造成肝脂肪變性的因素

- 大泡性的脂肪變性
 - 酒精過量
 - C型肝炎
 - 威爾森氏症(Wilson's disease)
 - 脂肪代謝障礙
 - 飢餓
 - 非腸胃道營養
 - 無β脂蛋白血症(Abetalipoproteinemia)
 - 藥物(如amiodarone, methotrexate, tamoxifen, corticosteroids)
- 小泡性的脂肪變性
 - 雷氏症候群(Reye's syndrome)
 - 藥物(valproate, anti-retroviral medicines)
 - 懷孕
 - HELLP症候群(子癲前症的嚴重併發症)
 - 代謝性疾病，如卵磷脂膽固醇醯基轉移酶缺乏症(LCAT deficiency)，膽固醇酯儲存疾病(cholesterolester storage disease)，沃爾曼病(Wolman disease)

資料來源：參考資料1

大多數的非酒精性脂肪肝疾病患者與代謝性疾病有相關性，如肥胖、糖尿病、高血脂等。

非酒精性脂肪肝疾病可依據組織學區分成「非酒精性脂肪肝」(nonalcoholic fatty liver, NAFL)及「非酒精性脂肪肝炎」(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)。NAFL的定義為：有肝脂肪變性的證據，但尚未有肝細胞損傷，其演變成肝硬化或肝衰竭的危險性較低；而NASH



的定義則為：除了有肝脂肪變性，且已造成了肝細胞損傷，可能造成肝硬化或肝衰竭，少數人甚至可能演變成肝癌(非酒精性脂肪肝疾病變化過程，圖一)^[1,2]。

盛行率與危險因子

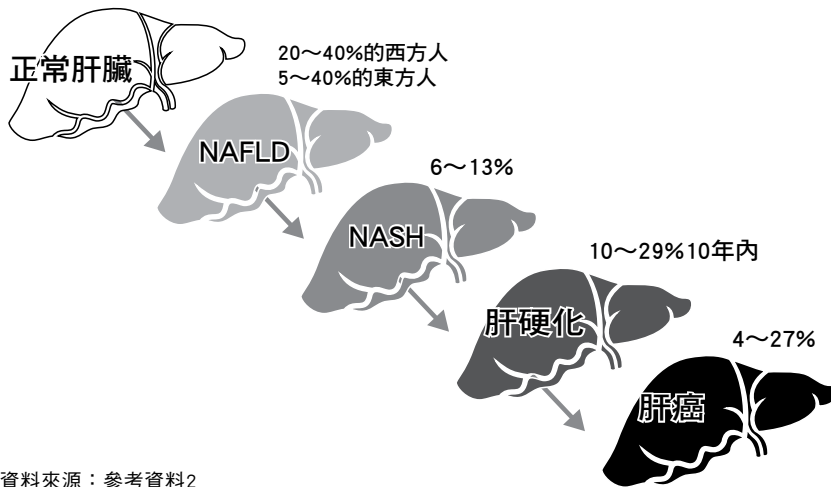
隨著肥胖及糖尿病的盛行率全世界性的提升，非酒精性脂肪肝疾病也漸漸受到大家的重視。目前根據概略的研究結果顯示，在西方國家非酒精性脂肪肝疾病依

種族及性別的不同，盛行率預估約為24-42%，且肥胖者有非酒精性脂肪肝疾病的比例可高達約80%^[2]。

罹患非酒精性脂肪肝疾病的危險因子包括：肥胖、第二型糖尿病、血脂異常及代謝性症候群。另根據研究顯示，某些疾病如甲狀腺功能低下症、腦垂體功能低下症、性腺功能低下症、睡眠呼吸中止症及多囊性卵巢，亦為非酒精性脂肪肝疾病的重要危險因子^[1](表二)。

非酒精性脂肪肝疾病在亞太地區，

圖一 非酒精性脂肪肝疾病變化過程



資料來源：參考資料2

表二 非酒精性脂肪肝疾病的危險因子

已確立相關性	新發現具相關性
肥胖	多囊性卵巢
第二型糖尿病	甲狀腺功能低下症
血脂異常	睡眠呼吸中止症
代謝性症候群	腦垂體功能低下症
	性腺功能低下症
	胰十二指腸切除

資料來源：參考資料1



過去被認為較不常見，因其被認為是一種富貴病，在亞太地區以病毒性肝病則較為常見。然而，非酒精性脂肪肝疾病的危險因子，在這個地區的盛行率有增加的趨勢。因此，最近的研究結果顯示非酒精性脂肪肝疾病在亞太地區盛行率約有5-30%；且根據一項日本的研究，在過去12年來非酒精性脂肪肝疾病的盛行率增加了2.4倍^[2]。

在台灣，研究顯示非酒精性脂肪肝疾病的盛行率約為11.4-41%，而其中的高危險群包括計程車司機有66.4%，健康的肥胖者有80%。在青少年族群中，正常體重者盛行率有16%，體重過重者有50.5%，肥胖者有63.5%。另一方面，據統計，目前非酒精性脂肪肝疾病已成為造成ALT指數上升最常見的原因(33.6%)，超越HBV(28.5%)、不明原因(21.8%)及HCV(13.2%)^[2]。

臨床症狀與診斷方式

一般來說，大多數的非酒精性脂肪肝疾病患者不會有自覺性症狀，只有少數患者可能會有出現疲倦、全身無力、噁心、嘔吐、右上腹部不適、腹脹等非特異性症狀。大多數被發現有非酒精性脂肪肝的患者是因其他疾病接受檢查或是健康檢查時意外發現的。雖然如此，由於現階段非酒精性脂肪肝疾病仍無明確及一致性的診斷工具及治療準則，且仍缺乏長期益處及篩檢成本效益的相關知識，因此未建議

對一般民眾或高危險群進行常規篩檢^[1]。

許多非酒精性脂肪肝疾病被發現，一開始都是因為有肝指數異常，之後接受進一步檢驗才被診斷的，但並非每個非酒精性脂肪肝疾病都有肝指數異常。NASH患者其ALT數值範圍可從正常至200~300U/L之間，較少高於正常值10倍以上；而AST數值通常會低於ALT，此點與酒精性肝病不同，可協助作臨床鑑別診斷。但如果演變成肝硬化時，AST的數值可能就會高於ALT；且在NASH進展成肝硬化過程中，ALT及AST數值可能會回到正常值，但疾病卻是在惡化，故臨床上不可將ALT及AST數值作為疾病追蹤唯一的依據^{[3][4]}。

在影像學診斷上，超音波、電腦斷層及核磁共振為三種常用的工具。在超音波下，根據Asian pacific association for the study of the liver的定義，如有下列三項特徵中的二項以上，則可診斷為脂肪肝：

1. 肝臟與腎臟或脾臟相比有廣泛性的高回音(diffusely increased echogenicity, “bright”)；
2. 血管較模糊不清(vascular blurring)；
3. 超音波的信號深部衰減(deep attenuation)^[5]。

在無顯影劑的電腦斷層下，肝脂肪化的部分與正常肝組織相比會有較低的密度。核磁共振則除了可以發現肝脂肪化外，還可幫助診斷纖維化的程度，但缺點是成本較為昂貴^[3]。

肝臟切片檢查是診斷的黃金標準，它是唯一可以直接診斷NASH及纖維化



程度的方法。但是它有幾項缺點：1.具侵入性，可能造成患者不適，且有1-3%嚴重併發症及0.01%的死亡率；2.因非酒精性脂肪肝疾病的病變其散佈性不是均勻的，採樣的樣本僅約佔總肝臟體積的1/50,000，因此可能會有誤診的情形。3.診斷需要依賴有經驗的病理科醫師^[4]^[6]。

故能夠有非侵入性的方式來幫助診斷NASH及纖維化是近年研究的目標，目前以NAFLD Fibrosis Score為臨床上較有幫助且被接受的工具之一，它是以年齡、BMI值、高血糖、血小板、白蛋白以及AST/ALT的比值等6項數值作為基礎，運用公開公式(網站<http://naflidscore.com>)計算而得出結果，其敏感度約90%，特異性約60%^[1]。

此外，非侵入性的檢查儀器「肝臟纖維掃描儀(Fibroscan)」亦可作為協助診斷的工具。肝臟纖維掃描儀可藉由測量肝硬度來評估慢性肝病病患肝纖維化的程度，是一項快速且容易操作的工具，完全無創及無痛，患者接受程度較高，其檢測的肝組織範圍亦比肝臟切片檢查大，臨床上已證實對於評估慢性C型肝炎患者的肝纖維化程度有很高的價值。近幾年肝臟纖維掃描儀已用來協助診斷非酒精性脂肪肝疾病患者的肝纖維化程度，其敏感度及特異性皆大於90%。但此項檢查的缺點為對於肥胖或有腹水或肋間間距較窄的患者，會有較高的失敗率^[4]^[6]。

而至於哪些患者建議作切片檢查

呢？根據American Association for the Study of Liver Diseases的建議：1.有代謝性症候群或經NAFLD Fibrosis Score評估為NASH及纖維化高危險群的非酒精性肝疾病患者；2.無法排除是否有其他慢性肝臟疾病的患者，建議接受肝臟切片檢查^[1]。

治療

1. 生活型態介入

- (1) 減重，至少需減少約體重的3-5%，可改善肝脂肪化；但如需改善壞死性發炎現象，則需減重超過體重的10%以上。減重的方式可用低卡路里飲食或可合併增加日常活動^[1]。
- (2) 運動，亦有降低肝脂肪化的效果^[1]。
- (3) 減少酒精使用，非酒精性脂肪肝疾病患者應避免酒精的過度使用^[1]。

2. 藥物

依據2012年American association for the study of the liver diseases的guideline，目前非酒精性脂肪肝疾病的藥物治療仍需更多相關研究來證明其療效及長期安全性。依guideline建議，患者大多需經過切片確診後，方建議使用藥物治療，故臨床醫師如需使用藥物治療相關患者，需小心謹慎。非酒精性脂肪肝疾病的藥物相關研究結果與治療建議，分述如下(證據等級強度以數字1, 2及英文字母A, B, C來表示，數字代表臨床運用建議的強度，1為



強，2為弱；英文字母代表支持此建議的證據品質，A為高品質，B中等，C為低品質)^[1]：

- (1) Vitamin E，每日800IU可改善經切片檢查確診有NASH的非糖尿病患者的肝組織，目前建議為經切片檢查確診有NASH的非糖尿病患者第一線治療用藥。但對於有糖尿病的NASH、未經切片檢查確診及肝硬化患者，目前尚未有足夠研究資料證明療效，故不建議使用(證據等級1B)^[1]。
- (2) Pioglitazone，雖有研究報導顯示可用來治療經切片檢查確診有NASH的患者，但其長期的安全性(如心臟衰竭、水腫等)，尚未有足夠的資料確定，且此藥物可能會造成患者的體重增加；另與pioglitazone同屬thiazolidinedione類的藥物rosiglitazone，因會增加冠狀疾病的風險，在歐洲已經下架，故臨床醫師如需使用pioglitazone時，應更加謹慎(證據等級1B)^[1]。
- (3) omega-3 fatty acids，雖目前用於治療非酒精性脂肪肝疾病的研究成果尚未成熟，但對於合併有高三酸甘油酯血症的非酒精性脂肪肝疾病患者，或可考慮用來作為此類患者的高三酸甘油酯血症治療藥物(證據等級1B)^[1]。
- (4) Statin，證據顯示對於非酒精性脂肪肝疾病患者，使用Statin治療血脂異常並不會增加藥物導致肝損傷的風險，故可以安心使用Statin治療非酒精性脂肪

肝疾病患者的血脂異常。另有研究指出，Statin可改善非酒精性脂肪肝疾病患者的肝功能異常，但因目前仍未有隨機分組臨床研究，故尚未建議用來治療非酒精性脂肪肝疾病(證據等級1B)^[1]。

- (5) Metformin，雖然有些小型的研究結果顯示，Metformin可改善NASH患者的肝功能及肝組織，但經過meta-analysis後，發現無顯著效果，故現不建議用於治療非酒精性脂肪肝疾病(證據等級1A)^[1]。
- (6) Ursodeoxycholic Acid(UDCA)，有些小型的研究結果顯示，Ursodeoxycholic Acid可改善NASH患者的肝功能、肝脂肪化及肝組織，但經大型臨床研究後，發現無明顯效果，故不建議使用(證據等級1B)^[1]。

3. 減重手術

根據某些回溯性及前瞻性研究及其meta-analysis結果，減重手術可改善或完全緩解肝脂肪化、脂肪肝炎及纖維化。但由於尚未有使用減重手術治療非酒精性脂肪肝疾病的隨機分組臨床研究，故未有治療術式、安全性、功效、及相關可能的益處或傷害等資訊，目前仍是未成熟的治療方式^[1]。

結論

非酒精性脂肪肝疾病是一個世界性



的疾病，雖然統計上西方國家的盛行率比較高，但在東方國家盛行率其實也是很高，且它有可能會演變成肝硬化甚至是肝癌。在台灣由於B型肝炎疫苗普遍的施打，病毒性肝炎的盛行率預計會逐漸下降，日後非酒精性脂肪肝疾病或許會成為比例最高的肝臟疾病原因。且台灣目前病毒性肝炎的比例仍高，若有共病的情況發生，治療上會更加困難。故在對於非酒精性脂肪肝疾病，我們應該要更加了解更加重視，一旦發現應更加積極的處置，避免病情更加惡化。

參考資料

1. Chalasani N, Youmossi Z, Lavine JE et al: The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterol* 2012;142:1592-609.
2. Hsu CS, Kao JH: Non-alcoholic fatty liver disease: An emerging liver disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012;111:527-35.
3. Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD: *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. London: Churchill Livingstone 2012: 6,293-359.
4. Mouralidarane A, Oben JA, Soeda J: Pathophysiology and clinical management of nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine* 2011;39:592-6.
5. Farrell GC, Chitturi S, Lau GKK, Sollano JD: Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: executive summary. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:775-7.
6. Machado MV, Cortez-Pinto H: Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007-19.