

非酒精性脂肪肝病

文、圖 / 陳厚匡 林美辰* 陳杰**

中國醫藥大學附設醫院 耳鼻喉科 內科部 *

國軍台中總醫院 附設成功嶺門診 **

前言

肝疾病的發生率和死亡率在全球不斷地升高，肝臟是脂肪酸的代謝器官，正常肝臟約有3-5%重量的脂肪，但當血液帶入的脂肪酸過多，卻未能有效消耗，使得過多脂肪蓄積於肝臟，當重量超過5%，即屬脂肪肝⁽¹⁾。其中非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)為全球最常見的肝疾病，盛行率約25%，且容易轉變為嚴重肝病⁽²⁾，由於非酒精性脂肪肝疾病的診斷、檢驗費用昂貴且費時，對於較大的族群進行篩檢，或是基本照護的評估，並不易成為簡易的風險評估項目，非酒精性脂肪肝病與肥胖和代謝症候群有關，通常會藉由測量腰圍或BMI以作為預測非酒精性脂肪肝病，未來轉變為嚴重肝病預測標的，非酒精性脂肪肝病是西方最常見之肝臟疾病，約占一般成年人的20-30%；在肥胖、代謝症候群及糖尿病病人身上，盛行率更高達70-90%⁽³⁾；非酒精性脂肪肝病、肝纖維化、肝硬化及肝癌盛行率卻逐年上升，是台灣民眾健康議題的警訊。

F0、F1、F2為肝臟纖維化的病理切片分級，而患有嚴重脂肪肝的病人：F2 (advanced fibrosis)相較於一般人：F0 (no fibrosis)或F1 (negligible fibrosis)者，罹患第二型糖尿病的比例高出許多，顯示非胰島素依賴型糖尿病和NAFLD、非酒精性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)、內臟脂肪囤積過多和未來演變為嚴重的肝病是有相關性的⁽⁴⁻⁶⁾；腰臀比不僅反映內臟脂肪的囤積情形⁽⁷⁾，也比BMI更能

準確地預測未來嚴重肝疾病的發生率，可應用在肝病的評估系統，或國際肝病預防及治療指引中，作為參考預測標的；像是目前的Child-Pugh's classification在臨床上用來評估肝硬化程度⁽⁷⁾；當國人飲食趨近於西化、勞務性質的工作減少，肥胖(代謝症候群)、過重和靜態的生活型態比率增加；由於非感染性的肝疾病發生率不斷上升，臨床上發現的時候大多病程已經很嚴重，且利用腰臀比(更能反映內臟脂肪囤積情形)可比BMI更靈敏預測脂肪肝的發生⁽⁷⁾，因此醫師對於一般民眾的體檢，可由身形或腰臀比提醒病人運動或減重的重要性，為社會大眾提供了有效方便的參考方法。

目的

愈來愈多的證據顯示非酒精性脂肪肝病，會增加心血管疾病的風險，如：動脈粥樣性硬化(包括：冠狀動脈，頸動脈等)、三酸甘油酯上升、胰島素阻抗性增加、HDL下降、LDL上升，也常伴隨血液、尿酸增加⁽⁹⁾，發炎指數上升，而此風險隨著非酒精性脂肪肝病嚴重程度增加而提高⁽¹¹⁾；對於非酒精性脂肪肝病病人之近期資料，從診斷、評估、追蹤、到處置，做一個全面性的整理，以期能給所有非酒精性脂肪肝病病人一個完整的評估與照顧，亦提醒基層醫師更應注意心血管疾病相關因子的監測與控制(圖1)。

診斷與評估

非酒精性脂肪肝病是肝臟脂肪的過度堆

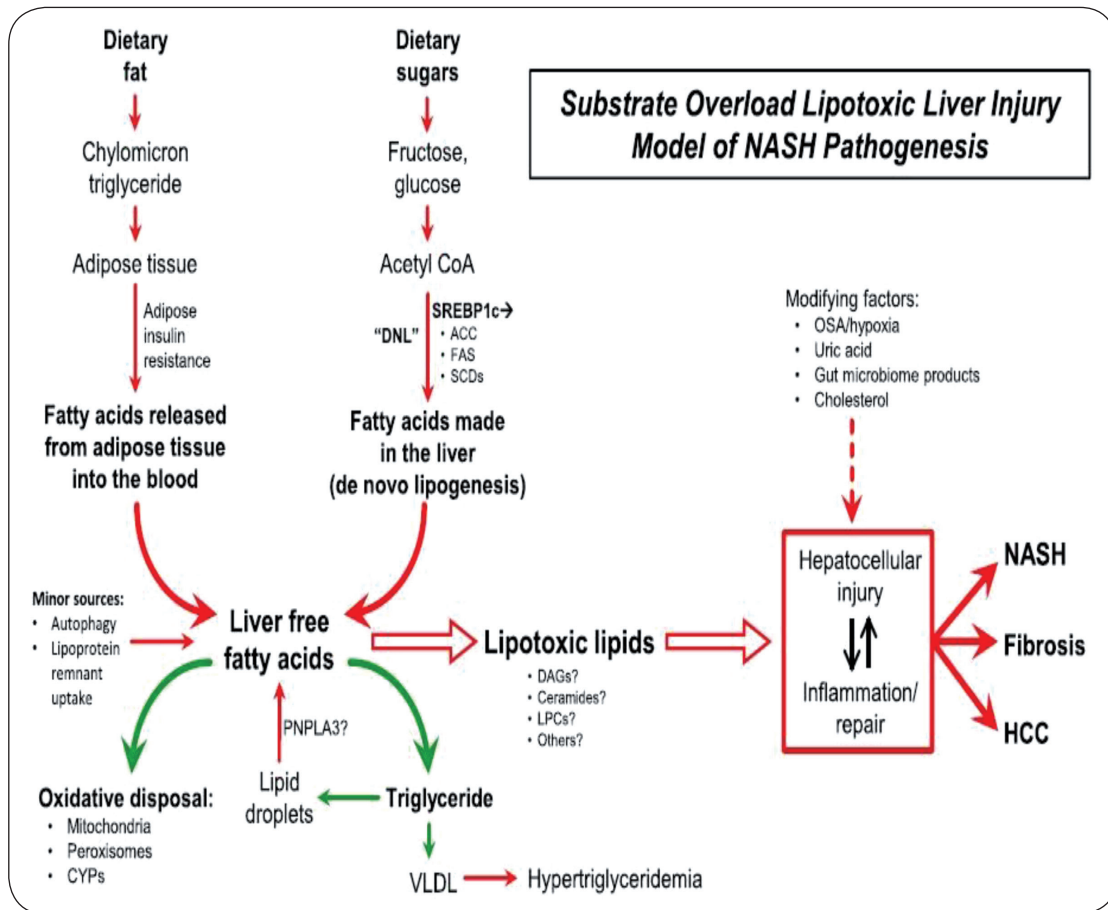


圖1 飲食中攝取的脂質和糖類，都會代謝為脂肪酸在肝臟被代謝為三酸甘油酯，進而引起細胞的發炎反應，發炎的肝細胞可能走向肝炎，纖維化，腫瘤^(2、10)，而且脂肪肝也象徵著病人罹患心血管疾病的風險提高⁽³⁾。

積所造成，進一步再依照肝臟細胞是否有發炎損傷來區分為脂肪肝炎，或者是單純的非酒精性脂肪肝。兩者自然病程與預後相距極大，脂肪肝炎由於肝臟慢性發炎，長期可能轉變為肝硬化，同時有較高的死亡率，相對於非酒精性脂肪肝則無⁽⁶⁾；對於臨床上懷疑是非酒精性脂肪肝疾病的病人，首先要確定診斷：取得影像(腹部超音波)為主，或是病理組織切片上，肝臟脂肪堆積的證據，同時排除酒精濫用、藥物、先天性疾病等次發性的因素造成，之後再做進一步的整體肝臟功能評估，以及肝臟酵素指數檢查，來評估是否有脂肪肝炎或甚至纖維化的情況；身體質量指數、ALT(GPT) / AST(GOT)、空腹血糖、尿酸、及三酸甘油酯，為肝功能正常者評估脂肪肝的重要相關因子；當上述相關因子出現越多或其嚴重程度越高者，其有NAFLD

的風險越高^(4、5)。

臺灣中部某社團法人醫療體系，曾經於彰化縣伸港鄉進行調查研究發現：彰化地區民眾非酒精性脂肪肝疾病的盛行率約11.5%；目前已知胰島素阻抗性(insulin resistance)、脂質代謝壓力(lipid metastatic stress)為非酒精性脂肪肝疾病的重要成因之一，因此非酒精性脂肪肝疾病與肥胖、代謝症候群或糖尿病前期(prediabetis，空腹血糖>100 mg/dL)有顯著的相關性；與內臟脂肪與皮下脂肪更有相關性，許多研究發現身體組成，如：腰圍、腰臀比(waist-hip ratio, WHR)、身體脂肪百分比(body fat percentage)、身形指數(a body shape index, ABSI)、BMI的測量都間接和死亡率有關；或是腰臀比或BMI與飲酒和抽菸都沒有相關，過去的世代追蹤研究發現性別、BMI或身體組成是預測非酒精性脂肪

表1 多數非酒精性脂肪肝病病人不會有自覺症狀，可能會出現疲倦、全身無力、噁心、嘔吐、右上腹不適、腹脹等非特異性症狀，脂肪肝相關的疾病很多，包括：C型肝炎、鐵質沉著症、銅代謝異常、藥物如tamoxifen、perhexiline等、化學物質如甲基甲醯酸；一般所謂非酒精性脂肪肝疾病指的是排除下表列的因素，所致的脂肪肝疾病。

過去病史		身體診察	
急性肝炎帶原	慢性肝炎帶原	明顯腹水	體重減輕
肝硬化病史	酗酒	蜘蛛血管斑(瘤)	血管擴張
病毒性肝炎	猛爆性肝炎	雙手撲動(震顫)	食慾變差
肝臟結節	肥胖(過重)	體重未經節食卻減輕	男性女乳
長期使用影響肝臟代謝藥物	肝臟部分切除後(如：曾經捐肝)	明顯身上有酮的香味	摸到肝脾腫大
代謝症候群	糖尿病	性腺(如：睪丸)萎縮	鞏膜黃疸
靜態生活習慣	血脂異常	手掌出現紅斑	不明原因腹瀉

肝疾病很好的指標；腰圍可以反映內臟脂肪的情形，且腰臀比(waist-hip ratio)和ABSI(身形指數)分析中，都有很高風險比值和統計一致性，與未來發生嚴重肝臟疾病有關，腹部肥胖比起周圍肥胖或是高體脂率與肝病死亡有關，台灣男性族群的身體組成和肝細胞癌發生是呈現正相關，在女性則沒有關聯；研究也發現BMI、腰圍、腰臀比(腰圍、肚腰和臀圍)和未來發生脂肪肝或肝癌有正相關性，因此體重過重、腰臀比過高與NAFLD之間的關連成正比⁽²⁾。

非酒精性脂肪肝疾病的篩檢發現，通常是公司年度健康檢查GPT(ALT)或腹部超音波篩檢發現異常，經過病史詢問和理學檢查，排除酒精造成的肝臟疾病或肝炎帶原造成的肝臟問題後，可以進一步診斷為非酒精性脂肪肝疾病所造成肝功能異常，排除臨床症狀如(表1)⁽⁶⁾。

此時可建議病人接受詳細的肝臟超音波做肝臟細針穿刺切片，或腹部電腦斷層，生化學檢查方面可以測Hb、albumin、PT/PTT(INR，凝血功能)、vitamin K、A1C、AFP、LDH、r-GT、Alk-P等；根據目前定義，要診斷NAFL、NASH或NAFLD需有下列條件^(5、6)：

- 1、肝臟切片需有中等程度至肉眼可見脂肪變性合併小葉性或肝門靜脈呈現發炎反應；病理切片不一定需要存在：mallory hyaline bodies，肝纖維化或肝硬化。
- 2、低飲酒量(每週少於40公克)；隨機抽取血液分析乙醇須呈陰性，而血清中的desialylated

transferring marker(酒精的血中標誌)也必須為陰性。

- 3、無C肝抗體、無急性、慢性B型肝炎抗原、藥物毒性肝炎，或自體免疫抗體(如：ANA)、威爾森氏病及血鐵質沉著症。

肝臟脂肪變性(hepatic steatosis)是非酒精性脂肪肝疾病需要特別關注的疾病。在過去大都被認為是較良性且可逆的疾病，因此較不被重視，但近年來陸續之研究發現，其可能引發肝臟纖維化及肝硬化，甚至是末期肝臟疾病，再者隨著肥胖人口增加，其亦有增加趨勢，因此是值得預防的公衛議題；其與酒精性肝疾病有類似之組織學特徵，兩者皆是肝臟過負荷之代謝不平衡反應，目前雖有許多有關其進展至纖維化及硬化的研究，然而還沒有確切有效的治療方法。

大部分的脂肪肝不會發展成肝硬化或肝癌，但在臨床超音波底下，脂肪肝的表現也可能是其他肝臟損傷的早期表現，不同病因所導致脂肪肝其病程及預後會有所不同，在許多的病因中非酒精性脂肪變性肝炎是一種常見，但也常被基層醫師忽略的疾病，主要是因為NASH的確診，需要肝切片病理報告；大部份病人病程進行的相當緩慢，臨床不易與其他肝炎鑑別；台灣人口的肥胖與代謝症候群比例逐年增加，非酒精性脂肪性肝疾病的病人也跟著上升，非酒精性脂肪性肝疾病是肝臟脂肪的過度堆積併發炎所造成，進一步再依照肝臟細胞是

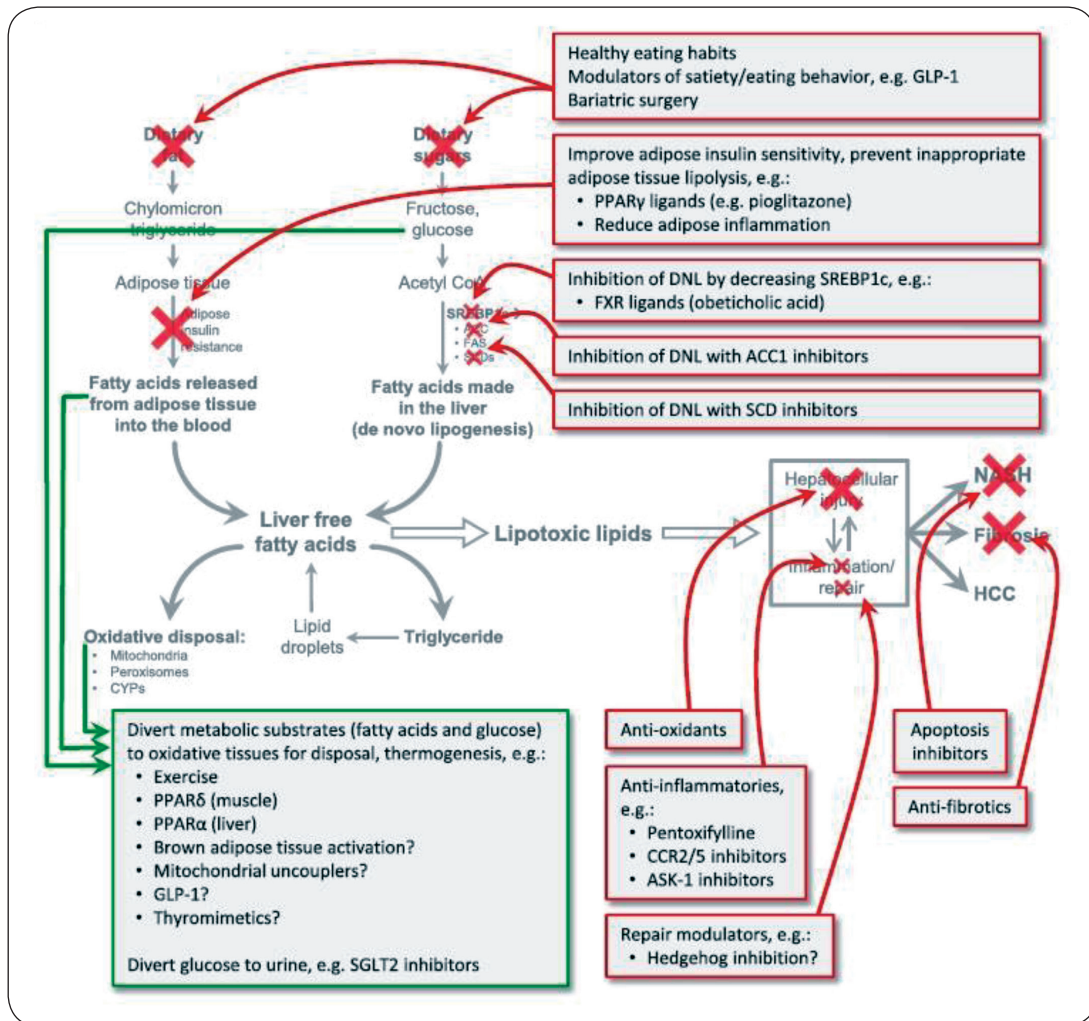


圖2 非酒精性脂肪肝可以從健康飲食，運動增加胰島素阻抗，GLP-1和PPAR γ 降低肝臟發炎，其他如抑制細胞損傷的細胞激素等還在動物實驗的階段^(2、10)。

否有發炎損傷來區分為脂肪肝炎，或者是單純的非酒精性脂肪肝。

預防及治療

無論是癌症、心血管疾病、腦血管疾病，個人生活習慣都占了一半以上的的原因，主要還是生活型態調整，如：清淡的飲食，持續而且規律的運動，減重，改善代謝疾病：肥胖、高血脂、胰島素抗性、第二型糖尿病等，最後才是針對有明顯肝臟發炎的病人給予藥物治療；包含胃手術的減重，和慢性C型肝炎病人引起的NAFLD，都是容易進展至非酒精性脂肪肝炎的高危險群⁽²⁾，因此值得基層的醫師注意。

肥胖是NASH相關疾病的最常見原因，因

此肥胖者應減重，限制糖類食物的攝取，減少內臟脂肪，體重及飲食控制、體適能鍛鍊是減重的基礎。每減少攝入7700卡，可減少1公斤脂肪，每降低1%的體重可能使血清ALT下降10%。若減重10%可能使之回復正常；需注意的是短期內快速減肥，易致脂肪性肝炎病變加重、電解質紊亂、高尿酸血症、酮酸血症及體重反彈性復胖等不利影響，宜評估其利弊。

飲食原則上應攝取新鮮食材、高蛋白質和富含多元不飽和脂肪酸的油脂，如堅果，魚油，膳食纖維等，以利體重減輕10%-20%；應當認識到脂肪肝病人的飲食中仍要包含適量好的脂肪及胺基酸，注意控制糖類的攝取；如攝取不含脂肪食物時，人體仍可從醣類前身物質

合成脂肪酸，而攝取過多的糖類又會促進胰島素分泌，使醣類轉化為內臟白色脂肪；應依不同病因、不同病情和營養師討論飲食組成和份量；如屬於糖尿病前期和高血脂症（高膽固醇，高三酸甘油酯者），飲食應包含低膽固醇類的植物油和高水溶性膳食纖維(圖2)。

結語

非酒精性脂肪變性肝炎可以是一個獨立的疾病，但更多見的還是全身性疾患在肝臟的一種病理過程；肥胖症、藥物和毒物中毒、營養不良、糖尿病、妊娠、病毒或其他病原體感染以及先天性代謝缺陷等都可引起非酒精性脂肪變性肝炎。肝切片顯示從輕度的脂肪性肝炎，至重度肝纖維化和肝硬化等不同的組織學特徵；雖然通常認為非酒精性脂肪變性肝炎是無痛性的良性病變，但其肝纖維化的發生率約25%，約1.5%-8.0%的病人可進展為肝硬化，不能掉以輕心；但大部分脂肪肝並不會發展成肝硬化或肝癌，需要改變飲食和生活習慣，定期追蹤即可，一旦肝功能檢查發現異常時，就應找肝膽胃腸專科醫師做進一步的檢查，找出可能的病因。

目前仍以預防醫學中的定期健康檢查，為脂肪肝的主要篩檢方式，減重、醫療飲食及規律運動可有效地改善脂肪肝，同時減少胰島素的阻抗性；腰臀比可以反映內臟脂肪的囤積，國際肝病預防及治療指引中作為參考預測標的；國人飲食趨近於西化，攝取過多高油脂、高糖分、高鹽分、同時生活型態又減少勞務性質，增加靜態生活型態；由於非酒精脂肪肝發生率逐年攀升，跟代謝症候群同為健康檢查中，重要的生理指標；可以預測心血管、腦血管疾病發生機率⁽³⁾，基層醫師對於民眾成人預防保健，公司的年度體檢、衛教，可藉此提醒病人多運動，量體重及飲食控制的重要性^(7、10)。

metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 2005;143:722-728.

2. Vuppalanchi R, Chalasani N: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49.1:306-317.
3. Targher G, Day CP, Bonora E: Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-1350.
4. 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 diseases, american college of gastroenterology, and the american gastroenterological association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
5. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
6. Diehl AM, Day C: Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2017;377:2063-2072.
7. Andreasson A, Carlsson AC, Önnérhag K, et al.: Waist / hip ratio better predicts development of severe liver disease within 20 years than body mass index: a population-based cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1294-1301.
8. Sung KC, Kim SH: Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1093-1097.
9. Li Y, Xu C, Yu C, et al.: Association of serum uric acid level with non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *J Hepatol* 2009;50:1029-1034.
10. Neuschwander-Tetri, BA: Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC medicine* 2017;15: 45.

參考文獻

1. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al.: The