

脂肪性肝病肝硬化可以早期診斷嗎？

陳信宜醫師 / 國泰綜合醫院 肝臟中心

案例：

一位 58 歲男性因吐血被送至急診，經上消化道內視鏡檢查發現主因為食道靜脈曲張出血，經緊急安排內視鏡結紮術後，出血情況穩定。詳問病史並無肝硬化診斷，但曾於數年前診斷有脂肪肝短暫在消化內科就診，但並未持續追蹤。病情穩定後，超音波檢查有脂肪肝之典型肝臟高迴音變化，無法確定是否有肝硬化，但脾臟腫大(13.9cm)。血液及生化檢查血小板低下(52,000/uL)、凝血功能、黃疸指數正常。血清學檢驗並未發現有病毒性肝炎，ANA 陰性，未有酒精成癮或服用不明藥物。超音波下以 Shear Wave Elastography (SWE) Measurement 為 1.93m/s，疑似有 F2 等級纖維化。肝纖維化掃描(Transient Elastography, TE: Fibroscan)肝彈性係數測量(Liver Stiffness Measurement, LSM) 為 6.9kPa，未有顯著肝纖維化現象。與病人討論後，接受肝切片檢查，病理切片發現有 macrovesicular steatosis，Ishak Fibrosis Score 為四分，有顯著纖維化(Fibrosis F3)。

根據流行病學研究，脂肪性肝病的盛行率約為 3~10%，但在成年人口中可能大幅被低估。其中 6-13%的脂肪肝族群可發生脂肪性肝炎

(Non-alcoholic SteatoHepatitis, NASH)，其中 10-29%的患者十年發生肝硬化，4-27%肝硬化患者可能得到肝癌。NASH 在普遍精緻飲食文化下，並非罕見，但不見得被民眾重視。近年來健檢中心的普及，血液生化檢查和腹部超音波即可迅速發現是否為 NASH 的高風險族群。與病毒性慢性肝病相同，NASH 患者同樣需要長期被追蹤。許多研究都已指出 NAFLD 不但與代謝症候群有關，也與心血管疾病、糖尿病、腎臟病、甚至惡性腫瘤(如大腸直腸癌)有關聯性。研究也指出腹部肥胖的糖尿病及高血壓患者，將近 70%可在肝臟病理切片已可發現 NASH。但現實上，願意長期在門診接受追蹤者仍屬少數，況且在診斷後臨床醫師能提供的治療方式仍有限。另外，如何從 NASH 患者中發現早期肝纖維化或肝硬化，單靠超音波檢查仍然不易。因此，NASH 造成的肝硬化，在疾病預防與早期診斷上，仍無法與 B、C 型肝炎族群相提並論。NASH 診斷肝硬化仍常需接受肝切片進行病理學確診。但近年來因非侵入診斷技術的普及化，有越來越多臨床醫師在懷疑有肝纖維化或硬化時，除超音波檢查外，可選擇使用各種不同的工具，如 TE、SWE、ARFI 等非侵入性檢查篩檢。在慢性 B、

C 型肝炎，TE 已有眾多文獻發表，可區分出 F1 至 F4 不同程度之肝纖維化，近年也被大量使用於篩選 F3 等級纖維化的患者接受 C 型肝炎抗病毒藥物的治療(Direct Antiviral Agent)。但運用於非酒精脂肪性肝病，是否能早期診斷肝纖維化？

依據現行美國肝病研究協會(AASLD)建議，肝切片仍是最可靠的診斷方式。針對非侵入性診斷方式，TE 可用於診斷患有慢性肝病的成人與兒童。在美國的研究，顯著纖維化的 LSM 為 9.9kPa(靈敏度為 95%和特異度 77%)，偵測顯著纖維化的 AUROC 為 0.93，但這項研究發現竟然有高達 27%的病人檢查結果不可靠。在日本族群的研究，TE 的失敗率則為 10.5%，平均 BMI 為 28.1kg/m²，相對美國研究族群平均 BMI 為 32.2kg/m²。NASH CRN 最近發表即使研究族群 BMI 高達 33.6kg/m²，如適當運用 M 及 XL 探頭，則測量失敗率為 2.6%。研究指出，即使 TE 在診斷 F2 fibrosis 不如核磁共振彈性係數測量(MRE)準確，但在診斷顯著纖維化(F3 Fibrosis)仍然堪用。目前大部分研究都著重在 TE 的靈敏度和特異度，並指出 Fibroscan 報告可準確地用於排除顯著纖維化，合併使用影像學檢查及生物指標或許可減少肝切片的需求。但如果臨床

上有疑慮，仍需考慮肝切片檢查。

歐洲肝病研究學會(EASL)也提出對於肝硬度的測量,TE、ARFI、SWE 皆有不錯的肝硬化診斷能力,尤其是 TE 最被廣泛使用及驗證,但共通的缺點則為無法區分出纖維化的中期階段。迄今大型的 TE 檢查(共 13369 次檢測),發現 3.1%檢測無法獲的數據,15.8%檢查結果不可靠,大部分失敗原因出於肥胖或操作經驗不足。在亞洲的試驗也出現類似結果。在 BMI 大於 28kg/m²,使用 XL 探頭可降低檢查失敗率(1.1% vs 16%),但仍有 25%不可靠結果,如使用 M 探頭更高達 50%。

總言之,在 NASH 纖維化評估方式中,可用於排除脂肪性肝炎造成的肝硬化,現有的 TE 仍無法用於中期階段纖維化精確的診斷。檢查時,需視情況選用探頭,熟練操作且須瞭解可能產生誤差的情況。對於高風險脂肪性肝炎患者,應

接受更密切的追蹤。未來,合併使用 TE 及生物檢測或許可以提高診斷精確度。

參考文獻：

Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease - Where do we stand?. World J Gastroenterol. 2016;22(32):7236–7251.

Hashemi SA, Alavian SM, Gholami-Fesharaki M. Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Caspian J Intern Med. 2016;7(4):242–252.

Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging Frontline Gastroenterology 2014;5:211-218.

Naga Chalasani, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Michael Charlton, Kenneth Cusi, Mary Rinella, Stephen A. Harrison, Elizabeth M. Brunt, and Arun J. Sanyal. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases, Hepatology 67(1):328-357

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j 1388–1402