

非酒精性脂肪變性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)

周鈴泰 夏幸賢¹ 張偉煌

行政院衛生署台中醫院 肝膽腸胃科 ¹夏幸賢診所

摘 要

脂肪肝是個愈來愈常見的問題，以往總是被人忽略，只認為這是個肥胖的代名詞，但是近年來發現脂肪肝中有一些患者是屬於非酒精性脂肪變性肝炎(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)，這類患者平均有7-17%最後會進展到肝硬化，因此喚起了醫界學者對它的注意。NASH好發在肥胖，高血脂症，糖尿病的患者。NASH的診斷主要是要靠肝臟切片才能與單純的脂肪肝做區分。其嚴重程度和生化檢查AST、ALT沒有相關。適當的飲食控制加上持續的運動計劃若能達到減重，確實可以改善ALT。除此之外，目前尚無特別有效的藥物可以改變其病程發展。有關NASH的病程發展及治療仍需更多研究才能夠明瞭。

關鍵詞：非酒精性脂肪變性肝炎 (Nonalcoholic steatohepatitis, NASH)
非酒精性脂肪肝疾病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)
脂肪肝 (Fatty liver)

前言

近幾年來，隨著生活水準的提升，飲食習慣的西化，肥胖成了普遍的問題。在身體健康檢查例行性的腹部超音波報告中，常會看到“脂肪肝”這個診斷。“脂肪肝”，顧名思義，就是肝裡面脂肪比較多，一般總被認為是肥胖的另一類代名詞，就如同肥胖一樣，不被認為會有什麼嚴重後果，但事實果真如此嗎？這些年來，有關脂肪肝，非酒精性脂肪肝疾病 (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 及非酒精性脂肪變性肝炎

(Nonalcoholic steatohepatitis, NASH) 的研究及文獻愈來愈多，在病毒性肝炎隨著公共衛生進步將會愈來愈少的趨勢下，NASH 將是未來肝病研究的最主要課題。

NASH 這個名詞最早是在1980年由Ludwig所提出¹，他發現到有一個疾病在病理學上的表現和酒精性肝炎相似，病理學的表現為大囊泡狀脂肪變性 (macrovesicular fatty change)，局部肝細胞壞死，急慢性發炎細胞混合侵潤及出現麥洛利氏小體 (Mallory hyaline)，大部份檢體有纖維化現象，有15%患者甚至到達肝硬化的程度，

但這些人卻都沒有喝酒的習慣，大多是肥胖，有糖尿病史及女性的患者，所以將它命名為非酒精性脂肪變性肝炎。

流行病學

NAFLD 的流行率約10-24%²⁻⁸，在美國約23%⁹，在日本約14%¹⁰。NASH 的流行率約2-3%，在瘦的人約2.7%，胖的人可達18.5%¹¹。NASH 在NAFLD 中佔的比例從2-5%¹²⁻¹⁴到20-30%¹⁵，平均約1：10。

好發年齡在40到60歲，通常在女性較常見，佔65~83%^{1,16-19}，但也有人認為男女差不多。NASH 也可以發生在正常體重，甚至瘦的，沒有糖尿病及高血脂的男性，也可以出現在兒童。

糖尿病、肥胖、高血脂是NAFLD 的好發族群。NASH 的患者中，約有40~100% 的患者有肥胖，21-75% 的患者有DM，21~83% 的患者有高血脂⁸。相對的，第二型糖尿病的患者中28~75% 有NASH，肥胖患者中60~95% 有NASH^{1,8,16,18-19}。

代謝症候群 (Metabolic syndrome) 和NASH 的關係

代謝症候群〔1. 空腹血糖大於等於110 mg/dl；2. 中心型肥胖：腹圍男性大於102公分(中國人大於90公分)，女性大於88公分(中國人大於80公分)；3. 血壓大於等於130/85 mmHg 或藥物治療中；4. 三酸甘油酯大於等於150mg/dl；5. 高密度膽固醇男性小於40 mg/dl，女性小於50 mg/dl，五項符合3項或3項以上〕的條件和NASH 的危險因子(肥胖、糖尿病、高血脂、胰島素抗性)幾乎一樣，所以有人主張NASH 只是代謝症候群在肝臟的表現，甚至提出“代謝症候群脂肪變性肝炎”(metabolic syndrome steatohepatitis) 這個名詞來取代NASH。但也有人提出不同意見，認為兩者的關係不是必然的，因為NASH 可以出現在沒有胰島素抗性的患者，很多第二型糖尿病患者沒有NASH，而且代謝病候群的流行率(在美國約22%²⁰)遠超過NASH 的流行率，這又顯示出兩者之間的不同^{12,15,21}。

酒精和NASH

NASH 從字義上來看，自然是不能有喝酒的病史，在早期研究最初是嚴格設限完全不能喝酒，但考量到現實生活中，大部份的人都有偶爾小酌的習慣，完全不喝酒反而不切實際。所以後來便放寬條件，目前大部份研究多將條件定為每週飲酒精量在140~210公克以內^{6,22-23}，主要的理由是每天20公克的酒精便可能造成脂肪肝。曾有統計，女性每天喝酒精20公克，男性每天喝酒精30公克便足以造成酒精性肝病變。上述劑量是針對正常肝臟而言，值得注意的是，脂肪肝是酒精造成肝病變的危險因子，在已有脂肪肝的情形下，酒精的致病劑量是否要往下修訂仍不清楚。

酒精性肝炎看得到，但在NASH 看不到的病理變化為：透明樣硬化壞死(sclerosing hyaline necrosis)，酒精性肝炎靜脈阻塞病變(veno-occlusive lesion)，肝內小膽管增生(ductular proliferation)，小膽管炎及急性膽汁鬱積。脂肪變性肝炎若同時有很多麥洛利氏小體就比較可能是酒精性肝炎而不是NASH。

NASH 致病機轉

NAFLD 可分為原發性及次發性。原發性的原因有第二型糖尿病、高血脂、肥胖，通常與胰島素抗性(insulin resistance)有關。次發性的原因包括：藥物(如類固醇、合成雌激素、amiodaron、perhexiline、nifedipine、tetracycline、choloquine、salicylates)，外科手術(如：廣泛小腸切除術、空迴腸繞道術、胰膽管改道術)。其它因素如：abeta/hypobeta lipoproteinemia、全靜脈營養、Weber-Christian disease、環境毒素、小腸憩室、發炎性大腸炎、愛滋病。

NASH 的真正致病機轉還不是很明確，最被大家接受的假說是1985年Day and James 所提出“二次打擊假說(two-hit hypothesis)”²⁴。

第一擊：肝內脂肪的聚積及脂肪變性。肝細胞內脂肪主要成份是脂肪酸及三酸甘油酯，特別是後者。游離脂肪酸主要來自兩個途徑：一、來自腸道的消化吸收及脂肪組織的脂肪水解(lipol-

ysis) 所產生，經血液送至肝臟。二、是肝細胞內自行脂肪合成 (lipogenesis)。脂肪酸可在粒腺體、peroxisomes 或 microsomes 內進行氧化，或被酯化 (esterification) 成三酸甘油酯。正常情況下，三酸甘油酯來自肝細胞內游離脂肪酸的酯化，三酸甘油酯經由 exocytosis 以 VLDL 型式釋出到血液中。肝細胞內脂肪代謝失去平衡造成肝內脂肪聚積，代謝失去平衡的原因來自於：一、送到肝臟的游離脂肪酸增加。二、肝內脂肪的合成增加。三、肝內脂肪酸的氧化作用降低。四、肝內 VLDL 的合成及釋出降低。很多 NASH 患者都有胰島素抗性，血中胰島素的增加會影響脂肪細胞及肝細胞的代謝。在脂肪細胞方面，會造成脂肪水解增加使送到肝細胞的游離脂肪酸增加。在肝細胞方面，脂肪酸的合成會增加而脂肪酸的氧化會受抑制，同時，構成 VLDL 的 apolipoprotein B100 的退化會增加，使三酸甘油酯無法有效從肝細胞釋出。Peroxisome proliferators-activated receptor (PPAR) 是細胞核內接受器 (nuclear receptor)，負責胰島素接受器後訊息傳遞 (post-receptor insulin signaling)，與肝內脂肪代謝有關，若該相關基因產生突變，也會造成 NAFLD 的產生。

第二擊：有了脂肪聚積及變性後，是什麼因素促使它進一步發展成 NASH？這其中最主要的因素是氧化壓力 (oxidative stress)。肝細胞內氧化壓力增加有多重因素，游離脂肪酸的氧化會產生活性氧化物 (reactive oxygen species)，另一方面，肝內脂肪酸增加會使 CYP2E1, CYP3A4 向上調升 (upregulation)，而進一步催化脂質過氧化作用 (peroxidation)。長期的氧化壓力也會導致抗氧化池 (antioxidative pool，如 glutathione) 的耗竭。過多过氧化物的產生除了促使細胞膜過氧化作用也導致肝細胞、庫弗氏 (kuppfer) 細胞、脂肪組織釋出腫瘤壞死因子 (tumor necrosis factor, TNF- α)。腫瘤壞死因子是發炎細胞激素原 (proinflammatory cytokine)，腫瘤壞死因子的向上調升會活化特殊的 redox-sensitive kinase，如 IKK- β ，IKK- β 會向上調升發炎原路徑 (proinflammatory pathway) 及強化胰島素抗性。庫弗氏細胞正常情況下會分泌細胞激素來調

節腫瘤壞死因子的活性，若庫弗氏細胞功能異常也會使腫瘤壞死因子失去控制，進而引發一連串的發炎反應。另一方面，這一連串的發炎反應也會刺激星狀細胞 (stellate cells)，形成纖維化。總而言之^{3,4,6,8,25}，第二擊乃因為肝內脂肪的聚積，再加上遺傳因子的影響，營養元素的缺乏等因素，使脂質氧化及過氧化作用增加，氧化壓力增強，造成庫弗氏細胞及粒線體的功能異常，進一步造成肝細胞的發炎、老化、壞死、纖維化以及肝硬化等結果。

臨床特徵

NASH 的患者大部份 (48%~100%) 是沒有症狀的^{3,16,18}，如果有症狀的話大多是右上腹隱隱的痛或不適感、疲倦、倦怠。理學檢查方面，12~75% 患者可以摸到肝腫大^{1,6,18,21}。其它較少見的如脾腫大、蜘蛛斑、手掌潮紅、腹水，不過這些表徵可能都已經代表肝硬化的現象。

實驗診斷

NAFLD 患者，AST、ALT 會有升高現象，大部份都在正常值的 2~5 倍^{3,6,8}。偶爾會有高到 10~15 倍者。當然有不少患者 AST、ALT 指數為正常。在 NAFLD，AST、ALT 指數升高的特徵為 AST/ALT 比值 < 1，佔 65~90%。這和酒精性肝炎表現剛好相反，酒精性肝炎 AST/ALT 約為 1.5~2 以上。但在 NAFLD 中，若發現 AST/ALT > 1，通常代表較嚴重的肝炎，同時也是肝纖維化的獨立預測因子之一¹⁹。其它檢驗項目，例如不到一半的患者會有 rGT 或 ALKP 上升的表現，通常不超過正常值 2 倍，有 10~15% 患者會有結合膽紅素 (conjugated bilirubin) 上升現象。另外，血清及肝內鐵質會升高，約一半的患者血中鐵蛋白 (ferritin) 會升高，6~11% 患者運鐵蛋白飽和度 (transferrin saturation) 會升高。

NASH 病理組織學的表現

主要表徵為四項：一、大囊泡狀脂肪變性 (macrovesicular steatosis)；二、發炎；三、肝細胞的退化；四、纖維化^{2,26}。

一、脂肪變性：肝內脂肪要佔多少才叫脂肪

肝？一般要佔肝總重量的5%以上才叫脂肪肝。主要為大囊泡狀脂肪變性，通常為中等到嚴重程度，主要集中在第三肝區（Zone 3）。在很多較嚴重的患者可能會混合有小囊泡狀脂肪變性。NASH發展到肝硬化階段，脂肪變性會逐漸不明顯，乃至於看不出是NASH造成的肝硬化，這種初始是由NASH起因，後來卻看不出脂肪肝現象的肝硬化，就彷彿是NASH“燃燒怠盡”（burned out），因為有這種現象，所以常把NASH造成的肝硬化稱為“燃燒怠盡”後的肝硬化（burned out cirrhosis）。

二、發炎：程度上大都是輕微的，主要分布是肝小葉型而不是門脈型。通常是慢性發炎細胞及急性發炎細胞（多型性嗜中性白血球，PMN）同時混合出現。

三、肝細胞的退化：肝細胞受傷後會有二種型態變化：空泡樣退化（ballooning degeneration）及嗜酸性退化（acidophilic degeneration）。空泡樣退化主要因肝細胞內液體的聚積。而麥洛利氏小體在NASH雖可見到，但不像酒精性肝炎那麼明顯。主要分布也是在第三肝區。

四、纖維化：初始階段，纖維化從第三肝區的小靜脈旁及竇周圍（perisinusoidal）的空間開始，通常這時也會看到其它NASH的病理表徵。有些人會有像酒精性肝炎一樣的細胞旁（pericellular）或雞籠網狀（chicken-wire）的纖維化。隨著病情發展惡化，接著會有門脈纖維化，中央—門脈及門脈—門脈橋樑樣的纖維化中隔出現，最後形成肝硬化。

NASH的自然病程

Matteoni等人曾做回顧性統計分析98個NAFLD患者前後10年間的變化¹⁶，他們將NAFLD分成4種型式，第一型：單純的脂肪變性。第二型：脂肪變性加上發炎反應。第三型：脂肪變性加上空泡樣退化。第四型：脂肪肝加上纖維化或併有Mallory body。這四型中只有第三及第四型可以視為NASH。10年後發生肝硬化的比率分別為1%，0%，21%及28%。其中第三型及第四型患者的肝病相關死亡率有增加現象。

另有人綜合分析NASH患者在前後兩次肝切

片的病理變化²⁷，共收集了30位患者，其中只有一名患者有進步，15人沒有變化，14人（47%）纖維化有增加現象，其中6人（20%）發展為肝硬化。Harrison's等人曾追蹤分析22名NASH患者²⁸，前後做兩次肝切片，間隔1.4~15.7年，平均5.7年，病理切片中，纖維化指數方面，7人（32%）變壞（其中2人快速惡化，分別在1.4年後纖維化指數從1變3，及2.6年後從2變4），4人（18%）變好。而發炎指數方面，有45%患者有進步，18%變壞。綜合分析病理變化惡化的相關因子，只有第二次切片時的AST指數較高與病理惡化相關，其它因子則無關。值得注意的是，有3位患者病理變化從只有單純的脂肪變性，變為NASH且有纖維化，這暗示著即使只是單純的脂肪變性，日後還是有進展成NASH甚至肝硬化的可能。

大部份的NAFLD並不會進展到嚴重的肝病。而NASH雖然通常是蛰隱而沒有臨床症狀的，但平均約有7~17%的NASH最後會進展到肝硬化⁴。這表示在NAFLD不同的次族群中，有著不同的預後：單純的脂肪變性有較好的預後，而NASH則有較高比例進展至肝硬化及肝硬化相關的併發症。單純的脂肪變性及NASH可能只是NAFLD整個病程發展中早期及晚期不同階段的表現。NASH患者5年及10年的存活率也較一般人低。

NASH引起的肝硬化和不明原因的肝硬化（cryptogenic cirrhosis）

NAFLD是不明原因肝硬化的主要前驅疾病。因不明原因肝硬化換肝的患者，相較於不是因為不明原因肝硬化而換肝的患者有較高比例擁有NASH的危險因子（肥胖、糖尿病、高血脂症、高血壓）¹⁷。而且，因不明原因肝硬化換肝的患者，手術後有11~16%會得到NASH²⁹⁻³⁰。換肝的患者中，只有2.6%是因NASH引起的肝硬化。事實上，因不明原因肝硬化換肝患者中，有很多可能就是NASH造成的。而且在因NASH引起的肝硬化或肝衰竭而換肝的患者中，有33%會再次發展出NASH，而且有12.5%在換肝1年後進展為肝硬化³¹。

診斷

NASH 的診斷首先要排除喝酒引起的肝病變，其次要排除其它原因導致的脂肪肝。要測 Anti-HCV、HBsAg、serum iron、ANA、ASMA、AMA、藍胞漿素 (ceruloplasmin)、 α_1 -antitrypsin 以排除其它疾病引起的肝炎。影像學檢查包括超音波、電腦斷層、磁振造影可以幫助診斷⁵，但敏感度不是很好，對少於 25~30% 的脂肪肝可能就看不出來。而且只能診斷出脂肪肝，無法進一步區分是單純的脂肪變性或 NASH。最後要區分是單純的脂肪肝或是 NASH 則要靠肝臟切片。

超音波是診斷脂肪肝的最主要利器，在超音波下脂肪肝的表現為肝實質變得較明亮 (與右腎相比較)，深層回音有消減現象，血管邊緣變得模糊不清。敏感性約為 82-94%，特異性為大於 82%，和電腦斷層相比較，敏感性稍好，但特異性較差，特別是針對局部的脂肪肝變化，超音波較難做鑑別診斷。

電腦斷層下，脂肪肝會使肝實質變得較暗 (相較於脾臟和腎臟)，正常情況下，沒打顯影劑時，肝的衰減 (attenuation) 是 50~70 Hounsfield units。每公克肝組織每增加 1 毫克三酸甘油酯會使衰減降 1.6 Hounsfield units。在打顯影劑的電腦斷層中肝的衰減比脾臟低超過 20 Hounsfield units。

肝臟切片是診斷 NASH 的最終準則。生化學 ALT、AST 的高低與病理學上的嚴重程度並不相關³²。沒有任何生化學數據或影像學方法可以區分是單純的脂肪肝或是 NASH。只有靠肝切片才能得到答案。但在實際的臨床處置，肝臟切片並不被列為例行性的檢驗項目。一方面主要是因為大多數脂肪肝沒造成明顯的臨床症狀，而且大多不會進展成嚴重的肝病變，若要每個脂肪肝患者都做切片，臨床效益不大。另一方面，目前對脂肪肝並沒有特別有效的治療方式，即使做了切片知道有纖維化或硬化，也不會改變治療模式。而且做肝臟切片多少還是有一點危險。所以現階段一般並不建議做肝臟切片。當然，在診斷未明的肝炎或在做 NASH 的臨床研究情況下，肝臟切片還是必須的。

預測 NASH 預後的因子

目前除了肝臟切片發現有纖維化是個危險因素，沒有其它任何臨床症狀，生化學數據，影像學或病理學發現可以預測那些病人可能有惡化的傾向。另外，肝臟中鐵含量過高較容易有纖維化傾向。

NASH 患者肝臟纖維化的獨立預測因子為：一、年齡大於 45 歲；二、肥胖；三、糖尿病；四、AST/ALT 比值大於 1 (代表 NASH 可能有纖維化)¹⁹。

治療

目前並沒有確定有效的治療可以改變 NASH 的病程^{2,4,7,33-36}。另一方面，要評估治療是否有效也存在著很大的困難，因為生化數據 (如 AST、ALT) 和疾病嚴重度並無絕對相關性，即使 AST、ALT 在治療後進步了，也不一定代表真的改善，必須做肝臟切片才是評估治療效果的確切方法，但肝臟切片在實際的臨床操作上是不方便也不太被接受的。

目前對 NASH 的治療可區分為兩方面，一是治療 NASH 的相關危險因子；二是藥物治療。在治療 NASH 相關危險因子方面，持續、適度、漸進式的減重是目前最被肯定有療效的，它可以改進 AST、ALT 及組織學上的變化。Hickman 等人研究追蹤 31 位脂肪肝患者 15 個月³⁷，發現藉由適當的飲食控制加上持續的運動計劃 (每週有氧運動 150 分鐘)，若能達到減重目的，確實可以改善 ALT、空腹血中胰島素值及生活品質，但若不能繼續維持運動量以維持體重，則 ALT 會再回升。但要注意的是，短期間太快速的減重則不被建議。有人研究發現一下子大幅減重雖然可以使 AST、ALT 改善³⁸⁻³⁹，但卻會使門脈區發炎及纖維化的情形惡化，反而不好。建議的理想減重速度是成人每週減重小於 1.6 公斤，小孩一週減重小於 0.5 公斤⁴⁰⁻⁴¹。

NASH 患者要嚴格限制喝酒。糖尿病及高血脂的患者建議要積極控制血糖及血脂，但事實上，研究顯示對血糖及血脂的控制，並不能改變 NASH 的病程進展。不過，我們仍希望 NASH 患

者能積極控制血糖及血脂以減少其它併發症。藥物治療方面，目前並沒有顯示那一個藥對NASH有確定療效，目前研究中的藥物很多，主要是從抗氧化劑(如維他命E、N-acetylcysteine)，改善胰島素抗性(如metformin、thiazolidinedione)來著手，其它如gemfibrozil、ursodeoxycholic acid等，雖然都有一些文章顯可以改善ALT、AST，但對病理上的表現能否改善則大都不明確。所以在藥物治療方面仍需要更多設計完整的研究(用肝臟切片來比較追蹤)才能得到答案。

結論

脂肪肝是愈來愈常見的疾病，近年來的研究顯示，並不是每一個脂肪肝都能平安無事，其中的NASH就潛藏著以後進展成肝硬化的危險。要區分出是單純的脂肪變性或是NASH要靠肝臟切片，要評估病情進展或治療效果，也要靠肝臟切片，所以在實際臨床操作上很難掌握確實的病情。再加上目前除了減重外，尚無確定有效的治療藥物更使得臨床醫師倍感無力。不過，適當的飲食控制加上持續的運動計劃若能達到減重，已被證實確實可以改善ALT，依此更應提醒患者及一般民眾重視生活及飲食型態調適，以改善及減少“脂肪肝”這日益普遍的問題。希望在未來的研究中能對NASH的病程發展，有更深的了解，也希望能找到適切的藥物，得以積極介入治療。

參考文獻

- Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Ott B. Nonalcoholic steatohepatitis. Mayo clinic experiences with hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434-8.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 3-20.
- Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 710-23.
- Harrison SA, Kadakia S, Lang KA, Schenker S. Nonalcoholic steatohepatitis: what we know in the new millennium? *AM J Gastroenterol* 2002; 97: 2714-24.
- Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 349-62.
- Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 17-26.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- Kumar KS, Malet PF. Nonalcoholic steatohepatitis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 733-9.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 1649-57.
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988; 27: 142-9.
- Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 12: 1106-10.
- Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 267-82.
- McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255-62.
- Youssef WI, McCullough AJ. Diabetic Mellitus, obesity, and hepatic steatosis. *Semin Gastrointest Dis* 2002; 13: 17-30.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-9.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespdenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999; 29: 664-9.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990; 11: 74-80.
- Angulo P, Keach J, Batts K, Lindor K. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30: 1356-62.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National health and nutrition survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- Green RM. NASH — hepatic metabolism and not simply the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 38: 14-7.
- Loguercio C, De Girolamo V, de Sio I, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in an area of Southern Italy: main clinical, histological, and pathophysiological aspects. *J Hepatol* 2001; 35: 568-74 erratum in: *J Hepatol* 2002; 36: 713.
- Motrad P, Contos MJ, Haque M, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003; 37: 1286-92.
- Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
- Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27-41.
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and patho-

- logy. *Semin Liver Dis* 2001; 21: 3-16.
27. Ong JP, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) - two decades later: are we smarter about its natural history? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1915-7.
28. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The nature history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical Histopathological study. *AM J Gastroenterol* 2003; 98: 9: 2042-7.
29. Ong J, Younossi ZM, Reddy V, et al. Cryptogenic cirrhosis and posttransplantation nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 797-801.
30. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, et al. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl* 2001; 7: 363-73.
31. Charlton M, Kasparova P, Weston S, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl* 2001; 7: 608-14.
32. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and Histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1370-1.
33. Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver: Present and emerging therapies. *Semin liver dis* 2001; 21: 81-8.
34. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 537-44.
35. Agrawal S, Bonkovsky HL. Management of nonalcoholic steatohepatitis. An analytic review. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 253-61.
36. Bonkovsky HL. Optimal management of nonalcoholic fatty liver/steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 193-7.
37. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004; 53: 413-9.
38. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222-6.
39. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991; 12: 224-9.
40. Franzese A, Vajro P, Argenziano A, et al. Liver involvement in obese children: ultrasonography and liver enzyme levels at diagnosis and during follow-up in an Italian population. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1428-32.
41. Vajro P, Fontanella A, Perna C, Orso G, Tedesco M, De Vincenzo A. Persistent hyperaminotransferasemia resolving after weight reduction in obese children. *J Pediatr* 1994; 125: 239-41.

Nonalcoholic Steatohepatitis

Ling-Tai Chou, Hsin-Hsien Hsia¹, and Wei-Huang Chang

*Division of Gastroenterology, Department of Medicine,
Taichung Hospital, Department of Health, The Executive Yuan
Hsin-Hsien Hsia Clinic¹*

Fatty liver is a common problem to many people. Most people overlook the fatty liver as they do to obesity. There are different subgroups in nonalcoholic fatty liver disease. The prognosis of simple steatosis is good. However, the prognosis of nonalcoholic steatohepatitis is different. 7 % to 17 % patients of nonalcoholic steatohepatitis may finally progress to liver cirrhosis. The risk groups of nonalcoholic steatohepatitis are the patients of obesity, hyperlipidemia, and diabetes mellitus. It is necessary to perform liver biopsy to differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. There is no correlation between the severity of pathologic findings and the level of AST, ALT. There is no enough evidence to show which medicine can significantly change the natural course or prognosis of nonalcoholic steatohepatitis except weight reduction. It is necessary to do more studies to help us to understand the natural course and treatment of nonalcoholic steatohepatitis in the future. (*J Intern Med* Taiwan 2005; 16: 253-259)