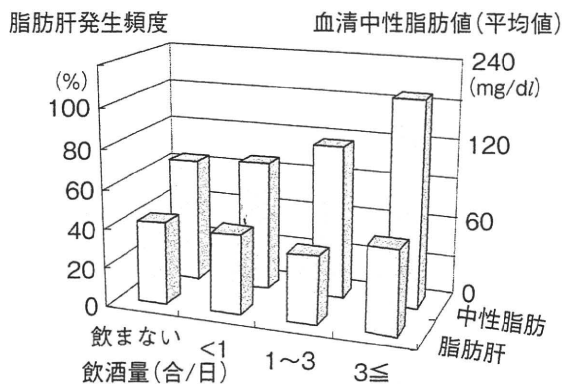


図3 飲酒量別の血清中性脂肪値および脂肪肝の発生頻度



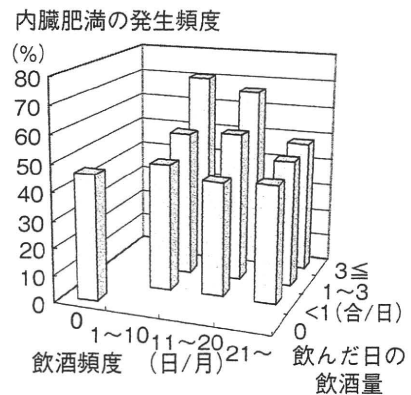
鹿児島県厚生連健康管理センターの2008年度人間ドック男性受診者(30~69歳)5,864名を対象とした。飲酒量はアンケート調査(飲酒頻度と飲む日の平均的飲酒量)に基づいて算出した。脂肪肝の診断は腹部超音波検査による。

### 飲酒習慣と脂肪肝

図3は鹿児島県における人間ドック男性受診者について飲酒量と血清中性脂肪値や脂肪肝発生頻度の関係をみたものである。中性脂肪が飲酒量に比例して増加するにもかかわらず(127±85, 131±97, 155±162, 207±199 mg/dl,  $P<0.001$ )、脂肪肝は直線的には増加しない(42.3, 40.4, 34.5, 42.9%,  $P<0.001$ )。飲酒は、中性脂肪への影響をみる限り、たしかに肝臓の脂肪合成を高めているようにみえるが、脂肪肝については、発生が抑えられているようにみえる。

Gunjiら<sup>6)</sup>は健診受診者を対象に多変量解析(ロジスティック解析)を行い、飲酒習慣の脂肪肝発生に及ぼす影響を検討している。軽度飲酒者(20g/日未満)、中等度飲酒者(20~40g/日)、高度飲酒者(40g/日以上)について非飲酒者と比較し、脂肪肝発生のおッズ比は軽度飲酒者で0.824( $P=0.044$ )、中等度飲酒者では0.754( $P=0.008$ )であり、飲酒習慣が脂肪肝の発生を軽減していることを報告している。また、高度飲酒者でも統計学的には有意ではないもののオッズ比は0.853( $P=0.197$ )と1を下回る数値を示している。高度飲酒者には飲酒による脂肪肝・肝障害患者が含まれることを考えると、一方では脂

図4 内臓肥満の発生頻度に及ぼす飲酒パターンの影響



鹿児島県厚生連健康管理センターの2008年度人間ドック男性受診者(30~69歳)5,864名を対象とした。内臓肥満の診断は腹囲85cm以上とした。

肪肝のリスクを軽減している可能性が示唆される。飲酒は脂肪肝発生にとっては両刃の剣である。われわれも鹿児島県における健診受診者を対象に検討を行ったが、同様の結果であった。そのメカニズムは不明だが、飲酒と脂肪肝の関係は、飲酒量が増えると脂肪肝発生率も増えるというような単純な図式があてはまらないことは認識しておくべきである。

飲酒習慣と脂肪肝発生頻度の間の相反する関係については、飲酒がNAFLDの発生に防御的に作用している可能性もある<sup>6~8)</sup>が、その作用機序は明確にはされていない。また、アルコール代謝には個体差があり、その影響も含めて解析しないと、たんに飲酒量だけでは飲酒の脂肪肝発生に及ぼす真の影響を明らかにできない可能性がある。

### 飲酒パターンと内臓脂肪

2008年度の男性の人間ドック受診者において飲酒パターンと腹囲85cm以上の内臓肥満発生頻度との関係を検討したところ、1日の飲酒量が1合以上/日になると、内臓肥満の頻度が増加することが明らかになった(飲まない, 47.8%; <1合/日, 46.5%; 1~3合, 52.6; 3合以上, 62.5%,  $P<0.01$ , 図4)。多変量解析では、1日の飲酒量の増加は、年齢、メタボリック症候群関

連疾患の有無などと独立した内臓肥満の危険因子であった。1日の飲酒量の増加はその日の食生活を乱し、摂取カロリーの増加をもたらす、内臓肥満を増加させる可能性を筆者は考えている。飲酒量に関連したこの内臓肥満の増加は、脂肪肝の増加につながっている。

## 飲酒に関する栄養指導

最近の脂肪肝においては、肥満や糖尿病などのメタボリック症候群関連疾患の存在がきわめて重要な役割を占めていることは間違いのない事実である。したがって、アルコール性であれ非アルコール性であれ、肥満やメタボリック症候群関連疾患が存在する場合には、これらを引き起こす生活習慣の改善をめざした栄養指導は最優先されるべき脂肪肝対策である。

アルコール代謝にともなうレドックス・シフトの解消にはオキサロ酢酸やアスパラギン酸などの十分なアミノ酸の供給が必要である。リポ蛋白(VLDL)の分泌にも十分なアミノ酸・たんぱく質が必要である。また、過度のアルコールが糖新生を阻害する。このため、アルコール性肝障害にならないためには、これらを十分にとりながら飲むことが推奨されてきた。しかし、われわれの成績では、飲酒量が1合/日を超えてくると、内臓肥満が生じ、脂肪肝の頻度が高くなる。1日に1合以上の飲酒がある場合には、むしろ食べ過ぎないような栄養指導を行うことも必要と考えられ

る。

先に述べたように、アルコール代謝には個体差が大きく、また肥満や生活習慣病関連疾患の合併の有無なども飲酒者によって異なることから、従来のような画一的な栄養指導では脂肪肝を減らすことは困難である。飲酒者に対する栄養指導については、生活習慣病の時代という新たな局面に入り、今後検討する課題が多い。

### 参考文献

- 1) Ludwig J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis : Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55(7) : 434-438.
- 2) You M, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem* 2002 ; 277(32) : 29342-29347.
- 3) Zhou Z, et al. A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol* 2003; 163(3) : 1137-1146
- 4) Kojima S, et al. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years : analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003 ; 38(10) : 954-961.
- 5) Imamura Y, et al. Association between changes in body composition and the increasing prevalence of fatty liver in Japanese men. *Hepatol Res* 2008 ; 38(11) : 1083-1086.
- 6) Gunji T, et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104(9) : 2189-2195.
- 7) Suzuki A, et al. Light to moderate alcohol consumption is associated with lower frequency of hypertransaminasemia. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102(9) : 1912-1919.
- 8) Dunn W, et al. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008 ; 47(6) : 1947-1954.

\* \* \*

## 本邦におけるNASH/NAFLDの頻度、 生活習慣病を伴わないNAFLDの頻度

濱 邊 絢 香\* 宇 都 浩 文\*  
今 村 也 寸 志\*\* 坪 内 博 仁\*

索引用語：NAFLD，生活習慣病，メタボリックシンドローム，合併頻度，人間ドック

### 1 はじめに

非アルコール性脂肪性肝障害(non alcoholic fatty liver disease; NAFLD)は明らかな飲酒歴がなく，肝臓の脂肪化を特徴とする肝障害であり，以前は可逆性で予後良好な慢性疾患と考えられ，あまり重要視されていなかった。しかし，NAFLD症例の中には肝硬変や肝癌に進展する非アルコール性脂肪肝炎(non alcoholic steatohepatitis; NASH)の病態があり，NAFLDは必ずしも予後良好とはいえないことが明らかとなってきている。

「生活習慣病」(Life-style related diseases)とは，「食習慣，運動習慣，休養，喫煙，飲酒等の生活習慣が，その発症もしくは進行に関連する疾患群」であり，メタボリックシンドロームは肥満を基本病態として生活習慣病である糖尿病，高血圧，脂質異常を複数併せ持つ状態である。また，NAFLD/NASHは生活習慣病の肝病変といわれ，糖尿病などの生

活習慣病の存在が，NAFLDやNASHの病態進展に促進的に作用する。食生活の欧米化やライフスタイルの変化に伴い，日本でも肥満者や生活習慣病患者が増加し，肥満や生活習慣病に伴うNAFLDの増加が危惧されている。

本稿では本邦におけるNAFLD/NASHの頻度，生活習慣病を伴わないNAFLDの頻度について概説する。

### 2 NAFLD/NASHの頻度

NAFLDの発症は人種差がみられ，黒人や白人と比べてアジア人ではNAFLDの頻度が高く，わが国のNAFLDの有病率は9～30%といわれている<sup>1)</sup>。われわれの検討では，2008年に人間ドックを受診し，HBs抗原とHCV抗体を測定した9,013人の中で，腹部超音波検査で脂肪肝と診断された者は2,633名(29.2%)であった(図1)。また，脂肪肝症例のうちHBs抗原とHCV抗体がいずれも陰性であった受診者は2,561名(脂肪肝

Ayaka HAMABE et al : Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease with or without life-style related disease

\*鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患生活習慣病学 [〒 890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1]

\*\*鹿児島厚生連病院内科

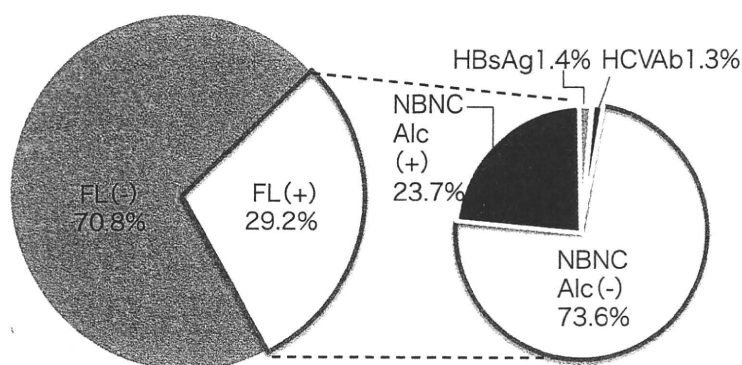


図1 人間ドック受診者における脂肪肝の頻度

FL；脂肪肝，NBNC；HBs抗原陰性かつHCV抗体陰性，Alc；アルコール，Alc(-)；1日飲酒量(エタノール換算) 20g/日以下，Alc(+); 1日飲酒量(エタノール換算) 20g/日を超える

症例の97.3%)で，さらに，アルコール摂取量がエタノール換算で20 g/日以下であったNAFLD例は1,937例(ウイルスマーカー陰性の脂肪肝症例の75.6%)である(図1)．すなわち，人間ドック受診者の21.5%がNAFLDと考えられる．

Kojimaらは，検診における脂肪肝の発見頻度は年々増加し，1989年では12.6%，1998年では30.3%と報告している<sup>2)</sup>．われわれの検討で，脂肪肝におけるNAFLDの頻度は約75%であったことから，Kojimaらの報告におけるNAFLDの頻度は約23%と推測できる．また，Hamaguchiらの報告では，調査終了時のNAFLDの頻度は23.3%である<sup>5)</sup>．このようなことから，わが国におけるNAFLDの頻度は20～25%と推定される．

NASHの頻度は成人の約1.2～4.8%と報告されている．また，Michitakaらの研究グループが行った58病院の肝硬変患者33,379人を対象とした検討では，2.1%がNASHに起因した肝硬変で，男性では1.4%，女性では3.4%と，女性に多い( $p < 0.0001$ )<sup>11)</sup>．一方，NASH肝硬変起因の肝癌発生率は31.5%で，男性では42.2%，女性では24.1%と男性の方が肝癌合併率は有意に高い( $p < 0.005$ )．

### 3 性別に見たNAFLD/NASHの頻度

NAFLDの発生率には性差があり，女性より男性の方が脂肪肝になりやすく，脂肪肝の年齢分布にも性差がある．男性では30～60歳代の脂肪肝の頻度は約25%であるのに対し，女性では年齢が上がるにつれて脂肪肝の頻度は徐々に増加し，60歳代以降では男性とほぼ同率になると報告されている<sup>2)</sup>．これには，性ホルモンが関与しており，閉経後の女性はエストロゲンの低下により内臓脂肪が蓄積し，インスリン抵抗性が引き起こされるためと考えられている<sup>3)</sup>．そのため閉経後の女性は閉経前の女性に比べNAFLDのリスクが高いと報告されている．また，われわれの検討では，男性は脂肪肝の頻度が増加傾向であるのに対して，女性の脂肪肝の頻度は2000年と2005年では差がない(図2)．男性は今後も脂肪肝の増加が危惧されるが，女性で今後増加するかはさらなる解析が必要である．

### 4 肥満とNAFLD, NASH

平成19年度国民健康・栄養調査によると，肥満度[BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )=体重( $\text{kg}$ )/身長<sup>2</sup>( $\text{m}^2$ )] 25  $\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満者の割合は，20年前，



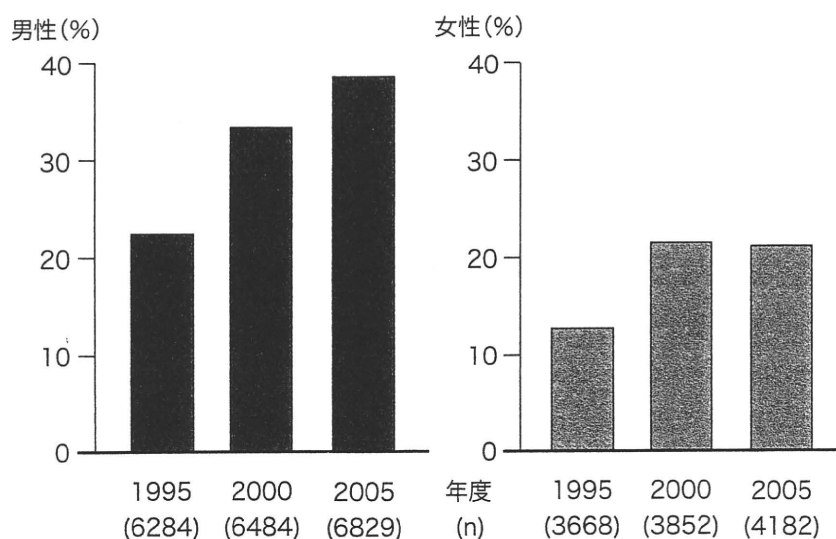


図2 1995年，2000年および2005年人間ドック受診者における脂肪肝の頻度（飲酒者を含む）

10年前と比べて男性は増加傾向にある。また，男性も女性も肥満の頻度は年代とともに徐々に上昇している。

肥満は脂肪肝の最も重要な危険因子と考えられている。BMIが23未満の非肥満者の脂肪肝の頻度はわずか2.7%であるが， $23 \leq \text{BMI} < 25$ では10.5%， $25 \leq \text{BMI} < 30$ の肥満者では34.6%， $30 \leq \text{BMI}$ の高度肥満者では77.6%と，肥満の程度の増加に伴い脂肪肝は増加する<sup>4)</sup>。また，Kojimaらは1989～2000年の12年間東海大学病院健診センターの受診者39,151人を解析し，脂肪肝の有病率はBMIが25未満の非肥満者では12.8%， $25 \leq \text{BMI} < 30$ の肥満者では51.4%，BMIが30以上の高度肥満者では80.4%と，肥満の程度は脂肪肝の発症に相関し，BMIが25以上である場合，非肥満者と比較して脂肪肝のリスクはオッズ比6.3であると報告している<sup>2)</sup>。

HamaguchiらはNAFLDとメタボリックシンドロームの関連について前向き研究を行い，調査開始時にはNAFLDは18%にみられ，平均約13.8カ月の追跡期間で新たに10%（男性では14%，女性では5%）の発症があった

と報告している。新たにNAFLDが発症した症例は男性では $1.7 \pm 1.7 \text{ kg}$ ，女性では $1.3 \pm 1.4 \text{ kg}$ の体重増加がみられ，ロジスティック回帰分析において，体重の増加はNAFLDの独立した危険因子で，男性ではOR 1.51 (95% CI 1.40, 1.63)，女性ではOR 1.62 (95% CI 1.39, 1.89)である<sup>5)</sup>。

さらに，近年は小児の肥満が増加しており，小児のNAFLDも問題となっている。Tominagaらは6～15歳を対象としたNAFLDの有病率を検討し，6～10歳では3.4%，11歳から15歳では5.2%と報告した<sup>6)</sup>。また，小児メタボリックシンドローム診断基準の該当者におけるNAFLDの頻度は，予備群該当者では40.0%，基準該当者では76.8%であり，メタボリックシンドロームはNAFLDの独立した危険因子である。Tsurutaらも中学生288人を対象に同様の検討を行い，2007年の肥満者は5.9%，NAFLDの有病率は4.5%であると報告した<sup>7)</sup>。さらに，肥満(肥満度 $[(\text{体重} - \text{標準体重}) / \text{標準体重} \times 100] \geq 20\%$ )の合併率は，NAFLDでは58.3%，非NAFLDでは5.7%と有意に頻度が異なる( $p \leq 0.001$ )。

## 5 糖尿病とNAFLD, NASH

本邦において、糖尿病が強く疑われる人(HbA1c $\geq$ 6.1%または、現在治療中)は890万人、糖尿病の可能性が否定できない人(5.6% $\leq$ HbA1c $<$ 6.1%)が1,320万人で合計2,210万人が糖尿病の可能性があり、10年前と比較して1.6倍増加している<sup>8)</sup>。Kojimaらの検討では、正常型(FBS $<$ 110 mg/dl)の脂肪肝の有病率は18.6%、境界型(110 $\leq$ FBS $<$ 126 mg/dl)は43.7%、糖尿病型(FBS $\geq$ 126 mg/dl)は53.3%と有意な差がみられ、FBS $\geq$ 110 mg/dlは脂肪肝の独立した危険因子である(OR; 3.1)<sup>2)</sup>。同様にJimbarも埼玉県の健康診断受診者1,950人を解析している。全体のNAFLDの有病率は29%であり、NAFLDと糖代謝の関係では、NAFLDの有病率は正常型(FPG $<$ 6.1 mmol/l)は27%、境界型(6.1 mmol/l $\leq$ FPG $<$ 7.0 mmol/l)は43%、糖尿病型(FPG $\geq$ 7.0 mmol/lまたは糖尿病歴あり)は62%である。また、糖代謝異常(境界型および糖尿病型)の合併率はNAFLDでは19.1%、非NAFLDでは5.6%と有意差を認めている(p $<$ 0.001)<sup>9)</sup>。

Hisamatsuらは182人のNAFLD患者を対象に、肝線維化の危険因子について検討している。糖尿病の合併は軽度線維化群では42%、重度線維化(架橋線維化以上)群では71%と有意差があり(p=0.005)、多変量解析における糖尿病のORは2.97(95% CI: 1.24, 7.12)であり、糖尿病は肝の線維化にも関与していると考えられる<sup>10)</sup>。

## 6 生活習慣病を伴わないNAFLDの頻度

生活習慣病である肥満、糖尿病、高血圧、脂質異常症を伴わない場合のNAFLDの発生率は約25%といわれ、リスクファクターが1

つあると43%、2つでは72%と、生活習慣病の合併に伴い脂肪肝の頻度は高くなる。また、NAFLDの頻度は肥満があると50~80%、糖尿病では40~50%、脂質異常症では42~58%と報告されている<sup>1)</sup>。さらに、NASHに起因した肝硬変では平均BMIは27.6 $\pm$ 4.5と肥満が多く、高血圧、糖尿病の合併率はそれぞれ50.2%、66.6%であった<sup>11)</sup>。

Hamaguchiらの検討では、メタボリックシンドロームの存在は新たなNAFLDの発症にも関与し、男性OR 4.00(95% CI 2.63, 6.08)、女性OR 11.20(95% CI 4.85, 25.87)と高いNAFLDの発症危険因子であり、メタボリックシンドロームとNAFLDは密接に関連すると考えられる<sup>5)</sup>。

われわれのデータでは、NAFLDのうち、肥満の合併は55.2%、高血圧は50.9%、糖尿病は36.9%、脂質異常症は69.0%であり、non-NAFLDではそれぞれ12.9%、36.3%、18.2%、36.6%で、NAFLDは生活習慣病を合併する頻度がnon-NAFLDより高い(図3)。また、肥満、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常を全く伴わない場合のNAFLDの発生率は6.7%と極めて少なく、生活習慣病の合併数が増加するに従って、NAFLDの頻度は増加し、1つ該当すると21.2%、2つ該当すると38.3%、3つ以上該当すると63.1%である(図4)。また、前述のとおり、肥満などの生活習慣病を全く伴わない検診受診者の中ではNAFLDの頻度は6.7%、検診受診者全体の中かでのNAFLDの頻度は1.4%であり、生活習慣病を伴わないNAFLDの頻度は非常に少ないと考えられる。

## 7 おわりに

肥満や糖尿病などメタボリックシンドロームを背景病変としたNAFLDやNASHは、今

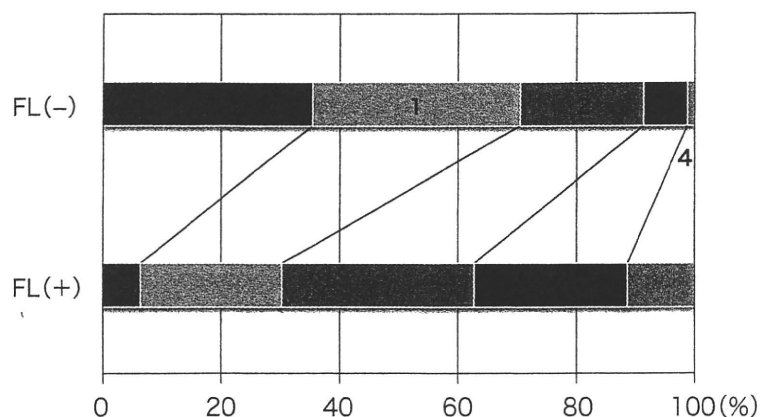


図3 生活習慣病(肥満, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症)の合併数とNAFLDの頻度  
FL(+); NAFLDあり, FL(-); NAFLDなし

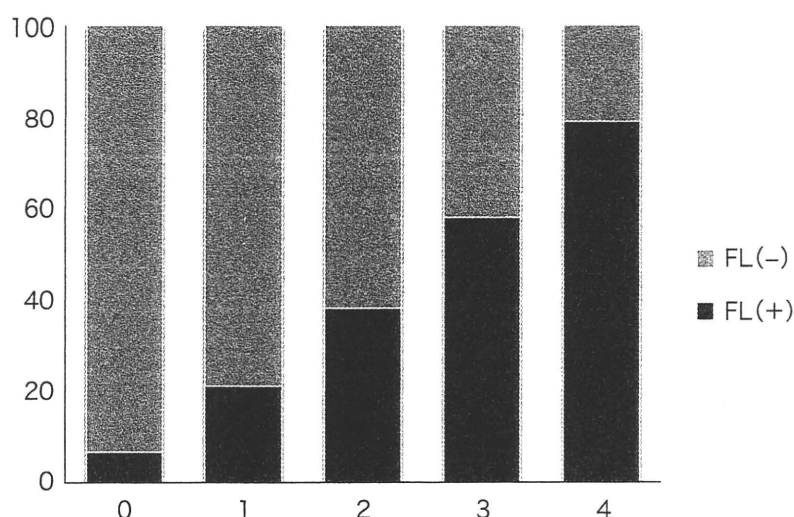


図4 生活習慣病(肥満, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症)合併数別に見たNAFLDの頻度  
FL(-); NAFLDなし, FL(+); NAFLDあり

後もメタボリックシンドローム人口の増加とともに、ますます増加すると考えられる。一方、生活習慣病を伴わないNAFLDは稀と考えられるが、その病態が生活習慣病を伴うNAFLDと同じかは十分明らかになっていない。生活習慣病を伴うNAFLDにおける治療はまず肥満の治療を基本とした生活習慣病の改善であるが、生活習慣病を伴わないNAFLDにおける治療法についてはさらに検討が必要である。

#### 文 献

- 1) Deepak NA, Hashimoto E, Laurentius AL et al : How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? J Gastroenterol Hepatol 22 : 788-793, 2007
- 2) Kojima S, Watanabe N, Numata M et al : Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. J Gastroenterol 38 : 954-961, 2003
- 3) Suzuki A, Manal FA : Nonalcoholic fatty liver disease in women. Women's Health 5 (2) : 191-203, 2009
- 4) 西原利治 : NASH診療best approach. 中外医学

- 社, 東京, 2008
- 5) Hamaguchi M, Kojima T, Takebe N et al :  
The metabolic syndrome as a predictor of  
nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Int Med* 143  
: 722-728, 2005
  - 6) Tominaga K, Fujimoto E, Suzuki K et al :  
Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in  
children and relationship to metabolic syndrome,  
insulin resistance, and waist circumference.  
*Environ Health Prev Med* 14 : 142-149, 2009
  - 7) Tsuruta G, Tanaka N, Hongo M et al :  
Nonalcoholic fatty liver disease in Japanese  
junior high school students: its prevalence and  
relationship to lifestyle habits. *J Gastroenterol*  
2010 (in press)
  - 8) 厚生労働省 健康局総務課生活習慣病対策室 :  
平成19年国民健康・栄養調査報告
  - 9) Jimba S, Nakagami T, Takahashi M et al :  
Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and  
its association with impaired glucose metabolism  
in Japanese adults. *Diabetic Med* 22 : 1141-1145,  
2005
  - 10) Hisamatsu M, Ichikawa T, Nakao K et al :  
Clinicopathological study of nonalcoholic fatty  
liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis.  
*Liver International* 28 : 519-524, 2008
  - 11) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y et al :  
Etiology of liver cirrhosis in Japan : a nationwide  
survey. *J Gastroenterol* 45 : 86-94, 2010

\* \* \*

## 7

非アルコール性脂肪肝炎：  
NASH

宇都浩文 田ノ上史郎 坪内博仁

Uto, Hirofumi

Tanoue, Shiro

Tsubouchi, Hirohito

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 消化器疾患・生活習慣病学

## KEY WORD

NAFLD, NASH, 栄養療法,  
メタボリックシンドローム

## はじめに

食事の欧米化などにより、肥満やメタボリックシンドロームの頻度は増加しており、脂肪肝をともなう患者も増加してきている。ウイルス性慢性肝疾患などの原因がなく、飲酒歴がない、もしくは少ない（エタノール換算で20g/日以下）患者の脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD）と考えられる。NAFLDのなかにはアルコール性肝障害と類似した病理組織学的変化を呈する非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis : NASH）が含まれ、肝硬変や肝癌に進展する可能性があることから、NAFLDの病態は必ずしも予後良好ではない。NAFLDおよびNASHは生活習慣病やメタボリックシンドロームと密接に関連することから、生活習慣病やメタボリックシンドロームに対する栄養療法が、NAFLDおよびNASHの栄養療法の基本である。

## NASHの概念

NASHの病態は、1979年Alderらがはじめて報告し、1980年にはLudwigらが肝炎ウイルス、自己免疫、先天性代謝異常、薬物などの原因が除外された肝障害の患者で、飲酒歴がほとんどない（エタノール換算で20g/日以下）にもかかわらずアルコール性肝障害に類似した病態を呈する疾患

群をNASHと定義した（図1）。また、NAFLDのなかにはNASHと異なり、活動性肝炎の所見や肝線維化のない例が多く含まれ、単純性脂肪肝（simple steatosis）と定義されるが、単純性脂肪肝は経過中にNASHの病態に移行する可能性があり、注意が必要である。

NASHはNAFLDの約10~15%を占め、約50%は不変であるが、30~50%は進行性で、5~20%は10年で肝硬変に進展するともいわれている。また、NASHを背景とした肝細胞癌の発癌率は5年間で15%と報告されている<sup>1)</sup>。

## NASHの発症メカニズム

NASHの発症メカニズムとしてtwo-hits theoryが提唱されている。すなわち、肝細胞に中性脂肪が蓄積し（first hit）、次に酸化ストレス、サイトカイン、エンドトキシンなどの障害因子（second hit）が加わり、脂肪肝炎（steatohepatitis）を発症するという機序である。また、NASHの病因はさまざまであるが（表1）、肝臓に中性脂肪が過剰に蓄積することが基本病態であり、インスリン抵抗性や糖代謝異常、脂質代謝異常、高血圧などとも関連することが報告され、NASHを含むNAFLDはメタボリックシンドロームの一病型であると考えられるようになった。

「メタボリックシンドローム」は平成17年4月に日本内科学会などの8学会合同でその診断基準が示され（表2）、内臓脂肪蓄積を共通の要因とした高血糖、脂質異常、高血圧を呈する病態であり、これらの病態はNASHの発症や病態進展に促進的に作用する。

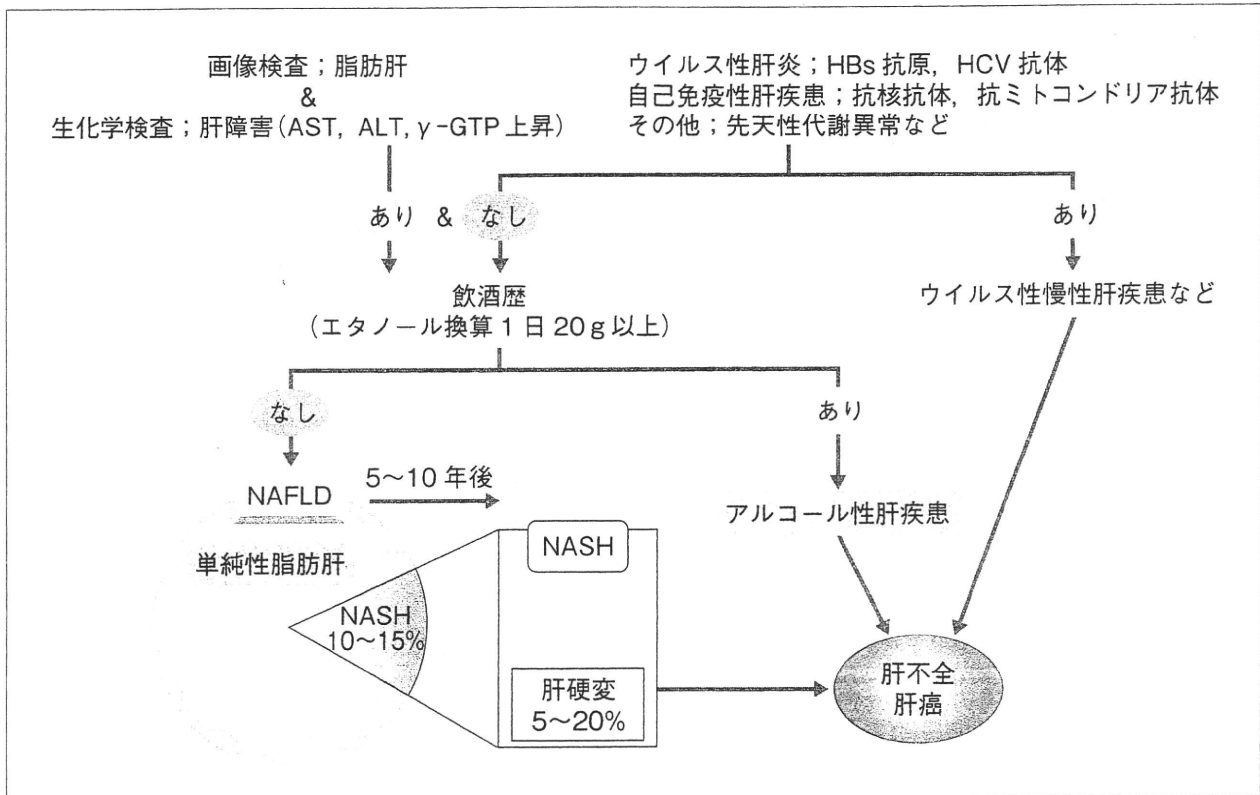


図1 NAFLD/NASH の概念

表1 NAFLD/NASH の病因

たんぱく質不足	グルココルチコイド	肥満	炎症性腸疾患
飢餓	合成女性ホルモン	糖尿病	細菌過剰増殖性小腸憩室症
完全非経口栄養	アスピリン	高脂血症	HIV
急速な体重減少	Caチャネル阻害薬	メタボリックシンドローム	肝中毒物質
肥満のための腸管手術	塩酸アミオダロン	脂肪ジストロフィー症	リン
	タモキシフェン	βリポ蛋白欠損症	石油化学製品
	テトラサイクリン	Weber-Christian 病	毒キノコ
	メトトレキサート	Wolman 病	有機溶剤
	コカイン	妊娠性急性脂肪肝	セレウス菌毒素
	ジドブジン	Wilson 病	

(文献2より引用改変)

## NASH に対する栄養療法

単純性脂肪肝や NASH に対する治療は、メタボリックシンドロームの基盤となる肥満、とくに内臓脂肪蓄積の改善が基本であり、食事療法や運動療法などの日常生活の是正を中心とする。また、糖尿病、高脂血症、高血圧などをともなうことが多く、これらの合併症が存在する場合には、そ

の治療を行う。とくに NASH は肝硬変に進展し、肝発癌の可能性もあることから、積極的な薬物療法も考慮すべきである。また、NASH では背景疾患である糖尿病、高脂血症、高血圧などに対する薬物療法だけでなく、酸化ストレスやインスリン抵抗性などの NASH の基盤となる病態の改善を目指した治療が行われることもある。



表2 メタボリックシンドロームの診断基準

ウエスト周囲径（腹囲） （内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100 \text{ cm}^2$ に相当）	男性 $\geq 85 \text{ cm}$ 女性 $\geq 90 \text{ cm}$
高トリグリセライド（TG）血症 かつ/または 低HDLコレステロール（HDL-C）血症 （男女とも）収縮期血圧 かつ/または 拡張期血圧	$\geq 150 \text{ mg/dl}$  $< 40 \text{ mg/dl}$  $\geq 130 \text{ mmHg}$  $\geq 85 \text{ mmHg}$
空腹時血糖	$\geq 110 \text{ mg/dl}$

\* ウエスト径は立位，軽呼吸時，臍レベルで測定。臍が下方に偏位している場合は肋骨下縁と前上腸骨棘の midpoint の高さで測定。  
\* 高TG血症，低HDL-C血症，高血圧，糖尿病に対する薬物治療を受けている場合は，それぞれの項目に含める。

（文献3より引用）

表3 NASH患者の体重減少前後の比較

糖尿病（%）	39	8	0.005
高血圧（%）	50	19	0.006
メタボリックシンドローム（%）	64	19	<0.001
BMI	47 $\pm$ 10.6	34 $\pm$ 5.5	<0.001
体重（kg）	134.8 $\pm$ 26	99.8 $\pm$ 17.2	<0.001
AST（IU/l）	27.0 $\pm$ 33.0	17.0 $\pm$ 8.0	<0.001
ALT（IU/l）	43.0 $\pm$ 33.0	21.0 $\pm$ 15.0	<0.001
$\gamma$ -GTP（IU/l）	38.0 $\pm$ 33.6	18.0 $\pm$ 9.0	<0.001

（文献5より引用改変）

### ●栄養調査

NAFLDに対する栄養療法を検討する際にもっとも重要なことは，まず栄養調査を行い，個々の食習慣の問題点を抽出し，それを改善することである。NAFLD患者においては菓子類，果物，揚げ物などの過剰摂取，夜食習慣，朝食抜きなどのライフスタイルの問題点などが多いといわれている<sup>4)</sup>。とくに高シヨ糖食は膵 $\beta$ 細胞からのインスリン分泌を刺激し，食後の高インスリン血症を増悪させる。長期の高シヨ糖食は脂肪酸の新規合成（de novo 合成）を亢進させる。さらに，シヨ糖の分解で生じるフルクトース（fructose）は中性脂肪（トリグリセリド；TG）となり，肝への脂肪蓄積を助長するので，高シヨ糖食は控えるよう

に指導する。

### ●肥満に対する減量効果

DixonらはBMI  $35 \text{ kg/m}^2$ 以上（平均体重135 kg）のNAFLD患者36人を対象に，胃にバンドを装着する外科手術を行い，体重減少とともにメタボリックシンドロームの病態は改善し，肝障害も軽減したと報告している（表3）。少なくとも肥満患者での減量はNAFLDの病態改善にきわめて有効であると考えられ，減量を目的とした栄養療法はNAFLDの治療の基本である。

### ●栄養管理

非代償性肝硬変でない場合は1日の必要エネ

表4 NASHの栄養管理

総エネルギー (kcal/kg)	25~35	30~35
糖質/エネルギー比 (%)	55~60	55~60
たんぱく質 (g/kg)	1.0~1.5	0.5~0.7
分岐鎖アミノ酸 (g)	なし	13~39
脂質/エネルギー比 (%)	20~25	20~25

(文献6より引用改変)

ルギー量は標準体重あたり 25~35 kcal/kg とし、たんぱく質量としては 1.0~1.5 g/kg、脂質エネルギー比は 20~25% を基本とする (表4)。また、飽和脂肪酸の摂取過多は血中コレステロールを上昇させるため制限する。多価不飽和脂肪酸のうち n-6 系多価不飽和脂肪酸は LDL-C を低下させ、n-3 系多価不飽和脂肪酸は中性脂肪を低下させる。

NASH と単純性脂肪肝を対象とした栄養調査では<sup>4)</sup>、総エネルギー摂取量、糖質摂取量は両者ともに平均的な日本人の摂取量と比較し過剰であると報告されている。とくに NASH においては、穀類 (米、小麦、とうもろこし、いもなど) ではなく嗜好品からの単純糖質 (グルコースやフルクトースの単糖類、スクロースなどの二糖類) 摂取が過剰である。穀類摂取の減少によりたんぱく質摂取の減少、亜鉛などの微量元素摂取減少につながり、肝での抗酸化ストレス作用の低下、細胞膜あるいはミトコンドリア膜安定作用の低下により、肝障害が誘導されると考えられる<sup>6)</sup>。また、Huang らは NASH 23 例に 1 年間にわたって糖質/エネルギー比を 40~45% に設定した食事療法を行ったところ、AST、ALT の低下、HOMA-IR を指標としたインスリン抵抗性の改善、肝組織所見の改善が得られたと報告した<sup>8)</sup>。Okita らは、標準体重換算で総カロリーを 25 kcal/kg とし、糖質/エネルギー比を 54% に設定した食事療法を NAFLD 14 例に 6 カ月間施行し、AST、ALT が改善したと報告している<sup>9)</sup>。さらに、たんぱく質摂取量については、たんぱく/エネルギー比は NASH と単純性脂肪肝いずれも平均的な日本人

と比較し低く、とくに NASH 例では 10~15% ときわめて低い。脂肪摂取量は NASH と単純性脂肪肝いずれも平均的な日本人と比し高く、多価不飽和脂肪酸摂取は低値であった。このようなことから、NAFLD とくに NASH では単純糖類を中心とした糖質の制限、糖質/エネルギー比の抑制とたんぱくエネルギー比の改善、多価不飽和脂肪酸摂取を勧めながらも脂肪摂取量は制限することが重要であると考えられる。すなわち、総エネルギーは肥満患者では 25 kcal/kg、非肥満患者では 30~35 kcal/kg、糖質/エネルギー比 55%、脂質/エネルギー比 25% を目安とすることが勧められる<sup>6)</sup>。

#### ● NASH 肝硬変に対する栄養管理

NASH の 5~20% の症例が 10 年で肝硬変に進行すると考えられている。NASH は自覚症状がなく、肝疾患にともなう症状の出現後に診断された場合は、すでに肝硬変に進展している症例も少なくない。また、原因不明の肝硬変には burned-out NASH (memo 参照) が多く含まれている可能性がある。NAFLD を含む慢性肝疾患のなかで肝硬変を疑う所見としては、AST/ALT 1 以上、血小板数低値、ヒアルロン酸高値などである<sup>11)</sup>。

食事摂取が十分で、血中アンモニアが正常範囲内であっても、低アルブミン血症 (3.5 g/dl 以下) や BTR 低値 (4.0 以下) を示す非代償性肝硬変症例には、BCAA (分岐鎖アミノ酸) 顆粒製剤を投与する。1 日あたりの総エネルギーは 30~35 kcal/kg 必要であるが、耐糖能異常がある場合は標準体重あたり 30 kcal/kg を目安とする。1 日

表5 慢性肝疾患に対する栄養治療（肝疾患ガイドライン-ESPEN）

臨床状態	非たんぱく性エネルギー (kcal/kg/日)	たんぱく質 /kg/日
非代償性肝硬変	25~35	1.0~1.2
栄養障害あり	35~40	1.5
合併症		一時的に0.5, その後1.0~1.5
脳症 (I~II)	25~35	たんぱく不耐症であれば, 植物たんぱく質やBCAAを補充
脳症 (III~IV)	25~35	0.5~1.2 BCAA 輸液製剤投与

原則的には経口または経腸栄養を優先すべきである。経静脈栄養は、経腸栄養が不可能か実際的でない場合に限って用いられるべきである。経静脈栄養ではエネルギー量は、グルコースと脂肪で供給され、非窒素カロリーの35~50%を脂肪で補う。窒素は特別の場合を除いて、通常のアミノ酸輸液剤を用いるべきである。上記計算は理想体重を用いる。

(文献13より引用改変)

あたりのたんぱく質は1.2~1.3 g/kg、脂肪35 g(脂肪エネルギー比25%)、食塩5~7 gを基本とする。不足の栄養素はBCAAを高含有する肝不全経腸栄養剤で補う。硬変肝では食後のグリコーゲン貯蔵量が十分でなく、とくに夕食から翌朝までのエネルギー供給が十分でないため、200 kcal程度の夜食(夕食からの振り替え)やBCAA製剤の就寝前投与(経腸栄養剤1包)が勧められている<sup>12)</sup>。BCAA製剤は血清アルブミン値を増加させる効果もある。欧州静脈経腸栄養学会(ESPEN)における慢性肝疾患に対する栄養治療によれば(表5)、非代償性肝硬変における1日あたりのたんぱく質は1.0~1.2 g/kgを基本とし、栄養障害や肝性脳症の程度によりたんぱく質量は変更する。肝性脳症の予防には、高たんぱく質食を避け、便秘異常、消化管出血、利尿薬による急速な腹水の除去などに注意し、血中アンモニア濃度の増加が認められる例や肝性脳症が疑われる例では、低たんぱく食(40 g/日)以下とする。腹水をとも

なう場合は、安静、塩分制限、薬物療法を行う。塩分制限は2~5 g/日とするが、きびしい塩分制限による食欲や栄養状態の低下には注意が必要である。血清アルブミンが2.5 g/dl以下の場合には、血清膠質浸透圧を上げるためにアルブミン製剤の静脈投与も考慮される<sup>12)</sup>。

#### ●小児におけるNASH

近年の小児肥満の増加がNAFLDを増加させる要因となり、小児期においてもNAFLDはまれな疾患ではなくなっている。診断の際、すべての小児例で肝生検を行うことは困難であり、生化学検査でALT、AST上昇や超音波検査所見による脂肪肝の存在と、その他の肝疾患の除外によりNAFLDと臨床診断されることが多い。ALTやASTを指標とすると、わが国の肥満小児のうち12~35%にこれらの異常を認めるといわれている。また、小児期にすでに肝線維化の進んだNASH症例も存在することから、小児期

## Memo burned-out NASH

burned-out NASHとは、NASHによる肝硬変の肝組織所見において、NASHの経過中に特徴的な脂肪沈着や炎症細胞浸潤などの所見が消失してくる病態をいう。原因不明の肝硬変では、ウイルス性など他の原因による肝硬変に比較して、肥満や糖尿病の合併頻度が有意に高いこと、そして原因不明の肝硬変で肝移植した症例では、移植後、脂肪肝やNASHの発症率が高いことから、原因不明の肝硬変ではburned-outしたNASHが多く含まれていると考えられている。

(文献10より引用改変)

NASHに対しても積極的な治療が必要である。

成人と同様に、小児期のNAFLDは肥満とくに内臓肥満が関与していることが多く、肥満対策としての栄養療法や運動療法はとくに重要である。しかし、小児本人の病識がないことが多く、周囲家族の協力が必要であり、食事制限が必要であるものの、必要な栄養素は摂取する必要があることなどの理由で、実際の治療は容易でなく、治療が有効な例は50%前後といわれている。成人同様、ウルソデオキシコール酸、ビタミンE、Cなどの抗酸化剤などの薬物療法の併用も行われることがある<sup>14)</sup>。

### ●術後NASH

小腸広範囲切除術による消化吸収障害を主体とする短腸症候群は、吸収障害による低栄養状態、微量元素（亜鉛、セレンなど）やビタミン吸収障害による抗酸化物質の低下に加え、小腸細菌叢異常、消化管ホルモン異常などがNAFLD/NASHの発症に関与する。また、膵疾患に対しては膵全摘、膵頭十二指腸切除などが行われるが、膵疾患では、術前よりすでに糖尿病などの代謝異常をともなっていることが多い。さらに、膵内分泌および外分泌低下による糖、蛋白、脂質代謝障害もNAFLD/NASHの病態に関与する。このように、肥満に伴うNAFLDとは異なり、消化器外科手術後の低栄養や代謝異常でもNAFLD/NASHを呈することがあり、術後の中心静脈栄養、TPN (total parenteral nutrition) の長期投与もNAFLD/NASHの誘引となるため、術後のNAFLD/NASHの病態はより複雑であり、病態に応じた対応が必要である<sup>15)</sup>。

### おわりに

NAFLD/NASHの治療の基本はメタボリックシンドロームの基盤となる病態の改善であり、肥

満、糖尿病、脂質代謝異常、高血圧の是正を中心とした栄養療法、運動療法がきわめて重要である。また、NAFLD/NASHの病態は複雑であり、個々の症例の病態に応じた対応が必要である。最近では、職種の壁を越え、栄養サポートを実施する多職種の集団である栄養サポートチーム (NST: Nutrition Support Team) の重要性が認識されてきており、NASHにおいても、今後その役割が期待される。

### 文献

- 1) Hashimoto E, et al. The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2005; 33: 72-6.
- 2) Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *New Engl J Med* 2002; 346: 1221-31.
- 3) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. *日本内科学会誌* 2005; 94: 794-809.
- 4) 鈴木孝知, ほか. 脂肪肝. In: 肝と栄養の会: 実践肝疾患の栄養療法~疾患別の治療~: 南江堂; 2006. p14-23.
- 5) Dixon JB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology* 2004; 39: 1647-1654.
- 6) 松浦文三, 恩地森一. 食事療法. In: 西原利治, 編. NASH診療のbest approach: 中外医学社; 2008. p249-252.
- 7) Toshimitsu K, et al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23: 46-52.
- 8) Huang MA, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2007; 100: 1072-81.
- 9) Okita M, et al. Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver. *Nutrition* 2001; 17: 542-7.
- 10) 日本肝臓学会編. NASH肝硬変. NASH・NAFLDの診療ガイド: 文光堂; 2008. p26-28.
- 11) 日本肝臓学会編. NAFLDの血液検査所見. NASH・NAFLDの診療ガイド: 文光堂; 2006. p30-33.
- 12) 日本肝臓学会編. 非代償性肝硬変の管理. 慢性肝炎の治療ガイド2008: 文光堂; 2008. p48-61.
- 13) Plauth M, et al. ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. *Clin Nutr* 1997; 16: 43-55.
- 14) 大関武彦. 小児とNAFLD. In: 西原利治, 編. NAFLDのすべて. 別冊医学のあゆみ: 医歯薬出版; 2006. p32-37.
- 15) 田中真二, 有井滋樹. 術後NAFLD/NASH. In: 西原利治, 編. NASH診療のbest approach: 中外医学社; 2008. P110-114.

# 消化器の臨床

*Clinics in Gastroenterology*

別 刷

● Vol.12 No.3 2009 (2009年6・7月号) ●

ヴァン メディカル

# Grand Rounds

## 消化器疾患患者における生活習慣病 —その対策と治療

宇都浩文\*<sup>1)</sup>・瀬戸山 仁\*・坪内博仁\*<sup>2)</sup>

### Summary

生活習慣の欧米化に伴い肥満、特に内臓脂肪型肥満が増加し、内臓脂肪蓄積を基盤とするメタボリックシンドロームも増加している。メタボリックシンドロームは高血圧、糖尿病や脂質代謝異常などの生活習慣病を併せ持つ病態であり、動脈硬化性疾患だけでなく、消化器疾患の発症や病態の進展とも関連することが指摘されている。特に、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)をはじめとする慢性肝疾患、胃食道逆流症、胆石症、急性膵炎、さらに肝癌、食道癌、大腸癌などの消化器癌と肥満や生活習慣病が関連するというエビデンスが集積されてきている。

### Key Words

消化器疾患／生活習慣病／肥満／メタボリックシンドローム／インスリン抵抗性

### はじめに

「生活習慣病」(Life-style related diseases)とは、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒などの生活習慣が、その発症もしくは進行に関連する疾患群」であり、生活習慣病を複数併せ持つ状態をメタボリックシンドロームと呼ぶ。食生活の欧米化やライフスタイルの変化に伴い、近年日本でも肥満者が増加しており、肥満に伴う生活習慣病が増加していることから、消化器疾患に罹患した患者でも

生活習慣病を合併する頻度は高くなる可能性がある。また消化器疾患において、肥満や糖尿病などの生活習慣病が発癌などの病態に促進的に作用することも報告されており、消化器疾患に合併する生活習慣病は重要な問題である<sup>1,2)</sup>。本稿では、生活習慣病と関連する可能性が報告されている消化器疾患について最近の知見を紹介するとともに、その対策と治療について概説する。

\* 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学 1) 講師, 2) 教授



表1 日本の8学会合同の診断基準準備委員会によるメタボリックシンドロームの診断基準

腹腔内脂肪蓄積 (内臓脂肪面積 男女とも $\geq 100 \text{ cm}^2$ に相当)	
●ウエスト周囲径	男性 $\geq 85 \text{ cm}$ 女性 $\geq 90 \text{ cm}$
上記に加え, 以下のうち2項目以上	
1) 高トリグリセライド血症	$\geq 150 \text{ mg/dL}$
かつ/または	
低HDLコレステロール血症	$< 40 \text{ mg/dL}$
2) 収縮期血圧	$\geq 130 \text{ mm/Hg}$
かつ/または	
拡張期血圧	$\geq 85 \text{ mm/Hg}$
3) 空腹時高血糖	$\geq 110 \text{ mg/dL}$
●CTスキャンなどで内臓脂肪量測定を行うことが望ましい	
●ウエスト径は立位, 軽呼吸時, 臍レベルで測定する。脂肪蓄積が著明で, 臍が下方に変異している場合は肋骨下縁と前腸骨きよくの midpoint の高さで測定する	
●メタボリックシンドロームと診断された場合, 糖負荷試験が薦められるが診断には必須ではない	
●高TG血症, 低HDL-C血症, 高血圧, 糖尿病に対する薬物療法を受けている場合は, それぞれの項目に含める	

(文献3より引用)

## 生活習慣病と肥満, メタボリックシンドロームの概念

癌, 心疾患, 脳血管障害は日本人の3大死因であり, 従来「成人病」と呼ばれ, 加齢に伴う現象と考えられていた。しかし1990年代後半, 肥満, 2型糖尿病, 高血圧, 脂質代謝異常症などの生活習慣と深く関連する疾患が成人病の発症や進行に関与することが認められるようになり, 「生活習慣病」という疾患概念が導入された。

メタボリックシンドロームとは, 肥満, インスリン抵抗性, 高血圧, 高中性脂肪血症などの生活習慣病を複数併せ持つ状態であり, 複数のリスクが集積し, 心血管疾患の危険性の高い病態である。現在では肥満, 特に内臓脂肪蓄積がインスリン抵抗性, アディポサイトカインの分泌異常を介して, 脂質代謝異常・高血圧・耐糖能異常を引き起こし, 動脈硬化を進展させ, 心血管イベントのリスクを

高めると考えられている。2005年4月に発表された本邦におけるメタボリックシンドローム診断基準は(表1), 内臓脂肪蓄積が基盤となる病態であり, 内臓脂肪面積 $\geq 100 \text{ cm}^2$ に相当するウエスト周囲径を男性で85 cm以上, 女性で90 cm以上とした<sup>3)</sup>。また, 肥満の基準は, わが国では日本肥満学会から報告されているBMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 以上が広く受け入れられている<sup>4)</sup>。これは, わが国ではBMI  $22 \text{ kg/m}^2$ で有病率が最小となること, BMI  $25 \text{ kg/m}^2$ 以上となると糖尿病や高血圧, 脂質代謝異常症の発症が増加することが根拠となっている。

## 肥満およびメタボリックシンドロームの頻度

平成18年の日本の国民栄養調査によれば, 男性の29.7%, 女性の21.4%がBMIが25以上の肥満者である。これは20年前(昭和61年)の頻度(男性19.4%, 女性20.8%)と比較

して、男性では明らかに増加している。また平成18年調査の20歳以上では、メタボリックシンドロームが強く疑われる者の比率は男性21.2%、女性10.5%である。

2006年3月～2007年8月の18ヵ月間に我々の施設（消化器内科）に新規に入院した患者292名（男性162名、女性130名、平均年齢61.6歳）のうち、男性25.9%、女性26.1%がBMI $\geq$ 25の肥満を呈し、メタボリックシンドロームの該当者は男性20.7%、女性4.5%であった。国民全体の頻度と比較し、消化器疾患患者に占める肥満の割合は差がなく、メタボリックシンドロームの比率も男性では差がなかった。一方、対象を肝疾患患者108名（男性64名、女性44名、平均年齢61.7歳）に限定すると、BMI $\geq$ 25の肥満患者は男性34.4%、女性29.5%、メタボリックシンドロームは男性24.5%、女性10.8%であり、消化器疾患患者のなかでは肝疾患患者が肥満やメタボリックシンドロームの合併率が高いことが示唆された。以上のことから、消化器疾患患者のなかでも特に肝疾患患者の治療に際しては肥満対策、生活習慣病対策を考慮すべきと考えられた。

## 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)

米国の約8,000人のデータでは肥満、インスリン抵抗性の存在、メタボリックシンドロームの存在はいずれもALT上昇のリスクとなる。また、肥満者には高率に脂肪肝を合併することが知られており、BMI25～30の対象者の脂肪肝の頻度は50%、BMI $\geq$ 30で75%と高度の肥満者ほど脂肪肝の罹患頻度が高い<sup>5)</sup>。また、体脂肪率の増加は日本人男性の脂肪肝の増加と密接に関連する<sup>6)</sup>。

非飲酒者もしくはエタノール換算で20 g/

日を超えないアルコール飲酒者で、ウイルスや自己免疫などの病因があるものを除外した脂肪肝を非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) と総称する。従来、脂肪肝は可逆性の良性疾患と考えられてきたが、1980年代より脂肪肝のなかに炎症や線維化を伴い、肝硬変や肝癌に至る可能性のある病態が存在することが明らかとなり、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis : NASH) として注目されるようになった。一方、肝に炎症や線維化を伴わないものは非アルコール性脂肪肝 (NAFL) または単純性脂肪肝 (simple steatosis : SS) と呼ぶ。NAFLD、特にSSの多くは病態が進展せずに経過するが、一部がNASHとなり、肝硬変を経て肝癌に至ることも知られるようになった (図1)<sup>7)</sup>。

Dayら<sup>8)</sup>は、“first hit”によりNAFLDが、“second hit”によりNASHが進行していくという“two-hit theory”説を提唱した (図1)。遺伝、肥満、脂質代謝異常症、糖尿病などが原因 (first hit) で正常肝が脂肪肝となり、そこにインスリン抵抗性、酸化ストレス、TNF- $\alpha$ などのサイトカインなどが原因 (second hit) となってNASHに進行するという説である。First hitとsecond hitの要因は明確に分かれるものではないが、生活習慣病はfirst hitもしくはsecond hitに関連する要因であり、その治療はNAFLD/NASHの治療に有用であると考えられる (表2)。

NAFLDの病態進展には内臓脂肪が分泌するレプチン、アディポネクチンなどのアディポカイン、過剰な脂肪酸の酸化に伴って生じる酸化ストレス、などが重要な因子であり、肝内に炎症および線維化を惹起する。また、TNF- $\alpha$ はマクロファージなどの免疫細胞が産生する炎症性サイトカインであるが、肝炎発症やアポトーシスを介した肝線維化に関与

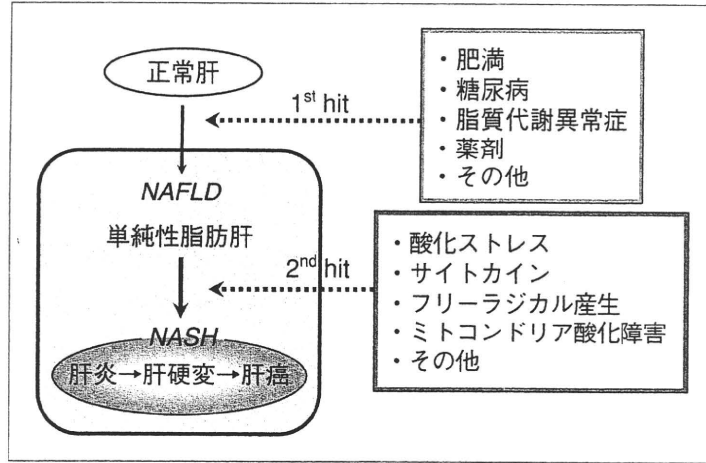


図1 NASHの発生機序—Two hit theory—

表2 生活習慣病としての非アルコール性脂肪性肝疾患の病態と効果が期待できる治療

病態	治療	病態	治療
<肥満>	1) 食事療法 ・食事指導 (25 Cal/標準体重) 2) 運動療法 ・歩行もしくはジョギング 3) 外科的処置 ・腹腔鏡下胃バンディング	<脂質代謝異常症>	1) 脂質代謝異常症治療薬 (1) フィブラート系薬剤 ・ベザフィブラート (2) HMG-CoA還元酵素阻害薬 ・プラバスタチン ・アトルバスタチン (3) その他 ・プロブコール
<インスリン抵抗性, 糖尿病>	1) インスリン抵抗性改善薬 ・チアゾリジン誘導体 (ピオグリタゾン) 2) ビグアナイド剤 ・メトホルミン 3) その他 ・ナテグリニド	<高血圧>	1) 降圧剤 (1) アンジオテンシンII受容体拮抗薬 ・ロサルタン (2) アンジオテンシン転換酵素阻害薬 ・エナラプリル
		<酸化ストレス>	1) 抗酸化剤 2) 瀉血療法

する。レプチンは主に脂肪細胞より分泌され摂食抑制作用を有するが、肥満者では高レプチン血症を呈する。これは視床下部におけるレプチンの作用が抑制されたレプチン抵抗性のある状態にあるためと考えられている。レプチンはTGF-βの産生誘導や肝星細胞の増殖促進作用を介して肝線維化を促進する。アディポネクチンは脂肪組織が特異的に産生・分泌するペプチドホルモンで、インスリン感受性

を増すとともに、肝の炎症や線維化を抑制する。このようなことから、内臓脂肪型肥満に伴う高レプチン血症や低アディポネクチン血症はNASHの発症や病態の進展に寄与すると考えられている。

### C型慢性肝炎

日本では、C型肝炎は慢性肝炎や肝硬変の

主な原因であり、C型慢性肝炎患者の約半数に肝の脂肪化を認め、肥満、糖尿病やインスリン抵抗性は肝脂肪化の原因の一つである。また、C型慢性肝炎患者とインスリン抵抗性との関連を検討したところ、線維化の程度が強くなるほどインスリン抵抗性が増加し<sup>9)</sup>、C型慢性肝炎患者では、インスリン抵抗性はインターフェロン単独療法あるいはリバビリン併用療法の治癒率を悪化させる<sup>10)</sup>。

C型慢性肝炎患者はB型慢性肝炎患者と比較して総コレステロールとアポリポ蛋白の低下を認め、インターフェロン治療によるウイルス排除例では、肝脂肪化とともにこれらの血清学的な脂質異常も改善される。これらのことから、脂質代謝もC型慢性肝炎と密接に関連していると考えられる。また、スタチン剤であるフルバスタチンをインターフェロンに併用すると、インターフェロンによる抗HCV効果が増強される。C型慢性肝炎患者に対するペグインターフェロンとリバビリン併用治療にスタチン剤をさらに併用した臨床研究も進んでおり、その結果が期待されている。

## 胃食道逆流症

胃食道逆流症 (gastroesophageal reflux disease: GERD) は欧米人に多い疾患であったが、日本人も最近増加してきている。Hampelら<sup>11)</sup>は、肥満とGERD、食道腺癌との関連をメタアナリシスで解析し、GERD症状を呈するリスク(オッズ比)はBMI 25~30で1.43、BMI 30以上で1.94であることを報告している。また、北欧の大規模疫学調査では減量が逆流症状の発症リスクを低減することも明らかにされた<sup>12)</sup>。

下部食道括約筋圧の低下、一過性下部食道括約筋弛緩、食道裂孔ヘルニアなどはGERD

の主な原因である。さらに食道や胃運動の異常、唾液腺分泌障害、粘膜防御機構の障害は逆流によって生じる粘膜障害や症状の程度を修飾する。肥満患者では内臓脂肪蓄積によって腹腔内圧および胃内圧が上昇し、下部食道括約筋は弛緩し、胃食道逆流が誘発される。さらに肥満は下部食道括約筋の位置異常を生じ、食道裂孔ヘルニアの形成により逆流防止能は減弱する。

胃内容物が食道内に逆流した場合、早期に食道蠕動運動を起こして逆流物を胃内に排泄する(ボリューム・クリアランス)とともに、唾液を嚥下することによって唾液中の重炭酸イオンが食道粘膜表面の酸性胃液を中和洗浄(ケミカル・クリアランス)して食道粘膜を中性に戻している(食道クリアランス)。しかし、糖尿病患者では自律神経障害のために下部食道括約筋の逆流防止能の低下に加え、消化管の蠕動運動や唾液分泌が低下し、食道クリアランスが低下しGERDが発症しやすくなる<sup>13)</sup>。また、肥満の原因となる高脂肪食によるコレシストキニンの分泌や高血圧治療薬であるカルシウム拮抗薬が下部食道括約筋圧を低下させ、GERDの原因になる可能性も報告されている<sup>14,15)</sup>。

このように、GERDの発症には肥満あるいは生活習慣病が深く関わっており、食生活を基本とした生活習慣の改善が治療の基本である。

## 胆石症

食生活の欧米化と、超音波検査などの画像診断技術の進歩により、本邦の胆石保有率は増加してきている。胆石は肥満、糖尿病や高インスリン血症、そして脂質代謝異常などの代謝異常と関連することから、メタボリックシンドロームの胆嚢に生じる表現型と考えら