

厚生労働省科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業（がん政策研究推進事業））  
分担研究報告書

非アルコール性脂肪肝(NAFLD)を対象とした栄養介入の効果に関する研究

研究分担者 難波 光義  
兵庫医科大学病院 病院長

研究要旨

糖尿病患者におけるがん死因の第一位は肝細胞がんである。近年の抗ウイルス治療の進歩に伴い、ウイルス性肝炎の患者の減少が予想され、かわって代謝異常を背景とした非アルコール性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)は増加の一途をたどっている。特に NAFLD の重症型である非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)は今後の肝硬変・肝がん診療において重要な位置を占めると考えられている。そこで新たな NASH 進展の診断スコアリングである NAFIC score の変動を含め、NAFLD 患者への栄養指導による臨床経過への影響を調査する研究プロトコールを決定した。

共同研究者

西口修平 兵庫医科大学 肝胆膵科 主任教授

A. 研究目的

慢性肝疾患、特に肝硬変患者は多くの栄養状態の問題を抱えている。肝硬変では糖尿病の合併が高率であり、一方で糖尿病患者におけるがん死因の第一位は肝細胞がんである。これらの事実は、慢性肝疾患の合併症としての肝硬変や肝がんに対する栄養学的なアプローチの重要性を示している。

近年の抗ウイルス治療の進歩に伴い、ウイルス性肝炎の患者の減少が予想され、一方で代謝異常を背景とした非アルコール性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)は増加の一途をたどっている。特に NAFLD の重症型である非アルコール性脂肪性肝炎(Non-alcoholic steatohepatitis: NASH)は今後の肝硬変・肝がん診療において重要な位置を占めると考えられている。

NAFLD 患者における最も重要かつ有効な治療

が生活習慣の改善であるため、本検討では栄養指導の介入による臨床経過の評価を行うことを計画した。肥満を伴う 2 型糖尿病症例の食行動に与えるインクレチン薬の効果や腎合併症に対する栄養指導の効果の判定も並行して実施した。

B. 研究方法

主任研究者教室以外に、本研究では兵庫医科大学肝・胆・膵内科と共同で計画の企画を行った。具体的には NAFLD の患者の症例数や、栄養状態評価のための機器や設置場所の利用可能状況を調査した。また栄養介入による効果判定の方法についても検討を行った。

C. 研究結果

外来患者数を勘案して、1 年で 100 例の NAFLD の症例が対象症例としてエントリー可能と推定した。また具体的な研究方法として倫理委員会の承認の下で、以下の内容を企画した。

まず兵庫医科大学で NAFLD と診断された外来患者に診療待ち時間内（約 1 時間程度）で、Subjective Global Assessment（以下 SGA）、生活習慣アンケート、身体計測（Inbody720）、食事摂取量調査（以下 QNA）、血液検査を行う。診察後に研究分担者が本研究の説明を行い介入に同意が得られた症例（介入群）では、診療後に武庫川女子大学栄養サポートステーション（以下 NSS）にて食行動調査票（肥満学会坂田ら）24 時間蓄尿を月に 1 回、栄養指導と運動療法等を半年に 1 回受ける。一方介入同意が得られない症例（非介入群）では月 1 回の血液検査を含む通常診療のみとする。そして患者診療録より、年齢、性別、原疾患、身長、体重、喫煙歴、血圧、血液検査値（AST/ALT ratio, Plt, Glu, HOMA-IR, Alb, フェリチン, TG, Zn, 4 型コラーゲン 7S 等）を抽出して、経過を追跡する。また NAFLD からの NASH 進展の鑑別に有用とされる NAFIC score の点数化を行い、介入群と非介入群とで比較検討を行う。

#### D. 考察

糖尿病や脂質異常症を背景に発症する NAFLD はウイルス性肝炎の患者が少なく、かつ肥満者の多い欧米ではすでに肝硬変や肝がんの基礎疾患として重要な位置を占めている。また我が国においても人間ドック受診者の約 30%が脂肪肝と診断されるように患者数は増加しており、肝がん診療における重要性が今後ますます高まることが確実視されている。このように栄養の過剰を背景とした NASH 肝硬変・肝がんは世界的な健康課題であり、NAFLD から進行性の疾患である NASH への進展の阻止は重要である。

NASH 診断において最も信頼度が高い手法は肝生検であるが、その侵襲性や対象患者数の多さゆえ全例に行うのは非現実的であるため、欧米からは非侵襲的なスコアリングによる診断手法も複数報告されている。しかしながらアジア人種では欧米人に比較して低い BMI の状態からでも NASH を発症するとされており、単純にそれらを日本人の NAFLD 患者に当てはめることはできない。そこで全国 10 施設の共同研究グループ（JSG-NAFLD）から NAFIC score が提案され、NAFIC score 2 点をカットオフ値とすると、約 90%の確率で NASH と正診できることが報告されている。これまで栄養指導の効果判定の評価手法として身体計測や通常の採血項目に加えて NAFIC score の変動に着目した調査の報告はない。したがって本研究は新たな視点からの検討として、将来的な肝硬変や肝がんの診療への寄与も期待できる内容と考えられる。

#### E. 結論

NAFLD 患者への栄養介入の検討とその評価の方法を立案した。肥満を伴う 2 型糖尿病患者の食行動に与えるインクレチン薬の有効性、並びに腎合併症に対する栄養指導の効果も明らかとなった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1). Tokuda, M., et al.: Effects of exenatide on metabolic parameters/control in obese Japanese patients with type 2 diabetes. *Endocrine J.* 61(4) : 365-72 , 2013.
- 2). Shingaki, H., et al.: Efficacy of the continuous nutritional education for the patients with diabetic nephropathy. 10<sup>th</sup>

IDF-WPR Congress. Singapore, Nov.  
20-25,2014.

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし