

肥満と脂肪肝



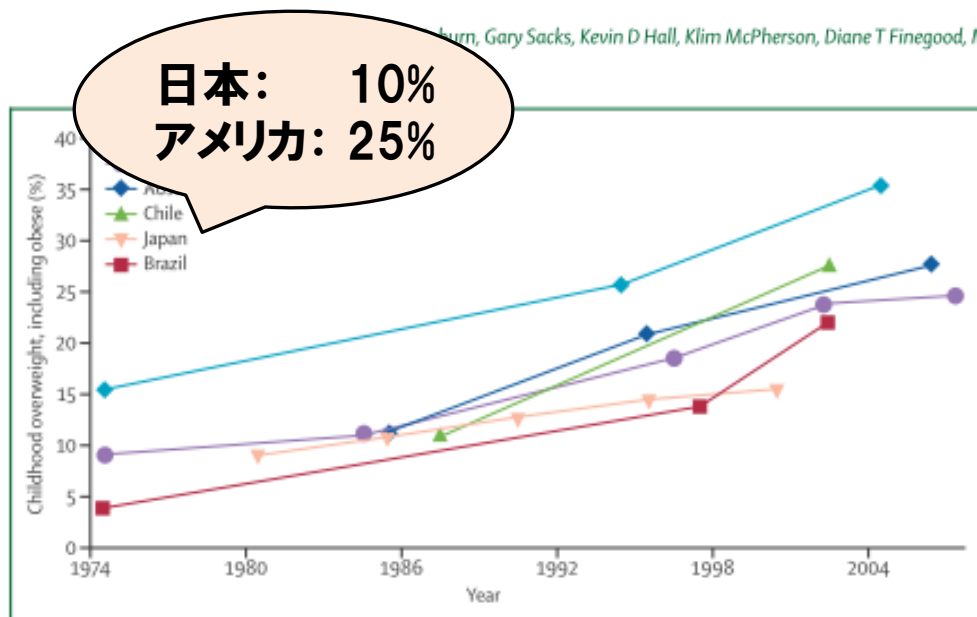
大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆脾病態内科学
藤井英樹

Lancet 2011;378:743.

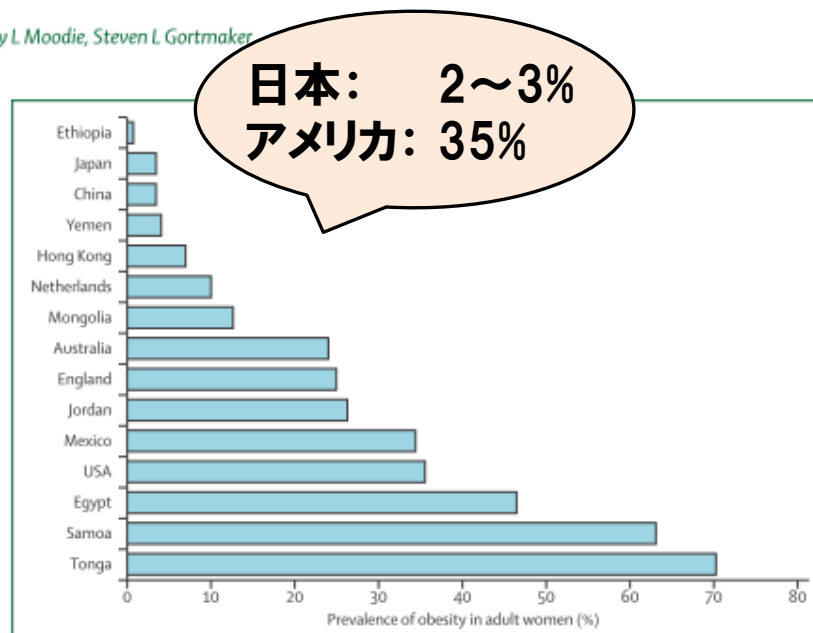
Obesity 1

The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments

Burn, Gary Sacks, Kevin D Hall, Klim McPherson, Diane T Finegood, Marjory L Moodie, Steven L Gortmaker



日本: 10%
アメリカ: 25%

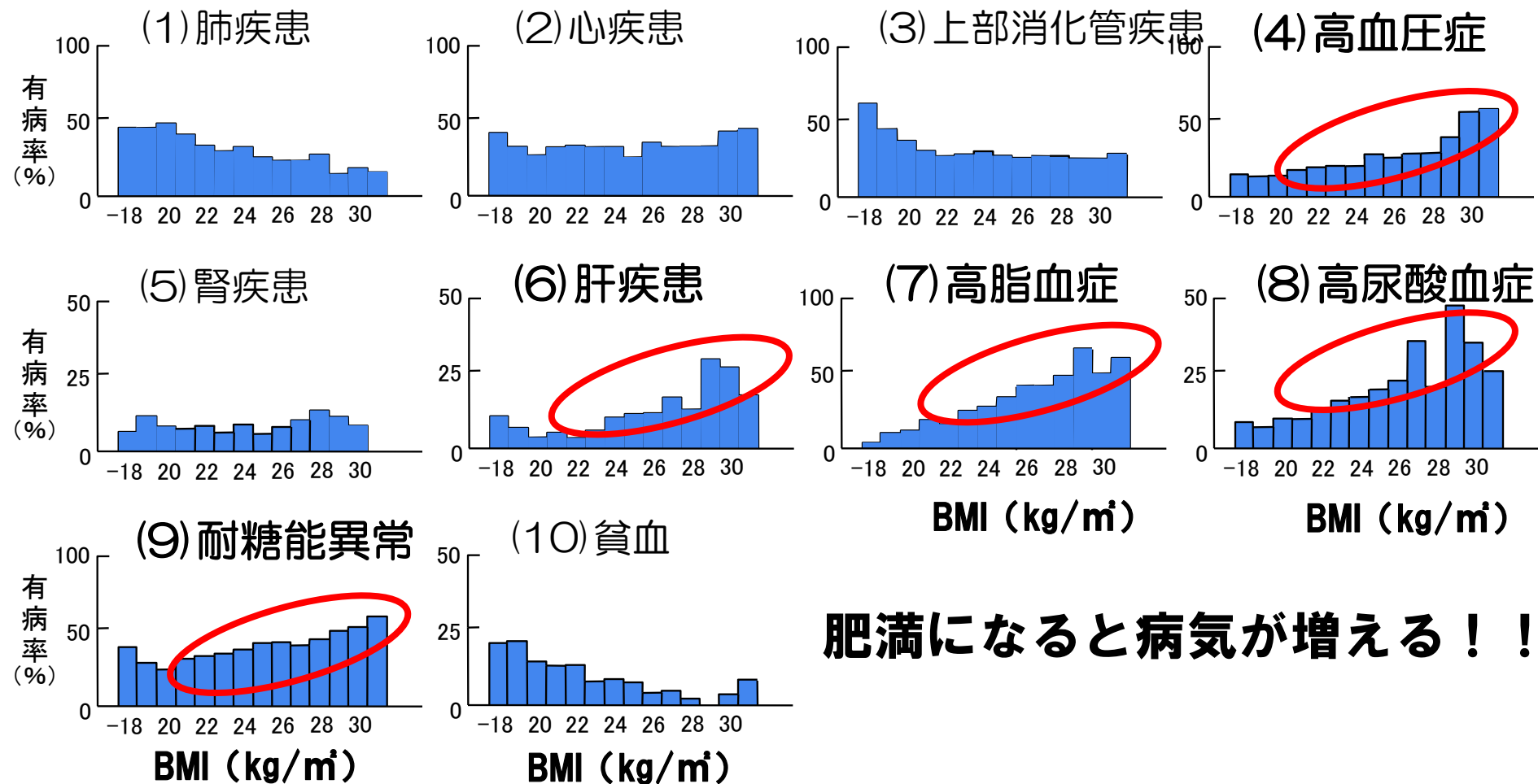


日本: 2~3%
アメリカ: 35%

**BMI>25の人の割合
(子供の肥満の推移)**

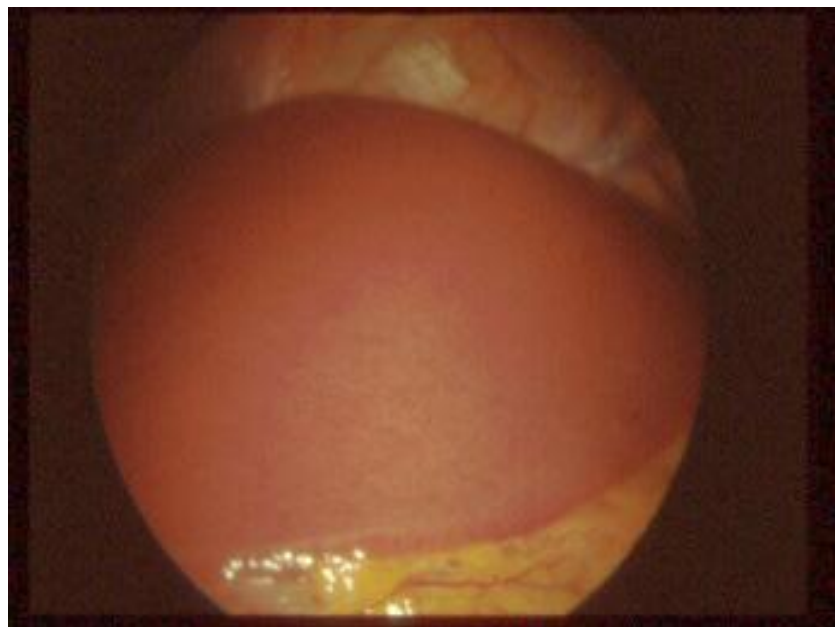
BMI>30の人の割合

日常診療上多くみられる疾患のBMI別有病率

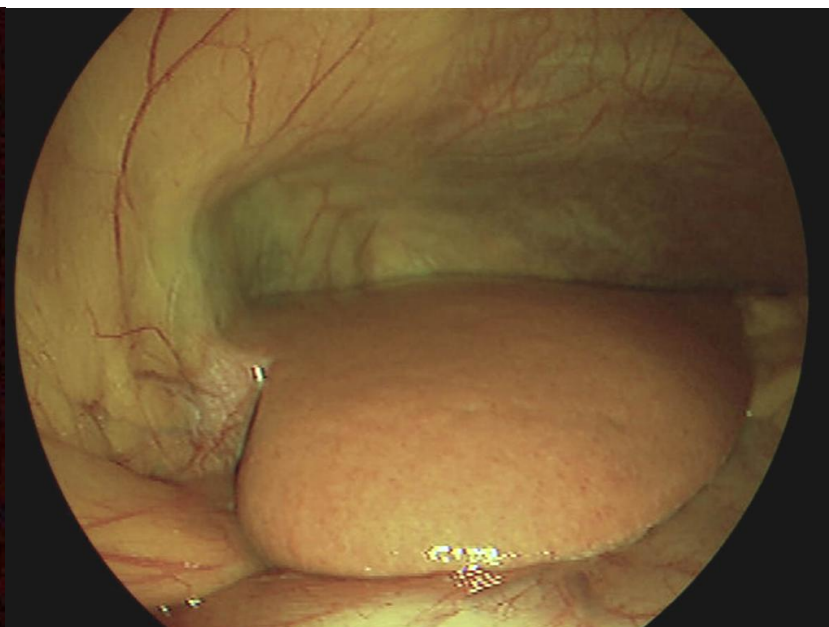


肥満になると病気が増える！！

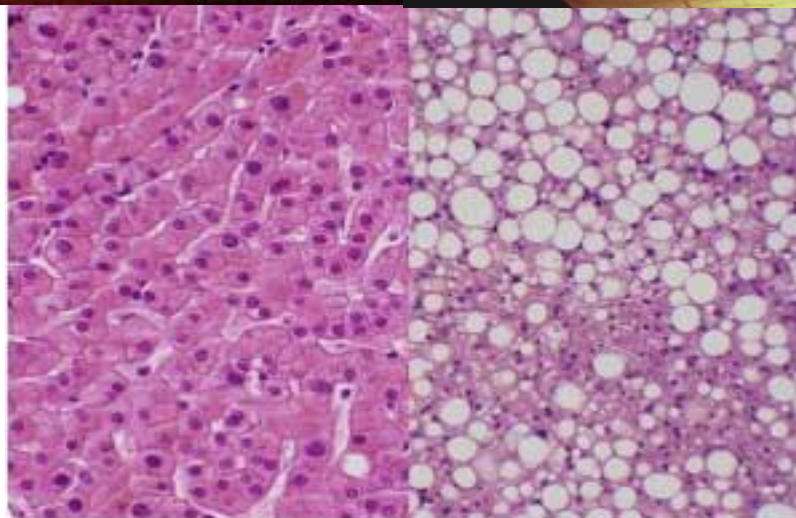
脂肪肝＝肝細胞に中性脂肪が沈着して 肝障害をきたす疾患の総称



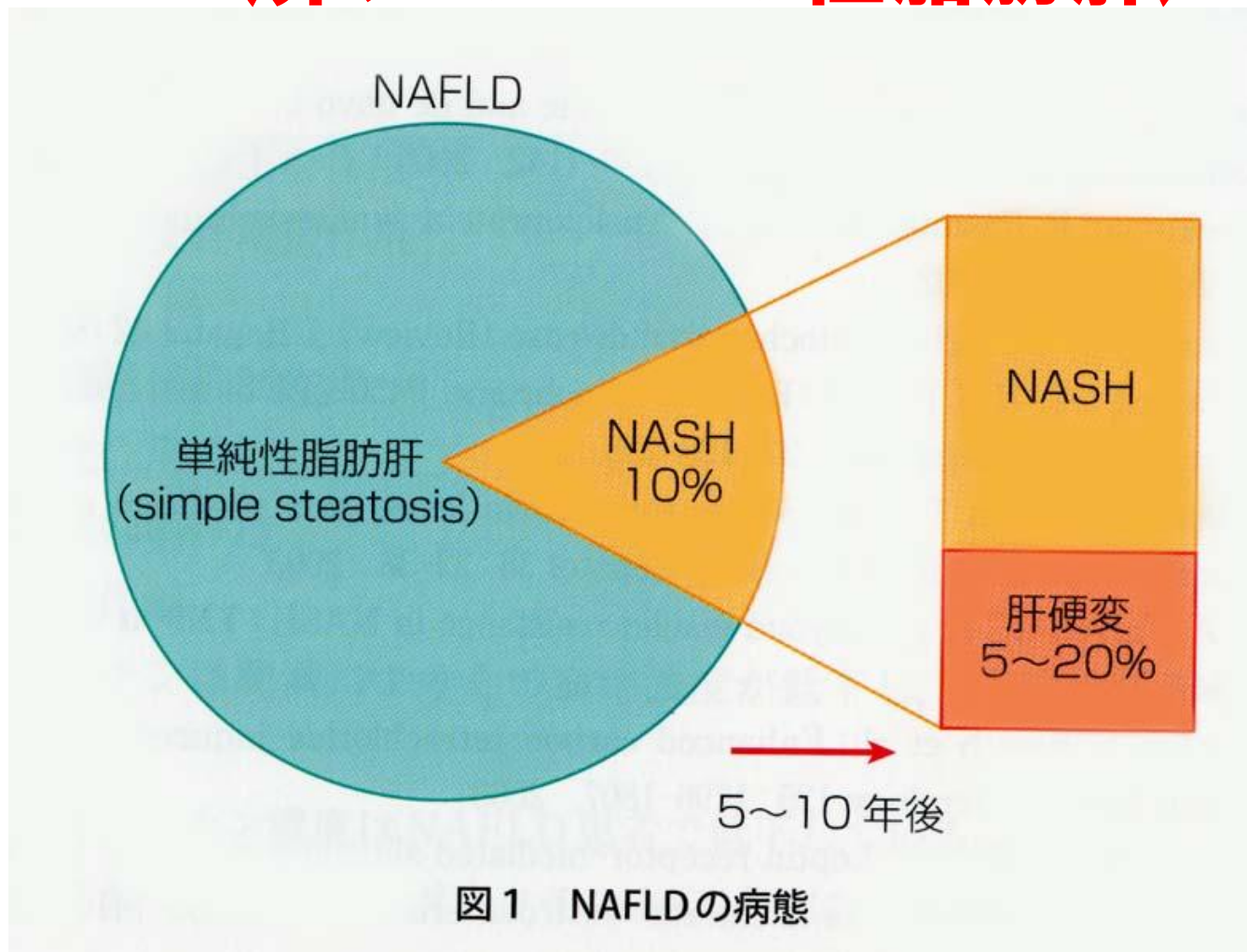
正常肝



脂肪肝



NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease (非アルコール性脂肪肝)



我が国におけるNAFLD症例数

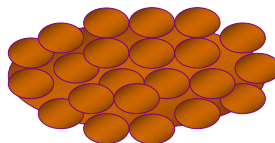
脂肪肝

日本では推定2000万人

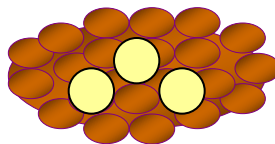
NASH

非アルコール性脂肪性肝炎
同じく推定70~80万人

NASHによる肝硬変



HCCの発症



10年後には
約1~2割が肝硬変

数%に発ガン（推定）

NASH : Non-alcoholic steatohepatitis

(非アルコール性脂肪性肝炎)

歴史: 1980年、Ludwigらが飲酒歴(一)にも関わらず肝組織所見がアルコール性肝炎に類似した症例を報告

診断: (1) 非飲酒者であること
(2) 肝生検による組織像で脂肪性肝炎
(3) 他の原因による肝障害を認めないこと

危険因子: 肥満, 2型糖尿病, 高脂血症, 高血圧など

疫学 ・今日の日本におけるNASH患者は約100万人に達するとの報告もある.

肝生検施行NAFLD症例の臨床データ①

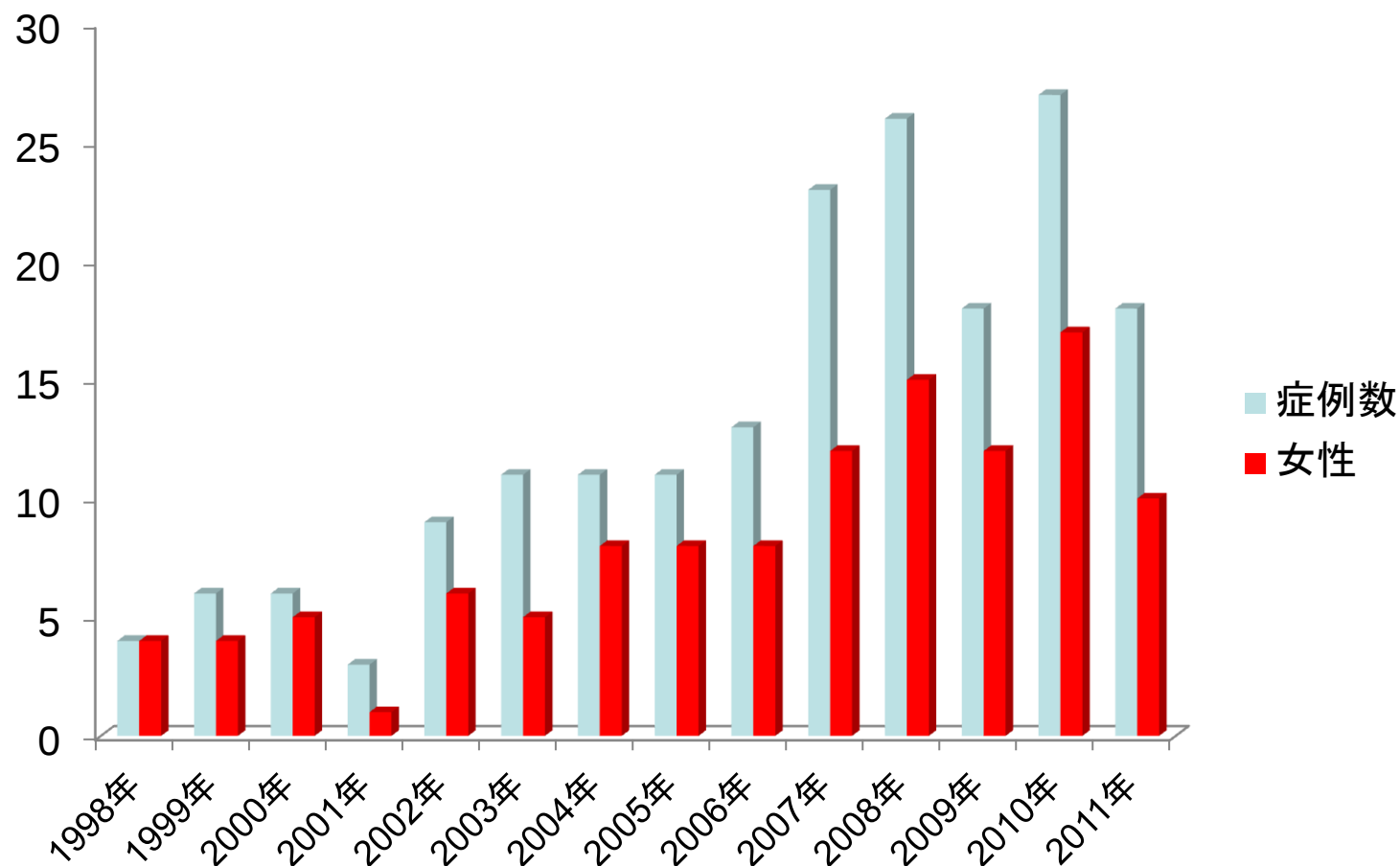
1998/1～2011/9

年齢 (歳) ^a	55.1±13.8
性別 (女/男)	115/ 71
BMI (kg/m²) ^a	26.7± 4.3
糖尿病 ^c	63 (34)
高血圧 ^c	55 (30)
高脂血症 ^c	110 (59)
Platelet (/x10 ⁴ mL) ^a	19.7±7.2
AST (IU/L) ^b	61.5 (18-332)
ALT (IU/L) ^b	90 (19-394)
Stage (0/1/2/3/4)	22/47/43/53/21
NAS (2/3/4/5/6/7/8)	8/26/42/61/32/16/1

a Mean±SD, b median (range), c number (%). BMI, body mass index;

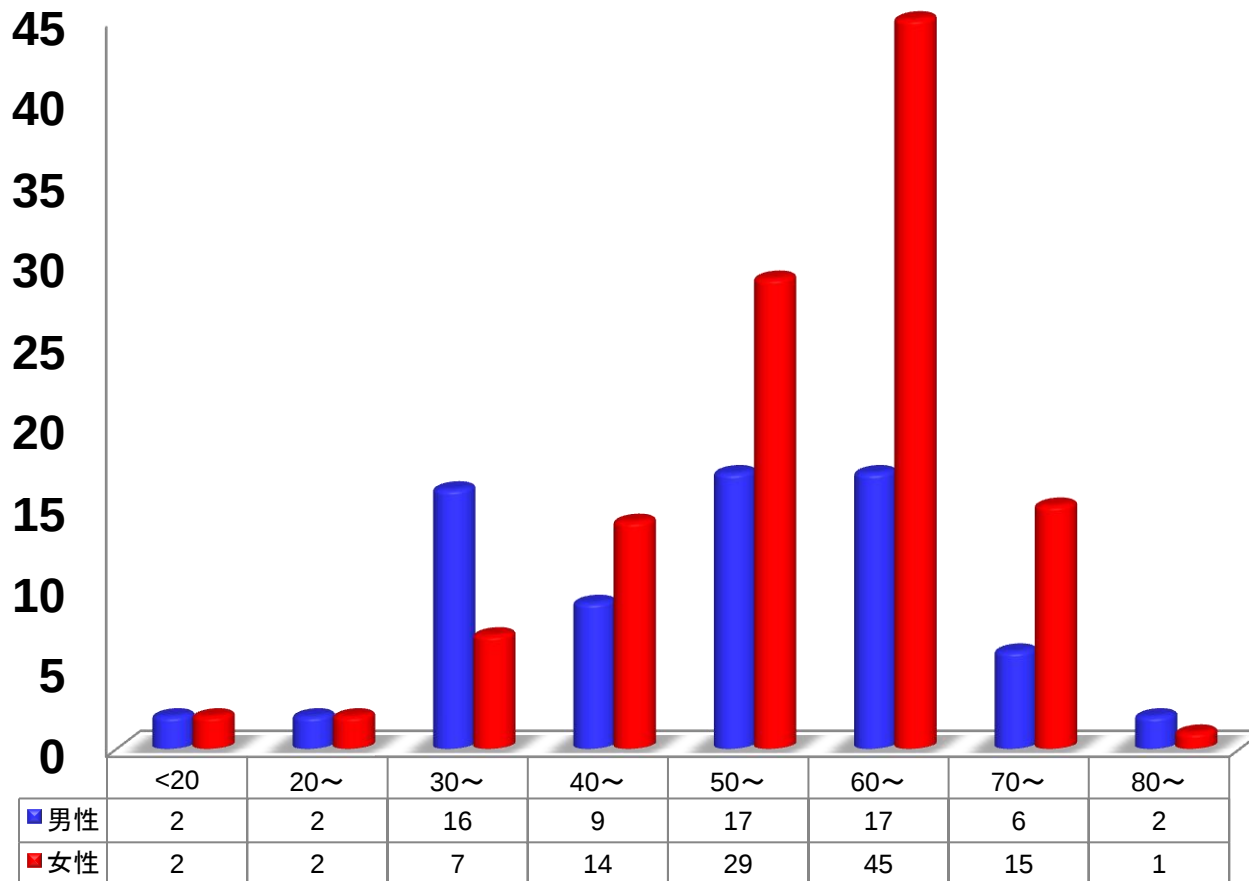
肝生検施行NAFLD症例の臨床データ②

年度別の肝生検数の変遷



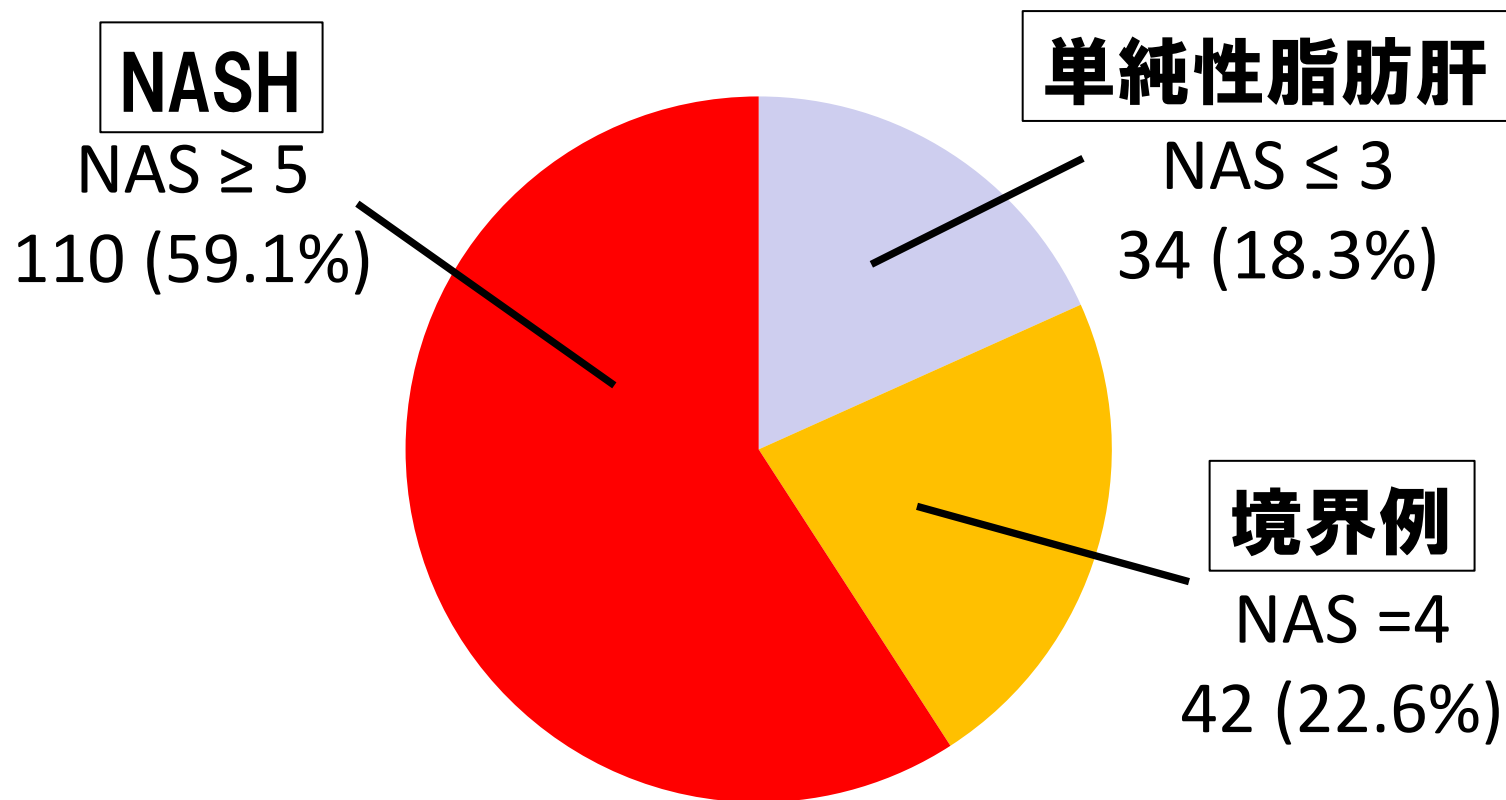
肝生検施行NAFLD症例の臨床データ ③

性・年齢別分布



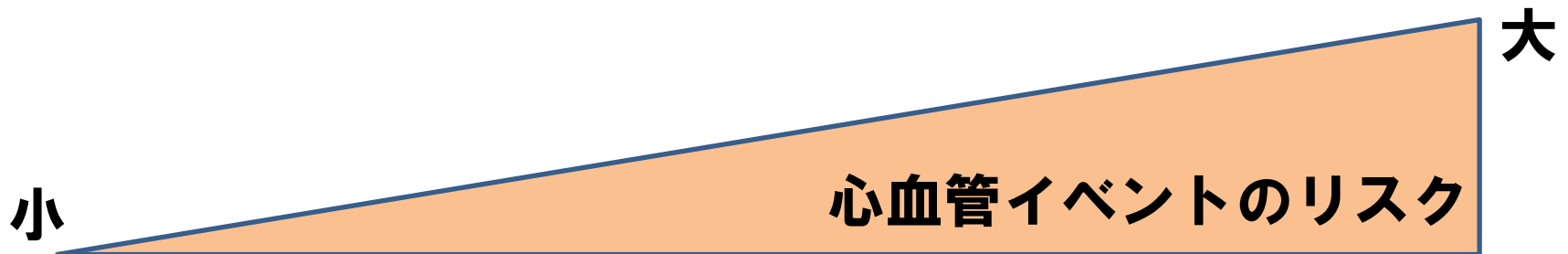
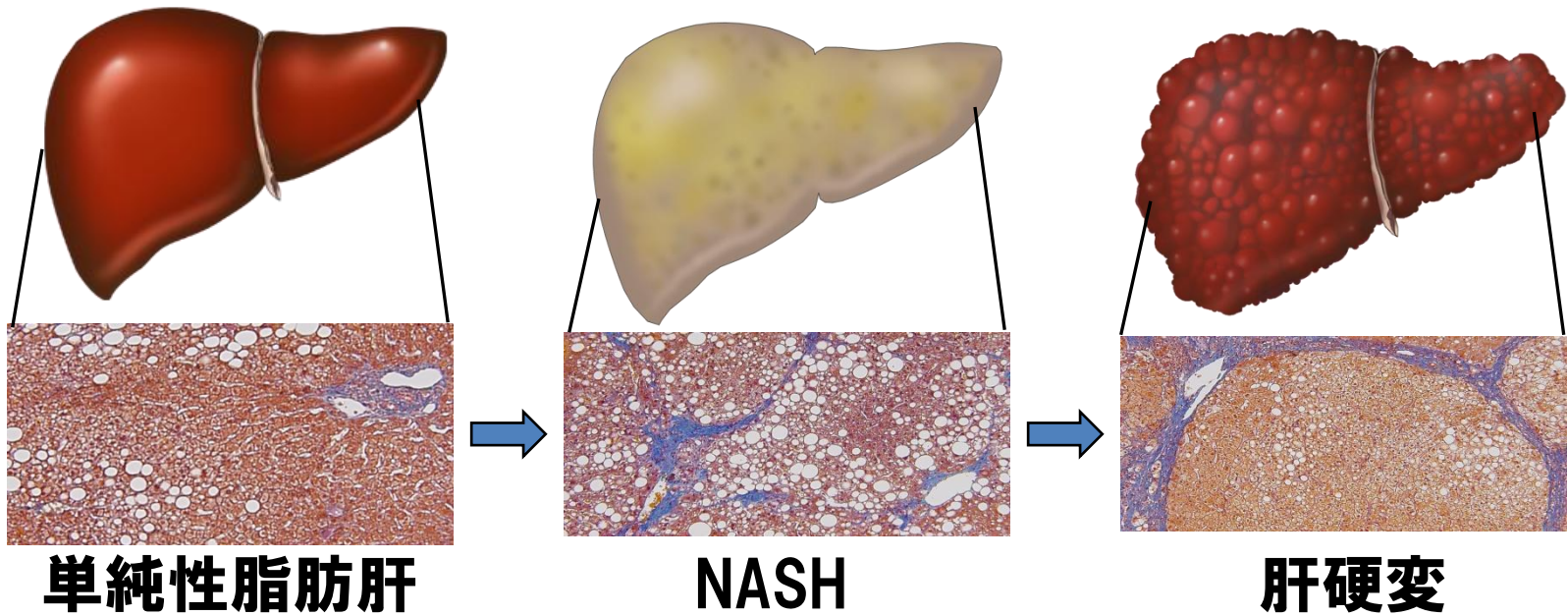
肝生検施行NAFLD症例の臨床データ ④

NASの分布



Risk of Cardiovascular Disease in Patients
with Nonalcoholic Fatty Liver Disease

脂肪肝と心血管イベント（心筋梗塞・狭心症など）の関係



The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study

LEON A. ADAMS,* JAMES F. LYMP,† JENNY ST. SAUVER,§ SCHUYLER O. SANDERSON,||
KEITH D. LINDOR,* ARIEL FELDSTEIN,* and PAUL ANGULO*

*Division of Gastroenterology and Hepatology, †Division of Biostatistics, §Division of Epidemiology, and ||Division of Anatomic Pathology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

Table 2.

死因

	N (%) (N = 53)
Malignancy	15 (28%)
Bowel	5 (9%)
Pancreas	3 (8%)
Breast	2 (4%)
Other	5 (9%)
Ischemic heart disease	13 (25%)
Liver disease	7 (13%)
Liver failure	4 (7%)
Variceal hemorrhage	2 (4%)
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)

心疾患関連死

(狭心症・心筋梗塞)

肝疾患関連死

(肝不全・肝癌・静脈瘤破裂)

対象: Olmsted市在住の**NAFLD患者420名**

期間: **7.6 (4.0) years** (range, 0.1–23.5)

肝生検例: 65例 (F3, F4: 11, 8)

NAFLDのoverall death risk **1.34**

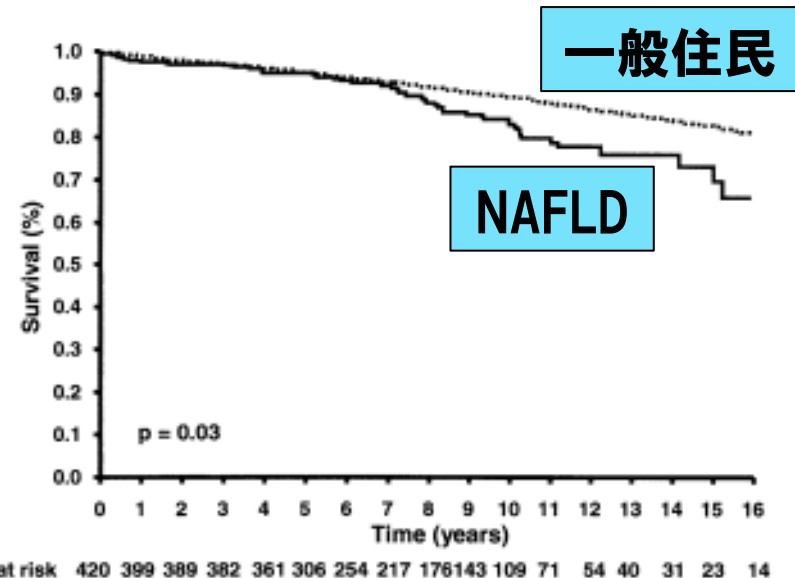
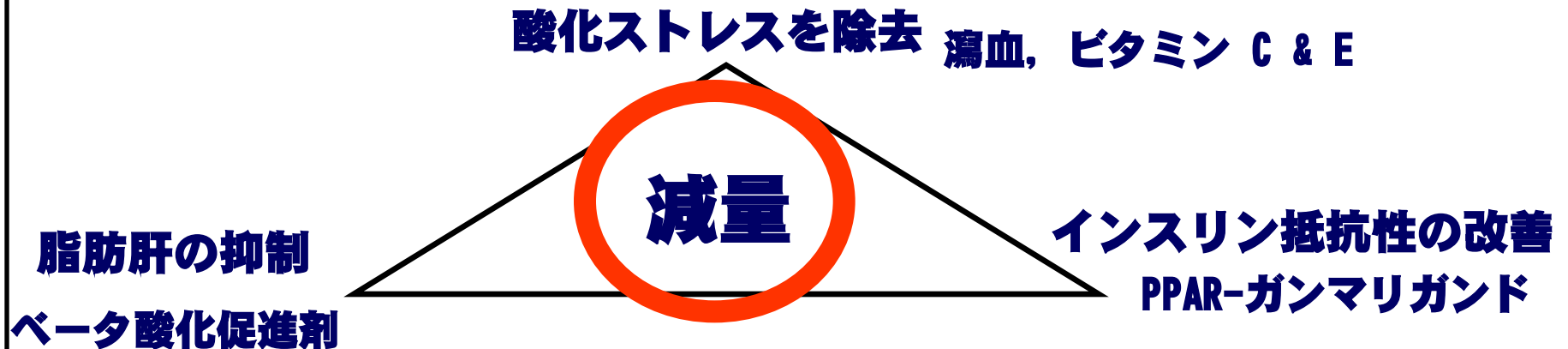


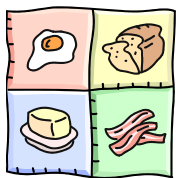
Figure 2. Overall survival of patients diagnosed with NAFLD in Olmsted County, Minnesota, between January 1, 1980 and January 1, 2000. Survival is compared with the general population of Minnesota of the same age and sex.

NASH の治療はどうやってするの？

現在NASHの治療法として確立されたものではありません。しかしながら、NASH発症のメカニズムを考慮した治療戦略が作られつつあります(図)。



具体的には減量(食事療法・運動療法)を中心に脂肪肝・酸化ストレス・インスリン抵抗性を改善する薬物が試されています。また、糖尿病、高血圧、高脂血症を合併している場合はまずその治療を行います。



内臓脂肪を退治する食生活

① 1日3回・バランス良く食べましょう！

② たんぱく質とビタミンは十分に◎

⇒ お魚>お肉で
野菜はげっぷがでるまで
果物は握りこぶし2個(旬の果物200円分)



約600キロカロリー
(脂質10%)



約850キロカロリー
(脂質57%)



OCUm
HEPATOLOGY

運動の種類とその適性

運動療法に適したもの

歩行（平地・早足）
水中歩行
社交ダンス
ラジオ体操
距離（歩く）スキー
太極拳
サイクリング

運動強度に注意すれば 運動療法に適するもの

ジョギング
遠泳
ジャズダンス
エアロビックダンス
卓球
キャッチボール
ゴルフ（ラウンド）
ハイキング
乗馬
スケート
スキューバダイビング
階段昇降

運動療法に適さないもの （リスクのあるもの）

坂道の急ぎ歩き
テニス
バレーボール
バドミントン
ゲートボール
サッカー
ボーリング
バスケットボール
登山
武道
ダンベル体操
筋力トレーニング
縄跳び

膝・腰の故障のリスクが高いwalkingは推奨せず
食後1～2h後のエアロバイク・水中walkingを第1選択

まとめ

- ① 肥満は世界中で増加傾向. 日本も例外ではありません.
- ② 肥満が増えると病気も増える!. その肝臓版が脂肪肝 (NAFLD/NASH).
- ③ 脂肪肝は生活習慣病の一つ. 気長におつきあいを! (定期的な外来, 栄養指導をおすすめします).

防風通聖散

- 防風通聖散の抗肥満機序仮説：防風通聖散を構成する生薬の麻黄に含まれるエフェドリンと，甘草，荊芥，連翹に含まれるホスホジエステラーゼ（PDE）阻害作用による交感神経系活性化作用により体重減少を引き起こす。
- 肥満マウスを用いた抗肥満機序仮説の立証：肥満マウスを用いた実験により，防風通聖散による体重，体脂肪量の減少と褐色脂肪熱産生の活性化は，防風通聖散に含まれる量のエフェドリンとPDE阻害作用をもつ分画の投与によりすべて再現することができた。
- 肥満女性患者への防風通聖散の投与は，偽薬対照群に比べ安静時代謝量を下げることなく**体重および体脂肪量と内臓脂肪量の減少**へ導き，さらにインスリン抵抗性の指標である**HOMA-IRも改善**させた。
- 防風通聖散の副作用は下痢と1%の頻度で肝機能障害が起こった。

黒烏龍茶

黒烏龍茶に含まれる烏龍茶重合ポリフェノールの中に、強いリパーゼ阻害作用を有する複数の活性成分が存在する。これらが脂肪吸収抑制、血清トリグリセライド値の上昇抑制、便中への脂肪排泄促進作用などを有する。

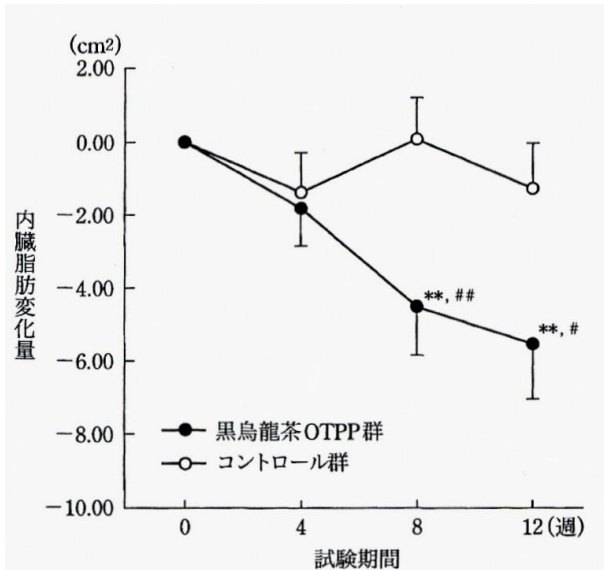


図 1 内臓脂肪変化量の推移

平均値±標準誤差

** $p < 0.01$ 0 w と比較して有意差あり

* $p < 0.05$ コントロール群と比較して有意差あり

$p < 0.01$ コントロール群と比較して有意差あり

表 3 身体計測値の推移

項目	単位	群	変化量			
			0 w	4 w	8 w	12 w
体重	(kg)	黒烏龍茶 OTTP	0	0.12±0.08	-0.02±0.12	-0.20±0.12
		コントロール	0	0.12±0.08	-0.04±0.12	-0.08±0.13
体脂肪率	(%)	黒烏龍茶 OTTP	0	-0.19±0.17	0.21±0.15	-0.11±0.19
		コントロール	0	0.27±0.18	0.29±0.17	0.37±0.21
ウエスト周囲径	(cm)	黒烏龍茶 OTTP	0	-0.13±0.07	-0.19±0.09*	-0.49±0.12**
		コントロール	0	-0.05±0.07	-0.08±0.09	-0.04±0.12
ヒップ周囲径	(cm)	黒烏龍茶 OTTP	0	-0.13±0.07	-0.17±0.09	-0.08±0.12
		コントロール	0	-0.05±0.06	-0.06±0.09	-0.08±0.11
皮下脂肪厚 (腕)	(cm)	黒烏龍茶 OTTP	0	-0.02±0.01	-0.03±0.01*	-0.04±0.01**
		コントロール	0	-0.01±0.01	-0.01±0.01	0.01±0.01
皮下脂肪厚 (背中)	(cm)	黒烏龍茶 OTTP	0	-0.02±0.01	-0.02±0.01	-0.03±0.01*
		コントロール	0	-0.01±0.01	-0.02±0.01	-0.01±0.01

数値は平均値±標準誤差

* $p < 0.05$ 0 w と比較して有意差あり

** $p < 0.01$ 0 w と比較して有意差あり

$p < 0.01$ コントロール群と比較して有意差あり

黒烏龍茶 OTTP 群: 130, コントロール群: 128

最近の話題②

稀ですが、薬剤性肝障害が自己免疫性肝炎を誘導することがあるようです。

薬剤性肝障害からの移行が考えられた 自己免疫性肝炎の報告例

発表年	著者	年齢	性別	薬剤	自己抗体
2001	今西ら	44	女性	漢方薬	抗核抗体
2002	山田ら	24	女性	市販感冒薬	抗核抗体, 抗平滑筋抗体
2003	村松ら	72	男性	抗不整脈薬	抗核抗体, 抗平滑筋抗体
2003	村松ら	67	女性	降圧薬	抗核抗体, 抗平滑筋抗体
2003	宮下ら	74	女性	ウコン	抗核抗体, 抗平滑筋抗体
2005	土屋ら	60	女性	健康食品	抗核抗体
2005	木村ら	50	女性	ウコン茶	抗核抗体
2005	菊池ら	67	男性	健康食品	抗核抗体
2005	松橋ら	50	女性	加味しょう遥散	抗核抗体
2005	国分ら	老年	女性	ウコン	詳細不明
2006	銭谷ら	18	女性	ウコン	抗核抗体
2008	症例1	52	女性	健康食品	抗平滑筋抗体
2008	症例2	38	女性	防風通聖散	抗核抗体

*自己免疫性肝炎、と薬剤もしくは薬剤性肝障害をキーワードに医中誌(1998～2008年)で検索(会議録含む)

最近の話題③

薬剤性肝障害が脂肪肝や脂肪肝炎をおこすことがあります。

タモキシフェン、メトレキセートなどは覚えておいてもよいかも。

Methotrexate

Methotrexate is a folate antagonist that is used for long-term treatment of rheumatoid arthritis, psoriasis and inflammatory bowel disease. The canals of Hering may be the target of methotrexate-related scarring.⁴⁷ The risk of liver toxicity is exacerbated with heavy alcohol use, pre-existing liver disease, daily dosing and high cumulative dose.⁴⁸ Minor elevation in liver enzymes occurs in 20–50% of patients but does not necessarily imply significant toxicity.

The histological features of methotrexate-related toxicity range from minor fatty change, hepatocyte anisonucleosis, mild portal-based inflammation, and focal necrosis to more severe hepatocellular necrosis, fibrosis and cirrhosis (fig 6). Methotrexate may exacerbate or precipitate steatohepatitis in patients with risk factors such as obesity and diabetes. Some patients with high cumulative dose can have steatohepatitis-like histology without other risk factors.⁴⁹

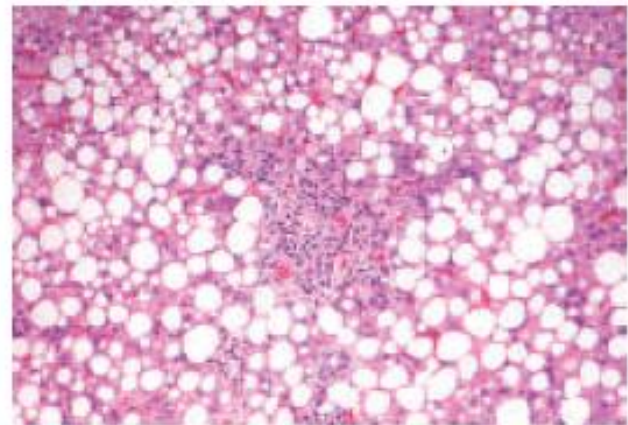


Figure 6 Methotrexate toxicity. Prominent macrovesicular steatosis and periportal fibrosis. H&E, $\times 100$. (Image courtesy of Dr Linda Ferrell, University of California, San Francisco, California, USA.)