

燃やせ！脂肪肝

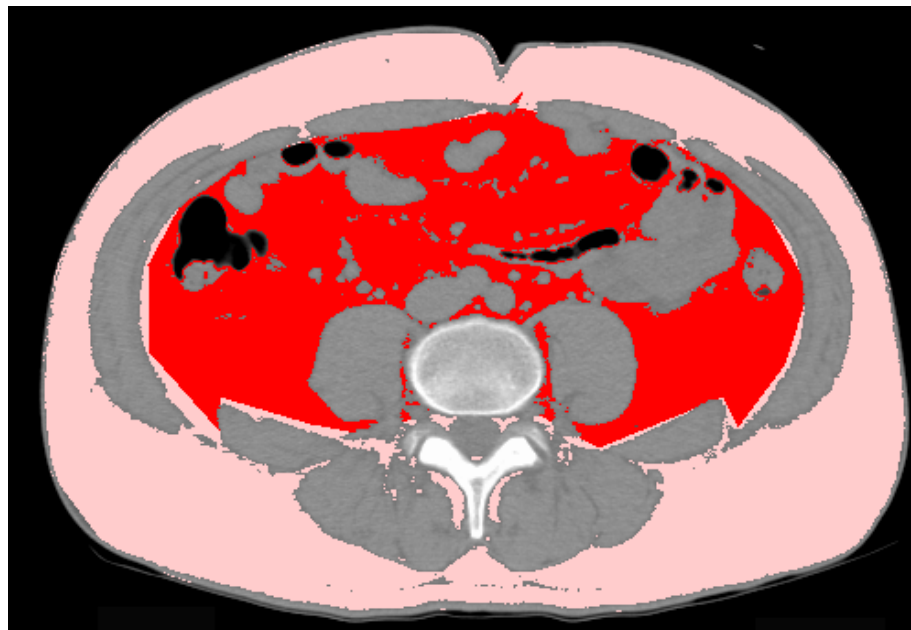


大阪市立大学大学院医学研究科
肝胆膵病態内科学
藤井英樹

脂肪は最大の貯蔵燃料！



脂肪のイメージ (鶏肉です)



皮下脂肪 (ピンク) と内臓脂肪 (赤) に分かれる

- 脂肪の平均総貯蔵量：
成人男性で体重の**15%**、成人女性で体重の**25%**
- 体重の1%の脂肪はほぼ2日分の燃料に相当する
⇒ **脂肪の総量は実に1カ月分以上の燃料に相当する**

くらしナビ 医療&健康 Medical&Health

kenko@mainichi.co.jp

NAVIGATOR

脂肪肝

1000万人以上、今や「国民病」への対応は。

人間ドックなどの検査で、肝臓に脂肪がたまった状態になる脂肪肝との指摘を受けた人も多いのではないだろうか。国内に1000万人以上いるとみられ、新しい「国民病」的な状況だ。放っておけば肝炎や肝硬変、肝がんへ進行する可能性もあるので、早めの対応が必要だ。

引き返せる段階

大阪市住之江区の主婦(4)は6年前、脂肪肝を伴う糖尿病で入院し、医師から塩分やカロリー控えめの食事と、運動を指導された。退院後に買い物などの日常生活を活用してウォーキングに励み、「肝臓から脂肪を取り除く」(主治医)ことに成功した。女性は「普段の生活をコントロールすることで、とても快調な日々を取り戻せた」と話す。主治医は「脂肪肝だけなら、まだ健康な肝臓に引き返せる段階だ」と指摘する。

放置すれば がんへ進行も

「脂肪肝の人は国内に1000万人以上いる」。愛媛大学の松浦文三教授(内分沁学)は、さまざまな疫学調査を挙げて指摘した。「成人の2〜3割に上

るはずだ」ともいう。

肝機能異常の原因は、ウイルス、アルコール、薬剤、免疫異常、そして脂肪肝などに分けられる。血液検査や薬の服用状況などでウイルスなどの要因が否定されれば、脂肪肝が疑われる。肝臓は沈黙の臓器ともいわれ、脂肪肝やその先の進行に気づかない場合も多い。健康診断などのデータを有効活用して早めの把握を心がけたい。大阪市立大の河田則文教授(肝胆臓病態内科学)によると、血液検査で肝機能に関するAST(GOT)やALT(GPT)の値が31以上などの場合は、基準値内でも脂肪肝の可能性があり注意が必要だ。

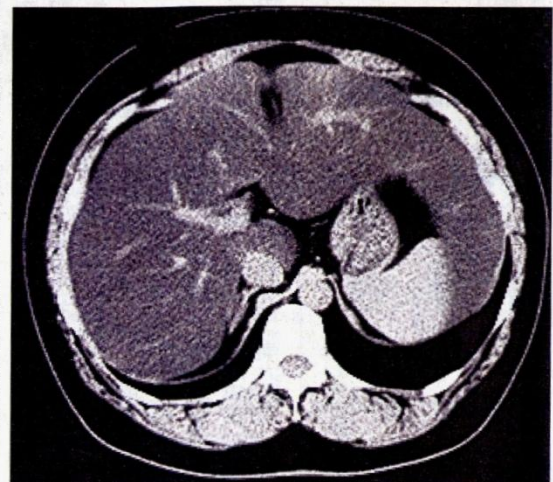
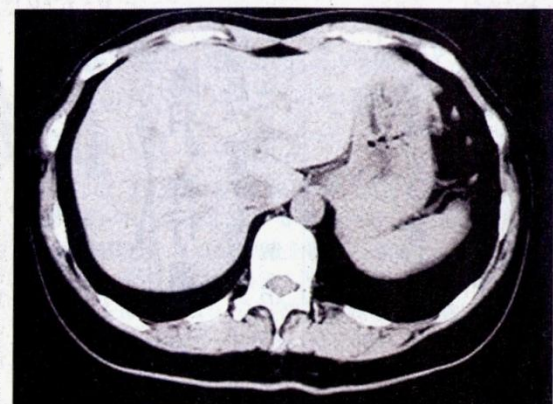
早めの治療が大事

脂肪肝を放置してはいけないのは、肝炎や肝硬変、肝がんなどに進行し、回復不能になる可能性もあるからだ。お酒を飲まない人の脂肪肝のうち、1、2割は「非アルコール性脂肪肝炎(NASH)」という、肝硬変や肝がんへ進行しうる病気の状態にある。NASHはたまった脂肪を肝臓が溶かして排除しようとして炎症が起った状態

酒飲まない人も

脂肪肝は、お酒を飲む人の「アルコール性脂肪肝」と、お酒を飲まない人の「非アルコール性脂肪肝」に分かれる。松浦教授によると、非アルコール性とは

に治療を開始すべきだ」と話す。進行するNASHと通常の脂肪肝の区別は、血液検査である程度可能だが、肝臓の組織検査で判定する場合もある。



河田教授によると、脂肪性肝疾患に関する医療費の見積もりは、全世界で09年は5億だったが、16年には16・5億に急膨張する見込みなのだという。もはや日本での国民病というより、世界的課題と見た方がいいのかもしれない。【江口一】

我が国におけるNAFLD症例数

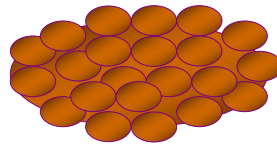
脂肪肝

日本では推定2000万人

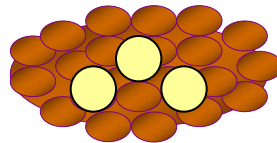
NASH

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

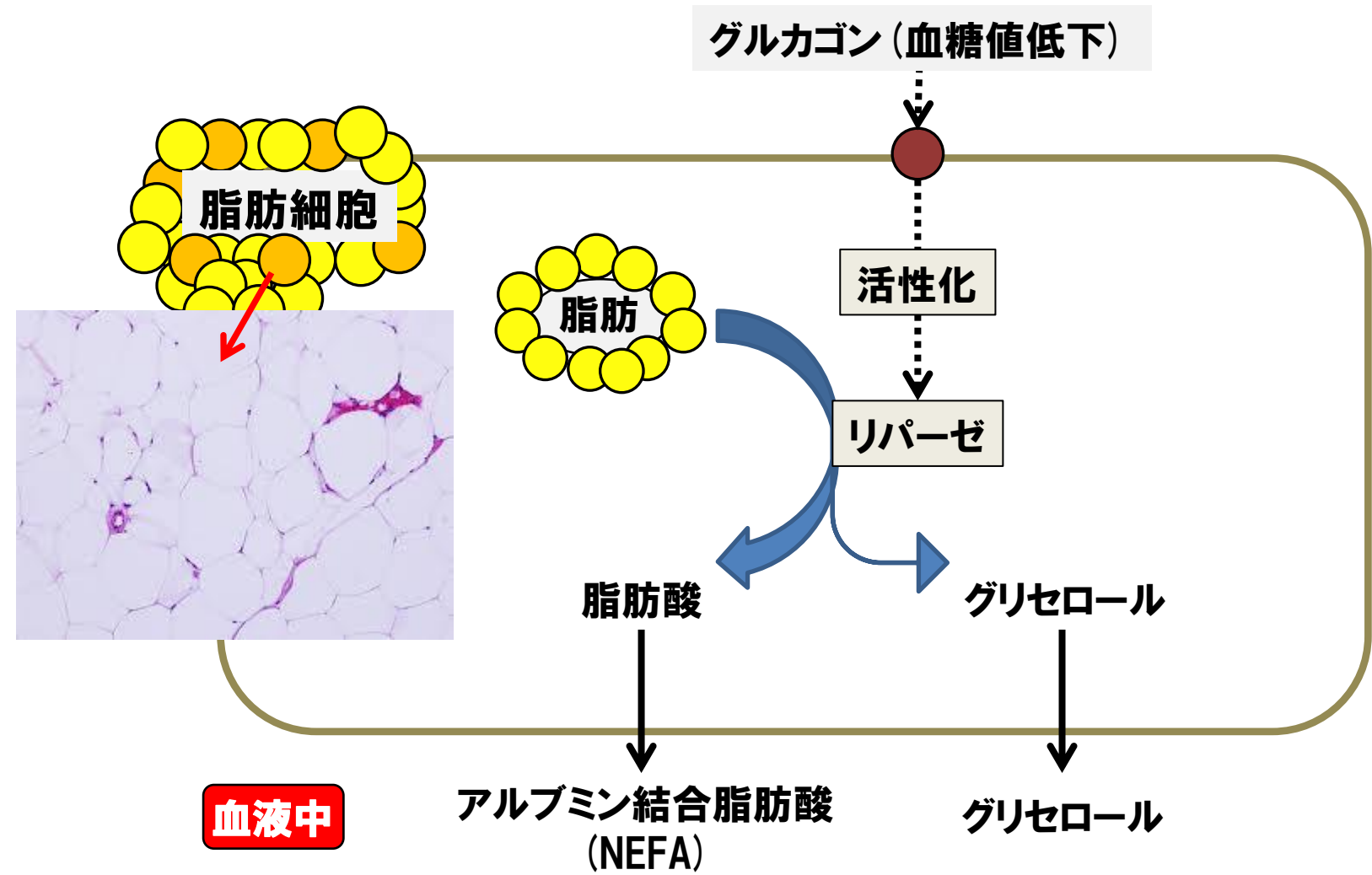
数%に発ガン（推定）

燃える1.5

脂肪が燃えるって一体・・・？



脂肪が燃えるって一体・・・？



運動強度を上げると脂質燃焼量は一旦増加した後減少する

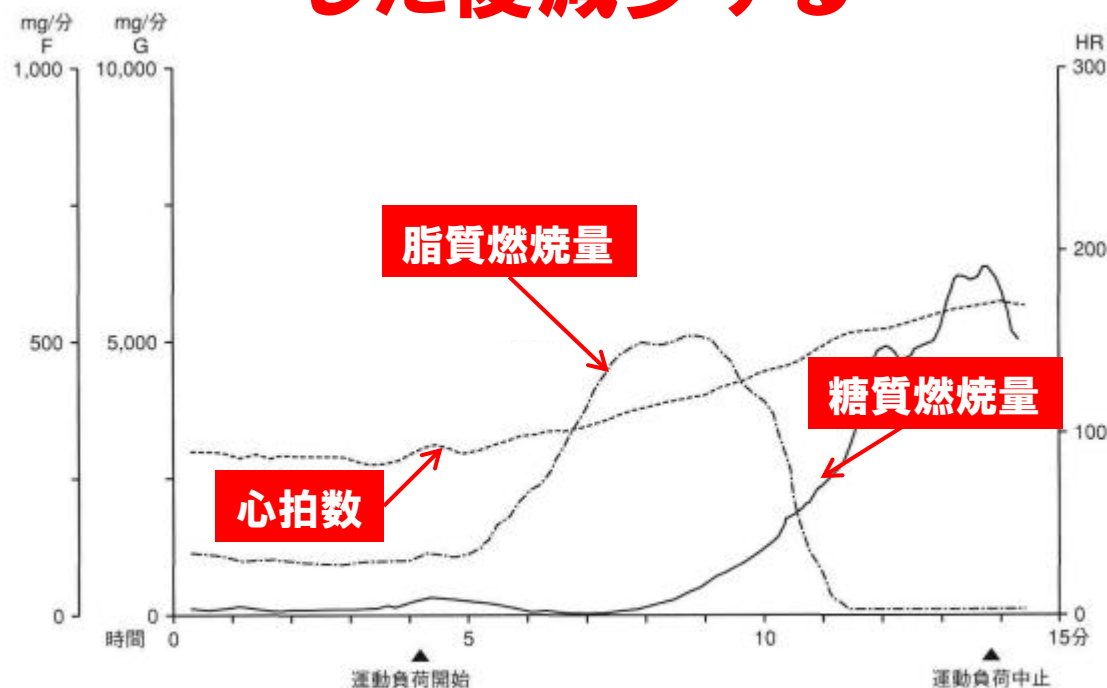


図1 運動強度を強くした場合の脂質燃焼量 (F)、糖質燃焼量 (G)、および心拍数 (HR) の時間的变化¹⁾
運動強度を徐々に強めていくと脂肪燃焼量 (F) が増加する。しかし、ある程度の強度を超えると、脂肪燃焼量は減少し糖質の燃焼 (G) が主体となる。普通の人では最大酸素摂取量の50%程度の運動時に最も脂肪燃焼が強くなる

- ・普通の人: 最大酸素摂取量の**50%程度**の運動時に最も脂肪燃焼が強くなる。
- ・スポーツマン: 運動トレーニングを行い心肺能力や筋力を高めると、脂肪を燃焼する能力が高まり、最大酸素摂取量の**60%程度**の運動時に最も脂肪燃焼が強くなる

2週間の食事・運動療法で肝細胞内および筋細胞 内の中性脂肪含有量は約20%低下する

14名の 糖尿病患者. 年齢 51 ± 10 歳.

BMI 27 ± 8 . 男性57%.

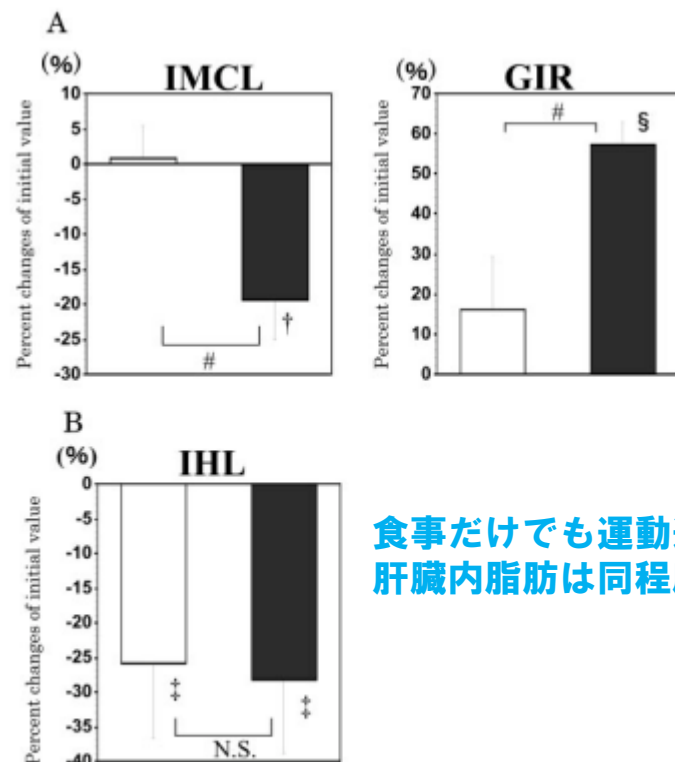
食事単独 V.S. 食事+運動療法

運動=30min*2-3回 walking, 5-6回/週
運動強度: 最大酸素摂取量 (VO_{2max}) の
50-60%を目標.

IMCL: 筋細胞内脂肪

GIR: ブドウ糖注入速度

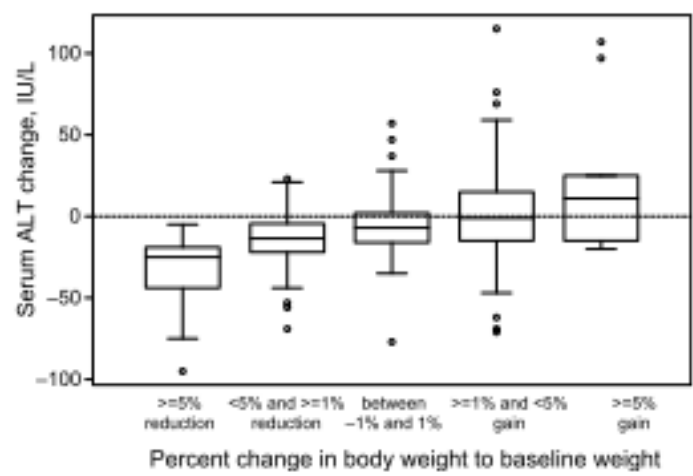
IHL: 肝細胞内脂肪



食事だけでも運動追加でも
肝臓内脂肪は同程度燃える

FIG. 1. A, Changes in IMCL (left) and GIR (right) after 2 wk of treatment. B, Changes in IHL after 2 wk of treatment. □, D group; ■, D+E group. Data are the mean $\pm$ SE. ‡, $P < 0.0001$; †, $P < 0.03$; #, $P < 0.05$ (vs. baseline). #, $P < 0.03$ (diet vs. diet plus exercise).

食事指導と中程度の運動療法は各々独立して ALT改善に寄与する



Variables		ALT正常化		Adjusted for all variables ^b	
N=356, N (%)		OR[95%CI]	P-value	OR[95%CI]	P-value
体重減少 >5%		3.6[2.3, 5.7]	<0.0001	3.6 [2.3, 5.7]	<0.0001
運動療法					
No exercise 184(55)		—	—	—	—
Quit exercise 32(10)		1.4[0.7, 3.1]	0.367	1.7[0.7, 4.3]	0.239
80 g reduc		1.9[1.1, 3.3]	0.030	2.5[1.1, 5.8]	0.007
Yes		1.6[0.8, 3.4]	0.194	2.5 [1.1, 5.6]	0.394
No 250(93)		—	—	—	—
Smoking					
No Smoking 168(50)		—	—	—	—
Quit Smoking 11(3)		1.2[0.3, 4.2]	0.782	0.3[0.0, 1.9]	0.206
Keep Smoking 148(44)		0.8[0.5, 1.3]	0.463	0.7[0.4, 1.3]	0.282
Start smoking 8(2)		0.8[0.2, 3.6]	0.737	0.6[0.1, 3.4]	0.573

348名の serum ALT>35 IU/Lの患者. 年齢42±7歳. BMI 26±3.
男性100%. 5%以上の体重減少を達成した患者は全員ALT値も改善した.
・ 中程度の運動療法=20～30分間, 2～3回/週.



NASH, 体重減少の効果 -RCT-¹

1. 体重減少率が多いほどNASは低下する

41名の過体重の患者に1年間の生活習慣改善もしくは通常のカウンセリングの介入（2:1割り付け）. 体重減少率は8.7% V.S. 0.5%. 生活習慣改善ではsteatosis/inflammation/ballooning/NASいずれも改善した.²

2. VitC+Eは体重減少への上乗せ効果がない

53名の小児-青年期の患者に2年間の生活習慣改善単独もしくは生活改善+VitC（500mg/day）+VitE（600IU/day）の介入. 生活習慣改善により臨床検査所見（肝機能, TG, TC, BS, insulin, HOMA-IR）及び肝組織（steatosis/inflammation /ballooning /NAS）は改善. しかしVitC+Eの上乗せ効果は認められなかった.³

3. オルリスタットの体重減少への上乗せ効果は限定される

41名の過体重の患者に36週間の生活習慣改善もしくは生活習慣改善+VitE（800IU/day）+オルリスタット（120mg/3C分3）の介入. 体重減少率はオルリスタット8% V.S. コントロール6%. 両群共に肝組織（steatosis/inflammation /ballooning/NAS）は改善.⁴ しかしオルリスタットの上乗せ効果は認めなかった.

¹Musso G et al.

²Promat K et al.

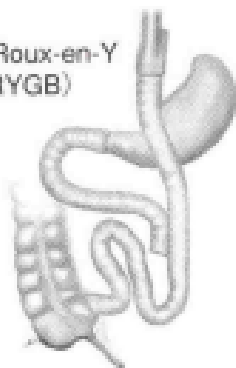
³Nobil V et al. Hepatology 2008;48:119-128.

⁴Harrison SA et al. Hepatology 2009;49:80-86.

体重減少はNASHの病状を軽減させる

外科的治療

①胃バイパス術 (Roux-en-Y gastric bypass : RYGB)



腹腔鏡下ルーワイ胃バイパス術 (laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: LRYGB)は、20～30 mL程度の胃嚢(パウチ)を残して、胃を離断する。

②調節性胃バンディング術 (adjustable gastric banding : AGB)



腹腔鏡下調節性胃バンディング術 (laparoscopic adjustable gastric banding: LAGB)は、胃上部に15～30 mL程度の照臨(パウチ)が形成されるよう、食道胃接合部直下にシリコン製のバンドを挿入する。

治療学 2010:44:450.



【図1】内視鏡的胃内バルーン留置術

NASH, 外科的治療

	n	Duration	BMI pre→post	ALT pre→post	肝臓内の炎症 線維化の改善
Matter, 2005 ¹	70	15±9 (M)	56→ 39	37 → 19*	Yes/Yes
Barker, 2006 ²	90	21 (M)	47→ 29	37 → 38	Yes/Yes
Dixon, 2006 ³	60	30±10 (M)	46→ 34	39 → 20*	Yes/Yes
Weiner 2010 ⁴	284	19±8 (M)	55→ 33	NA	Yes/Yes

*p<0.05, N.A, not assessed.

¹Ann Surg 2005;242:342-348

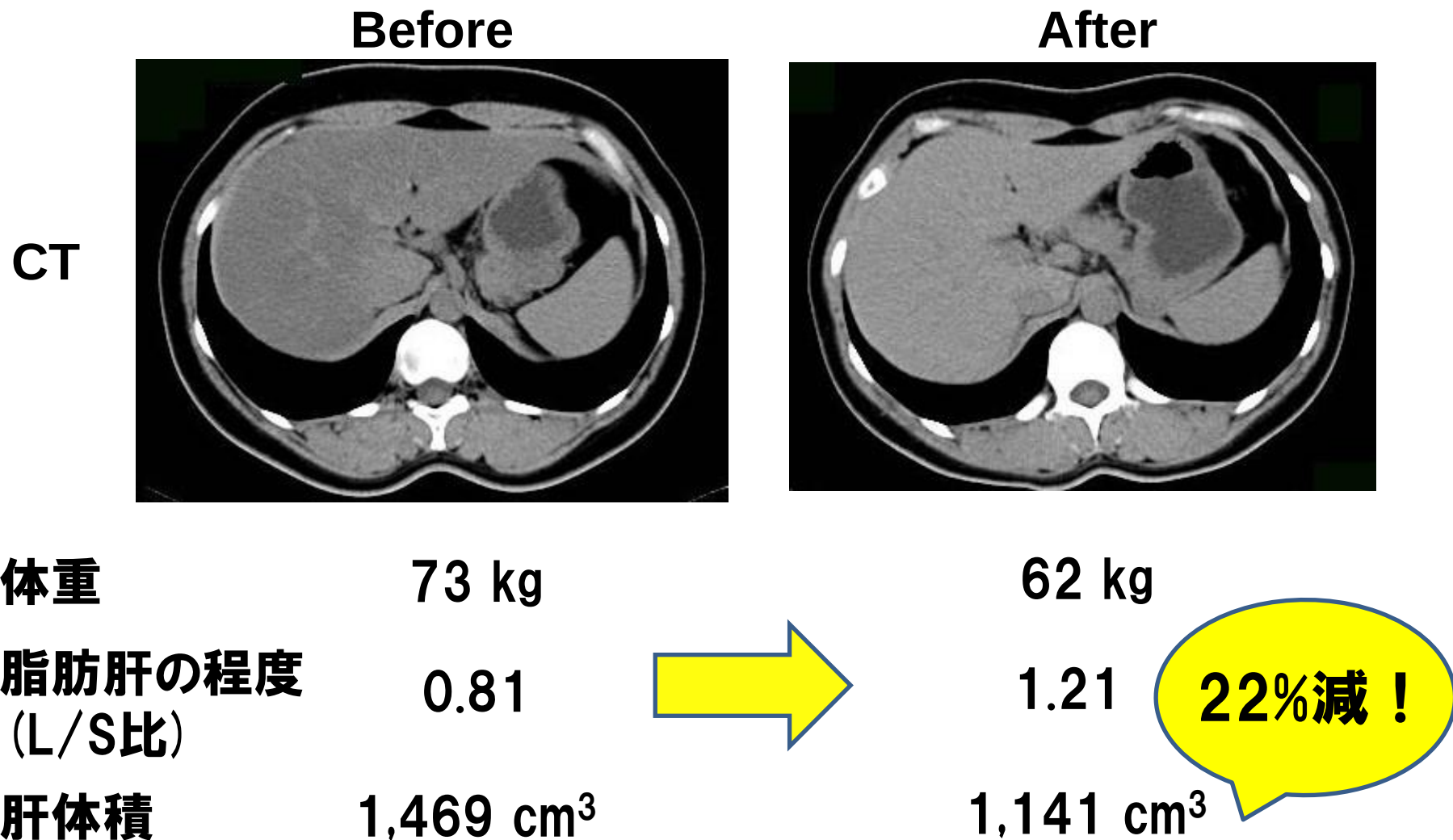
²Am J Surg 2006;192:100-105

体重減少はNASHの肝線維化を軽減させる

³Obes Surg 2006;10:127-8.

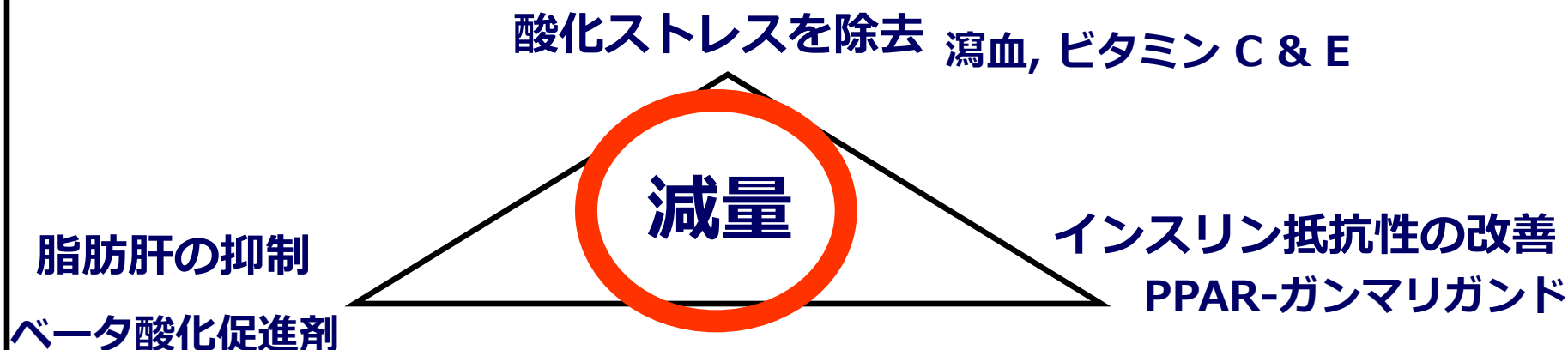
⁴Dig Dis 2010;28:274.

減量により脂肪肝は改善し、肝臓の 体積も減少する



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。

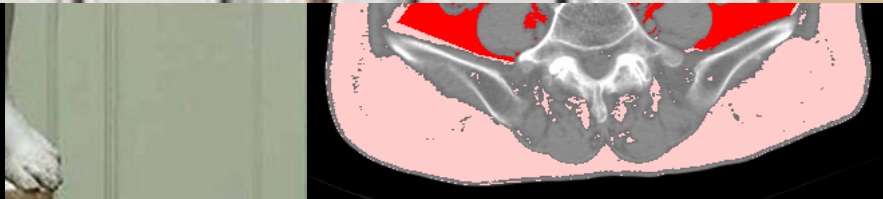
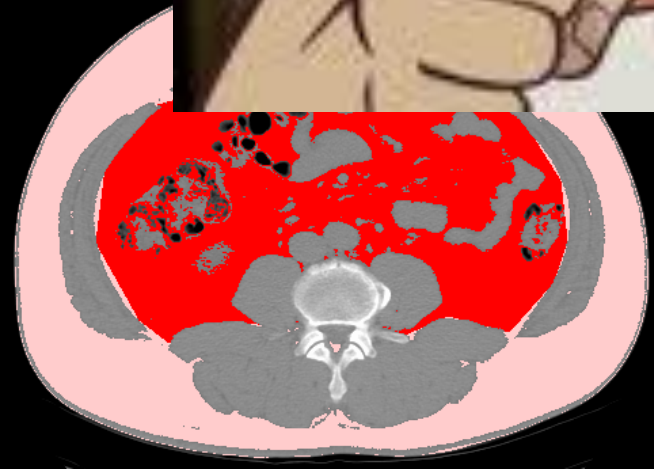


脂肪を~~燃やす~~食事
増やさない

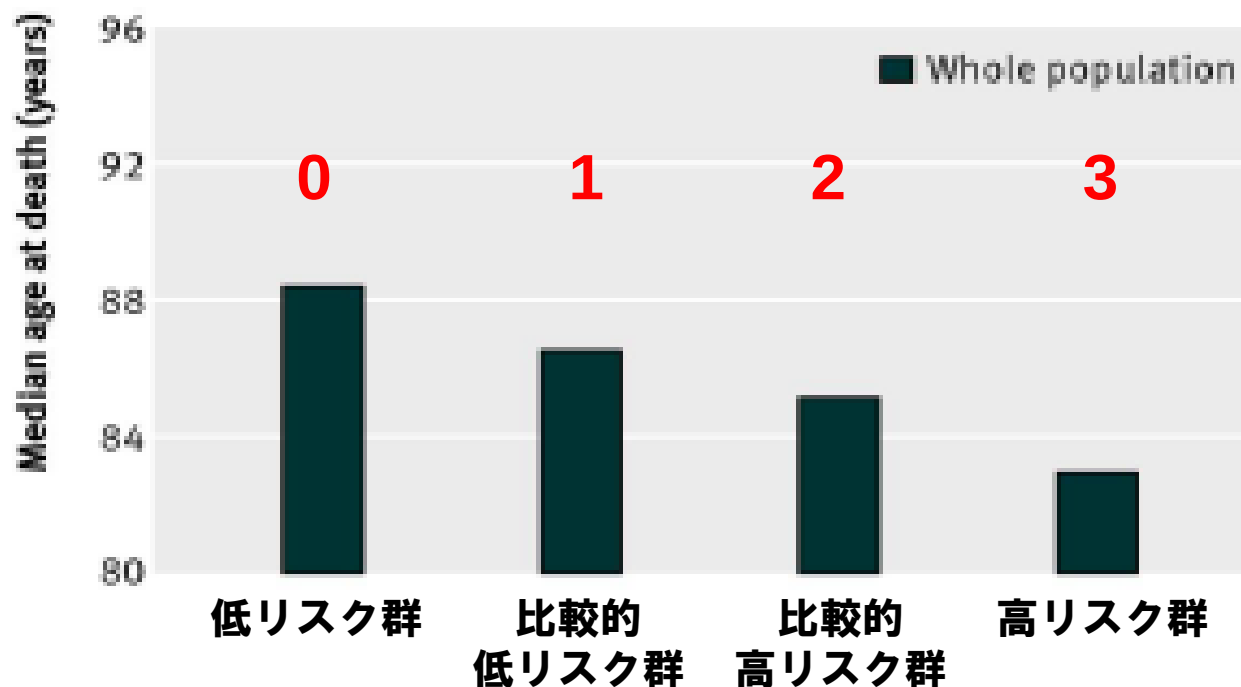


脂肪を燃やす運動

**脂肪を燃やす
んだ!!!**



75歳以上の高齢者でも健康的な生活習慣 で余命が延長する



対象：1987年10月に75歳以上の高齢者1810名。18年間のフォローアップ中に1661名 (91.8%) が死亡。リスク因子は①非健康的なライフスタイル (過体重もしくは過小体重かつ過去もしくは現在の喫煙), ②社会的つながりの乏しさ, ③余暇活動への不参加