



令和1年度 大阪市立大学医学部附属病院 肝臓病教室
2019年10月25日(金)



あなどるな！脂肪肝

肝胆膵病態内科学 病院講師

小田桐 直志

本日の話題

- 1.増加する肥満と脂肪肝
- 2.NAFLD/NASHって？
- 3.脂肪肝の退治法

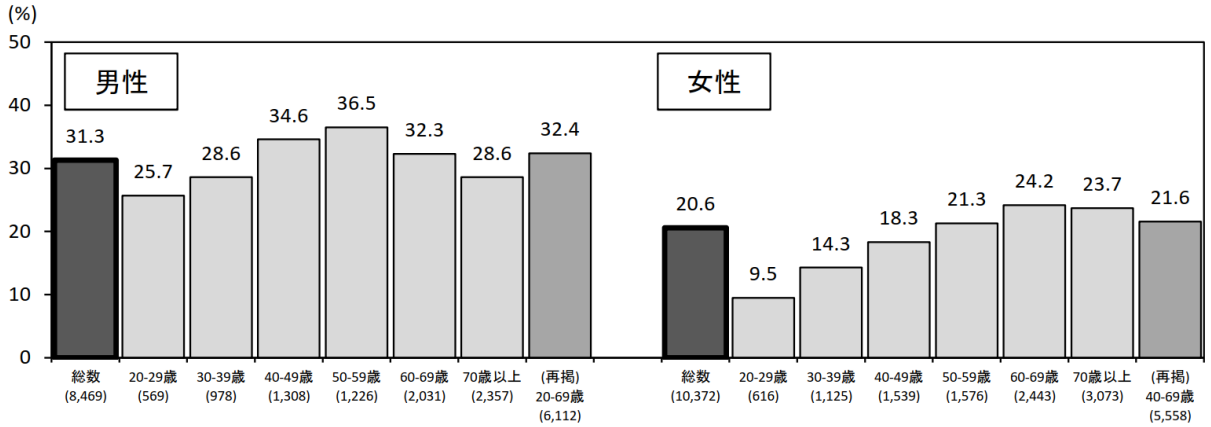
増加する肥満と脂肪肝

肥満とは？

- 脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態
- 体格指数 (**BMI**=体重[kg]/身長[m]²) ≥ 25 のもの

肥満=病気、というわけではない

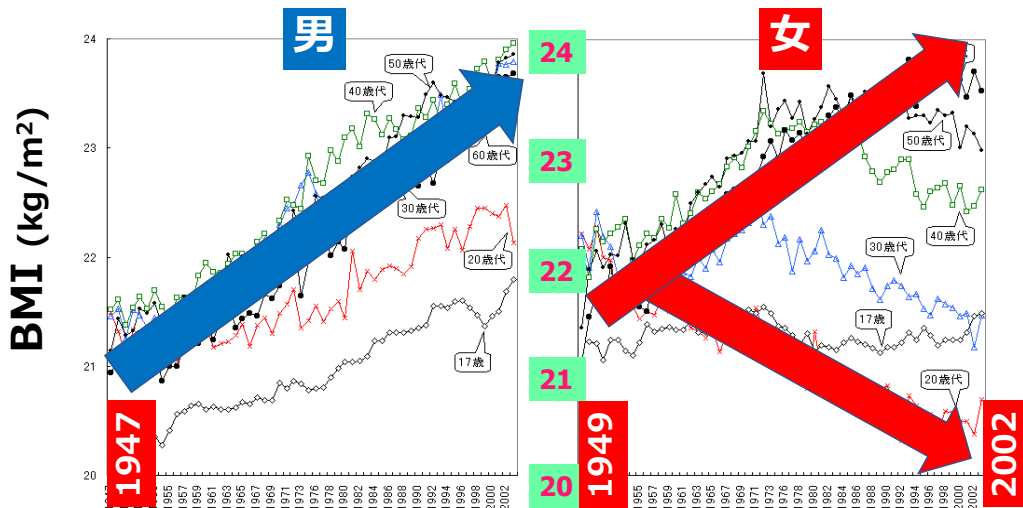
● 肥満者(BMI>25 kg/m²)の割合



男性 31.3%、女性 20.6%

平成 28 年 国民健康・栄養調査結果の概要

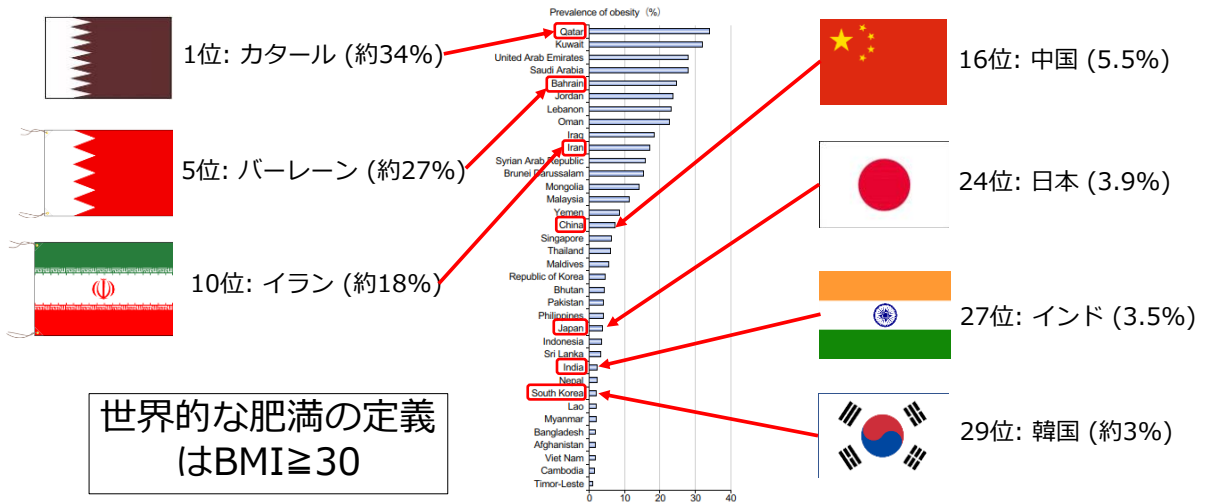
日本人のBMIの推移



(注) BMIは体格指数で体重を身長²で割ったもの。25以上は「肥満」、18.5以下は「やせ」とされる。
87年までの20～29歳は20～25歳の各歳データ及び26～29歳データから算出。

(資料) 国民栄養調査(厚生労働省、1974年調査なし)、学校保健統計(文部科学省、17歳)

アジア諸国における肥満者の割合(2014年)



J Hepatol 2017;67:862-873.

Fig. 1. Prevalence of obesity across Asian countries according to the WHO Global Health Observatory in 2014.

肥満症とは?

肥満に起因し関連する健康障害を合併するか、その合併が予測される場合で、医学的に減量を必要とする病態をいい、疾患単位として取り扱う。

➤ 肥満+αで減量が必要な病態



肥満症診療ガイドライン2016, 日本肥満学会

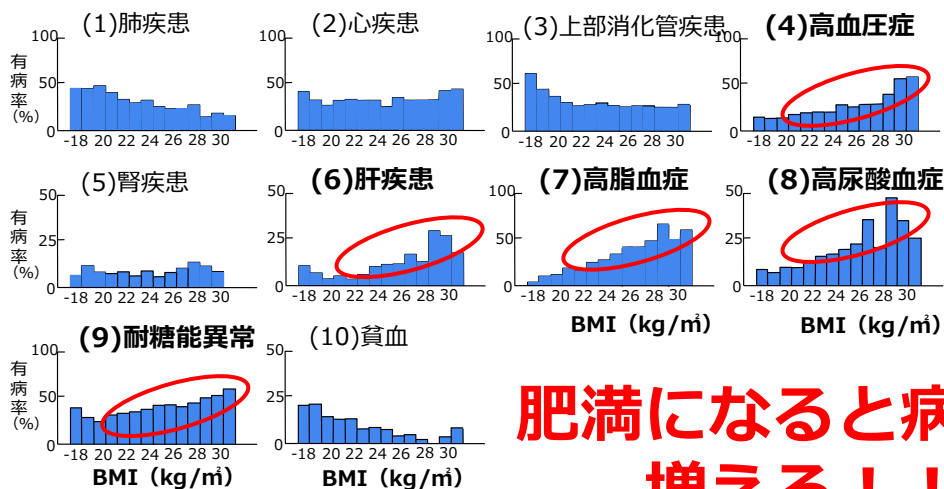
肥満の合併症とは？

1. 耐糖能障害 (2型糖尿病・耐糖能異常など)
2. 脂質異常症
3. 高血圧
4. 高尿酸血症
5. 冠動脈疾患: 心筋梗塞・狭心症
6. 脳梗塞: 脳血栓症・一過性脳虚血発作 (TIA)
7. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) etc.



肥満症診療ガイドライン2016, 日本肥満学会

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！！**

松澤佑次 他, 肥満研究1998

まとめ

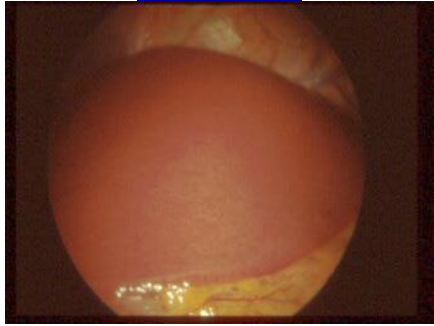
- 肥満はBMI**25**以上(日本の場合)
- 日本人男性の**30%**、女性**20%**が肥満
- 肥満症という疾患があり、**脂肪肝**が含まれる

NAFLD/NASHって？

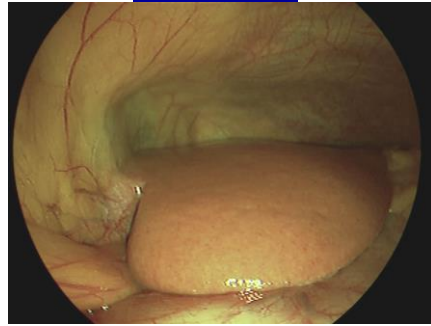
脂肪肝

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



NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会

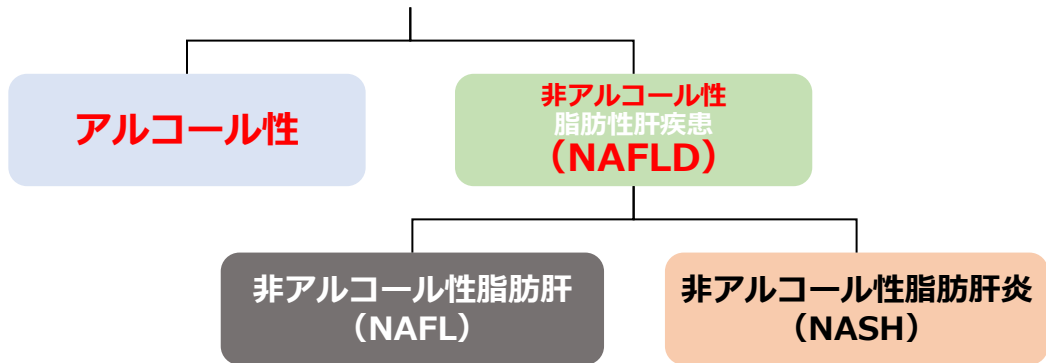


世界三大珍味 フォアグラ

「フォア (foie)」 = 「肝臓」

「グラ (gras)」 = 「脂の多い, 肥大した, 太った」

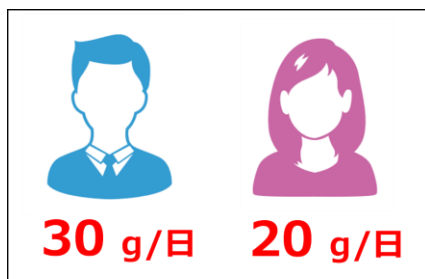
脂肪肝の分類



- NAFLDは肝障害を起こすほどの飲酒歴がなく、原因の明らかな脂肪肝を除いた脂肪肝の総称です。

NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会

飲酒の定義



350ml

13.8g



1合

22g



ダブル

20g



グラス

12g

NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会

NASH : Non-alcoholic steatohepatitis (非アルコール性脂肪肝炎)とは？

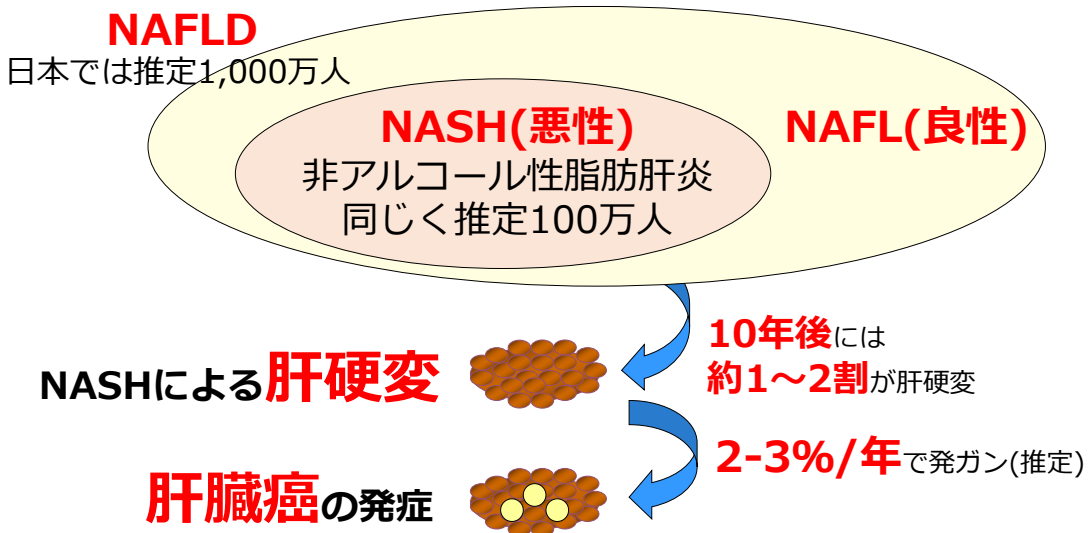
歴史：1980年、Ludwigらが飲酒歴（－）にも関わらず肝組織所見がアルコール性肝炎に類似した症例を報告

診断：(1) 非飲酒者であること
(2) **診断確定は肝生検による組織像で脂肪肝炎**
(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

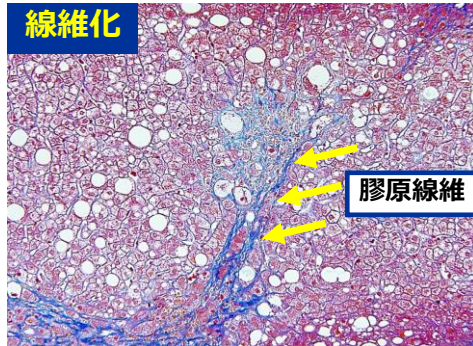
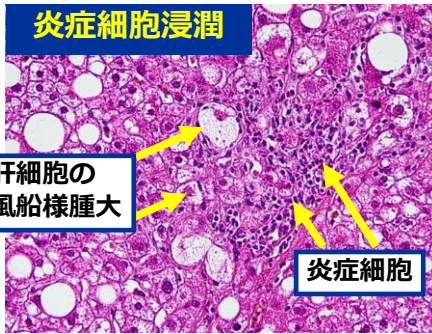
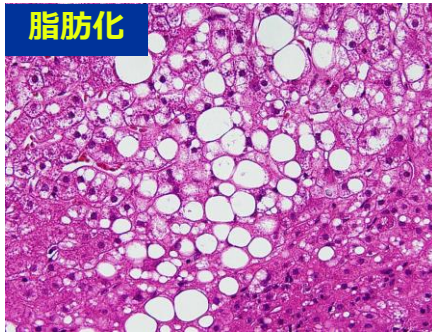
疫学 ・今日の日本におけるNASH患者は約100万人に達するとの報告もある。

我が国におけるNAFLD



NASHの病理像

1. 肝細胞の脂肪変性
2. 好中球を主体とする炎症細胞浸潤
3. 肝の線維化



NASHで肝臓に線維が多い人は予後が悪い

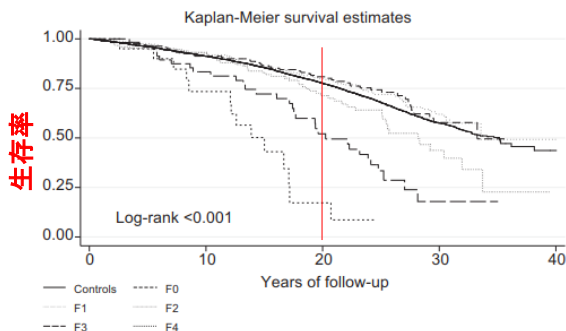
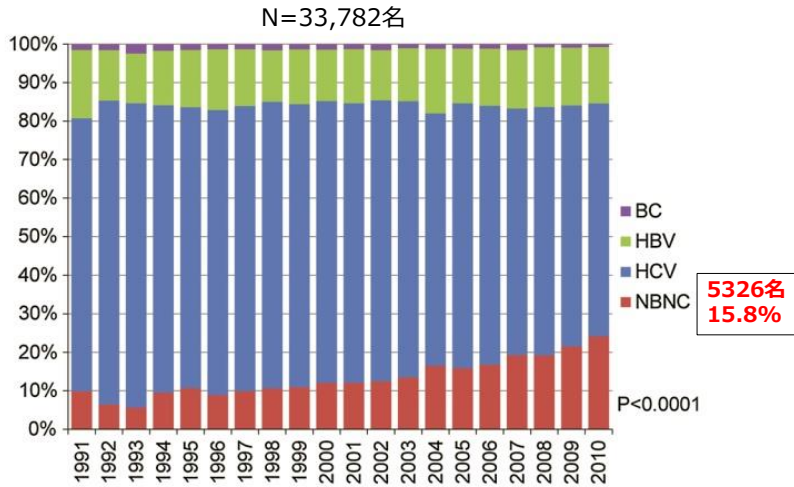


Fig. 2. Overall mortality stratified on fibrosis stage compared to matched controls. Log-rank test $p < 0.001$.

- ・スウェーデンの研究、646名の肝生検を行ったNAFLD患者を20 (0-40)年追跡
- ・コントロール(実線)と比較して、**線維化のstageが高い人は予後が悪い**
- ・重度の肝臓病になるまでの期間
 - F0-1 → 22-26年
 - F2 → 9.3年
 - F3 → 2.3年
 - F4 → 0.9年

非B非C肝癌症例が増加している



J Gastroenterol 2015;50:350-360.

NAFLD由来のHCCは非肝硬変の割合が高い

アメリカ、退役軍人 HCC (2004-2011), 1,500例。
99.8%が男性。NAFLD 107名, non LC 37名。

Table 4. Association Between Etiologic Risk Factors and Risk of HCC in Absence of Cirrhosis

Variable	Model 1		Variable	Model 2	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)		Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Etiology			Etiology		
HCV	1.0	1.0	HCV	1.0	1.0
NAFLD	5.4 (3.4-8.5)	3.9 (2.1-7.3)	Metabolic syndrome	5.0 (3.1-7.8)	3.4 (1.9-6.4)
Alcohol abuse	2.5 (1.8-3.8)	2.5 (1.6-3.9)	Alcohol abuse	2.5 (1.8-3.8)	2.5 (1.5-3.9)
HBV	1.6 (0.4-7.1)	1.3 (0.2-7.2)	HBV	1.6 (0.4-7.1)	1.3 (0.2-7.2)
Idiopathic	4.7 (2.4-9.5)	3.6 (1.6-8.3)	Idiopathic	6.0 (3.0-11.9)	5.1 (2.2-11.7)

NOTE: Results of logistic regression analysis examining 2 models (model 1 contains NAFLD, model 2 contains metabolic syndrome).
*Adjusted for age, race, BCLC stage, MELD score, AFP, and portal vein thrombosis.

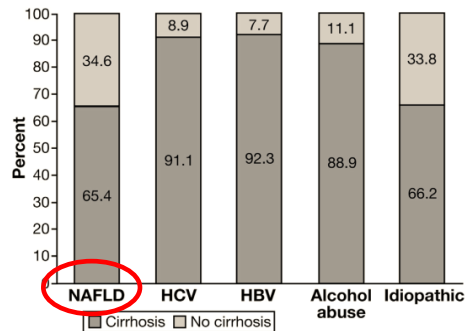


Figure 1. Proportion of HCC patients with or without evidence of cirrhosis by risk factor.

NAFLD-HCC患者の**34.6%**が**非肝硬変**

Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:124-131.

大阪市大; NAFLD 208名の臨床経過

- ・年齢: 56.3±13.3(歳)
- フォローアップ期間: **62.6** (12.3-199)ヶ月
- ・累積生存率: **0.88**
- ・期間内の死亡患者数**13例**(男性5例)
- ・死因
 - 肝関連死 9例** (肝不全 5例、肝細胞癌 3例、胆管細胞癌 1例)
 - 他臓器癌 2例 (悪性リンパ腫 1例、乳がん 1例)
 - 間質性肺炎 1例
 - 心不全 1例
- ・**新規肝発癌 7例**

第53回日本肝臓学会総会WS3-13

新規肝発癌7例

No	年齢	性	stage	期間 (日)	治療内容	Size (mm)	場所	個数	AFP	PIVKA	臨床病期	C-P*1
1	73	女	2	1030	PEIT	8	S2	1	12	32	I	-
2	64	男	3	318	RFA	30	S8	1	8.1	17	II	-
3	70	男	3	1660	TACE	18	S1	3	10.6	52	III	-
4	62	男	3	3038	TACE	18	S7	2	2.9	99	III	-
5	55	男	4	253	TACE	25	S8	2			III	5
6	72	女	4	2838	Ope	23	S4	1	7	335	II	5
7	63	女	4	3631	TACE	30	S7/8	1	25	16.8	III	6

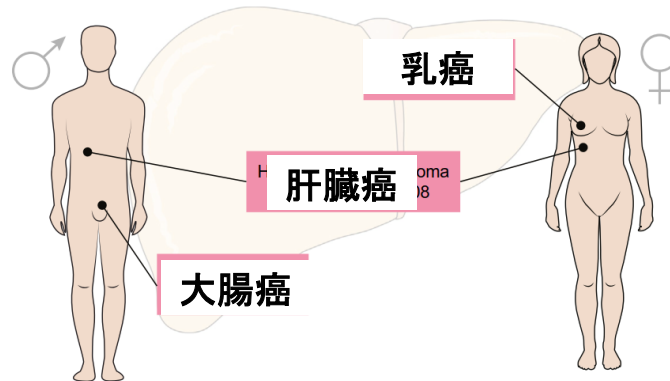
*1 C-P; Child-Pughスコア

4例がstage3以下、うち2例は多発

第53回日本肝臓学会総会WS3-13

NAFLDは他臓器癌のリスクを上げる

25,947名を中央値7.5年間経過観察

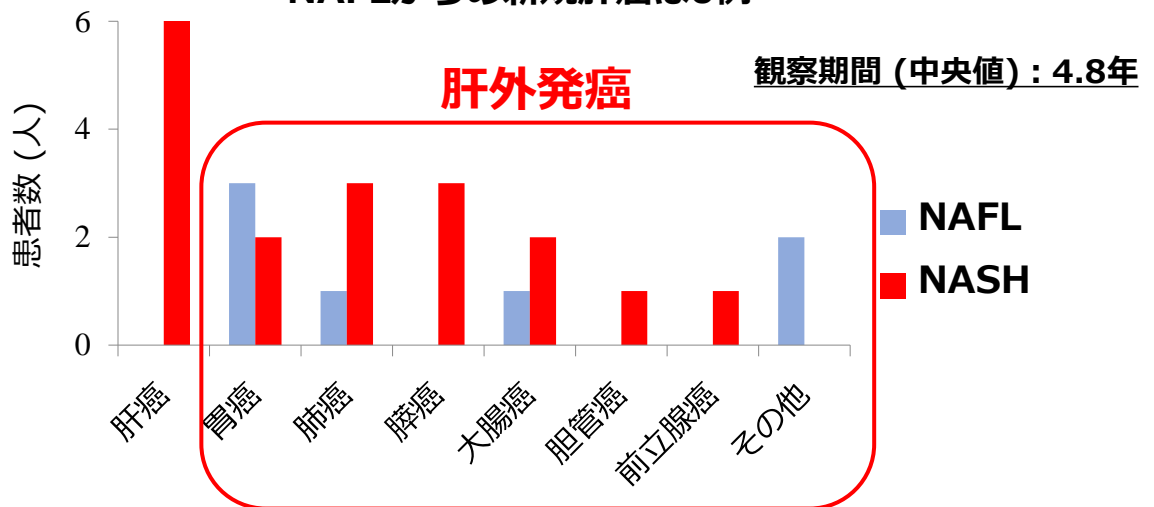


全ての癌の発生率: **782.9 (NAFLD)** vs. **592.8 (non NAFLD)** per 100,000人年

J Hepatol 2018;68:140-146.

肝生検で診断した**NAFLD** 312(NAFL136/ NASH176)例の発癌

→NAFLからの新規肝癌は0例



愛知医科大学、角田圭雄先生ご提供

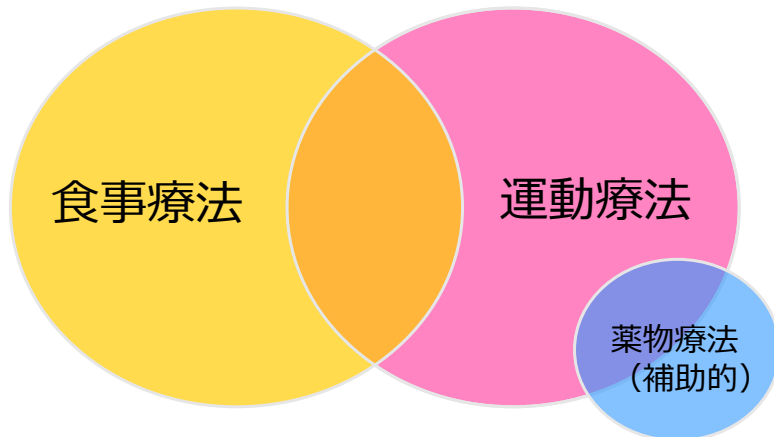
Seko Y, Sumida Y, et al. Hepatol Res 2015

まとめ

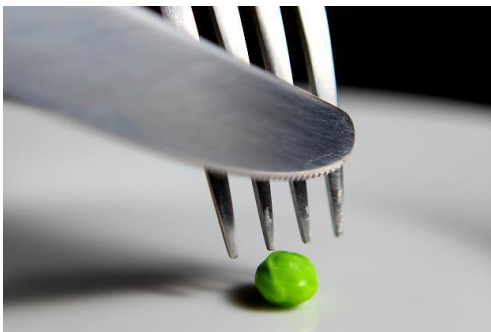
- 肝細胞に中性脂肪が貯まるのが脂肪肝
- NASHは「肝硬変や肝がんになる脂肪肝」
- NAFLDは肥満に合併し、肝がん等の癌の危険性を上昇させる

脂肪肝の退治法

治療は、まず生活習慣の改善から



脂肪肝の治療において、食事療法、運動療法はとても重要です。
どちらか一方のみでは効果は不十分です。



eat less
あまり食べない



move more
もっと動きなさい

目標

- BMI 25～35の肥満症では, 3～6か月に**3%以上**の減量を目指す¹.
- BMI>35の高度肥満症では, 3～6か月**5～10%**の減量を目指す¹.
- NAFLDの組織学的改善には**7%以上**の体重減少が必要².

¹肥満症診療ガイドライン2016, 日本肥満学会

²NASH・NAFLDの診療ガイド 2015, 日本肝臓学会

レジスタンス運動



筋肉内のエネルギーを枯渇させる。

➔

有酸素運動



エネルギーが枯渇した状態で運動
マイオカインが分泌される。

川口 巧 マイオカインって何? ビートたけしのみんなの家庭の医学 2014;8:28-38

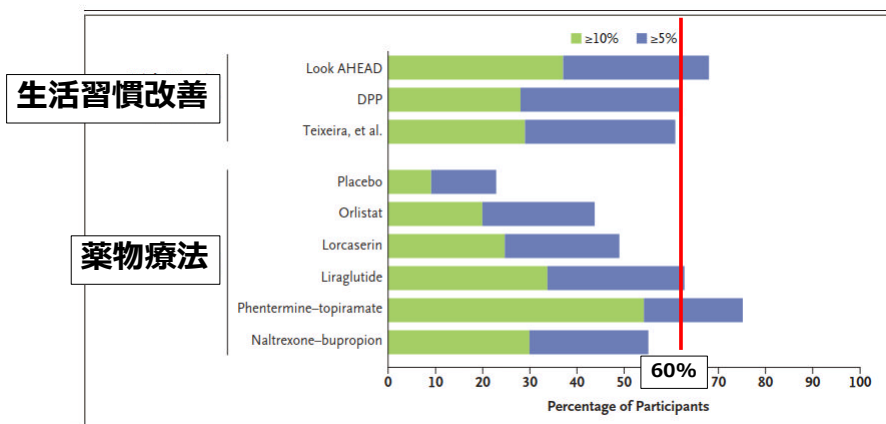
これさえ食べたらいい、という食事はありません！

- ① **インスリン**↓ →高食物繊維, 低糖分, 運動
- ② **グレリン**↓ →朝食にタンパク質
- ③ **ペプチドYY**↑ →高食物繊維
- ④ **コルチゾール**↓ →運動



Fat Chance. Dr. Robert H. Lustig.

1年間の介入による体重減少



5% (60 kgなら3 kg)以上やせた人は60%

N Engl J Med 2017; 376:254.

まとめ

- 脂肪肝退治には食事・運動療法が重要
- これだけ食べればやせる, というものはない
- 食物繊維の摂取や運動との併用が重要

ご清聴ありがとうございました

