

令和6年7月28日(日)14:00~15:30

Osaka Liver Festa

大阪公立大学阿倍野キャンパス医学部4階大講堂

あなたの肝臓総点検

肝臓の声を聞く方法:一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

大阪公立大学大学院医学研究科

藤井英樹

肝胆膵病態内科学



本講演内容に関するCOI 開示

発表者名：藤井 英樹

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------|----|
| ①顧問： | なし |
| ②株保有・利益： | なし |
| ③特許使用料： | なし |
| ④講演料： | なし |
| ⑤原稿料： | なし |
| ⑥受託研究・共同研究費： | なし |
| ⑦奨学寄付金： | なし |
| ⑧寄付講座所属： | なし |
| ⑨贈答品などの報酬： | なし |

肝臓の声を聴く方法: 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

1. 人類の歴史とアルコール
2. 脂肪肝・アルコール Q&A
3. 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

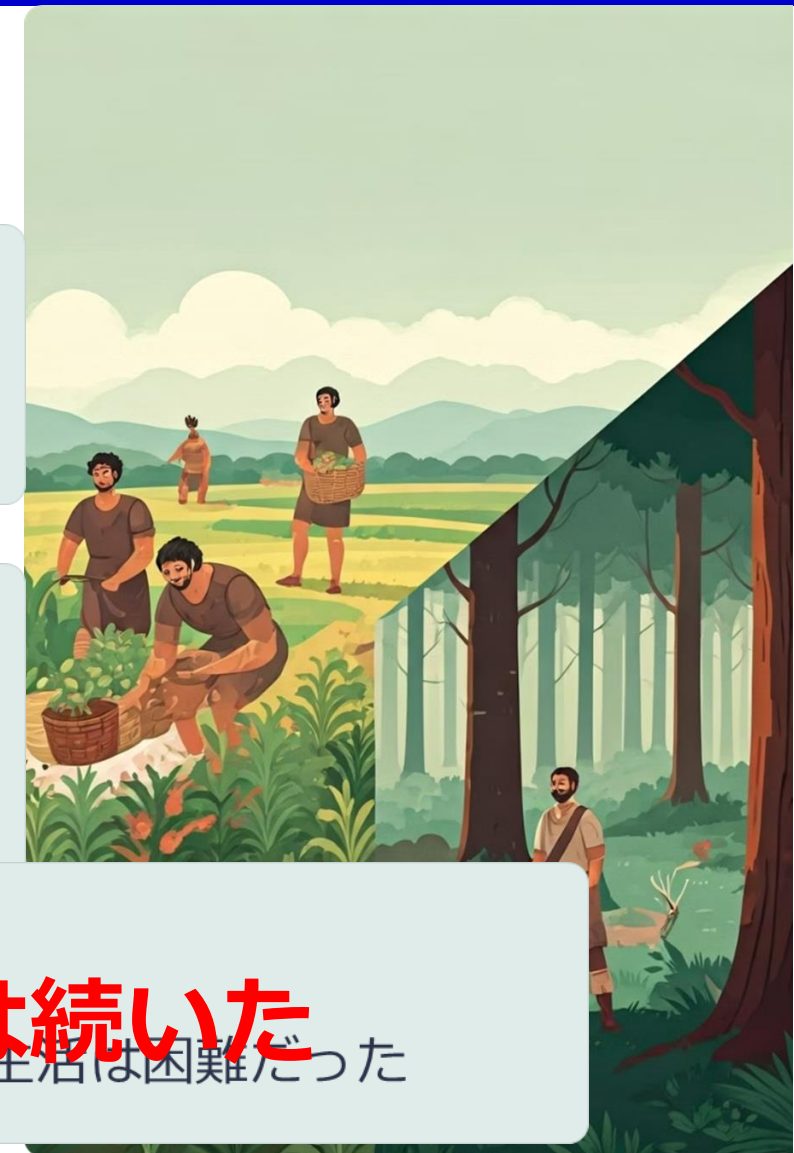


断りのない写真は下記の生成AIソフトで作成しています。

 Made with Gamma



農業革命によって「社会」が誕生した



合
て安定した食料供給を可能にした。

合
や階級社会の形成を促し、社会構造を

食料供給が不安定

しかし、その後も長い飢餓の歴史は続いた

狩猟は食料確保が不安定であり、定住生活は困難だった

Made with Gamma



人類の歴史とアルコール



- 蜂蜜酒：紀元前7000年頃
中国海南省の遺跡で発見された陶器片から検出
- ワイン：紀元前6000年頃
ジョージア(東ヨーロッパ)で発掘された陶器に痕跡
- ビール：紀元前3000年頃
古代メソポタミアのシュメールでビール造りの模様が粘土板に記載

労働者の給料にビール?

MENU

SUBSCRIBE

LOGIN

The world's oldest paycheck was cashed in beer

Once upon a time we all had roughly the same daily chores. Then employment emerged. What happened?



Beer o'clock, 3000 BC
The Trustees of the British Museum

約5,000年前の石板

ビール?

- 古代メソポタミアの都市ウルクがあったイラク南部から約5000年前に使われていたとみられる石板が発掘。
- 「太古の給与明細」で、労働者は労働の対価として「**仕事の後の1杯**」を受け取っていたということが分かる。
- 古代エジプト時代のピラミッドを建設していた労働者たちにも、1日あたり4~5リットルの**ビール**が振る舞われていたという記録が残っている

<https://gigazine.net/news/20160629-ancient-pay-beer/>



日本人1人1日あたりの栄養素摂取量の変遷

	縄文 時代	平安 時代	江戸 時代	昭和 30年	平成 10年
摂取総 エネルギー	1560	1562	1894	2104	1979
糖質	1123	1212	1464	1642	1142
蛋白質	312	210	200	279	317
(植物)	(25)	(5)	(10)	(18)	(55)
脂肪	125	140	180	183	521
(獣肉)	(15)	(1)	(10)	(11)	(208)

肥満の時代



増加する肥満率

世界的に肥満率が年々上昇し、健康的な生活習慣の必要性が高まっています。

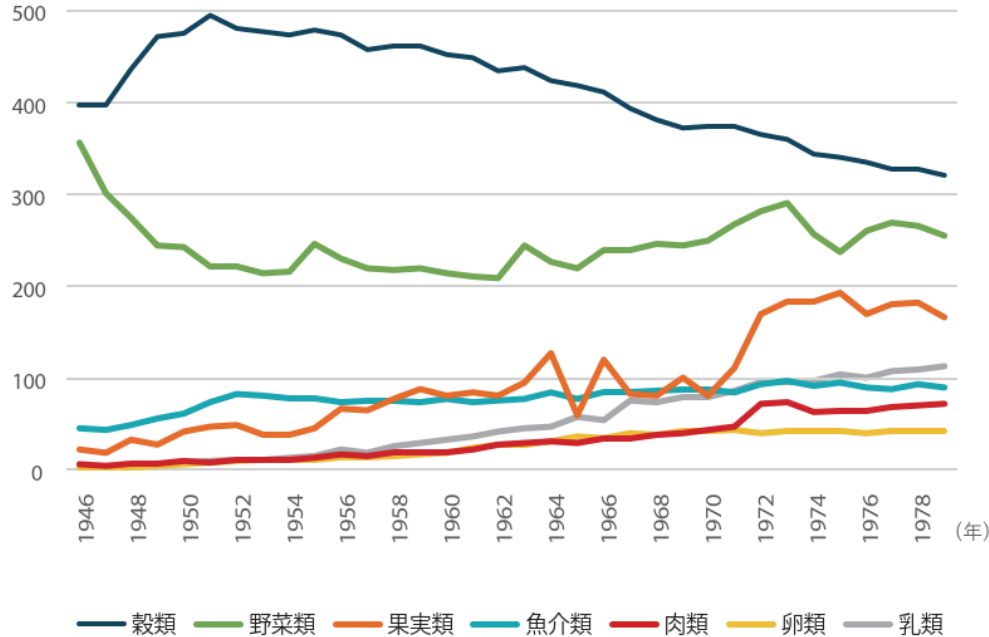


日本人の栄養の変遷 (1946-2018)

【食品】 食品群別摂取量の推移 (1歳以上)

食品群別摂取量 (g/日)

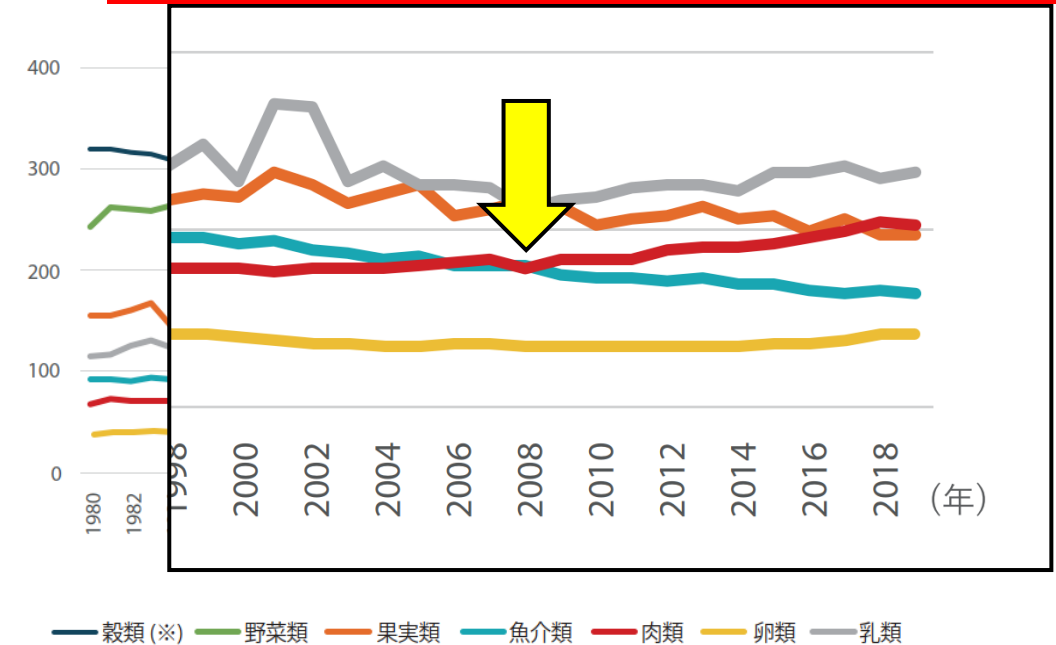
食生活の欧米化=穀類↓、肉類・乳類↑



【食品】 食品群別摂取量の推移 (1歳以上)

食品群別摂取量 (g/日)

魚介類減少、2008年頃肉類に抜かれた



肥満とは?

脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積した状態で、
体格指数 (BMI=体重[kg]/身長[m]²)

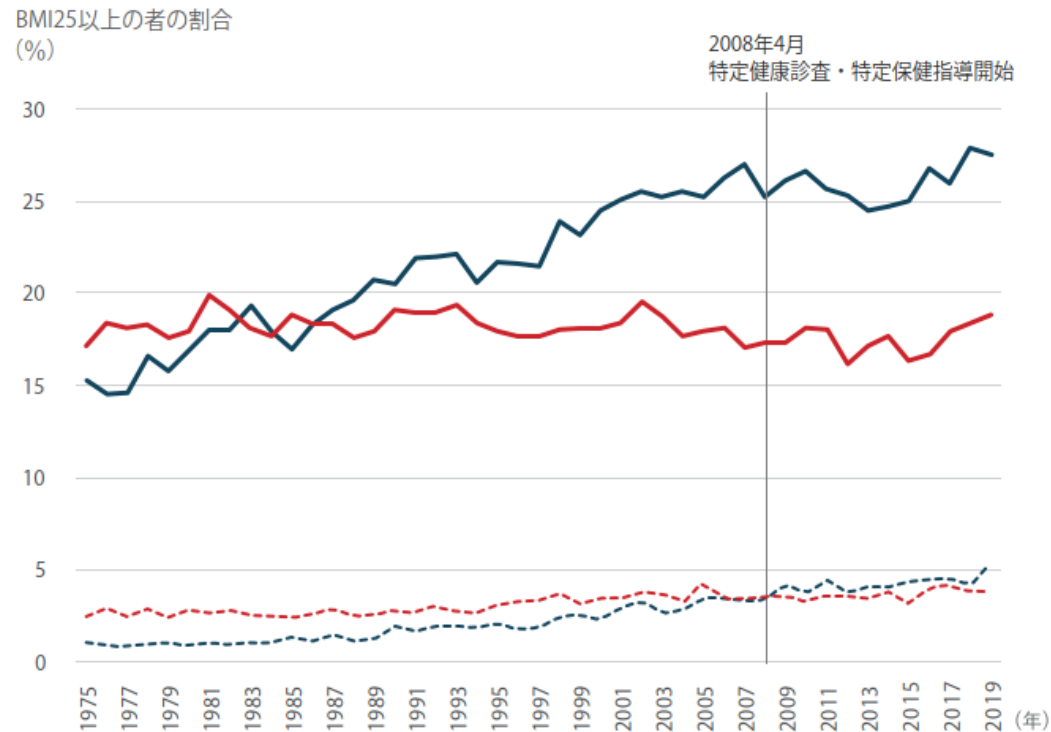
25以上のもの

肥満=病気、というわけではない

(例) 178 cm/140 kgの人のBMIは? → $140 \div 1.78 \div 1.78 =$ **44.18**

肥満の割合 (日本)

【体格】BMI25以上の者の割合 (20歳以上) の推移と特定健診



- BMI25~30 未満 (男性: 20歳以上)
- BMI25~30 未満 (女性: 20歳以上 妊婦・授乳婦を除く)
- - - BMI30 以上 (男性: 20歳以上)
- - - BMI30 以上 (女性: 20歳以上 妊婦・授乳婦を除く)

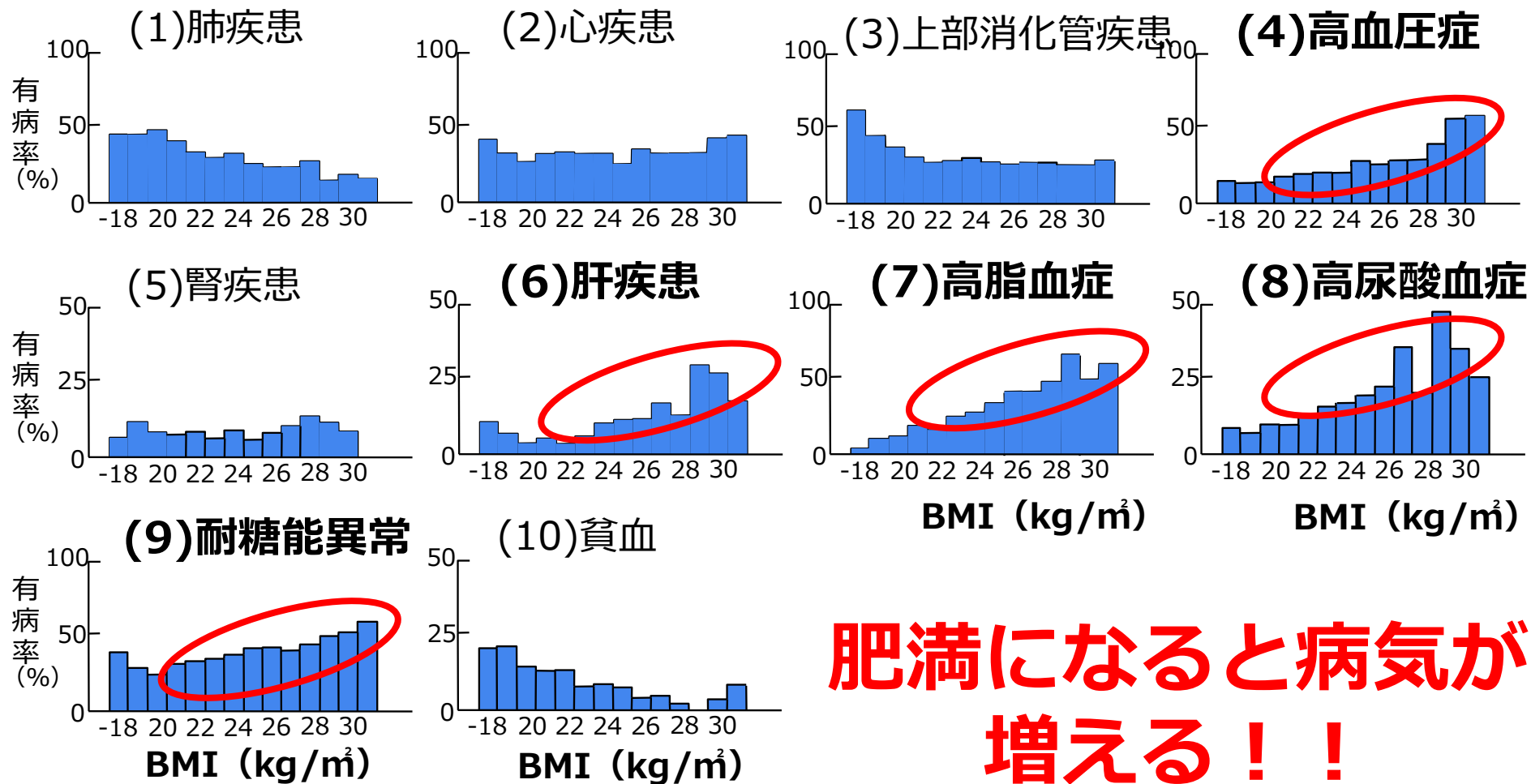
この10年間でみると、女性では有意な増減はみられないが、男性では平成25年から令和元年の間に有意に増加している。

厚生労働省、令和元年「国民健康・栄養調査」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>



日常診療上多くみられる疾患のBMI別有病率



松澤佑次 他, 肥満研究1998



肥満はお金がかかる！

	肥満患者	対象者(平均48歳)
対象人数	539名	1,225名
BMI (平均kg/m ²)	27.9~68.6 (37.9)	18.5~24.9 (22.4)
外来受診回数	3	2
新たになされた 処方および再処方	11	6
処方箋の費用	\$ 358	\$ 158
総医療費	\$ 585	\$ 333



BMIが1単位増加するごとに、**総医療費が2.3%増加**した。

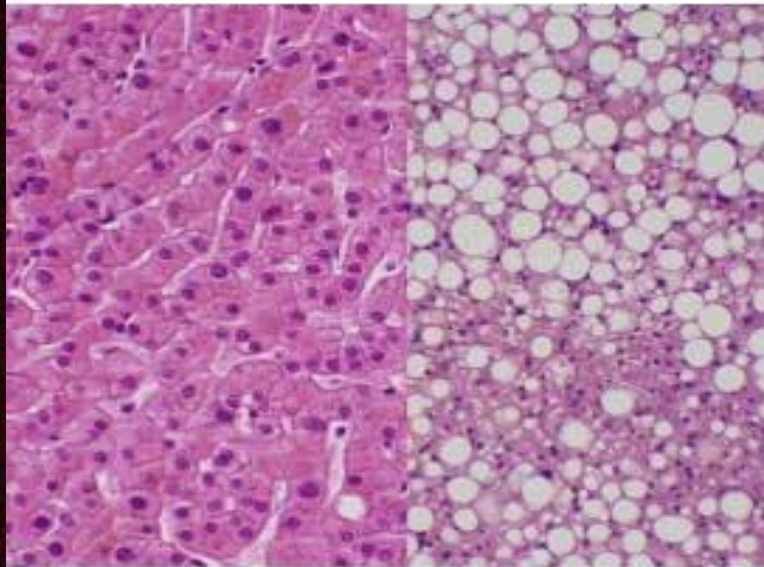
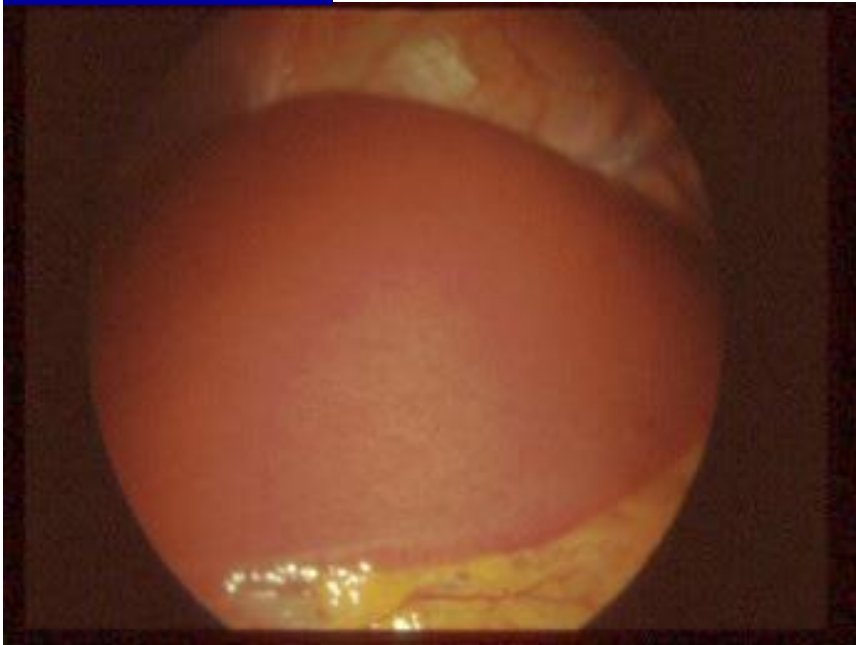
肥満の合併症とは？

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)**
8. 月経異常・女性不妊
9. 睡眠時無呼吸症候群
10. 運動器疾患 (変形性関節症等)
11. 肥満関連腎症

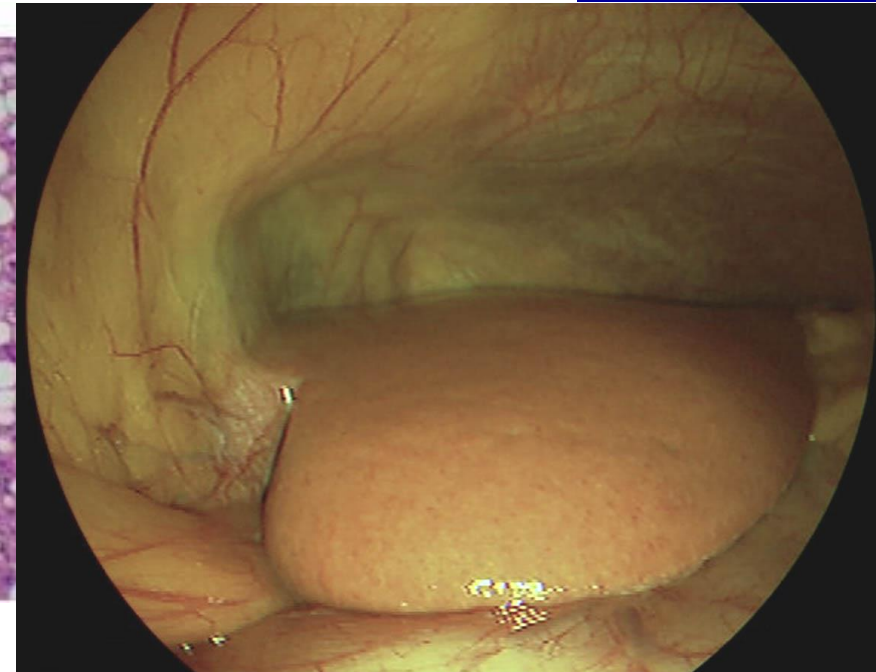


肥満の合併症：脂肪肝

正常肝



脂肪肝



NASH・NAFLDの診療ガイド 2021, 日本肝臓学会

肝臓の声を聴く方法: 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

1. 人類の飢餓の歴史・アルコール
2. 脂肪肝・アルコール Q&A
3. 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア



断りのない写真は下記の生成AIソフトで作成しています。

Made with Gamma



Q1. 脂肪肝ってそんなに大事？

- 脂肪肝の一部は肝硬変、肝癌に進展する¹
- 一般住民に比し肝関連死亡率が高い²
- 男性は大腸癌、女性は乳癌のリスクが高い³

1. Powell EE, et al. *Lancet* 2021;397(10290):2212-2224.

2. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2021 Oct 21;385(17):1559-1569.

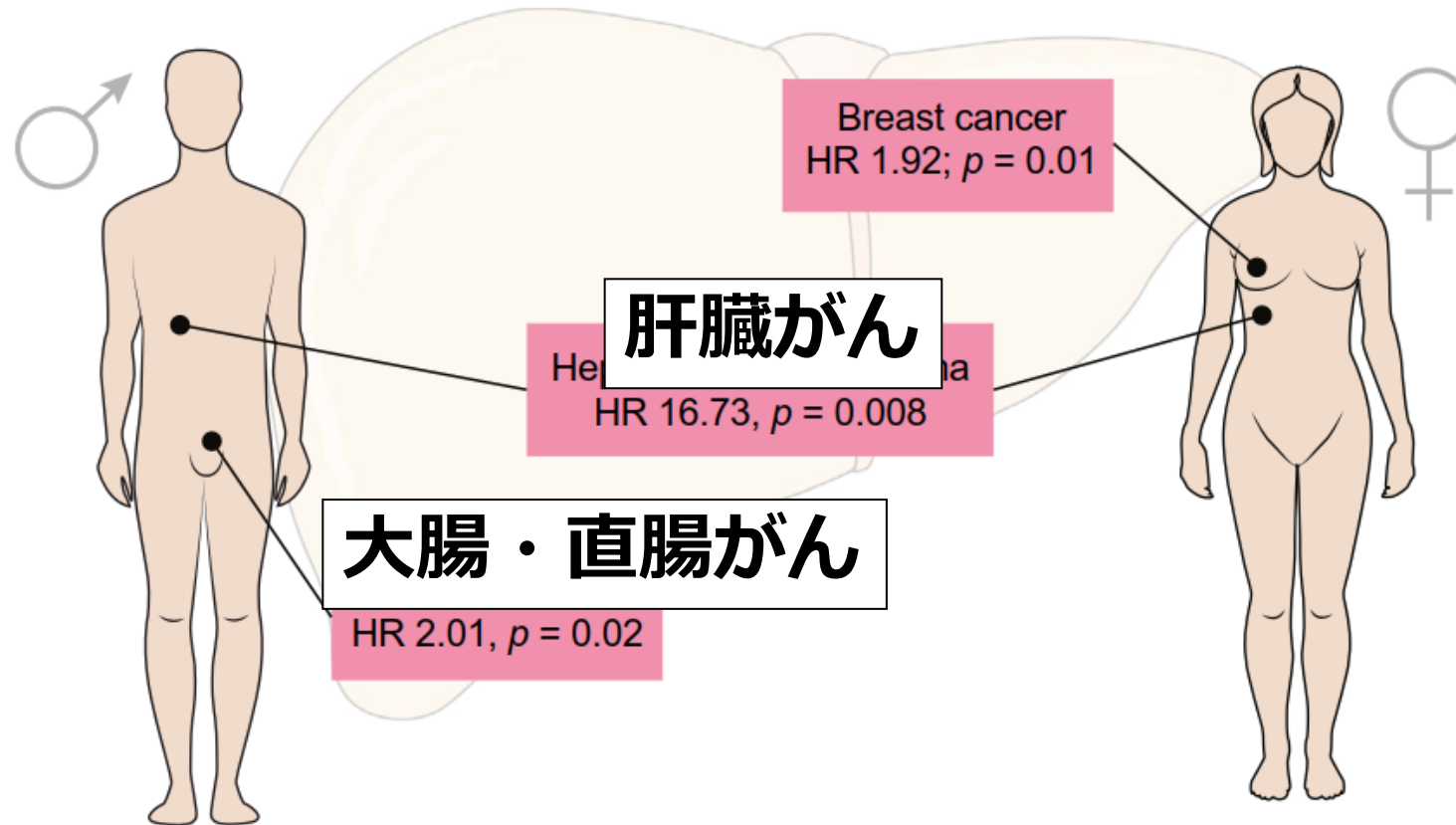
3. Kim GA, et al. *J Hepatol* 2018;68:140-146.

脂肪肝は大事な疾患です



NAFLDは他臓器癌のリスクを上げる

韓国, 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

Kim GA, et al. *J Hepatol* 2018;68:140-146.

Q2. 1滴でも、お酒飲んだらダメ？

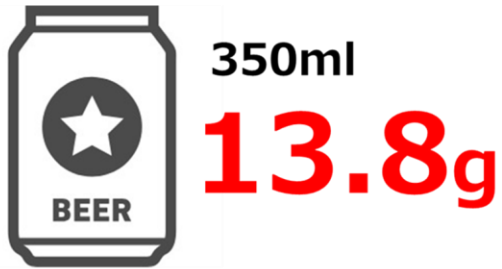
飲酒のリスク

- ① 疾病発生等のリスク: 急性アルコール中毒・生活習慣病
肝疾患・癌等の疾病のリスクが上がる。
- ② 行動面のリスク: 運動機能や集中力の低下等が生じ、
怪我や他人とのトラブル、紛失物の発生などが考えられる。

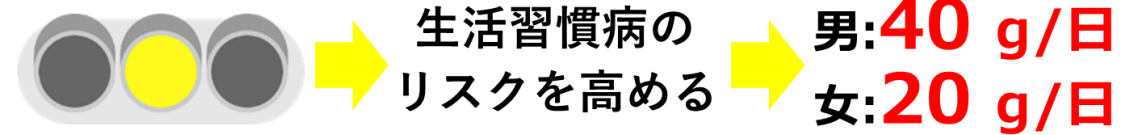
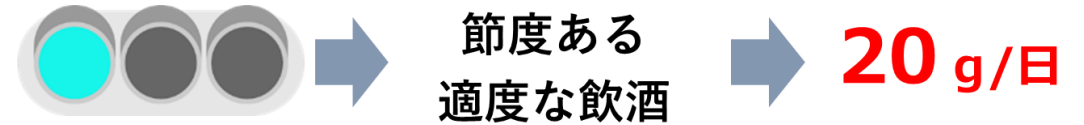
飲酒量と健康に配慮した飲酒の仕方が大切！

飲酒量を把握する

純アルコール量 (g) = 摂取量 (ml) × アルコール濃度 (度数/100) × 0.8 (アルコールの比重) 」



大阪公立大学大学院医学系研究科 肝胆膵内科学



福田貴博先生ご提供 (一部改変)

飲酒に関する目安を把握しておく

厚生労働省; 健康に配慮した飲酒に関するガイドライン



飲酒量と健康リスク

	疾病名	男性	女性
1	脳卒中 (出血性)	150 g/週 (20 g/日)	0 g<
2	脳卒中 (梗塞性)	300 g/週 (40 g/日)	0 g<
3	虚血性心疾患・心筋梗塞	研究中	研究中
4	高血圧	0 g<	0 g<
5	胃がん	0 g<	150 g/週 (20 g/日)
6	肺癌 (喫煙者)	300 g/週 (40 g/日)	データなし
7	肺癌 (喫煙者)	関連無し	データなし
8	大腸がん	150 g/週 (20 g/日)	150 g/週 (20 g/日)
9	食道がん	0 g<	データなし
10	肝がん	450 g/週 (60 g/日)	150 g/週 (20 g/日)
11	前立腺がん (進行がん)	150 g/週 (20 g/日)	データなし
12	乳がん	データなし	100 g/週 (14 g/日)

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_37908.html



Q3. どんな脂肪肝がヤバイ？

- 肝線維化が進行するほど予後が悪い¹
- 糖尿病は肝線維化の寄与因子²。糖尿病患者は積極的にNAFLD/NASHのスクリーニングをするよう勧められている³

1. Angulo P, et al. *Gastroenterology* 2015;149:389-397.

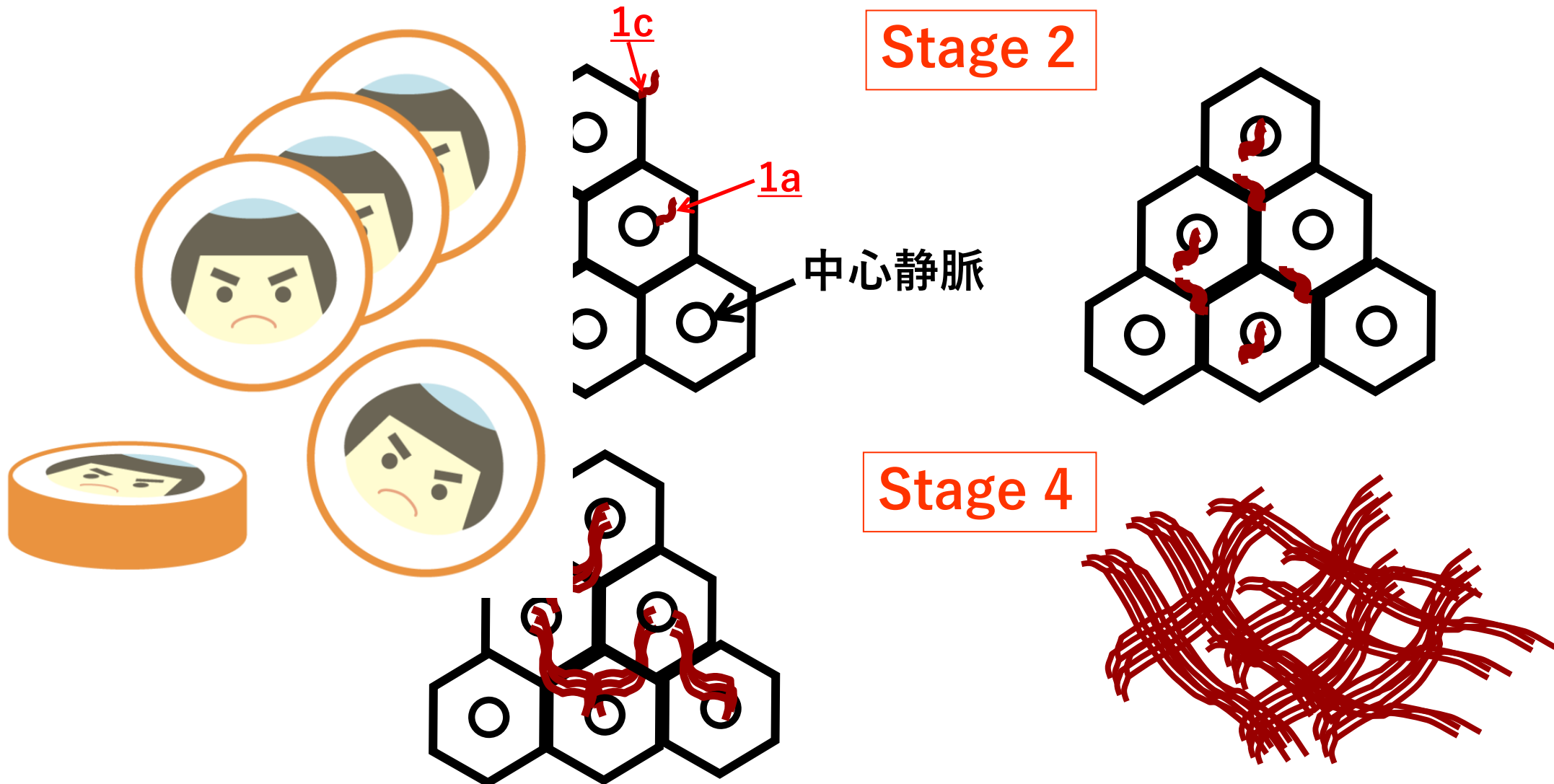
2. Fujii H, et al. *Int J Mol Sci.* 2020 May 29;21(11):3863.

3. NAFLD/NASH診療ガイドライン2020改定第2版

**高血圧も重要。薬剤の服用歴の
確認が重要！**



NASHの線維化ステージ



Kleiner DE, et al. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.

Q4. 肝臓の声って聞けるの？

- 肝臓の声は聞こえません。
- 肝臓は「沈黙の臓器」と言われており、肝硬変になっても腹水・黄疸などが出るまでは無症候の場合があります。

肝臓の「声」を聞く方法は？



肝臓の声を聞く方法

カテゴリー	方法	詳細
1. 採血	AST・ALT	肝機能の指標
	ALP・ γ -GTP	胆道系酵素、胆汁の流れが悪くなると上昇する
	FIB-4 index*	肝臓の線維化の指標
2. 画像検査	腹部超音波検査	肝臓の形態
	VCTE*	肝臓の硬さ、脂肪化の度合いが分かる
3. 肝組織	肝生検	肝臓の中で実際に起こっていることが分かる

*は次のスライドで詳しく説明します！



Q4-1. FIB-4って何？

$$\text{FIB-4 Index} = \frac{\text{Age (yr)} \times \text{AST (U/L)}}{\text{Plt}^* (10^9) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

*Plt, platelet count



- a) Stage \geq 3の診断^{1,2)}
- b) 肝発癌、心血管イベントの発生リスク^{3,4)}

1. Sumida Y et al. *BMC Gastroenterology* 2012;12:2.
2. Vilar-Gomez E, et al. *J Hepatol* 2018;68:305-315
3. Kim D, et al. *Hepatology* 2013;57:1357-1365.
4. Kim GA, et al. *J Hepatol* 2018;68:140-146.

<https://www.eapharma.co.jp/medicalexpert/product/livact/fib-4/calculator.html>



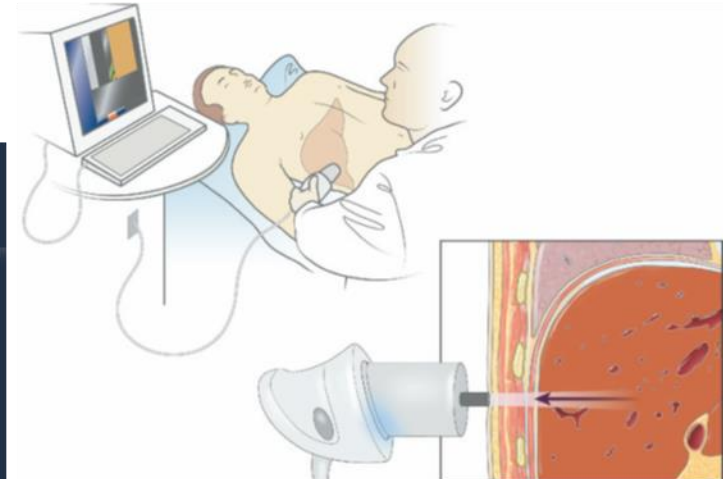
Q4-2. VCTEって何？

振動波が物質を伝わる際に、その硬度により伝播速度が異なる

原理を利用して、肝臓の弾性度を測定する。

速度 $V_s = \delta z / \delta t$

硬度 $E = 3\rho V_s^2$ (kPa)



Ziol M, et al. *Hepatology* 2005; 41:48-54.

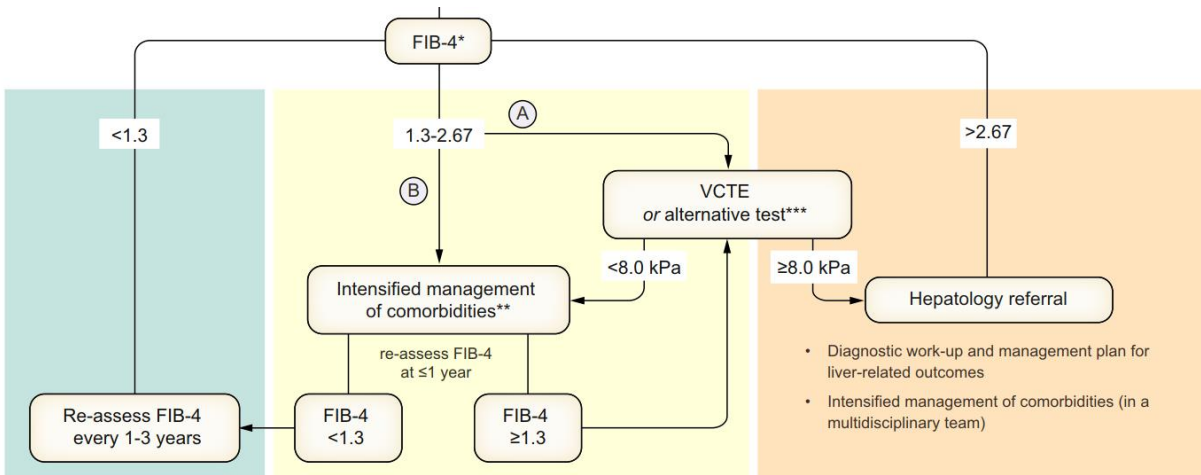
当科のデータ (2018-2023)

**Vibration controlled transient
エラストグラフィ**のこと。当院
では2018年1月より全症例を登録中。

Rule out c/o		Rule in c/o
8 kPa		12 kPa
Low Risk	Intermediate	High risk

MASLD N=602

Risk	Low	Intermediate	High
人数	444	32	126
年齢	47.7	63.6	67.0
女性 (%)	45	72	57
E (kPa)	5.8	9.8	17.1
CAP (dB/m)	287	293	266
BMI (kg/m ²)	26.5	27.3	26.6
糖尿病 (%)	17	41	44
高血圧 (%)	20	41	40
脂質異常 (%)	43	53	40
血小板数	26.6	22.2	15.8
FIB-4	0.99	1.19	4.11



Lin H, et al. JAMA. 2024 Apr 16;331(15):1287-1297.

大阪公立大学大学院医学系研究科 肝胆膵病態内科学



体組成計

- ・ 生体電気インピーダンス分析(BIA)法
人体に電流を流した際に発生するインピーダンスから人体を構成する成分(体脂肪や筋肉量、骨量など)を定量的に測定できる

1 低体重(やせ)、肥満の判定(BMI)

BMIは身長に対する体重がちょうどよいか、やせか、肥満かを判定する数値で、下の式で計算できます。

$$\text{BMI} = \text{体重(kg)} \div \text{身長(m)} \div \text{身長(m)}$$

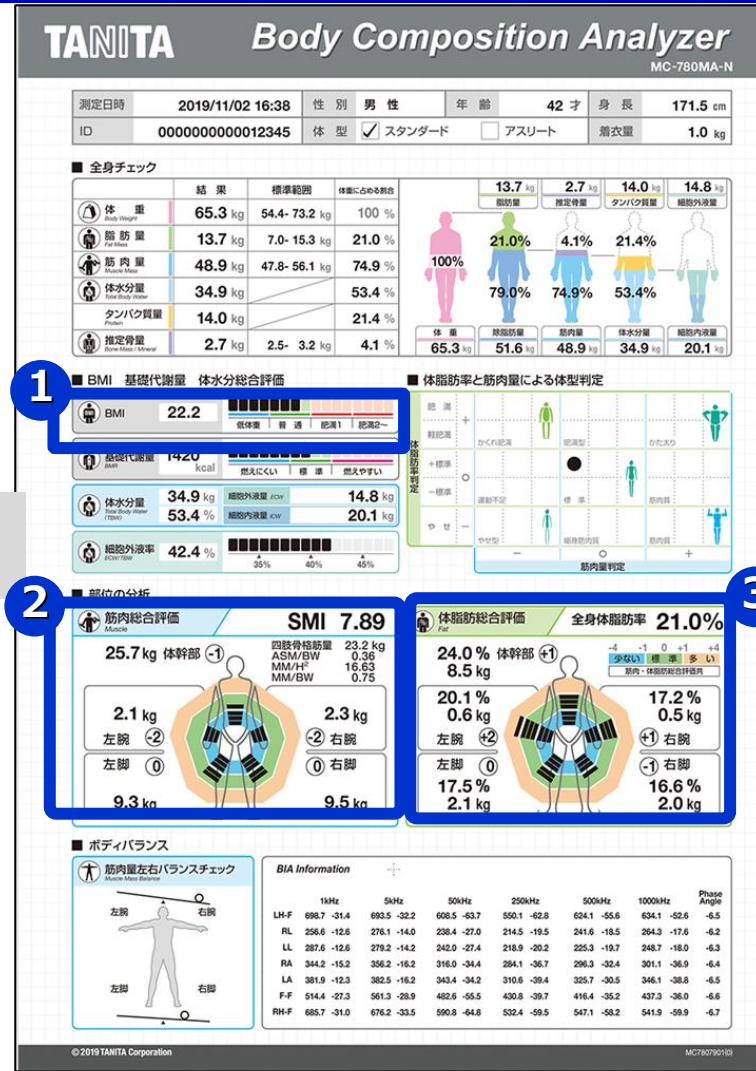
18.5未満 : 低体重(やせ)
18.5~24.9 : 普通
25以上 : 肥満

2 筋肉量の判定(SMI: 骨格筋指数)

SMIが男性 7.0未満、女性 5.7未満は筋肉量が少ないサインです。特に脚の筋肉が少ない(水色にかかっている)方は転びやすくなったり、歩くのに補助が必要になったり、身体機能が低下しやすい状態です。

日本肝臓学会(編)「肝疾患におけるサルコペニア判定基準(第2版)」

https://www.tanita.co.jp/product/business/medical_bodycompositionanalyzer/4102/



3 体脂肪率の判定

全身体脂肪率が下の表より多い方は、少しずつ減らしましょう。特に体幹部が多い(オレンジ色にかかっている)方は内臓脂肪も多い可能性があります。

年齢	男性	女性
18~39歳	17~22%	28~35%
40~59歳	18~23%	29~36%
60歳以上	20~25%	30~37%

体組成を定期的に測定する事で、脂肪が太ったのか、筋肉が太ったのかが分かります!



Q5. 脂肪肝の診断に肝生検は必須？

- 欧米はMREやVCTE等、非侵襲的画像検査が主流。ガイドラインにも必須とは記載されていない¹
- 日本の診療ガイドラインでは肝生検によるNASHの診断後に治療に入ることを推奨²

1. Rinella ME, et al. *Hepatology*. 2023 May 1;77(5):1797-1835.

2. NAFLD/NASH診療ガイドライン2020改定第2版

**診断に悩む場合・治験以外は肝生検
はしていません**



肝臓の声を聴く方法: 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

1. 人類の歴史とアルコール
2. 脂肪肝・アルコール Q&A
3. 一生ものの脂肪肝・飲酒ケア

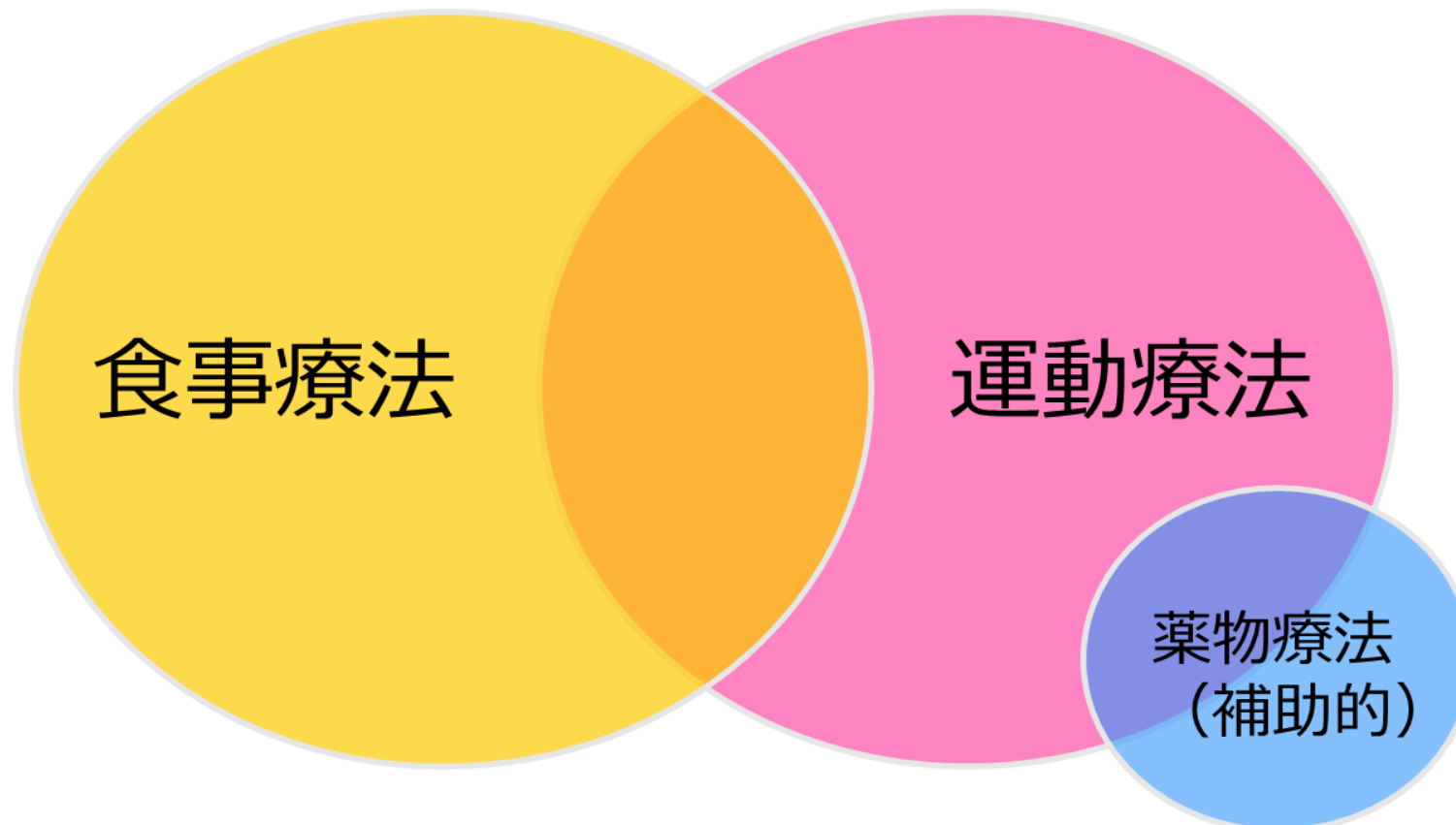


断りのない写真は下記の生成AIソフトで作成しています。

Made with Gamma



治療はどうするん？（日本）



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。

目標

- BMI 25～35の肥満症では, 1日の摂取エネルギー量の算定基準は25 kcal×目標体重 (kg)以下である¹。
- BMI>35の高度肥満症では, 1日の摂取エネルギー量の算定基準は20～25 kcal×目標体重 (kg)以下である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2022, 日本肥満学会

²NASH・NAFLDの診療ガイド 2021, 日本肝臓学会

NAFLDの肝線維化に「日本食パターン」が有効？

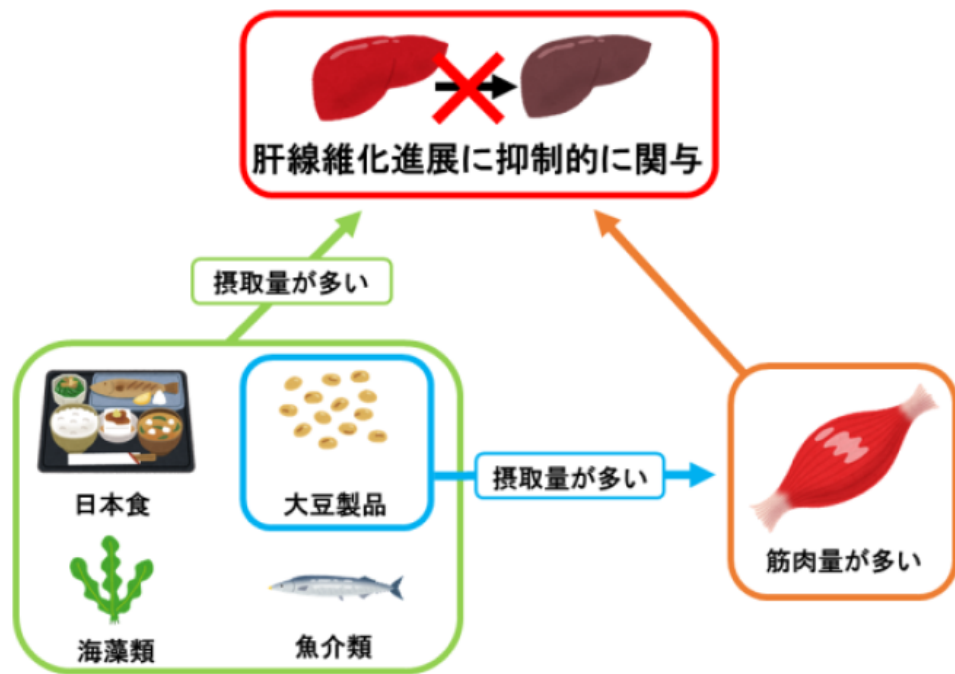


図1 本研究で明らかとなった
食事、筋肉量、肝線維化進展の関係

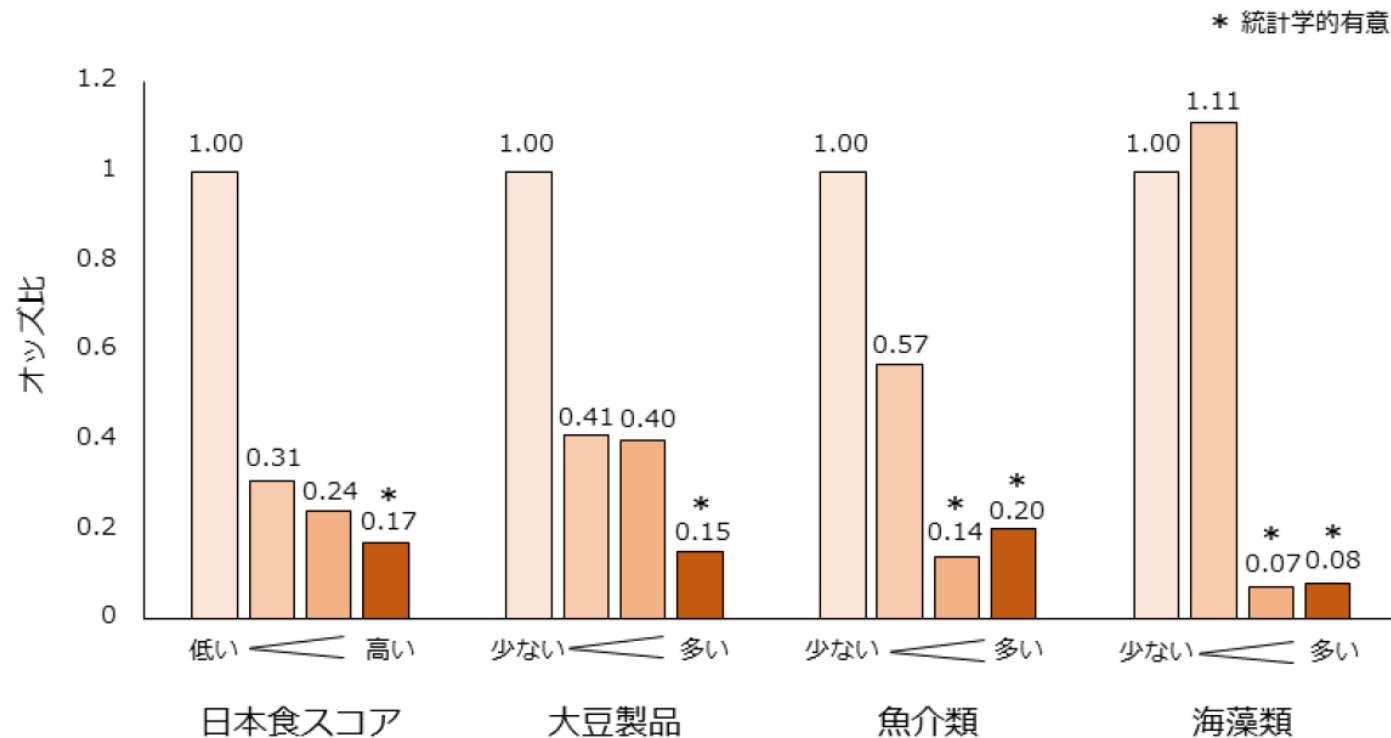
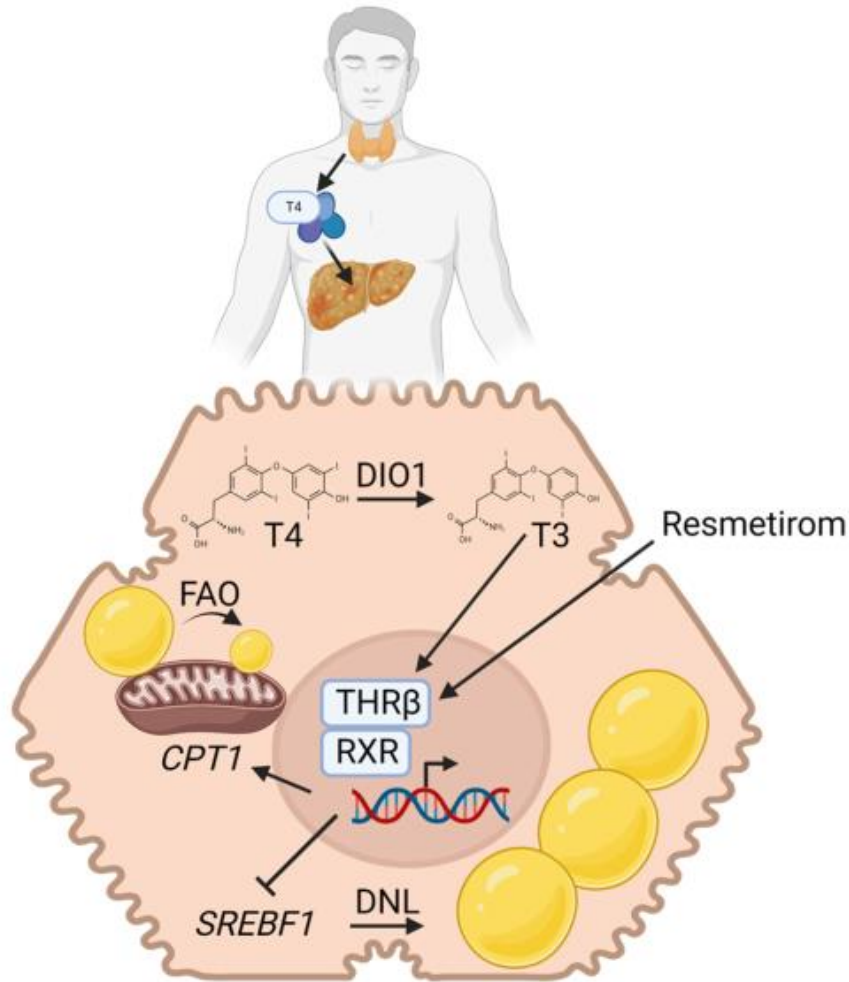


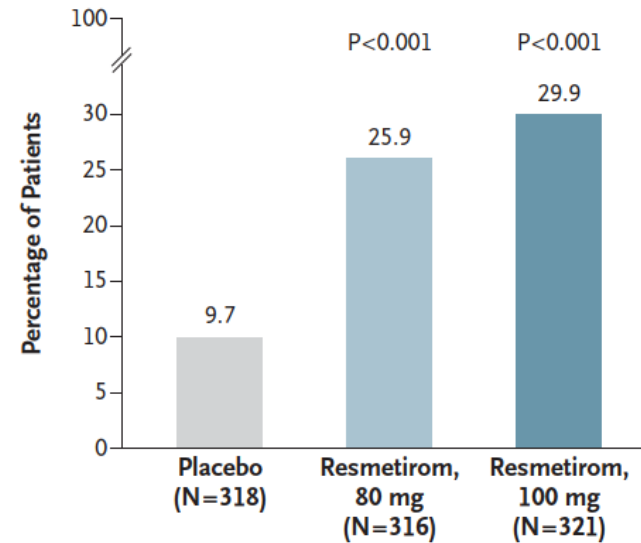
図2 日本食スコア、構成食品・食品群と肝線維化進展リスクとの関連

治療はどうするん？ (海外)

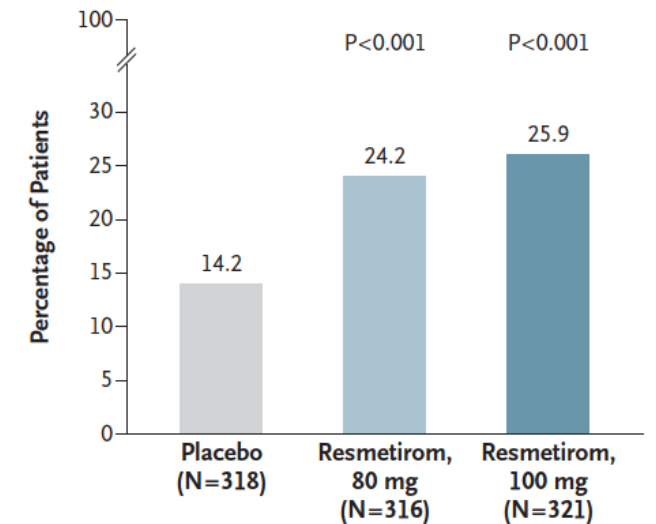
甲状腺ホルモン受容体 β (thyroid hormone receptor β ; THR β)は肝細胞に強く発現.



A NASH Resolution with No Worsening of Fibrosis



B Fibrosis Improvement by ≥ 1 Stage with No Worsening of NAFLD Activity Score



レスメチロムの 80 mg と 100 mg の投与はいずれも、NASH 消失と肝線維化進展度の 1 以上の改善に関して、プラセボよりも優れていた。

Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024 Feb 8;390(6):497-509.

Petta S, et al. *Liver Int*. 2024 Jul;44(7):1526-1536.



アルコールとの上手な付き合い方

- ① 自らの飲酒状況等を把握する
- ② あらかじめ量を決めて飲酒をする
- ③ 飲酒前又は飲酒中に食事をとる
- ④ 飲酒の合間に水（又は炭酸水）を飲む
- ⑤ 一週間のうち、飲酒をしない日を設ける

飲酒量の把握 (飲酒量計算機)



<https://redcap.med.osaka-cu.ac.jp/redcap/surveys/?s=Y89N38HKEC>

Juso Alcohol Calculator AAA
田 日

飲酒量換算表 (過去1年間用)

過去1年間の飲酒について

頻度 毎日 週 月 年 reset

* 必須入力 / must provide value

1回あたりの飲酒量

ビール 缶 (350 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	本 (13.8g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日
ビール 缶 (500 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	本 (20g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日
ビール 中瓶 (500 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	本 (20g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日
ビール 大瓶 (633 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	本 (25g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日
焼酎 水割り (180 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	杯 (17.8g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日
焼酎 ロック (90 ml)	<input type="text" value="0"/>
* 必須入力 / must provide value	杯 (35.6g) 1日あたり平均飲酒量 : 0 g/日

まず1杯減らしませんか？

目標書き込みマグネット



押しペン立て



**面白い!と思った方は、お1人1品ずつお持ち帰り下さい!
(個数に限りがあります)**

謝辞



大阪公立大学医学部肝胆膵内科

河田則文、榎本 大、打田 佐和子、萩原 淳司、元山 宏行、小谷 晃平、小塚 立蔵、小田桐 直志、武藤 芳美、池永 寛子、Le Thi Thanh Thuy



大阪公立大学医学部先端予防医療学

渡邊 俊雄、福本 真也、木村 達郎、中野 朱美、川村 悦史、灘谷 祐二、高嶋 信吾、田内 幸枝、西居 由希子



Japan Study Group of NAFLD (JSG-NAFLD)

角田 圭雄、中島 淳、小野 正文、今城 健人、江口 有一郎、川口 巧、川中 美和、徳重 克年、野崎 雄一、兵庫 秀幸、吉田 雄一、鎌田 佳宏、米田 正人、小関 正博、高橋 宏和

