予防と治療を考える

1) 脂肪肝を防ぐ食生活と治療を考える

西原 利治

Key words obesity, metabolic syndrome, hepatic steatosis, PPAR-alpha

はじめに

本邦では、長年にわたってB型慢性肝炎やC型慢性肝炎、そして過量飲酒が慢性肝疾患、肝硬変、肝細胞癌の原因として重要視されてきた。しかし、2001～2010年における新規発症肝細胞癌症例を検討したところ、過量飲酒歴も肝炎ウイルスの持続感染もない肝細胞癌の症例数がこの10年の間に倍増し、アルコール性肝障害やB型慢性肝炎を基盤とする肝細胞癌の症例数と肩を並べるまで増加したことが明らかになった。

その予兆は、本邦で行われた、1990年代に外来通院中であった糖尿病症例を対象とした死因調査においてすでに示されており、糖尿病症例の4.7%が肝硬変、8.6%が肝細胞癌で死亡していた。肝疾患関連死が糖尿病症例で高頻度であることは、肝炎ウイルスの罹患者が非常に少ない欧米のみならず、本邦でも確認されており¹⁾、糖尿病と関連の深い慢性肝疾患として非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver

disease : NAFLD）が重要視される契機となった²⁾。そこで、本稿では近年の肥満人口の増加を受けて生じた過栄養性の脂肪肝に着目し、脂肪肝を背景として発症するNAFLD^{3,4)}を防ぐ食生活と治療について考えてみたい⁵⁾。

1. 脂肪肝とは

脂肪肝は酸素分圧に応じて機能分化した肝細胞の細胞質に、脂質膜で覆われた中性脂肪を主成分とする脂肪滴が沈着することにより生じる。脂肪滴が肝細胞に沈着する機序により沈着する脂肪滴の大きさや肝小葉内での分布は異なる。例えば、肥満などの過栄養や飢餓などの低栄養で生じる脂肪肝では、中～大滴性の脂肪滴が肝小葉の中心静脈領域を中心に分布するが、ミトコンドリアの機能不全時に惹起される脂肪肝では、微細な小脂肪滴が門脈域・中心静脈域を問わず肝小葉瀰漫性に広く分布するのが特徴である。

正常肝では毎食後に合成される脂肪酸の大半

高知大学消化器内科学

The 43rd Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; Genetic predisposition and related life-style underlying metabolic disorders ; 4. Prevention and Therapeutic Treatment ; 1) Prevention and management of fatty liver in daily life.

Toshiji Saibara : Department of Gastroenterology and Hepatology, Kochi Medical School, Kochi University, Japan.

図1 肥満の程度と腹部超音波検査で脂肪肝が検出される頻度
BMIの上昇とともに、男女とも脂肪肝を合併する頻度は増加する。

が超低比重リポ蛋白（very low density lipoprotein：VLDL）として分泌され、肝FABP（fatty acid binding protein）に結合して残った脂肪酸も夜間にケトン体産生の原料として消費されるので、肝臓に存在する脂肪の半減期は24時間以内で、酸素分圧の低い中心静脈近傍の肝細胞でも常に活発な脂肪酸やコレステロールの生成・流入と消費・放出が繰り返されている。これに対して、脂肪肝といえば、中心静脈周囲の肝細胞に恒常的に脂肪滴の沈着が生じている静的な印象を受けるが、確かにNAFLD症例の肝細胞に沈着した脂肪滴の半減期は4～12日と正常肝に比して長い⁶⁾。

2. 生活習慣が誘発する脂肪肝

生活習慣病は生活習慣が発症・進行に関与する疾患群の総称であり、高血圧や脂質異常、糖尿病にとどまらず、精神的ストレスや喫煙、過量飲酒により惹起される疾患も含まれる。

脂肪肝を来す分子機構がよく知られる誘因の1つに過量飲酒がある。過量飲酒を続けるとmicrosomal ethanol oxidizing system（MEOS）が誘導され、同時にエタノールの酸化に必要なNADPH（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate）を供給するペントースリン酸経路も活性化

される。生じた余剰のNADPHは食事として摂取された炭水化物を効率よく脂肪酸に変換するので、連日飲酒を続ければ健常者でも容易に脂肪肝を来す。過量飲酒者ではしばしば肝臓の線維化を生じ、肝硬変や肝細胞癌に至ることも稀ではなく、脂肪肝はその初期変化とみなされている。

同様に、肥満者でもbody mass index（BMI）の上昇とともに、脂肪肝を合併する頻度が増加することが知られている（図1）。肥満者では食後の高インスリン血症が肝細胞内で糖質からの脂肪酸合成を亢進させると同時に、肝細胞からの脂肪の分泌も抑制するからである。BMIが22を超えると脂肪肝の合併頻度は上昇し始め、25以上の肥満者では脂肪肝を高率に合併する。ALTは肝細胞障害の指標とされるが、肝炎ウイルスの持続感染のない非飲酒者におけるALTの高値は、主にBMIが25を超える脂肪肝症例で観察される（図2）。このため、ここでも脂肪肝は肝硬変や肝細胞癌の発生母地とされるNAFLDの初期変化と目されている。

3. 脂肪肝の検出と肝病変の質的評価法

腹部超音波検査を行えば脂肪肝の検出は容易であるが、脂肪肝の程度を定量化することは困

図2 肝炎ウイルスの持続感染がない非飲酒者におけるALTとBMIの関連

ALT>40である症例はBMI>25の症例の2割、BMI<25の症例の2%を占めている

難である。しかし、腹部CT検査で得られたCT値あるいは肝臓のCT値を脾臓のCT値で除した比を用いれば、脂肪滴を含む肝細胞の頻度、すなわち脂肪肝の程度を半定量化することが可能である（図3）。MRIを使用すれば、より詳細に肝臓の脂肪量を定量化することが可能となる。

しかし、脂肪肝の程度や肝細胞壊死を反映するとされるAST値やALT値のみから肝臓病の進展の指標である肝線維化の程度や線維化の進展速度を推測することは必ずしも容易ではない。このため、肝生検で得られた肝組織の病理学的所見をもとに、肝臓の線維化の進展度による病期を評価するとともに、脂肪肝の程度、炎症の程度、肝細胞の風船様変性の程度を指標とする活動性を明らかにして、脂肪肝を伴う非飲酒者を肝硬変への移行リスクが高い非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）と、移行リスクが比較的低いとされる非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver：NAFL）とに分類することが行われている^{3,4)}。

しかしながら、観血的な検査手技である肝生検は侵襲的であり、治療効果の判定や経過観察を

目的に反復施行することは容易でないため、非侵襲的で肝生検に匹敵する鋭敏で再現性の高い感度と特異性を有する検査法の確立が待たれる⁷⁾。

4. NAFLDにおけるコンセンサス

日本人における脂肪肝の有病率は約3割であり、男性が女性よりも高率である。検診受診者を対象とした多施設共同研究から、日本人の2～3%はすでにNASHに罹患しており、非飲酒者の2%強では比較的進展した肝線維化を伴っている可能性が示唆されている⁸⁾。

NAFLD症例を放置すれば徐々に肝臓の線維化が進展するとされており、肝臓の線維化の程度が強ければ肝硬変への移行が生じやすいことは想像に難くない^{9,10)}。また、肝臓の線維化の進展を促進する因子として性別や加齢、肥満の程度や糖尿病の合併などに加えて、PNPLA3をはじめとする遺伝子多型も同定されている^{3,4)}。肝細胞障害の指標であるASTやALTが正常であるNASH症例が多数存在する¹¹⁾ため、NAFLとNASHとを鑑別する指標としてASTやALTを用いることはできず、肝病変の活動性の指標として用いることも適切ではない。しかし、その正常化はNASHの予後を改善するうえで果たすべき最初の一步と考えられる。

5. 脂肪肝の発症機序と解消に向けた基本的な方策

脂肪肝とは多数の肝細胞内に過剰の中性脂肪が貯留した状態をいう。肥満に伴う脂肪肝では皮下脂肪と内臓脂肪の過剰蓄積を伴うことが多く、肝臓に蓄積した脂肪の14.9%は食事由来、26.1%は肝臓における合成された中性脂肪由来、59.0%は血中の遊離脂肪酸由来とされる¹²⁾。

腸管由来のカイロミクロンの源は食事に含まれる中性脂肪である。経口的に摂取された脂肪は膵リパーゼにより分解され、腸管から吸収さ

図3 減量による脂肪肝の改善

脾臓のCT値に比して低値を示した肝臓のCT値（左）が、減量により脾臓のCT値に近くまで改善した（右）。

れ、カイロミクロンとしてリンパ管を経て、静脈角より大循環に流入する。このカイロミクロンは末梢血管内皮のヘパリン結合蛋白に結合しているリパーゼにより分解されて、遊離した脂肪酸は末梢組織で利用される。末梢血管内皮のリパーゼは肝細胞から分泌されるので、食事性の脂肪が肝臓に流入するのは末梢血管内皮のリパーゼで分解できないほど過剰な量のカイロミクロンが血中に存在する場合に限られる。この50年間に日本人の脂肪摂取量は劇的に増加しており、脂肪制限食の有用性に対する期待は大きい。

また、食後に肝臓で合成・放出されるVLDLは食事由来の糖質が原料となる。このため、脂肪制限食と並んで糖質制限食の有用性も広く理解されている。

肝臓に沈着する中性脂肪の最大の供給源は血中の遊離脂肪酸プールである⁶⁾。脂肪組織から脂肪酸が放出されるのは血中インスリン濃度の低下する夜間であり、脂肪組織から放出された脂肪酸は門脈を通して肝臓に流入する。夜間に活性化することが知られるPPAR- α は肝細胞のperoxidaseでの脂肪酸の β 酸化を亢進させるとともに、生じた長鎖脂肪酸をミトコンドリアに移送する過程で重要な役割を果たすカルニチンの合成亢進と腎での再吸収促進を通じて、ミトコンドリアでの脂肪酸の β 酸化の効率を高めて

いる^{12~13)}。低脂肪食・低糖質食にもかかわらず、空腹時遊離脂肪酸量が高値を示す症例では食事療法に加えてPPAR- α のligandを併用して血中の遊離脂肪酸プールの低減を試みるのも1つの方策ではなかろうか。

おわりに

本邦では糖尿病症例の7人に1人が肝疾患関連死を遂げる。その主な背景肝疾患はNAFLDであることから、肝硬変への移行が速やかとされるNASH症例の早期発見が求められる。こうした目的を達するためには、「メタボ健診」を積極的に利用して、潜在するNASH症例の発見と治療に努めることが肝要である。

過栄養性脂肪肝の治療の王道はインスリン感受性改善による糖代謝異常の是正を目指した食事・運動療法を通じた減量である。NASH症例に対する食事・運動療法では7%以上の減量を行うことが推奨されている^{3,4)}。例えば、BMI 30超の症例では十分な水分と分岐鎖アミノ酸を併用しつつ、BMI 25を維持するのに必要な糖・脂肪制限食を摂りながら、軽い運動量負荷を継続する。1週間ごとに食事内容の見直しを行う手間をかければ、減量に伴い、速やかに脂肪肝の改善が期待できる（図3, 4）。殊に、糖尿病を

図4 食事・運動療法により計画的な減量を行った
図3症例の体重変化
BMIとして5近い改善が得られた。

合併した症例では、SGLT (sodium glucose cotransporter) 2阻害薬を用いて腎臓でのブドウ糖の再吸収を阻害することにより、食事療法における蛋白/体重比を向上することができ、食事制限に伴う窒素バランスの低下を軽減したり、食材の多様性を確保することにより単調な食事となることを避けることも可能となる。

ADH (alcohol dehydrogenase) がNADH (nicotinamide adenine dinucleotide hydride) を効率よく消費して脂肪肝の出現を抑制する適量飲酒は百薬の長である¹⁴⁾が、MEOSを活性化する過量飲酒は百害あって一利なし。お酒との付き合いは程々が秘訣である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Noto H, et al : Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications* 24 : 345-353, 2010.
- 2) Nakahara T, et al : Type 2 diabetes mellitus is associated with the fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease in a large retrospective cohort of Japanese patients. *J Gastroenterol* 49 : 1477-1484, 2014.
- 3) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2015. 文光堂, 2015.
- 4) 日本消化器病学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 南山堂, 2014.
- 5) Vilar-Gomez E, et al : Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 149 : 367-378, 2015.
- 6) Donnelly KL, et al : Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest* 115 : 1343-1351, 2005.
- 7) Kamada Y, et al : A novel noninvasive diagnostic method for nonalcoholic steatohepatitis using two glycobio-markers. *Hepatology* 62 : 1433-1443, 2015.
- 8) Eguchi Y, et al : Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan : a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 47 : 586-595, 2012.
- 9) Angulo P, et al : Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 149 : 389-397, 2015.
- 10) Tanaka K, et al : Upper limit of normal serum alanine aminotransferase levels in Japanese subjects. *Hepatol Res* 44 : 1196-1207, 2014.
- 11) Wen G, et al : The mouse gene encoding the carnitine biosynthetic enzyme 4-N-trimethylaminobutyraldehyde dehydrogenase is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α . *Biochim Biophys Acta* 1819 : 357-365, 2012.
- 12) Wen G, et al : Mouse γ -butyrobetaine dioxygenase is regulated by peroxisome proliferator-activated receptor α through a PPRE located in the proximal promoter. *Biochem Pharmacol* 82 : 175-183, 2011.
- 13) Makowski L, et al : Metabolic profiling of PPAR α -/- mice reveals defects in carnitine and amino acid homeostasis that are partially reversed by oral carnitine supplementation. *FASEB J* 23 : 586-604, 2009.
- 14) Takahashi H, et al : Biphasic effect of alcohol intake on the development of fatty liver disease. *J Gastroenterol* 50 : 1114-1123, 2015.