

小象の会

会報 第34号

NPO法人 生活習慣病防止に取り組む市民と医療者の会

2022年
12月1日



特集：肝臓はすごいが、あぶらも溜まる！

- 1頁 ご案内
- 2頁 肝臓はすごい
- 3～7頁 脂肪肝は全身病
- 8頁 小象の誌上画廊

ニッポン放送ラジオに出演

小象の会の活動が、ニッポン放送ラジオ「阿部亮のNGO世界一周！」で紹介されます。
2023年1月2日（月）と9日（月）
21時30分から20分間の番組です。
篠宮正樹が出演します。



11月7日収録後のスナップ

(^o^)/肝臓川柳 微笑年

脂肪肝 診断下り 肝冷やし
肝臓の脂肪溶けぬか なあ酒よ
次の日は 飲む量倍の 休肝日

◎肝臓のすごい働き！ 稲田 麻理 医師

2頁 驚くほど素晴らしい肝臓の働き

- ◎ 肝臓の働きは500項目以上！
- ◎ 肝臓は、何をどれだけ食べるかコントロール？
- ◎ 肝臓は、身を挺して守ってくれる
- ◎ しかも自ら再生する

特集

肝臓はすごいが あぶらも溜まる

3頁-7頁 脂肪肝 野村 文夫 医師

- ◎ 脂肪肝は全身病
- ◎ 脂肪肝になる原因は？
- ◎ 放置すると危険な脂肪肝がある！
- ◎ 生活習慣病と脂肪肝が関係する

慢性肝障害のおもな要因



驚くほど素晴らしい肝臓の働き

公益財団法人ちば県民保健予防財団
総合健診センター

消化器内科・遺伝子診療科 稲田 麻里

1. 古代から興味の対象である肝臓

古代メソポタミア人は、肝臓を生命の中心と捉え、魂や知性も宿ると考えていたと言われます。また古代ギリシャ人は、肝臓を“楽しみや喜び”と関連づけてとらえていたようです。大きくて存在感のある肝臓は、古代からその働きをめぐって様々な想像がめぐらされてきましたが、肝臓の果たす役割は、古代の人々の想像を遥かに凌ぐものと言えるかもしれません。

2. 肝臓の働きは500項目以上！

肝臓の働きを列挙しますと、500項目以上にもおよびます。代表的な機能を挙げてみます。

- ① 栄養素の代謝・貯蔵：三大栄養素であるタンパク質、脂質、糖質はすべて肝細胞で代謝されます。余分な糖はグリコーゲンとして肝臓に貯蔵され、さらに余剰分は中性脂肪として蓄積されます。脂溶性ビタミン、鉄や銅も貯蔵されています。
- ② 合成：肝臓では、非必須アミノ酸、アルブミンや血液を固めるための凝固因子などのタンパク質が合成されます。またコレステロールや、脂肪の吸収に必要な胆汁酸もつくられています。
- ③ 解毒：多くの薬物は、肝臓で体に影響の少ない形に変換されます。アルコールも肝臓で分解されますが、アルコール代謝の過程で有害なアセトアルデヒドが作られたり、本来の肝臓の働きが妨害されたりしますので要注意です。

これらの機能だけでもすごいことなのですが、これは肝臓の働きのほんの一部です。以下では、肝臓の少し不思議な機能についてお伝えします。

3. 肝臓は、何をどれだけ食べるかコントロールしている？

祖先が木の実を食べるサルだった形質の名残でしょうか。人は概して、甘いものを好む動物と言われています。しかし甘いものばかりを食べていると、他の栄養素が不足してしまい、体によくありません。どうやら甘いものだけを食べないように、実は肝臓が上手くコントロールしてくれているようです。

甘いもの（ショ糖、ブドウ糖、果糖）を食べすぎると、肝臓からホルモン FGF21 (Fibroblast growth factor 21) が分泌され、このホルモンが脳の視床下部に作用して、甘いものを食べたくなくなる仕組みがあることがわかってきました。

脳での詳しいメカニズムは解明されていませんが、FGF21の作用は食欲そのものには影響せず、甘い味のする食べ物の摂取だけを抑制します。この FGF21 の産生が上手くいかない場合、甘いものへの欲求が抑えがたくなってしまうと報告されています。肝臓は、我々の知らないところで、バランスよい食事へと誘導してくれていたのです。

4. 肝臓は身を挺して守ってくれて再生する

肝臓の驚くべき再生能力は、古代から知られており、ギリシャ神話にも登場しています。肝臓は、3分の2を切除しても、1ヶ月もすれば元の大きさに戻ってくれます。こんな再生能力を持つ臓器は他にありません。様々な“有害物質”にさらされる肝臓には、障害された細胞を取り除き新しい細胞に置き換える仕組みが備わっているのです。

その再生の仕組みは、神秘的ともいえるほどで、障害の種類や程度によって様式を変えながら、しかし必ず元通りの大きさ、つまり人の体重の約3%に戻るのです。この大きさは体内環境の恒常性（ホメオスタシス）を維持するのに必要な容量と考えられます。いったいどうやって、肝臓は自身のサイズがわかるのでしょうか。この現象は“Hepatostat”と呼ばれ、そのメカニズムの解明には多くの研究者が魅了されています。

さて、このように再生能力を持った肝臓ですが、長年にわたって障害にさらされると線維化を来して硬く小さくなってしまいます。いわゆる肝硬変の状態ですが、こうなるとは、再生能力は失われてしまいます。体内環境の肝となる肝臓、大切にしていきたいですね。食べ過ぎから生じる肝臓への脂肪蓄積や過剰なアルコールなどは、肝細胞には大きな負担となってしまいますので、どうぞお気をつけください。

脂肪肝は肝臓だけの病気ではないのです

公益財団法人ちば県民保健予防財団

診療部 肝臓内科・遺伝子診療科

千葉大学名誉教授 野村 文夫

はじめに

いわゆる三大珍味のひとつとされるフォアグラ (foie gras) が、フランス語で脂肪 (gras) 肝 (foie) を意味することをご存知の方は多いと思います。アヒルやガチョウに強制的に大量給餌して過度の脂肪肝を作成するものです。近年はこの強制給餌が動物愛護の面から問題にされているようですが、西洋料理のフルコースの定番であり続けています。フォアグラほどではないにしても、現在わが国の健診受診者の約3人に1人が脂肪肝です。そして脂肪肝は肝臓だけの病ではなく、全身病であることがわかってきました。

1) 脂肪肝とは

ヒトの肝臓は正常の状態でも少量の脂質を含みますが、過剰に存在する脂肪肝は①アルコール性脂肪肝、②肥満や糖尿病などに伴う非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD、ナッフルディー)、③その他に大きく分けられます (表1)。アルコールの関与が少ない非アルコール性と判断するための少量飲酒量の上限の基準は、男性ではエタノール換算で30 g/日未満、女性では20 g/日未満となっています。エタノール換算20gは通常のビールであれば500ml、日本酒1合、ワイングラスで2杯、缶チューハイ (8%) 350ml、焼酎のお湯割り (5:5) コップ1杯に相当します。

過度の習慣飲酒が続くとアルコール性脂肪肝はほぼ必発です。その改善のためには断酒・十分な減酒が重要です。しかし、すでにアルコール依存傾向になっている場合の断酒・減酒は一般に考えられているほど易しいことではありません。そして初期のアルコール依存症は本人も自覚していない場合が多いのです。“酒を減らそうと思っても一度飲み始めるといつも通りの量になってしまう”のは意志の強さ・弱さというよりも、依存症という病気のためと考えた方がよく、専門外来での対応が必要になります。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD、ナッフルディー) は近年著明に増加していて、健診受

表1 脂肪肝の原因別分類

- ① アルコール性脂肪肝
Alcoholic fatty liver
- ② 非アルコール性脂肪性肝疾患
Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)
 - a. 非アルコール性脂肪肝
Nonalcoholic fatty liver (NAFL)
 - b. 非アルコール性脂肪肝炎
Nonalcoholic steatohepatitis (NASH)
- ③ その他の原因
 - ・薬物性
(タモキシフェン、副腎皮質ステロイドなど)
 - ・Reye 症候群
 - ・甲状腺機能低下症
 - ・急性妊娠性脂肪肝 など

診者の約30% (男性約40%、女性約20%) と高率に見られます。NAFLDでは肝臓の脂肪量が多いほど内臓脂肪量も多いと考えられます。なお、

1) 実際には、例えば過度の習慣飲酒がある肥満者など、アルコール性・非アルコール性を明確に分けられない場合があること

2) NAFLDでは肝臓だけでなく、高率に合併する糖尿病、脂質異常症なども重視すべきとの考えから、近年、Metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD マッフルディー) の概念が提唱されています。

NAFLDでは肥満を伴う場合が多いですが、BMI 25以下の非肥満の健診受診者でも10%程度の方で腹部超音波 (エコー) 検査上、脂肪肝が見られます。このような方々では明らかな肥満はなくても内臓脂肪が多いいわゆる“隠れ肥満”と言えます。

NAFLDは大きく2つに分けられます。

1) 肝臓に脂肪が過剰に沈着しているが、肝炎や肝線維化はまだ起きていない軽症といえる非アルコール性脂肪肝、略してNAFL (ナッフル) と

2) 脂肪沈着に加えて肝炎や肝線維化がみられ、進行した病態である非アルコール性脂肪肝炎、略

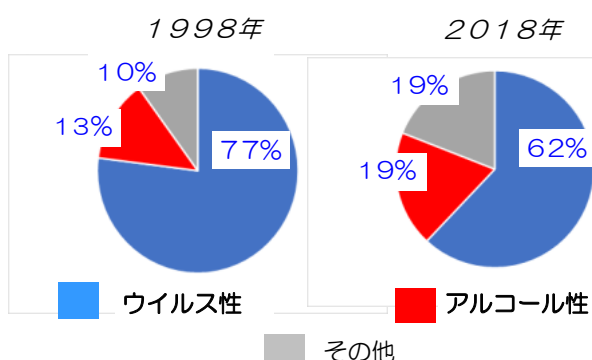


図1 肝硬変の原因
アルコール性その他の割合が増えている

してNASH（ナッシュ）です。

そしてNASHの中でも肝線維化が高度の場合はハイリスクNASHと呼ばれ、肝癌や心血管疾患のリスクが高い集団です。わが国には1,000万人を超えるNAFLDが存在すると試算されていますが、そのうちの10~20%がNASH、そして2~3%は線維化が高度かあるいはすでに肝硬変（NASH肝硬変）となっていて肝細胞癌のリスクが特に高い群です。

わが国では肝臓学会が中心となり肝硬変の原因についての全国集計が定期的に行われています。

1998年の時点ではウイルス性のB型、C型、B+C型を合わせると77%、アルコール性13%、その他が10%であったのに対し、2018年にはそれぞれ62%、19%、19%となっています。特にC型肝炎ウイルス治療薬の進歩によりウイルス性が減少しているのに対して、アルコール性およびその他の増加が目立ちます（図1）。その他の増加は、NASH肝硬変の増加によるものです。

また、肝細胞癌についてもB型、C型、B+C型を合わせたウイルス性と非ウイルス性に分けると近年、非ウイルス性が増加していることが明らかです（図2）。非ウイルス性の肝細胞癌の主たる原疾患は肥満・糖尿病に伴う非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）とアルコール性肝硬変です。

2) NAFLDの診断と進行度の判定

肝臓の病気を診断するために用いられる検査は

- 大きく
1. 血液検査
 2. 画像検査・肝硬度検査
 3. 病理組織検査
- に分けられます。

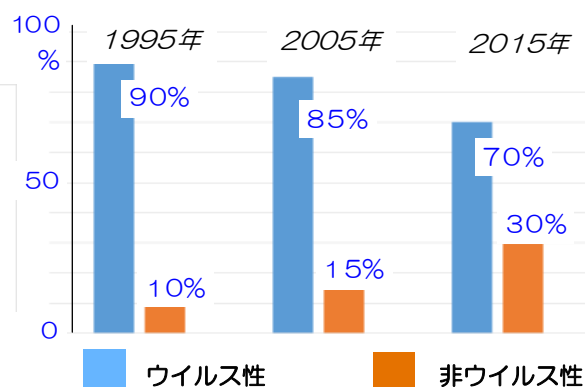


図2 肝癌の成因
非ウイルス性の肝癌の割合が増えている

1. 血液検査

肝臓関連の血液検査ではAST（以前はGOTと呼ばれていた）、ALT（GPT）とγ-GT（慣用的にはγ-GTP）が有名です。

脂肪肝は自覚症状がでにくく、健診・人間ドックなどでAST・ALTの異常高値があり、腹部超音波検査を行って脂肪肝と診断される場合が多いですが、AST・ALTが異常値を示さない、いわゆる隠れ脂肪肝もあります。脂肪肝でAST・ALTが異常高値となる場合、肥満などに伴う非アルコール性の場合にはALT優位、すなわちAST < ALTとなるのに対し、アルコール性の場合にはAST > ALTとなる場合が多く、両者の区別に役立ちます。

アルコール性肝障害でγ-GTが上昇することは良く知られ、γ-GTは代表的な飲酒マーカーですが、飲酒習慣が全くなくてもNAFLDや原発性胆汁性胆管炎など多くの病態でγ-GTは大きく上昇します。

一方、過剰の習慣飲酒をつづけてもγ-GTが上昇しないいわゆるノンリスポンダーも10%程度存在します。

また近年、γ-GTが高いと、飲酒の有無とは無関係に、将来の脳血管障害・心筋梗塞・2型糖尿病などの発症リスクが高いことが示されています。

一般にγ-GT高値＝アルコールの影響という思い込みが強すぎるようです。1滴も飲酒しない人が、別の要因でγ-GT値が上昇していても、医療者にアルコールのせいにしてしまうこともあります。アルコール以外の要因の影響を受けにくく、しかもγ-GTのノンリスポンダーでも反応する新たな飲酒マーカーとして、糖鎖欠損トランスフェリン

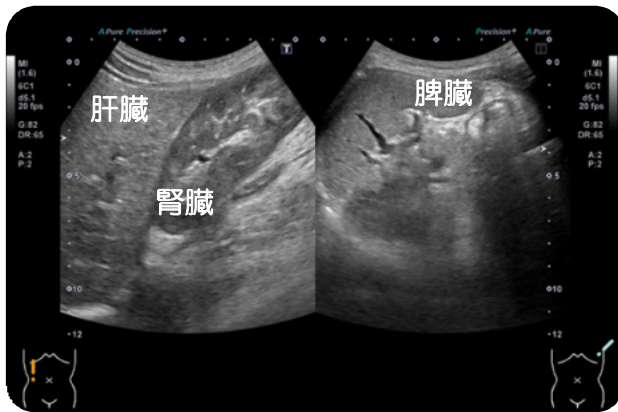


図3 健常対照の腹部超音波像
脂肪肝のない健常人では肝臓と脾臓の輝度が
同程度（肝脾コントラスト無し）

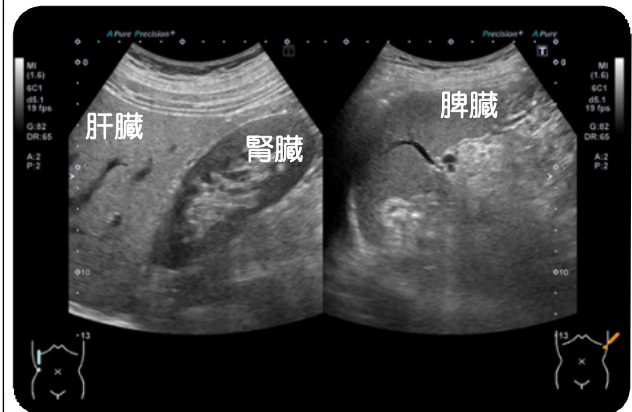


図4 脂肪肝の腹部超音波像
肝臓の輝度が脾臓よりも著明に高くなり、
白っぽく見える（肝脾コントラスト有り）

(Carbohydrate-deficient transferrin, CDT) が注目され、実際に診療でも使われ始めています。

コリンエステラーゼは肝臓のタンパク合成能を見る検査で、慢性肝障害が進行して肝硬変に向かうと低下しますが、NAFLDでは逆に異常高値をとることが多く、診断の参考になります。

患者数が極めて多いNAFLDの診療ではNAFLDの中からNASHを選別することが重要です。そのためにIV型コラーゲンをはじめとする線維化マーカーやFIB-4インデックスが用いられます。血小板数の低下も線維化の進行を示唆します。

FIB-4インデックスは特別な検査を行わなくても、年齢・AST・ALT・血小板数から計算できるので広く利用されていて、日本肝臓学会のホームページにも計算式が掲載されています。(https://medical.eapharma.jp/disease/hepatopathy/fib-4/calculator.htmlからダウンロードして計算可能)。このインデックスは1.3以下が正常、2.67以上になると進行した線維化が存在する可能性があると言われています。

若年者にはこの基準を適用できますが、高齢者の場合は年齢が高いというだけでスコアが高くなってしまいますので、基準値を高めに設定する必要があります。

実際には、まず簡単に実施できるFIB-4インデックスや血小板数(20万以上であれば可)から、NASHの可能性が少しでもある症例を見つけだし、線維化が高度かどうかを見るための肝硬度検査に進むのが一般的です。

2. 画像検査・肝硬度検査

肝臓の脂肪量の増加を検出する方法として従来から腹部超音波検査(Bモード)が多用されています。健常対照の腹部超音波像を図3に、脂肪肝の典型的な腹部超音波像を図4に示しました。しかし、Bモードでは脂肪の沈着が肝細胞の30%以上にならないと画像の変化として捉えられないので、軽度の脂肪肝の診断は困難です。

最近、普及しているFibroScanに搭載されているCAP(Controlled Attenuation Parameter)は、超音波検査に比べて軽度の脂肪肝の検出が可能であることに加えて、脂肪沈着の定量を行えるので多くの医療機関で実施されています。今後はMRIを用いた方法も盛んになるでしょう。

肝臓の線維化の程度をみる画像検査として超音波やMRIを用いて肝弾性を測定するエラストグラフィがあり、肝生検を代替する方法として有用です。NASHに伴う肝臓の線維化の程度は4段階の程度(ステージ)に分けるのが一般的で、最終段階のステージ4は肝硬変に相当します。

3. 病理組織検査

NAFLDの診断と肝線維化の程度を見るための検査として最も確実なのは、肝生検です。肝臓に細い針を刺して少量の肝組織を採取し、病理標本を作成、染色して顕微鏡で観察する病理組織検査です。しかし、

1) 検査後の安静など安全性を確保するために入院を要すること、

2) ごくわずかな採取組織を観察するので肝臓全体が反映されている保証がないこと、

3) 観察所見の解釈・判断において検査者間で意見が一致しない場合があること、などの問題点があります。最近はエラストグラフィなど肝臓の線維化の程度を簡便に測定する方法が進歩しているので、肝生検が実施される機会はかなり減りました。肝病変の主たる要因がNAFLDかどうか迷う場合などには有用な検査です。

3) NAFLDの経過観察 全身病としてのNAFLD

NAFLDの中でも進行した状態のNASH患者さんの10~20%は放置すると10年後に肝硬変になると予想され、肝硬変になってしまうと年2~3% (10年で20~30%) の割合で原発性肝細胞癌 (以下肝癌) が発生します。

未治療のHBV (B型肝炎ウイルス) による肝硬変からの肝癌の発生率は年に3%、HCV (C型肝炎ウイルス) では6%程度であるのに対して、NASH肝硬変からの肝癌発生率は2~3%程度です。NAFLD全体でみると肝癌発生率はこれより低いですが、母集団のNAFLDの患者数が極めて多い (わが国で1,000万人超と推定されている) ことからNAFLDに起因する肝癌の方は、今後急増すると予想されます。

NAFLD由来の肝癌の予防や早期診断・治療は、肝臓病学における重要なテーマの一つです。

NAFLDと診断された方がその後どのような経過をたどるかを長期にわたり検討した興味深い海外の研究結果があります。観察終了時点で約30%の方が亡くなっています。その死因をみると予想に反して、心血管疾患による死亡が最も多く、肝臓以外の悪性腫瘍 (大腸癌、乳癌など) がこれに次ぎ、肝関連死 (肝硬変および肝癌による死亡) は割合としては8%程度に過ぎません。

NAFLDを肝臓だけでなく、全身疾患として捉えるべきことが明確になってきました。

そして心血管系の合併症や悪性腫瘍の発症頻度は肝臓の線維化の程度が増すに従いに高くなりますので、NASHの進展を確実に抑制することが極めて重要で、有効な治療薬が必要です。

一方、線維化のないNAFLでも長期的にみると

1.7倍死亡リスクが上がると報告されています。

糖尿病では心血管疾患のリスクが増大しますが、糖尿病があることでNASHの肝線維化の進展や肝癌のリスクも増大します。糖尿病患者の死因は、1990年代は血管障害が第1位でしたが、現在は悪性新生物が第1位で、第2位の感染症、第3位の血管障害を大きく引き離しています。

したがって、NAFLD患者においてはすでに脳血管障害・虚血性心疾患の可能性がある場合はもちろんのこと、それがなくても線維化が見られるNASHの場合は定期的に脳・心血管疾患のリスクについて負荷心電図や頸動脈エコー検査などにより評価し、必要に応じて脳・循環器専門医の併診をお願いすることになります。

患者さん側にもNAFLDは肝臓だけの病気ではないことを十分理解して頂く必要があります。

私はNAFLDの方には必ずご自分の脂肪肝の超音波写真を直接お見せして、「“生活習慣病のハイリスクですよ”とあなたの肝臓が教えてくれています」とお伝えしています。近年、20~30代の男性のNAFLDが多く、その方々が脂肪肝は全身病であることを理解した上で、将来の生活習慣病発症の予防に気を配って頂きたいと思います。

NASHの可能性がある場合は、肝癌の早期発見のために定期的な画像検査と血液検査 (腫瘍マーカーのAFP、PIVKA-II) によるチェックが必要です。検査の回数 (年に何回かなど) は線維化の進行度、肝硬変になっているかどうかに応じて決められます。画像検査では腹部の超音波検査が中心となりますが、超音波検査だけでは肝臓全体を観察できない場合もあり、また検出された病変が肝がんかどうか迷う場合もあり、造影CT検査や造影MRI検査を適宜併用します。

一方、肝臓の線維化がほとんどみられない例えばFIB-4インデックスが1.3未満の場合であってもそのままにして良いわけではなく、生活習慣指導と糖尿病・脂質異常症などの合併症に対応することが大切です。

4) NAFLDの治療

1. NAFLDの食事療法・運動療法

NAFLDは肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧などメタボリックシンドロームと深く関係します。

NAFLDにおけるBMI 25以上の肥満の合併率は50~70%です。理想体重を超えるが肥満の定義は満たさない場合も含めるとさらに高くなります。

したがって一にも二にも減量が重要です。遅い夕食で日中の摂取不足を取り戻そうとしないこと、朝食をしっかりとること、早食いを避けることなどがポイントです。

そして線維化がみられるNASH例では肝線維化の進展を抑えることが重要ですが、後述のようにNASHにおける線維化を確実に抑制あるいは予防できる薬物はまだ実用化されていないのが現状ですので、食事療法、運動療法などによる肥満の改善、糖尿病のコントロールが重要です。

NAFLDでは、噛まずに摂取できてしまう果物のジュース、冷菓（ラクトアイスなど）などは糖分の取りすぎになるので要注意です。一方、コーヒーの摂取がNAFLDにおける線維化や肝発癌に抑制的に働くことが診療ガイドラインにも記載されています。

肥満の改善の目標値をどこに設定するかですが、まずは5%の体重減少（例えば80kgの方であれば76kgまで落とす）を試みます。5%の体重減少でQOLの改善、7%で脂肪沈着の改善、10%で肝線維化の改善がみられるとされています。

しかし、その達成は容易でなく、海外のデータでは、5%、7%、10%の体重減少の達成率はそれぞれ30%、18%、10%と報告されています。

最初から厳しい減量目標を設定しなくても、2~3kg程度の減量でもある程度の改善を期待できます。脂肪肝が改善してくると上昇していたALT値は必ず下がってきますので、わかりやすく励みになると思います。体重減少の達成率を高めるためにはNAFLDを放置することの問題点を十分に理解することが肝要です。

運動療法も重要で、肥満を伴うNAFLDにおいて30~60分の有酸素運動を、週3~4回、4~12週間継続することで明らかな体重減少がなくても肝の脂肪化が改善することが示されています。

また、筋肉に負荷をかける動きを繰り返し行う

レジスタンス運動も脂肪肝の改善に効果があります。

歩数計も有用ですが、私の経験では設定歩数を8,000歩/日のように一日単位にすると挫折しやすいので、例えば1週間に5万歩のように長いスパンで考えると長続きすると思います。

2. NAFLD とくに NASH の薬物治療

NASHに対する薬物療法としてはNASHの病態、とくに肝の線維化の抑制に直接働く有効かつ安全な薬の開発が進行中ですが、現時点ではまだ実用化されていないのが現状です。例えばオペチコール酸という薬は海外の臨床試験で肝の線維化を改善する可能性が示され期待されましたが、有害事象としての痒みが半数近くに認められ、また日本国内での臨床試験では線維化改善における有効性が確認されませんでした。一方、NASHに併発する合併症に対して用いられている薬の中に、NASHの病態を改善する可能性があるものいくつかあり、実臨床においても用いられています。

その代表例として、糖尿病治療薬のSGLT2阻害薬、GLP-1受容体作動薬、脂質異常症治療薬のスタチン系薬剤、ペマフィブラート、降圧薬のアンジオテンシンII受容体拮抗薬などがあげられます。ビタミンE製剤も有効とされています。

おわりに

肝炎ウイルスに対する治療薬の進歩により、特にC型肝炎ウイルスに起因する慢性肝障害を克服できるようになり、ウイルス以外の要因による慢性肝障害、特にNAFLDとアルコール性肝障害の重要性が今後さらに増していくと思われます。最後にもう一度、**NAFLDは全身病である**ことを強調したいと思います。

参考資料

- 1) 日本消化器病学会・日本肝臓学会 編集 NAFLD/NASH 診療ガイドライン2020（改訂第2版）
- 2) 日本肝臓学会編 NASH・NAFLDの診療ガイド2021



小象の誌上画廊

秋真っ盛りの谷津の干潟公園で

佐伯 直勝 会員
前・千葉大学
脳神経外科学教授



「18歳：大人への門出」 P100号

今年から18歳から成人になりました。いたいけな少女が突然大人の女性になってしまったわけです。その戸惑いの状況と大人になる決意とを合わせた感情を絵にしてみました。

栗林 伸一 副理事長 (千葉市美術協会会員)



大河ドラマの舞台 鶴岡八幡宮
中野 英昭 副理事長

当会の活動は、小象の会のホームページ
<http://www.kozonokai.org> に掲載されています。



◇お問い合わせ連絡先◇

小象の会 事務局
e-mail : naika@2427.jp
電話 : 043-263-1118
FAX : 043-265-8148
活動にご協力ください!

◇ 小象の会役員 (50音順) ◇

理 事 長	篠宮正樹	栗林伸一	中野英昭
副理事長	榎方絢子	梅宮敏文	小倉 明 鈿持登志子
理 事	内田大学	高柳佐土美	田代 淳 田所直子
	高橋信一	古市雅雄	柳澤葉子
	櫻井義人	蛭田 隆	
監 事	金塚 東	齋藤 康	高橋金雄 萩原 博
顧 問			