

特集

疾患別検査ガイド肝疾患 2017 学術講演会報告

- 日時 平成29年7月14日（金） 19:00～20:45
- 会場 広島医師会館 2階大講堂
- 座長 大久保 雅通 先生(広島市医師会臨床検査センター運営委員会 委員長)
- 演者 兵庫 秀幸 先生(JA広島総合病院 肝臓内科主任部長 消化器内科部長)
- 共催 広島市医師会臨床検査センター、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社

講演会収録 DVD の貸出受付中

担当営業員またはコールセンターまでご連絡ください。

☎フリーダイヤル 0120-14-7191

「肝疾患を見逃さないために」 ～NAFLD の長期フォローの必要性を中心に～

JA広島総合病院 肝臓内科主任部長 消化器内科部長 兵庫 秀幸

この十数年肥満の増加に伴い肝機能異常を指摘される方が増加傾向にあります。なかでも本邦を含め、世界中で非アルコール性脂肪肝（nonalcoholic fatty liver; NAFL）と非アルコール性脂肪肝炎（nonalcoholic steatohepatitis: NASH）を含む非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD）が増加しています。C型肝炎の治療薬の躍進によりC型肝炎ウイルスの制御が可能となった現在、脂肪肝が重要な肝疾患として今後更に増加するものと考えられます。一方でNAFLDの疾患概念は確立されて間がないため、看過されることも予想されます。そこで、まずはかかりつけ医の先生方に肝臓の病気を拾い上げていただくために、疾患別検査ガイド“肝疾患2017”を大久保雅通検査センター運営委員会委員長の指導の下、谷本雅伯常任理事、岡本太郎常任理事をはじめ広島市医師会臨床検査センターの方々と作成させていただきました。診療の合間にご覧いただくことを想定し、内容は断捨離を行いクリアカットにしておりますが、少しでも日常診療の参考にしていただければと思います。



1. ウイルス性肝炎

肝機能異常がある場合、B型肝炎、C型肝炎の検査は必須になります。HBs抗原とHCV抗体を検査していただき、陽性であれば専門医へ紹介いただければと思います。当然、HCV抗体陽性であっても、抗体価が低い場合には偽陽性的場合があります。HCV-RNAを調べて陽性か偽陽性だったのかを検査しても良いと思います。（図1）

図1

著作権によりホームページでは掲載不可

2. 自己免疫性肝炎 (autoimmune hepatitis: AIH)

肝機能異常があり、IgG上昇や自己抗体陽性などが発見のきっかけになることがあります。もちろんIgGが基準値内のものもありますので、一概には診断ができません。そういった場合には専門医へ紹介していただければと思います。（図2）

図2

著作権によりホームページでは掲載不可

3. 原発性胆汁性胆管炎 (primary biliary cholangitis: PBC、旧称：原発性胆汁性肝硬変、primary biliary cirrhosis)

以前は原発性胆汁性肝硬変という名前でしたが、無症候性で発見されることも多くみんなが肝硬変になっているわけではないため、原発性胆汁性胆管炎という名前に変わっておりますのでご注意ください。最終的に肝硬変になっていくわけですが、肝・胆道系酵素異常があるときには、抗ミトコンドリア抗体や抗ミトコンドリアのM2抗体をチェックしていただき、陽性時には専門医に診ていただくことが重要です。抗ミトコンドリア抗体が陰性で抗セントロメア抗体陽性のPBCもありますし、色々なタイプが隠れている場合もありますので、肝胆道系酵素異常持続時には専門医にご相談ください。（図3）

図3

著作権によりホームページでは掲載不可

4. アルコール性肝炎

長期（5年以上）に亘る過剰な飲酒が主原因と思われる病態であり、以下の条件を満たします。

- ・過剰な飲酒（日本酒3合以上、ビール大瓶3本以上など）
- ・禁酒により肝機能検査（AST、ALT、 γ -GT）が明らかな改善を示す。
- ・肝炎ウイルスマーカー、抗ミトコンドリアM2抗体、抗核抗体が陰性。

・特に ALT より AST 優位の上昇と γ -GT の高値を認める。

アルコール性の肝障害や、いわゆる肥満や過栄養にともなう NAFLD などは、単独で存在する場合も既存の肝疾患に併存する場合があります。(図4)

図4

著作権によりホームページでは掲載不可

5. 非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) 非アルコール性脂肪肝 (nonalcoholic fatty liver; NAFL) と非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)

人間ドックにおいては男性が4割、女性が約2割、平均すると3割ぐらいの非アルコール性脂肪肝が見つかるという状況になっています。この中に、徐々に進行して肝硬変、肝臓癌を発症してくる人が潜んでいます。脂肪肝の方全員が肝臓を悪くするわけではありませんが近年の研究から、肝臓の線維化が肝臓のみならず体全体の予後因子になることがわかりました。従って、まずは、肝臓の線維化が進行している可能性の高い NAFLD を診断し、対処することが重要となります。しかしながら、一般住民における本当の意味での脂肪肝率の集計はありませんし、脂肪肝の中から肝硬変、肝臓癌に進展する頻度の実情は推計に過ぎません。脂肪性肝疾患の分類と定義を図5に示します。型どおり、画像診断あるいは組織診断で脂肪肝があっても酒はあまり飲まなかったら、NAFLD という診断・定義になっています。他の肝疾患を除外した病態と書かれていますが、当然のことながら、例えば AIH (自己免疫性肝炎) + NASH もありますし、C型ウイルス性肝炎 + NASH、そういったものも当然あるわけです。

図5

著作権によりホームページでは掲載不可

脂肪肝、脂肪肝炎は20年、30年ののちに悪くなる人も多く、肥満・内臓肥満、高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症などの生活習慣病も一緒に持っているメタボリックシンドロームの肝病変ということになるので、日常診療をされているかかりつけ医の役割が一番重要と考えられます。また、飲酒量の定義ですが、エタノール換算で男性30g/day、女性20g/day未満になります。エタノール量(g) = (アルコール度数/100) × 飲酒量(mL) × 0.8で概算していただければと思います。(比重にばらつきがありますが、0.8を掛けてグラム数を出して、統一化をしようという流れになっているのではないかと思います。)

図6

著作権によりホームページでは掲載不可

母集団が大きいものですから、より簡便な方法で線維化の進行した NAFLD/NASH を見つけるために、**図 6** に示すように、この検査ガイドでは FIB-4 index を提唱させていただいています。考えてみれば、当たり前のことですが、年をとれば肝臓がある程度傷んできますし、AST と ALT で AST の方が高くなれば、肝臓は肝硬変に向かっていることや、肝臓が硬くなれば、脾臓も大きくなって血小板が下がることも、もともと分かっていました。ただ、それを統計学的に処理して得られた知識を海外の方が報告して、結局、一番安い検査料で感度、特異度が一番高いということから、いまだに FIB-4 index を超える指標はありません。日本では、JSG-NASH グループから NAFIC score という名でフェリチンが高い人、IV型コラーゲン 7S が高い人、空腹時インスリン値が10以上の3項目を点数化して、点数が高いほど脂肪肝炎の NASH の率が高いと報告しています。

その他、NASH の診断指標になるものを **図 7** に概略しました。血小板数の変化、AST/ALT 比の増加、フェリチン高値持続、肝線維化マーカー高値、インスリン抵抗性の存在などが指標になります。HOMA 指数2.5 以上の場合にインスリン抵抗性を認めると記していますが、実際に日本人では1.7以下が正常であり、1.7を超えるような人はやはりインスリン抵抗性があるという報告や、3 以上をインスリン抵抗性ありとしているものもあります。これはインスリン抵抗性の一つの指標です。Cペプチドインデックスを計算し、インスリン分泌能を知ることや、Insulinogenic Index にてインスリンの初期分泌能を知るとは NAFLD/NASH、或いは糖尿病合併例の治療指標になります。

NAFLD の診断フローチャートを簡便なものにしましたので、参考にさせていただければと思います。**(図 8)**

検査ガイドは、わかりやすくするために簡略化していますので、以下に非学術的ではありますが、脂肪肝関連の内容をお話させていただきます。

基本的には生活習慣病があって、ちょっとおなかが出てきたような人、見た目は痩せているのに筋肉不足（サルコペニア、或いはその傾向）の人、肝臓の数値が高いという人は、やはり腹部エコーをしてもらい、

図 7

著作権によりホームページでは掲載不可

図 8

著作権によりホームページでは掲載不可

必要に応じて専門医へ紹介していただければと思います。ただ、そのエコーが問題で、例えば健康診断で脂肪肝と診断できるような人は、肝臓には30%以上の脂肪がついています。しかし実際の脂肪肝の診断は、5%以上の肝細胞に脂肪化が起きている場合ですから、軽度の脂肪肝を腹部エコー、CT、MRIなどの画像診断でピックアップするのは非常に難しいと思います。身体所見・血液所見などからNASHが疑われたら一度は専門医への紹介を検討していただければと思います。

この検査ガイドに載せていただいたFIB-4 indexの見方、例えば2.67以上だったら、やはり肝臓が硬い人が多いので肝臓の組織診断を勧める、また1.3未満だったら肝臓が硬くなるので、経過観察にするという流れになってきています。なぜ、肝臓が硬くない人は経過観察なのかというと、肝臓が硬くない人は肝臓癌、肝硬変の率が低いので、肝臓で命を落とす頻度が少なくなるという意味合いになります。ですから、決してFIB-4 index 低値の人がAST、ALTが低いというわけではないのです。例えばAST、ALTが三桁あってもFIB-4 indexが低ければ、肝臓はそんなに硬くないNASHなのだという意味合いになります。

もう一つ重要なのは、エタノールのカロリー（1g=7.1kcal程度）も一応念頭に置いておく必要があります。非アルコール性という意味は、アルコールが悪さをしていないという意味のものです。NAFLDでありながら、全くお酒を飲めない方と、ちょっとは飲むという方の両方が混じっています。実は、ちょっとは飲むという人は、全く飲まない人よりも肝臓が硬くなる進行具合は早いということも分かっています。

一人の患者さんを診ている場合には、NAFLであろうがNASHであろうが対処することが必要です。肝臓医あるいは消化器医から見ると、NASHと診断した人の方が肝硬変、肝臓癌あるいは食道静脈瘤などの肝臓関連で命を落とすことが多いということです。NAFLでは、肝臓こそ長持ちするかもしれませんが、結局、生活習慣病をいろいろ併発していますから、心筋梗塞などのcardiovascular diseaseで命を落としたり、あるいは糖尿病や耐糖能異常、インスリン抵抗性、高インスリン血症などの糖代謝異常も高率ですので、肝臓癌以外の発癌率も高いことが分かっています。NAFLD=NAFL+NASHということになりますが、脂肪性肝疾患NAFLDはひと続きの病気ですから、NAFLであっても徐々にNASHに進行し、肝硬変になる人もいますし、いったんNASHになったけれども、また元に戻るという方もいますので、ウイルス性の疾患のように徐々に30年ぐらいかけて進行するわけではなく、NASHの場合には、体重、栄養状態、生活習慣病の合併状況も変わってきますので、行ったり来たりしながら肝硬変、肝臓癌へと導かれるということになります。

例えばBMIが40、45ぐらいの肥満の方になると、行ったり来たりでだいたい5年ぐらいで肝硬変になる人が増えるという集計も出ています。そういった方は若い10代のころから肥満があって、20代になったときにはすごく太っていて、見た目は元気だけでも、肝臓は肝硬変、ふたを開けてみれば心不全も一緒に持っていてどう治療戦略を立てたらいいか苦慮することもあります。

肝臓だけについて見てみると、結局、肝臓癌の発症率など色々な報告があって、全世界か

らの報告をまとめてみました（図9）。NASH-肝硬変になるとだいたい年率2%で癌が出てくるという状況になっており、これはC型肝炎で肝硬変になった人（年率2~4%）と同等の発癌率と考えられています。ただ、一般診療でNAFLDからどのくらい肝臓癌が出てくるかは集計されておらず、分かりません。400~500人のNAFLD/NASHから数人など色々経験的に言われているくらいで

図9

著作権によりホームページでは掲載不可

す。NAFLD/NASHの生活習慣病は、脂質異常症が6割、高血圧が4割以上、糖尿病と耐糖能異常で7~8割程度あります。どの因子も肝臓を硬くしますので、一括制御が大事ですが、中でも糖代謝異常があると肝臓の線維化は進行度がだいたい2~4倍早くなるので、糖尿病はきちり管理していただかないといけません。NASHは2型糖尿病の中に多く潜んでいます。また、肝臓癌を発症する人もNASH+糖尿病の中に多いと思われています。もちろん治療の基本は食事運動療法、ライフスタイルの改善による体づくりで、異所性脂肪を体から減らすことが大事になります。脂肪肝を見たときには、三大死因は①心血管系疾患、②肝臓癌以外の癌、③肝硬変、肝臓癌などの肝臓関連死ということになっており、①②③の順に多いという印象です。NAFLD/NASH診断後の経過が長くなって起きることも多く、また個人によってスピードが違うということで長期フォローが必要な疾患群になると思われま

す。NASH確定診断のために肝生検検査により肝臓組織を調べるということについては、これを行う100%の法則はありません。例えばAST/ALTの値は、診断には全く関係しません。脂肪肝の脂肪のつき具合も全く寄与しません。ですから、過去の脂肪肝歴、飲酒歴、体重遍歴、FIB-4 indexや肝線維化マーカーなどを加味して、脂肪肝関連で肝臓を悪くしていると推測された場合には、組織診断をすることになります。ただ、AST、ALT値は肝臓の炎症を示すマーカーですから、治療介入あるいは患者さんが努力をされたという場合には下がってきます。何も努力をしていなくても下がってきた場合には、肝臓は硬くなっていると思わないといけません。

まずは拾い上げることが大事ですので、NASHをどうやって拾い上げるかということで、この十数年間、世界中から色々な報告がされていますが、日本においては、ALTの正常値、肝臓にとっての正常値はいかほどかが実は分かっておらず、四十いくつという報告がされていました。従って最初に私たちが行ったのは人間ドックで何も病気がないという方たちのデータを拾ってきて、ALTの分布を調べました。その結果、ALTが男性は29、女性が23というものが出てきました。ざっくり30未満ということで今のウイルス性肝炎は30を超えたら注意となっていますが、それに沿う結果となっています。

ワンポイント血小板だけを見た場合、肝臓の硬さを血小板で層別化できます。F3やF4(肝硬変)は肝臓線維化が進行したNASHになりますが、ざっくり血小板が20万以下になると

肝線維化の進行したNASH率が上がります。問題は、肥満や内臓肥満、そういったものがあって20万を切ってくるという意味合いになります。もともとスリムな人が血小板15～18万、20万はさらにいらっしゃいますので、あくまでもそういったメタボ系の状況がある人ということになります。さらに検査をしてNASHの診断率を上げようという場合には、空腹時のフェリチン、Ⅳ型コラーゲン7S、肝線維化マーカーをスコアリングしてみると、点数が高いほうがNASHの率が高いとも言われておりますが100%鑑別できるものではありません。NASH-肝硬変だけを拾おうという場合には、血小板数が15万、アルブミンが4未満、AST/ALT比が0.9より多いなどの因子を考慮するとNASHによる肝硬変の診断率が上がります。ただし、NASH肝硬変だった場合、アルブミンは3.7を切ると予後が悪くなりますので、アルブミンはできる限り、3.7以上に保つようにBCAA、アミノ酸製剤などの投与を早期にしておくことが大事になってきます。

このメタボ時代、肝臓の評価には肝臓の中の脂肪量と肝臓線維化の両方の評価がまず大事ということで、Fibroscanなどの肝硬度測定とCAP機能という脂肪肝の程度を把握できるという機械が出てきています。従って基幹病院に行くと、ある程度硬い肝臓だけをピックアップして組織診断をするということもあるかもしれません。こういう医療機器を用いて診断率向上という機会も増えたわけです。脂肪肝はエコーでピックアップと書いていますが、5%の脂肪化をエコーや画像ではチェックできない場合も多々あります。ASTやALT異常などの肝機能異常があれば、患者さんも検査を受けてくださるでしょうし、あとは血小板が20万以下、あるいは血小板が太った状況などにどんどん下がってくる場合は、肝臓の精査をきちりします。極度の肥満の人は血小板が30万でも肝硬変の方がいますから、色々な検査は指標の一つに過ぎないということになります。

また肝臓が硬い人は、糖尿病患者に多く潜んでいる可能性を示す報告があります。2型糖尿病歴4年～15年の人を全員肝生検した報告では、56%の人がNASHであったというものです。従って糖尿病の診断時、治療中は、肝臓にも注意が必要になってきます。

近年までのNAFLDの研究から、肝臓を守るために、肝臓癌を発症させないために、あるいはNAFLDの死亡率、予後に影響する因子は？とretrospectiveに解析した結果、結局、肝臓の線維化が一番の予後因子ということが分かってきました。もちろん、食事運動療法が一番の解決法ですが皆が達成できるとは限りません。現在世界中でされている治験は、AST、ALT値の改善のみならず肝線維化改善を目的としているものも多くみられます。近い将来、保険適応で使えるようになることを期待しています。ただし、重要な方向性としては“からだ改革”です。

脂肪肝の母数は多いに違いない、その中から拾い上げるために一次スクリーニング的な位置付けでFIB-4 index というものを検査センターでも採用していただきましたし、世界各国でとりあえずお金を掛けず予想するためにFIB-4 index が用いられています。FIB-4 index が2.67以上は肝臓が硬い可能性があるから肝生検を進めようという話になると思います。肝臓の組織診断というのは、基本的には肝臓の右葉からしますが、観血的検査であることが

診断を妨げることもあります。本邦では高齢者が多いことより自験例で検討してみると、60歳以上ではFIB-4 indexが3.21以上で、70歳以上では4.54以上で肝線維化進展例の可能性があるという結果でした。参考にしていただければと思います。

近年、MRIのElastography（MRE）とって、MRIで肝臓全体の硬さを検査できるようになっています。肝生検の組織診でNASHの診断は可能ですし、現在のgolden standardということになりますが、組織診断だけで最終の肝線維化診断をするには限界があると言えます。MRIを用いて肝臓の脂肪量も診断ができますが、脂肪肝自体は右葉から始まりますから、右側に脂肪肝の程度の強い人が多いということになります。肝臓の脂肪化や線維化にはheterogeneityがあります。肝生検はgolden standardとされていますが、画像処理、画像の機械の技術とともに、結局、組織診断も診断の一助にすぎないという認識が必要です。患者さんを診る医療人として組織診断のみならず画像所見、血液検査所見を経時的に総合評価することが重要と考えられます。（**図10、11**）

環境因子以外でも内分泌疾患で2次的にNASHになっている場合もあります。下垂体腫瘍術後やAGHD成人成長ホルモン欠損症などは、NASHになりやすく肝硬変への進展も早いことがわかっています。歯周病も腸内細菌もNASHを進行させますので、口腔ケアや便秘対策・腸内細菌調整も重要になります。

以上、概略を書かせていただきましたが参考になればと思います。ライフスタイル改善や減量などできない方も多くいらっしゃいます。肝臓の線維化が肝臓の予後だけでなく体全体の予後に関連する因子であることがわかり、NAFLD/NASHの肝線維化治療薬が世界中で治験段階です。そのような薬剤が処方できることを願っています。

図10

著作権によりホームページでは掲載不可

図11

著作権によりホームページでは掲載不可

お知らせ

これまで発刊致しました疾患別検査ガイドにつきまして、日常診療での疑問点や検査ガイドでのご質問等ございましたら下記までご連絡ください。

疾患別検査ガイドを作成いただいた専門医の先生方より検査センターを通じてお答え致します。

お問い合わせ：☎代表 0120-14-7191(フリーダイヤル) / 担当 検査科副技師長 柘本

特集 疾患別検査ガイド 肝疾患 2017 学術講演会報告

ラウンドテーブルディスカッション

事前に頂戴したご質問に対して、兵庫先生にご回答いただきました。

Q 今後、一番有用だと思われる肝線維化マーカーは何でしょうか？

A 肝臓の線維化マーカーでは、ヒアルロン酸がよく知られていると思いますが、食事の影響を受けますので空腹で検査していただく必要があります。また、IV型コラーゲン7Sも NAFLD/NASH における線維化の指標になることが示され、近年では M2BPGi が新規の肝線維化マーカーとして保険適応で測定可能となっております。そのほかにも肝線維化マーカーはありますし、現在研究中的のものもありますが、現時点では、これら3つの中で各先生方が可能なもの一つを測定していただければ良いと思います。肝線維化のステージは F0、F1、F2、F3、F4 があり、F4 が肝硬変にあたりますが、どのマーカーもその数字を見て、肝線維化ステージを予測するには不十分です。NAFLD/NASH では、本邦では IV 型コラーゲン 7S をスコアリングに使用している報告もあります。IV 型コラーゲン 7S が 5 以上になると線維化の進行した NAFLD/NASH の可能性が高くなりますので指標にしていただけたら良いと思います。

血小板は、直接的な線維化マーカーではないですがその動向は肝硬変の指標になります。NAFLD/NASH の肝硬変の場合、血小板が 20 万以上と保たれている場合も多々ありますので注意が必要です。前述の FIB-4 index は、年齢、血小板、AST、ALT の 4 項目を使用した指標になりますので、肝線維化の予想指標になります。

Q 生活習慣病、糖尿病等患者では脂肪肝を合併する方が多いのですが、NASH と NAFL の鑑別が難しいです。一般内科医のフォロー中に専門医に紹介すべき症例を見極めるポイントは？

A 生活習慣病の中でも、2 型糖尿病罹病・治療期間が 4 年～15 年の過半数（56%）が NASH であったとする報告もあり、糖尿病の方に NASH は特に多く潜んでいると思われれます。従って、糖尿病の患者さんの肝臓チェックは非常に重要となっています。しかしながら、組織診断以外で、NASH と NAFL を鑑別することは難しく、疑ったら肝生検による組織診断が golden standard となっております。腹部超音波検査で脂肪肝を見つけることは簡単だと思います（組織で肝細胞の 5% 以上への脂肪沈着が脂肪肝の定義になりますが、エコーで指摘できるのは 20～30% 脂肪沈着してからとされています）が、肝臓の線維化が進んでいて肝脂肪化が目立たなくなっている場合は超音波検査で指摘しにくいこともあります。現状では、肝線維化が NASH による肝臓関連疾患のみならず体全体の生命予後に一番重要であることが判明しております。従って、前述の肝線維化マーカーや FIB-4 index などを指標に紹介いただければと思います。

NAFLD/NASH は通常、20～30 年の長期経過を辿り、その間に cardiovascular

disease、extra-hepatic malignancy などの発症率・罹患率が高いこと、最後には肝硬変、肝臓癌などの肝関連疾患死に至ることが疫学的に言われています。従って、かかりつけ医の先生方が何年も何年も診て、経時的に検査値が変化している場合、一度専門医へ紹介していただくのが良いと思われま

Q ウイルス性肝炎と NASH を比較して、肝臓の発現頻度はどうでしょうか？

A B型肝炎ウイルスによる肝臓癌と NASH による肝臓癌の比較検討はあまりありません。B型肝炎は年齢によらず肝硬変への進展や肝臓癌発症が起きています。C型肝炎は自然史でいうと徐々に肝硬変に向かい、それにつれて肝臓癌発症率も上がるという状況になっています。NASH と C型肝炎との比較では、いずれが原因であれ肝硬変になった場合は肝臓癌の発現率に有意差がないと報告されています。

Q NAFLD 患者の日常食事指導についてご教示ください。

A 減量のためには、適切な運動に加え食事の総摂取カロリーと栄養バランスが重要になります。色々な食事療法が提唱されていると思いますが、これが個人個人のライフスタイルに合わせた指導でなければうまくいかないかもしれません。十人十色、三者三様に合わせ食事の指導をすることが重要になり、そういう意味では単一の答えはないかと思

います。NAFLD/NASH に他の生活習慣病を併存している場合には、併存疾患の食事指導に加え総摂取カロリー、栄養バランスの調整をするということになります。NAFLD/NASH は耐糖能異常や 2 型糖尿病を併存している場合が多いのですが、その場合は糖尿病の栄養指導に即して指導を行っています。食事・運動のバランスのみならず、睡眠、睡眠時無呼吸症候群の有無と対策、便秘異常の対策、歯周病対策なども併せて指導することが推奨されます。

人間ドックのアンケート調査でみると、“食べる速度”が重要な因子の一つであることがわかりました（歩く速度も一つの因子でした）。誰にでもできることとしてよく噛む（20～30回噛むと良いと言われてはいますが、なかなかできません。現在の回数より徐々に噛む回数を増やすなどの指導になります）ことを勧めています。よく噛んで食べた方が総摂取カロリーは減ることがわかっていますので、食欲といった抑えることの困難な欲を制御するには、“食べるな”ということより、好きなものをバランス良く食べていただき総摂取カロリーを抑えるために、医療従事者が尽力すべきと思われま

動物というものはお日さまが出ている間に食べたものは、太りにくいとされておりま

ので、夕食を早い時間に摂ることも重要です。睡眠も理想的には夜10時から数時間が体の調整をする時間になります。食事カロリー、運動、睡眠の時間帯の調和も一つの重要因子になります。食べる順番も大事で、日本の懐石料理のような順で食べるほうが太りにくいことがわかっています。

ここから個人的な意見になります。糖尿病領域では終末糖化産物（AGE）が血管合併症に影響することがわかっています。HbA1c は血糖が改善すると低下する糖尿病の指標

ですが、HbA1c がさらに不可逆性に変化したものも AGE に含まれます。AGE は、タンパク質と糖質を焦がすとできる物質で年齢とともに体に蓄積していくものでもあります。糖尿病が一番 AGE を増やす疾患になります。NASH でも AGE が高く酸化ストレスに関与し NASH 進展に寄与しています。近年は、世界中で果糖の摂り過ぎが肥満、糖尿病、NAFLD/NASH などの生活習慣病に悪影響を与えていると言われ、摂取し過ぎないように警告されています。日本の場合は、ブドウ糖果糖液糖、果糖ブドウ糖液糖、糖果糖液などが様々な食品や飲料水に含まれています。ブドウ糖の摂り過ぎは良くありませんが、果糖の摂り過ぎは更に良くありません。果糖は砂糖の10倍の AGE を作ることがわかっており、人工産物の果糖（フルクトース）のみならず果物の果糖の摂り過ぎも同等の悪影響が言われています。NAFLD/NASH では、同じ糖質であっても種類を考慮することが大事になります。

糖質・炭水化物が悪者になったり、脂質が悪者になったりしていますが、食事は脂質・糖質・炭水化物のバランスが大事で、個々の運動量や併存疾患により調整することが重要と思われれます。日本の場合、加工食品には人工甘味料や添加物が多いのが気になります。人工甘味料は頭にセンサーがないのでいくらでも食べられます。清涼飲料水のペットボトルはいくらでも飲めるが、砂糖で同じものを作ったらある一定量しか飲めないということです。人工甘味料自体にはカロリーがありませんから、それ自体はカロリーゼロで AGE もできません。しかしながら、アスパルテーム、サッカリン、スクラロース、アセスルファム K、ネオテーム（砂糖の1万倍の甘さ）と人工甘味料が開発され本邦でも多用されています。このような甘味料は腸内細菌叢を乱し、脳の中樞障害、糖尿病の悪化を招くことがわかっております。毎日摂取し続けていると糖分を摂ったと脳が錯覚を起こして体が糖分を吸収しやすくなってしまい、結局太ります。ノンカロリーのはずなのに、①砂糖を摂っているのと同様にすい臓を疲弊させて糖尿病になる、②糖が入ってくると思いインスリン分泌を増やし肥満につながる、などが提唱されています。甘さは、砂糖で追求し摂取量の加減をする方が体に良いということだと思われれます。

日々の生活に使う調味料や油などにも注意を払うべきですが、きりがありません。トランス脂肪酸や遺伝子組換え食物もあります。偏って食すことは避けたいものです。欧米では遺伝子組換え食物の混入が0.9%までは、「遺伝子組換えでない」と表示できますが、日本は5%まで許可しているので知らず知らずのうちに食べていると思われれます。

最後に飲酒ですが、NAFLD の場合、飲酒量の定義がありますが、飲酒のない方が病期の進行が遅いことがわかっています。エタノールのカロリー（1g=7.1 kcal 程度）も考慮して食事指導をする必要があります。一律の食事指導は役に立たないことも多いです。個人個人のライフスタイルに寄り添う形で少しずつ変化を求めるのが良いかもしれません。



座長 大久保 雅通 先生