

# 食事療法, 身体活動, 運動による NAFLD の治療

## Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise

[J Hepatol doi.10.1016/j.jhep.2017.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016)

### 1. 要旨

生活習慣への介入は, 非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) の治療に効果がある。体重減少は, 心臓血管および糖尿病のリスクを低下させ, 肝臓疾患を改善する可能性もある。10%以上体重が減少すると非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は大体解消し, 肝臓の線維化は少なくとも1段階改善する。軽度の体重減少 (>5%) でも, NAFLD 活動性スコア (NAS) の因子が改善する可能性がある。そのためには, 体重減少食の種類と総カロリー量, 微量栄養素, エビデンスに基づいた身体活動と運動の効果を知り, それに従って行動モデルとライフスタイルを改善して, それを長期間維持する方法を指導し, 改善をサポートする必要がある。

地中海料理は, たとえ体重が減少しなくても脂肪肝を軽減できる, NAFLD に最も推奨される食事である。地中海料理は, 炭水化物の摂取量が少ないことが特徴で, 特に砂糖と精製糖類が少ない (地中海料理の炭水化物はカロリーの40%, それに対して典型的な低脂肪食は50-60%)。モノ不飽和脂肪酸とオメガ3脂肪酸の摂取量が多い (地中海料理はカロリーの40%, それに対して典型的な低脂肪食はカロリーの30%以下)。TV視聴 (座位で過ごす総時間の信頼できるマーカー) と身体活動は, 心臓・代謝の健康状態, NAFLD, そして総死亡率に相関する。「生活習慣の三重苦」は, i) 座位で過ごす時間が長い, ii) 身体活動が少ない, iii) 不摂生な食餌, と定義されている。ライフスタイルの改善が, NAFLD および NASH の主要な治療法であることは, 臨床的証拠から確実である。悪い生活習慣の再発や体重のリバウンドを避ける戦略も必要である。

### 2. NAFLD における主要な栄養素と微量栄養素の役割

#### 2-1. エネルギー制限の役割

過剰なカロリーの摂取は NAFLD の主要な危険因子であり, 肥満や関連疾患を引き起こす。元の BMI にかかわらず, わずか 3~5kg の体重増加でも NAFLD の発症につながる。逆に, カロリー制限によって徐々に体重が減少すると, 身体活動の増減にかかわらず, 肝酵素, 肝脂肪, 肝炎症, 肝線維症の程度が改善することは, コンセンサスが得られている。

興味深いことに, 過剰なカロリー摂取だけでなく, 一日を通じた食品の摂取の仕方も, 肝臓の脂肪蓄積に影響する。高脂肪・高砂糖または高砂糖・高カロリー食を, 食事で摂取する場合と, スナックにして食間に追加する場合を比較した, 6週間の無作為化試験が行われた。後者のみ肝脂肪と内臓脂肪が増加した (磁気共鳴分光法 [MRS] と MRI で測定)。多くの西洋食の特徴であるスナックは, 脂肪肝に独立して影響することが示唆された。

## 2-2. 食品構成の役割

### 2-2-1. 脂肪の種類と地中海料理

#### キーポイント

地中海料理は、体重が減少しなくても肝脂肪を減らすことができ、NAFLDで最も推奨される食事パターンである。

オメガ3多価不飽和脂肪酸を豊富に含む食事は、インスリン感受性を高め、肝内の中性脂肪量を減少させ、脂肪性肝炎を改善することが、実験で示されている。疫学的研究では、正常体重のNASH患者の食事は、年齢、性別、BMIで調整した対照群と比較して、飽和脂肪とコレステロールが多く、多価不飽和脂肪酸は少ない。NAFLD/NASH患者はオメガ3多価不飽和脂肪酸の摂取量とn-6/n-3比が、対照と比較して低いことが疫学的研究で示唆されている。多価不飽和脂肪酸の中では、オメガ3多価不飽和脂肪酸とそのサブタイプに優位性（良い作用）がある。つまり、エイコサペンタエン酸（EPA）およびドコサヘキサエン酸（DHA）（いずれも魚油に豊富）がオメガ-6多価不飽和脂肪酸よりも優位である。

多価不飽和脂肪酸と飽和脂肪酸の過剰摂取は、ヒトの肝臓および内臓脂肪蓄積に明らかに影響する。飽和脂肪酸またはオメガ6-多価不飽和脂肪酸を過剰に投与した7週間の無作為化比較試験では、体重の増加は同様であったが、飽和脂肪酸群は多価不飽和脂肪酸群と比較して肝脂肪が顕著に増加し、内臓脂肪も2倍に増加した。同様に、同じ摂取カロリーの10カ月間の無作為化比較試験において、高飽和脂肪食では肝脂肪が増加するのに対して、オメガ6-多価不飽和脂肪酸の摂取は肝脂肪を減少させることが実証された。小規模あるいは無比較試験のメタアナリシスでは、さまざまなタイプや量のオメガ3サプリメントを使用すると、肝脂肪の減少に有益である可能性が示された。10個の無作為化比較試験のメタ分析では、オメガ3多価不飽和脂肪酸の摂取が肝脂肪量の減少と $\gamma$ -GT値の改善に有益であったが、AST/ALT値の改善は得られなかった。肝組織検査を含む最近の無作為化比較試験では、NASHおよび線維症に対するオメガ3多価不飽和脂肪酸の効果に関して相反する結果が出た。つまり肝脂肪は減少したが（DHAを含んだサプリメントで効果があり、EPA単独では効果が得られなかった）、NASHや線維化は改善しなかった。さらに、実験結果とは違って、インスリン抵抗性の改善効果はなかった。要約すると、異なるタイプの脂肪は、NAFLDおよびNASHに対して異なる効果を有するため、総脂肪摂取量の減少は単純な解決策ではない。

伝統的な地中海料理は、オリーブオイル（一価不飽和脂肪酸が多く含まれる）をよく使用し、ナッツ類、果物類および豆類、野菜および魚類が豊富で、赤身肉、加工肉および甘味料の摂取は少ない。低脂肪食（脂肪30%以下）とは対照的に、地中海料理のカロリーの40%は脂肪であり、主に一価不飽和脂肪酸とオメガ-3多価不飽和脂肪酸から成る。一価不飽和脂肪酸は、脂質構成に好ましい効果を有する。さらに、地中海料理は代謝に有益であり、心血管疾患と糖尿病のリスクを減少させることが判っており、NAFLDにも好ましい可能性が非常に高い。

興味深いことに、地中海料理の基本の1つは、**加工肉や高糖度食品を最小限に抑えること**にある。また、加工肉や高果糖食品を減らせば、**終末糖化産物（AGE）<sup>#1</sup>**の摂取も減らせる可能性がある。AGEはタンパク質、脂質および核酸の糖化によって体内で非酵素反応的に産生されるが、食事によっても誘導される、様々な物質である。AGEsは、糖尿病や他の代謝疾患の発生に関与している。AGEは単純性脂肪肝や正常者と比較してNASH患者において上昇し、インスリン抵抗性と相関し、アディポネクチンとは負の相関がある。さらにAGEの可溶性受容体（sRAGE）は、細胞表面のAGE受容体に対するAGEの結合を妨げて保護効果を発揮する。sRAGEは肝脂肪の程度と逆相関することが判っており、さらに興味深いことに、ライフスタイルを改善するとsRAGE値は増加する。

シングルアーム試験において、地中海料理を遵守すれば、肥満NAFLD患者の肝脂肪が大幅に減少することが示唆されている。この結果は2型糖尿病の有無にかかわらず、確認された（NAFLDにおける2つの短期ランダム化試験）。両研究において、患者はカロリーの等しい2種類の食事に割り当てられた。一方の研究では**低脂肪高炭水化物食**と8週間の**高一価不飽和脂肪酸食**、もう一方の研究では**低脂肪高炭水化物食**と6週間の**地中海料理**が比較された。両研究の両方のグループとも体重は変化しなかったが、肝脂肪含量は、低脂肪高炭水化物食（約-5%）よりも、**一価不飽和脂肪酸食と地中海料理でより減少した（約-35%）**。重要なのは、**地中海料理は炭水化物の摂取量が少なく（カロリーの40%、典型的な低脂肪食では50-60%）、特に還元砂糖および精製炭水化物が少なく、これはNAFLDに対する有益な効果の一部を説明する。地中海料理の効果に関して、さらに長期試験を検討するべきである。**

地中海料理では**適度のワイン**を摂取するが、NAFLD患者にこれを奨励すべきかどうかは、現時点では不明であることに注意を要する。**NASH肝硬変の患者はアルコールは避けるべきである。なぜなら、どの種類のアルコールであれ、常用は肝細胞癌を発症する危険性を高めるからである。**肝硬変でない患者では、適度なアルコール摂取（1日当たり最大2ドリンク）が有害か有益かは判っていない。適度のアルコール摂取がNAFLDとNASHを進行から保護する可能性を示す研究がいくつかある。保護効果はワインに特有である可能性がある。全国横断調査では、1日当たり10gまでの控えめな量のワインの摂取によって、非飲酒者に比べてALT上昇の頻度が減少した。他の種類のアルコールではこの効果は認められなかった。

現時点で、欧州ガイドラインではNAFLD患者における食事として地中海料理が勧められている。

---

#1 Advanced Glycation End Products. 活性酸素による細胞障害を加速し、機能を変化させるという。類似の概念に過酸化脂質に由来する終末過酸化産物がある。

## 2-2-2. 糖類（添加糖）

### キーポイント

果糖の摂取は、腸内細菌叢の変化、腸の透過性の増加、エンドトキシン血症、肝臓 TNF 産生および脂質過酸化の増加、肝脂肪沈着と NAFLD の促進に関係する。

添加糖とは、甘味飲料、食品、果物飲料、他の飲料に添加された**精製糖（ショ糖、果糖、高果糖コーンシロップ）**を指す<sup>#2</sup>。添加糖が NAFLD に関係することは疫学的研究から確実である。この関係は甘味飲料でより顕著である。ショ糖や果糖が豊富な食品は、肝臓における中性脂肪の合成を増加させる。さらに動物実験では、果糖の摂取は腸内細菌叢の変化、腸管透過性の増加、エンドトキシン血症、TNF 産生の増加、脂質過酸化、肝脂肪沈着に関わる。ヒトの NAFLD においても、果糖が腸管透過性とエンドトキシンの増加をもたらす証拠が増えている。果糖はまた尿酸の産生を促進し、酸化ストレスとインスリン抵抗性を引き起こす可能性がある。実際、尿酸が肝硬変と NAFLD の発症に関係し、BMI に関係なく用量依存性に血清 ALT 値の上昇に関係する疫学データがある。さらに、コーラには AGE が豊富な**カラメル着色剤**が含まれており、インスリン抵抗性、炎症を悪化させて、肝障害、脂肪性肝炎、肝線維化を進める可能性がある。

フラミングハム心臓研究コホートには、2,634 人の CT による肝臓の脂肪浸潤と 5,908 人の ALT 測定の解析があり、甘味飲料と脂肪性肝疾患との間に用量依存性の関係があることが示された。甘味飲料を毎日飲む人は、飲まない人と比較して、脂肪肝のリスクが 61%増加した。更に、甘味飲料の摂取量は ALT 値と正の相関があった。対照的に、ダイエット・ソーダの摂取量と肝脂肪や ALT 値の間には有意な相関はなかった。同様に、6 ヶ月間の無作為化比較試験では、通常のコーラを毎日 1 リットル飲むと肝脂肪が増加したが、同じカロリーのセミ・スキムミルクやダイエットコーラではそうならなかった。ある観察研究において、**果糖を含む清涼飲料水を毎日摂取すると、NAFLD 患者の肝線維化がより進行すること**も示された。

これらの知見をまとめると、アルコールと同様に、**甘味飲料の摂取も重要な要因である**ことを示唆している。

## 2-2-3. NASH における肝細胞癌の発生リスクを減らすための食品組成

ヒトにおける食品組成と HCC との関連についてはほとんどわかっていない。3 つの大きな前向き研究によると、食品組成が HCC 発生に潜在的に関係する可能性が示されている。90,296 人の日本人における前向きコホート研究では、**n-3 多価不飽和脂肪酸に富んだ魚**や他の **n-3 多価不飽和脂肪酸を含む食品**を摂取すると、HCC の発生が減少した。米国の第 1 回国民健康栄養調査の参加者 9,221 人のコホートでは、**総脂肪摂取量ではなくコレステロールの多量摂取が肝硬変や HCC のリスクが高めた**。欧州がん検診研究の参加者 477,206 人のうち、HCC のリスクは**糖分総摂取 50g/日に対して 43%増加し、食物繊維総摂取 10g/日で 30%減少した**。したがって、観察研究のメタアナリシスでは、**果物ではなく野菜の摂取が HCC のリスクを低下させ、野菜の摂取量が 100g/日増加するごとに 8%減少した**。興味深いことに、症例対照研究では、地中海料理は砂糖の摂取量が

<sup>#2</sup> 添加糖類 Added sugar とは、果物などに自然に存在する糖を除く、砂糖、異性化糖、ぶどう糖、ハチミツなどに含まれる糖と定義される。

少なく、魚、野菜、繊維の摂取量が多く、HCC の確率の低下に関連することが示された。

#### 2-2-4. コーヒー

##### キーポイント

コーヒーを飲むとHCC のリスクが低下する。コーヒーの肝保護効果には、カフェインだけでなく、ポリフェノールも関与している可能性がある。

コーヒーを飲むことで、HCC のリスクが低下する可能性がある。コーヒーの肝保護効果は、カフェインだけでなくポリフェノールも関係している可能性がある。動物実験によれば、コーヒーは肝脂肪蓄積、全身や肝臓における酸化ストレス、肝臓の炎症、炎症性サイトカインやタンパク質の発現と濃度を軽減することが示された。さらに、主なコーヒー・ポリフェノールであるクロロゲン酸は、実験で肝星細胞の活性化を阻害することが実証された。

疫学的研究では、コーヒーの摂取はメタボリックシンドロームのリスクを低下させ、用量依存的に糖尿病リスクを低下させる（カフェインの有無は無関係）。NAFLD 患者における疫学的研究は、コーヒー摂取と肝線維化との間に逆の関係があることを示している。しかし、肝脂肪沈着に関しては結果は反対であり、関連がないという研究が大部分である。前向き試験を含む疫学的研究は、HCC に対するコーヒーの防御効果が繰り返し示唆されている。米国の 162,022 人の多民族による前向きコホート研究では、1 日に 2~3 杯のコーヒーを飲んだ人は、コーヒー以外を飲む人と比較して、HCC のリスクが 38% 低下した。1 日に 4 杯飲んだ人は、HCC リスクが 41% 減少した。さらに、コーヒー以外を飲む人と比較して、1 日に 2~3 杯のコーヒーを飲む参加者は、慢性肝疾患による死亡の危険性が 46% 低下し、1 日 4 杯飲む人は 71% 減少した。この逆相関は、参加者の民族、性別、BMI、喫煙、アルコール摂取、糖尿病の状態にかかわらず有意であった。

食事と HCC の関連は重要と思われるが、その前に、食生活や生活習慣に関連する可能性のある交絡因子を注意深く調整して、NAFLD 患者に特定した前向き研究を行い、確認するべきである。

#### 2-3. 微量栄養素の役割

NASH の酸化ストレスに対する抗酸化物質の有用性を支持する動物実験の証拠はあるが、ヒトにおける抗酸化療法の効能は、高用量のビタミン E を除いて、示されていないか、適切な試験がまだない。超音波で診断された NAFLD と食事時のビタミン C の摂取との間の相関を調査した 3,471 人の研究がある。その研究では、正常体重の男性において、摂取カロリーで調整後も有意な逆相関が見られた。別の横断研究でも、男性におけるビタミン C の摂取量と NAFLD の間の有意な相関が認められ、この知見を支持した。一方で、他の小規模な研究ではこのような関連性は見出されなかった。MRS で診断した NAFLD についての香港における大規模な横断的、住民ベースの研究では、ビタミン C、野菜、豆類、果実の摂取と NAFLD 有病率との間に逆相関が見られた。この集団では、これらの食物を同時に摂取することによる高い食事品質指数は、BMI および他の危険因子にかかわらず、NAFLD の可能性を低下させることを示した。

ビタミンDは好ましい代謝作用をいくつか持っており、実験では抗炎症、抗線維化作用を示す。ビタミンDの欠乏がヒトNAFLDの発症機序に關与している可能性が示唆されている。それを支持する観察研究のメタアナリシスがあり、対照群と比較して、NAFLD患者はビタミンDが欠乏している可能性が高いことが実証された。しかし、二重エネルギーX線吸光度法で肥満者を注意深く調整した研究では、ビタミンD値とインスリン抵抗性、肝脂肪量（MRSおよび肝生検による）、NASHの重症度とは關係がないことが示唆された。一方で、NASH臨床研究ホートにおける大規模な研究では、**ビタミンDの欠乏は、BMIやメタボリックシンドロームの有無に係わらず、NAFLDの次の組織所見と關連していた。すなわち、NASH、肝小葉の炎症とバルーン化の悪化、線維化の進行に關連するが、脂肪沈着やインスリン抵抗性の程度には關連しなかった。**ヒトNAFLDにおけるビタミンDの役割は依然として不確定と言わざるを得ない。ビタミンDの欠乏は非常に多く、ヨーロッパにおける食物からの摂取は男性で平均190IU/日、女性で130IU/日であり、スペインで最も低く（女性で44IU/日）、フィンランドで最も多い（330IU/日、男性）。成人の推奨される摂取量は600IU/日である。しかし、ビタミンDサプリメントがNAFLDにおける肝脂肪沈着、肝酵素、インスリン抵抗性に関して有益であるという無作為比較試験の明確な証拠はない。

コリンは細胞膜の必須成分であり、リン脂質の合成に必要である。横断的分析では、コリン摂取量が不足している閉経後女性では線維化が悪化していた。コリンは、特に卵黄および動物性タンパク質に豊富に存在する。

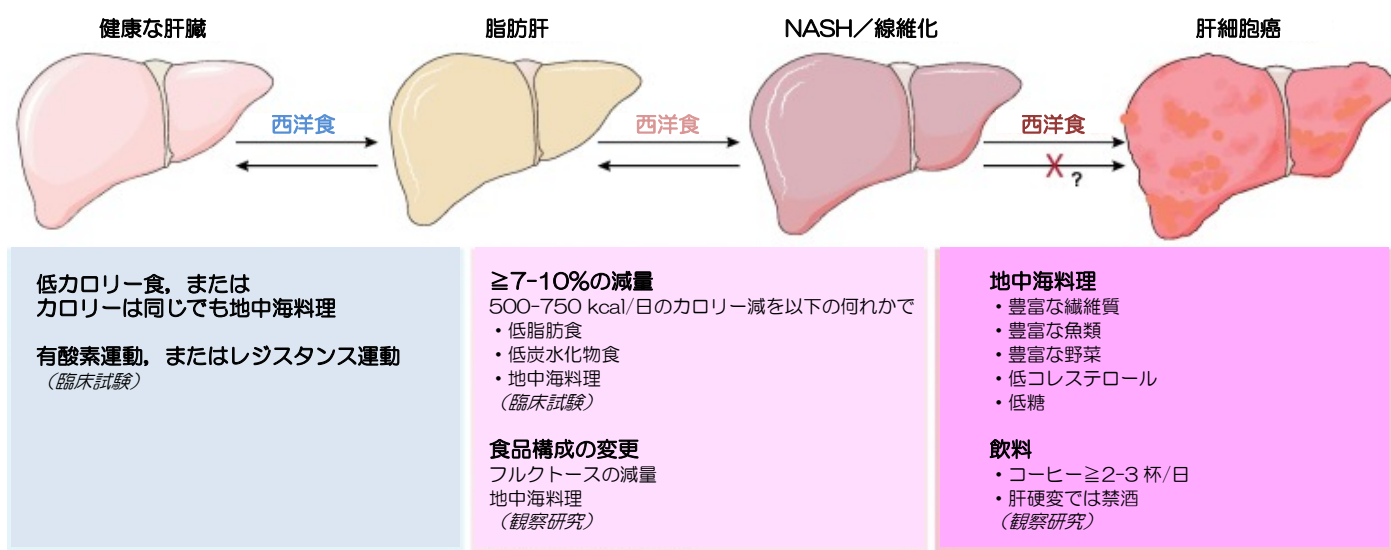


図1 NAFLDの経過を通して栄養療法の選択肢（臨床試験と観察研究に基づく）

ある種の食事療法や同じカロリーの地中海料理（代謝と抗炎症に有効）によって体重が減少すれば、脂肪肝が軽減することは臨床試験で示されている。NASHや肝線維症の寛解には、**少なくとも7%の体重減少**が必要であるという証拠がある。一方で、食品構成を変更するだけでNASHを改善できるという臨床試験データはない。特定の食品や栄養素がHCCへの進行を防ぐかどうかに関する証拠は大きな観察研究を追加しないとわからない。研究がさらに必要である。