

脂肪性肝疾患の栄養管理： 脂質と糖質の摂取に関する最新の知見

内科 森井 和彦・山本 岳玄・中村進一郎・奥新 浩晃
7階東病棟肝臓チーム 入江あゆみ・梅井 香奈・住野みつき・中井田秀美
リハビリテーション技術課 西川 佳織
栄養課 大島 良太
関口 佳世

キーワード：非アルコール性脂肪性肝炎，脂肪毒性，飽和脂肪酸，不飽和脂肪酸，フルクトース。

要旨

現行の食事ガイドラインは低脂肪，低飽和脂肪酸を推奨しているが，飽和脂肪酸の消費量の増加と総死亡率や心血管疾患事象のリスク上昇の関連性は低いこと，逆に飽和脂肪酸の摂取量が多いほど脳卒中のリスクが低くなること，最近の研究で示されている。一方で，炭水化物，特にフルクトースの摂取量が多いと，脂肪蓄積やインスリン抵抗性が悪化することも分かってきた。つまり，総脂質摂取量を制限しても健康が改善する可能性は低く，むしろ脂質は適量摂取し，同時に炭水化物の摂取量を減らすと，総死亡率が改善する可能性が示唆されている。体重減少は心血管疾患や糖尿病のリスクを低下させ，非アルコール性脂肪性肝疾患を改善するが，減量や食事制限は長続きしないことが多い。そこで体重が減少しなくても脂肪肝を軽減できる地中海料理が注目されている。地中海料理は炭水化物，特に砂糖と精製糖類が少ない一方で，一価不飽和脂肪酸と ω -3多価不飽和脂肪酸が多い。本稿では脂肪性肝疾患における栄養療法の新知見をまとめた。

I. はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は先進国で最も多い慢性肝疾患であり，かつその頻度は増加しつつある¹⁾。NAFLDの最大の

危険因子は，過剰なカロリー摂取による肥満である（図1）²⁾。元のBMIにかかわらず，わずか3～5kgの体重増加でNAFLDを発症する。逆にカロリー制限によって体重が減少すると，身体活動の多寡にかかわらず，肝臓の脂肪沈着，炎症，線維化は軽減し，血液検査の肝酵素も改善する。体重減少はNAFLDを改善するだけでなく，心血管疾患や糖尿病のリスクも軽減する可能性がある³⁾。1～3%の体重減少でLDL-C，HDL-C，中性脂肪，HbA1c，肝酵素値は有意に改善し，3～5%の体重減少で血圧，尿酸，空腹時血糖は有意に改善する⁴⁾。5%程度の体重減少でも，NAFLD活動性スコアは改善する可能性がある。肥満者には7%の体重減少が推奨され，さらに10%以上減量できれば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（図2）。

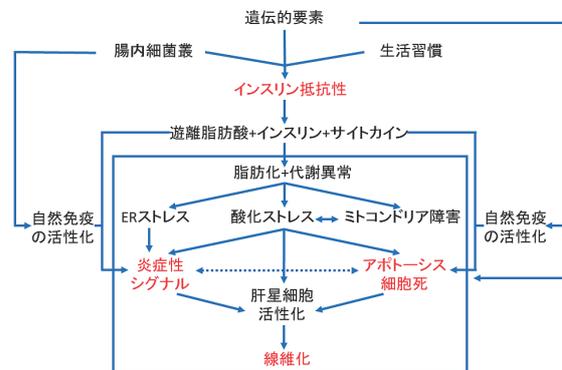


図1 NAFLDの病態進展メカニズム²⁾
NAFLDの発症には，遺伝的要素に加えて，生活習慣に起因するアディポサイトカイン，インスリン抵抗性，酸化ストレス，ERストレス，腸内細菌叢などの環境要素が関係する。

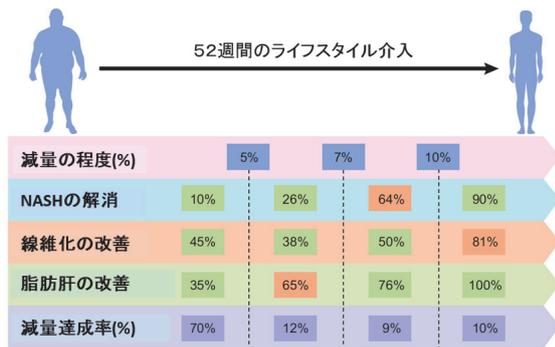


図2 ライフスタイル介入による減量の程度(%)とNASHの解消、線維化の改善(少なくとも1ステージ)、脂肪肝の改善の達成率³⁾

新しいNAFLDの治療薬が臨床試験の段階にあるが、現時点で有効な薬物療法は限られ、食事療法を中心とした生活習慣の是正が治療の根幹になる⁵⁾。食事療法もエビデンスに基づくべきであるが、脂肪制限を推奨する現在の食事ガイドライン一般において^{6,7)}、脂質の摂取量と死亡率のエビデンスはこれまで必ずしも明らかではなかった。またカロリーの過剰だけでなく、食事の内容や摂取の仕方も、肝臓の脂肪蓄積に影響する。例えば、高脂肪・高砂糖・高カロリー食を、食事として摂取する場合と、間食で摂取する場合では、後者の方が肝脂肪と内臓脂肪が増加する⁸⁾。本稿ではこのようなNAFLDと栄養摂取に関する興味深い新知見を紹介したい。

日本人、あるいはアジア人における脂質摂取量と健康への影響

日本を含めたアジア諸国では、肥満の割合に比べて糖尿病の罹患率が高く、カロリーの過剰だけでは説明できない現象である⁹⁾。食事の西洋化による組成の変化とアジア人の遺伝的特質が、インスリン抵抗性を促進しメタボリックシンドロームを惹起していると推測される¹⁰⁾。厚生労働省の年次全国栄養調査によると、日本人の炭水化物の摂取量の推定平均値は、主食である米の消費の減少を反映して、1946年の386g(エネルギーの81.1%)から2016年には252.8g(エネルギーの57.8%)に減少した(穀類から

の摂取量の平均値は、1955年264.7g、2009年124.0g)¹¹⁾。総脂質摂取量は、1946年には14.7g(エネルギーの7.0%)、2016年には57.2g(エネルギーの27.4%)であった。これは主に動物性脂質(肉類と乳製品)の摂取の増加が原因であり、これらの食品群からの脂質の摂取量の平均は、1955年の1.6gから、2016年には29.1gに増加した。日本人の脂質からのエネルギー摂取の割合は欧米人に比べてまだ低い(脂質が健康に与える影響は大きく、食事カロリーに占める脂質の割合を25%に制限することが日本人一般に奨励されている⁷⁾。主要栄養素と心血管疾患や死亡との関連性に関するこれまでのデータは、ほとんどが栄養過剰の傾向にある欧州や北米の集団からのもので、日本人に当てはまるか不明であったが、近年は次第に日本人やアジア人に関する調査報告も増えてきた。

食事中の脂質摂取量と総死亡率、原因別死亡率について、岐阜県高山市の28,356人の住民に16年間の前向き調査が行われた¹²⁾。総脂質あるいは多価不飽和脂肪酸の摂取量が多いと、男性においては総死亡率、がんの死亡率、心血管疾患以外の死亡率が減少した一方で、女性では飽和脂肪酸の摂取量が多いほど全原因の死亡率が高かった。女性は男性に比べて乳製品を多く消費するために、飽和脂肪酸により全原因死亡が増加したのではないかと考えられた。

アジアを含む5大陸18カ国における、脂質および炭水化物の摂取量と心血管疾患および総死亡率との関係に関する前向きコホート研究では、炭水化物の摂取量が多いほど総死亡率が高く、主要な心血管疾患または心血管疾患との関連も確認された(図3)¹³⁾。一方、脂質は総脂質および種類別のいずれも、摂取量が多いほど総死亡率が低下した。飽和脂肪酸の摂取量が多いほど脳卒中のリスクが低く、総脂質、飽和および不飽和脂肪酸の摂取量は、心筋梗塞または心血管疾患の死亡率と有意な関連はみられなかった。つまり、炭水化物の摂取量が多いと総死亡率は上昇し、一方で総脂質および脂質の種類別の摂

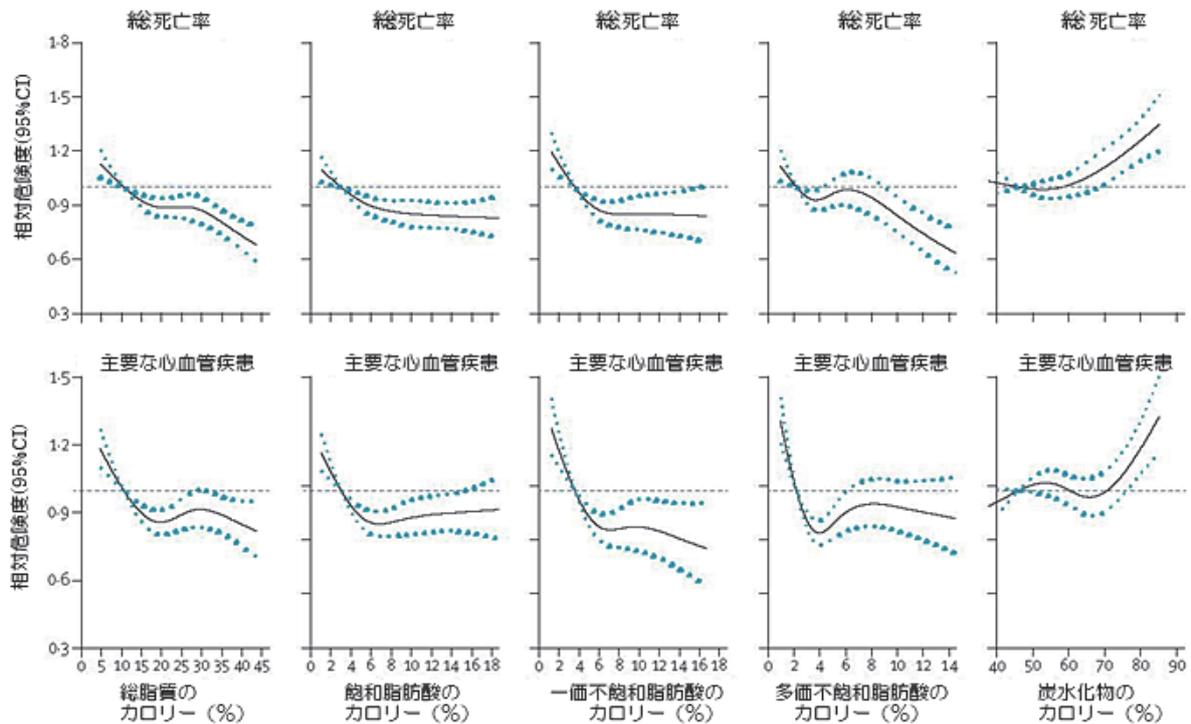


図3 各栄養素の推定摂取量と総死亡率，主要な心血管疾患の間に関連性 (n=135,335)¹³⁾
 年齢，性別，教育程度，ウエスト・ヒップ比，喫煙，身体活動，糖尿病，居住地域，都市居住と農村居住，医療機関，エネルギー摂取量で調整した。「主要な心血管疾患」とは，致命的な心血管疾患，心筋梗塞，脳卒中，心不全の総計である。

取が多いと総死亡率は低下した。

脂質の種類と脂肪毒性

脂肪毒性とは，脂質環境あるいは細胞内の脂質代謝の異常によって有害な脂質が蓄積し，細胞の機能不全，細胞傷害，細胞死が起きることである¹⁴⁾。有害な脂質が過剰に蓄積すると，シグナル伝達経路とデスレセプターの活性化，小胞体 (ER) ストレス，ミトコンドリア機能の異常，酸化ストレスなどの複数の有毒作用によって，細胞の動作に影響が及んで，細胞傷害と炎症が起きる (図4)。脂肪毒性は，肥満，糖尿病，メタボリックシンドローム，代謝性炎症 (代謝が誘発する慢性炎症) と密接に関連する。インスリン抵抗性が生じて，遊離脂肪酸を細胞内に取り込むCD36などのレセプター複合体の発現も亢進する。

ただし，脂肪毒性を決めるのは細胞に蓄積する中性脂肪の量ではなく，パルミチン酸のような飽和脂肪酸，コレステロール，リゾホスファ

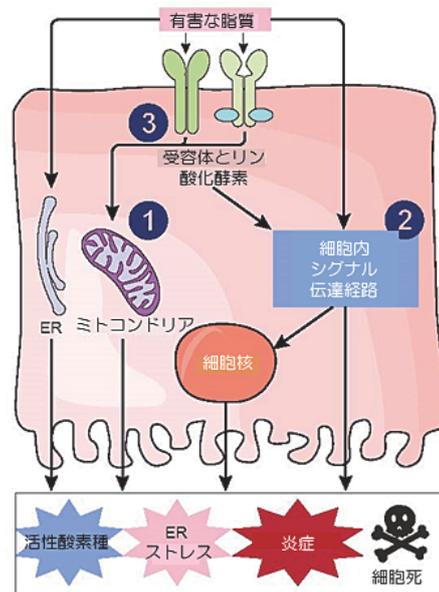


図4 脂肪毒性の一般的メカニズム¹⁴⁾
 有害な脂質は次のような機序により脂肪毒性を示す。
 1) ERやミトコンドリアなどの細胞内小器官の生理と機能に影響する。
 2) 細胞内シグナル伝達経路に直接影響して，代謝と炎症の経路に変化を起こす。
 3) 細胞表面や細胞質に位置するリン酸化酵素 (キナーゼ) に作用して，シグナル伝達に間接的に影響し，炎症や他の影響をもたらす。

チジルコリン、セラミドなど、特定の脂質の有害性と考えられる。飽和脂肪酸、特にパルミチン酸やステアリン酸は食事の主成分であり、また炭水化物からも新生される。飽和脂肪酸はアポトーシスと炎症経路を刺激し、酸化ストレスを増やし、インスリン抵抗性を強く誘導するなど、脂肪毒性を持つ¹⁵⁾。対照的に、一価および多価不飽和脂肪酸は、抗炎症作用および抗酸化作用を有し、インスリン感受性を改善して、肝細胞からの脂肪除去に寄与し、細胞傷害に対して保護的である。植物油に多いリノール酸や γ -リノレン酸などの ω -6多価不飽和脂肪酸は肝細胞をアポトーシスから保護し、c-Jun N末端キナーゼ (JNK [MAPK8]) の活性を低下させ、炎症性メディエーターを低減する。 ω -3多価不飽和脂肪酸 (植物油の α -リノレン酸、魚油に豊富なエイコサペンタエン酸[EPA]やドコサヘキサエン酸[DHA]) は、抗粥状硬化性を持つことが示されている。一価不飽和脂肪酸であるオレイン酸 (オリーブ油などに含まれる) はアポトーシスタンパクBIM (BCL2L11) とPUMA (BBC3) を低下させ、中性脂肪の中にパルミチン酸を隔離し、細胞死から守る。

従って、単に総脂肪摂取量を減らすことなく、脂質の種類によって生理作用が異なることを応用する方が理にかなっている。NAFLDおよび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、飽和脂肪酸とコレステロールが多く、多価不飽和脂肪酸が少ない^{15,16)}。飽和脂肪酸または ω -6多価不飽和脂肪酸を過剰に投与した比較試験では、体重の増加は同様でも、飽和脂肪酸群の肝脂肪は顕著に増加し、内臓脂肪も2倍に増加した¹⁷⁾。同様に、同じカロリーで比較した場合、高飽和脂肪酸食では肝脂肪が増加するのに対して、高 ω -6多価不飽和脂肪酸食は肝脂肪を減少させた¹⁸⁾。また ω -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らして脂肪性肝炎を改善し、冠動脈疾患の死亡リスクを低下させた^{3,19)}。一価不飽和脂肪酸

も摂取量が多いと総死亡率が低下することが示された²⁰⁾。

ただ、 ω -3多価不飽和脂肪酸の摂取により肝脂肪量は減少して γ -GT値は改善したが、AST/ALT値、肝組織検査における炎症と線維化、そしてインスリン抵抗性は改善しなかった^{21,22,23)}。前述の高山市の研究では、多価不飽和脂肪酸の摂取量を増やしてもさらなる健康上の利益は得られなかったが、おそらく日本人は、致命的な冠動脈疾患の予防に必要である以上の ω -3多価不飽和脂肪酸を既に摂取しているためと考えられた^{12,24)}。

糖毒性

NAFLDは複雑な代謝障害であり、その病態には脂肪毒性と並んで糖毒性も関与する²⁵⁾。食品に添加される過剰なフルクトース (果糖) とブドウ糖は、脂質生成の転写因子である炭水化物代謝制御配列結合タンパク質 (ChREBP) とコレステロール代謝制御配列結合タンパク質 (SREBP1c) の発現を亢進させて脂質生成経路を活性化し、肝脂肪蓄積につながる。肝脂肪は内臓脂肪以上にインスリン感受性とVLDLトリグリセリドの分泌に関係する。フラミンガム心臓研究コホートから、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分かった²⁶⁾。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²⁷⁾。

フルクトースの有害作用

フルクトースは、腸内細菌叢の変化、腸粘膜の透過性亢進、エンドトキシン血症、肝臓TNF産生と脂質過酸化の亢進、肝脂肪沈着とNAFLDの促進に関係する (図5)¹⁴⁾。フルクトースは天然の食材では果物や野菜にしか見られないが、砂糖 (ブドウ糖やフルクトースなどの二糖類) や高フルクトース・コーンシロップ、濃縮フルーツジュースなど様々な形の糖分

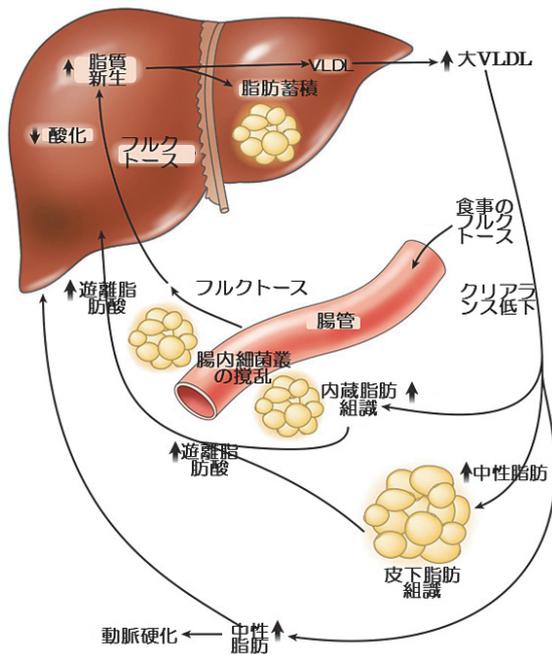


図5 NAFLDにおけるフルクトースの影響³³⁾

フルクトースは腸から門脈によって肝臓に速やかに運ばれる。一旦肝臓に入ると、門脈血中の濃度が肝組織より10倍高いため、初回通過で肝細胞に急速に取り込まれる。肝臓における脂肪は、食事や遊離脂肪酸のエステル化による脂質新生に由来する。フルクトースはNAFLDにおいて既に亢進している脂質新生を更に促進し、またβ酸化も阻害するので、脂肪蓄積は更に増悪する。脂質新生によって中性脂肪が増加するとVLDLとして肝臓から分泌され、脂質異常症やLDL増加をもたらす。アテローム性動脈硬化症を発症させる。内臓脂肪や皮下脂肪組織に由来する大きなVLDLと遊離脂肪酸のリポタンパク質残留物は、肝臓に戻って脂質の過剰負荷になるため、脂質代謝異常の悪循環に陥る。

として、多くの加工食品や飲料に添加されている。甘味飲料、果物飲料、他の飲料や食品に添加される精製糖（砂糖、異性化糖、ぶどう糖、ハチミツなど）を添加糖という。最近の小児の砂糖摂取量の推計によれば、カロリーの16%が添加糖であり、推奨される5～10%をはるかに上回っている。これらはインスリン感受性の低下を招いて、NASHの発症に関与する。フルクトース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が判っている²⁸⁾。

NAFLDでは脂質新生が異常に亢進し、肝脂肪の26%が脂質新生に由来すると推定される。特にフルクトースは前述のCD36の発現を亢進

し、また脂質新生も増加させるので、強く脂肪蓄積を促進する^{29,30)}。フルクトースの脂質新生における感受性には遺伝的要因も関与する³¹⁾。フルクトースは尿酸の産生も促進し、これが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。

心血管疾患、2型糖尿病、NAFLDを含む、メタボリックシンドロームの様々な合併症は、フルクトース消費量に相関する。フルクトースを制限すると脂質新生、VLDLの生成と肝臓からの放出が減少し、LDL-CとVLDLも減少する。フルクトースを制限すると体重が減少しなくても代謝の指標が改善する³²⁾。食事の過剰なフルクトースを減らすことがNAFLDの治療に重要である³³⁾。こうしたフルクトースの影響には、以下のような独自の代謝特性と神経内分泌学的特性が関係している³²⁾。

- 1) ほとんどが肝臓で代謝される。
- 2) 脂質新生の基質になり、肝臓における中性脂肪の合成と蓄積を促進する。
- 3) フルクトースを非酵素的に付加して活性酸素種（ROS）を生成し、細胞の機能不全を起こす。
- 4) 飢餓ホルモンのグレリンを抑制しないため、過食になる。
- 5) 側坐核を刺激して報酬が増加するので、摂食を継続してしまう。
- 6) 交感神経緊張の亢進、尿中Na排泄の減少、消化管からのNa吸収の亢進、尿酸の増加によって、血圧を上昇させる（尿酸は血管内皮の一酸化窒素合成酵素[eNOS]を阻害する）。
- 7) 食事の過剰なフルクトースが肝臓のミトコンドリアに負荷をかけ、メタボリックシンドロームの症状を起こす³⁴⁾。

脂質と炭水化物をあわせた健康への影響

現行のガイドラインが低脂肪、低飽和脂肪酸を推奨しているのは^{6,7)}、飽和脂肪酸の摂取量に比例してLDL-Cが増加し、それが心血管疾患に関係するという仮定に基づいている。しかし

この仮定は、飽和脂肪酸以外のリポタンパク質（例えばHDL-C）、T.Chol/HDL-C比、アポリポタンパク質（心血管疾患リスクを下げるマーカーである）、或いは血圧なども心血管疾患のリスクに影響することを考慮していない。欧州や北米で行われたランダム化試験や、コホート研究のメタアナリシスによると、飽和脂肪酸消費量の増加と総死亡率や心血管疾患事象のリスクの関連性は低いことが示されている³⁵⁾。

前述の5大陸における研究でも、総脂質摂取量を制限しても健康が改善する可能性は低いこと、総エネルギーの約35%を脂質で摂取し、同時に炭水化物の摂取量を低下させると総死亡率が低下する可能性があることが示された（図3）¹³⁾。飽和脂肪酸の摂取量が増えるとむしろ総死亡率、非心血管疾患死亡率、脳卒中リスクは低下し、しかも主要な心血管疾患、心筋梗塞、心血管疾患の死亡率が増加する証拠は認められなかった。一方、炭水化物の摂取量が多いと、脂質異常症（高中性脂肪、低HDL-C）、ApoB/ApoA1比の上昇、低密度LDL（最も動脈硬化に関係する粒子）が増え、血圧も上昇した。あるメタアナリシスでは、飽和脂肪酸を多価不飽和脂肪酸に置き換えると、冠動脈疾患のリスクが低下することが示唆されたが³⁶⁾、飽和脂肪酸の制限は炭水化物の摂取増加を招くとして、この方法に賛同しない意見もある。

飽和脂肪酸の摂取が多いほどLDL-Cは上昇するが、その一方でHDL-Cも上昇、中性脂肪は低下、T.Chol/HDL-C比やApoB/ApoA1比は低下する。対照的に、炭水化物の摂取が増加すると、LDL-Cは低下するが、HDL-Cも低下、中性脂肪は上昇、T.Chol/HDL-C比やApoB/ApoA1比は上昇する。特にApoB/ApoA1比は心筋梗塞や脳梗塞の最も強い脂質予測因子である。このため、炭水化物の過剰はイベント・リスクが高くなり、一方で飽和脂肪酸の摂取量が多いと逆に心血管疾患のリスクが低下したのである。脂質と炭水化物の健康に対する影響は総合して考える必要がある。確かに血中の

LDL-Cは飽和脂肪酸の摂取により増加するが、LDL-Cにのみ基づいて心血管疾患のイベントや総死亡率を予測するのは信頼性が低いのである。

ただし、飽和脂肪酸の摂取量とアウトカムのグラフは非直線的であり、両者の関係が複雑であることには留意を要する（図3）。炭水化物摂取による総死亡率の増加も非直線的であり、炭水化物からのエネルギー摂取が60%を超えると発生した。その一方で、炭水化物の摂取量は少なすぎても（例えば、総エネルギーの50%未満）、健康上の利益にならない。身体活動中のエネルギー需要を素早く満たす上である程度の炭水化物は必要であり、適量摂取が（例えば、エネルギーの50~55%）、過剰ないし過小より妥当である。

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

食品構成が肝細胞癌の発生に関与する可能性が示されている。日本における前向きコホート研究では、 ω -3多価不飽和脂肪酸に富んだ魚や他の食品を摂取すると、肝細胞癌の発生が減少した³⁷⁾。米国のコホート研究では、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肝細胞癌のリスクを高めた³⁸⁾。欧州がん検診研究では、肝細胞癌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³⁹⁾。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肝細胞癌のリスクを低下させ、野菜の摂取量が100g/日増加する毎に8%減少した⁴⁰⁾。地中海料理は砂糖の摂取量が少なく、魚、野菜、繊維の摂取量が多く、肝細胞癌の発生率の低下に関連することが、症例対照研究で示された⁴¹⁾。炭水化物の代わりに多価不飽和脂肪酸を多く摂取すると、男性において癌による死亡率と心臓血管以外の疾患による死亡率が有意に減少した¹²⁾。このため、多価不飽和脂肪酸の摂取量と全原因死亡との間に逆相関が観察された。魚または ω -3多価

不飽和脂肪酸に関連して結腸直腸癌のリスクが低下するという証拠も多い。

逆に、いずれの種類も特定のがんのリスクとなる確実な証拠は得られていない（「世界がん研究基金/米国がん研究機関」の検証⁴²⁾。国連食糧農業機関・WHOによる報告では、大腸癌、前立腺癌および乳癌など、主要な癌のリスクに多価不飽和脂肪酸は関係していない⁴³⁾。

NAFLD治療食—「1975年頃の日本食」と地中海料理—

日本食はユネスコの世界無形文化遺産に登録され、健康食として世界的な注目を集めている。我々はまず日本食をNAFLD治療食に応用することを検討した。本来の日本食の素晴らしさは次のように考えられる⁴⁴⁾。

- 1) 多様で豊かな自然の恵みによる新鮮な食材と、その持ち味を尊重した調理技術。
- 2) 一汁三菜スタイルによる理想的な栄養バランスと、「うま味」を生かした動物性脂肪の少ない献立。
- 3) 自然の美しさや季節感を楽しむ料理表現。
- 4) 年中行事、地域の自然や習慣と密接に関わって育まれてきた食文化。

しかし残念なことに、日本の日常食はこの半世紀で大きく様変わりした。季節感の薄い手に入れやすい食材が多く使われ、出来合いの惣菜や持ち帰りの食品、或いはインスタント食品が増えて、献立は欧米化するとともに、生活習慣病も増加している。東北大学のグループが、肥満の解消、悪玉コレステロールや血糖値の低下、ストレスの軽減、運動機能の向上などにおいて理想的なのは現代の日本食ではなく、「1975年頃の日本食」である、と発表している⁴⁵⁾。「1975年頃の日本食」の特徴は次の5つの要素にまとめられている。

- 1) 多様性。さまざまな食材を少しずつ食べる。主菜と副菜を合わせて3品以上を揃える。
- 2) カロリーや脂肪を抑える調理法。「煮る」「蒸す」「生」を優先し、次いで「茹でる」「焼

く」を使う。「揚げる」「炒める」は控えめ。

- 3) 食材。大豆製品や魚介類、野菜（漬物を含む）、果物、海藻、きのこ、緑茶を積極的に摂取し、卵、乳製品、肉も食べ過ぎにならない程度に摂取する。
- 4) 調味料。だしや発酵系調味料（醤油、味噌、酢、みりん、お酒）を上手に使用し、塩や糖分（砂糖）の摂取量を抑える。
- 5) 形式。一汁三菜〔主食（米）、汁物、主菜、副菜×2〕を基本として、さまざまな食材を摂取する。

日本人は昔から食を大事に考え、材料を吟味して、時間をかけて調理していたことがわかる。ただ、NAFLD対策メニューとして考えた場合、「1975年頃の日本食」は炭水化物が多く、脂質の摂取量が少ない弱点がある。そこで今回は地中海料理における脂質の好ましい生理的作用と抵糖性に注目して、図6のようなメニューを試作した。

伝統的な地中海料理は、一価不飽和脂肪酸が豊富なオリーブオイルをふんだんに使用し、野菜、豆類、果物、ナッツ類、および魚類が豊富



図6 地中海料理の試作

家庭でも簡単に出来る地中海料理を試作した。伝統に沿って、オリーブオイルを十分に使用し、野菜、豆類、果物、ナッツ、魚も豊富である。カロリーの40%は脂肪で少なくないが（日常の食事では20~25%）、一価不飽和脂肪酸と ω -3多価不飽和脂肪酸（EPA, DHA）が主体なので、脂質代謝に有益であり、脂肪肝、糖尿病、心血管疾患のリスクを減少させる。加工肉及び高糖度食品の利用は最小限である⁴⁶⁾。

で、赤身肉、加工肉および高糖度食品の使用は少ない⁴⁶⁾。加工肉や高フルクトース食品が少ないので、終末糖化産物の摂取も減る。代表的な地中海料理の栄養素構成は、タンパク質15%、炭水化物49%、脂質37%といわれる⁴⁷⁾。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約4割は脂肪であり、主に脂質構成に好ましい効果を有する一価不飽和脂肪酸と ω -3多価不飽和脂肪酸からなる。地中海料理は炭水化物の摂取量が少なく（カロリーの40%、低脂肪食では50-60%）、特に砂糖や精製炭水化物が少なく、これがNAFLDに有益である。カロリーの等しい低脂肪高炭水化物食と地中海料理のランダム化比較試験で、両群とも体重は変化しなかったが、肝脂肪量は低脂肪高炭水化物食（約-5%）よりも、地中海料理でより減少した（約-35%）⁴⁸⁾。このように地中海料理は体重が減少しなくても肝脂肪を減らす効果があり、代謝に有益で、心血管疾患と糖尿病のリスクも減少させる^{46,49)}。現時点で、欧州ガイドラインはNAFLD患者の食事のひとつとして地中海料理を勧めている（図7）⁵⁰⁾。なお、地中海料理ではワインを適量摂取するが、NAFLD患者に奨励できるかどうかは、まだ分からない。アルコールはどの種類であれ、常用すると肝細

胞癌の危険性を高めるからである。

NAFLD患者の生活習慣是正における多職種アプローチ

NAFLD患者が食事、運動、行動の生活習慣を改善して、それを長期間維持するには、他の慢性疾患におけるアプローチと同じく、まずNAFLDの様々な合併症を患者に理解してもらう必要がある。NAFLD、特にNASHでは肝細胞癌、糖尿病、心血管疾患、慢性腎臓病のリスクが増加するが、リスク低減が可能であることもきちんと伝える。生活習慣の改善がNAFLDの治療に有効であることを患者に実感させ、自己達成感を高めることが肝要である。患者に日常の行動に対する関心を持たせ、その改善を評価して動機を維持させるためには、患者、家族、医師、看護師、栄養士、薬剤師、運動療法指導者、心理療法士が、多職種チームを形成してアプローチし、適切にフォローアップすることが望ましい³⁾。特に医師のアドバイスは生活習慣の変化の触媒になるため、医師の積極的な支援が望まれる。ただマンパワーは限られており、実際はこうした多職種チームが可能なのは多くない。

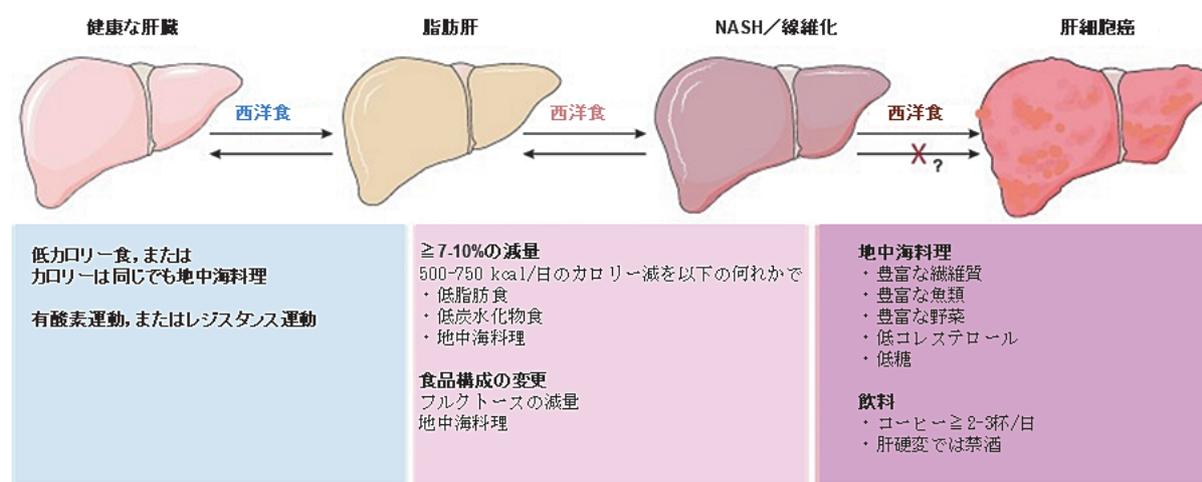


図7 NAFLDの経過と栄養療法の選択肢³⁾

食事療法によって体重が減少すれば、脂肪肝が軽減する。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。食品構成の変更は有効だが、それだけでNASHを根本的に改善できるわけではない。特定の食品や栄養素が肝細胞癌への進行を防ぐ可能性はあるが、結論は大規模な観察研究を待たないとわからない。

II. 終わりに

NAFLD患者が自ら進んで、生活習慣を改善し、しかも長期間継続することは、ほとんど期待できない。ライフスタイルを是正するためには、患者に行動変化を動機づける技術がポイントになる。体重減少がNAFLD、NASHの最も有効な治療であり、カロリー制限が基本になるが、困難な患者では、食品組成を変えることがより現実的な選択肢になる（例えば地中海料理）。運動は肝脂肪の減量にある程度有効で、心肺機能を高める効果もあるが、あくまで食事療法の補助である。まとめると、NAFLDとNASHの治療法では食生活とライフスタイルの是正が基本であり、医療提供者はそれを動機付け、指導し、維持させる技術を持つ必要がある。

なお、糖尿病や心血管疾患に関する栄養療法の研究に比べると、NAFLDに関する栄養療法の研究の歴史はまだ浅く、その分エビデンスが修正される可能性も高いことをご理解いただきたい。

参考文献

- 1) George J, Anstee Q, Ratziu V, et al. NAFLD: The evolving landscape. *J Hepatol* 2018; 68: 227-9.
- 2) 鍛冶孝裕, 吉治仁志. ウイルス性肝炎克服時代の慢性肝疾患: NASHとアルコール性肝障害の現状. *日内誌* 2018; 107: 57-63.
- 3) Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67: 829-46.
- 4) Muramoto A, Matsushita M, Kato A, et al. Three percent weight reduction is the minimum requirement to improve health hazards in obese and overweight people in Japan. *Obes Res Clin Pract* 2014; 8: e466-75.
- 5) 日本肝臓学会編. NASH・NAFLDの診療ガイド2015. 東京: 文光堂; 2015. 46-8.
- 6) Center for Nutrition Policy and Promotion, USDA. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. Center for Nutrition Policy and Promotion, 2015. [online] Washington, DC, USDA. [cited 2018-01-21] available from URL. <https://www.cnpp.usda.gov/2015-2020-dietary-guidelines-americans>
- 7) Nakamura T. Nutritional policies and dietary guidelines in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20: 452-4.
- 8) Koopman KE, Caan MW, Nederveen AJ, et al. Hypercaloric diets with increased meal frequency, but not meal size, increase intrahepatic triglycerides: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2014; 60: 545-53.
- 9) Basu S, Yoffe P, Hills N, et al. The relationship of sugar to population-level diabetes prevalence: an econometric analysis of repeated cross-sectional data. *PLoS One* 2013; 8:e57873.
- 10) Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67: 862-73.
- 11) 厚生労働省. 平成28年国民健康・栄養調査結果の概要. [online] 東京: 厚労省. [cited 2018-01-21] available from URL. <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000177189.html>
- 12) Nagata C, Nakamura K, Wada K, et al. Total fat intake is associated with decreased mortality in Japanese men but not in women. *J Nutr* 2012; 142: 1713-9.
- 13) Dehghan M, Mente A, Zhang X, et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet* 2017; 390: 2050-62.
- 14) Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol* 2018; 68: 280-95.
- 15) Toshimitsu K, Matsuura B, Ohkubo I, et

- al. Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutrition* 2007; 23: 46–52.
- 16) Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, et al. Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study. *J Hepatol* 2007; 47: 711–7.
- 17) Rosqvist F, Iggman D, Kullberg J, et al. Overfeeding polyunsaturated and saturated fat causes distinct effects on liver and visceral fat accumulation in humans. *Diabetes* 2014; 63: 2356–68.
- 18) Bjeremo H, Iggman D, Kullberg J, et al. Effects of n-6 PUFAs compared with SFAs on liver fat, lipoproteins, and inflammation in abdominal obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1003–12.
- 19) Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012; 56: 944–51.
- 20) Yamagishi K, Iso H, Yatsuya H, et al; JACC Study Group. Dietary intake of saturated fatty acids and mortality from cardiovascular disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk (JACC) Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 759–65.
- 21) Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, et al. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014; 147: 377–84.
- 22) Lu W, Li S, Li J, et al. Effects of omega-3 fatty acid in nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2016; 1459790.
- 23) Argo CK, Patrie JT, Lackner C, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015; 62: 190–7.
- 24) Willett WC. Dietary fats and coronary heart disease. *J Intern Med* 2012; 272: 13–24.
- 25) Softic S, Gupta MK, Wang GX, et al. Divergent effects of glucose and fructose on hepatic lipogenesis and insulin signaling. *J Clin Invest* 2017; 127: 4059–74.
- 26) Ma J, Fox CS, Jacques PF, et al. Sugar-sweetened beverage, diet soda, and fatty liver disease in the Framingham Heart Study cohorts. *J Hepatol* 2015; 63: 462–9.
- 27) Maersk M, Belza A, Stødkilde-Jørgensen H, et al. Sucrose-sweetened beverages increase fat storage in the liver, muscle, and visceral fat depot: a 6-mo randomized intervention study. *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 283–9.
- 28) Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 1961–71.
- 29) Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993–9.
- 30) Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-, not glucose-sweetened beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest* 2009; 119: 1322–34.
- 31) Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 2008; 40: 1461–5.
- 32) Lustig RH, Mulligan K, Noworolski SM, et al. Isocaloric fructose restriction and metabolic

- improvement in children with obesity and metabolic syndrome. *Obesity* (Silver Spring) 2016; 24: 453-60.
- 33) Vos MB, Goran MI. Sugar, Sugar . . . Not So Sweet for the Liver. *Gastroenterology* 2017; 153: 642-5.
- 34) Kojima H, Sakurai S, Uemura M, et al. Mitochondrial abnormality and oxidative stress in nonalcoholic steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2007; 31: S61-6.
- 35) Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535-46.
- 36) Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1425-32.
- 37) Sawada N, Inoue M, Iwasaki M, et al. Consumption of n-3 fatty acids and fish reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012; 142: 1468-75.
- 38) Ioannou GN, Morrow OB, Connole ML, et al. Association between dietary nutrient composition and the incidence of cirrhosis or liver cancer in the United States population. *Hepatology* 2009; 50: 175-84.
- 39) Fedirko V, Lukanova A, Bamia C, et al. Glycemic index, glycemic load, dietary carbohydrate, and dietary fiber intake and risk of liver and biliary tract cancers in Western Europeans. *Ann Oncol* 2013; 24: 543-53.
- 40) Yang Y, Zhang D, Feng N, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2014; 147: 1031-42.
- 41) Turati F, Trichopoulos D, Polesel J, et al. Mediterranean diet and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014; 60: 606-11.
- 42) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.135-40.
- 43) FAO/WHO. Total fat, fatty acid intake and cancers. Report of an expert consultation. FAO Food Nutr Pap 91. Rome/ Genève: FAO/WHO; 2010. 99-112.
- 44) 農林水産省. 和食文化の保護・継承. [online] 東京: 農林水産省. [cited 2018-01-21] available from URL. <http://www.maff.go.jp/j/keikaku/syokubunka/index.html>
- 45) Mizowaki Y, Sugawara S, Yamamoto K, et al. Comparison of the Effects of the 1975 Japanese Diet and the Modern Mediterranean Diet on Lipid Metabolism in Mice. *J Oleo Sci* 2017; 66: 507-19.
- 46) Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
- 47) Rizza W, De Gara L, Antonelli Incalzi R, et al. Prototypical vs. contemporary mediterranean diet. *Clin Nutr ESPEN* 2016; 44-8.
- 48) Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013; 59:138-43.
- 49) Guasch-Ferré M, Liu X, Malik VS, et al. Nut Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2519-32.
- 50) Diabetes Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64: 1388-1402.