

パネルディスカッション
「肥満」が引き起こす疾患と対応 - 消化器内科の立場から -

第18回 病診連携研究会 2019.2.9

標準体重: $22 \times (\text{身長[m]}^2)$ kg

某社新聞記事を紹介
(世界肥満度ランキング)

身長	標準体重
150cm	49.5 kg
155cm	52.9 kg
160cm	56.3 kg
165cm	59.9 kg
170cm	63.6 kg
175cm	67.4 kg
180cm	71.3 kg
185cm	75.3 kg

大阪府済生会中津病院
消化器内科 岡田 明彦

本日の内容

1. 肥満概論 (定義、疫学、診療GL等)
2. 肥満と消化器疾患

肥満と肥満症の定義

肥満: 脂肪組織に脂肪が過剰に蓄積している状態

日本ではBMI ≥ 25
WHOではBMI ≥ 30

(日本人はDM、HT、HLなどを発症しやすいため低めに設定)

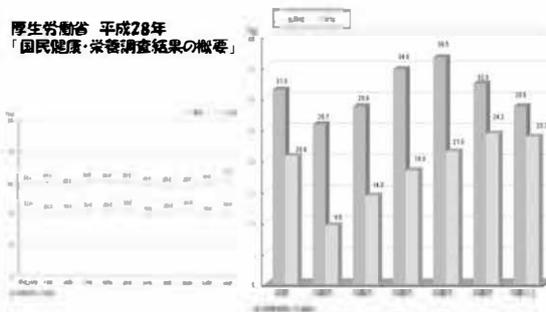
高度肥満: BMI ≥ 35 (日本では3%、欧米30%)

高度肥満の定義は2011年日本肥満学会で診断基準に追加

肥満症: 肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか
その合併が予測される場合で、医学的に減量を
必要とする病態 (疾患単位として取り扱う)

わが国の成人人口に占めるBMI25以上の割合

厚生労働省 平成28年
「国民健康・栄養調査結果の概要」



わが国の肥満関連ガイドラインの歴史

GLの基本概念

肥満の程度に関わらず減量することが医学的にメリット
になる対象を適切に選出し、治療・管理すること

2000年: 「新しい肥満の判定と肥満症の診断基準」

BMI ≥ 25 の肥満と、治療すべき肥満(肥満症)が明確に区別された

2005年: 「メタボリックシンドローム(MetS)の診断基準」

ウエスト周囲長異常+高血圧、高血糖、脂質異常、の内2項目以上
心血管疾患のリスクをチェックし早期に予防管理を行う

2006年: 「肥満症治療ガイドライン2006」

内臓脂肪型肥満 (脂肪細胞の質的異常による肥満症)
皮下脂肪型肥満 (脂肪細胞の量的異常による肥満症) を区別
現体重の5%を減少させ、肥満症の合併症を改善させることを目標

わが国の肥満関連ガイドラインの歴史

2008年: MetSの特定健康診査・特定保健指導開始

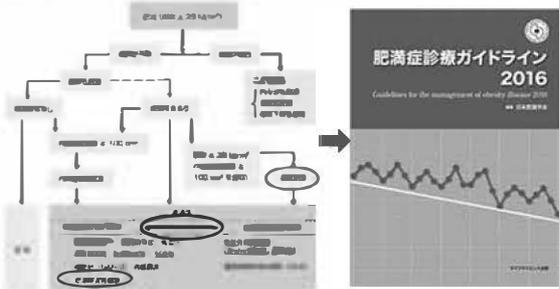
2014年、導入5年間のデータで、体重、腹囲が減少すれば血糖、脂質、
血圧の異常が一挙に改善する結果が示された。(わずか3%の減量でOK)
Muramoto A, et al. *Obes Res Clin Pract* 8:e466-e475.2014



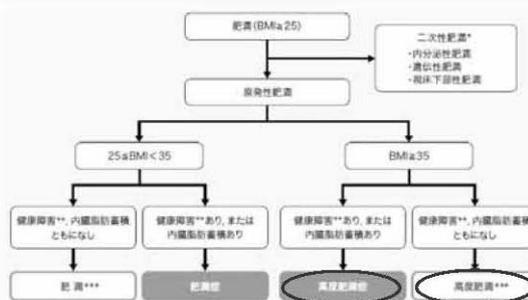
1年後の体重変化率と検査値変化率 (肥満症を対象とした積極的減量、対象1480人)

わが国の肥満関連ガイドラインの歴史

2011年: 「肥満症診断基準2011」



肥満症診療ガイドライン2016 (肥満症診断フローチャート)



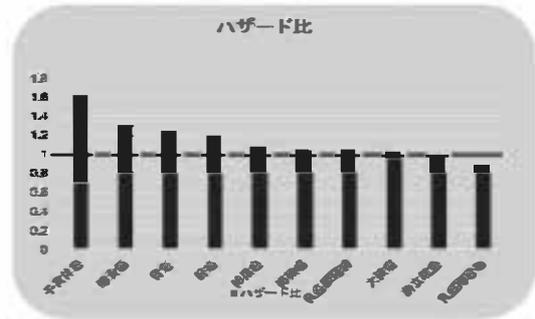
減量目標: 肥満症では現体重の3%以上、高度肥満症では5~10%とした

肥満に起因ないし関連し、減量を要する健康障害



- 1 肥満症の診断基準および診断の留意事項
 - 1) 診断基準 (2 段階基準 併存疾患の有無)
 - 2) 診断基準
 - 3) 減量法
 - 4) 合併症の診断
 - 5) 治療性薬 心臓薬、抗心臓薬
 - 6) 治療薬 降血糖薬、降脂薬、降血圧薬 (2A)
- 2 肥満症の診断基準 (NAFLD)
 - 1) 診断基準
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断基準
 - 4) 診断基準
 - 5) 診断基準
 - 6) 診断基準
- 3 肥満症の診断基準 (OSAS)
 - 1) 診断基準
 - 2) 診断基準
 - 3) 診断基準
 - 4) 診断基準
 - 5) 診断基準
 - 6) 診断基準

肥満と癌の疫学



BhasKaran K, et al. Lancet 2014; 384: 755

高齢者肥満症診療ガイドライン2018 (日本老年医学会) 認知症やADL低下の観点を付加

高齢者肥満症の特徴

BMIが体脂肪量を正確に反映しないことが少なくない
ウエスト周囲長やウエスト・ヒップ比はBMIよりも死亡のリスク指標となる
加齢とともに肥満にサルコペニアが合併したサルコペニア肥満が増える

高齢期の認知症のリスク

中年期の肥満は高齢期の認知症発症のリスクであるので注意 (グレードA)
サルコペニア肥満は単なる肥満と比べてよりADL低下・転倒・骨折・死亡をきたしやすいので注意する必要がある (グレードA)

Q1

- 「高齢者のメタボリックシンドロームはADL低下のリスクになるか？」
- 「生活習慣の改善により体重、BMIを是正することでADL、転倒、QOLは改善するか？」
- 「インスリン抵抗性は認知機能低下または認知症発症のリスクとなるか？」 など

本日の内容

1. 肥満概論 (定義、疫学、診療GL等)
2. 肥満と消化器疾患
NAFLD/NASHを中心に

脂肪肝に対するイメージの変遷

～1970年代

肥満や糖尿病に伴う脂肪肝は、可逆的で非進行性。
予後良好な疾患と考えられていた。
アルコールや飢餓による脂肪肝が問題視される程度。

1980年～

80年: 病理医のLudwigが進行性の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を提唱し、肥満や糖尿病との関連を示唆
86年: SchaffnerがNAFLDの概念を報告

2000年代

NASH・NAFLDの認知度上昇
日本消化器病学会編 「NAFLD/NASH診療ガイドライン2014」
日本肝臓学会編 「NASH・NAFLDの診療ガイド2015」

NAFLD・NASH の定義

- 非アルコール性脂肪性肝疾患のnonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)は組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝疾患などの肝臓疾患を除外した病態である。
- 純アルコールで男性30g/日、女性20g/日以上飲酒量でアルコール性肝疾患を発症しうるので、NAFLDの飲酒量はそれぞれ未満となる。
- NAFLDは組織学的に大滴性の脂肪変性を基盤に発症し
・非アルコール性脂肪肝 nonalcoholic fatty liver (NAFL)
・非アルコール性脂肪性肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分類される。
- NASH は脂肪変性、炎症細胞浸潤、肝細胞傷害 (脂肪様変性) が特徴である。

NASH・NAFLDの診療ガイド2015

アルコール量(g)の算出法

$$\text{アルコール量(g)} = \text{酒量(mL)} \times \text{濃度(\%)} \times \text{比重(0.8)} \div 100$$

アルコール量 20g に相当する飲酒内容

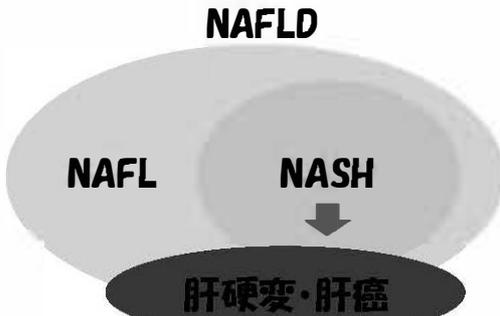
- ビール中瓶500ml 1本 (500×5×0.8÷100 = 20)
- ウイスキーダズル 1杯
- 日本酒 1合

NAFLD・NASH の定義

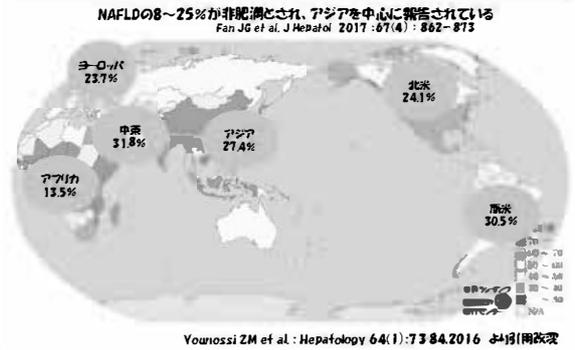
- 非アルコール性脂肪性肝疾患のnonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)は組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝疾患などの肝臓疾患を除外した病態である。
- 純アルコールで男性30g/日、女性20g/日以上飲酒量でアルコール性肝疾患を発症しうるので、NAFLDの飲酒量はそれぞれ未満となる。
- NAFLDは組織学的に大滴性の脂肪変性を基盤に発症し
・非アルコール性脂肪肝 nonalcoholic fatty liver (NAFL)
・非アルコール性脂肪性肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) に分類される。
- NASH は脂肪変性、炎症細胞浸潤、肝細胞傷害 (脂肪様変性) が特徴である。

NASH・NAFLDの診療ガイド2015

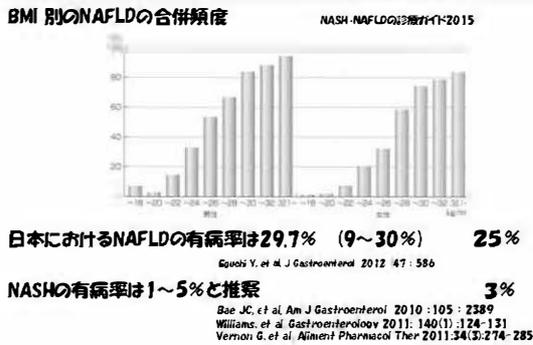
NAFLD/NASHの疾患概念



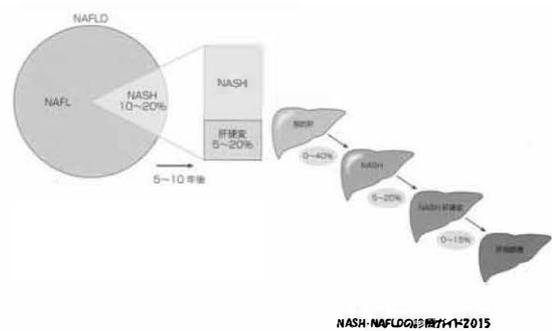
世界のNAFLDの頻度



NAFLD、NASH の疫学



NAFLD、NASH の予後

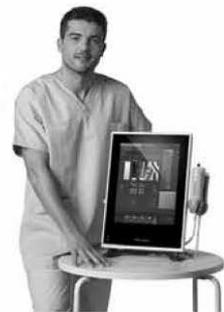


NASHの診断に役立つもの

- NAFLD・NASHの肝線維化診断の基本は 肝生検 但し、侵襲的、コスト、サンプリングエラー等の問題あり
- 肝生検の問題点を補う画像診断
 - 肝線維化評価:
 US, MRI: 肝弾性率測定(エラストグラフィ)
 - 肝脂肪量評価:
 FibroScan CAP値は脂肪の量を数値化できる
 MR スペクトロスコピーは脂肪定量法として有用

FibroScan®

- ・非侵襲
皮膚の上から振動を与えるだけの安全な検査です
- ・数値結果
肝硬変測定結果は数値で表示されます
- ・シンプル
簡単な操作により5分程度で測定することが出来ます
- ・コンパクト
小さいな筐体にバッテリーを搭載し移動が容易です
- ・CAP CAP値は脂肪の量を数値化できる超音波減衰量を測定するCAP機能(オプティオン)は、確々の測定結果と同時に表示されます



NASHの診断に有用な臨床検査値

- 1) 一般臨床検査値
AST, ALT, AST/ALT比, 血小板数, 血球数
- 2) インスリン抵抗性
空腹時インスリン, HOMA-IR, レプチン, アディポネクチン, レチノール結合蛋白 4
- 3) 酸化ストレス
脂質過酸化物質, 酸化LDL, チオAST/ALT比(AAR)は肝線維化進展に伴い上昇, AARが0.8以上の症例では線維化がstage3以上に進展した症例である可能性が高く, NAFLDの線維化進展例の抽出に有用。
- 4) 炎症・サイトカイン
TNF-α, 高感度CRP, フェリチン, ペントラキシン3, IL-6, オステオプロテグリン, CC-ケモカインリガンド-2, ICAM-1
- 5) アポトーシス
サイトケラチン 18(CK18)断片(M30)
- 6) 線維化
ヒアルロン酸, N型コラーゲン7S, TGF-β, TIMP1
- 7) 内分泌
DHEA-S, インスリン様成長因子1(IGF-1)
- 8) その他
エンドセリン-1

鎌田佳宏 ほか:内科121(6):1295-1300, 2018

NASHの診断に有用な臨床検査値

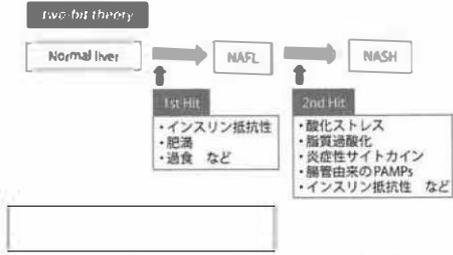
- 1) 一般臨床検査値
AST, ALT, AST/ALT比, 血小板数, 血球数
- 2) インスリン抵抗性
空腹時インスリン, HOMA-IR, レプチン, アディポネクチン, レチノール結合蛋白 4
- 3) 酸化ストレス
脂質過酸化物質, 酸化LDL, チオAST/ALT比(AAR)は肝線維化進展に伴い上昇, AARが0.8以上の症例では線維化がstage3以上に進展した症例である可能性が高く, NAFLDの線維化進展例の抽出に有用。
Yoneda H et al. Gastroenterol 46(11):1300-1306, 2011
- 4) 炎症・サイトカイン
TNF-α, 高感度CRP, フェリチン, ペントラキシン3, IL-6, オステオプロテグリン, CC-ケモカインリガンド-2, ICAM-1
- 5) アポトーシス
サイトケラチン 18(CK18)断片(M30)
- 6) 線維化
ヒアルロン酸, N型コラーゲン7S, TGF-β, TIMP1
- 7) 内分泌
DHEA-S, インスリン様成長因子1(IGF-1)
- 8) その他
エンドセリン-1

鎌田佳宏 ほか:内科121(6):1295-1300, 2018

NAFLD・NASH 鑑別のためのスコアリングシステム

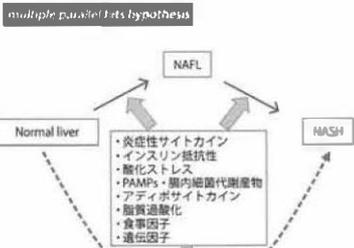
スコア	開発者	年	計算式
MAR score	Dixon (8) 2001	105	スケール0-3点 胆嚢圧痛 1点 ALT > 40 IU/L 1点 インスリン抵抗性指数 > 5 (HOMA-IR) 1点
BAAI score	Ratziu (14) 2000	93	スケール0-4点 BMI > 25 kg/m ² 1点 ALT > 2 (N正常値の2倍) 1点 triglyceride > 170 mg/dL 1点
BARD score	Hampson (15) 2008	829	スケール0-4点 BMI > 25 kg/m ² 1点 AST/ALT > 2 2点 胆嚢圧痛 1点
APRI score	Angulo (16) 2007	733	$1.5 \times \frac{AST}{ALT} + 0.5 \times \frac{platelet\ count}{10^9/L}$ $1.13 \times \frac{AST}{ALT} + 0.35 \times \frac{platelet\ count}{10^9/L}$ $0.013 \times \frac{platelet\ count}{10^9/L} - 0.66 \times \frac{albumin}{g/dL}$
FIB-4 score	Snijders (17) 2009	541	$\frac{age \times AST (U/L) \times platelet\ count (10^9/L)}{ALT (U/L)}$
NASH-CIS score	Umehara (18) 2010	619	スケール0-4点 フェリチン (男性 > 300, 女性 > 200) 1点 空腹時インスリン値 > 10 μU/mL 1点 肝臓コラーゲン 25 > 5 ng/mL 2点

NAFL・NASHの病態形成の機序



Day CP et al: Gastroenterology 114: 842-845: 1998
 富田健吾, 神川登夫: 日本内科学会誌 104巻 1号 48-56: 2015

NAFL・NASHの病態形成の機序



Tilg H. et al: Hepatology 52: 1836-1846: 2010
 富田健吾, 神川登夫: 日本内科学会誌 104巻 1号 48-56: 2015

NAFLDと関連する遺伝的素因

- 近年のゲノムワイド関連解析(GWAS)により、NAFLDに関連する一塩基多型(SNP)として第22番染色体上のPNPLA3 (patatin-like phospholipase domain containing 3)遺伝子に rs738409 (1148M)及びrs6006460(S453I)の2つが明らかにされた
- PNPLA3の1148M変異は肝の脂肪化の他、炎症、線維化、発癌に及ぶNASHの全てのステージに強く相関することが示されている
 Speliotes EK et al: Hepatology 52: 904-912: 2010
- その他、β3-アドレナリン受容体の遺伝子多型や、種々のアディポサイトカイン遺伝子の変異が知られている

NAFLD/NASH の治療

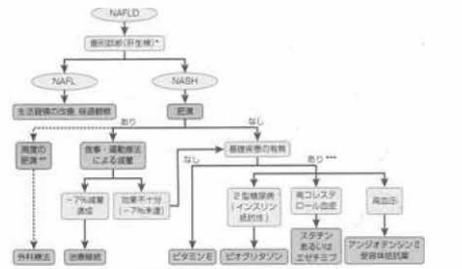


図1 NAFLD/NASH治療フローチャート
 ※ 肝がんを除外していないNASHはNASHの可能性を除外し、治療する。
 ※ (1) BMI > 30 (2) BMI > 35で糖尿病を合併するもの、または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有するもの。
 ※ 薬物療法は、肝臓の炎症を改善させるもの、または肝臓病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有するもの。
 ※ 治療法において肝臓の炎症を改善させるものは、治療法として記載する。

NASH・NAFLDの診療ガイド2015

NAFLD/NASH の薬物治療

薬名	本邦ガイドライン	欧米ガイドライン	米国ガイドライン
pioglitazone	インスリン抵抗性を改善するNASH症例に投与を推奨(A2)	2型糖尿病を有するNASHに使用可能(B2)	総重量が正常範囲に維持されたNASHで使用可能
ビグアナイド (metformin)	明確に乏しく、投与しないことを推奨(B2)	記載なし	成人NASHの治療には推奨されない
NS3C-CoA 還元酵素阻害薬	高胆红素血症を有する症例では肝臓病を改善させるための投与を推奨(B2)	心筋症リスクを下げるが、肝臓病に対する効果は否定(B2)	重篤な副作用を有するNAFLD/NASHで使用可能
ezetimibe	高胆红素血症を有する症例で肝臓病を改善させるための投与を推奨(C2)	記載なし	記載なし
アンジオテンシンII受容体拮抗薬	高血圧を有する症例では肝臓病を改善させるための投与を推奨(C2)	記載なし	記載なし
ビタミンE	NASH患者で肝臓病、肝臓病を改善させるための投与を推奨(B2)	NASHに有効もしくはpioglitazone併用で使用可能(B2)	NASHの組織学的改善が期待され、肝臓病非合併例では投与を考慮してもよい
ω-3CA	高脂血症で効果は否定(B2)あり、投与しないことを推奨(B2)	肝臓病を改善させる効果(B2)	NAFLD/NASHへの投与は推奨されない

杉本雅也: ほか: 内科121(6):1277-1282, 2018(sui)note

NAFLD/NASH の治療

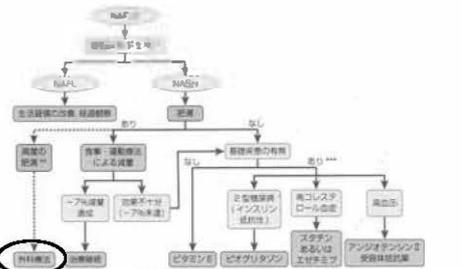
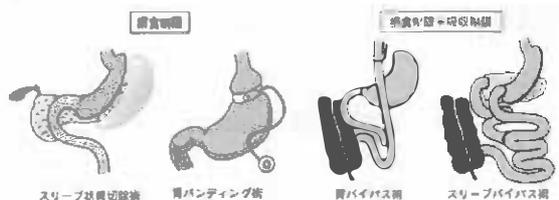


図1 NAFLD/NASH治療フローチャート
 ※ 肝がんを除外していないNASHはNASHの可能性を除外し、治療する。
 ※ (1) BMI > 30 (2) BMI > 35で糖尿病を合併するもの、または糖尿病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有するもの。
 ※ 薬物療法は、肝臓の炎症を改善させるもの、または肝臓病以外の肥満に起因する合併症を2つ以上有するもの。
 ※ 治療法において肝臓の炎症を改善させるものは、治療法として記載する。

NASH・NAFLDの診療ガイド2015

わが国で実施されている肥満の外科治療



腹腔鏡下で保険収載されているものはスリーブ状切除のみ
 日本では減量手術の8割を占めている

保険医療認定要件
 6か月以上内科的治療で改善なく、
 BMI ≥ 35かつ糖尿病、高血圧、脂質異常症の1つ以上を合併