

報 文

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) における
6ヶ月間の栄養食事指導による病態改善効果

菅原 詩緒理^{1,2*}、赤羽 たけみ³、福居 健一³、塚本 幾代^{2,4}
(投稿日:2014.10.16、 受理日:2015.3.4)

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) の男性 16 名を対象に、エネルギー制限と魚類摂取を推奨した栄養食事指導を 6ヶ月間実施した結果、10 名に腹部超音波検査に基づいた NAFLD Score の低下が認められ(改善群)、6 名には NAFLD Score の低下が認められなかった(非改善群)。改善群では、NAFLD Score に加えて、体重、BMI、ALT 値、HOMA-IR の有意な低下がみられた。改善群においても、非改善群においても、エネルギー摂取量は両群で有意に低下したが、n-3 系多価不飽和脂肪酸(n-3PUFA) 摂取量と魚類摂取量、血漿ドコサヘキサエン酸および n-3PUFA 組成の有意な増加は、改善群でのみ認められた。これらの結果より、NAFLD Score の改善には、エネルギー摂取量の減少だけでなく、魚類・n-3PUFA 摂取の増加が、有用であることが示唆された。

キーワード: 栄養食事指導、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)、n-3 系多価不飽和脂肪酸(n-3PUFA)、血中脂肪酸組成

1. はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、明らかな飲酒歴はない(アルコール量:20g/日以下)がアルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を認める症例で、肝疾患の中では最も多い病態であり、近年その罹患率も増加している^{1),2)}。NAFLD は、肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝から、肝細胞変性・壊死、炎症や線維化を伴う

非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) までの病態を含んでいる^{3),4)}。NAFLD は、メタボリックシンドロームの肝臓での発現病態とも考えられており、生活習慣や食習慣が大きく影響していることが示されている⁵⁾。

NAFLD の治療法は未だ確立していないが、食事療法における糖質や脂質摂取の量や質の改善が有用であることが示されている^{6),7)}。糖質摂取量の減少は、肝機能指標である血清 ALT 値を低下させ NAFLD を改善することが報告されており^{8),9)}、短期間(2週間)の介入研究では、20g/日の糖質制限食は劇的に肝臓中の中性脂肪を減少させることが報告され¹⁰⁾、さらに NAFLD では、清涼飲料水等に含まれるフルクトース摂取増加が肝機能指標を悪化させることも報告されている^{11),12)}。また、脂質摂取、中でも飽和脂肪酸摂取量の増加が NAFLD の発症に関与することが指摘されている¹³⁾。高糖質食や高脂肪食は、Sterol regulatory element-binding

¹ 仙台白百合女子大学人間学部健康栄養学科 (〒981-3107 宮城県仙台市泉区本田町 6 番 1 号)

² 奈良女子大学生生活環境学部食物栄養学科 (〒630-8506 奈良県奈良市北魚屋西町)

³ 一般財団法人奈良県健康づくり財団 奈良県健康づくりセンター (〒636-0302 奈良県磯城郡田原本町宮古 404-7)

⁴ 広島国際大学医療栄養学部医療栄養学科 (〒737-0112 広島県呉市広古新開 5-1-1)

*著者連絡先

Email: s-sugawara@sendai-shirayuri.ac.jp

protein-1c (SREBP-1c) の発現上昇を介して脂質合成を促進し、NAFLD を誘導することが動物実験で報告されている^{14), 15)}。EPA や DHA を多く含む n-3 系多価不飽和脂肪酸 (n-3 PUFA) は、PPAR α を活性化し、SREBP-1c の発現を抑制することで、脂肪の合成を抑制することが知られており¹⁶⁾、NAFLD の治療においてエイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) などの n-3PUFA 補給が有用であることが報告されている¹⁷⁾。NAFLD 患者では、魚類摂取量が少なく¹⁸⁾、n-3PUFA 摂取は、日本人の男性 NAFLD 患者における予防因子であることが報告されており¹⁹⁾、我々も既に NASH 患者の病態改善には EPA 摂取が有用であることを報告している²⁰⁾。しかしながら、我が国において栄養食事指導、特に魚類摂取量の増加による NAFLD の改善に関する報告はほとんどみられない。

血中脂肪酸組成は、数週間から数ヶ月前の食事由来の脂肪酸や体内の脂質代謝を反映し²¹⁾、NAFLD では、血漿コレステロールエステル画分のパルミチン酸 (16:0)、パルミトレイン酸 (16:1 n-7)、 γ -リノレン酸 (18:3 n-6) の上昇と、リノール酸 (18:2 n-6) の低下が報告されている^{22), 23)}。

本研究では、NAFLD 患者に対しエネルギー摂取の減量と共に魚類の摂取を推奨した栄養食事指導を 6 ヶ月間行い、NAFLD 患者の血中脂肪酸組成の変化により脂肪酸代謝を評価するとともに、NAFLD Score を指標とし NAFLD の病態改善効果を検討した。

2. 対象及び調査方法

2-1 対象

奈良県健康づくりセンターにおいて健康診断を受診し、ウイルス性 (HCV、HBV) や自己免疫疾患のような慢性肝疾患、および投薬がなく、かつ服薬のない飲酒量が 1 日当り 20g 以内の男性で同意が得られた 21 例のうち、本研究を終了した 16 例 (76.1%) を対象とした。栄養食事指導 6 ヶ月後に NAFLD Score が改善した者を改善群 (n=10)、改善しなかった者を非改善群 (n=6) とした。本研究は World Medical Association によって承認されたヘルシンキ宣言の精神に従って計画し、奈良県健康づくりセンターおよび奈

良女子大学倫理委員会において承認されたものであり、すべての対象者からインフォームドコンセントを得て実施した。

2-2 栄養食事指導及び食事調査

栄養食事指導は毎月 1 回行い、初回と 3、6 ヶ月目は対面にて、その他の月は郵送にて指導した。栄養食事指導では肥満改善を指導の基本として、1 ヶ月間に約 1.0kg の体重減少を目標に行い、加えて魚類の摂取量を増加させることを重点的に行った。必要エネルギー量は、標準体重 [Body Mass Index (BMI)=22] と基礎代謝基準値、身体活動レベルより算出し、必要エネルギー量から約 230kcal/日 (約 1.0kg/月の減量に相当) を減じた値を摂取エネルギー量として指導した。糖質はエネルギー比率では 50~60%、脂質はエネルギー比率で 20~25% に、ビタミン、ミネラルは 2010 年版日本人の食事摂取基準を満たすように野菜の摂取を推奨した。

食事調査は、食物摂取頻度調査を毎月 1 回行い、栄養素摂取量と食品群別摂取量を算出した。

2-3 身体計測及び臨床検査

身体計測、および血液検査は、栄養食事指導初回と 3 ヶ月後及び 6 ヶ月後に行った。身長と体重から BMI を求めた。臨床検査値は、奈良県健康づくりセンターにおいて測定したものを使用した。インスリン抵抗性の指標 (HOMA-IR) は、空腹時インスリン値 (μ U/ml) \times 空腹時血糖値 (mg/dl) / 405 を用いて算出した²⁴⁾。

2-4 脂肪肝及び NAFLD Score の分類

脂肪肝は、内科医師が腹部超音波検査によって診断した。肝腎コントラストのみが認められる場合を軽度脂肪肝 (NAFLD score=1)、肝腎コントラストに加えて、軽度の脈管の不明瞭化と軽度のエコー輝度の深部衰退が認められる場合を中等度脂肪肝 (NAFLD score=2)、高度の肝腎コントラストと高度の脈管の不明瞭化と高度のエコー輝度の深部衰退が認められる場合を高度脂肪肝 (NAFLD score=3) と診断した²⁵⁾。

2-5 NAFLD の改善の定義

内科医師により診断された NAFLD Score の減少をもって、NAFLD が改善したと判定した。

2-6 血漿脂肪酸組成の分析

エチレンジアミン四酢酸(EDTA)採血した血液 2ml を遠心分離し、血漿を採取し -80°C で凍結保存した。血漿から脂質を抽出し、既報に従い脂肪酸分析を行った²⁶⁾。

2-7 統計処理

各値は、平均値 \pm 標準偏差で示した。統計解析は、日本語 Windows 版 Statistical Package for Social Science (SPSS, Chicago, IL) ver.19.0 を用いた。開始時と 6 ヶ月後の対比には、Wilcoxon の符号付順位和検定を用い検定した。改善群と非改善群の開始時の対比には、Mann-Whitney U 検定を用いた。危険率 5%未満を有意差ありと判定した。

3. 結果

3-1 NAFLD Score、体重、BMI 及び血液生化学検査値

NAFLD Score、体重、BMI 及び血液生化学検査値を Table 1 に示す。対象者の年齢は、改善群は 53.7 ± 2.3 歳、非改善群は 42.8 ± 1.8 歳であり、改善群は非改善群と比較し有意な高値が認められた。

開始時の NAFLD Score は、両群で有意差は認められなかった。改善群では、指導後に Score が 2 から 1 に低下した者は 7 例、score が 1 から 0 となった者は 3 例で合計 10 例であった。しかしながら、非改善群の score 2 の 6 例には NAFLD Score の改善は認められなかった。

開始時の体重や BMI は、両群で有意差は認められなかった。改善群では、体重、BMI は指導後有意な低下が認められ、非改善群ではいずれにおいても有意な変化は認められなかった。

開始時の総コレステロール値、中性脂肪値そして低密度リポタンパク質(LDL)コレステロール値は、両群で有意な差異は認められなかったが、高密度リポタンパク質(HDL)コレステロール値は改善群で有意な低値が認められた。改善群では、総コレステロール値は有意な低下が

認められたが、中性脂肪値、HDL コレステロール値や LDL コレステロール値に有意な変化は認められなかった。一方、非改善群では、指導後、LDL コレステロール値のみ有意な低下が認められた。

開始時の血糖値、インスリン値そして HOMA-IR は、両群で有意な差異は認められなかった。改善群では、指導後インスリン値及び HOMA-IR の有意な低下が認められ、基準値以下となった。一方、非改善群ではいずれにおいても有意な変化は認められなかった。

開始時のプラスミノージェンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) 値は、両群で有意な差異は認められなかったが、改善群のみ指導後有意な低下が認められ、非改善群では有意な変化はみられなかった。

3-2 栄養素等及び脂肪酸摂取量

指導期間中の摂取栄養素及び脂肪酸摂取量を Table 2 に示す。開始時のエネルギー摂取量、PFC 比率やその他の全項目において、両群で有意な差異は認められなかった。エネルギー摂取量は、指導後両群で有意に低下し、改善群では 19%、非改善群では 28%の有意な低下が認められた。さらに改善群のみ、n-3PUFA および DHA 摂取量がそれぞれ約 1.5 倍有意に増加した。また、n-6PUFA や n-6/n-3 比率は有意な低下が認められた。

3-3 食品群別摂取量

指導期間中の食品群別摂取量を Table 3 に示す。開始時の食品群別摂取量においては両群で有意な差異は認められなかった。指導後、穀類は、両群で有意に低下し、改善群では 20%、非改善群では 28%の有意な低下が認められた。魚類摂取量は改善群のみ指導後約 1.4 倍有意に増加し、また、菓子類の有意な低下が認められた。

3-4 血漿コレステロールエステル画分の脂肪酸組成と Lipogenic index

指導期間中の血漿コレステロールエステル画分の脂肪酸組成と Lipogenic index を Table 4 に示す。開始時のいずれの脂肪酸においても、

両群で有意な差異は認められなかった。改善群では、パルミチン酸(16:0)と脂肪酸合成指標である lipogenic index (16:0/18:2 n-6)が有意に低下し、アラキドン酸(20:4n-6)、ドコサヘキサエ

ン酸(22:6n-3)、n-3PUFA は有意な増加が認められた。しかしながら、非改善群では、いずれの脂肪酸においても有意な変化は認められなかった。

Table 1. NAFLD score, BMI and clinical parameters of the NAFLD patients.

	improved (n=10)		non-improved (n=6)	
	baseline	6M	baseline	6M
Age (y)	53.7 ± 2.3 [#]		42.8 ± 1.8	
NAFLD Score	1.70 ± 0.48	0.70 ± 0.48**	1.83 ± 0.41	1.83 ± 0.41
Body Weight (kg)	75.68 ± 7.91	71.23 ± 7.86**	80.72 ± 14.00	78.58 ± 13.80
BMI (kg/m ²)	26.28 ± 2.57	24.81 ± 2.62**	27.73 ± 4.61	26.97 ± 4.40
AST	22.80 ± 6.39	24.50 ± 9.43	34.17 ± 23.66	22.83 ± 6.15
ALT	33.40 ± 20.22	25.20 ± 11.51*	53.33 ± 37.88	31.83 ± 14.16
TC (mg/dl)	224.80 ± 36.06	201.80 ± 29.88**	216.50 ± 31.34	204.83 ± 27.48
Triacylglycerol (mg/dl)	167.70 ± 110.73	126.30 ± 42.54	93.83 ± 42.01	111.17 ± 43.36
HDL-c (mg/dl)	47.30 ± 7.85	48.20 ± 7.45	59.17 ± 11.05	56.17 ± 12.83
LDL-c (mg/dl)	146.00 ± 36.74	129.40 ± 30.65	143.33 ± 24.82	129.50 ± 21.28*
Fasting plasma glucose (mg/dl)	103.80 ± 12.79	100.50 ± 7.47	99.83 ± 11.41	97.67 ± 10.25
Insulin (μU/ml)	11.79 ± 5.17	6.37 ± 2.66**	17.47 ± 20.79	11.97 ± 8.21
HOMA-IR	2.96 ± 1.16	1.57 ± 0.70**	4.67 ± 6.12	2.95 ± 2.05
PAI-1 (ng/ml)	29.90 ± 11.82	19.78 ± 7.98*	49.50 ± 41.62	31.20 ± 7.63

Data are means ± standard deviations

[#], Significantly different from the non-improved ($p < 0.05$).

** , *, Significantly different from the corresponding baseline (**, $p < 0.01$, *, $p < 0.05$).

BMI: body mass index

AST: aspartate aminotransferase

ALT: alanine amonotransferase

TC: Total cholesterol

HDL-c: Hight-density lipoprotein cholesterol

LDL-c: Low-density lipoprotein cholesterol

HOMA-IR: Homeostasis model assesment of insulin resistance

PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1

Table 2. Energy, nutrients, and fatty acids intakes of the NAFLD patients.

	improved (n=10)		non-improved (n=6)	
	baseline	6M	baseline	6M
Energy (kcal/kg IBW)	36.88 ± 5.81	29.81 ± 5.63*	43.79 ± 10.14	31.70 ± 7.58*
Protein (%)	12.26 ± 1.84	13.45 ± 1.60	11.69 ± 2.26	13.89 ± 1.47
Fat (%)	27.80 ± 5.59	25.95 ± 4.29	25.41 ± 3.79	28.09 ± 3.63
Carbohydrate (%)	59.94 ± 7.27	60.59 ± 5.12	62.90 ± 5.62	58.01 ± 4.77
a-tocopherol (mg)	6.31 ± 1.51	6.23 ± 2.01	7.78 ± 1.09	6.10 ± 1.14*
Vitamin C (mg)	75.30 ± 26.89	107.60 ± 41.00	99.50 ± 22.82	102.67 ± 26.19
Fatty acid (g/day)				
n-3 PUFA (g)	1.83 ± 0.62	2.77 ± 0.31*	2.00 ± 0.50	2.30 ± 0.90
alpha-linolenic acid	1.31 ± 0.22	1.88 ± 0.15*	1.38 ± 0.19	1.93 ± 0.29
Eicosapentaenoic acid	0.24 ± 0.05	0.30 ± 0.02	0.20 ± 0.04	0.27 ± 0.01
Docosahexaenoic acid	0.33 ± 0.06	0.48 ± 0.04*	0.42 ± 0.07	0.56 ± 0.09
n-6 PUFA (g)	12.73 ± 2.05	10.01 ± 2.06*	12.31 ± 3.84	9.56 ± 2.24
n-6/n-3	6.27 ± 2.28	3.67 ± 0.75*	6.37 ± 2.60	4.31 ± 1.19

Data are means ± standard deviations

*, Significantly different from the corresponding baseline ($p < 0.05$).

IBW: ideal body weight

Table 3. Food intakes of the NAFLD patients.

	improved (n=10)		non-improved (n=6)	
	baseline	6M	baseline	6M
Cereals (g)	615 ± 166	494 ± 123*	655 ± 166	473 ± 188*
Snack (g)	62 ± 26	34 ± 33*	90 ± 96	43 ± 52
Oil (g)	17 ± 8	14 ± 7	18 ± 4	13 ± 7
Fruits (g)	73 ± 57	145 ± 88	104 ± 58	146 ± 55
Vegetables (g)	177 ± 66	224 ± 109	195 ± 51	167 ± 110
Fish (g)	62 ± 20	85 ± 29*	81 ± 11	91 ± 40
Meat (g)	98 ± 72	75 ± 33	61 ± 33	99 ± 44
Egg (g)	37 ± 13	34 ± 19	30 ± 17	40 ± 32
Milk (g)	151 ± 102	82 ± 72	216 ± 166	123 ± 66

Data are means ± standard deviations

*, Significantly different from the corresponding baseline ($p < 0.05$).

Table 4. Plasma fatty acids compositions and lipogenic index of the NAFLD patients.

	improved (n=10)		non-improved (n=6)	
	baseline	6M	baseline	6M
Fatty acid composition				
Palmitic acid (16:0)	13.09 ± 1.23	12.02 ± 1.13*	11.93 ± 1.19	13.00 ± 1.38
Palmitoleic acid (16:1 n-7)	3.11 ± 1.10	2.59 ± 0.81	3.72 ± 1.14	3.73 ± 1.62
Stearic acid (18:0)	1.31 ± 0.36	1.30 ± 0.25	0.96 ± 0.18	1.43 ± 0.67
Oleic acid (18:1 n-9)	17.92 ± 2.38	16.64 ± 1.49	17.79 ± 0.51	18.54 ± 1.17
Linoleic acid (18:2 n-6)	48.49 ± 4.62	49.28 ± 3.69	51.11 ± 4.15	48.09 ± 4.51
Dihomo- γ -linolenic acid (20:3 n-6)	0.57 ± 0.26	0.55 ± 0.20	0.83 ± 0.73	0.52 ± 0.12
Arachidonic acid (20:4 n-6)	4.96 ± 1.12	6.38 ± 1.87*	4.91 ± 1.51	4.58 ± 1.13
Eicosapentaenoic acid (20:5 n-3)	2.35 ± 0.96	2.84 ± 1.13	1.77 ± 0.85	1.79 ± 0.85
Docosapentaenoic acid (22:5 n-3)	0.18 ± 0.18	0.52 ± 0.55	0.40 ± 0.26	0.34 ± 0.23
Docosahexaenoic acid (22:6 n-3)	1.58 ± 0.69	1.90 ± 0.50*	1.39 ± 0.44	1.60 ± 0.44
Total n-6 PUFA	55.06 ± 4.14	57.01 ± 3.04	57.90 ± 2.78	54.28 ± 3.35
Total n-3 PUFA	5.03 ± 1.20	6.21 ± 1.59*	4.33 ± 1.47	4.92 ± 1.16
n-6/n-3	11.91 ± 3.16	10.06 ± 2.05	15.40 ± 5.15	13.07 ± 4.33
Lipogenic index (16:0/18:2 n-6)	0.27 ± 0.05	0.25 ± 0.03*	0.24 ± 0.04	0.28 ± 0.05

Data are means ± standard deviations

*, Significantly different from the corresponding baseline ($p < 0.05$).

4. 考察

本研究では NAFLD 患者に対して、エネルギー制限と魚類摂取を推奨した 6ヶ月間の栄養食事指導による病態改善効果を検討した。改善群では、エネルギー摂取量は、指導後平均で約 20%減少した。魚類摂取量は、約 1.4 倍の増加が認められ、これにともなって n-3PUFA 摂取量も約 1.5 倍の増加が認められた。同時に体重、BMI、肝機能の指標である血清 ALT 値も、指導後有意な低下が認められた。また、指導前には基準値を超え高値であった HOMA-IR は、指導後基準値以下となり改善が認められた。さらに、炎症指標である PAI-1 値は指導後基準値以下となり、炎症症状の改善が認められた。

指導後、エネルギー摂取量は両群で有意に

低下し、改善群では約 20%、非改善群では約 30%の有意な減少が認められた。NAFLD の改善には、エネルギー制限による体重減少が有用であることが報告されてきた^{10), 27), 28)}。本研究では、1ヶ月間に約 1.0kg の体重減少を目標に、必要エネルギー量から 230 kcal/日を減じた値を摂取エネルギー量とし食事指導を行った。その結果、改善群においてのみ、体重は開始時の 75.7kg から指導後の 71.2kg ~ 4.5kg (5.9%) の有意な減少が認められ、NAFLD Score は 2 から 1 ~ 7 名、1 から 0 ~ 3 名計 10 名が改善した。これまで、3.2% ~ 14% の体重減少が NAFLD の改善に有用であることがすでに報告されているが^{6), 29-31)}、今回認められた約 6% の体重減少も、NAFLD の改善に有用であることを示した。さら

に本研究では、エネルギー制限に加え魚類摂取を推奨した結果、改善群では、n-3PUFA や DHA 摂取量の有意な増加が認められた。NAFLD 患者では n-3PUFA 摂取量が少ないことや¹⁸⁾、n-3PUFA は日本人の男性 NAFLD 患者における NAFLD 発症の予防因子であることが報告されている¹⁹⁾。n-3PUFA は、PPAR α を活性化し、脂肪酸合成に関与する転写因子である SREBP-1c 発現を抑制し、脂肪酸合成を抑制することで脂肪肝を改善することが報告されている^{18), 19)}。今回、改善群のみ、魚類摂取量及び n-3PUFA 摂取量の有意な増加が認められたと同時に、NAFLD の改善が認められた。以上の結果から、NAFLD の改善にはエネルギー制限だけではなく、エネルギー制限に加えて魚類摂取を推奨する食事指導によって、n-3PUFA 摂取が増加したことにより、脂肪酸合成に関与する転写因子である SREBP1c などの遺伝子発現を抑制し、脂質代謝を改善したことで NAFLD の改善を導いたと考えられる。実際に、n-3PUFA 摂取量と lipogenic index (16:0/18:2 n-6) は有意な負相関が認められ ($r = -0.389, p = 0.006$)、改善群では n-3PUFA 摂取により lipogenic index (16:0/18:2 n-6) の有意な低下が認められ、脂質代謝の改善が見られた。

血漿コレステロールエステル画分の脂肪酸組成は、非改善群は有意な変化が認められなかったが、改善群のみにアラキドン酸、DHA や n-3PUFA の上昇が認められた。アラキドン酸は、炎症性プロスタグランジンやトロンボキサン、ロイコトリエンに転換される。また n-3PUFA は、アラキドン酸由来のエイコサノイドの生成を抑制することが知られている³²⁾。本研究では、改善群の指導後の栄養素摂取状況においても n-3PUFA 摂取量の有意な増加が認められた。これらのことより、魚類摂取の推奨による n-3PUFA 摂取量の増加が、炎症性エイコサノイドの生成を抑制し、炎症の指標である血清 PAI-1 値の有意な低下を導き、脂質代謝を改善するとともに NAFLD の改善を導いたと考えられる。

NAFLD 患者は、インスリン抵抗性を高率に合併していることが知られている。本研究においても、改善群のみ HOMA-IR は開始時の 3.0 から指導後の 1.6 へ約 50% 有意に低下し基準値

以下となった。NAFLD 患者の介入研究では、体重減少はインスリン抵抗性を改善することが報告されている^{33), 34)}。また、n-3PUFA 摂取によって、脂肪合成が抑制され、インスリン抵抗性が改善されたことも報告されている³⁵⁾。本研究ではエネルギー制限による体重の減少とともに n-3PUFA 摂取の増加が、肝臓の脂肪蓄積を抑制し NAFLD の改善と、インスリン抵抗性の改善を導いたと考えられる。

本研究は限られた例数ではあるが、NAFLD に対する 6 ヶ月間のエネルギー摂取量の減少と魚類摂取の増加を推奨する栄養食事指導が脂質代謝を改善し、NAFLD を改善することを示した。しかしながら、いくつかの限界が挙げられる。まず、今回改善群の年齢は、非改善群の年齢と比し有意な高値が認められ、年齢による疾患悪化への危機感が行動変容に影響を及ぼしているのではないかと推察されたが、今後の検討課題である。さらに、本研究は比較対照群を設けていない。これらの点を踏まえ、今後、より多くの症例数での比較対照研究による検討が必要であると考えられる。

文献

- 1) Angulo, P.: Nonalcoholic fatty liver disease, *N. Engl. J. Med.*, 346, 1221-1231, (2002)
- 2) Browning, J.D., Szczepaniak, L.S., Dobbins, R., Nuremberg, P., Horton, J.D., Cohen, J.C., Grundy, S.M., Hobbs, H. H.: Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity, *Hepatology*, 40, 1387-1395, (2004)
- 3) Farrell, G.C., Larter, C.Z.: Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis, *Hepatology*, 43, S99-S112, (2006)
- 4) Day, C.P.: Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis, *Gastroenterol.*, 129, 375-378, (2005)
- 5) Mouzaki, M., Allard, J.P.: The role of nutrients in the development, progression, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease, *J. Clin. Gastroenterol.*, 46, 457-467, (2012)
- 6) Tendler, D., Lin, S., Yancy, W.S., Jr., Mavropoulos, J., Sylvestre, P., Rockey, D.C., Westman, E.C.: The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study, *Dig. Dis. Sci.*, 52, 589-593, (2007)

- 7) Yamamoto, M., Iwasa, M., Iwata, K., Kaito, M., Sugimoto, R., Urawa, N., Mifuji, R., Konishi, M., Kobayashi, Y., Adachi, Y.: Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 22, 498-503, (2007)
- 8) Hudgins, L.C., Hellerstein, M., Seidman, C., Neese, R., Diakun, J., Hirsch, J.: Human fatty acid synthesis is stimulated by a eucaloric low fat, high carbohydrate diet, *J. Clin. Invest.*, 97, 2081-2091, (1996)
- 9) Ryan, M.C., Abbasi, F., Lamendola, C., Carter, S., McLaughlin, T.L.: Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults, *Diabetes Care*, 30, 1075-1080, (2007)
- 10) Browning, J.D., Baker, J.A., Rogers, T., Davis, J., Satapati, S., Burgess, S.C.: Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction, *Am. J. Clin. Nutr.*, 93, 1048-1052, (2011)
- 11) Ouyang, X., Cirillo, P., Sautin, Y., McCall, S., Bruchette, J.L., Diehl, A.M., Johnson, R.J., Abdelmalek, M.F.: Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease, *J. Hepatol.*, 48, 993-999, (2008)
- 12) Thuy, S., Ladurner, R., Volynets, V., Wagner, S., Strahl, S., Konigsrainer, A., Maier, K.P., Bischoff, S.C., Bergheim, I.: Nonalcoholic fatty liver disease in humans is associated with increased plasma endotoxin and plasminogen activator inhibitor 1 concentrations and with fructose intake, *J. Nutr.*, 138, 1452-1455, (2008)
- 13) Musso, G., Gambino, R., Pacini, G., De Michieli, F., Cassader, M.: Prolonged saturated fat-induced, glucose-dependent insulinotropic polypeptide elevation is associated with adipokine imbalance and liver injury in nonalcoholic steatohepatitis: dysregulated enteroadipocyte axis as a novel feature of fatty liver, *Am. J. Clin. Nutr.*, 89, 558-567, (2009)
- 14) Shimano, H., Yahagi, N., Amemiya-Kudo, M., Hasty, A.H., Osuga, J., Tamura, Y., Shionoiri, F., Iizuka, Y., Ohashi, K., Harada, K., Gotoda, T., Ishibashi, S., Yamada, N.: Sterol regulatory element-binding protein-1 as a key transcription factor for nutritional induction of lipogenic enzyme genes, *J. Biol. Chem.*, 274, 35832-35839, (1999)
- 15) Charbonneau, A., Unson, C.G., Lavoie, J.M.: High-fat diet-induced hepatic steatosis reduces glucagon receptor content in rat hepatocytes: potential interaction with acute exercise, *J. Physiol.*, 579, 255-267, (2007)
- 16) Sekiya, M., Yahagi, N., Matsuzaka, T., Najima, Y., Nakakuki, M., Nagai, R., Ishibashi, S., Osuga, J., Yamada, N., Shimano, H.: Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression, *Hepatology*, 38, 1529-1539, (2003)
- 17) Capanni, M., Calella, F., Biagini, M.R., Genise, S., Raimondi, L., Bedogni, G., Svegliati-Baroni, G., Sofi, F., Milani, S., Abbate, R., Surrenti, C., Casini, A.: Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study, *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 23, 1143-1151, (2006)
- 18) Zelber-Sagi, S., Nitzan-Kaluski, D., Goldsmith, R., Webb, M., Blendis, L., Halpern, Z., Oren, R.: Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study, *J. Hepatol.*, 47, 711-717, (2007)
- 19) Oya, J., Nakagami, T., Sasaki, S., Jimba, S., Murakami, K., Kasahara, T., Wasada, T., Sekiguchi, H., Hasegawa, M., Endo, Y., Iwamoto, Y.: Intake of n-3 polyunsaturated fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study in Japanese men and women, *Eur. J. Clin. Nutr.*, 64, 1179-1185, (2010)
- 20) 川島愛子, 菅原詩緒理, 稗万美子, 沖田美佐子, 萬谷育子, 北出光輝, 吉治仁志, 福井 博, 塚本幾代: 非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH)患者における魚類摂取の効果, 日本臨床栄養学会雑誌, 31, 1-8, (2010)
- 21) Vessby, B., Gustafsson, I.B., Tengblad, S., Boberg, M., Andersson, A.: Desaturation and elongation of Fatty acids and insulin action, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 967, 183-195, (2002)
- 22) Park, H., Hasegawa, G., Shima, T., Fukui, M., Nakamura, N., Yamaguchi, K., Mitsuyoshi, H., Minami, M., Yasui, K., Itoh, Y., Yoshikawa, T., Kitawaki, T., Ohta, M., Obayashi, H., Okanoue, T.: The fatty acid composition of plasma cholesteryl esters and estimated desaturase

- activities in patients with nonalcoholic fatty liver disease and the effect of long-term ezetimibe therapy on these levels, *Clin. Chim. Acta.*, 411, 1735-1740, (2010)
- 23) Puri, P., Wiest, M.M., Cheung, O., Mirshahi, F., Sargeant, C., Min, H.K., Contos, M.J., Sterling, R.K., Fuchs, M., Zhou, H., Watkins, S.M., Sanyal, A.J.: The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis, *Hepatology*, 50, 1827-1838, (2009)
- 24) Matthews, D.R., Hosker, J.P., Rudenski, A.S., Naylor, B.A., Treacher, D.F., Turner, R.C.: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man, *Diabetologia*, 28, 412-419, (1985)
- 25) Saverymuttu, S.H., Joseph, A.E., Maxwell, J.D.: Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis, *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, 292, 13-15, (1986)
- 26) Okita, M., Hayashi, M., Sasagawa, T., Takagi, K., Suzuki, K., Kinoyama, S., Ito, T., Yamada, G.: Effect of a moderately energy-restricted diet on obese patients with fatty liver, *Nutrition*, 17, 542-547, (2001)
- 27) St George, A., Bauman, A., Johnston, A., Farrell, G., Chey, T., George, J.: Effect of a lifestyle intervention in patients with abnormal liver enzymes and metabolic risk factors, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 24, 399-407, (2009)
- 28) Volynets, V., Machann, J., Kuper, M.A., Maier, I.B., Spruss, A., Konigsrainer, A., Bischoff, S.C., Bergheim, I.: A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study, *Eur. J. Nutr.*, 52, 527-535, (2013)
- 29) Elias, M.C., Parise, E.R., de Carvalho, L., Szejnfeld, D., Netto, J.P.: Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease, *Nutrition*, 26, 1094-1099, (2010)
- 30) Viljanen, A.P., Iozzo, P., Borra, R., Kankaanpaa, M., Karmi, A., Lautamaki, R., Jarvisalo, M., Parkkola, R., Ronnema, T., Guiducci, L., Lehimaki, T., Raitakari, O.T., Mari, A., Nuutila, P.: Effect of weight loss on liver free fatty acid uptake and hepatic insulin resistance, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94, 50-55, (2009)
- 31) Benjaminov, O., Beglaibter, N., Gindy, L., Spivak, H., Singer, P., Wienberg, M., Stark, A., Rubin, M.: The effect of a low-carbohydrate diet on the nonalcoholic fatty liver in morbidly obese patients before bariatric surgery, *Surg. Endosc.*, 21, 1423-1427, (2007)
- 32) Fedor, D., Kelley, D.S.: Prevention of insulin resistance by n-3 polyunsaturated fatty acids, *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 12, 138-146, (2009)
- 33) Catalano, D., Trovato, G.M., Martines, G.F., Randazzo, M., Tonzuso, A.: Bright liver, body composition and insulin resistance changes with nutritional intervention: a follow-up study, *Liver Int.*, 28, 1280-1287, (2008)
- 34) Elias, M.C., Parise, E. R., de Carvalho, L., Szejnfeld, D., Netto, J. P.: Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease, *Nutrition*, 26, 1094-1099, (2010)
- 35) Espinosa, A., Valenzuela, R., Gonzalez-Manan, D., D'Espessailles, A., Guillermo Gormaz, J., Barrera, C., Tapia, G.: Prevention of liver steatosis through fish oil supplementation: correlation of oxidative stress with insulin resistance and liver fatty acid content, *Arch. Latinoam. Nutr.*, 63, 29-36, (2013)

Improvement of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease by a Nutritional Instruction for Six Months

Shiori Sugawara^{1,2*}, Takemi Akahane³, Kennichi Fukui³, Ikuyo Tsukamoto^{2,4}

¹*Department of Health and Nutrition, Sendai Shirayuri Women's University, Honda-cho, Izumi-ku, Sendai 981-3107, Japan*

²*Department of Food Science and Nutrition, Nara Women's University, Kitauoya-nishimachi, Nara 630-8506, Japan*

³*Nara Health Promotion Center, Tawaramoto-cho, Nara 636-0302, Japan*

⁴*Faculty of Clinical Nutrition, Hiroshima International University, Hirokoshingai, Kure, Hiroshima 737-0112, Japan*

*Corresponding author (Email : s-sugawara@sendai-shirayuri.ac.jp)

Received Oct 16, 2014; Accepted Mar 4, 2015

The nutritional instruction recommending calorie restriction and fish intake was given to 16 male subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) for 6 months. NAFLD score reduction based on the ultrasonographic pattern was observed in 10 of 16 subjects (improved group). In addition, significant reduction in body weight, body mass index, ALT and HOMA-IR was observed in the improved group. Although the reduction in energy intake was observed in both improved and non-improved groups, the significant increases in the intake of n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3PUFA) and fish and the plasma levels of n-3PUFA and docosahexaenoic acid were only observed in the improved group. These results suggest that the fish intake with the reduction in energy intake is effective for the improvement of NAFLD.

Key Words : nutritional instruction, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA), plasma fatty acid composition

(責任編集委員: 赤桐里美)