

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19790407

研究課題名（和文） 脂肪肝患者における予後の予測因子に関する疫学研究

研究課題名（英文） Analytic epidemiology about prognostic factors among patients with non-alcoholic fatty liver disease.

研究代表者

大藤 さとこ（OHFUJI SATOKO）

大阪市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70433290

研究成果の概要（和文）：

脂肪肝患者を対象とした前向きコホート研究の結果、肝疾患進展に関連する因子として、体重、鉄分、糖尿病、寝る前 2 時間以内の炭水化物摂取が挙げられた。また、歩行、運動、魚・納豆・玄米の摂取は、肝疾患進展に予防的である可能性が示唆された。しかし、現時点では追跡期間が短いため、統計学的検出力が低く結果が安定していない。従って、これら因子の因果性について結論を得るには、さらなる研究の蓄積が必要と考えられる。

研究成果の概要（英文）：

We conducted the prospective cohort study among patients with non-alcoholic fatty liver disease. This study suggested that heavier body weight, higher serum iron level, diabetes mellitus and carbohydrate intake within 2 hours before sleep were positively associated with disease aggravation. In addition, walking, physical exercise and intake of fish, natto, brown rice were preferable for disease control. However, these findings were still unstable due to short follow up periods and lower statistical power. Thus, further studies would be needed to ascertain the causality of these findings.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,200,000	0	1,200,000
2008 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2009 年度	400,000	120,000	520,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	660,000	4,060,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：予防医学、疫学研究、肝臓がん、肝硬変、脂肪肝、関連因子

## 1. 研究開始当初の背景

近年、本邦において脂肪肝の患者数が増加している。肝硬変・肝細胞癌に進展する脂肪肝の原因の多くは飲酒であり、非飲酒者に発生した脂肪肝は一般的に非進行性の疾患と

認識されていた。しかし、近年、非飲酒者に発生した脂肪肝であるにも拘らず、肝硬変・肝細胞癌に進展する症例（病名 NASH: Non-alcoholic steatohepatitis）の報告が増加した。欧米では、NASH を含め非飲酒者に

発生する脂肪肝を広義に Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) と総称し、病態の解明と治療法の確立を目指した研究が盛んに行われている。その結果、インスリン抵抗性糖尿病・高脂血症・肥満といった生活習慣病と NAFLD の関連が示唆されるようになり<sup>1)</sup>、NAFLD の病態は metabolic syndrome の肝臓での表現型ではないかと言われるようになった。

このように NAFLD/NASH の発生には生活習慣の密接な関与が疑われているにも拘らず、現在のところ、生活習慣におけるリスク因子に着目した研究は非常に少ない。

一方、アメリカやスウェーデンの横断研究結果から、NAFLD の基盤と考えられる metabolic syndrome の予防因子として、男性では高繊維食、低炭水化物食、運動、非喫煙、女性では運動、適量飲酒、非喫煙が挙げられている<sup>2-3)</sup>。従って、これらの因子は NAFLD の進展にも予防的である可能性が考えられる。生活習慣と関連が深い脂肪肝においては、生活習慣におけるリスク因子（予防因子）の解明は必須である。

## 2. 研究の目的

①病院に通院中の NAFLD 患者における生活習慣の実態を把握する、②NAFLD 患者の予後（主に肝硬変、肝細胞癌、死亡）に関連する因子を検討することを目的に、横断調査、前向きコホート研究を計画した。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象者

大阪市立大学医学部附属病院 肝胆膵内科外来を受診した NAFLD 患者を調査対象とし、2005 年 8 月から登録を開始した。NAFLD の診断基準は、以下の 3 項目総てを満たすものと定義した：①AST/ALT の上昇が 6 ヶ月以上持続、②他の肝疾患（ウイルス性肝疾患、アルコール性肝疾患、薬剤性肝障害、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変など）が否定的、③画像診断（CT、エコーなど）で脂肪肝の所見あり、もしくは、糖尿病・高脂血症・肥満（BMI $\geq$ 25）のうち 2 つ以上を満たす。このうち、登録時点において、①既に肝がんを合併しているもの、②一日エタノール摂取量 40g 以上(男性)、20g 以上(女性)であったもの、を除外した。

### (2) 情報収集

登録時には、血清保存を行い、自記式質問票および医療記録を用いて情報収集を行った。自記式質問票により収集した項目は、運動習慣、食習慣、飲酒、喫煙などの生活習慣、学歴、職歴、性格などの生活環境、併存症、家族歴、などである。医療記録より収集した項目は、血液検査所見、画像検査所見（腹部超音波・上部内視鏡）、投薬状況、などであ

る。また、登録時の保存血清を用いて、アディポネクチン、フェリチン、鉄、TIBC、UIBC、P-3-P、4 型コラーゲンの測定を行った。

追跡調査として、2009 年 4 月から 7 月の期間に、患者の医療記録から、最終来院日、死亡や肝がん発生の有無、最終観察時の血液検査所見、腹部超音波所見の情報を収集した。

### (3) 解析

#### ①横断研究による解析

登録時の情報を用いて、NAFLD 患者の生活習慣・食習慣の実態について検討した。

また、肝疾患進展の関連因子を推定するため、Logistic regression model を用いて、以下 3 種類の結果指標に対する各要因のオッズ比(OR)および 95%信頼区間(CI)を算出した：a) 腹部超音波所見による肝疾患進展 (US Score $\geq$ 3.5)、b) 血液検査所見による肝疾患進展の予測スコア (APRI $\geq$ 1.0)<sup>4)</sup>、c) ALT 上昇(90+)。ALT 上昇については、 $<$ 45、45-89、90+の 3 段階に区分し、Proportional odds model による検討も行った。

#### ②前向きコホート研究による解析

追跡調査の情報から、a) 死亡、b) 肝がん発生、c) 腹部超音波所見による肝硬変への進展、を結果指標とした。解析には、比例ハザードモデルを用いて、各結果指標に対する各要因のハザード比(HR)および 95%CI を算出した。追跡期間は、登録時～結果指標の発生日あるいは最終来院日のいずれか早い方として計算した。

〔倫理的配慮〕

本研究の実施については、大阪市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た。

## 4. 研究成果

### (1) NAFLD 患者の特性

2005 年 8 月～2009 年 3 月の期間に登録された NAFLD 患者 172 人(男 72、女 100; 平均年齢 56.4 歳)を解析対象とした。対象者の特性は、BMI 26.6kg/m<sup>2</sup>、腹囲 85.6cm、胴囲 95cm、体脂肪率 31.5% (それぞれ平均値) であり、糖尿病、高脂血症、高血圧を有する者はそれぞれ 16%、34%、21%、であった(表 1)。肝疾患を初めて指摘された時の年齢は平均 48.4 歳、指摘されてから登録までの罹病期間は平均 9.1 年であった。生活習慣に関しては、現在喫煙者、現在飲酒者がそれぞれ 22%、39% であり、運動習慣を有する者は 22% であった(表 1)。

以下は表には示していないが、対象者の臨床的特性として、肝性脳症を有する者は 3 人(2%)、静脈瘤破裂歴を有する者は 2 人(1%) であり、腹水を有する者はいなかった。悪性腫瘍を併存している者は 26 人(18%) であった。治療として、肝庇護剤を投与されていた者は 27% を占めた。

表1. 対象者の特性

変数		N	n (%)
年齢(歳)	mean (SD)	172	56.4 ( 14.3 )
男性		172	72 ( 42 )
身長(cm)	mean (SD)	172	159.3 ( 9.0 )
体重(kg)	mean (SD)	172	68.3 ( 14.2 )
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	mean (SD)	172	26.8 ( 4.2 )
腹囲(cm)	mean (SD)	166	85.6 ( 11.2 )
股囲(cm)	mean (SD)	163	96.0 ( 8.3 )
体脂肪率(%)	mean (SD)	156	31.5 ( 7.0 )
肝疾患指摘年齢(歳)	mean (SD)	171	48.4 ( 15.2 )
肝疾患罹病期間(年)	mean (SD)	171	9.1 ( 10.4 )
既往歴			
糖尿病(あり)		172	28 ( 16 )
高脂血症(あり)		172	59 ( 34 )
高血圧(あり)		172	36 ( 21 )
喫煙歴			
never		171	104 ( 61 )
ever			29 ( 17 )
current			38 ( 22 )
飲酒歴			
never		171	86 ( 50 )
ever			18 ( 11 )
current			67 ( 39 )
歩行時間(時間)	mean (SD)	172	73.5 ( 14.7 )
運動習慣(あり)		171	38 ( 22 )

(2) 横断研究による予後関連因子の推定

①肝疾患進展 (US Score $\geq$ 3.5) との関連

表 2-1 に示すように、BMI の第 3 三分位では、肝疾患進展に対する OR が 2.82 に上昇した。また、糖尿病の既往、高血圧の既往を有する者で、肝疾患の進展を認めた。喫煙歴、飲酒歴との関連は明らかではなかった。一方、運動習慣を有する者では、有意差は認めないものの肝疾患進展に対する OR が 0.53 に低下していた (表 2-1)。

以下は表には示していないが、食習慣では、果物の摂取頻度が高い者で、肝疾患進展に対する OR 上昇を認めた。週 1 回未満摂取者と比べると、みかんを週 4 回以上摂取している者の OR は 3.38 (95%CI : 1.27-8.98)、かき週 4 回以上摂取は 3.16 (1.33-7.47)、いちご週 2 回以上摂取は 4.55 (1.57-13.1) であった。また、有意差は認めないものの夜食摂取頻度が高いものでは肝疾患進展に対する OR が高い傾向があった (週 3 回以上の OR=1.70, 95%CI=0.73-3.93)。

摂取栄養素に関しては、食物繊維の摂取量が多い者で、肝疾患進展に対する OR が上昇していた (第 3 三分位の OR=2.57、95%CI=1.07-6.18)。また、ビタミン B1、ビタミン C に関しても、摂取量が多い者ほど肝疾

患進展に対する OR がそれぞれ上昇していた (第 3 三分位の OR (95%CI) は、ビタミン B1:2.29 (0.97-5.42)、ビタミン C : 2.82 (1.12-7.07))。その他の食事、栄養因子では特記すべき関連を認めなかった。

表2-1. 生活習慣とUS Score( $\geq$ 3.5)との関連

変数	Prevalence		Univariate Analysis	
	n	N (%)	OR	(95%CI)
年齢(歳)	<53.0	11 / 41 ( 27 )	1.00	
	53.0-63.4	15 / 51 ( 29 )	1.14	( 0.45 - 2.84 )
	63.5+	17 / 48 ( 35 )	1.50	( 0.60 - 3.71 )
(Trend P=0.376)				
性別	男性	15 / 59 ( 25 )	1.00	
	女性	28 / 81 ( 35 )	1.55	( 0.74 - 3.26 )
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	10 / 50 ( 20 )	1.00	
	25.0-27.9	14 / 44 ( 32 )	1.87	( 0.73 - 4.78 )
	28.0+	19 / 46 ( 41 )	2.82	( 1.14 - 6.98 )
(Trend P=0.025)				
肝疾患指摘年齢(歳)	<40	10 / 37 ( 27 )	1.00	
	40-56	16 / 55 ( 29 )	1.11	( 0.44 - 2.81 )
	57+	17 / 47 ( 36 )	1.53	( 0.60 - 3.91 )
(Trend P=0.356)				
肝疾患罹病期間(年)	<3.1	13 / 44 ( 30 )	1.00	
	3.1-8.9	10 / 45 ( 22 )	0.68	( 0.26 - 1.77 )
	9.0+	20 / 50 ( 40 )	1.59	( 0.67 - 3.76 )
(Trend P=0.252)				
既往歴	糖尿病	なし	32 / 115 ( 28 )	1.00
	あり	10 / 23 ( 43 )	2.00	( 0.80 - 5.01 )
高脂血症	なし	30 / 83 ( 36 )	1.00	
	あり	11 / 47 ( 23 )	0.54	( 0.24 - 1.21 )
高血圧	なし	31 / 107 ( 29 )	1.00	
	あり	12 / 32 ( 38 )	1.47	( 0.64 - 3.37 )
喫煙歴	never	28 / 83 ( 34 )	1.00	
	ever	7 / 24 ( 29 )	0.81	( 0.30 - 2.18 )
	current	8 / 33 ( 24 )	0.63	( 0.25 - 1.57 )
(Trend P=0.311)				
飲酒歴	never	24 / 69 ( 35 )	1.00	
	ever	5 / 14 ( 36 )	1.04	( 0.31 - 3.46 )
	current	13 / 56 ( 23 )	0.57	( 0.26 - 1.25 )
(Trend P=0.168)				
歩行時間(時間)	<30	12 / 40 ( 30 )	1.00	
	30-60	18 / 61 ( 30 )	0.98	( 0.41 - 2.34 )
	61+	13 / 39 ( 33 )	1.17	( 0.45 - 3.01 )
(Trend P=0.750)				
運動習慣	なし	36 / 107 ( 34 )	1.00	
	あり	7 / 33 ( 21 )	0.53	( 0.21 - 1.34 )

②肝疾患進展の予測スコア (APRI $\geq$ 1.0) との関連

US Score $\geq$ 3.5 を結果指標とした場合と同様に、BMI が高い者ほど APRI score に対する OR は上昇したが、統計学的有意差を認めるには至らなかった (表 2-2)。また、糖尿病既往、高血圧既往、運動習慣に関してもほぼ同様の関連を検出した (表 2-2)。これらに加えて、高齢者ほど肝疾患が進展している可能性が示唆された (表 2-2)。

以下は表には示していないが、食習慣についても、US Score $\geq$ 3.5 を結果指標とした場合とほぼ同様の結果が得られた。週 1 回未満摂取者と比べると、みかんを週 4 回以上摂取している者の OR(95%CI)は 1.52(0.67-3.44)、かき週 4 回以上摂取は 2.94 (1.30-6.68)、いちご週 2 回以上摂取は 3.00 (1.18-7.65) であった。この他、低脂肪牛乳の高頻度摂取で肝疾患進展 (APRI score $\geq$ 1.0) に対する OR

の上昇を認めた (2.44, 1.05-5.67)。一方、鶏肉 (0.43, 0.19-1.00)、豚肉 (0.30, 0.12-0.76)、洋菓子 (0.42, 0.19-0.91)、ラーメン (0.41, 0.18-0.94) の高頻度摂取では肝疾患進展 (APRI score  $\geq 1.0$ ) に対する OR の低下を認めた。夜食摂取習慣については、明らかな関連を認めなかった (週 3 回以上の OR=0.94, 95%CI=0.43-2.07)。

表2-2 生活習慣とALT( $\geq 1.0$ )との関連

変数	Prevalence		Univariate Analysis	
	n / N (%)	(%)	OR (95%CI)	
年齢(歳)	<53.0	7 / 46 (15)	1.00	
	53.0-63.4	17 / 37 (46)	3.02 (1.13 - 8.05)	
	63.5+	21 / 35 (60)	3.94 (1.51 - 10.3)	(Trend P=0.006)
性別	男性	16 / 67 (24)	1.00	
	女性	29 / 96 (30)	1.38 (0.68 - 2.81)	
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	14 / 56 (25)	1.00	
	25.0-27.9	15 / 51 (29)	1.25 (0.53 - 2.94)	
	28.0+	16 / 56 (29)	1.20 (0.52 - 2.77)	(Trend P=0.673)
肝疾患指摘年齢(歳)	<40	7 / 41 (17)	1.00	
	40-56	19 / 40 (48)	2.78 (1.06 - 7.34)	
	57+	19 / 36 (53)	3.09 (1.17 - 8.20)	(Trend P=0.029)
肝疾患罹病期間(年)	<3.1	15 / 52 (29)	1.00	
	3.1-8.9	9 / 55 (16)	0.48 (0.19 - 1.23)	
	9.0+	21 / 55 (38)	1.52 (0.68 - 3.42)	(Trend P=0.266)
既往歴 糖尿病	なし	33 / 133 (25)	1.00	
	あり	11 / 27 (41)	2.08 (0.88 - 4.94)	
高脂血症	なし	27 / 98 (28)	1.00	
	あり	14 / 55 (25)	0.90 (0.42 - 1.90)	
高血圧	なし	34 / 128 (27)	1.00	
	あり	11 / 34 (32)	1.32 (0.58 - 3.00)	
喫煙歴	never	25 / 99 (25)	1.00	
	ever	10 / 28 (36)	1.65 (0.67 - 4.08)	
	current	10 / 36 (28)	1.14 (0.48 - 2.69)	(Trend P=0.611)
飲酒歴	never	22 / 80 (28)	1.00	
	ever	6 / 17 (35)	1.44 (0.47 - 4.36)	
	current	16 / 65 (25)	0.86 (0.41 - 1.82)	(Trend P=0.718)
歩行時間(時間)	<30	15 / 44 (34)	1.00	
	30-60	19 / 73 (26)	0.68 (0.30 - 1.53)	
	61+	11 / 46 (24)	0.61 (0.24 - 1.53)	(Trend P=0.284)
運動習慣	なし	37 / 126 (29)	1.00	
	あり	8 / 36 (22)	0.69 (0.29 - 1.65)	

摂取栄養素に関しても、食物繊維やビタミン B1、ビタミン C の摂取量との関連は同様であった。この他、ビタミン B12、亜鉛、EPA、DPA、DHA の摂取量が多いほど、肝疾患進展 (APRI score  $\geq 1.0$ ) に対する OR の低下を認めた (第 3 三分位の OR (95%CI) は、ビタミン B12 0.38 (0.16-0.92); 亜鉛 0.43 (0.18-1.02); EPA 0.40 (0.16-1.00); DPA 0.32 (0.13-0.82); DHA 0.34 (0.14-0.83))。

### ③ALT 上昇 (90+) との関連

表 2-3 に示すように、BMI が高い者では、ALT が上昇している傾向がある。また、表には示していないが、腹囲、胴囲に関しても、大きい者ほど ALT 上昇に対する OR が高かった (腹囲 OR=2.48, 95%CI=1.21-5.09; 胴囲 OR=1.98, 95%CI=0.94-4.15)。既往歴と ALT

上昇との関連は明らかではなかった (表 2-3)。1 日歩行時間が長い者では ALT 上昇に対する OR が低下しており、統計学的な有意差を認めた (表 2-3)。さらに、運動習慣を有する者でも ALT 上昇に対する OR は低下していた (表 2-3)。

表2-3 生活習慣とALT値との関連

変数	ALT値			Proportional odds model OR (95%CI)	
	90+ n (%)	45-89 n (%)	<45 n (%)		
年齢(歳)	<53.0	23 (39)	18 (31)	12 (26)	1.00
	53.0-63.4	19 (32)	18 (31)	18 (38)	0.64 (0.32 - 1.30)
	63.5+	17 (29)	22 (38)	17 (36)	0.62 (0.31 - 1.24) (Trend P=0.000)
性別	男性	26 (44)	25 (43)	16 (34)	1.00
	女性	33 (56)	33 (57)	31 (66)	0.75 (0.42 - 1.33)
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	<25.0	17 (29)	17 (29)	22 (47)	1.00
	25.0-27.9	18 (31)	22 (38)	12 (26)	1.60 (0.80 - 3.21)
	28.0+	24 (41)	19 (33)	13 (28)	1.96 (0.98 - 3.91) (Trend P=0.056)
肝疾患指摘年齢(歳)	<40	21 (36)	15 (26)	12 (26)	1.00
	40-56	21 (36)	22 (38)	17 (37)	0.75 (0.37 - 1.51)
	57+	17 (29)	21 (36)	17 (37)	0.64 (0.31 - 1.31) (Trend P=0.277)
肝疾患罹病期間(年)	<3.1	22 (37)	20 (34)	11 (24)	1.00
	3.1-8.9	19 (32)	17 (29)	19 (41)	0.62 (0.31 - 1.26)
	9.0+	18 (31)	21 (36)	16 (35)	0.68 (0.34 - 1.36) (Trend P=0.200)
既往歴 糖尿病	なし	46 (81)	49 (86)	39 (83)	1.00
	あり	11 (19)	8 (14)	8 (17)	1.16 (0.54 - 2.48)
高脂血症	なし	35 (65)	34 (61)	29 (66)	1.00
	あり	19 (36)	22 (39)	15 (34)	1.02 (0.56 - 1.86)
高血圧	なし	47 (80)	45 (78)	36 (78)	1.00
	あり	12 (20)	13 (22)	10 (22)	0.93 (0.47 - 1.86)
喫煙歴	never	40 (68)	37 (64)	23 (49)	1.00
	ever	9 (15)	8 (14)	11 (23)	0.57 (0.26 - 1.24)
	current	10 (17)	13 (22)	13 (28)	0.56 (0.28 - 1.13) (Trend P=0.073)
飲酒歴	never	29 (49)	27 (47)	25 (54)	1.00
	ever	7 (12)	7 (12)	3 (7)	1.50 (0.57 - 3.96)
	current	23 (39)	24 (41)	18 (39)	1.06 (0.58 - 1.94) (Trend P=0.825)
歩行時間(時間)	<30	24 (41)	12 (21)	8 (17)	1.00
	30-60	22 (37)	27 (47)	24 (51)	0.38 (0.19 - 0.78)
	61+	13 (22)	19 (33)	15 (32)	0.37 (0.17 - 0.80) (Trend P=0.006)
運動習慣	なし	49 (83)	45 (79)	33 (70)	1.00
	あり	10 (17)	12 (21)	14 (30)	0.58 (0.29 - 1.15)

以下は表には示していないが、血液検査所見では、ヘモグロビンや血清鉄、フェリチンが高い者では ALT が上昇している傾向があった (第 3 三分位の OR (95%CI) は、ヘモグロビン 2.67 (1.30-5.48)、血清鉄 2.42

(0.92-6.39)、フェリチン 2.90 (1.10-7.61))。

食習慣では、魚の干物、納豆の摂取頻度が高いほど、ALT 上昇に対する OR が低下していた。また、玄米の摂取習慣についても OR の減少を認めた。夜食習慣については、ごはんやうどん・そうめんなど炭水化物を寝る前 2 時間以内に摂取している者では ALT 上昇に対する OR が高かった (ごはん OR=2.46, 95%CI=1.08-5.59、うどん・そうめん OR=2.57, 95%CI=0.97-6.83)。

摂取栄養素では、SFA の高摂取で OR の上昇、EPA、DPA、DHA、ダイゼイン、ジェニステインの高摂取で OR の低下を認めた (第 3 三分位の OR (95%CI) は、SFA 2.13 (1.01-4.48); EPA 0.47 (0.23-0.99); DPA 0.43

(0.20-0.91); DHA 0.50 (0.24-1.05); ダイゼイン 0.52 (0.25-1.08); ジェニステイン

0.52 (0.25-1.08)。

④ 肝疾患進展の指標 (US Score $\geq$ 3.5、APRI Score  $\geq$ 1.0) の妥当性

登録時のビリルビン値、P-3-P、4型コラーゲン7Sが高いほど、血小板数、アルブミン値、コリンエステラーゼ値が低いほど、肝疾患進展の指標 (US Score $\geq$ 3.5、APRI Score  $\geq$ 1.0) に対するORが上昇していた。つまり、肝疾患進展の際に現れる血液検査値と今回の結果指標 (US Score $\geq$ 3.5、APRI Score  $\geq$ 1.0) との相関を示唆しており、これは今回の結果指標 (US Score $\geq$ 3.5、APRI Score  $\geq$ 1.0) の妥当性を支持する所見と思われる。

(3) 前向きコホート研究による検討

追跡期間中に死亡した者はいなかった。

一方、合計318.6年の追跡期間中に肝がんを発生した者は2人であり、肝がん罹患率 (/1,000人年) は6.28であった。

① 肝がん発生に関連する因子

肝がん発生者は2人とも男性で、登録時の平均年齢は60.3歳であった。また、登録時点の血小板数、プロトロンビン活性は非発生者と比べて有意に低く、肝がん発生者は登録時点において既に肝疾患が進展していた可能性が示唆される (肝がん発生者 vs. 非発生者の平均値は、血小板数9.8万 vs. 21.4万、プロトロンビン活性80% vs. 105.6%)。

② 肝硬変発生に関連する因子

登録時に腹部超音波所見で肝硬変の存在が否定的である者 (US Score $<$ 5.0) 102人を解析対象とした。また、追跡期間中に腹部超音波所見で肝硬変と診断された者 (US Score  $\geq$ 5.0) を“肝硬変発生”と定義した。

合計228.9年の追跡期間中に肝硬変を発生した者は5人、肝硬変の罹患率 (/1,000人年) は21.8であった。

登録時の年齢、性別で調整し、比例ハザードモデルにより肝硬変発生に関連する因子と検討した (表3)。BMIが高い者ほど、肝硬変の発生リスクが高い (第3三分位のHR=6.83, 95%CI=0.55-84.4)。また、肝疾患罹病期間が長い者では肝硬変発生に対するHRが高かった (表3)。糖尿病の既往を有する者では、肝硬変の発生リスクが4倍に上昇しており、特に内服を要する糖尿病では肝硬変発生に対するHRが有意に上昇していた (HR=12.0, 1.23-117)。また、高脂血症や高血圧に関しても、肝硬変の発生リスクが約2倍であった (表3)。

以下は表には示していないが、食習慣では、豚肉の週1回未満摂取者と比較すると、週2回以上摂取する者で肝硬変発生に対するHRが有意に減少した (HR=0.03, 0.00-0.57)。

夜食習慣については、ごはん、パン、ラーメンなど炭水化物を寝る前2時間以内に摂取している者では肝硬変の発生リスクが高か

った (ごはん HR=7.78, 0.37-162、パン HR=2.67, 0.43-16.7、ラーメン HR=42.5, 1.27-1428)。

表3. 肝硬変発生と生活習慣との関連

変数	N	Person-years	Incident cases	Incidence rate (/10 <sup>5</sup> P-Y)	Age, Sex adjusted analysis	
					HR (	95%CI )
年齢(歳)	$<$ 53.0	28	63.6	1	15.72	1.00
	53.0-63.4	37	81.0	1	12.35	0.58 ( 0.03 - 9.88 )
	63.5+	37	84.3	3	35.59	2.29 ( 0.24 - 22.3 ) (Trend P=0.358)
性別	男性	43	95.2	1	10.50	1.00
	女性	59	133.7	4	29.92	3.01 ( 0.32 - 28.4 )
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	$<$ 25.0	43	94.5	1	10.58	1.00
	25.0-27.9	29	64.1	1	15.60	6.05 ( 0.14 - 65.8 )
	28.0+	30	70.3	3	42.67	6.83 ( 0.55 - 84.4 ) (Trend P=0.125)
肝疾患罹病期間(年)	$<$ 3.1	30	61.3	1	16.31	1.00
	3.1-8.9	35	87.2	2	22.94	2.00 ( 0.12 - 32.3 )
	9.0+	36	78.9	2	25.35	2.39 ( 0.12 - 46.6 ) (Trend P=0.588)
既往歴 糖尿病	なし	86	193.7	3	15.49	1.00
	あり	15	31.9	2	62.70	4.16 ( 0.57 - 30.4 )
高脂血症	なし	59	128.3	2	15.59	1.00
	あり	37	87.5	3	34.29	2.22 ( 0.35 - 13.9 )
高血圧	なし	78	180.4	3	16.63	1.00
	あり	23	46.7	2	42.83	2.12 ( 0.33 - 13.4 )
喫煙歴	never	59	138.1	3	21.72	1.00
	ever	17	32.7	1	30.58	2.78 ( 0.24 - 32.9 )
	current	26	58.1	1	17.21	0.89 ( 0.08 - 9.63 ) (Trend P=0.963)
飲酒歴	never	46	99.3	3	30.21	1.00
	ever	14	30.7	1	32.57	0.61 ( 0.06 - 6.71 )
	current	42	98.9	1	10.11	0.29 ( 0.03 - 2.99 ) (Trend P=0.290)
歩行時間(時間)	$<$ 30	25	55.8	1	17.92	1.00
	30-60	49	112.4	2	17.79	0.70 ( 0.06 - 8.34 )
	61+	28	60.7	2	32.95	1.14 ( 0.08 - 16.2 ) (Trend P=0.855)
運動習慣	なし	76	171.7	4	23.30	1.00
	あり	26	57.2	1	17.48	0.63 ( 0.06 - 6.20 )

摂取栄養素に関しては、有意差は認めないものの、マグネシウム、亜鉛、DPA、DHAの摂取量が多いほど、肝硬変発生に対するHRの低下を認めた (第3三分位のHR (95%CI) は、マグネシウム 0.20 (0.02-2.11) ; 亜鉛 0.24 (0.02-2.43) ; DPA 0.16 (0.02-1.74) ; DHA 0.21 (0.02-2.19))。

(4) 考察

本研究の横断的検討では、肝疾患進展に対する様々な関連因子が推定された。しかし、横断的検討では関連因子と結果指標の時間性が明確ではなく因果関係を論及するのは困難である。例えば、低脂肪乳の摂取者では肝疾患進展との正の関連を認めたが、これは増悪因子というより肝疾患進展者が普通牛乳よりも低脂肪乳を選択しやすいという関連を示しているに過ぎないと解釈するのが妥当であろう。また、鶏肉・豚肉・洋菓子・ラーメン摂取と肝疾患進展との負の関連についても、肝疾患進展者がこれらの食事因子を避けていたと解釈できる。

一方、横断的検討ではあるがALT値はUS ScoreやAPRI scoreと比べて変動しやすい指標である。つまり、その時点における生活習

慣の影響を受けやすいと考えられるため、横断的検討においても有用な情報が得られることが期待される。一般的に、肝疾患は ALT 値上昇で示される肝臓の炎症が持続することにより線維化が進行し肝硬変に進展すると考えられている。従って、ALT 値上昇に影響する因子は、将来的に肝硬変・肝がんの発生に関連する因子と推測される。実際、本研究で ALT 値上昇に影響する因子として検出された BMI 高値、腹囲、殿囲、血清鉄、フェリチン、寝る前 2 時間以内の炭水化物摂取、予防因子として検出された 1 日歩行時間 30 分以上、運動習慣、魚・納豆・玄米摂取、EPA、DPA、DHA、ダイゼイン、ジェニステインのいくつかは、肝硬変発生を結果指標とした前向きコホート研究による検討においても、同様の所見が得られている。

脂肪肝のリスク因子に関する過去の研究では、肥満、糖尿病、鉄・フェリチンなど本研究と同様の因子が検出されている<sup>5-6)</sup>。特に血清鉄・フェリチンに関しては脂肪肝のメカニズムに関与している可能性が指摘されており、実際、脂肪肝の治療法のひとつとして瀉血療法が実施されている。本研究では、血清鉄・フェリチンが高いものでは ALT 値が上昇している傾向があり、瀉血療法の意義を支持する所見となった。

脂肪肝に影響する食事、栄養因子に関する過去の報告では、魚や n3 系脂肪酸摂取による脂肪肝発生リスクの低下・ALT 値の低下、炭水化物の低摂取による脂肪肝の改善などが示唆されている<sup>7-9)</sup>。本研究においては検出力には限界を有するものの過去の研究と同様の関連を検出しており、これら食事・栄養因子は脂肪肝に関連している可能性が高い。

結論として、脂肪肝患者を対象とした前向きコホート研究の結果、肝疾患進展に関連する因子として、体重、鉄分、糖尿病、寝る前 2 時間以内の炭水化物摂取が挙げられた。また、歩行、運動、魚・納豆・玄米の摂取は、肝疾患進展に予防的である可能性が示唆された。ただし、現時点では追跡期間が短いため、統計学的検出力が低く、結果が安定していない。従って、これら因子の因果性について結論を得るには、さらなる研究の蓄積が必要と考えられる。

<参考文献>

- 1) Adams LA et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
- 2) Elisabet W et al. Food Patterns and components of the metabolic syndrome in men and women: A cross-sectional study within the Malmö Diet and Cancer Cohort. *Am J Epidemiol.* 2001; 154: 1150-9.

3) Suankuan Zhu et al. Lifestyle behaviors associated with lower risk of having the metabolic syndrome. *Metabolism* 2004; 53: 1503-11.

4) Fujii H. et al. Noninvasive laboratory tests proposed for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C are also useful in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44: 608-14.

5) Francanzani AL et al. Risk of severe liver disease in non-alcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: A role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008; 48: 792-8.

6) Licata A et al. Hyperferritinemia is a risk factor for steatosis in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2132-8.

7) Zelber-Sagi S 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.

8) Allard JP et al. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A cross-sectional study. *J Hepatol* 2008; 48: 300-7.

9) Tendler D et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 589-93.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

① Fujii H, Enomoto M, Fukushima W, Ohfujii S, Mori M, et al. Noninvasive laboratory tests proposed for predicting cirrhosis in patients with chronic hepatitis C are also useful in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol.* 2009; 44(6): 608-14. 査読あり

〔学会発表〕

① 大藤 さとこ、福島 若葉、廣田 良夫、非アルコール性脂肪肝の女性患者における肝疾患進展の関連要因、日本公衆衛生学会総会、2009 年 10 月 22 日、奈良

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

大藤 さとこ (OHFUJI SATOKO)

大阪市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：70433290

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし