

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5 月 18 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2008～2011

課題番号：20689014

研究課題名（和文） 地域住民の各種肝疾患の有病状況と重症度の修飾要因に関する
分子疫学研究研究課題名（英文） Prevalence of liver disease and correlated factors with its severity in
population-based molecular cohort study

研究代表者

原 めぐみ（HARA MEGUMI）

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：90336115

研究成果の概要（和文）：

肝疾患の重症化予防に資するエビデンスを得るために 12078 人の地域住民コーホートの資料および試料を分析した。その結果、①地域住民のウイルス性、非アルコール性、アルコール性肝障害の有病率は 4.0%、15.5%、7.8%で、ウイルス肝炎群は年齢、AST、ALT が高いこと、アルコール性肝障害の割合は男性で高く、アルコール摂取量、GGT、喫煙率が高いこと、非アルコール性肝障害の割合は女性で有意に高く、腹囲、体重、体脂肪率、BMI、総コレステロール、高感度 CRP が有意に高いこと、②多量飲酒者、HCV キャリア、血清フェリチン高値の群でコーヒー飲用が肝機能障害に抑制的に働くことを見出した。また、③非ウイルス性の肝疾患では肥満の程度とは独立してアディポネクチン濃度が肝機能と負の関連を示すこと、④女性において酸化ストレスマーカーと AST、ALT、GGT と有意な正の関連があることを見出した。遺伝子多型と肝障害との関連については現在までに有意な関連を得られなかった。

研究成果の概要（英文）：

To elucidate the factors which contribute liver disease progression, we conducted a cross-sectional analysis in 12078 general populations. The prevalence of liver dysfunctions related to viral infection, non-alcoholic, and alcoholic were 4.0%, 15.5%, and 7.8%, respectively. Subjects with viral hepatitis were older and had higher means of AST and ALT. The non-alcoholic liver dysfunction was more frequent in women than in men, and had higher means of waist circumference, weight, body fat, BMI, total cholesterol and hs-CRP, whereas the alcoholic liver dysfunction was more frequent in men than in women, and had higher means of alcohol consumption, current smoking, and GGT. Protective effect of coffee intake for liver enzymes was evident among heavy drinkers, HCV carrier, and subjects with high ferritin level. The adiponectin level was inversely associated with liver enzyme among subjects with non-viral liver dysfunction, independent from obesity. The marker of oxidative stress was positively associated with liver enzyme levels among women. No significant association between genetic polymorphism and liver dysfunction has been found yet.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2009 年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2010 年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2011 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
年度			
総計	19,400,000	5,820,000	25,220,000

研究分野：公衆衛生学・健康科学
 科研費の分科・細目：社会医学・衛生学
 キーワード：疫学、肝疾患、生活習慣病、遺伝子多型

1. 研究開始当初の背景

わが国では毎年4万人以上が肝硬変・肝臓がんが原因で死亡し、肝炎ウイルスキャリアは300万人以上と推計されている。また近年はアルコール消費量の増加に伴うアルコール性肝障害や脂肪肝といったウイルス性肝炎以外の肝疾患の増加も懸念されている。特に非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) や非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) はインスリン抵抗性に伴ってみられる疾患であり、肥満者の増加と共に増加が報告されているが、一般住民における有病率や関連する生活習慣や遺伝的素因などの要因についての詳細は明らかでない。

さらに、内臓脂肪の蓄積そのものが酸化ストレスを介して各種肝疾患における肝障害の進展に寄与することが考えられていることから、飲酒や喫煙、食事、身体活動量などの生活習慣の改善による肥満の予防に着目した対策が重要と考えられる。また、これらの対策を個人の行動変容に結びつけるためには、肝疾患の種類や個人の遺伝的素因を考慮した予防方法の確立が重要である。

2. 研究の目的

既に完了した佐賀市民約12,000人のコーホート (J-MICC Study 佐賀地区) のベースライン調査の資料および試料を用いて横断研究を実施し、各種肝疾患 (ウイルス性肝炎、アルコール性、非アルコール性脂肪肝炎) の有病率および、各種肝障害の重症度に関連する生活習慣や遺伝的素因、および炎症マーカーや酸化ストレスマーカーなどを明らかにし、肝障害の予防に資することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 肝疾患の有病状況

本対象集団では画像診断や肝生検などを実施していないため、肝疾患の分類は以下の基準を用いて行った。

分類	基準
正常群	AST ≤ 40, ALT ≤ 40, GGT ≤ 30 (女), ≤ 70 (男) かつ HCV (-), HBV (-)
ウイルス性肝炎群	HBsAg (+) あるいは HCVCO ≥ 30
非アルコール性肝障害群	AST, ALT 上昇、かつ、飲酒なし、 または日本酒 1 合/日未満
アルコール性肝障害群	AST, ALT 上昇、かつ、 日本酒換算 1 合/日以上の飲酒

各種肝疾患群と正常群における年齢、ウエスト周囲計、体脂肪率、BMI (kg/m²)、身体活動量、アルコール摂取量 (g/日)、血清総コレステロール (mg/dl)、AST (IU/L)、ALT (IU/L)、GGT (IU/L)、高感度 CRP (ng/ml) の平均値を求めた。統計学的検定には、群間の平均値の差は Kruskal-Wallis 検定、群単の喫煙率の差は χ^2 検定を用いた。

(2) コーヒー飲用の肝障害抑制効果

ベースライン調査で実施した自記式食事摂取頻度調査票をもとにコーヒーの摂取頻度を飲まない、1杯/日未満、1杯/日、3-4杯/日、5杯/日以上に5段階に分けて AST (IU/L)、ALT (IU/L)、GGT (IU/L) の幾何平均値を求め、コーヒー飲用と肝機能の関連やその他の交絡要因についての検討などを行った。

(3) アディポネクチンとの関連

保存血清 2176 検体について、ELISA kit を用いて総アディポネクチン、および高分子アディポネクチンの濃度を測定し、男女別、および各種肝疾患群と正常群における平均値を求め、それぞれ t 検、Kruskal-Wallis 検定を用いて差の検定を行った。

(4) 遺伝子多型と生活習慣の交互作用

脂質代謝や肥満との関連が報告されインスリン抵抗性を介した肝障害の進展への関与が推察される *PPARG* 遺伝子の Prol2Ala 多型について基礎的解析を行った。

(5) 酸化ストレスマーカーとして尿中の 8OH dG 濃度を測定し、男女別、および各種肝疾患群と正常群における平均値を求め、それぞれ t 検、Kruskal-Wallis 検定を用いて差の検定を行った。

4. 研究成果

(1) ウイルス性肝炎、非アルコール性、アルコール性脂肪肝炎の有病率は 4.0%、15.5%、7.8%であった (図 1)。ウイルス肝炎の有病率は全国平均 1%程度、佐賀も含む高率地域では 3~4%と報告されており、本調査対象集団も同程度の有病率であった。

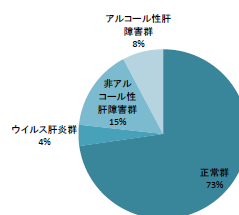


図1. 肝疾患の有病状況 (全体: n=12078人)

男女別に検討すると（図 2、3）、ウイルス肝炎の有病率は同程度であるが、男性ではアルコール性肝障害の割合が 15.9%と女性の 1.8%より有意に高く、非アルコール性肝障害の割合は女性で 19.4%と男性の 10.1%に比べて有意に高かった。

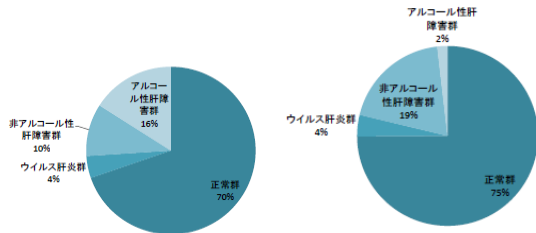


図2. 肝疾患の有病状況(男性n=5081人)

図3. 肝疾患の有病状況(n=6997人)

各種肝疾患群と正常群を比較したところ、ウイルス肝炎群は年齢、AST、ALT が有意に高く、非アルコール性肝疾患群ではウエスト周囲計、体重、体脂肪率、BMI、総コレステロール、高感度 CRP)が有意に高く、アルコール性肝疾患はアルコール摂取量、GGT、喫煙率が有意に高いという特徴がみられた。

表 1-1 肝疾患の特性 (男性)

	正常	ウイルス	非アルコール	アルコール	P 値
人数	3541	217	513	810	<0.0001
年齢 (y)	56.8	57.8	55.0	55.9	<0.0001
腹囲(cm)	85.1	86.4	90.3	88.5	<0.0001
体重 (kg)	65.1	65.4	71.1	68.1	<0.0001
体脂肪率 (%)	22.1	22.8	24.9	23.8	<0.0001
BMI (kg/m ²)	23.4	23.4	25.4	24.3	0.0003
身体活動量	1.5	1.4	1.4	1.4	<0.0001
酒 (g/日)	21.6	20.9	7.0	58.4	<0.0001
TC (mg/dL)	202.9	180.9	211.4	206.2	<0.0001
AST (IU/L)	20.9	41.6	32.4	34.1	<0.0001
ALT (IU/L)	20.8	49.1	48.5	39.9	<0.0001
GGT (IU/L)	33.2	62.8	88.2	149.4	<0.0001
hCRP (ng/ml)	582.7	546.0	831.6	733.3	<0.0001
喫煙者 (%)*	1249	79	153	354	<0.0001

表 1-2 肝疾患の特性 (女性)

	正常	ウイルス	非アルコール	アルコール	P 値
人数	5242	270	1357	128	
年齢 (y)	55.1	57.7	57.3	54.2	<0.0001
腹囲(cm)	80.3	81.8	84.4	84.1	<0.0001
体重 (kg)	52.8	53.5	55.5	55.2	<0.0001
体脂肪率 (%)	31.2	32.2	33.7	33.4	<0.0001
BMI (kg/m ²)	22.1	22.5	23.4	23.1	<0.0001
身体活動量	1.5	1.5	1.5	1.5	<0.0001
酒 (g/日)	3.6	4.1	2.8	47.9	<0.0001
TC (mg/dL)	215.7	200.3	223.2	214.1	<0.0001
AST (IU/L)	19.5	33.3	28.0	27.4	<0.0001
ALT (IU/L)	16.5	33.3	31.5	27.2	<0.0001
GGT (IU/L)	17.6	29.7	57.1	75.1	<0.0001
hCRP (ng/ml)	433.9	409.9	688.9	630.0	<0.0001
喫煙者 (%)*	424	29	91	48	<0.0001

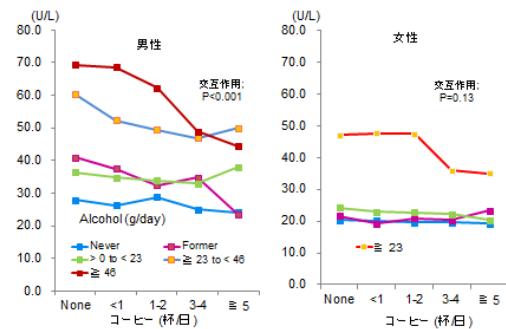
(2) コーヒー飲用による肝障害抑制効果
 コーヒー飲用の回数が増えるごとに、肝機能指標の補正幾何平均値の差 (%) は有意に低下し、コーヒー飲用と AST、ALT、GGT との間に負の関連が認められた。これらの関連は、いずれも男性でより強く、また男女ともに肝炎ウイルス感染やその他の交絡因子の影響を補正しても認められた。

表 2 コーヒー飲用の回数が増えるごとの肝機能指標の補正幾何平均値の変化量 (%)

	男性		女性	
AST	-2.9	(-3.7, -2.1)	-1.4	(-2.0, -0.7)
ALT	-3.7	(-4.8, -2.5)	-2.0	(-3.0, -1.0)
GGT	-4.9	(-6.5, -3.3)	-2.5	(-3.8, -1.2)

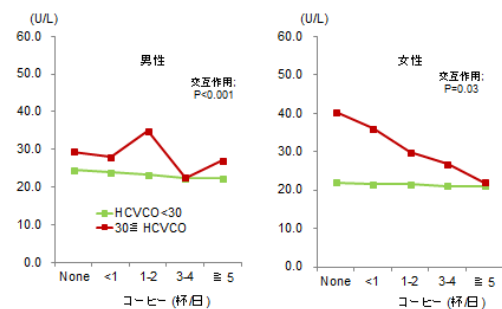
男性でコーヒーと飲酒に交互作用が認められ、コーヒーの肝障害を抑制する作用は特に多量飲酒者において顕著に認められた（図 4）。

図4 コーヒー飲用と飲酒ごとのGGTの補正幾何平均値



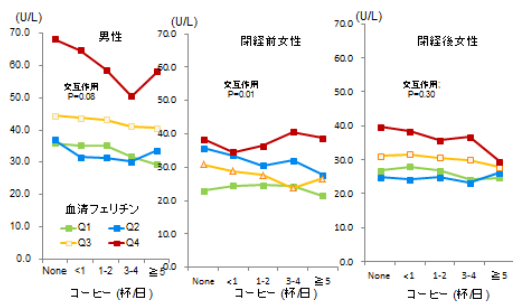
男女ともにコーヒーと HCV 感染に交互作用が認められ、コーヒーの肝障害を抑制する作用が示唆された。

図5 コーヒー飲用とHCV感染状況ごとのASTの補正幾何平均値



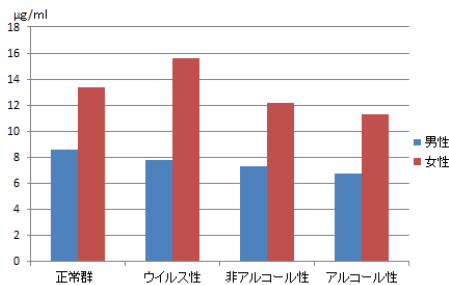
また、男性と閉経女性では血清中のフェリチン値の高い群でコーヒー飲用による肝障害抑制効果が最も顕著であった（図 6）。

図6 コーヒー飲用と血清フェリチンの4分位置ごとのGGTの補正幾何平均値



(3) アディポネクチンと肝障害
血清中の総アディポネクチンの濃度の平均はそれぞれ男性 8.2 ($\mu\text{g/ml}$)、女性 13.2 ($\mu\text{g/ml}$)と女性で有意に高かった。また、各種肝疾患群間でも差が認められ、男女ともにアルコール性肝障害で総アディポネクチンの濃度が低かった (図 7)。

図7. 男女別肝疾患群ごとのアディポネクチンの平均値



血清中の総アディポネクチンの濃度と肝機能の関連を肝疾患群ごとに検討した。非アルコール性肝障害およびアルコール性肝障害の重症度とアディポネクチンは負の関連が、IL-6、TNF α は正の関連が認められた。また、これらの関連は腹囲、BMI、体脂肪率の影響を補正しても同様であった。

(4) 遺伝子多型と肝障害

非ウイルス性肝障害の重症度には肥満の程度と独立してアディポネクチン濃度が関与する可能性があることから、肥満と遺伝的素因の交互作用の存在が示唆された。そこでインスリン抵抗性による肝障害の進展について着目し、遺伝的素因を含めた検討をするために、PPARG 遺伝子の Pro12Ala 多型について肝機能との関連を検討したが有意な関連は認められなかった。

(5) 酸化ストレスと肝障害

酸化ストレスと肝障害の進展の関連についての知見は十分でないことから本コーホートの第二次調査で採取した尿中の8OHdGと同時点での肝機能との関連について検討したところ、女性においてAST、ALT、GGTと有意

な正の相関が認められ、女性において肝障害の進展に酸化ストレスが関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Nakamura K, Nanri H, Hara M, et al. Optimal cutoff values of waist circumference and the discriminatory performance of other anthropometric indices to detect the clustering of cardiovascular risk factors for metabolic syndrome in Japanese men and women. *Environ Health Prev Med.* 16:52-60. 2011. 査読有
2. Nanri H, Nakamura K, Hara M, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. *J Epidemiol.* 21:122-131. 2011. 査読有
3. Hara M, Higaki Y, Imaizumi T et al. Factors Influencing Participation Rate in a Baseline Survey of a Genetic Cohort in Japan. 2010. *J Epidemiol.* 20: 40-45. 査読有

[学会発表] (計 15 件)

1. Hara M, Nanri H, Nakamura K, et al. Association between the PPARG2 Pro12Ala gene variant and HbA1c in a middle-aged Japanese population. 19th IEA World Congress of Epidemiology. 2011, 8, 7-11. エジンバラ.
2. Nanri H, Nakamura K, Hara M, et al. Association between dietary pattern and serum C-reactive protein in Japanese men and women. 19th IEA World Congress of Epidemiology. 2011, 8, 7-11. エジンバラ.
3. Hara M, Higaki Y, Nanri H, et al. Coffee drinking and decreased serum liver enzyme levels in a middle-aged Japanese population. The joint scientific meeting of the international epidemiological association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological association. 2010,1,10. Saitama.
4. Higaki Y, Taguchi N, Nishisa Y, Hara M, et al. Association between physical activity and high-sensitivity C-reactive protein in a healthy Japanese. The joint scientific meeting of the international epidemiological association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological association. 2010,1,10. Saitama.
5. Nakamura K, Nanri H, Hara M, et al. Reproducibility of lifestyle questionnaire used for the J-MICC study in Saga region. The joint scientific meeting of the international epidemiological association

- Western Pacific Region and the Japan Epidemiological association. 2010,1,9. Saitama.
6. Nanri H, Nakamura K, Hara M, et al. Dietary patterns and liver enzyme levels in Japanese men and women: the J-MICC Study in Saga region. The joint scientific meeting of the international epidemiological association Western Pacific Region and the Japan Epidemiological association. 2010,1,9. Saitama.
 7. 原めぐみ, 桧垣靖樹, 今泉猛, 田口尚人, 中村和代, 南里妃名子, 坂本龍彦, 堀田美加子, 新地浩一, 田中恵太郎. 佐賀市における分子疫学研究：ベースライン調査参加率の検討 (第2報), 第18回日本疫学会総会, 2008.01.25,東京.

[その他]
ホームページ等
<http://www.prevent.med.saga-u.ac.jp/gyoseki.html>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
原 めぐみ (HARA MEGUMI)
佐賀大学・医学部・講師
研究者番号：90336115
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし