様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２１年６月９日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007～2008
課題番号：19500589
研究課題名（和文）　大学生における非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＦＬＤ）の実態に関する研究
研究課題名（英文）　A Study of Nonalcoholic fatty liver disease （ＮＡＦＬＤ）in university students.

研究代表者
宮川　八平（MIYAKAWA HAPPEI）
茨城大学・保健管理センター・教授
研究者番号：20219728

研究成果の概要：
茨城大学において定期健診を受けた大学生のうち肥満の学生を対象に腹部超音波検査により脂肪肝の判定をおこない、青年期における非アルコール性脂肪肝(NAFLD)の実態について分析した。脂肪肝の診断は腹部超音波検査によりおこなった。肥満男子学生の 68%が中等度の脂肪肝を呈した。一方、肥満女子学生の 12.5%のみ中等度の脂肪肝を呈した。NAFLD は男子学生に多くみられ、そのうち全員がメタボリック症候群予備軍に該当するという特徴が明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2007 年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総　計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：総合領域
科研費の分科・細目：分科　健康・スポーツ科学、細目　応用健康科学
キーワード：保健健康管理

１．研究開始当初の背景

米国では肝機能異常をきたす肝疾患のなかで非アルコール性脂肪肝（NAFLD）が最も頻度の高い疾患である。NAFLD の大多数は良性の疾患であり、肝硬変への進展はみられないが、なかにアルコール性肝炎と類似の病理組織所見をきたし、肝硬変に進行する可能性を有するものがあり、それを非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と呼び、最近注目されている。そのため NASH の病態解明は最優先の課題となっており、国立衛生研究所（NIH）の主導により病因・治療法について多施設共同研究が開始された(Hepatology, Vol37(2), 2003)。わが国においても近年、肥満人口は若年化し、国民栄養調査によると 20 代の若者の 18.9%が肥満と判定されている。

それにともなって肥満に伴う脂肪肝が増加している。一方、女子学生については男子学生と比較して体型において正反対の傾向をあらわしている。女子学生は BMI<18.5 の痩せ群が 18.5%を占め、その割合は学年が進むにつれて増加している。極端なダイエットは「拒食症」に進む危険を有するのみでなく、身体的にも月経異常、骨粗鬆症などに加えて脂肪性肝炎（NASH）を引き起こす危険性があり、肥満に伴う脂肪肝とは異なる対策をおこなうことが必要であると考えられる。

２．研究の目的

NAFLD に関する様々な研究が開始されているが、生活習慣病に罹患する中高年を対象としたものが多く、本研究のごとく大学生を対象として研究はほとんどみられない。そこで、大学生における非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＦＬＤ）の実態を明らかにするために、本研究をおこなう。今回の研究で、まず、明らかにしようとする点は、大学生における NAFLD および NASH の発生頻度がどのくらいかを調査することである。次に、青年期の脂肪肝の特徴、とくにメタボリック症候群との関連を明らかにすることである。NASH はメタボリック症候群の肝臓における表現型とみなされる。実際、NASH の発症メカニズム、背景因子はメタボリック症候群と驚くほど類似している。今回、インスリン抵抗性および脂肪酸に着目し、脂質代謝、酸化ストレスとの関連において、NAFLD、NASH の病態・背景因子を明らかにする。最後に食事・運動・嗜好などの生活習慣の指導をおこなうことにより、どのような健康指導が NAFLD および NASH に有効であるかを検証する。同時に大学生の NAFLD および NASH の予後を前向きに調査して予後の判定を試みる。

３．研究の方法

【非アルコール性脂肪肝(NAFLD)および非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)の病因について】

脂肪肝の発生病態を明らかにする目的で、肥満の男子学生のうち、脂肪肝を呈するグループと呈さないグループにおいて、背景因子を比較検討し、脂肪肝発生に関与する危険因子を多変量解析により解析する。NAFLD のなかには脂肪肝の所見に加えて炎症や線維化をきたす NASH が含まれることが予想される。NASH においてなぜ炎症や線維化が惹起されるかについてはまだ解明されていないが、脂肪肝に何らかの病的刺激(second hit)が加わり、炎症や線維化が惹起されるという説が有力である。second hit としては、活性酸素、サイトカインなどの関与が想定されている。今回、遊離脂肪酸およびインスリン抵抗性（HOMA-R 法）に着目し、脂質代謝、脂質過酸化との関連において検討をおこなう。遊離脂肪酸については、FFQg による栄養摂取状況調査をおこない、摂取エネルギー量、脂質摂取量に加えて遊離脂肪酸量を推定する。

【ライフスタイルの変化、特に運動による脂肪肝の改善】

肥満に伴う非アルコール性脂肪肝の治療法としては減量を基本とし、そのうえに second hit を減少する目的で VitE、チアゾリジン誘導体などの薬物療法が試みられている。今回は、食生活ばかりでなく、運動習慣に踏み込んだ調査およびそれにもとづいた指導をおこない、それらの持続によって肝機能検査の改善、脂肪肝の改善が得られるかを検証する。運動量の評価は Habitual Activity Questionaire（HAQ）によって評価する(Kimm, 2002)。HAQ はスポーツ・レクリエーション活動（自転車、バスケットボール、ウォキンーグなど）、およびスポーツ教室(水泳、ダンス、体操など)の身体活動を含んでいる。それぞれの運動の代謝量（MET: metabolic equivalent）に運動の回数をかけることによって、HAQ をスコア化して評価する。脈拍により最大酸素消費量を予想し、個人個人にあった運動処方にしたがって、健康運動指導士による適切な運動療法を開始する。食事療法は管理栄養士による肥満の食事指導をおこなう。１年以上経過観察した肥満学生を対象に体重減少群と不変群に分類し、減量によって NAFLD が改善するか否かを検討し、各種パラメーターのうち改善を導いた要因の解析をおこなう。

女子学生のやせについては、カウンセリングを通して摂食障害の治療を根気強く続けることはいうまでもない。さらに、食事調査をおこない、栄養学的に不足成分がないかどうかを調べる。動物実験ではメチオニン・コリン欠乏食で脂肪肝が形成されることから、食事中のアミノ酸の摂取状況についても調査する。栄養学的な観点から効率的な栄養の摂取方法を指導し、脂肪肝、肝機能異常の改善が得られるか否かを検証する。

なお、研究の遂行にあたって、臨床研究の内容は茨城大学生命倫理審査委員会にて審議・承認されている。

４．研究成果

平成 19 年度に茨城大学において定期検診を受けた大学生 7073 名（男 4436 名、女 2637 名、平均年齢 21.4±1.2 歳）の BMI、および体脂肪率を測定し、男女別・学年別に肥満およびやせの割合を調査し、それぞれの割合を比較検討した。アンケートにより、食事内容、運動習慣、飲酒量を調査した。体脂肪率が男子で 30%以上、女子で 35%以上の肥満の学

生のうち、承諾の得られた 61 名（男 22 人、女 39 人）を対象に腹部超音波検査により脂肪肝の判定をおこない、青年期における脂肪肝の出現頻度を調べた。脂肪肝の診断は腹部超音波検査によりおこない、エコー減衰率、エコー輝度、肝静脈像の抽出度、肝腎コントラスト比の項目を 0,1,2 にスコア化し、合計点数が 0:正常、1～3 軽度、4 以上:中等度に分類した。男子学生 21 名のうち正常 1 名、軽度 6 名、中等度 14 名であり、肥満男子学生の 68%が中等度の脂肪肝を呈した。一方、女子学生 38 名のうち正常 26 名、軽度 8 名、中等度 4 名であり、肥満女子学生の 12.5%のみ中等度の脂肪肝を呈した。内臓脂肪の蓄積（腹囲が男性が 85cm 以上、女性が 90cm 以上）をメタボリック症候群予備群とすると、男子学生は全員が予備軍に該当し、そのうち 14 名が中等度の脂肪肝を呈した。女子学生では 38 名中 4 名が予備軍に該当し、そのうち 3 名が中等度以上の脂肪肝を呈した。

平成 20 年度も、前年度に引きつづき茨城大学において定期検診を受けた大学生 6977 名（男 4389 名、女 2588 名、平均年齢 21.4 ±1.2 歳）の BMI、および体脂肪率を測定し、男女別・学年別に肥満およびやせの割合を調査し、それぞれの割合を比較検討した。承諾の得られた 57 名（男 25 人、女 32 人）を対象に腹部超音波検査により脂肪肝の判定をおこない、青年期における脂肪肝の出現頻度を調べた。同時に食物摂取状況調査をおこない、栄養ソフトにより、エネルギー、脂質、食物繊維摂取量などを算定した。肥満男子学生の 36%が中等度の脂肪肝を呈した。一方、肥満女子学生のうち 18.8%が中等度の脂肪肝を呈した。体型については、女子学生は男子学生と比較して正反対の傾向をあらわしている。女子学生は BMI<18.5 の痩せ群が 18.5%を占め、その割合は学年が進むにつれて増加している。極端なダイエットは「拒食症」に進む危険を有するのみでなく、身体的にも月経異常、骨粗鬆症などに加えて脂肪性肝炎（NASH）を引き起こす危険性があり、肥満に伴う脂肪肝とは異なる対策をおこなうことが必要であると考えられる。

次に、1 年次から 4 年次まで毎年受診した学生において、1 年次の身長と体重によって BMI 肥満群・標準群・やせ群に分類して 4 年間を縦断的に解析した。男子学生と女子学生の BMI 肥満群の収縮期血圧と拡張期血圧はともに、標準群及びやせ群に比較して統計学的に有意に高かった（P<0.05）。男子学生の BMI 標準群の拡張期血圧とやせ群の収縮期血圧は、1 年次から 4 年次に上がるにつれて BMI 値の漸増を伴って上昇傾向を示した。この成績については、Campus Health に掲載した。

平成 20 年度にはヨーロッパ消化器病学会（平成 20 年 10 月、ウィーン）に参加し、欧州における非アルコール性脂肪性肝炎の研究動向について情報収集をおこなった。臨床疫学的に 25 年間の観察で NAFLD の死亡率が一般人と比較して 46%増加すること、診断面では〔11C〕コリンダイナミック PET が有用であること、治療面では、ヴィスファティンが有望であること、などの有益な情報が得られた。

NAFLD に関する研究には、生活習慣病に罹患する中高年を対象としたものが多く、本研究のごとく大学生を対象とした研究はほとんどみられない。今回の研究で、大学生における NAFLD および NASH の発生頻度がどのくらいかを調査したところ、NAFLD は男子学生に多くみられるという特徴が明らかとなった。次に、青年期の脂肪肝とメタボリック症候群との関連を調査したところ、男子学生の NAFLD はメタボリック症候群予備軍に該当するという特徴が明らかとなり、NASH はメタボリック症候群の肝臓における表現型とみなされる可能性が示唆された。実際、NASH の発症メカニズム、背景因子はメタボリック症候群と驚くほど類似している。従来「脂肪肝は進行する病気ではない」と考えられ、脂肪肝と指摘されても放置されることが多かった。ところが、脂肪肝から肝硬変さらには肝がんにまで進行する非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）の存在が明らかになり、その病因、診断、治療などの研究に今回の研究が貢献できるのではないかと考えられる。今回の研究成果をもとに、食事・運動・嗜好などの生活習慣の指導をおこなうことにより、どのような健康指導が NAFLD および NASH に有効であるかを検証する。同時に大学生の NAFLD および NASH の予後を前向きに調査して予後の判定を試みることを今後、検討する予定である。

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　5　件）

1. 安藤麻優子、竹下誠一郎、松坂　晃、宮川八平。大学生の 1 年次から 4 年次までの血圧の推移について。Campus health, 46(2)：131-136, 2009, 査読あり

2. 伊部陽子、深谷美架、堀口祐子、内田千代子、宮川八平。大学生における食生活状況の実態と集団栄養教育の効果。Campus health, 45(2)：129-134, 2008, 査読あり

3. 宮川八平、内田千代子、堀口祐子、綿引久美子、深谷美架、三橋典代、初見恵子。茨城大学における麻疹対策　－マニュアルの有用性について－　Campus health, 45(2)：183-190, 2008, 査読あり

4.宮川八平、西川陽子。消化器炎症性疾患と栄養･機能性食品。機能性食品と薬理栄養、4(6)：391-397, 2008, 査読なし
5.宮川八平。麻疹対策マニュアルの有用性。第 46 回全国大学保健管理協会　関東甲信越地方部会報告書, 52-57, 2008, 査読なし

〔学会発表〕（計　1　件）
1.宮川八平。麻疹対策マニュアルの有用性。第 46 回全国大学保健管理協会　関東甲信越地方部会研究集会、独協大学、2008 年 8 月 1 日。

〔図書〕（計　2　件）
1.宮川八平。「健康診断」「生活習慣病」「メタボリック症候群」「飲酒と健康」、健康スポーツの科学（改訂版）、茨城大学　健康スポーツ教育専門部会編、大修館書店、2009　（分担執筆）
2.宮川八平、ほか。栄養・食料学用語辞典、日本栄養食料学会編、建帛社、2007　（分担執筆）

６．研究組織
(1)研究代表者
宮川八平（MIYAKAWA HAPPEI）
茨城大学・保健管理センター・教授
研究者番号:20219728

(2)研究分担者
内田千代子(UCHIDA CHIYOKO)
茨城大学・保健管理センター・准教授
研究者番号:80312776

竹下誠一郎(TAKESHITA SEIICHIRO)
茨城大学・教育学部・教授
研究者番号:50369542