

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03886

研究課題名(和文) 非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLDの実態と自然史の解明に関する複合疫学研究

研究課題名(英文) Comprehensive epidemiological study on the actual condition and natural history of non-alcoholic fatty liver disease

研究代表者

田中 純子 (Tanaka, Junko)

広島大学・医系科学研究科(医)・教授

研究者番号：70155266

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大規模健診データ(2008-2019年)を基に、飲酒量情報および健診エコー受診情報を有する75,670人のデータベースを構築し、NAFLDの疫学的実態把握およびその自然史の解明を試みた。その結果、脂肪肝の有病率・罹患率は飲酒量区別に有意差がないこと、肝線維化指標のひとつであるFIB4-indexの一般集団における分布には年齢因子の影響が大きいこと、Markovモデルを用いた肝病態推移予測により、40歳正常肝を起点とした70歳時点脂肪肝累積罹患率は男女とも約3割、NASH累積罹患率は1%程度と予測された。将来の疾病負荷低減のために中高年の生活習慣改善が急務と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、大規模一般集団のデータ解析により、飲酒は脂肪肝有病・罹患頻度に有意に関連せず、肥満が最も影響が大きい独立した因子であることを示した。近年飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として提唱されているMetabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD)はより実態に合っていると考えられた。また、FIB4-indexは簡便性という利点はあるものの、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性を指摘した。数理疫学モデルにより、一般集団における脂肪性肝疾患の病態推移予測を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to understand the epidemiology and natural history of NAFLD by analyzing a database of 75,670 individuals with data on alcohol consumption and ultrasonography results from a large-scale health screening data (2008-2019). The results revealed the following findings: 1) There were no significant differences in the prevalence and incidence of fatty liver among different categories of alcohol consumption. 2) The distribution of a scoring system for liver fibrosis, FIB4-index, in the general population was greatly influenced by age factors. 3) By utilizing a Markov model to predict the progression of liver diseases, it was estimated that the cumulative incidence of fatty liver by the age of 70, starting from a normal liver at the age of 40, was approximately 30% for both men and women, while the cumulative incidence of NASH was around 1%. Therefore, it was considered imperative to improve lifestyle habits among middle-aged individuals to reduce future disease burden.

研究分野：疫学、疾病制御、肝炎ウイルスの疫学

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD NASH 大規模コホート研究 自然史 数理疫学的モデル

1. 研究開始当初の背景

非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加し、世界的な公衆衛生上の問題となっているが、NAFLD の疫学的実態およびその自然史については未だ解明されておらず、効果的な疾病対策の構築が世界的に遅れている。効果の高い HCV 抗ウイルス剤の開発普及に伴い、非ウイルス性慢性肝疾患を背景とした肝がんが増加傾向にあり、メタボリック症候群や肥満による NAFLD の増加がその原因のひとつとも考えられている。NAFLD の疫学的側面についての解明は急務である。また、“非アルコール性”の定義について、人種・文化的背景を加味しアルコール摂取量(g)の閾値を再評価する議論が起こっておりエビデンスの蓄積が急務である。

2. 研究の目的

本研究では、われわれが、これまで行ってきた大規模コホート研究・血清疫学研究および数理疫学的モデル開発の分析基盤と経験を活かし、文化背景の異なる 2 カ所 (東北・中国地方) の大規模健診データを解析し、NAFLD の実態、アルコール摂取量の実態、FIB4-index の有用性評価、および脂肪肝診断例の肝病態推移・自然史解明を目指し、次の 3 つの課題を計画した。

- (1) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の実態把握
- (2) 一般集団における FIB4-index の分布と肝線維化指標としての有用性評価
- (3) 数理疫学的モデル (マルコフモデル) による脂肪性肝疾患の肝病態予測推移

3. 研究の方法

本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認を取得し、実施した (E-1082 号)。

本研究では、健診受診者 (広島県健診機関 A : 2013-2018 年、岩手県健診機関 B : 2008-2019 年の全健診受診者、合計 856,296 人分) の匿名化された大規模健診データを基に、飲酒量情報および健診エコー受診情報を有する 75,670 人のデータベースを構築した。

- (1) 同データベース (N=75,670) をもとに、脂肪肝有病率を性年代別・飲酒量別 (非飲酒・中量飲酒・多量飲酒) 算出した。
脂肪肝罹患率については、健診エコーを 2 回以上受け、かつ初回の健診エコー時の診断が脂肪肝ではなかった 31,062 人を対象とし、人年法を用いて性年代別・飲酒量別に算出した。
- (2) 非侵襲的に線維化進行例を拾い上げる有用なスコアリング方法として、Fibrosis-4 (FIB-4) index などの利用が推奨されている。FIB4-index は、AST、ALT、血小板、年齢を用いた指標であり、NAFLD/ NASH 患者の肝線維化評価において FIB4-index 1.3 未満は低リスク、2.67 以上は高リスクと判定される。データベース (N=75,670) から、FIB4-index 算出可能な 75,666 人を抽出し、FIB4-index 値における年代別割合を算出した。また非飲酒者 65,190 人の脂肪肝有無別に、FIB4-index の分布を年代別に算出した。
- (3) Marcov モデルを用いた肝病態推移予測については、2 回以上健診エコー検査を受けたことがある非飲酒者 38,456 人 (Data ユニット数 222,825) を解析対象とした。健診エコー所見と Age-specific FIB4-index の組み合わせにより、年度ごとに肝病態を『正常肝』『脂肪肝』『線維化を伴わない NASH』『線維化を伴う NASH/肝硬変』に分類し、性・年代別肝病態 1 年推移確率を算出、Marcov モデルを用いて肝病態推移を予測した。

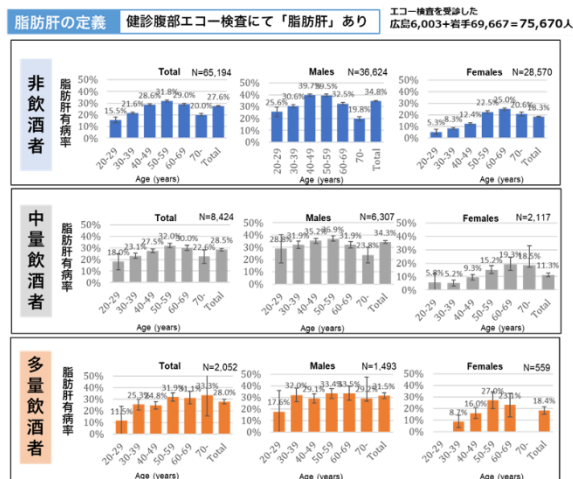
4. 研究成果

- (1) 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の実態把握

① 脂肪肝有病率

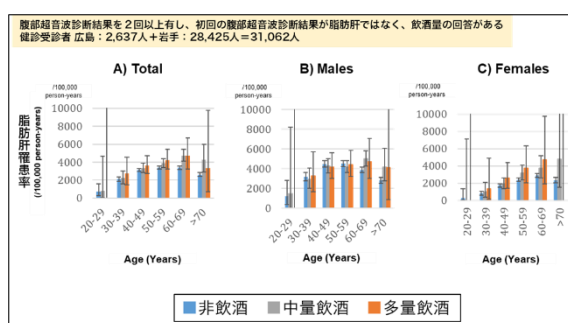
健診エコーを受診全体者の 27.7% (20,994/75,670, 95%CI ; 27.4-28.1) に脂肪肝が認められた。そのうち 85.8% が非飲酒者であるため、健診エコー受診者全体 75,670 人からみると、23.7% (17,969 人) が NAFLD と考えられた。非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別脂肪肝有病率はそれぞれ、27.6% (17,969/65,194, 95%CI ; 27.2-27.9)、28.5% (2,401/8,424, 95%CI ; 27.5-29.5)、28.0% (574/2,052, 95%CI ; 26.0-29.9) であり、飲酒量区分別に脂肪肝有病率の違いは認められなかった (p=0.1844)。脂肪肝有病リスク因子に関する多変量解析の結果、有意であった項

目は、年齢 40-50 代 (vs 40 歳未満、Adjusted odds ratio, AOR 1.5、95%CI 1.4-1.6、 $p < 0.0001$)、年齢 60 歳以上 (vs 40 歳未満、AOR 1.2、95%CI 1.1-1.2、 $p < 0.0001$)、男性 (AOR 2.0、95%CI 1.9-2.0、 $p < 0.0001$)、中量飲酒 (vs 非飲酒、AOR 0.8、95%CI 0.8-0.9、 $p < 0.0001$)、糖尿病 (AOR 2.5、95%CI 2.3-2.7、 $p < 0.0001$)、BMI25 以上 (vs BMI18.5-24.9、AOR 6.3、95%CI 6.5-7.0、 $p < 0.0001$)、BMI18.5 未満 (BMI18.5-24.9、AOR 0.1、95%CI 0.0-0.1、 $p < 0.0001$) であった。非飲酒と多量飲酒では脂肪肝有病に有意差を認めなかった ($p = 0.1614$)。



② 脂肪肝罹患率

脂肪肝罹患率を人年法によって求めた。調査対象期間中 (2008-2019) 健診エコーを 2 回以上受検し、かつ初回診断が脂肪肝ではない 31,062 人を対象とした。平均観察期間は 6 年 (SD 3.0, Min-Max, 1-11 年) であり、総観察人年は 177,371 人年であった。期間中、脂肪肝新規発生は 5,628 人であったことから、罹患率は 3,173/10 万人年 (95%CI: 3,091-3,257) となった。

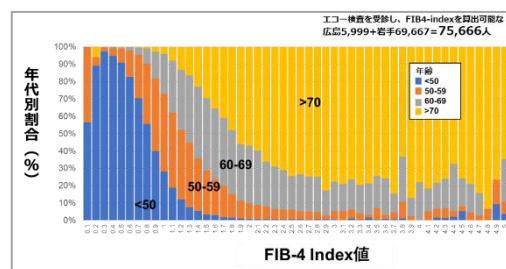


非飲酒者 (N=26,809) では脂肪肝罹患率は 3,084/10 万人年 (95%CI: 2,997-3,172)、中量飲酒者 (N=3,466) では 3,754/10 万人年 (95%CI: 3,481-4,042)、多量飲酒者 (N=787) では 3,861/10 万人年 (95%CI: 3,295-4,497) であった。脂肪肝罹患リスク因子に関する多変量解析の結果、有意であった項目は、年齢 40-50 代 (vs 40 歳未満、AOR 1.3、95%CI 1.2-1.4、 $p < 0.0001$)、男性 (AOR 1.5、95%CI 1.4-1.6、 $p < 0.0001$)、糖尿病 (AOR 1.5、95%CI 1.3-1.7、 $p < 0.0001$)、BMI25 以上 (vs BMI18.5-24.9、AOR 2.4、95%CI 2.3-2.6、 $p < 0.0001$)、BMI18.5 未満 (vs BMI18.5-24.9、AOR 0.2、95%CI 0.2-0.3、 $p < 0.0001$) であった。飲酒状況と脂肪肝罹患には有意な関連を認めなかった。

以上より、健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD) はより実態に合っていると考えられた。

(2) 一般集団における FIB4-index の分布と肝線維化指標としての有用性評価

健診エコー受診者 75,666 人の FIB4-index 平均値±SD は 1.20±0.63 であった。年代別にみると、FIB4-index は高齢群ほど高値に分布し、50 歳未満では 0.82±0.31、50 代では 1.23±0.44、60 代では 1.60±0.75、70 歳以上では 2.10±0.75 であった。60 代では 3.8%、70 代では 16.4% が、肝線維化高リスクとされる FIB4-index 2.67 以上に該当した。高齢であるほど FIB4-index ≥ 2.67 の割合は有意に高かった (Cochran-Armitage Test、 $p < 0.0001$)。

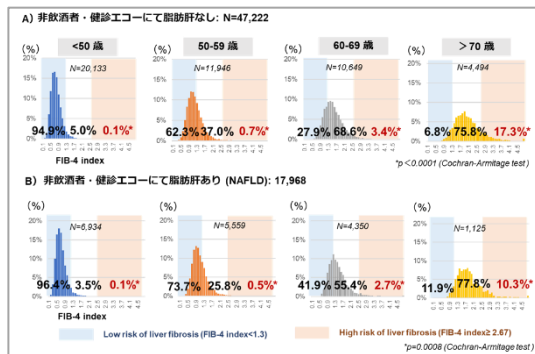


FIB-4 index 各値における年代別割合をみると、FIB4-index 高値はほぼ高齢者が占めており、FIB4-index ≥ 2.67 では 7 割以上は 70 代以上の高齢者であった。

一方、FIB4-index の平均値は、非飲酒者・脂肪肝あり (=NAFLD) 集団 (N=17,968) では、1.12 ± 0.58 であり、非飲酒者・脂肪肝なし集団 (N=47,222) における同値 1.23

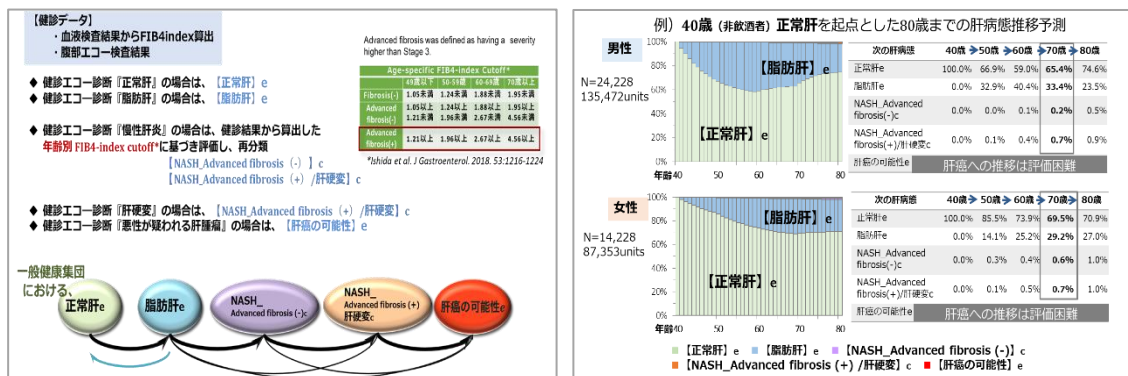
± 0.63 よりもむしろ低値に分布していた (p<0.0001, Wilcoxon test)。その理由として、AST/ALT 分布が影響している可能性が示唆された。すなわち、脂肪肝患者では AST<ALT となるが、健常者では AST>ALT となるため、FIB4-index が高値に分布する傾向がみられた。

以上より、FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。



(3) 数理疫学的モデル (マルコフモデル) による脂肪性肝疾患の肝病態予測推移

2 回以上健診エコー検査を受けたことがある非飲酒者 38,456 人 (Data ユニット数 222,825) を解析対象とした。健診時エコー所見と Age-specific FIB4-index の組み合わせにより、年度ごとに肝病態を『正常肝』『脂肪肝』『線維化を伴わない NASH』『線維化を伴う NASH/肝硬変』に分類し、性・年代別肝病態 1 年推移確率を算出、Markov モデルを用いて肝病態推移を予測した。その結果、男性 (40 歳・非飲酒・正常肝) を起点とした、70 歳時点の脂肪肝累積罹患率は 33.4%、線維化を伴わない NASH 累積罹患率は 0.2%、線維化を伴う NASH/肝硬変累積罹患率は 0.7% となった。女性の場合、同割合は 29.2%、0.6%、0.7% であった。健診コホートデータの限界として、要精検となった肝疾患症例が脱落するため、肝がんへの推移は評価困難であった。



以上より、日本の一般集団においては、40 歳時点では肝臓が正常であっても、70 歳時点では男女とも約 3 割は脂肪肝に罹患しており、1%程度が NASH に罹患していると予測された。将来の疾病負荷低減のために中高年の生活習慣改善が急務と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Aya Sugiyama, Akemi Kurisu, Serge Ouoba, Bunthen E 1, Ko Ko, Anvarjon Rakhimov, Md Razeen Ashraf Hussain, Tomoyuki Akita, Takayuki Harakawa, Toru Sako, Makoto Koshiyama, Junko Tanaka	4. 巻 41
2. 論文標題 Relationship between drinking frequency and fatty liver prevalence or incidence in Japanese undergoing health checkup in 2008-2019	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2914-2923
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/liv.15055.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Aya Sugiyama, Akemi Kurisu, Tomoyuki Akita, Junko Tanaka	4. 巻 42
2. 論文標題 Authors' response to 'Prevalence and Incidence of Fatty Liver for People Who Took Part in A Health Checkup in 2008-2019 in Japan'	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 1478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/liv.15248.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Aya SUGIYAMA, Akemi KURISU, Bunthen E, Serge OUOBA, Ko KO, Anvarjon RAKHIMOV, Tomoyuki AKITA, Takayuki HARA KAWA, Toru SAKO, Makoto KOSHIYAMA, Takashi KUMADA, Junko Tanaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Distribution of FIB-4 index in the general population -Analysis of 75,666 residents who underwent health checkups-	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 241
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12876-022-02290-1.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 杉山 文、栗栖 あけみ、田中 純子.	4. 巻 135
2. 論文標題 健診受診者集団におけるNAFLD の疫学.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 月刊糖尿病	6. 最初と最後の頁 6-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Junko TANAKA
2. 発表標題 Epidemiology of NAFLD in Japan: A nationwide Population-Based Study
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease The Liver Meeting 2021 (AASLD) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aya Sugiyama, Yuko Nagaoki, Megumi Mino, Hiroomi Kodama, Kanon Abe, Hirohito Imada, Serge OUOBA, Bunthen E, Ko Ko, Tomoyuki Akita, Toru Sako, Kazuaki Chayama, Junko Tanaka
2. 発表標題 Prevalence of fatty liver and advanced fibrosis by using ultrasonography and FibroScan in a random sample of general population
3. 学会等名 American Association for the Study of Liver Disease The Liver Meeting 2021 (AASLD) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aya SUGIYAMA, Akemi KURISU, Serge OUOBA, Bunthen E, Ko KO, Anvarjon RAKHIMOV, Md Razeen Ashraf HUSSAIN, Tomoyuki AKITA, Takayuki HARAOKAWA, Toru SAKO, Makoto KOSHIYAMA, Junko TANAKA
2. 発表標題 The relationship between the frequency of drinking and incidence of fatty liver in Japanese cohort undergoing health checkups during the period 2008-2019
3. 学会等名 European Association for the Study of the Liver (EASL) Digital NAFLD Summit 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山文、栗栖あけみ、田中純子
2. 発表標題 飲酒量別にみた脂肪肝の疫学的実態把握-大規模住民健診を用いた検討-
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山文、栗栖あけみ、田中純子
2. 発表標題 健診エコー受診者集団におけるFIB-4 indexの分布
3. 学会等名 第44回日本肝臓学会西部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中純子、杉山文、栗栖あけみ
2. 発表標題 一般集団におけるFIB4index分布とNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の疫学的実態および自然史の解明
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（シンポジウム）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山文、栗栖あけみ、秋田智之、腰山誠、原川貴之、佐古通、田中純子
2. 発表標題 Population-basedビッグデータ解析によるNAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の疫学的実態
3. 学会等名 第56回日本肝臓学会総会（一般演題）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	杉山 文 (Sugiyama Aya) (50778280)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	秋田 智之 (Akita Tomoyuki) (80609925)	広島大学・医系科学研究科(医)・講師 (15401)	
研究分担者	大久 真幸 (Ohisa Masayuki) (20727250)	広島大学・医系科学研究科(医)・助教 (15401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関