

# 恒任 章 論文内容の要旨

主 論 文

Fatty liver incidence and predictive variables  
脂肪肝の発生頻度と予測因子

恒任 章 飛田あゆみ 世羅至子 今泉美彩 市丸晋一郎  
中島栄二 瀬戸信二 前村浩二 赤星正純

Hypertension Research in press

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：前村浩二教授)

## 緒 言

脂肪肝は冠動脈疾患の予測因子である。非アルコール性脂肪肝は肥満、高血圧、脂質異常症、耐糖能障害などの冠危険因子と関連しており、内臓脂肪蓄積やメタボリックシンドロームの代理マーカーであることが知られている。非アルコール性脂肪肝は、冠動脈の有意狭窄病変との相関や、冠動脈の脂質核粥腫(Lipid core plaque)との相関も報告されており、非アルコール性脂肪肝がメタボリックシンドロームよりも強い心血管疾患の予測因子であったとの報告もある。

肥満者および非肥満者を対象とした研究においても、非アルコール性脂肪肝の重要性が示唆されている。肥満小児を対象とした研究において、非アルコール性脂肪肝がある小児は無い小児よりも、空腹時血糖、インスリン血中濃度、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、収縮期血圧および拡張期血圧が有意に高く、HDL コレステロールが低く、追跡期間にメタボリックシンドロームになる危険率が約 5 倍高かったと報告されている。非肥満者の成人を対象とした研究においても、非アルコール性脂肪肝のある群は無い群よりも、高血圧、高中性脂肪血症、高コレステロール血症、糖尿病の発症が有意に高かったと報告されている。

このように非アルコール性脂肪肝の有無に基づき様々な研究がなされている一方、脂肪肝そのものの新規発生率およびその予測因子について、長期縦断的に研究された報告は少ない。

## 対象と方法

対象は 1990 年 11 月から 1992 年 10 月までの基礎調査期間において、腹部超音波検査で脂肪肝の無かった長崎原爆被爆者 1635 人(男性 606 人、女性 1029 人、平均年齢  $63.1 \pm 8.9$  歳)。

対象者を 2 年毎に、基礎調査期間と同項目の健康調査を行い、2007 年 12 月まで追跡した。平均追跡期間は  $11.6 \pm 4.6$  年。

脂肪肝発生の予測因子として、年齢、性、喫煙、飲酒習慣、肥満の有無、収縮期および拡張期血圧、総コレステロール値、HDL コレステロール値、中性脂肪値、耐糖能障害の有無についてCox 比例ハザードモデルを用いて検討した。

また有意な予測因子と判明したものについて、Wilcoxon 順位和検定を用いて縦断的検討を行った。

## 結 果

追跡期間中に新たに脂肪肝と診断されたのは323人(男性124人、女性199人)で、発生率は19.9/1000人年(男性22.3、女性18.6)であり、発生のピークは50歳代であった。

年齢、性、喫煙および飲酒習慣を補正した解析では、肥満(相対危険度[RR], 2.93; 95%信頼区間[CI], 2.33 - 3.69;  $p < 0.001$ )、低HDL コレステロール血症(RR, 1.87; 95%CI, 1.42 - 2.47;  $p < 0.001$ )、高中性脂肪血症(RR, 2.49; 95%CI, 1.96 - 3.15;  $p < 0.001$ )、耐糖能障害(RR, 1.51; 95%CI, 1.09 - 2.10;  $p = 0.013$ )、高血圧(RR, 1.63; 95%CI, 1.30 - 2.04;  $p < 0.001$ )が脂肪肝発生の予測因子であった。

全ての項目を含めた多変量解析では、肥満(RR, 2.55; 95%CI, 1.93 - 3.38;  $p < 0.001$ )、高中性脂肪血症(RR, 1.92; 95%CI, 1.41 - 2.62;  $p < 0.001$ )、高血圧(RR, 1.31; 95%CI, 1.01 - 1.71;  $p = 0.046$ )が予測因子であった。

縦断的検討では、脂肪肝発生病例ではbody-mass index(BMI)と中性脂肪が、脂肪肝が発生するまで有意に増加していたが、収縮期血圧と拡張期血圧には同様の変化は認めなかった。

## 考 察

本研究の脂肪肝発生率は、2007年にイタリアのBedogniらが報告した18.5/1000人年に近い。彼らは飲酒量が最も強い予測因子であったと報告したが、コレステロールや中性脂肪、血圧等は検討されていない。2005年に本邦のHamaguchiらは、3147人の非飲酒者を1.13±0.35年追跡し、脂肪肝の発生率は10%(308人、概算で86.6/1000人年)と報告した。彼らの対象は平均年齢が男性48.1歳、女性46.6歳で、本研究より若い。本研究の発生のピークは50歳代であったが、より若い世代を対象にすれば、発生のピークはより若い可能性がある。

本研究の限界は、飲酒量(摂取エタノール量)を検討できていないこと、腹部周囲径がなくメタボリックシンドロームを検討できていないこと、また対象が被爆者であり一般人口ではないことである。

本研究の結果から脂肪肝発生の予測因子は、肥満、高中性脂肪血症および高血圧と考えられたが、縦断的検討において、BMIと中性脂肪は脂肪肝発生に向かって増加していたのに対し、血圧にはその傾向が認められなかった。このことから、肥満と高中性脂肪血症が、脂肪肝の発生に関係しているものと考えられた。