

非肥満・非アルコール性脂肪性肝疾患患者の臨床経過

～肥満・非アルコール性脂肪性肝疾患患者との比較～

大曲 勝久¹⁾・加藤 滋子¹⁾・貞包由紀子²⁾・佐藤 美貴²⁾・浜崎みづほ²⁾・
長岡 清子³⁾・森川 俊一³⁾・長部 雅之³⁾・瀬良 敬祐³⁾

Clinical features of patients with non-overweight, non-alcoholic fatty liver disease

Katsuhisa OMAGARI¹⁾, Shigeko KATO¹⁾, Yukiko SADAKANE²⁾, Miki SATO²⁾,
Mizuho HAMASAKI²⁾, Seiko NAGAOKA³⁾, Shun-ichi MORIKAWA³⁾,
Masayuki OSABE³⁾, Keisuke SERA³⁾

要 旨

非肥満者 (BMI 25kg/m²未満) の非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease, 以下、NAFLD) 患者61名における約7年間の経過 (2000年～2007年度) を、肥満者 (BMI 25kg/m²以上) のNAFLD患者85名と比較検討した。2000年における体脂肪率は男女ともに非肥満者が有意に低く (p<0.001) 臨床検査値では、非肥満者において収縮期血圧および拡張期血圧が有意に低かった (p=0.004およびp=0.002)。性別や年齢、血清AST、ALT、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、空腹時血糖には差はなかった。Body mass index や体脂肪率の経過は肥満者NAFLD患者のそれらと差は認められなかったが、収縮期および拡張期血圧の低下は非肥満者NAFLD患者で有意に小さかった (p=0.014およびp=0.004)。しかし、血圧はいったん発症したNAFLDの経過に影響を与える因子ではなかった。約7年後に脂肪肝が消失した群は、脂肪肝が継続していた群に比べて空腹時血糖の低下がみられた (p=0.001)。非肥満者におけるNAFLD発症の要因とその経過および予後は十分解明されておらず、今後、栄養素摂取量の解析を含めて、詳細に検討すべきと考えられた。

キーワード：脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝疾患、肥満、血圧、臨床経過

Abstract

The clinical features including fatty liver diagnosed by ultrasonography of 61 patients with non-overweight non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) between 2000 and 2007-2008 (i.e., from April 2007 to March 2008) were compared with those of 85 patients with obese NAFLD. The percentage body fat, systolic and diastolic blood pressure were significantly lower in patients with non-overweight NAFLD than those with obese NAFLD (p<0.001, p=0.004, and p=0.002, respectively). There were no significant differences in sex ratio, age, serum aminotransferases, total cholesterol, triglyceride, uric acid, and fasting blood glucose between the two groups. There were also no significant differences in changes (between 2000 and 2007-2008) in body mass index and percentage body fat, but decreases in systolic and diastolic blood pressure were significantly smaller in patients with non-overweight NAFLD than those with obese NAFLD (p=0.014 and p=0.004, respectively). Decrease in fasting blood glucose was more common in patients whose fatty liver regressed in

1) 長崎県立大学シーボルト校 看護栄養学部 栄養健康学科
2) 県立長崎シーボルト大学 看護栄養学部 栄養健康学科 7期生
3) 三菱重工業株式会社 長崎造船所病院

2007-2008 than in those who had fatty liver in 2007-2008 ($p=0.001$), but decreases in systolic and diastolic blood pressure was not. Assessment of daily dietary intake would be needed for the investigation of etiology, clinical course, and prognosis in patients with non-overweight NAFLD.

Keywords: fatty liver, nonalcoholic fatty liver disease, obesity, blood pressure, clinical course

1. 緒 言

脂肪肝とは、肝細胞に脂肪（おもに中性脂肪）が過剰に蓄積した状態をいう。生化学的には肝湿重量の5%以上脂質を含有する場合を指し（正常では2～5%）、組織学的には5%以上（20個に1個）の肝細胞が脂肪を含んでいるものとされている¹⁾。脂肪肝の原因は多岐にわたっており、過栄養性、アルコール性、糖尿病性、Kwashiorkorや吸収不良症候群、小腸バイパス術後などによる栄養障害性、Cushing症候群や甲状腺機能低下症などによる内分泌性、副腎皮質ステロイド投与や高カロリー輸液時などによる医原性、Reye症候群、急性妊娠脂肪肝、テトラサイクリンによる薬物性、四塩化炭素や黄リンなどによる中毒性などが知られている²⁾。

非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease, 以下、NAFLD）は、非飲酒者でありながら肝組織所見はアルコール性肝障害に類似した疾患概念であり、予後良好な単純性脂肪肝と、肝に線維化を生じ肝硬変や肝癌に進展する予後不良な非アルコール性脂肪性肝炎（non-alcoholic steatohepatitis, 以下、NASH）に分類される³⁻⁵⁾。NAFLDは、現在ではメタボリックシンドロームの肝病変として位置づけられており、日本においても健診者に対する検討などにより、肥満や生活習慣病とともにその頻度は増加してきている⁶⁻⁹⁾。したがって、肥満の指標としてのbody mass index（以下、BMI）と脂肪肝の発症頻度には密接な関連が認められる⁸⁾。

以前、筆者らは2000年1月から12月（以下、2000年）までに三菱重工業株式会社長崎造船所病院（以下、三菱病院）の人間ドックを受診した3432名において、腹部超音波検査により診断された脂肪肝の頻度は21.8%（747名）であったと報告した¹⁰⁾。そのうち6.6%（227名）は飲酒者（週に5合以上）かつ肥満者（BMI $\geq 25\text{kg}/\text{m}^2$ ）であり、5.9%（201名）は飲酒者かつ非肥満者（BMI $< 25\text{kg}/\text{m}^2$ ）、5.2%

（178名）は肥満者かつ非飲酒者（週に5合未満）であった。さらに多変量解析により検討すると、脂肪肝を予測するにはBMIが最も有用な独立因子であった。しかしながら、4.1%（141名）は飲酒者でも肥満者でもなく、これら非飲酒・非肥満者の脂肪肝患者を予測する最も有用な独立因子は体脂肪率であることが判明した。すなわち、脂肪肝の原因となり得る肥満の判定は、BMIだけでなく体脂肪率とりわけ内臓脂肪で行うべきであることが明らかとなった¹⁰⁾。

次に筆者らは、約7年後に同病院を再び受診した1578名を対象に、その間の脂肪肝の経過を調査検討した。その結果、13.8%（217名）が脂肪肝を新たに発症し、4.7%（74名）は脂肪肝が軽快していた。多変量解析により検討すると、今回もBMIや体脂肪率の変化が脂肪肝の発症および軽快に密接に関係していた¹¹⁾。しかしながら、飲酒者でも肥満者でもなかった脂肪肝患者の経過は未だ不明であり、その治療計画を策定する上でも興味を持たれる¹²⁾。そこで今回は、2000年の時点で非飲酒・非肥満者であった脂肪肝患者（非肥満者のNAFLD患者）のその後の経過を、肥満者のNAFLD患者と比較し検討した。

2. 対象と方法

(1) 対象者

2000年1月から12月に三菱病院の人間ドックを受診し、腹部超音波検査により脂肪肝と診断された非飲酒者（週に5合以下の飲酒者）319名のうち、2007年4月から2008年3月（以下、2007年度）に同病院を再び受診した146名を対象とした。ただし、肝炎ウイルス感染による肝脂肪化の影響を除くため、いずれかの時点でHBs抗原あるいはHCV抗体が陽性を示した者はあらかじめ対象から除外した。

(2) 方法

上記対象者において、三菱病院で2000年および2007年度に測定あるいは取得された臨床データのうち、受診年月、性別、年齢、身長、BMI、体脂肪率、収縮期血圧、拡張期血圧、血清AST、ALT、 γ -GTP、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、空腹時血糖、超音波検査での脂肪肝の有無を集計・解析した。これらの検査および測定は、前日夕食後より絶食の上で午前8時から11時の間に実施した。さらに、質問票への記入結果より、飲酒状況、運動習慣、2007年度における高血圧症・脂質異常症・糖尿病に対する治療状況のデータを収集・解析した。なお、BMI、体脂肪率、超音波検査での脂肪肝の有無、飲酒状況、運動習慣については以下のように定義あるいは分類した。

(a) BMI

体重(kg)/身長(m)²より算出し、男女とも25 kg/m²以上を肥満とした。

(b) 体脂肪率

2000年はBody Fat Analyzer TBF 210、2007年度はBody Fat Analyzer TBF 202(いずれもタニタ、東京)を用い、bioelectrical impedance analysis(BIA法)にて測定した。

(c) 超音波検査での脂肪肝の有無

2000年はAloka SSD 2000、2007年度はAloka Pro Sound SSD 4000(いずれもアロカ、東京)を用い、専門の臨床検査技師あるいは消化器内科医が検査を行った。臨床検査技師が検査を行った場合は記録したフィルムにより消化器内科医が最終判定を行った。脂肪肝の判定は、肝実質エコーレベルの上昇(bright liver)と肝腎コントラスト(liver-kidney contrast)により行い、肝内脈管の不明瞭化(vascular blurring)と深部エコーの減衰(deep attenuation)の有無は参考所見とした。

(d) 飲酒状況

2000年と2007年度の質問票の様式が異なるため、2000年において週に5合未満かつ2007年度において全く飲酒しない者を「非飲酒者」、2000年において週に5合未満かつ2007年度において週に15合未満の飲酒者を「少量飲酒者」とした。

(e) 運動習慣

2007年度の時点で、「日頃運動をしている」(散歩、ジョギング、テニス、ゴルフ、バド

ミントンなど)と記載した者を、「運動習慣あり」と判定した。

また、BMIおよび体脂肪率については、2000年と2007年度の検査値の「変化率」を以下の式を用いて算出した。 $\{(2007年度の検査値 - 2000年の検査値) / 2000年の検査値\} \times 100(\%)$ 。

その他の臨床検査値については、2000年と2007年度の検査値の差を「変化量」として算出した。

(3) 研究における倫理的配慮

本研究は、「ヘルシンキ宣言(世界医師会2000年改定)」の趣旨に則り、厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年7月31日全部改正)を遵守し、収集した患者データは三菱病院において連結不可能匿名化した上で長崎県立大学シーボルト校に提供され解析を行った。さらに、県立長崎シーボルト大学研究倫理委員会および三菱病院倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号76および9)。

(4) 統計学的検討

データは中央値(最小値 - 最大値)で表した。統計学的な有意差の検定は、Mann-WhitneyのU検定、 χ^2 検定あるいはFisherの直接確率を用い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありと判定した。分析はSPSS 16.0J for Windows(SPSS Inc, Chicago, IL, USA)を使用した。

3. 結 果

対象146名のうちわけは男性109名、女性37名で、2000年受診時の年齢の中央値は47歳(35~57歳)であった。男性の年齢の中央値は47歳(35~57歳)、女性は47歳(35~56歳)で、有意差はなかった。2000年と2007年度の受診間隔の中央値は84か月(80~98か月)であった。

(1) 2000年における非肥満者と肥満者NAFLD患者の臨床データの比較(表1)

2000年受診時の非肥満者(BMI < 25 kg/m²)NAFLD患者61名と肥満者(BMI \geq 25 kg/m²)NAFLD患者85名の臨床データを比較した。なお、体脂肪率は性差が認められるため男女別々に判定した。その結果、体脂肪率は男女ともに肥満者が有意に高く($p < 0.001$)、臨床検査値では、肥満者において

表1 2000年における非肥満者と肥満者 NAFLD 患者の臨床データ

項目	非肥満者 NAFLD 患者 (n = 61)	肥満者 NAFLD 患者 (n = 85)	P
性別(男/女)	45/16	64/21	0.835
年齢(歳)	47(35~56)	48(35~57)	0.183
BMI(kg/m ²)	23.7(20.0~24.9)	26.7(25.0~45.1)	<0.001
体脂肪率(%)			
男性	23.0(17.6~30.1)	26.0(18.4~45.6)	<0.001
女性	31.1(26.2~38.9)	37.2(18.4~49.8)	<0.001
収縮期血圧(mmHg)	122(87~156)	129(94~162)	0.004
拡張期血圧(mmHg)	76(57~96)	80(56~107)	0.002
血清AST(IU/L)	20(13~78)	21(12~39)	0.290
血清ALT(IU/L)	30(8~127)	30(8~68)	0.630
血清γ-GTP(IU/L)	28(11~123)	32(10~371)	0.100
血清総コレステロール(mg/dL)	210(142~297)	216(136~302)	0.341
血清トリグリセリド(mg/dL)	131(48~379)	138(40~502)	0.266
血清尿酸(mg/dL)	5.8(3.1~8.5)	5.8(0.7~9.4)	0.972
空腹時血糖(mg/dL)	98(83~125)	97(77~243)	0.910

臨床検査値(連続変数)のデータは、中央値(最小値~最大値)で示した。

収縮期血圧および拡張期血圧が有意に高かった($p = 0.004$ および $p = 0.002$)。性別や年齢、血清AST、ALT、総コレステロール、トリグリセリド、尿酸、空腹時血糖には差はなく、血清γ-GTPは肥満者で高い傾向があったが有意差は認められなかった。

(2) 2000年における非肥満者と肥満者 NAFLD 患者のその後の経過(表2)

2000年に診断された非肥満者と肥満者 NAFLD 患者の2007年度における臨床データを比較すると、2007年度における脂肪肝の有無や飲酒状況、運動習慣に差は認められなかった。2007年度のBMIは2000年に肥満であった者に有意に多かったが、2000年から2007年度にかけてのBMIの変化率には差は認められなかった。同様に、2007年度の体脂肪率は男女とも2000年に肥満であった者に有意に多かったが、2000年から2007年度にかけての体脂肪率の変化率には差は認められなかった。一方、収縮期血圧と拡張期血圧については、2007年度の測定結果は両群に差はみられなかったが、2000年から2007年度にかけての変化(減少)量は2000年に肥満であった者の方が有意に多かった。2007年度において高血圧症に対する治療を受けている者は、2000年に肥満であった者の方が有意に多かった。他の項目には両群に有意な差は認められなかった。

(3) 2000年非肥満者 NAFLD 患者の2007年度における脂肪肝の有無と臨床データ(表3)

2000年に非肥満者 NAFLD 患者であった61名のうち、2007年度に脂肪肝が消失していた者は11名、引き続き脂肪肝と診断された者は50名であった。両群における2007年度における臨床データを比較すると、性別や年齢、飲酒状況、運動習慣に差はみられなかった。引き続き脂肪肝と診断された群では、有意差はないものの2000年のBMIが高かった傾向があった。しかし、2000年から2007年度にかけてのBMIの変化率には差は認められなかった。男性においては、引き続き脂肪肝と診断された群で有意差はないものの2000年の体脂肪率が高かった傾向があった。しかし、2000年から2007年度にかけての体脂肪率の変化率には差は認められなかった。2000年の空腹時血糖には差がなかったが、2000年から2007年度にかけての空腹時血糖の変化(増加)量は引き続き脂肪肝と診断された群で有意に多かった。他の臨床検査値や治療状況は、収縮期血圧や拡張期血圧を含め両群に有意な差は認められなかった。

4. 考 察

NAFLDは肥満と密接に関連しているため、その治療に関しては減量が勧められ、BMIを25kg/m²未満にすることが一つの目安とされる⁷⁾。しかしながら、BMIが25kg/m²未満の、いわゆる非

表2 2000年における非肥満者と肥満者 NAFLD 患者のその後の経過

項目	非肥満者 NAFLD 患者 (n = 61)	肥満者 NAFLD 患者 (n = 85)	P
2000年と2007年度の受診間隔(月)	85(83~98)	84(80~96)	0.111
2007年度の脂肪肝の有無(なし/あり)	11/50	10/75	0.287
飲酒状況(非飲酒者/少量飲酒者)	31/29	42/41	0.949
運動習慣(なし/あり)	51/10	69/15	0.678
2007年度のBMI(kg/m ²)	23.5(19.4~27.0)	27.3(23.2~46.0)	<0.001
BMIの変化率(%)	+1.7(-10.4~+9.1)	+2.2(-14.1~+18.4)	0.132
2007年度の体脂肪率(%)			
男性	22.8(16.0~34.0)	27.7(20.0~42.0)	<0.001
女性	31.4(25.4~37.0)	38.7(28.3~25.4)	<0.001
体脂肪率の変化率(%)			
男性	-1.0(-20.2~+27.7)	+0.9(-23.8~+63.6)	0.431
女性	-3.5(-16.7~+21.5)	+5.1(-25.7~+84.8)	0.089
2007年度の収縮期血圧(mmHg)	124(97~161)	124(92~160)	0.578
収縮期血圧の変化量(mmHg)	+1(-32~+31)	-4(-50~+39)	0.014
2007年度の拡張期血圧(mmHg)	75(57~95)	76(58~93)	0.342
拡張期血圧の変化量(mmHg)	-1(-22~+15)	-6(-29~+21)	0.004
2007年度の血清AST(IU/L)	21(13~51)	24(9~91)	0.105
血清ASTの変化量(IU/L)	+1(-27~+19)	+4(-14~+68)	0.119
2007年度の血清ALT(IU/L)	28(9~96)	34(12~112)	0.061
血清ALTの変化量(IU/L)	±0(-44~+47)	+6(-39~+73)	0.123
2007年度の血清γ-GTP(IU/L)	36(12~200)	39(14~321)	0.261
血清γ-GTPの変化量(IU/L)	+6(-76~+153)	+8(-59~+120)	0.749
2007年度の血清総コレステロール(mg/dL)	214(160~287)	211(150~332)	0.607
血清総コレステロールの変化量(mg/dL)	+6(-47~+87)	+3(-107~+73)	0.226
2007年度の血清トリグリセリド(mg/dL)	130(50~389)	127(47~885)	0.743
血清トリグリセリドの変化量(mg/dL)	+1(-214~+168)	-1(-378~+383)	0.322
2007年度の血清尿酸(mg/dL)	5.9(3.6~12.0)	5.9(0.7~9.3)	0.733
血清尿酸の変化量(mg/dL)	+0.2(-2.0~+4.1)	+0.2(-3.6~+3.3)	0.481
2007年度空腹時血糖(mg/dL)	105(86~175)	106(83~295)	0.372
空腹時血糖の変化量(mg/dL)	+7(-16~+70)	+8(-77~+63)	0.591
2007年度における高血圧症・脂質異常症・糖尿病に対する治療状況			
治療(なし/あり)	42/19	45/40	0.039
高血圧症(なし/あり)	48/13	54/31	0.036
脂質異常症(なし/あり)	56/5	78/7	0.621
糖尿病(なし/あり)	58/3	75/10	0.126

臨床検査値(連続変数)のデータは、中央値(最小値~最大値)で示した。

肥満者のNAFLD患者も少なからず認められており^{8,10)}、このような患者に対する治療は減量だけでなく、食事や運動などの生活習慣の改善が必要となる^{7,13)}。筆者らの以前の検討では、これら非肥満者のNAFLD患者を予測する最も有用な独立因子は体脂肪率であった¹⁰⁾。したがって、非肥満者と肥満者のNAFLD患者の臨床背景の差異やその原因および臨床経過には興味があるところである。安武ら¹²⁾は、非肥満NAFLD患者7名と肥満NAFLD患者32名を比較し、血清ALPおよび空腹時血糖は非肥満者において有意に高値であったと報告している。さらに、栄養素摂取量の比較では、

非肥満者において1日摂取エネルギー、炭水化物、n-6系脂肪酸が有意に少なく、食事性コレステロールが有意に多かった。つまり、非肥満者NAFLD患者は肥満者と比較して炭水化物の摂取量が少なく総エネルギー摂取量が少ないためにBMIは低い、コレステロール摂取量が多くn-6系脂肪酸摂取量が少ないために内臓脂肪の蓄積すなわち脂肪肝を発症している可能性を指摘している。今回の検討では栄養素摂取量の検討ができなかったため、今後このような検討が必要と考え

次に、非肥満者のNAFLD患者のその後の経過

表3 非肥満者 NAFLD 患者 (2000年) の2007年度における脂肪肝の有無と臨床データ

項目	脂肪肝消失群 (n = 11)	脂肪肝継続群 (n = 50)	P
性別 (男/女)	8/3	37/13	0.931
2000年の年齢 (歳)	47 (39 ~ 54)	47 (35 ~ 56)	0.947
2000年と2007年度の受診間隔 (月)	85 (84 ~ 96)	84 (83 ~ 98)	0.225
飲酒状況 (非飲酒者/少量飲酒者)	6/5	25/24	0.874
運動習慣 (なし/あり)	8/3	43/7	0.367
2000年のBMI (kg/m ²)	22.8 (20.0 ~ 24.8)	23.8 (21.5 ~ 24.9)	0.050
BMI の変化率 (%)	+0.3 (-10.3 ~ +5.8)	+2.2 (-10.4 ~ +9.1)	0.216
2000年の体脂肪率 (%)			
男性	20.8 (18.4 ~ 28.0)	23.2 (17.6 ~ 30.1)	0.099
女性	29.5 (26.2 ~ 38.9)	31.1 (28.8 ~ 37.1)	0.545
体脂肪率の変化率 (%)			
男性	-2.7 (-18.4 ~ +20.7)	+2.0 (-20.2 ~ +27.7)	0.389
女性	-3.1 (-11.6 ~ +8.5)	-3.6 (-16.7 ~ +21.5)	0.946
2000年の収縮期血圧 (mmHg)	115 (105 ~ 156)	123 (87 ~ 146)	0.707
収縮期血圧の変化量 (mmHg)	+1 (-32 ~ +24)	+2 (-27 ~ +31)	0.248
2000年の拡張期血圧 (mmHg)	75 (65 ~ 93)	76 (57 ~ 96)	0.778
拡張期血圧の変化量 (mmHg)	-3 (-19 ~ +11)	+0 (-22 ~ +15)	0.367
2000年の血清総コレステロール (mg/dL)	203 (181 ~ 241)	210 (142 ~ 297)	0.652
血清総コレステロールの変化量 (mg/dL)	-3 (-42 ~ +26)	+7 (-47 ~ +87)	0.358
2000年の血清トリグリセリド (mg/dL)	104 (48 ~ 191)	132 (56 ~ 379)	0.162
血清トリグリセリドの変化量 (mg/dL)	+12 (-75 ~ +168)	-1 (-214 ~ +154)	0.593
2000年の血清尿酸 (mg/dL)	5.8 (3.5 ~ 7.3)	5.9 (3.1 ~ 8.5)	0.409
血清尿酸の変化量 (mg/dL)	+0.5 (-0.2 ~ +1.5)	+0.2 (-2.0 ~ +4.1)	0.236
2000年の空腹時血糖 (mg/dL)	100 (92 ~ 125)	98 (83 ~ 122)	0.248
空腹時血糖の変化量 (mg/dL)	-2 (-16 ~ +12)	+9 (-10 ~ +70)	0.001
2007年度における高血圧症・脂質異常症・糖尿病に対する治療状況			
高血圧症 (なし/あり)	9/2	39/11	1.000
脂質異常症 (なし/あり)	11/0	45/5	0.274
糖尿病 (なし/あり)	11/0	47/3	1.000

臨床検査値 (連続変数) のデータは、中央値 (最小値 ~ 最大値) で示した。

を、肥満者の NAFLD 患者と比較した。BMI や体脂肪率の変化率は両群で差はなく、したがって、2007年度の時点でも肥満者の NAFLD 患者に有意に高かった。他に有意差が認められたのは収縮期および拡張期血圧であった。2000年の時点ではどちらも非肥満者において有意に低かったが2007年においては両群に有意差は認められず、2000年から2007年度のあいだの血圧の低下は非肥満者で有意に小さかった。その理由のひとつは、高血圧症に対して治療を受けている者が非肥満者の NAFLD 患者に有意に少なかったためと推察された。しかしながら、日本人の血圧水準は1965年以降漸減傾向にあり¹⁴⁾、三菱病院受診者全体における2000年から2007年度のあいだの血圧の変化 (1578名) も同様の傾向を示している¹¹⁾ことを考えると、非肥満者 NAFLD 患者は、その後の経過において特に収縮期血圧の低下傾向が認められな

かったことから、高血圧発症のリスクを有している可能性が考えられた¹⁵⁾。NAFLD の発症・進展には交感神経系およびレニン・アンジオテンシン系の亢進状態が重要な役割を演じていると報告されている。交感神経系に関しては、肝星細胞にアドレナリン作動性受容体が発現されていること、NASH への進展に関与するレプチンが交感神経刺激作用を有していることなどが知られており、レニン・アンジオテンシン系に関しては、肝星細胞にアンジオテンシン II type 1 受容体が発現していること、アンジオテンシン II はインスリン受容体下流のシグナル伝達を抑制し NASH への進展に関連するインスリン抵抗性に関与していることなどが明らかにされている¹⁶⁾。今回の結果は、これらの関連性を示唆しているとも考えられ、さらに詳細な検証が必要であると思われた。

以上の結果を踏まえて、2000年の非肥満者

NAFLD 患者61名について2007年度における脂肪肝の有無と臨床データを比較したところ、収縮期および拡張期血圧については、脂肪肝が消失した群と継続した群のあいだで2000年における測定値や2007年度までの変化量に有意差はみられなかった。したがって、血圧はいったん発症したNAFLDの予後に影響を与える因子ではないことが明らかとなった。これは三菱病院受診者全体における検討と同様の結果であった¹¹⁾。一方、2000年から2007年度のあいだの空腹時血糖の変化量は明らかに脂肪肝消失群で減少していた。これも三菱病院受診者全体における検討と同様の結果であり¹¹⁾、非肥満者NAFLD患者においても空腹時血糖の低下が脂肪肝消失の因子であると考えられた。

5.まとめ

BMIが25kg/m²未満の非肥満者NAFLD患者における約7年間の経過を、肥満者のNAFLD患者と比較し検討した。BMIや体脂肪率の経過は肥満者NAFLD患者のそれらと差が認められなかったが、収縮期および拡張期血圧の低下は非肥満者NAFLD患者で有意に小さかった。したがって、非肥満者NAFLD患者は高血圧発症のリスクを有している可能性があると思われた。しかし、血圧はいったん発症したNAFLDの経過に影響を与えない因子ではなかった。空腹時血糖の低下が脂肪肝消失の因子であると考えられ、今後、栄養素摂取量の解析を含めて、その発症要因と経過・予後を検討すべきと考えられた。

文 献

- 1) 山内眞森：脂肪肝，戸田剛太郎・他編，肝臓病学，415-424，医学書院，東京，1998
- 2) 伊藤 進：NASHとその類縁疾患，3-11，メディカルレビュー社，大阪，2004

- 3) Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, et al: Incidence and natural course of fatty liver in the general population: The Dionysos study. *Hepatology*, 46, 1387-1391, 2007
- 4) Younossi ZM: Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 28, 2-12, 2008
- 5) 野崎雄一，藤田浩司，米田正人，他：NAFLD/NASHの診断，最新医学，63，1678-1682，2008
- 6) 橋本悦子：NAFLDとNASHの疫学，最新医学，63，1672-1677，2008
- 7) 加藤眞三：NAFLDの栄養療法，臨牀消化器内科，23，745-750，2008
- 8) Kojima S-I, Watanabe N, Numata M, et al: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol*, 38, 954-961, 2003
- 9) Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al: The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*, 143, 722-728, 2005
- 10) Omagari K, Kadokawa Y, Masuda J-I, et al: Fatty liver in non-alcoholic non-overweight Japanese adults: Incidence and clinical characteristics. *J Gastroenterol Hepatol*, 17, 1098-1105, 2002
- 11) Omagari K, Morikawa S, Nagaoka S, et al: Predictive factors for the development or regression of fatty liver in Japanese adults. *J Clin Biochem Nutr* 45, 56-67, 2009
- 12) 安武健一郎，大山明子，嶋 由紀，他：非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）における栄養素摂取量と病態 - 性差および肥満の有無による比較 - ，日本病態栄養学会誌，11，395-403，2008
- 13) 白石光一，松崎松平，藤井穂波：脂肪肝・NASH，渡辺明治・福井富穂編，今日の病態栄養療法（改訂第2版），184-190，南江堂，東京，2008
- 14) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編，高血圧治療ガイドライン2009，1-7，ライフサイエンス出版，東京，2009
- 15) Donati G, Stagni B, Piscaglia F, et al: Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut*, 53, 1020-1023, 2004
- 16) 池嶋健一，今 一義，青山友則，他：NASHとメタボリックシンドローム，臨牀消化器内科，22，1451-1458，2007