

《原著》

脂肪肝患者における生活習慣病の実態に関する検討

北川 元二¹⁾、山中 麻希¹⁾、大塚 亨²⁾

要旨

【目的】わが国の成人男性の肥満人口はこの20年間で約1.5倍に増加し、40歳以上の男性の約30%が肥満である。肥満者では高頻度に脂肪肝を伴い、肥満は非飲酒者における肝障害の約80%に合併していることが報告されている。脂肪肝の主な成因はアルコールと肥満であるが、非肥満者における脂肪肝の発症に関する調査報告については十分とは言えない。今回は、男性脂肪肝患者の肥満度、生活習慣病の有無、食事調査などを基に脂肪肝のリスク因子について検討した。

【方法】2016年に某企業（土木建築業）の職域健診において身体計測、血液生化学検査、問診票による生活習慣調査を行い、さらに、食事調査として食物摂取頻度調査（FFQ）の実施に同意の得られた男性642名（中央値47歳、29～69歳）を解析の対象とした。脂肪肝の診断は腹部超音波検査により行った。BMI=25、ウエスト周囲長（WC）=85cmをカットオフ値として、正常群（BMI<25, WC<85）、みかけ肥満群（BMI ≥25, WC<85）、かくれ肥満（BMI<25, WC ≥85）、内臓脂肪型肥満（BMI ≥25, WC ≥85）の4群で比較検討した。

【結果】肥満のタイプ別頻度は、正常群319例（50%）、みかけ肥満22例（3%）、かくれ肥満76例（12%）、内臓脂肪型肥満225例（35%）であった。脂肪肝の頻度は正常群14%、みかけ肥満18%、かくれ肥満37%、内臓脂肪型肥満65%と、WC ≥85cmの内臓脂肪蓄積者に高頻度であった。脂肪肝なし群と比較して、脂肪肝群では肥満（BMI ≥25）、内臓脂肪蓄積（WC ≥85cm）、高血圧、高トリグリセリド血症、高LDL-コレステロール血症、血糖高値、HbA1c高値の合併率が有意に高かったが、飲酒者（エタノール量 ≥30g/日）の頻度および飲酒量（g/日）には有意差がみられなかった。ロジスティック回帰分析で脂肪肝の有無に有意に影響を与える因子はBMI、ウエスト周囲長、血清トリグリセリド値、HbA1c値であった。栄養摂取状況では、非肥満者の脂肪肝あり群で卵類と果物類摂取量が多かったが、肥満者ではエネルギー摂取量、栄養素摂取量、食品群別摂取量のいずれも脂肪肝群と脂肪肝なし群で有意差を認める項目はなかった。肝臓の線維化のマーカーであるFIB4インデックスは、脂肪肝の有無では有意差を認めなかったが、脂肪肝群においてエタノール摂取量と有意の相関を認めた。

【結論】脂肪肝は、内臓脂肪蓄積者に高頻度にみられた。脂肪肝を有する者は、高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併率が高く、生活習慣病の高リスク者であった。栄養摂取状況では非肥満者で卵類と果物類摂取量が関係している可能性が示唆された。今回の検討では、飲酒量が少ない者が多く、飲酒が脂肪肝発症の直接のリスク因子ではなかったが、飲酒が脂肪肝における肝の線維化に関与している可能性が示唆された。

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、健康診断、内臓脂肪型肥満、FIB4インデックス

1) 名古屋学芸大学大学院栄養科学研究科

2) 全国土木建築国民健康保険組合 中部健康管理センター

1 はじめに

脂肪肝は、肝細胞に主に中性脂肪が沈着して肝障害をきたす疾患の総称である。従来は肝細胞の30%以上に脂肪滴を認めるものを脂肪肝と定義していたが、近年は5%以上の肝細胞に脂肪滴を認められれば脂肪肝として扱っている¹⁾。脂肪肝の診断は、主に非侵襲的な検査法である腹部超音波検査や腹部CT検査で行われるが、30%以上の肝細胞に脂肪滴が沈着している場合にこれらの画像診断により診断が可能となる²⁾。

脂肪肝は、過剰飲酒に伴うアルコール性脂肪肝と、肥満や糖尿病などのインスリン抵抗性や脂質代謝異常などに伴う非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) に分類されている^{3,4)}。わが国におけるNAFLDの有病率は、健康診断受診者を対象とした研究では、男性30~40%、女性10~20%と報告されている^{5,6)}。肥満、糖尿病ではその有病率は高く、高度肥満例では90%以上の症例、糖尿病では約50%以上の症例でNAFLDと診断されると報告されている³⁾。わが国における脂肪肝患者数は推定で3000万人、成人の3人に1人が罹患していると報告されている^{1,4)}。日本肝臓学会による健診における脂肪肝の現状によると、検診受診者の20~30%は脂肪肝を伴っており、年々脂肪肝の頻度は増加していると推定されている^{4,7)}。

脂肪肝の主な原因となるアルコールと肥満のわが国における現況については、成人男性の肥満人口はこの20年間で約1.5倍に増加し、40歳以上の男性の約30%が肥満である⁸⁾。その一方で、日本酒換算で1日1合以上を週3日以上飲酒している男性の習慣飲酒者の頻度は、2000年には約50%であったものが、2018年には約30%程度にまで減少している⁸⁾。肥満者では高頻度に脂肪肝を伴い、肥満は非飲酒者における肝障害の約80%に合併していることが報告されている¹⁾。このような背景から、以前はアルコール性脂肪肝が問題とされてきたが、最近では、習慣飲酒者の減少と中高年男性の肥満者の増加により、肥満に伴う脂肪肝が注目されている。し

かしながら、非肥満者および肥満者における脂肪肝のそれぞれの発症リスクに関する調査報告については十分とは言えない。脂肪肝は糖尿病、高血圧、脂質異常症などのメタボリックシンドローム関連の合併症を有することが多く、これらに使用される薬剤によって、脂肪肝の改善の可能性が報告されている⁷⁾。今回は、職域健診を受診した男性を対象に、BMIによる肥満度、内臓脂肪蓄積を反映するウエスト周囲長、エタノール摂取量、脂質異常症、高血圧、耐糖能異常などの生活習慣病の合併頻度、栄養摂取状況などを基に脂肪肝患者における生活習慣病の実態について検討した。

2 対象と方法

(1) 対象

2016年度に某企業（土木建築業）の職域健診において身体計測、血液生化学検査、腹部超音波検査、問診票による生活習慣調査を行い、さらに、食事調査として食物摂取頻度調査(FFQ)の実施に同意の得られた男性642名（中央値47歳、29~69歳）を対象とした。

(2) 方法

測定項目は、身体計測として、身長、体重、Body Mass Index (BMI)、ウエスト周囲長、収縮期血圧、拡張期血圧、血液検査として、総コレステロール、トリグリセリド、HDLコレステロール、LDLコレステロール、AST、ALT、 γ -GTP、ALP、尿酸、空腹時血糖、グリコヘモグロビン A1c (HbA1c) などについて測定した。また、脂肪肝の判定は腹部超音波検査により行った。腹部超音波検査による脂肪肝の判定は、①Bright liver、②肝腎コントラストの増大、③深部エコーの減衰、④肝内脈管の不明瞭化の4条件を用い、検査を実施した技師および撮影フィルムを読影した医師（消化器病専門医）により行った。

栄養摂取状況の評価は、食物摂取頻度調査 (Food Frequency questionnaire: FFQ) (システムサプライ株式会社；食物摂取頻度調査結果解析システム Ver.2.0) により、135項目からなる自記式質問紙を用いて調査を行った^{9,10)}。調査

票は健診に関する資料に同封し、事前に健診受診者へ送付して回答を得た後、健康診断の当日に記入もれ等の確認を行った。また、調査票には説明文を添付し、食事調査の実施に同意の得られた者を解析の対象とした。

食物摂取頻度調査では、総エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量、糖質摂取量、三大栄養素のエネルギー摂取比率、栄養素別摂取量および、食品群別摂取量について解析を行った。

対象者のBMIとウエスト周囲長から肥満タイプによる群分けを行い、①「正常」(BMI < 25かつウエスト周囲長 < 85cm)、②「みかけ肥満」(BMI ≥ 25かつウエスト周囲長 < 85cm)、③「かくれ肥満」(BMI < 25かつウエスト周囲長 ≥ 85cm)、④「内臓脂肪型肥満」(BMI ≥ 25かつウエスト周囲長 ≥ 85cm) の4つの群に分けた。

(3) 統計

統計解析は、①平均値の差の検定は、2群間では対応のないt検定、3群以上では一元配置分散分析(ANOVA)の後、多重比較(正常群と比較するDunnnett法)を行った。②頻度の差の検定はカイ二乗検定を用いた。③一次相関は、Pearsonの相関係数を用いた。④二項ロジスティック回帰分析では、脂肪肝の有無を従属変数として行った。数値データは平均値±標準偏差(mean ± SD)で示し、危険率5%未満(P < 0.05)を有意差ありと判定した。統計ソフトはSPSS ver 25を使用した。

(4) 倫理

研究の実施にあたっては名古屋学芸大学研究倫理委員会の承認を得た。食物摂取頻度調査票には説明文書を添付して健康診断の資料とともに予め送付しておき、健康診断受診当日に承諾を得られた者より食事調査票を回収し、解析対象とした。

3 結果

(1) BMIとウエスト周囲長による肥満タイプの検討

対象者642名中、BMI ≥ 25の肥満者は249名

(39%)、ウエスト周囲長 ≥ 85cmの内臓脂肪蓄積者は301名(47%)であった。

対象者642名のうち、①「正常」(BMI < 25かつウエスト周囲長 < 85cm) 317名(49%)、②「みかけ肥満」(ウエスト周囲長 BMI ≥ 25かつ腹囲 < 85cm) 24名(4%)、③「かくれ肥満」(BMI < 25かつウエスト周囲長 ≥ 85cm) 76名(12%)、④「内臓脂肪型肥満」(BMI ≥ 25かつウエスト周囲長 ≥ 85cm) 225名(35%)であった。

肥満タイプ別の年齢、アルコール摂取量、BMI、ウエスト周囲長、血圧、血液検査値を示す(表1)。平均年齢はかくれ肥満群と内臓脂肪型肥満群で有意に高かった。アルコール摂取量は4群間で有意差は認めなかった。血圧はみかけ肥満、かくれ肥満、内臓脂肪型肥満いずれの群も正常群と比較して有意に高かった。血液検査では、みかけ肥満群ではHbA1c値、空腹時血糖値、ALT、コリンエステラーゼ値が正常群と比較して有意に高値であった。かくれ肥満群では、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、コリンエステラーゼ値が正常群と比較して有意に高く、HDLコレステロール値が有意に低かった。内臓脂肪型肥満群では、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HbA1c値、空腹時血糖値、尿酸値、AST、ALT、γ-GTP値、コリンエステラーゼ値が正常群と比較して有意に高く、HDLコレステロール値が有意に低かった。

(2) 肥満タイプ別の脂肪肝の頻度(表2)

対象者642名中223名(35%)が脂肪肝と診断された。BMI ≥ 25の肥満者の脂肪肝の頻度は249名中152名(61%)とBMI < 25(非肥満者)の脂肪肝の頻度293名中71名(18%)より有意に高かった。また、内臓脂肪蓄積者(ウエスト周囲長 ≥ 85cm)の脂肪肝の頻度は301名中175名(58%)とウエスト周囲長 < 85cm群の脂肪肝の頻度48名中341名(14%)より有意に高かった。

肥満タイプ別の脂肪肝の頻度は、正常群317名中43名(14%)、みかけ肥満24名中5名(21%)、かくれ肥満76名中28名(37%)、内臓脂肪型肥満175名中147名(65%)であった。脂肪肝の頻度は正常群 < みかけ肥満 < かくれ肥満 <

表1 対象者の肥満タイプ別の背景因子

リスク因子	正常 (n=317, 49%) BMI<25 WC<85cm	みかけ肥満 (n=24, 4%) BMI≥25 WC<85cm	かくれ肥満 (n=76, 12%) BMI<25 WC≥85cm	内臓脂肪型肥満 (n=225, 35%) BMI≥25 WC≥85cm
年齢(歳)	45±10	48±9	49±10*	47±10*
飲酒量(エタノール量g/日)	16.4±18.6	18.2±20.3	17.8±17.6	18.2±19.5
BMI(Body Mass Index)	22.0±1.8	25.8±0.9*	24.0±0.8*	28.2±2.8*
ウエスト周囲長(cm)	78.2±4.7	82.4±2.2*	87.8±2.9*	94.3±7.2*
拡張期血圧(mmHg)	74±9	83±12*	77±11	82±11*
収縮期血圧(mmHg)	118±12	130±17*	123±14*	130±15*
血清総コレステロール値(mg/dL)	194±32	205±28	203±34	200±36
血清LDL-コレステロール値(mg/dL)	120±29	131±27	130±29*	127±33*
血清HDL-コレステロール値(mg/dL)	60±13	56±12	53±11*	50±12*
血清トリグリセリド値(mg/dL)	95±69	106±55	126±78*	159±117*
HbA1c(%)	5.3±0.4	5.8±0.7*	5.5±0.4	5.7±0.9*
空腹時血糖(mg/dL)	90±12	99±16*	93±9	100±23*
尿酸(mg/dL)	6.1±1.2	6.3±1.2	6.4±1.1	6.6±1.3*
AST(U/L)	21±6	24±13	22±6	29±16*
ALT(U/L)	20 ±11	30±40*	24±11	38±27*
γGTP(U/L)	36±38	35±17	42±26	68±85*
コリンエステラーゼ(U/L)	342±68	381±51*	376±61*	384±69*

表2 肥満のタイプと脂肪肝の頻度

	正常	みかけ肥満	かくれ肥満	内臓脂肪型肥満
	ウエスト周囲長<85cm (n=341)		ウエスト周囲長≥85cm (n=301)	
BMI<25 (n=393)	43/317名 (14%)		28/76名 (37%)	71/393名 (18%)
BMI≥25 (n=249)		5/24名 (21%)		147/225名 (65%)
	48/341名 (14%)		175/301名 (58%)	
			223/642名 (35%)	

内臓脂肪型肥満の順で、それぞれの群間に有意差を認めた。

BMI別の脂肪肝合併頻度について検討すると、BMIの増加に伴い、脂肪肝の頻度は高くなっていった(図1)。またウエスト周囲長別の脂肪肝合併頻度についても、ウエスト周囲長の増加に伴い脂肪肝の頻度は高くなっていった(図2)。

(3) 脂肪肝と生活習慣病リスク因子の平均値

脂肪肝の有無による生活習慣病のリスク因子の平均値について検討した(表3)。脂肪肝あり

群で脂肪肝なし群より有意に高かったのは、年齢、BMI、ウエスト周囲長、血圧、総コレステロール値、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HbA1c値、空腹時血糖値、尿酸値、AST、ALT、γ-GTP値、コリンエステラーゼ値が正常群と比較して有意に高く、HDLコレステロール値が有意に低かった。一方、アルコール摂取量は、脂肪肝の有無により有意な差は認めなかった。

次に、非肥満者(表4)と肥満者(表5)に分けて生活習慣病のリスク因子の平均値について脂肪肝あり群と脂肪肝なし群の間で比較検討

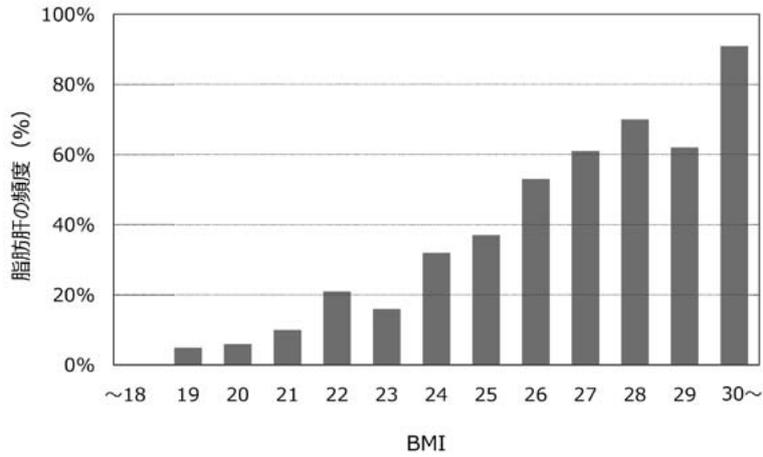


図1 BMI別の脂肪肝の合併頻度

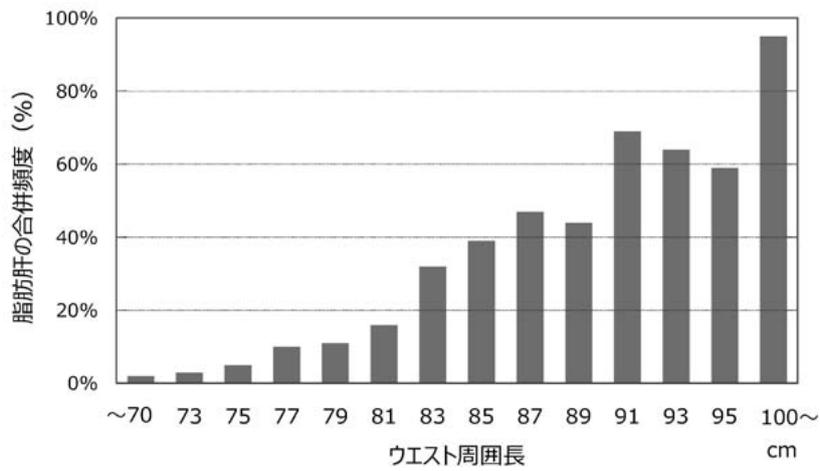


図2 ウエスト周囲長別の脂肪肝の合併頻度

表3 脂肪肝と生活習慣病のリスク因子の平均値

リスク因子	脂肪肝なし(n=419)	脂肪肝あり(n=223)	P値 (t検定)
年齢	45±10	48±9	0.002
飲酒量(エタノール量g/日)	17.9±19.1	16.1±18.3	0.262
BMI	23.2±2.6	27.1±3.7	0.000
ウエスト周囲長(cm)	81.6±7.3	91.7±8.9	0.000
拡張期血圧(mmHg)	75±10	82±11	0.000
収縮期血圧(mmHg)	120±13	130±15	0.000
血清総コレステロール値(mg/dL)	195±34	202±33	0.012
血清LDL-コレステロール値(mg/dL)	104±73	155±117	0.000
血清HDL-コレステロール値(mg/dL)	58±14	51±10	0.000
血清トリグリセリド値(mg/dL)	122±30	129±31	0.000
HbA1c(%)	5.4±0.5	5.7±0.9	0.000
空腹時血糖(mg/dL)	91±15	100±20	0.000
尿酸(mg/dL)	6.1±1.2	6.6±1.2	0.000
AST(U/L)	21±8	29±15	0.000
ALT(U/L)	21±11	40±29	0.000
γGTP(U/L)	42±63	60±51	0.000
コリンエステラーゼ(U/L)	367±68	392±64	0.000

表4 非肥満者 (BMI <25) における脂肪肝のリスク因子の平均値

リスク因子	脂肪肝なし(n=322)	脂肪肝あり(n=71)	P値 (t検定)
年齢	45±10	49±9	0.001
飲酒量(エタノール量g/日)	17.9±19.1	16.1±18.3	0.960
BMI	23.2±2.6	27.1±3.7	0.000
ウエスト周囲長(cm)	81.6±7.3	91.7±8.9	0.000
拡張期血圧(mmHg)	75±10	82±11	0.000
収縮期血圧(mmHg)	120±13	130±15	0.000
血清総コレステロール値(mg/dL)	195±34	202±33	0.108
血清LDL-コレステロール値(mg/dL)	±73	155±117	0.024
血清HDL-コレステロール値(mg/dL)	58±14	51±10	0.000
血清トリグリセリド値(mg/dL)	122±30	129±31	0.001
HbA1c(%)	5.4±0.5	5.7±0.9	0.018
空腹時血糖(mg/dL)	91±15	100±20	0.040
尿酸(mg/dL)	6.1±1.1	6.5±1.2	0.007
AST(U/L)	21±5	25±7	0.000
ALT(U/L)	19±9	31±14	0.000
γGTP(U/L)	33±25	57±63	0.003
コリンエステラーゼ(U/L)	342±67	379±65	0.000

表5 肥満者 (BMI ≥25) における脂肪肝のリスク因子の平均値

リスク因子	脂肪肝なし(n=97)	脂肪肝あり(n=152)	P値 (t検定)
年齢	48±10	47±9	0.819
飲酒量(エタノール量g/日)	21.9±20.2	15.9±18.9	0.018
BMI	26.7±1.5	28.8±3.0	0.000
ウエスト周囲長(cm)	89.6±5.7	95.5±8.0	0.000
拡張期血圧(mmHg)	79±10	84±11	0.001
収縮期血圧(mmHg)	126±14	132±16	0.001
血清総コレステロール値(mg/dL)	198±37	203±34	0.323
血清LDL-コレステロール値(mg/dL)	126±33	129±32	0.501
血清HDL-コレステロール値(mg/dL)	52±14	50±10	0.131
血清トリグリセリド値(mg/dL)	134±84	166±128	0.016
HbA1c(%)	5.5±0.6	5.9±1.0	0.000
空腹時血糖(mg/dL)	96±21	103±23	0.016
尿酸(mg/dL)	6.3±1.3	6.7±1.2	0.028
AST(U/L)	24±13	31±17	0.000
ALT(U/L)	27±15	45±32	0.000
γGTP(U/L)	70±118	62±44	0.512
コリンエステラーゼ(U/L)	362±68	397±64	0.000

した。非肥満者においては、年齢、BMI、ウエスト周囲長、血圧、LDL-コレステロール値、トリグリセリド値、HbA1c値、空腹時血糖値、尿酸値、AST、ALT、γ-GTP、コリンエステラーゼ値が脂肪肝群において有意に高く、HDLコレステロール値が有意に低かった。一方、アルコール摂取量は、脂肪肝の有無により有意な差

は認めなかった。一方、肥満者においては、脂肪肝あり群となし群の間に有意差を認めたのは、BMI、ウエスト周囲長、血圧、トリグリセリド値、HbA1c値、空腹時血糖値、尿酸値、AST、ALT、コリンエステラーゼ値であった。また、アルコール摂取量は、脂肪肝あり群の方が有意に少なかった。

(4) 生活習慣病のリスク因子の有無と脂肪肝の頻度

高飲酒量（1日平均30g以上のアルコール摂取）、肥満（BMI \geq 25）、ウエスト周囲長（ \geq 85cm）、高血圧（ \geq 140/90mmHg）、高トリグリセリド血症（ \geq 150mg/dL）、高LDL-コレステロール血症（ \geq 140mg/dL）、高HbA1c血症（ \geq 6.0%）、高血糖（ \geq 110mg/dL）の有無別に脂肪

肝の合併頻度を比較検討したところ、肥満、ウエスト周囲長高値、高血圧、高トリグリセリド血症、高LDL-コレステロール血症、高HbA1c血症、高血糖を有する群では、脂肪肝の頻度が有意に高かったが、飲酒量による脂肪肝の頻度には有意差は認められなかった（表6）。

非肥満者について検討したところ（表7）、ウエスト周囲長高値と高トリグリセリド血症を有

表6 生活習慣病のリスク因子の有無と脂肪肝の頻度

	リスク因子 なし	リスク因子 あり	P値 カイ2乗検定
飲酒(\geq 30g/日)	35%	35%	0.976
肥満(BMI \geq 25)	18%	61%	0.000
ウエスト周囲長(\geq 85cm)	14%	58%	0.000
高血圧(\geq 140/90mmHg)	30%	60%	0.000
高トリグリセリド血症(\geq 150mg/dL)	30%	54%	0.000
高LDL-コレステロール血症(\geq 140mg/dL)	32%	42%	0.024
HbA1c(\geq 6.0%)	31%	71%	0.000
血糖(\geq 110mg/dL)	32%	63%	0.000

表7 非肥満者（BMI < 25）における生活習慣病のリスク因子と脂肪肝の頻度

	リスク因子 なし	リスク因子 あり	P値 カイ2乗検定
飲酒(\geq 30g/日)	17%	25%	0.105
ウエスト周囲長(\geq 85cm)	14%	37%	0.000
高血圧(\geq 140/90mmHg)	17%	30%	0.058
高トリグリセリド血症(\geq 150mg/dL)	15%	35%	0.001
高LDL-コレステロール血症(\geq 140mg/dL)	17%	22%	0.267
HbA1c(\geq 6.0%)	18%	36%	0.086
血糖(\geq 110mg/dL)	18%	28%	0.286

する群では脂肪肝の頻度は有意に高かったが、他の因子の有無では脂肪肝の頻度に有意差が認められなかった。

非肥満者について検討したところ(表8)、ウエスト周囲長高値、高血圧および高HbA1c血症、高血糖を有する者では脂肪肝の頻度が有意差に高かったが、脂質異常症の有無により脂肪肝の頻度には有意差が認められなかった。また、高飲酒量群では脂肪肝の頻度はむしろ有意に低かった。

脂肪肝のリスク因子について二項ロジスティック回帰分析を行ったところ、BMI、ウエスト周囲長、血中トリグリセリド血症、血中HbA1c値は、脂肪肝の発症と有意の関連を認め、特に血中HbA1c値のオッズ比は2.612(1.411~4.836)と最も高かった(表9)。一方、脂肪肝の発症頻度が有意に高い因子は、非肥満者ではウエスト周囲長とトリグリセリド値、肥満者ではウエスト周囲長、HbA1c値、血糖値であった(表10)。

表8 肥満者 (BMI ≥25) における生活習慣病のリスク因子と脂肪肝の頻度

	リスク因子 なし	リスク因子 あり	P値 カイ2乗検定
飲酒(≥30g/日)	64%	49%	0.042
ウエスト周囲長(≥85cm)	17%	65%	0.000
高血圧(≥140/90mmHg)	55%	78%	0.003
高トリグリセリド血症(≥150mg/dL)	58%	68%	0.160
高LDL-コレステロール血症(≥140mg/dL)	59%	64%	0.497
HbA1c(≥6.0%)	56%	80%	0.001
血糖(≥110mg/dL)	57%	76%	0.019

表9 脂肪肝のリスク因子の二項ロジスティック回帰分析

リスク因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
BMI	1.167	1.017-1.339	0.028*
ウエスト周囲長(cm)	1.101	1.042-1.161	0.001*
拡張期血圧(mmHg)	1.005	0.967-1.045	0.799
収縮期血圧(mmHg)	1.019	0.990-1.049	0.202
血清トリグリセリド値(mg/dL)	1.003	1.001-1.005	0.009*
血清LDL-コレステロール値(mg/dL)	1.005	0.999-1.012	0.121
HbA1c(%)	2.612	1.411-4.836	0.002*
空腹時血糖(mg/dL)	0.977	0.956-0.999	0.037*

*:P<0.05

表10 非肥満者および肥満者における脂肪肝のリスク因子の二項ロジスティック回帰分析

(1) 非肥満者(BMI<25)			
リスク因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
ウエスト周囲長(cm)	1.141	1.077-1.209	0.000*
拡張期血圧(mmHg)	1.000	0.949-1.052	0.985
収縮期血圧(mmHg)	1.025	0.984-1.067	0.234
血清トリグリセリド値(mg/dL)	1.003	1.000-1.007	0.044*
血清LDL-コレステロール値	1.004	0.995-1.014	0.374
HbA1c(%)	1.524	0.617-3.761	0.361
空腹時血糖(mg/dL)	0.996	0.963-1.031	0.827
(2) 肥満者(BMI≥25)			
リスク因子	オッズ比	95%信頼区間	P値
ウエスト周囲長(cm)	1.166	1.101-1.236	0.000*
拡張期血圧(mmHg)	1.006	0.947-1.068	0.846
収縮期血圧(mmHg)	1.020	0.978-1.065	0.356
血清トリグリセリド値(mg/dL)	1.003	1.000-1.006	0.073
血清LDL-コレステロール値	1.006	0.997-1.016	0.189
HbA1c(%)	4.524	1.810-11.309	0.001*
空腹時血糖(mg/dL)	0.960	0.932-0.990	0.009*

表11 脂肪肝における栄養摂取状況

摂取量/日	脂肪肝なし (n=419)	脂肪肝あり (n=223)	P値 (t 検定)
エネルギー(kcal)	2055±575	2078±646	0.658
たんぱく質(g)	65±21	66±23	0.467
脂質(g)	56±21	57±23	0.605
糖質(g)	281±79	286±90	0.474
PFCたんぱく質(%)	12.6±1.6	12.8±1.7	0.270
PFC脂質(%)	24.4±4.6	24.6±4.8	0.669
PFC炭水化物(%)	63.0±5.7	62.7±6.0	0.515
主食芋類(g)	611±195	626±232	0.410
油脂類(g)	21.7±10.5	22.2±11.0	0.564
大豆類(g)	42.5±26.9	45.0±31.9	0.285
魚介類(g)	47.4±31.7	48.6±10.1	0.652
肉類(g)	67.2±32.0	69.4±37.1	0.431
卵類(g)	30.7±22.9	32.3±21.2	0.374
乳類(g)	109±108	112±110	0.769
緑野菜(g)	89.9±95.0	96.4±89.9	0.399
他野菜(g)	91.3±41.3	91.4±45.3	0.968
果物(g)	68.6±75.3	71.4±77.7	0.646

(5) 脂肪肝における栄養摂取状況

栄養摂取状況について、エネルギー摂取量、たんぱく質摂取量、脂質摂取量、糖質摂取量およびエネルギー摂取比率、食品群別摂取量につ

いて、脂肪肝の有無により比較検討した(表11)。エネルギー摂取量、三大栄養素摂取量・エネルギー摂取比率および食品群別摂取量について、脂肪肝の有無により有意差を認めた項目は

なかった。同様に、非肥満者について検討したところ、脂肪肝あり群では、卵類摂取量が有意に多く (P<0.05)、果物類摂取量が多い傾向 (P=0.075) を認めた (表12)。一方、肥満者で

は、エネルギー摂取量、三大栄養素摂取量・エネルギー摂取比率および食品群別摂取量について、脂肪肝の有無により有意差を認めた項目はなかった (表13)。

表12 非肥満者 (BMI<25) における脂肪肝における栄養摂取状況

摂取量/日	脂肪肝なし (n=322)	脂肪肝あり (n=71)	P値 (t検定)
エネルギー(kcal)	2047±571	2095±562	0.523
たんぱく質(g)	65±21	67±22	0.413
脂質(g)	56±21	58±22	0.649
糖質(g)	282±79	287±80	0.474
PFCたんぱく質(%)	12.6±1.6	12.7±1.7	0.512
PFC脂質(%)	24.3±4.5	24.6±4.8	0.575
PFC炭水化物(%)	63.1±5.7	62.6±5.8	0.526
主食芋類(g)	614±194	610±182	0.880
油脂類(g)	21.8±10.8	22.4±11.3	0.673
大豆類(g)	41.5±26.9	44.1±29.1	0.458
魚介類(g)	46.7±30.3	49.2±29.5	0.527
肉類(g)	66.3±31.6	69.6±33.8	0.430
卵類(g)	29.5±22.1	35.4±23.2	0.046*
乳類(g)	111±111	112±99	0.945
緑野菜(g)	90.3±97.5	104.7±93.6	0.256
他野菜(g)	91.4±42.2	99.0±49.6	0.185
果物(g)	69.2±77.3	87.8±88.9	0.075

表13 肥満者 (BMI ≥25) における脂肪肝における栄養摂取状況

摂取量/日	脂肪肝なし (n=97)	脂肪肝あり (n=152)	P値 (t検定)
エネルギー(kcal)	2081±594	2070±683	0.896
たんぱく質(g)	66±21	66±24	0.964
脂質(g)	57±21	57±24	0.852
糖質(g)	276±78	285±95	0.437
PFCたんぱく質(%)	12.7±1.5	12.8±1.7	0.611
PFC脂質(%)	24.8±4.7	24.5±4.9	0.724
PFC炭水化物(%)	62.6±5.9	62.7±6.1	0.885
主食芋類(g)	600±197	633±253	0.270
油脂類(g)	21.5±9.5	22.2±10.9	0.646
大豆類(g)	45.8±27.0	45.5±33.2	0.923
魚介類(g)	49.7±36.0	48.2±30.5	0.738
肉類(g)	70.1±33.1	69.3±38.6	0.867
卵類(g)	34.4±25.0	30.9±20.1	0.223
乳類(g)	103±96	111±115	0.541
緑野菜(g)	88.6±86.3	92.5±88.1	0.731
他野菜(g)	90.8±38.7	87.9±42.9	0.592
果物(g)	66.4±68.5	63.8±70.8	0.773

(6) 脂肪肝における Fib4インデックス

肝臓の線維化の進展度合いを評価するための血液検査データを組み合わせたスコアリングシステムである FIB-4インデックス¹²⁾ について、脂肪肝患者における飲酒量（エタノール摂取量 g/日）との関係について検討した（図3）。Fib4インデックスと飲酒量の間には有意の正の相関を認めた（ $y=1.009+0.007$ 、 $n=176$ 、 $r=0.332$ 、 $P=0.000$ ）。

4 考察

従来、慢性肝疾患の主な原因であったウイルス性肝炎は、ワクチンや抗ウイルス薬の進歩により減少しつつある。その一方で、わが国では肥満や生活習慣病の増加に伴い、慢性肝疾患の成因に占める非アルコール性脂肪性肝疾患など非ウイルス性疾患の頻度が上昇している。さらに慢性肝疾患の終末像ともいえる肝がんにおける非ウイルス性疾患の頻度は、1991年には10.0%であったものが2015年には32.5%に増加しており、BMIによる肥満度、糖尿病、高血圧、脂質異常症の頻度は全て増加していた¹³⁾。

脂肪肝の主な成因はアルコールと肥満であるが、非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) は組織診断ある

いは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害など他の肝疾患を除外した病態である。エタノール換算で男性30g/日、女性20g/日以上での飲酒量でアルコール性肝障害を発症しうるので、NAFLDの飲酒量はそれ未満と定義されている¹⁴⁾。非アルコール性脂肪肝の成因としては、過栄養状態を反映する全身性の肥満があげられる。肥満は、皮下脂肪型肥満と内臓脂肪型肥満に分類され、内臓脂肪型肥満がメタボリックシンドロームなどの代謝異常を起こしやすいと考えられている。非アルコール性脂肪性肝疾患は、メタボリックシンドロームの表現型であり、糖代謝や脂質代謝の異常を認め、高血圧や動脈硬化性疾患など心血管イベントを含めた全身疾患として捉える必要がある¹⁵⁾。今回の検討では、肥満をBMIと内臓脂肪蓄積を反映するウエスト周囲長から、脂肪肝の病態について検討したところ、BMIによる肥満度およびウエスト周囲長による内臓脂肪蓄積度が高いほど、脂肪肝の頻度が高いことが明らかになった。Eguchiら¹¹⁾の検討でも、BMI別のNAFLDの合併率は、男女ともBMI上昇に伴いNAFLDの合併率が増加すると報告している。肥満における生活習慣病を反映する血液検査値については、今回の検討では、内臓脂肪型肥満では、血圧、総

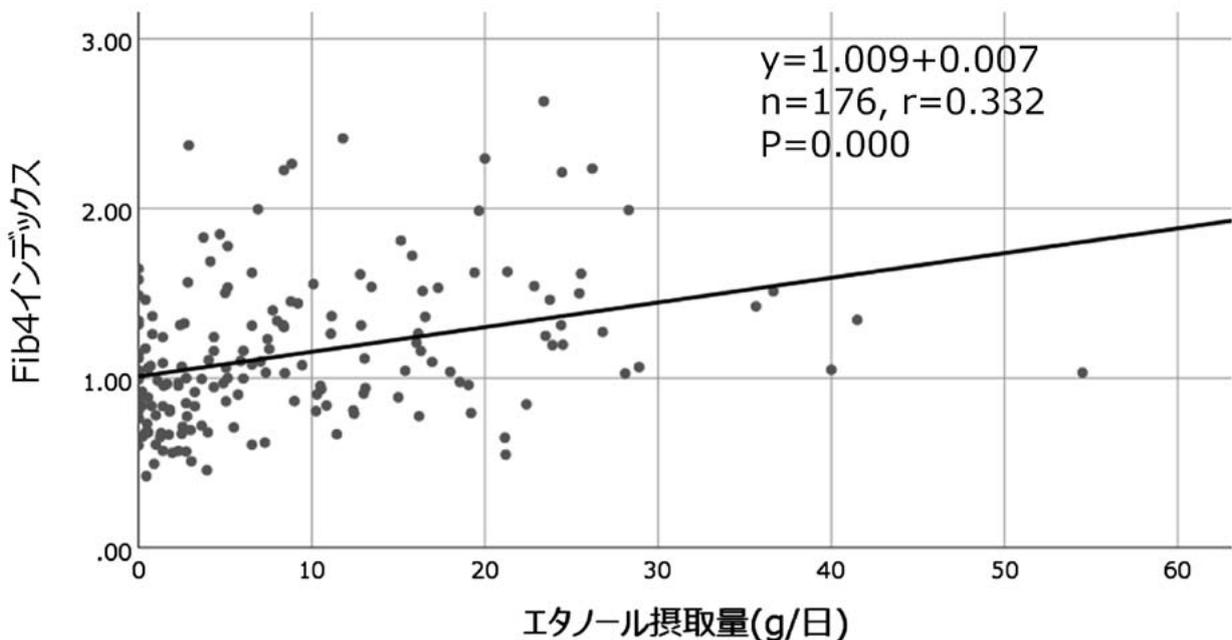


図3 脂肪肝患者における飲酒量（エタノール摂取量 g/日）と Fib4インデックスの関係

コレステロール値以外の脂質代謝を反映する検査値、糖代謝を反映する検査値、尿酸値、肝機能検査値の平均値が正常群と比較して有意に高値であった。一方、BMI では肥満と判定されるが内臓脂肪蓄積を認めない「みかけ肥満」では、血圧と糖代謝を反映する検査値が正常群と比較して有意差を認めた。さらに、BMI では肥満と判定されないが内臓脂肪蓄積を認める「かくれ肥満」では主に脂質代謝を反映する検査値が正常群と比較して有意差を認めた。飲酒量については、肥満のタイプにより有意差を認めなかった。脂肪肝の頻度については、内臓脂肪型肥満が最も高く、次いでかくれ肥満、みかけ肥満の順であった。正常よりもかくれ肥満が、みかけ肥満よりも内臓脂肪型肥満の方がそれぞれ脂肪肝の合併する頻度が有意に高く、BMI よりも内臓脂肪の蓄積が脂肪肝の発症に関与している可能性が示唆された。

脂肪肝患者では、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常の頻度が高いことが報告されている^{15,16)}。今回の検討でも、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常を反映する指標の平均値は、脂肪肝なし群と比較して脂肪肝あり群で有意に高値であった。また、非肥満者に限定しても総コレステロール値以外は、脂肪肝あり群で有意に高かった。さらに、肥満者に限定すると脂質異常症の指標では有意差がみられなかったが、血圧、耐糖能異常の指標は脂肪肝あり群で有意に高かった。また、脂肪肝あり群では高血圧、脂質異常症、耐糖能異常のそれぞれのカットオフ値以上の値をとる者の頻度は、脂肪肝なし群のおおよそ2倍であった。以上のことから、今回の検討でも、脂肪肝を有する者は、肥満の有無にかかわらず、高血圧、脂質異常症、耐糖能異常の高リスク者であることが明らかになった。

逆にメタボリックシンドロームに関係する各指標のうち、脂肪肝のリスクを高める因子について検討してみると、BMI、ウエスト周囲長、トリグリセリド値、HbA1c 値のオッズ比が有意に高かった。特に、HbA1c 値は2.612、肥満者に限定すると4.524と高いオッズ比を示した。一方、空腹時血糖が高いとオッズ比は1以下となり、脂肪肝が発症するリスクが低くなっていた。肝

臓における脂肪沈着にはインスリン抵抗性が大きく関係していると報告されている^{17,18)}。インスリンは内臓脂肪組織において中性脂肪を分解し、遊離脂肪酸 (FFA) を放出させるホルモン感受性リパーゼの作用を協力に抑制する。したがって、インスリン抵抗性により内臓脂肪細胞から肝への遊離脂肪酸の動員が増加し、その結果、動員された脂肪酸は中性脂肪に変換され、肝に沈着すると考えられる。今回の検討では、非肥満者においてはHbA1c 値が高くても脂肪肝のオッズ比は低かった。つまり、内臓脂肪の蓄積が少ない状態では、インスリン抵抗性が亢進していても肝に動員される遊離脂肪酸の量は少なく、脂肪肝のリスクは低いと考えられる。今回の検討では、空腹時血糖値は脂肪肝の発症のオッズ比が低かった。空腹時血糖値が高くなってもHbA1c 値が高ければ、食後高血糖の存在が推定され、インスリン抵抗性が亢進していると考えられる。今回の検討では、直接インスリン抵抗性を反映する指標は測定していないので、HbA1c 値が肥満者における脂肪肝の発症リスクを反映する上で重要な指標となりうるかについては、今後さらに検討する必要がある。

脂肪肝は、肥満やアルコールの過剰摂取により発症すると考えられているが、食事内容と脂肪肝の関連についてのエビデンスや報告は少ない³⁾。正常者と脂肪肝患者の栄養摂取状況を横断的に比較検討したところ、エネルギー摂取量や糖質摂取量の過剰や脂質摂取比率の偏りを指摘している報告がある一方、栄養摂取状況に一定の傾向を認めなかったとする報告もある¹⁹⁻²²⁾。結局、脂肪肝の発症要因としては、栄養摂取状況の偏りの結果起きるBMI の増加が最も重要であると考えられる。今回の検討では、横断的研究であり、脂肪肝あり群となし群でエネルギー摂取量、三大栄養素摂取量、エネルギー摂取比率、栄養素別摂取量、食品群別摂取量を比較検討したが、有意な差を認めるものはなかった。非肥満群に限った場合のみ、脂肪肝あり群で卵類と果物類の摂取量が多かった。山中ら²³⁾によれば、非アルコール性脂肪肝患者を5年間追跡調査し、脂肪肝が改善した群では、体重は6.4%、BMI は6.2%、ウエスト周囲

長は4.9%減少していた。また、栄養摂取状況で総エネルギー摂取量は 33.8 ± 8.5 kcal/kg 標準体重/日から 29.1 ± 7.0 kcal/kg 標準体重/日に減少しており、主に糖質摂取量が減少していた。

アルコール摂取は脂肪肝に悪影響を及ぼすと考えられているが、今回の検討では、脂肪肝なし群の方があり群よりアルコール摂取量はむしろ多かった。土居ら²⁴⁾によれば、脂肪肝の頻度に対するアルコール摂取の影響を多重ロジスティック回帰分析により解析したところ、男性では軽度ないし中等度までのアルコール摂取は過栄養性脂肪性肝疾患のオッズ比を低下させると報告し、その理由を少量のアルコールはインスリン抵抗性を改善させるためであると考察している。今回の検討では、平均アルコール摂取量が30g/日以上の頻度は132名(21%)、脂肪肝患者のうち平均アルコール摂取量40g/日以上の者はわずか3名であり、ほとんどが中等度以下の飲酒量であることから飲酒の影響は低いと考えられた。

しかしながら、アルコール摂取は脂肪肝の原因となること、肥満はアルコール性肝障害を増悪伸展させることから、アルコール摂取は脂肪肝の成因に関係なくその病態に何らかの影響を与えると考えられてきた^{25, 26)}。そこで今回は、肝の線維化の進展の度合いを評価する指標であるFIB4インデックスを用いて、脂肪肝患者のアルコール摂取量による肝線維化の評価を行ったところ、アルコール摂取量は肝の線維化マーカーであるFIB4インデックスと有意の相関を認めた。30g/日以下の飲酒は脂肪肝のリスク因子ではなかったが、肝の線維化に関与しており、成因にかかわらず脂肪肝から脂肪肝炎への増悪因子となる可能性が示唆された。

5. まとめ

内臓脂肪型肥満では、65%に脂肪肝の合併を認めた。肥満(BMI \geq 25)であるにもかかわらず内臓脂肪蓄積が少ない“みかけ肥満”より、非肥満(BMI<25)でも内臓脂肪蓄積が多い“かくれ肥満”で脂肪肝の頻度は高かった。肥満の有無にかかわらず、脂肪肝を合併していると、高血圧、脂質異常症、糖尿病、高尿酸血症に関係

する検査値に異常を認めるリスクが高かった。肥満者では、HbA1c高値が脂肪肝の高リスク因子であった。栄養摂取状況では、非肥満者では卵類と果物類摂取量が脂肪肝あり群で多かったが、肥満者ではエネルギー摂取量、栄養素摂取量、食品群別摂取量のいずれも脂肪肝の有無で有意差を認める項目はなかった。エタノール摂取量は脂肪肝発症のリスク因子ではなかったが、肝の線維化マーカーであるFIB4インデックスと有意の相関を認めたことから、飲酒は脂肪肝において肝の線維化に関与している可能性が示唆された。

【謝辞】

本研究に協力していただいた名古屋学芸大学管理栄養学部管理栄養学科2020年度臨床医学研究室のゼミ生の小川未琴さん、曾根菜々子さん、西川実希さん、花谷亜美さんに深謝します。

【利益相反】

本研究に関して申告すべき利益相反はない。

文献

1. 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2015. 文光堂、2015年.
2. 玉城信治、黒崎雅之：NAFLD診断における線維化・脂肪化評価. 日内会誌 2020; 109: 34-41.
3. 日本消化器病学会・日本肝臓学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2020. 南江堂、2014.
4. 鎌田佳宏、三善英知、竹原徹郎：NAFLD/NASHの病因. 日本医事新報 2017; 4849: 28-33.
5. 小木曾智美、徳重克年：NAFLD/NASHの疫学. 肝臓クリニカルアップデート 2019; 5: 123-130.
6. 谷合麻紀子：NAFLD/NASHの疫学. 日内会誌 2020; 109: 11-18.
7. 橋本悦子：NAFLD/NASHを合併した糖尿病、脂質異常症、高血圧の治療. 日本医事新報 2018; 4935: 50-57.
8. 厚生労働省：平成30年度 国民健康・栄養調査報告.
9. Wakai K, Egami I, Kato K et al.: A simple food frequency questionnaire for Japanese diet-

-
- Part I. Development of the questionnaire, and reproducibility and validity for food groups. *J Edipemiol*, 9: 216-226, 1999.
10. Egami I, Wakai K, Kato K et al: A simple food frequency questionnaire for Japanese diet-Part II. Reproducibility and validity for nutrient intakes. *J Edipemiol*, 9: 227-234, 1999.
 11. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al: Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 2012; 47: 586-95.
 12. Wada T and Zeniya M: Background of the FIB-4 index in Japanese non-alcoholic fatty liver diseases. *Intern Med* 2105; 54: 127-132.
 13. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al: A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* 2019; 54: 367-376.
 14. 橋本悦子：NAFLD/NASH 診療の新たな展開. 日内会誌 2016; 105: 1753-1760.
 15. 小川佳宏、伊藤美智子：メタボリックシンドロームと NAFLD/NASH. 日消誌 2017; 114: 834-838.
 16. 腹部超音波検査による脂肪肝の評価と生活習慣病関連項目との検討. 人間ドック 2018; 33: 478-485.
 17. 太田嗣人. 肥満・インスリン抵抗性をもたらす肝の炎症. 日内会誌 2020; 109: 19-26.
 18. 今一義、渡部純夫：脂肪肝と糖尿病の最前線. 日内会誌 2014; 103: 3118-3125.
 19. 佐藤慎一郎、鈴木一幸：NAFLD のケア. 食事療法の基本方針. 別冊医学の歩み、NAFLD のすべて、東京、医歯薬出版、2006; pp.100-103.
 20. 松浦文三、恩地森一. NASH/NAFLD の診断・治療—栄養療法. *臨床栄養*2010; 116: 724-729.
 21. 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* 2008;11:395-403.
 22. 結川美帆、林史和、松本佳也、他. 通院中の NAFLD/NASH 患者における食事・生活習慣に関する課題. *日本病態栄養学会誌* 2013; 16: 283-292.
 23. 山中麻希、北川元二、斉藤征夫、ほか：職域健診における非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 改善症例の検討. *総合健診* 2015; 42: 629-636.
 24. 土居忠、田中信悟、佐藤康裕、ほか：脂肪性肝疾患の頻度に及ぼすアルコール摂取の影響. *肝臓* 2010; 51: 501-507.
 25. 杉本和史、竹井謙之：アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患—その共通点と相違点から見えてくる病態. *日消誌* 2015; 112: 1641-1650.
 26. 玉城信治、黒崎雅之：NAFLD 診断における線維化・脂肪化評価. *日内会誌* 2020; 109: 34-41.

Abstract**Relationship between lifestyle-related diseases and fatty liver disease in men****Motoji Kitagawa¹, Maki Yamanaka¹, Toru Otsuka²**

In the present study, we aimed to investigate the relationship between lifestyle-related diseases and fatty liver diseases in men. We investigated anthropometric parameters, blood tests and nutrient intake in 642 male subjects in medical check-up in 2016. Fatty liver was diagnosed by ultrasonography in 223 subjects (35%). Intake of nutrients and food groups was assessed with a food frequency questionnaire (FFQ). Fatty liver diseases were observed in 152 of 249 obese subjects (61%), and in 71 of 393 in non-obese subjects (18%). Also, fatty liver diseases were observed in 175 of 301 subjects with visceral fat deposit (58%), and in 48 of 341 subjects without visceral fat deposit (14%). In subjects with fatty liver diseases, frequencies of obesity, visceral fat deposit, hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia were higher than in subjects without fatty liver diseases. Amount of alcoholic intake was not different between subjects with and without fatty liver subjects. Among the risk factors of metabolic syndrome, BMI, waist perimeter, serum triglyceride and serum hemoglobin A1c significantly associated with fatty liver diseases was in logistic regression analysis. Daily total intake of calories, nutrients and food group were not different between subjects with and without fatty liver diseases. FIB4 index was not different between subjects with and without fatty liver diseases, but significantly related with daily alcoholic intake in subjects with fatty liver diseases. Fatty liver was significantly associated with an increase in the risk factors for metabolic syndrome.

Keywords: Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), medical check-up, visceral fat obesity, FIB4 index

1) Nagoya University of Arts and Sciences, Graduate School of Nutritional Sciences

2) Chubu Health Care Center