

人間ドックで発見された脂肪肝の病態と ライフスタイルとの関連性について

小宮山恭弘^{*1}, 百木 和^{*2}, 羽生 大記^{*1,3}

^{*1} 大阪市立大学大学院生活科学研究科

^{*2} 帝塚山大学現代生活学部食物栄養学科

Association between Features of Fatty Liver Detected during Thorough Health Checkups and Patient Lifestyle

Yasuhiro KOMIYAMA^{*1}, Chika MOMOKI, ^{*2} Daiki HABU ^{*1}

^{*1} Graduate School of Human Life Science, Osaka City University

^{*2} Department of Food and Nutrition, Faculty of contemporary Human Life Science, Tezukayama University

Summary

Abnormal liver function is the most frequently detected abnormality during thorough health checkups. It is attributable to fatty liver in most cases. Fatty liver can be approximately divided into simple fatty liver and pathologic fatty liver. We previously proposed a method for simple detection of pathologic fatty liver using abdominal ultrasonography at thorough health checkups. We recently analyzed the association between this abnormality and lifestyle in patients with 3 types of pathologic fatty liver (visceral fat accumulation type, hepatomegaly type, and fatty pancreas type) detected by our method of abdominal ultrasonography. The analysis revealed that among the patients with fatty liver diagnosed by abdominal ultrasonography, those with excessive visceral fat accumulation (visceral fat accumulation type) tended to become obese after reaching adulthood and had an irregular diet; those with hepatomegaly (hepatomegaly type) had a close association with excess alcohol consumption; and those with pancreatic fat deposition (fatty pancreas type) tended to become obese after reaching adulthood, excess alcohol consumption and motivation to correct their lifestyle. These findings could be useful in explaining the data obtained at thorough health checkup to individuals, thus facilitating advice for correction of lifestyle that is closely associated with the features of various types of pathologic fatty liver.

Keywords: 肥満, 腹部超音波検査, 異所性脂肪, メタボリックシンドローム, 病的脂肪肝

Obesity, abdominal ultrasonography, ectopic fat, Metabolic syndrome, Morbid fatty liver;

I 研究背景と目的

運動習慣や食事習慣がメタボリック症候群（以下 Mets）発症に関係していることは、多くの研究で明らかにされており、内臓脂肪蓄積によるアディポサイトカインプロファイルの改変が、動脈硬化促進因子として知られている。そこで平成 20 年からは Mets に着目して、内臓脂肪の減量を目指す

ことにより生活習慣病の発症予防を目的とした、特定健診・特定保健指導制度がスタートし、腹部周囲径の測定が検診項目に追加された。一方で人間ドックにて最も高頻度に発見される異常所見は、高血圧症、脂質代謝異常症であり、この 2 疾患の薬剤服用率は高頻度である。しかし人間ドックや検診において高頻度で異常を指摘され、治療に結びつかないのは脂肪肝である^{1,2)}。人間ドックにお

ける脂肪肝の診断は、腹部エコー上、肝臓が高輝度に見える blight liver 所見である。この脂肪肝に血液生化学検査で高度の肝障害を伴う場合、要医療に区分されるが、肝機能異常を伴わないか、軽度の肝機能異常にとどまる場合には経過観察となる。しかしながら、この経過観察に区分される脂肪肝の中には、脂肪性肝炎から肝硬変に至り肝細胞癌へと進行する、病的意義の高い脂肪肝である非アルコール性脂肪性肝炎や、メタボリック症候群を併存し、動脈硬化性疾患発症のリスクである病的意義の大きい脂肪肝も含まれている。

われわれは、人間ドックにおける腹部エコーで指摘された脂肪肝の中に、指導や精密検査の必要な病的意義の大きい脂肪肝が潜んでいることに着目し、肝腫大や腹膜前脂肪厚測定を組み合わせた方法や、異所性脂肪蓄積^{3,4)}の1つである、脾の脂肪蓄積をヒストグラム値で分類し、脾臓の高輝度所見（脂肪脾）を、脂肪肝所見と組み合わせ、主に動脈硬化性疾患のリスクが大きいと考えられる病的意義の大きい脂肪肝を抽出する方法を提唱してきた^{5,6)}。今回われわれの提唱してきた病的意義の高いと考えられる脂肪肝と生活習慣との関連性を調べる目的で、脂肪肝に内臓脂肪過剰蓄積、肝腫大、脂肪脾などの所見を認めた各群において、当院人間ドックで採用しているライフスタイルの調査票の各項目が、どう関連しているのかを検討した。

II 対象と方法

2011年1月から2013年3月までに人間ドックを受診し、腹部超音波を施行しアンケートに記入した31歳から85歳、平均55.3歳の男女240名を対象とした。腹部超音波にて脂肪肝所見を認めた例について、腹膜前脂肪肥厚（内臓脂肪蓄積型）、肝腫大（肝腫大型）、高輝度脾（脂肪脾型）の有無について計測した。本検討は2011年に院内の倫理委員会の承認を得て行った。

2-1 身体計測データ及び血液生化学的検査項目

血圧(mmHg)、身長(cm)、体重(kg)、腹部周囲径(cm)を調べた。血液生化学検査項目はAST(IU/L)、ALT(IU/L)、 γ GTP(IU/L)、Alb(g/dl)、総コレステ

ロール(mg/dl)、LDL-コレステロール(mg/dl)、HDL-コレステロール(mg/dl)中性脂肪(mg/dl)、空腹時血糖(mg/dl)、HbA1c% (JDS)、血小板数($\times 10$ 万)を測定した。

2-2 脂肪肝の診断

超音波診断装置は、日立社製ハイビジョン 8000 または Ascendus (アセンダス) を用い、腹部用コンバックスプローブを使用した。脂肪肝の診断は、Bright liver を呈し、肝腎コントラスト陽性を脂肪肝の所見ありと判定した⁷⁾。

2-3 超音波による腹膜前脂肪厚の判定

表在用高周波リニアプローブでの、正中水平断面を用いて、腹膜前脂肪厚（内臓脂肪厚）を測定した。田所らの腹膜前脂肪厚の8mm以上がCTでの内臓脂肪面積100cm²に相当するとの報告⁸⁾より、腹膜前脂肪厚が8mm以上あるものを内臓脂肪蓄積型とした。

2-4 肝腫大の判定

肝腫大の評価は、従来の評価では、頭尾方向のみを評価するものであったが、この方法は正確に描出することが難しいため、頭尾方向に加え、両葉の厚み方向（前後径）を計測することとした。左葉では正中縦走査での腹部大動脈レベルと水平断層像での門脈レベル、右葉については肋間縦走査での肝腎レベル、水平断層像での門脈レベルにて計測し腫大の有無を判定した。肝腫大の評価としては、2方向いずれかのビューにて、左葉は75mm以上を、右葉については125mm以上を腫大ありと判定し、肝腫大型と判定した⁵⁾。

2-5 脂肪脾の判定

Bモードゲインとヒストグラム測定深度は一定にして測定した。また超音波の減衰を考慮して、肝臓及び腎臓は表在からの深度が7-9cmの範囲に入るように描出し、同じ深度でヒストグラム計測し、平均輝度を測定した。また同時に脾臓と脾臓においても表在からの深度が5cmから7cmまでの範囲に入るように臓器を描出し、ヒストグラム計測を行った。ヒストグラム値は同一ROI上の輝度をヒストグラム化したものを用い、脾臓、肝臓、腎臓、脾臓の各輝度と、肝腎差、脾脾差について測定した。

上記の方法で測定したヒストグラムから、平均輝度を求めた後、膵臓と脾臓の輝度差を求め、得られたデータの全症例の膵脾差を序列化し、おおむね上位四分位に相当する膵脾差 77 以上を、脂肪膵群（型）と定義した。

2-6 ライフスタイル調査

人間ドック受診時の生活習慣アンケートにて運動習慣、食事習慣、飲酒習慣を調査した。調査項目を表 1 に示した。

表 1 ライフスタイル調査項目

喫煙 喫煙習慣はありますか？
体重の変化（肥満） 20歳と比べて10kg以上の体重増加がありますか？ ここ1年間で3kg以上の体重増加がありますか？
運動習慣 一日30分以上の汗をかく運動を週2回以上1年以上実施していますか？ 日常生活で歩行または同等の運動を60分以上の運動を毎日実施していますか？ 同年代の同性と比べ歩行速度は速いですか？
食習慣 食事のとき人と比べて早食いですか？ 就寝前2時間以内に夕食をとることが週3回以上ありますか？ 夕食後に間食をとることが週3回以上ありますか？ 朝食を抜くことが週に3回以上ありますか？
飲酒習慣 お酒を飲む頻度はどのくらいですか？ 飲酒日の1日当たりの飲酒量はどのくらいですか？
睡眠 睡眠で十分休養がとれていますか？
意識改善 運動や食生活などの生活習慣を改善してみようと思いませんか？

2-7 統計

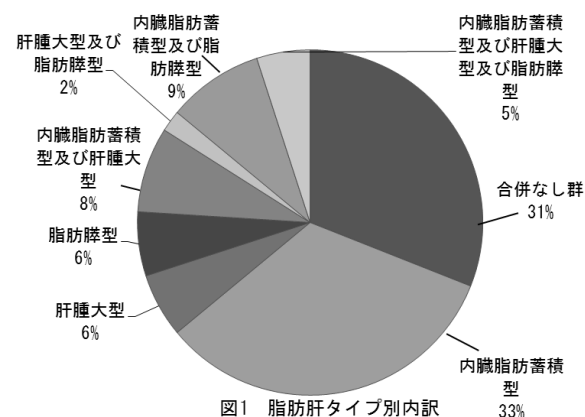
内臓脂肪肥厚のグループ分類、肝腫大のグループ分類、脂肪膵のグループ分類での年齢、身長、体重、BMI、腹部周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧の比較は、Kruskal-Wallis 法で検討した。グループ内の 2 群の比較には Mann-Whitney の U 検定を用い検討した。データは、mean ± SD で表し、危険率 5%未満を有意差ありとみなした。脂肪肝に合併した内臓脂肪蓄積型、肝腫大型、脂肪膵型、それぞれについて、影響を及ぼす生活習慣を探るため、単変量及び多変量解析を行い、相対危険度（オッズ比）と 95%信頼区間を算出した。解析に関しては、年齢を 55 歳以下、55～65 歳、65 歳以上の 3 群に、BMI は肥満の基準とされる 25 を基準として 2 群に分類した。アンケート項目に関しては、設問項目の分類（1～4 項目）をそのまま用いたが、生活習慣を改善しようと思うかの項目については、意思なしに対して、実施する意思あり・近いうち実施の 2 項目を併せて 1 分類、実施（6 か月未満）・実施（6 か月以上）2 項目を 1 分類として計 3 分類として解

析を行った。統計解析に SAS Ver 9.1.3(SAS Institute Inc)を用いた。

III 結果

3-1 脂肪肝のタイプ別内訳

対象者における各判定法の分布の内訳を示す（図 1）。脂肪肝のうち、今回の 3 つの判定法すべて該当しない症例は 31%であり、残り 69%はいずれかのリスクに該当した。単独陽性は、内臓脂肪蓄積型 33%であった。2 項目陽性は、脂肪膵型と内臓脂肪蓄積型の併存を 9%に、内臓脂肪蓄積型と肝腫大の併存を 8%に認めた。3 項目併存例は、5%であった。



3-2 各因子別に見た、身体計測データ及び血液生化学的検査

内臓脂肪蓄積型では、体重、BMI、腹部周囲径、収縮期血圧、空腹時血糖、HbA1c、が有意に高値であり、HDL-コレステロールが有意に低値であった。（表 2, 3）。肝腫大型は、体重、BMI、腹部周囲径、AST、ALT、 γ GTP、中性脂肪が有意に高値を示した（表 2, 4）。脂肪膵型では、体重、BMI、腹部周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧、中性脂肪が有意に高値を示した（表 2, 5）。

3-3 各群ライフスタイルとの関連性

1. 内臓脂肪蓄積型

内臓脂肪蓄積型、非蓄積群型で生活習慣を比較したところ、20 歳時点と比べ体重増加のあった群にて有意な関係性 $\chi^2 (1, N=208)=4.638, p=0.042$ が見られた。食習慣の項目では朝食を抜く群との間にも、 $\chi^2 (1, N=208)=4.350, p=0.055$ とやや関係性が見られた。

表2 各因子別に見た基本データ

	全体 n=240	内臓脂肪蓄積型 n=104	肝腫大型 n=50	脂肪燐型 n=53	脂肪蓄積vs非蓄積 p value	肝腫大vs非腫大 p value	脂肪燐vs非脂肪燐 p value
性別 (男/女)	(161/79)	(86/18)	(48/2)	(43/10)	0.026	0.000	0.470
年齢(歳)	55.3±10.0	53.0±9.6	54.6±10.1	55.8±10.0	0.146	0.067	0.251
身長 (cm)	166.2±8.6	171.2±6.0	165.6±9.0	166.5±8.3	0.266	0.000	0.554
体重(kg)	66.5±12.1	78.8±1.1	68.8±13.7	67.7±12.4	0.004	0.000	0.005
BMI	24.0±3.3	26.7±3.8	24.9±3.6	24.3±3.4	0.000	0.000	0.001
腹部周囲径(cm)	86.2±10.1	95.2±9.3	89.1±9.6	87.6±9.4	0.000	0.000	0.000
収縮期血圧(mmHg)	128.0±18.8	132.3±14.3	130.3±16.3	130.1±20.0	0.022	0.074	0.048
拡張期血圧(mmHg)	80.5±10.9	83.9±9.6	81.1±10.5	82.1±10.7	0.290	0.010	0.403
なし/予備群/Mets (%)	64/23/13	48/34/18	40/36/24	43/32/25	0.000	0.001	0.001

χ squared test and Kruskal-Wallis test

表3 内臓脂肪蓄積の有無による血液生化学データ比較

	非内臓脂肪蓄積型 (n=106)	内臓脂肪蓄積型 (n=126)	P value
性別 (男/女)	(86/18)	(91/35)	0.063
AST (IU/L)	23.3±8.8	24.9±11.8	0.499
ALT (IU/L)	23.0±15.7	25.3±15.1	0.138
γ GTP (IU/L)	47.4±58.9	47.1±49.5	0.737
Glu (mg/dl)	97.9±13.3	103.7±22.1	0.018
HbA1c (%) JDS	5.25±0.37	5.43±0.57	0.007
T-cho (mg/dl)	210.0±35.4	210.9±37.2	0.591
TG (mg/dl)	132.6±83.2	137.0±84.3	0.619
HDL-cho (mg/dl)	61.6±15.5	55.5±12.6	0.002
LDL-cho (mg/dl)	125±33.7	126.5±33.4	0.455
Alb (g/dl)	4.57±0.21	4.61±0.28	0.066
PLT (×10万)	22.7±4.77	22.5±5.12	0.714

χ squared test and Mann-Whitney U test

表4 肝腫大の有無による血液生化学データ比較

	非肝腫大型 (n=185)	肝腫大型 (n=50)	P value
性別 (男/女)	(134/51)	(48/2)	0.003
AST (IU/L)	22.8±8.3	28.1±12.9	0.001
ALT (IU/L)	21.3±10.3	34.8±23.1	0.000
γ GTP (IU/L)	40.7±39.1	65.3±70.4	0.000
Glu (mg/dl)	100.2±17.4	104.7±27.0	0.222
HbA1c (%) JDS	5.33±0.49	5.45±0.54	0.115
T-cho (mg/dl)	211.1±38.3	208.8±27.8	0.907
TG (mg/dl)	125.0±79.1	175.3±86.3	0.000
HDL-cho (mg/dl)	60.6±14.2	57.0±14.0	0.031
LDL-cho (mg/dl)	126.0±34.9	126.0±27.4	0.663
Alb (g/dl)	4.60±0.23	4.61±0.24	0.899
PLT (×10万)	22.4±5.0	23.5±5.0	0.232

χ squared test and Mann-Whitney U test

表5 臍脂肪輝度（脂肪臍の有無）による血液生化学データ比較

	非脂肪臍型 (n=166)	脂肪臍型 (n=53)	P value
性別（男/女）	(127/39)	(43/10)	0.469
AST (IU/L)	24.1 ± 10.1	22.9 ± 7.0	0.667
ALT (IU/L)	24.1 ± 15.8	24.2 ± 14.7	0.938
γ-GTP (IU/L)	45.3 ± 52.5	46.7 ± 34.0	0.056
Glu (mg/dl)	101.2 ± 20.2	101.2 ± 16.1	0.722
HbA1c (%) JDS	5.35 ± 0.52	5.41 ± 0.47	0.170
T-cho (mg/dl)	209.2 ± 35.3	216.5 ± 42.1	0.324
TG (mg/dl)	131.5 ± 86.0	158.0 ± 80.8	0.007
HDL-cho (mg/dl)	59.6 ± 15.2	56.3 ± 13.0	0.155
LDL-cho (mg/dl)	123.6 ± 32.7	132.1 ± 36.0	0.151
Alb (g/dl)	4.61 ± 0.24	4.57 ± 0.19	0.266
PLT (× 10万)	22.6 ± 5.1	22.3 ± 4.7	0.935

χ squared test and Mann-Whitney U test

2. 肝腫大型

肝腫大型、非肝腫大型で生活習慣を比較したところ、20歳時点と比べ体重増加のあった群にて有意な関係性 χ^2 (1, N=216)=13.58, p=0.0002 が見られた。食習慣では遅い夕食をとる群との間に χ^2 (1, N=214)=3.91, p=0.061 とやや関係性を認めた。飲酒習慣では、1日の飲酒量との間に χ^2 (3, N=216)=13.22, p=0.004 と有意な関係性が見られた。

3. 脂肪臍型

脂肪臍型と非脂肪臍型の生活習慣を比較したところ、20歳時点と比べ体重増加のあった群にて有意な関係性 χ^2 (1, N=53)=6.44, p=0.011 が見られた。また運動習慣では、同年代の人と比べ歩行速度が遅い群で χ^2 (1, N=53)=3.63, p=0.057 とやや関係性を認めた。その他の食事習慣と飲酒習慣、と臍脾差との間には関係性は見られなかった(表6)。

表6 病的脂肪肝と生活習慣の関連性

内臓脂肪蓄積の有無と生活習慣	P value
20歳時点と比べ体重増加のあった群	0.042
食習慣で朝食の欠食群	0.055
肝腫大の有無と生活習慣	
20歳時点と比べ体重増加のあった群	0.002
食習慣で就寝前に夕食をとる群	0.061
飲酒習慣で飲酒量の多い群	0.004
脂肪臍の有無と生活習慣	
20歳時点と比べ体重増加のあった群	0.011
同年代と比べ歩行速度が遅い群	0.057

(χ 二乗検定, Fisherの正確確立検定)

3-4 各群とライフスタイルとの関連性に対する単変量、多変量解析

1. 内臓脂肪蓄積と生活習慣の関連

内臓脂肪蓄積の有無に対する単変量解析の結果は、BMI25以上、20歳時より10kg以上の体重増加があること、1年で3kg以上の体重増加の3項目が統計的に有意に関連し、男性、年齢は若いこと(55歳以下が65歳以上に対して)、就寝前の夕食、朝食の欠食、1~2合の飲酒量(1合未満に比してリスクが小さい)の5項目が有意差はないが、関連性が見られた。BMIを除く7項目を投入した多変量解析の結果、20歳時より10kg以上の体重増加がある(OR, 2.30; 95%CI, 1.26-3.15) および1合未満の飲酒量に比して、1~2合の飲酒量(OR, 0.46; 95%CI, 0.23-0.92)が独立した影響因子であった(表7)。

2. 肝腫大と生活習慣の関連

肝腫大の有無に対する単変量解析の結果より、男性、年齢は若いこと(55歳以下が65歳以上に対して有意)、BMI25以上、20歳時より10kg以上の体重増加があること、飲酒の頻度が時々であること、1日の飲酒量が2合以上(3合以上は更に有意)、生活習慣改善の意思があるの7項目が有意に関連していた。また1年で3kg以上の体重増加、就寝前2時間以内の夕食の項目についても、有意ではないものの、関連性が認められた。これら9項目のうち、BMIは20歳時より10kg以上の体重増加の有無と関連性が強く、解析に影響を及ぼす可能性があったため、除外し、8項目を投入し、多変量解析を行った。その結果、男性20歳時より10kg以上の体重増加がある(OR, 3.24; 95%CI, 1.38-7.58)、

表7 内臓脂肪蓄積と生活習慣との関連

		内臓脂肪		Univariate OR	p value	Multivariate OR	p value
		8mm未満	8mm以上	(95%CI)		(95%CI)	
性別	女性	35	18	1		1	
	男性	91	86	1.84(0.97-3.49)	0.063	1.73(0.83-3.60)	0.145
		欠損10					
年齢	55以下	66	68	1		1	
	55< <65	38	21	0.54(0.29-1.01)	0.053	0.53(0.26-1.05)	0.070
	65以上	23	15	0.63(0.30-1.32)	0.222	0.63(0.28-1.44)	0.278
		欠損9		p for trend=0.089		p for trend=0.125	
BMI	25未満	99	56	1			
	25以上	28	48	3.03(1.71-5.36)	0.0001		
		欠損9					
20歳時より10kg以上	増加なし	71	33	1		1	
	増加あり	52	67	2.77(1.60-4.80)	0.0003	2.30(1.26-4.19)	0.007
		欠損17					
1年で3kg以上	増加なし	93	60	1		1	
	増加あり	30	40	2.07(1.16-3.67)	0.013	1.66(0.88-3.15)	0.119
		欠損17					
就寝前の夕食	なし	86	57	1		1	
	あり	37	42	1.71(0.98-2.98)	0.057	1.46(0.78-2.73)	0.232
		欠損18					
夕食後の間食	なし	108	85	1			
	あり	15	15	1.27(0.59-2.74)	0.542		
		欠損17					
朝食の欠食	なし	116	87	1		1	
	あり	7	13	2.48(0.95-6.47)	0.064	1.59(0.55-4.61)	0.392
		欠損17					
飲酒頻度	ほとんど飲まない	28	30	1			
	時々	38	31	0.76(0.38-1.53)	0.445		
	毎日	56	39	0.65(0.34-1.26)	0.199		
		欠損18		p for trend=0.204			
1日の飲酒量	1合未満	56	51	1		1	
	1~2合	45	24	0.59(0.31-1.09)	0.093	0.46(0.23-0.92)	0.029
	2~3合	19	17	0.98(0.46-2.09)	0.963	0.79(0.34-1.82)	0.574
	3合以上	3	8	2.93(0.74-11.63)	0.127	2.25(0.52-9.80)	0.280
		欠損17		p for trend=0.548		p for trend=0.994	

CI : 信頼区間

性別、年齢、20歳時より10kg以上の体重増加、1年で3kg以上の体重増加、就寝前の夕食、朝食の欠食、1日の飲酒量で調整

1日の飲酒量が多い、すなわち2合以上(2~3合 OR, 2.96;95%CI1.06-8.28)、3合以上(OR, 5.37; 1.18-24.45)の3要因が、肝腫大の独立した影響因子であった(表8)。

3. 脂肪叢と生活習慣の関連

脂肪叢の有無に対する単変量解析の結果では、脂肪叢の有無に関連した項目は、20歳時より10kg以上の体重増加がある、1日の飲酒量が2合以上である、生活習慣改善の意思があり実施している、の3項目が有意に関連していた。また歩行速度が遅い項目についても有意ではないものの、関連性が認められた。BMIは、20歳時より10kg以上の体

重増加があるとの関連性が強いので除外し、関連のある2項目及び基本属性として影響を与えると考えられる性別、年齢の項目を投入し、多変量解析を行ったところ、20歳時より10kg以上の体重増加がある(OR, 2.24;95%CI, 1.12-4.47)、1日の飲酒量が2合以上(OR, 2.98;95%CI1.29-6.90)、生活習慣改善の意思があり実施している(OR, 3.01; 95%CI1.11-8.15)の3要因が独立した影響因子であった(表9)。

表8 肝腫大と生活習慣との関連

		肝腫大		Univariate OR	p value	Multivariate OR	p value
		腫大なし	腫大あり	(95%CI)		(95%CI)	
性別	女性	51	2	1		1	
	男性	134	48	9.13 (2.14-38.95)	0.003	7.98 (1.74-36.54)	0.008
		欠損5					
年齢	55以下	100	36	1		1	
	55< <65	49	10	0.57 (0.26-1.24)	0.154	0.58 (0.24-1.42)	0.232
	65以上	37	4	0.30 (0.10-0.90)	0.032	0.30 (0.09-1.01)	0.051
		欠損4		p for trend=0.016			
BMI	25未満	144	16	1		1	
	25以上	42	33	1.40 (1.25-1.57)	<0.0001		
		欠損5					
20歳時より10kg以上	増加なし	95	11	1		1	
	増加あり	85	37	3.76 (1.80-7.83)	0.0004	3.24 (1.38-7.58)	0.007
		欠損12					
1年で3kg以上	増加なし	128	28	1		1	
	増加あり	52	20	1.76 (0.91-3.40)	0.093	1.99 (0.91-4.35)	0.085
		欠損12					
就寝前の夕食	なし	120	24	1		1	
	あり	60	23	1.92 (1.00-3.67)	0.050	1.20 (0.56-2.57)	0.634
		欠損13					
飲酒頻度	ほとんど飲まない	50	8	1		1	
	時々	52	21	2.52 (1.02-6.22)	0.044		
	毎日	77	19	1.54 (0.63-3.79)	0.345		
		欠損13		p for trend=0.551			
1日の飲酒量	1合未満	95	17	1		1	
	1~2合	56	13	1.30 (0.59-2.87)	0.521	1.19 (0.49-2.92)	0.704
	2~3合	24	12	2.79 (1.18-6.63)	0.020	2.96 (1.06-8.28)	0.039
	3合以上	5	6	6.71 (1.84-24.46)	0.004	5.37 (1.18-24.45)	0.030
		欠損12		p for trend=0.001			
生活習慣改善の意識	意思なし	53	6	1		1	
	近いうち実施 (1か月以内)	17	6				
	実施の意思あり (6か月以内)	69	25	3.18 (1.25-8.14)	0.016	2.86 (0.97-8.43)	0.057
	実施 (6か月未満)	18	3				
	実施 (6か月以上)	23	8	2.37 (0.81-6.94)	0.116	3.42 (0.99-11.80)	0.052
		欠損12		p for trend=0.264			
				p for trend=0.139			

CI：信頼区間

性別、年齢、20歳時より10kg以上の体重増加、1年で3kg以上の体重増加、就寝前2時間以内の夕食、1日の飲酒量、生活習慣改善の意識で調整

IV 考察

特定健診・特定保健指導制度で検診項目に腹部周囲径の測定が追加された。従来の BMI 測定は、肥満という体格を表現するのみであり、生活習慣病の程度や種類などが重症化することと、必ずしも関連しない。腹部周囲径測定の意義は、過剰な腹腔内脂肪蓄積が腹部周囲径の増大となって表れ、生活習慣病を引き起こす内臓脂肪型肥満をスクリーニングすることである。内臓脂肪と皮下脂肪には機能の相違があり、アディポサイトカインの分泌プロフィールが大きく違う。脂肪蓄積が内臓脂肪蓄積か皮下脂肪蓄積であるのかを振り分けることが重要であるのは、内臓脂肪蓄積が耐糖能低下や、脂質異常症、高血圧、高尿酸血症・痛風、冠動脈疾患、脳梗塞、脂肪肝（脂肪性肝炎）、妊娠合併症、睡眠時無呼吸症候群、変形性関節症などの

合併症の程度や頻度と良く関連し、その分子生物学的メカニズムについても解明されてきたためである⁹⁾。

保健指導では、通常これら肥満症の食事運動指導では第1段階の目安として5%の体重減少を目指す。このわずかな体重減少でも、代謝状態が改善するのは、肝臓内の細胞内脂質を減少させ、これが直接的に肝臓や骨格筋でのインスリン抵抗性改善や代謝血管障害抑制に繋がるためである。本田¹⁰⁾はMetsの個人指導法の中で、肥満群は食行動に対する認識が薄く、1日2食の食パターンや早食い、夕食時刻の遅延、油脂料理の過大摂取、菓子や嗜好飲料の多食・多飲、外食頻度が高いなどの特徴を持つと指摘している。また永山¹¹⁾は、肥満症の食事指導として、肥満治療であっても、1日3食摂取が原則であり、欠食は、その分の固め

表9 脂肪肝と生活習慣との関連

		膵脾差40		Univariate OR (95%CI)	p value	Multivariate OR (95%CI)	p value
		なし: 1	あり: 2				
性別	男性	49	115	1		1	
	女性	15	31	0.88 (0.44-1.78)	0.722	1.16 (0.54-2.48)	0.709
年齢			欠損30				
	55以下	35	81	1		1	
	55< <65	16	39	1.05 (0.52-2.13)	0.885	1.06 (0.51-2.20)	0.881
	65以上	14	26	0.80 (0.38-1.72)	0.571	0.98 (0.43-2.24)	0.952
BMI			欠損29		p for trend=0.645		p for trend=0.992
	25未満	53	93	1			
	25以上	12	52	1.17 (1.05-1.30)	0.005		
喫煙			欠損30				
	なし	51	104	1			
	あり	11	38	1.69 (0.80-3.59)	0.169		
20歳時より10kg以上			欠損36				
	増加なし	40	62	1		1	
	増加あり	22	81	2.38 (1.28-4.40)	0.006	2.23 (1.17-4.23)	0.015
1年で3kg以上			欠損35				
	増加なし	45	93	1			
	増加あり	17	50	1.42 (0.74-2.74)	0.291		
30分以上の運動			欠損35				
	実施	24	65	1			
	していない	38	78	0.76 (0.41-1.39)	0.371		
60分以上の運動			欠損35				
	実施	18	50	1			
	していない	44	93	0.76 (0.40-1.45)	0.408		
歩行速度			欠損35				
	速い	34	73	1			
	遅い	28	70	1.16 (0.64-2.12)	0.618		
食事速度			欠損35				
	遅い	8	10	0.48 (0.17-1.33)	0.160		
	ふつう	30	78	1			
	早い	24	55	0.88 (0.47-1.67)	0.698		
就寝前の夕食			欠損35		p for trend=0.549		
	なし	44	86	1			
	あり	18	56	1.59 (0.84-3.03)	0.157		
夕食後の間食			欠損36				
	なし	54	123	1			
	あり	8	20	1.10 (0.46-2.65)	0.836		
朝食の欠食			欠損35				
	なし	59	132	1			
	あり	3	11	1.64 (0.44-6.09)	0.461		
飲酒頻度			欠損35				
	ほとんど飲まない	17	38	1			
	時々	16	46	1.29 (0.57-2.88)	0.541		
	毎日	29	58	0.90 (0.43-1.85)	0.764		
1日の飲酒量			欠損36		p for trend=0.673		
	1合未満	30	72	1			
	1~2合	23	36	0.65 (0.33-1.28)	0.214		
	2~3合	8	25	1.30 (0.53-3.21)	0.567		
	3合以上	1	10	4.17 (0.51-34.00)	0.183		
睡眠			欠損35		p for trend=0.333		
	はい	43	101	1			
	いいえ	18	42	0.81 (0.46-1.40)	0.445		
生活習慣改善の意識			欠損36				
	意思なし	22	33	1		1	
	近いうち実施 (1か月以内)	8	15	1.93 (0.96-3.86)	0.064	1.64 (0.79-3.40)	0.181
	実施の意思あり (6か月以内)	19	63				
	実施 (6か月未満)	4	13	1.64 (0.71-3.80)	0.248	1.70 (0.71-4.06)	0.234
	実施 (6か月以上)	9	19				
			欠損35		p for trend=0.567		p for trend=0.487

CI : 信頼区間

性別、年齢、20歳時より10kg以上の体重増加、生活習慣改善の意識で調整

食いや過食、間食に繋がる傾向にあると指摘している。

われわれの今回の検討でも、脂肪肝にエコー上の推定 100²cm の内臓脂肪を伴う内臓脂肪蓄積型は、Mets のリスクと一致して、性別（男性であること）、年齢（55～65 歳）、BMI 25 以上、成人期以降の肥満や、1 年で 3kg 以上の体重増加、食事習慣にて朝食を抜く、就寝前 2 時間以内の夕食など、不規則な食生活群では内臓脂肪蓄積との関係性が明らかになり、食事を中心としたライフスタイルが腹部への内臓脂肪蓄積に影響することが明らかとなった。一方で 1～2 合/日の飲酒量は、1 合未満に比して、内臓脂肪蓄積のリスクが小さいことも明らかになった。先行研究でも、適度の飲酒は死亡率や耐糖能異常、心血管系疾患発病において最もリスクが低く、適量を超えた過剰な飲酒者の死亡率が高く、動脈硬化性疾患の高リスクとなるという、いわゆる“アルコールの J カーブ効果”とも一致する結果であった^{12,13)}。

脂肪肝に肝腫大を合併する肝腫大型では、男性であること、20 歳時より 10kg 以上の体重増加があること、1 日の飲酒量が多いことの 3 点が独立した危険因子であった。肝腫大は飲酒量と強く関係しており、アルコール常用者の特徴として、ストレスの解消のために飲酒するという飲酒理由が圧倒的に多い。今回の対象者である人間ドック受診者の多くは、乗車業務に従事しているものが多く、乗車日のアルコール摂取は禁じられているため、飲酒可能日における一回のアルコール摂取量が多いという職業的特徴を持っている。このことから、職業特性に応じた食事、飲酒指導の重要性が示唆される。

Mets や 2 型糖尿病発症に、肥満とそれに伴うインスリン抵抗性が重要な役割を持つことは明らかであるが、近年、肝臓や骨格筋への異所性脂肪蓄積が遊離脂肪酸(FFA)のインスリン抵抗性を惹起させるメカニズムが注目されている。異所性脂肪は心臓、膵臓、肝臓、骨格筋など細胞内外の脂肪を指す場合が多いが、インスリン抵抗性に関連する異所性脂肪は、インスリン標的臓器の細胞内に蓄積される細胞内脂質である³⁾。われわれは、この異所性脂肪蓄積を超音波で簡便に見る指標として脂肪肝に合併した脂肪膵（膵脾差）を用いた。今回の検討で、脂肪肝に脂肪膵を合併した脂肪膵型では、単変量解析の結果にて性別や年齢の影響

は受けておらず、成人期以降に体重増加の見られた、いわゆる中年太り群、飲酒量の多い群（2 合以上）、歩行速度が遅い群であり、生活習慣改善への意識では、既に実施している群で関係性が認められた。また多変量解析の結果でも同様に有意な関係性があった。脂肪細胞は思春期で増殖が止まるため¹⁴⁾、成人期以降の肥満により、異所性脂肪蓄積として肝臓とともに膵臓にも脂肪が沈着していることが示唆された。上記の成人期以降の肥満（中年太り）、飲酒の多さや歩行の遅さなど脂肪膵型の人たちはドック受診時点で、自分が脂肪肝になって当然、という自意識があり、脂肪肝に対する危機意識や改善の意欲も十分に持っている、逆にそう意識せざる得ないほどこれまでの生活習慣は悪かったことを自覚している群とも考えられる。

肝疾患の中でウイルス性による肝炎は減少傾向にあるが、Mets を背景にした脂肪性肝炎は肥満人口の増加とともに今後肝疾患のうちでもっとも重要な疾患となるとの報告がある¹⁵⁾。このような対象者の結果説明に、超音波での内臓脂肪蓄積や肝腫大、脂肪膵の所見の情報は有用である。脂肪肝にこれらの肝臓以外の脂肪蓄積所見を併存したケースには、併存に伴うリスクに関する情報を提供し、生活習慣の見直しや、食事習慣、飲酒習慣のより厳密な是正指導を行うことで、将来の脂肪性肝炎や Mets への進展予防につなげることができるかもしれない。保健指導においても、検診者へのモチベーション喚起、指導強化に有用な情報となる。

今後は、われわれが提唱した上記 3 型の脂肪肝の動脈硬化性疾患の発症率、予後およびそれぞれに特有の生活習慣を是正することによる経時的変化、介入効果などにつき、前向きに検討を続ける予定である。

IV 結語

われわれが提案する腹部エコーによって抽出した 3 種類の病的脂肪肝（内臓脂肪蓄積型、肝腫大型、脂肪膵型）とそれらの生活習慣との関連性に関して解析した。その結果、腹部エコーで脂肪肝を認めた群の中で、内臓脂肪の過剰蓄積を併存した群（内臓脂肪蓄積型）は、成人後以降の肥満と、不規則な食生活との関連性を認めた。肝腫大を併

存した群（肝腫大型）では、飲酒量と強い関連性を認めた。脾への脂肪沈着を併存した群（脂肪脾型）は、成人期以降の肥満や歩行速度、飲酒量、生活習慣改善の意識（実施群）と関連した。これらの結果は、人間ドックにおける結果説明時に、各種病的脂肪肝の病態と関連の強い生活習慣を是正するようアドバイスすることができ、有用な情報となりうる。

参考文献

- 1) http://www.ningen-dock.jp/concerned/press/pdf/2013/dock-genkyou_h24.pdf
- 2) 越智経浩, 宗景玄祐, 小野正文, 西原利治 : 非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診療, 臨床と研究, 90, 53-57 (2013)
- 3) 田村好史 : 肥満症と異所性脂肪, 68, 63-67 (2013)
- 4) Elisa F, Faidon M, B.Selma M, Terri P, Nada A., Bruce P, Adewole O, Samuel K : Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci USA, 106, 15430-15435 (2011)
- 5) 小宮山恭弘, 森 敬弘, 伊藤 正, 羽生大記 : 腹部超音波における脂肪肝分類のための新たな指標（肝臓径計測と脂肪厚測定）, 日消がん検診誌, 50, 707-715 (2012)
- 6) 小宮山恭弘, 森敬弘, 伊藤正, 羽生大記 : 脂肪肝分類における脾臓コントラスト値の有用性, 日消がん検診誌, 50, 218 (2012)
- 7) Joseph A, Dewburg K, McGuire P : Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the "bright liver"), Br J Radiol, 52, 184-188 (1979)
- 8) 田所直子ほか : 腹部超音波法による内臓脂肪蓄積量の推定, 肥満治療, 8, 37-42 (2002)
- 9) 松澤佑次 : 肥満症代謝 5, 最新医学(別冊), (2009)
- 10) 本田佳子 : 肥満, メタボリックシンドロームの治療・管理指導法—個人指導, 治療, 90, 1751-1754 (2008)
- 11) 永山大二, 白井厚治 : 肥満症の食事指導, 100, 1855-1862 (2012)
- 12) Marugame T, Yamamoto S, Yoshimi I, Sobue T, Inoue M, Tsugane S : Patterns of alcohol drinking and all-cause mortality: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Am J epidemiol, 165, 1039-1046 (2007)
- 13) Robert K, Shereif R : To Drink or Not to Drink? That Is the Question, Circulation, 116, 1306-1317 (2007)
- 14) Kirsty S, Erik A, Pål W, Samuel B, Bruce B, Olaf B, Lennart B, Johan H, Erik N, Tom B, Hernan C, Moustapha H, Mikael R, Jonus F, Peter A : Dynamics of fat cell turnover in humans. Nature, 453, 783-787 (2008)
- 15) KIKUCHI M, SHIOZAWA H, YAMADA C, OGAWA T, MATSUSHIMA M, MINE T, WATANABE N, NISHIZAKI Y, Shiozawa H, Yamada C : Nonalcoholic Steatohepatitis as Fatal Fatty Liver-The next main target in the field of liver disease, Health Evaluation and Promoton, 40, 26-31 (2013)

人間ドックで発見された脂肪肝の病態とライフスタイルとの 関連性について

小宮山恭弘，百木 和，羽生 大記

要旨：人間ドックにおいて発見される最も頻度の高い異常は肝機能異常であり、その原因の大半は脂肪肝である。脂肪肝には大別して、単純性脂肪肝と病的脂肪肝がある。われわれはこれまでに人間ドックにおける腹部エコーで、病的脂肪肝を簡便に抽出する方法を提案してきた。今回、われわれが提案する腹部エコーによって抽出した3種類の病的脂肪肝患者（内臓脂肪蓄積型、肝腫大型、脂肪腓型）と彼らの生活習慣との関連性に関して解析した。その結果、腹部エコーで脂肪肝を認めた群の中で、内臓脂肪の過剰蓄積を併存した群（内臓脂肪蓄積型）は、成人後に肥満となり、不規則な食生活との関連性を認めた。肝腫大を併存した群（肝腫大型）では、飲酒量と強い関連性を認めた。腓への脂肪沈着を併存した群（脂肪腓型）は、成人期以降の肥満、飲酒量、生活習慣改善への意欲と関連した。これらの結果は、人間ドックにおける結果説明時に、各種病的脂肪肝の病態と関連の強い生活習慣を是正するようアドバイスすることができ、有用な情報となりうる。