

ACKNOWLEDGMENTS

THIS WORK WAS supported by a Grant-in-Aid from the Collaboration of Regional Entities for the Advancement of Technological Excellence (CREATE) from the Japan Science and Technology Agency.

REFERENCES

- 1 Bissell DM. Hepatic fibrosis as wound repair: a progress report. *J Gastroenterol* 1998; 33: 295–302.
- 2 Friedman SL. Cytokines and fibrogenesis. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 129–40.
- 3 Li JT, Liao ZX, Ping J, Xu D, Wang H. Molecular mechanism of hepatic stellate cell activation and antifibrotic therapeutic strategies. *J Gastroenterol* 2008; 43: 419–28.
- 4 Sakata R, Ueno T, Nakamura T, Sakamoto M, Torimura T, Sata M. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet-derived growth factor-induced proliferation of human hepatic stellate cell line LI90. *J Hepatol* 2004; 40: 52–9.
- 5 Chen A, Zhang L. The antioxidant (–)-epigallocatechin-3-gallate inhibits rat hepatic stellate cell proliferation *in vitro* by blocking the tyrosine phosphorylation and reducing the gene expression of platelet-derived growth factor- β receptor. *J Biol Chem* 2003; 278: 23381–9.
- 6 Chen YW, Li DG, Wu JX, Chen YW, Lu HM. Tetrandrine inhibits activation of rat hepatic stellate cells stimulated by transforming growth factor- β *in vitro* via upregulation of Smad 7. *J Ethnopharmacol* 2005; 100: 299–305.
- 7 Uyama N, Shimahara Y, Okuyama H *et al.* Carbenoxolone inhibits DNA synthesis and collagen gene expression in rat hepatic stellate cells in culture. *J Hepatol* 2003; 39: 745–99.
- 8 Lin YL, Lee TF, Huang YJ, Huang YT. Antiproliferative effect of salvianolic acid A on rat hepatic stellate cells. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58: 933–9.
- 9 Mi KL, Na RH, Hyeekyung Y, Sang HS, Gun HK, Young CK. Antiproliferative activity of triterpenoids from *Eclipta prostrata* on hepatic stellate cells. *Phytomedicine* 2007; 15: 775–80.
- 10 de Pascual-Teresa S, Santos-Buelga C, Rivas-Gonzalo JC. Quantitative analysis of flavan-3-ols in Spanish foodstuffs and beverages. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 5331–7.
- 11 Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ *et al.* Free radicals and grape seed proanthocyanidin extract: importance in human health and disease prevention. *Toxicology* 2000; 148: 187–97.
- 12 Gu L, Kelm M, Hammerstone JF *et al.* Fractionation of polymeric procyanidins from lowbush blueberry and quantification of procyanidins in selected foods with an optimized normal-phase HPLC-MS fluorescent detection method. *J Agric Food Chem* 2002; 50: 4852–60.
- 13 Gu L, Kelm MA, Hammerstone JF *et al.* Concentrations of proanthocyanidins in common foods and estimations of normal consumption. *J Nutr* 2004; 134: 613–17.
- 14 Seeram NP, Adams LS, Hardy ML, Heber D. Total cranberry extract versus its phytochemical constituents: antiproliferative and synergistic effects against human tumor cell lines. *J Agric Food Chem* 2004; 52: 2512–17.
- 15 Ruhl CE, Everhart JE. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States. *Gastroenterology* 2005; 129: 1928–36.
- 16 Higashi N, Kohjima M, Fukushima M *et al.* Epigallocatechin-3-gallate, a green-tea polyphenol, suppresses Rho signaling in TWNT-4 human hepatic stellate cells. *J Lab Clin Med* 2005; 145: 316–22.
- 17 Santos-Buelga C, Scalbert A. Proanthocyanidins and tannin-like compounds-Nature, occurrence, dietary intake and effects on nutrition and health. *J Sci Food Agric* 2000; 80: 1094–117.
- 18 Hosseinian FS, Li W, Hydamaka AW *et al.* Proanthocyanidin profile and ORAC values of Manitoba berries, chokecherries, and seabuckthorn. *J Agric Food Chem* 2007; 55: 6970–6.
- 19 Lakenbrink C, Engelhardt UH, Wray V. Identification of two novel proanthocyanidins in green Tea. *J Agric Food Chem* 1999; 47: 4621–4.
- 20 Kuo PL, Hsu YL, Lin TC, Lin CC. The antiproliferative activity of prodelfphinidin B-2 3'-O-gallate from green tea leaf is through cell cycle arrest and Fas-mediated apoptotic pathway in A549 cells. *Food Chem Toxicol* 2005; 43: 315–23.
- 21 Guyot S, Marnet N, Drilleau JF. Thiolysis-HPLC characterization of apple proanthocyanidins converting a large range of polymerization states. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 14–20.
- 22 Knook DL, Seffelaar AM, Leeuw AM. Fat storing cells of the rat liver. Their isolation and purification. *Exp Cell Res* 1982; 139: 468–71.
- 23 Motoki T, Takami Y, Yagi Y, Tai A, Yamamoto I, Gohda E. Inhibition of hepatocyte growth factor induction in human fibroblasts by tryptanthrin. *Biol Pharm Bull* 2005; 28: 260–6.
- 24 Seifert RA, Hart CE, Phillips PE *et al.* Two different subunits associate to create isoform-specific platelet-derived growth factor receptor. *J Biol Chem* 1989; 264: 8771–8.
- 25 Tallquist M, Kazlauskas A. PDGF signaling in cells and mice. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15: 205–13.
- 26 Bergsten E, Uutela M, Li X *et al.* PDGF-D is a specific, protease-activated ligand for the PDGF β -receptor. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 512–16.
- 27 Tachibana H, Koga K, Fujimura Y, Yamada K. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nat Struct Mol Biol* 2004; 11: 380–1.
- 28 Fujimura Y, Yamada K, Tachibana H. A lipid raft-associated 67 kDa laminin receptor mediates suppressive effect of epigallocatechin-3-O-gallate on Fc ϵ RI expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 336: 674–81.
- 29 Saxena NK, Titus MA, Ding X *et al.* Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and

- inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J* 2004; 18: 1612-14.
- 30 Wang Y, Jiang XY, Liu L, Jiang HQ. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway regulates hepatic stellate cell apoptosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 5186-91.
- 31 Pinzani M, Marra F, Carloni V. Signal transduction in hepatic stellate cells. *Liver* 1998; 18: 2-13.
- 32 Lechuga CG, Hernandez-Nazara ZH, Hernandez E *et al.* PI3K is involved in PDGF- β receptor upregulation post-PDGF-BB treatment in mouse HSC. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1051-61.
- 33 Adachi T, Togashi H, Suzuki A *et al.* NAD(P)H oxidase plays a crucial in PDGF-induced proliferation of hepatic stellate cells. *Hepatology* 2005; 41: 1272-81.
- 34 Yumei F, Zhou Y, Zheng S, Chen A. The antifibrogenic effect of (-)-epigallocatechin gallate results from the induction of de novo synthesis of glutathione in passaged rat hepatic stellate cells. *Lab Invest* 2006; 86: 697-709.

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病と
その対策に関する総合的研究
（研究代表者 樋口 進）

平成 24 年度分担研究報告書
脂肪性肝障害における飲酒・生活習慣病の位置付けに関する検討

研究分担者 橋本 悦子 東京女子医科大学消化器内科 教授

研究要旨

【目的】脂肪性肝障害に関して飲酒量・肥満度からみた実態を検討し、脂肪性肝障害における飲酒・肥満・生活習慣病の位置付けを明らかにすることを目的とした。【方法】当科に入院し画像か病理学的に診断された肝細胞癌非合併脂肪性肝障害 1098 例に関して、飲酒量別、肥満度別に群別し臨床病理学的に検討した。【成績】1)飲酒量別(1 日平均摂取量エタノール換算、女性では $\times 1.5$)；最少群 (20g 未満) 715 例、少量群 (20<40g) 56 例、中等量群 (40<70g) 56 例、常習群 (70g 以上) 271 例で、男性の比率と血清フェリチン値は飲酒量増加に伴い増加した。順序尺度を考慮した多項 Logistic 回帰では、40g を境とした少量群と中等量群間で、BMI、DM・DL・HTN 合併率に差を認めた。2)肥満度別 (BMI)；18 未満群 37 例、18<23 群 276 例、23<25 群 191 例、25<35 群 529 例、35 以上群 65 例で、年齢・性は各群で差が無く、肥満度に伴い DL・HTN 合併率は増加し、常習飲酒者率は減少した。【結語】脂肪性肝障害において病態が変化する飲酒量は 40g/日であった。常習飲酒率は肥満度に伴い減少していた。NAFLD と ALD 入院例において、synergic effect は少ないと考えられる。

研究協力者

東京女子医科大学消化器内科 徳重克年
東京女子医科大学消化器内科 谷合麻紀子

しもコンセンサスが得られていない。今回、全脂肪性肝障害に関して飲酒量・肥満度からみた実態を検討し、脂肪性肝障害における飲酒・肥満・生活習慣病の位置付けを明らかにすることを目的とした。

A. 研究目的

肝の脂肪沈着を基盤として進行する脂肪性肝障害は複数の原因から成る。主な 2 つは、メタボリックシンドロームを基盤とする非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD) とアルコール性肝障害 (ALD) であるが、それぞれの診断に関しては未解決の問題がある。NAFLD の 10-15%程度が肝硬変・肝癌へ進行しうる非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) とされるが、NASH は病理診断名であり、非飲酒者の脂肪性肝障害は NAFLD と総称される。そして、NAFLD と診断される飲酒量の上限、および ALD と診断される飲酒量の下限に関して、必ず

B. 研究方法

1988 年から現在まで当科にて入院加療し画像あるいは病理学的に診断された脂肪性肝障害 1328 例のうち、初診時に肝細胞癌を合併した 230 例を除外した 1098 例を検討対象とした。以下のごとく飲酒量別、肥満度別に群別し、臨床病理学的検討を行った：1)飲酒量別；最少群 (1 日平均摂取量エタノール換算 20g 未満) 715 例、少量群 (20<40g) 56 例、中等量群 (40<70g) 56 例、常習群 (70g 以上) 271 例の 4 群比較。なお、エタノールに関する感受性を考

慮し女性は飲酒量を 1.5 倍に換算した 2) 肥満度別 ; BMI で、18 未満群 37 例、18・<23 群 276 例、23・<25 群 191 例、25・<35 群 529 例、35 以上群 65 例の 5 群比較。統計は、順序尺度を考慮した多項 Logistic 回帰を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究では、ヒトゲノム・遺伝子情報は取り扱わない。全症例に関するデータは症例番号のみで管理され個人を特定する情報は収集していない。解析用データファイルはアクセスにパスワードを設け、管理責任者(谷合麻紀子)を決めて管理した。

C. 研究結果

1)飲酒量別 ; 各群の診断時年齢中央値は最少群/少量群/中等量群/常習群 ; 52/47/51/54 歳、男性 53/68/78/86 %、BMI 26.4/26.2/22.0/22.4 m/kg² で、男性の比率は飲酒量増加に伴い有意に増加した。飲酒量別各合併率は、肥満 69/77/19/29%、2 型糖尿病 (DM) 46/48/35/27 %、脂質異常症 (DL) 64/68/32/23 %、高血圧 (HTN) 40/40/19/20%であった (図 1)。生化学検査では、 γ GTP 値 (65/78/175/213 IU/l) と血清フェリチン値 (186/236/408/523 μ g/dl) は飲酒量増加に伴い有意に増加した (図 2)。統計学的には、少量群と中等量群の 2 群間で、BMI、DM・DL・HTN 合併率に有意差を認めた (表 1 a,b)。肝硬変の有無別で各々に検討でも同様の結果を呈した (表 2 a,b)。2)肥満度別 ; 各群間で、年齢・性に差は無かった (図 3, 4)。肥満度に伴い常習飲酒者の比率 (63/49/23/14/8%) は有意に低下し、DL・HTN 合併率 (26/33/52/61/69 % , 7/27/35/39/50%) は有意に増加した (図 5)。

D. 考察

飲酒量のみで脂肪性肝障害の病態を分類することの是非は、2002 年の NASH に関する 1 回目の AASLD Single Topic Conference でも問題になっている。NASH の命名は、非飲酒者は steatohepatitis に進行しないと誤った概念を否定することから始まっており、非飲酒者の steatohepatitis に関する名称としては、病態を表す metabolic steatohepatitis と改名することも提案された。しかし、現在ようやく NASH という疾患概念が普及してきており、metabolic steatohepatitis という命名の意義や改名経緯は専門医以外の医療従事者には理解されにくいという予想もあり、現時点では名称変更されていない。

このように NAFLD・NASH はアルコール性肝障害 (ALD) が否定された脂肪性肝障害であるが、ALD 診断も十分に確立されたものではない。ALD の定義として、わが国では長く高田班の試案による基準 (常習飲酒家は日本酒換算で平均 3 合以上/日で 5 年以上の飲酒歴を有する例、原本に純エタノール量の記載はないが概ね日本酒 1 合 = 純エタノール 22g 程度) が用いられ、それ以下の飲酒量であれば ALD と診断しないとされてきた。海外の基準やわが国の現状を鑑みた摺り合わせを目的として、2011 年日本アルコール医学生物学研究会から新たな診断基準が提唱された。これによると、1 日純エタノール 60g 以上を長期 (通常 5 年以上) の飲酒が肝障害の主たる原因と考えられる病態で、女性や ALDH2 活性欠損者 (日本人に多く、現在あるいは過去に少量の飲酒後に顔面紅潮や動悸を来す個体) では 1 日 40g

程度とされる。これらの定義は、ALD の病態をより明確にするために規定されたもので、定義された飲酒量より少ない症例でも ALD をきたしうる。2011 年に発表された AASLD コンセンサスミーティングサマリーでは、NASH 診断に有意に影響するアルコール摂取として、週に男性で 21 ドリンク（換算量は各国で異なり、米国は 1 ドリンク＝純エタノール 14g）、女性で 14 ドリンク以上の飲酒を組織診に先立って 2 年以上継続例と定義した。また、米国国立アルコール乱用・中毒研究所では、何らかの有害事象を来す飲酒量として、男性で週 1 日でも 4 ドリンク以上または週 14 ドリンク以上（女性で週 1 日でも 3 ドリンク以上または週 7 ドリンク以上）と規定している。

NASH と ALD を合併している症例では、両因子が相乗的に作用し肝障害を増悪させることも予測された。しかし、当科の肝癌非合併 ALD 男性 214 例の検討では、多変量解析で肝硬変合併に寄与する独立因子として肥満は抽出されず、ALD において NASH の基盤病態である肥満は、肝硬変への病態進展に及ぼさないことが示唆された（H22 年度検討）。また、今回の検討でも、飲酒者の中で飲酒量の少ない層に肥満・糖尿病が多いあるいは軽度肥満者に飲酒家が多いなどの傾向はなく、飲酒と肥満・生活習慣病の synergic effect は少ないものと考えられた。今回の検討対象は NAFLD, ALD で入院を要する重症例であり、当科は地域中核病院として紹介例が多いことも考慮すると、対象のバイアスが結果に影響を及ぼしていることが推測される。

一方、現在の NASH 診断で非アルコール性とする定義は、欧米ではエタノール換算で男性 30 g/日以下、女性 20 g/日以下の飲酒までとしている報告が多いが、前述のように様々な報告があり統一見解はえられていない。なお、日本人の体型や遺伝的素因などを考慮すると、わが国ではその 2/3 程度が妥当である。

今回の我々の検討では、1 日純エタノール換算 40g を分界点として病態が変化し、40g 未満の飲酒量の症例群は最少飲酒量の NAFLD と年齢・性の分布や肥満・生活習慣病合併率が類似し、40g 以上の飲酒量の症例群は ALD と類似した特徴を呈していた。脂肪性肝障害全体においてアルコールの影響が主体となる 1 日飲酒量の目安が判明したことで、脂肪性肝障害患者診療時の禁酒・節酒指導がより効率良く実情に即したものとなりうると期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

・谷合麻紀子、橋本悦子

NASH と ASH を分画するアルコール摂取量は？

Hepatology Practice vol.2 (in press)

2. 学会発表

・谷合麻紀子、徳重克年、橋本悦子

脂肪性肝障害における非アルコール性脂肪性肝障害の位置付け

肝臓 53: Suppl.3 PageA798, 2012

・戸張 真紀、谷合 麻紀子、橋本 悦子

日常臨床のジレンマ NASH か ASH か？
アルコール性肝障害における生活習慣病合併の影響に関する検討

肝臓 53: Suppl.2 PageA665, 2012

F. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得・実用新案登録・その他なし

図1 全脂肪性肝障害の飲酒量別肥満・生活習慣病合併率

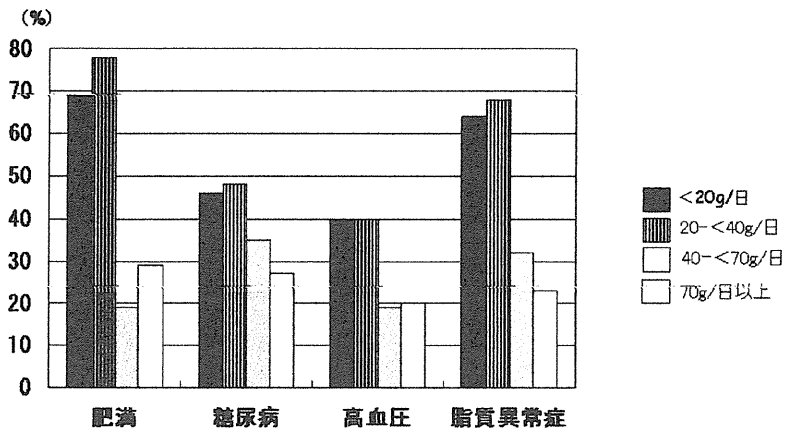


図2 全脂肪性肝障害 飲酒量別比較

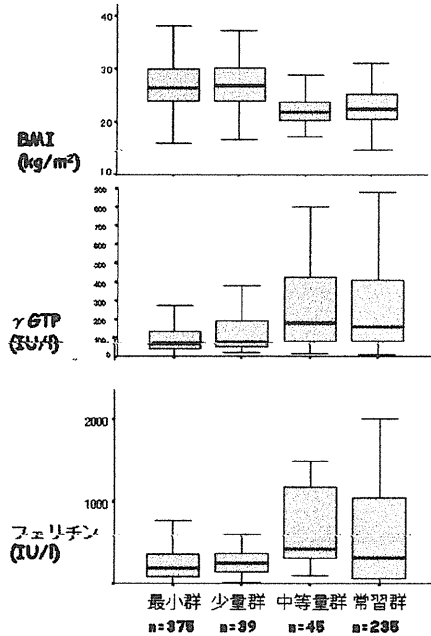


表1a 全脂肪性肝障害 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 -合併症-

肥満	p value	exp ^β	95%CI	糖尿病	p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.202	1.49	0.81 - 2.75	20~40g未満/日	0.168	1.46	0.85 - 2.50
40~70g未満/日	0.003	0.41	0.23 - 0.74	40~70g未満/日	0.049	0.63	0.36 - 0.99
70g以上/日	<0.001	0.17	0.12 - 0.24	70g以上/日	<0.001	0.45	0.34 - 0.60

脂質異常	p value	exp ^β	95%CI	高血圧	p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.714	1.11	0.63 - 1.95	20~40g未満/日	0.827	0.96	0.55 - 1.62
40~70g未満/日	0.002	0.41	0.23 - 0.71	40~70g未満/日	0.048	0.55	0.30 - 0.99
70g以上/日	<0.001	0.19	0.14 - 0.25	70g以上/日	<0.001	0.33	0.24 - 0.46

表1b 全脂肪性肝障害 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 -検査値-

アミラーゼ	p value	OR ^{10inc}	95%CI	γ GTP	p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.001	1.01	1.00 - 1.02	20~40g未満/日	0.002	1.02	1.01 - 1.04
40~70g未満/日	<0.001	1.03	1.01 - 1.09	40~70g未満/日	0.001	1.02	1.01 - 1.04
70g以上/日	<0.001	1.02	1.03 - 1.05	70g以上/日	<0.001	1.04	1.03 - 1.05

HbA1c	p value	exp ^β	95%CI	総chole	p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.790	0.98	0.82 - 1.17	20~40g未満/日	0.228	0.97	0.91 - 1.02
40~70g未満/日	0.043	0.81	0.67 - 0.98	40~70g未満/日	0.001	0.87	0.82 - 0.93
70g以上/日	<0.001	0.17	0.12 - 0.24	70g以上/日	<0.001	0.88	0.84 - 0.91

AST	p value	exp ^β	95%CI	ALT	p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.714	1.11	0.63 - 1.95	20~40g未満/日	0.135	0.97	0.93 - 1.12
40~70g未満/日	0.002	0.41	0.23 - 0.71	40~70g未満/日	0.048	0.98	0.97 - 0.98
70g以上/日	<0.001	0.19	0.14 - 0.25	70g以上/日	0.024	0.98	0.97 - 0.98

表2a 脂肪性肝障害 非肝硬変例 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 -合併症-

肥満				糖尿病			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日	1.00		
20~40g未満/日	0.342	1.12	0.61 - 2.35	20~40g未満/日	0.186	1.55	0.80 - 1.97
40~70g未満/日	0.001	0.35	0.19 - 0.58	40~70g未満/日	0.033	0.53	0.29 - 0.91
70g以上/日	<0.001	0.12	0.09 - 0.32	70g以上/日	<0.001	0.44	0.24 - 0.61

脂質異常				高血圧			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.194	1.09	0.77 - 1.91	20~40g未満/日	0.733	0.97	0.35 - 1.71
40~70g未満/日	0.001	0.40	0.25 - 0.77	40~70g未満/日	0.043	0.51	0.23 - 0.98
70g以上/日	<0.001	0.24	0.12 - 0.45	70g以上/日	<0.001	0.25	0.19 - 0.55

表2b 脂肪性肝障害 非肝硬変例 飲酒量別 多項ロジスティック回帰 -検査値-

フェリチン				γ GTP			
	p value	OR ^{10inc}	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	<0.001	1.01	1.00 - 1.02	20~40g未満/日	0.001	1.01	1.00 - 1.03
40~70g未満/日	<0.001	1.02	1.01 - 1.08	40~70g未満/日	<0.001	1.02	1.01 - 1.04
70g以上/日	<0.001	1.04	1.01 - 1.07	70g以上/日	<0.001	1.03	1.01 - 1.05

HbA1c				総chole			
	p value	exp ^β	95%CI		p value	OR ^{10inc}	95%CI
0~20g未満/日		1.00		0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.880	0.95	0.81 - 1.22	20~40g未満/日	0.558	0.91	0.78 - 1.23
40~70g未満/日	0.033	0.79	0.61 - 0.98	40~70g未満/日	0.001	0.88	0.81 - 0.94
70g以上/日	<0.001	0.21	0.12 - 0.45	70g以上/日	<0.001	0.88	0.75 - 0.94

ALT			
	p value	exp ^β	95%CI
0~20g未満/日		1.00	
20~40g未満/日	0.359	0.98	0.53 - 1.21
40~70g未満/日	0.041	0.98	0.97 - 0.99
70g以上/日	0.019	0.98	0.97 - 0.99

図3 全脂肪性肝障害 肥満度別 男性の比率

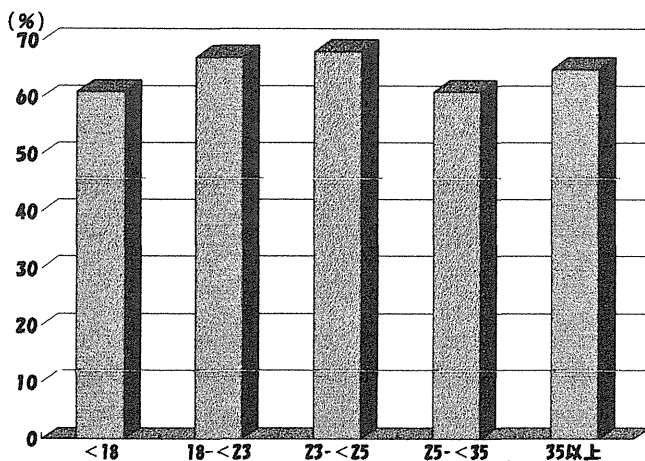


図4 全脂肪性肝障害 肥満度別 年齢分布

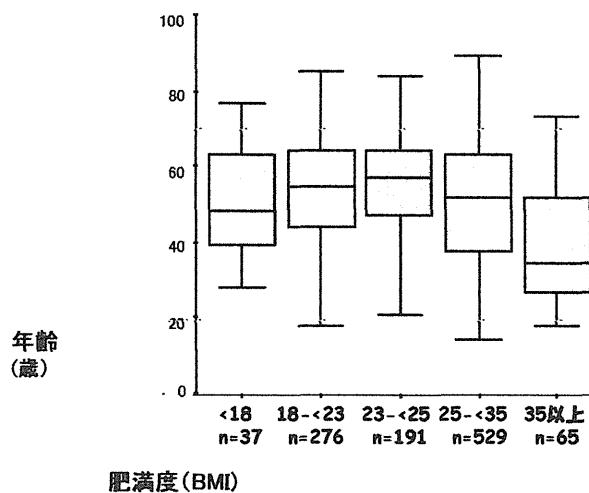
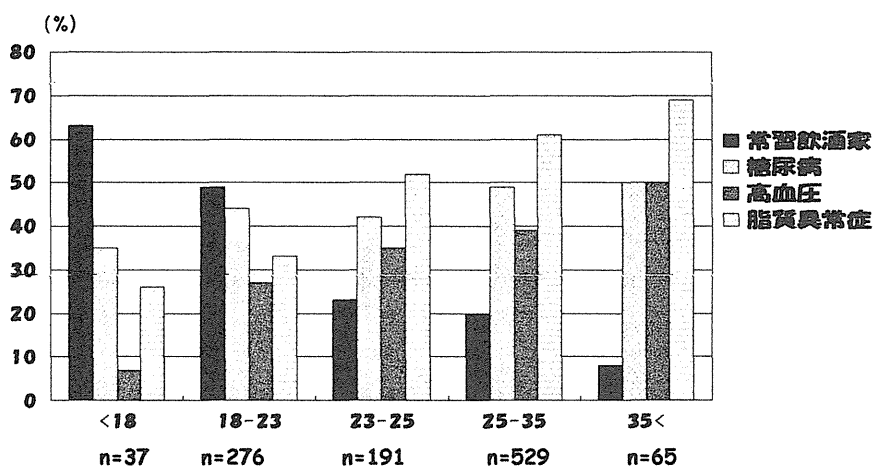


図5 脂肪性肝障害の肥満度別検討 一常習飲酒率一



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病と

その対策に関する総合的研究

（研究代表者 樋口 進）

平成 24 年度分担研究報告書

アルコール性膵障害の実態調査

研究分担者 下瀬川 徹 東北大学医学系研究科消化器内科 教授

共同研究者 正宗 淳 東北大学医学系研究科消化器内科 准教授

桑 潔 東北大学医学系研究科消化器内科 助教

研究要旨

全国の日本消化器病学会認定、関連施設に対して調査票を送付し、平成 13 年 4 月 1 日より平成 18 年 3 月 31 日までの過去 5 年間に入院した膵炎患者を対象に予後調査を行った。飲酒量について詳細な記載があった膵炎患者 752 例について、退院後の飲酒習慣（飲酒量とその種類、飲酒期間など）と膵炎再発の有無、生命予後について調査した。その結果、エタノール換算で 1 日平均 20g 未満の飲酒者でもハザード比が 2.2 と有意な再発率の上昇を認め、少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられた。用量依存的に再発リスクは上昇し、60g 以上 80g 未満の飲酒者のハザード比は 3.7(2.4-5.7)、80g 以上の飲酒者のハザード比は 6.1(4.3-8.5)であった。特に女性において、1 日平均 80g 未満の飲酒者と、80g 以上の飲酒者のハザード比はそれぞれ 4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と男性よりも高い再発率であった。生命予後に関しては、平均 5.1 年の経過観察中、82 例(10.9%)が死亡しており、良性疾患としては予後不良と考えられた。死因の内訳は 31 例(37.8%)が悪性新生物であり、臓器別では肝臓、膵臓、肺の悪性腫瘍が多く認められた。

A. 研究目的

難治性膵疾患に関する調査研究班が行った最新の全国疫学調査では、2007 年の 1 年間に急性膵炎で受療した患者数は 57,560 人（95%信頼区間 48,571～66,549 人）と推定されている。成因別ではアルコール性が 31.4%と最も頻度が高く、特に男性においてはアルコール性が 42.7%を占めていた¹⁾。慢性膵炎の 2007 年の 1 年間の推定受療患者数は 47,100 人（95%信頼区間 40,200～54,000 人）であり、過去の全国調査と比較して増加傾向を示した²⁾。ア

アルコール性の占める割合も 64.8%と非常に高く、男性患者ではアルコール性が 73.1%であった。一方、女性患者ではアルコール性が 27.4%、特発性が 40.5%であり、女性では特発性の占める割合が依然として高い。しかし、過去の全国調査と比較すると、1978～1984 年の調査で女性患者においてアルコール性の占める割合が 8.2%、1999 年で 13.8%であったのに比べると、2007 年の 27.4%は増加傾向にある。

一方、飲酒量に注目し膵炎の再発率を大規模に調査した報告は少ない³⁾。飲酒の膵障害に及ぼす影響を明らかにすることは、医学的、社会的に国民の健康を長期的に改善する手立てを考えるうえで意義が大きいと考えられる。本研究によって、急性膵炎や慢性膵炎の病態におけるアルコールの役割を具体的に明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

日本消化器病学会認定ならびに関連施設に対して調査票を送付し、膵炎の再発要因に関する予後調査を実施した。平成 13 年 4 月 1 日から平成 18 年 3 月 31 日までの 5 年間に入院した急性および慢性膵炎患者計 752 例を対象とした。退院後の飲酒習慣（飲酒量とその種類、飲酒期間など）と膵炎再発の有無、生命予後、血液データの推移などについて調査した。統計解析は膵炎再発リスクについては Cox 比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比を算出した。

（倫理面への配慮）

膵疾患に関するアンケート調査では、全体の数や総量、平均値のみの取り扱いとし、個人情報としては取り扱わない。個人調査票については、氏名やイニシャルを用いず、連結不可能匿名化とした。本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認（承認番号：2011-261）のもと行った。

C. 研究結果

1. 飲酒と膵炎再発リスクについての予後調査

集計された膵炎症例計 752 例の成因別分類ではアルコール性が 324 例、特発性が 205 例、胆石性が 141 例、高脂血症性 6 例、遺伝・家族性が 5 例、癒合不全 2 例、薬剤性 2 例、その他（不明を含む）67 例であった。膵炎発症後も飲酒していた群は、飲酒をしていなかった群に比べ、膵炎再発率のハザード比（95%信頼区間）が 3.2(2.5-4.1)と有意に高かった。飲酒量別に評価すると、エタノール換算で 1 日平均 <20g, 20 ≤ ~ <40g, 40 ≤ ~ <60g, 60 ≤ ~ <80g, ≥ 80g の飲酒者のハザード比はそれぞれ、2.2(1.4-3.4), 2.3(1.4-3.4), 2.7(1.6-4.3), 3.7(2.4-5.7), 6.1(4.3-8.5)であった。男女別の検討では、1 日平均 80g 未満の飲酒者と、80g 以上の飲酒者のハザード比は、男性ではそれぞれ 2.0(1.5-2.7)、

4.6(3.2-6.7)であったのに対し、女性ではそれぞれ 4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と、女性のほうが高い再発率であった(図1)。

2. 膵炎患者の予後調査

集計された膵炎患者について、平均 5.1±2.9 年間の経過観察中、82 例(10.9%)が死亡していた。死因は悪性腫瘍が 31 例(37.8%)と最も多く、他は肺炎・感染症 10 例(12.2%)、心疾患 7 例(8.5%)、脳血管障害 6 例(7.3%)、肝硬変 5 例(6.1%)、膵炎 4 例(4.9%)、その他 8 例、不明 11 例であった。悪性腫瘍の内訳は、肝癌 8 例(25.8%)、膵癌 7 例(22.6%)、肺癌 6 例(19.4%)、咽喉頭・食道癌 3 例(9.4%)、胆道癌 3 例(9.7%)、胃癌 1 例(3.2%)、その他 3 例(9.7%)であった(図2)。

D. 考察

本研究は、全国の消化器病学会の認定施設とその関連施設の協力を得て、飲酒の側面から膵炎の再発率や予後など、病態との関連性を明らかにしようとする試みである。

膵炎の再発には飲酒が重要な要因であることはよく知られているが、これまで飲酒量による膵炎再発リスクの定量化はあまりおこなわれていない。本研究では膵炎患者 752 例の予後調査を行い、飲酒による膵炎再発リスクを評価した。実際に膵炎発症後も飲酒を継続しているものも多く認められ、1 日平均 20g 未満の飲酒者でもハザード比が 2.2 と有意な再発率の上昇を認めた。少量の飲酒でも膵炎再発リスクを高めると考えられる。また用量依存的に再発リスクは上昇し、60g 以上 80g 未満の飲酒者のハザード比は 3.7(2.4-5.7)、80g 以上の飲酒者のハザード比は 6.1(4.3-8.5)であった。80g 以上の飲酒者は 1 年以内に過半数が再発しており、多量の飲酒者に対して、嚴重な断酒指導による介入が必要と考えられた。また男女別での膵炎再発リスクは、特に女性において、1 日平均 80g 未満の飲酒者と、80g 以上の飲酒者のハザード比はそれぞれ 4.7(2.1-9.5)、13.7(4.0-36.3)と男性より高い再発率を認めた。近年、若い世代を中心とした女性飲酒者の増加が指摘されている。男性にくらべ女性の体格が小さいことや、体脂肪率が高いことなどによる影響が想定されるが、女性の飲酒には特に注意を喚起する必要があると考えられる。

生命予後に関しては、これまで慢性膵炎患者では一般集団に比べて高い死亡率を示すことが報告されている。今回の研究でも平均 5.1 年の経過観察中、82 例(10.9%)が死亡しており、良性疾患としては予後不良である。死因について検討した結果、31 例(37.8%)が悪性新生物であり、臓器別では肝臓、膵臓、肺の悪性腫瘍が多く認められた。膵炎患者には多量飲酒者や喫煙者が多く、その診療には断酒・禁煙指導に加え、種々の悪性疾患の合併も念頭においた嚴重なフォローが重要であると考えられた。

E. 結論

少量の飲酒でも膵炎の再発リスクを上昇させることが示された。特に女性における膵炎リスクは男性と比べ、同じ飲酒量でも危険率が高く、厳重な指導が必要と考えられた。

F. 謝辞

ご多忙中にもかかわらず、アンケートにご協力頂きました先生方に深謝致します。以下にご協力頂きました病院名・診療科を列記させていただきます。

J A北海道厚生連遠軽厚生病院、J R仙台病院、N T T東日本関東病院、NTT 東日本長野病院、愛生会山科病院、愛知医科大学病院、愛知県がんセンター、愛知県済生会病院、赤磐医師会病院、秋田大学医学部付属病院、浅草病院、有田胃腸病院、石巻市立病院、伊勢崎市民病院、板橋中央総合病院、岩手県立中央病院、愛媛大学医学部附属病院、遠軽厚生病院、大垣市民病院、大坂社会医療センター、大阪市立大学医学部附属病院、大阪大学大学院医学系研究科、加古川医療センター、金沢医科大学病院、金沢赤十字病院、関西医科大学附属滝井病院、関西医科大学附属枚方病院、岐阜大学病院、九州大学病院、京都大学医学部附属病院、京都府立医科大学附属病院、国吉病院、久留米大学病院、群馬県立がんセンター、慶應義塾大学病院、気仙沼市立病院、県立河北病院、高知大学医学部附属病院、神戸大学医学部附属病院、公立八女総合病院、国立がんセンター中央病院、国立がんセンター東病院、国家公務員共済会連合会虎の門病院、国家公務員共済組合連合会熊本中央病院、西条中央病院、済生会滋賀県病院、済生会新潟第二病院、埼玉医科大学附属病院、さいたま市立病院、佐賀大学医学部附属病院、札幌社会保険総合病院、産業医科大学病院、滋賀医科大学医学部附属病院、しげい病院、自治医科大学附属病院、下関厚生病院、愛生会山科病院、社保鰺沢病院、昭成会田崎病院、昭和大学病院、昭和大学藤が丘病院、白河厚生総合病院、市立秋田総合病院、市立柏原病院、市立堺病院、市立横手病院、心臓病センター榊原病院、聖隷三方原病院、関門医療センター、仙台市立病院、セントラルシティ病院、仙台赤十字病院、大同病院、大門病院、多久市立病院、竹田総合病院、千葉愛友会記念病院、千葉社会保険病院、千葉大学医学部附属病院、帝京大学医学部附属溝口病院、東海大学医学部附属病院、東京医科大学茨城医療センター、東京慈恵会医科大学附属第三病院、東京慈恵会医科大学附属病院、東京女子医科大学病院、東京女子医科大学附属青山病院、東京大学医学部附属病院、都立駒込病院、東北大学病院、獨協医科大学越谷病院、獨協医科大学病院、利根中央病院、高岡病院、都立大塚病院、取手協同病院、中頭病院、長崎市立成人病センター、名古屋医療センター、名古屋市立西部医療センター城西病院、名古屋市立大学病院、名古屋市立東市民病院、名古屋大学医学部附属病院、名張市立病院、奈良県立医科大学附属病院、新潟大学医歯学総合病院、西東京警察病院、八戸市立市民病

院、浜松医科大学医学部附属病院、はらだ病院、東戸塚記念病院、弘前大学医学部附属病院、広島赤十字・原爆病院、福岡赤十字病院、福岡東医療センター、福島県立医科大学附属病院、福山市市民病院、藤岡市立病院、藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院、北海道がんセンター、松下記念病院、三田病院、みやぎ県南中核病院、三好町民病院、武蔵野赤十字病院、山形大学医学部附属病院、由利組合総合病院、横浜市立大学附属病院、横浜市立みなと赤十字病院、みよし市民病院、琉球大学医学部附属病院、六甲病院、杏雲堂病院、依田窪病院、医仁会さくら総合病院、清和会長田病院、茨城県立中央病院、永寿総合病院、塩竈市立病院、横須賀共済病院、岡山済生会総合病院、丸子中央総合病院、岩手医科大学附属病院、岩手県立北上病院、菊川市立総合病院、久里浜アルコール症センター、宮城社会保険病院、京都桂病院、協立病院、金沢医科大学病院、金沢医療センター、熊本大学医学部附属病院、栗原市立栗原中央病院、群馬県立心臓血管センター、群馬大学医学部附属病院、古河赤十字病院、公立小浜病院、公立福生病院、広島三菱病院、高崎総合医療センター、国家公務員共済組合連合会六甲病院、国立病院機構災害医療センター、国立病院機構福岡東医療センター、国立病院機構仙台医療センター、佐賀社会保険病院、埼玉協同病院、札幌医科大学附属病院、三沢市立三沢病院、三菱京都病院、長崎造船所病院、山王病院、河北病院、山梨大学医学部附属病院、四天王寺病院、市立堺病院、市立小野市民病院、市立大森病院、自衛隊熊本病院、鹿児島大学病院、社会保険下関厚生病院、社会保険田川病院、社会保険浜松病院、手稲溪仁会病院、秋田大学医学部附属病院、順天堂大学医学部附属順天堂医院、昭和大学横浜市北部病院、昭和大学藤が丘病院、松江市立病院、松山赤十字病院、上都賀総合病院、信楽園病院、信州大学医学部附属病院、新津医療センター病院、新東京病院、新日鐵広畑病院、新別府病院、聖マリアーナ医科大学横浜市西部病院、西福岡病院、静岡県立総合病院、千曲中央病院、前橋赤十字病院、厚生中央病院、相澤病院、多賀総合病院、多摩南部地域病院、帯津三敬病院、大阪市立大学医学部附属病院、大和高田市立病院、中部ろうさい病院、長崎医療センター、長崎大学病院、長野県立木曾病院、鳥取市立病院、帝京大学医学部附属病院、土谷総合病院、島根大学医学部附属病院、東急病院、東京衛生病院、東京歯科大学市川総合病院、東京大学医科学研究所附属病院、東邦大学医療センター大森病院、東北厚生年金病院、藤沢市民病院、藤沢湘南台病院、大和会東大和病院、国立病院機構東京病院、奈良県立奈良病院、日立総合病院、能代山本医師会病院、梅田病院、函館中央病院、浜松医科大学医学部附属病院、武蔵野赤十字病院、福岡大学筑紫病院、福島県立医科大学附属病院、兵庫医科大学病院、兵庫県立加古川医療センター、北海道医療センター、北海道大学病院、琉球大学医学部附属病院、龍ヶ崎済生会病院、和泉市立病院（順不同）

G. 参考文献

1. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 急性膵炎, 重症急性膵炎の全国調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;49-62.
2. 下瀬川徹, 佐藤賢一, 正宗 淳, 濱田 晋, 木原康之, 佐藤晃彦, 木村憲治, 辻 一郎, 栗山進一. 慢性膵炎の実態に関する全国調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患に関する調査研究. 平成 20 年度～22 年度総合研究報告書. 2011;185-189.
3. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009; 7: S15-7.

H. 研究発表

1. 論文発表

- 正宗 淳, 条 潔, 下瀬川徹. アルコール性膵炎の実態調査. 膵臓 2012;27:106-112
- 正宗 淳, 下瀬川徹. アルコールと膵炎. 日本消化器病学会雑誌 2012;109:1526-1534
- 正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性膵炎 実態と発症機序を中心に. 胆と膵 2012;33:1239-1245
- Kiyoshi Kume, Atsushi Masamune, Hiroyuki Ariga, and Tooru Shimosegawa. Alcohol consumption and the risk of pancreatitis - a case-controlled study in Japan - (submit)

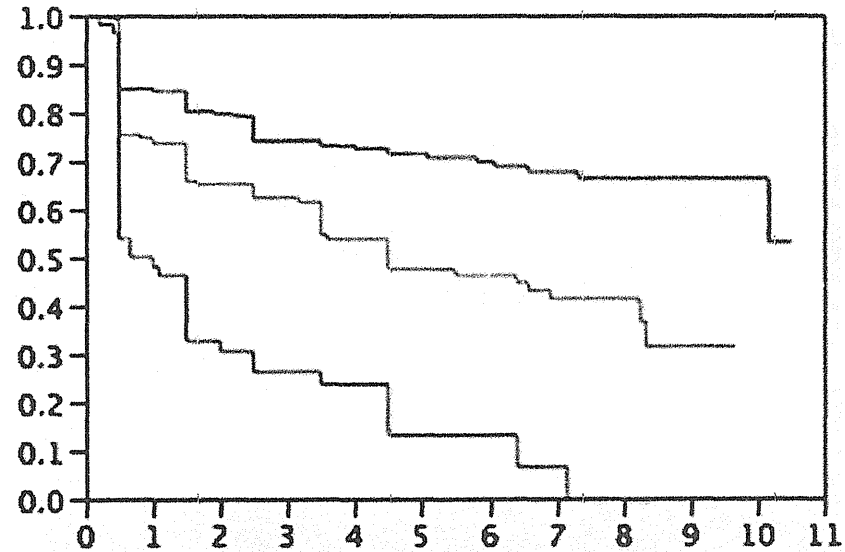
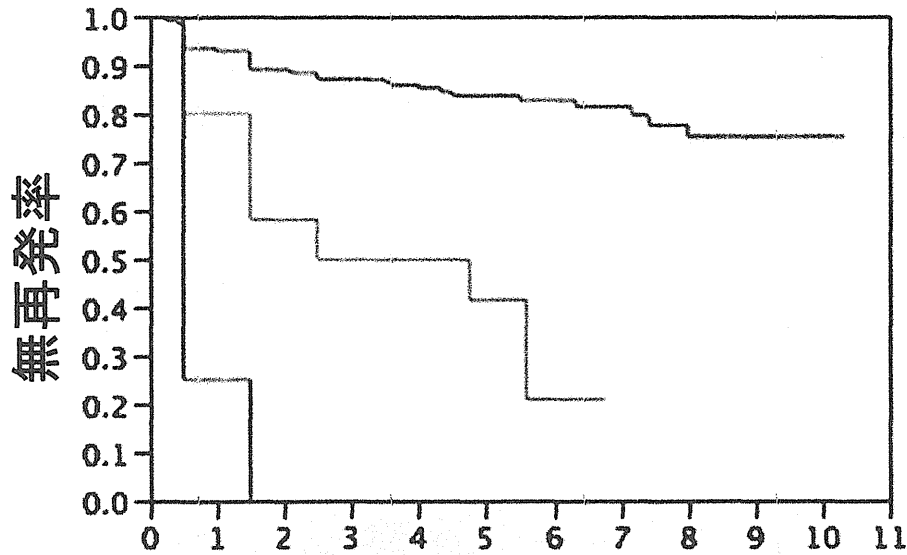
2. 学会発表

- 条 潔, 正宗 淳, 下瀬川 徹 飲酒による膵炎発症リスクについて. 第 98 回日本消化器病学会総会 2012.4 月 19-21 日 -東京-
- 条 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. アルコール性慢性膵炎における栄養療法. 平成 24 年度日本アルコール・薬物医学会総会 2012.9 月 7-9 日 -札幌-
- 条 潔, 正宗 淳, 下瀬川徹. 飲酒による膵炎発症リスクにおける性差. 第 20 回日本消化器関連学会週間 2012.10 月 10-13 日 -神戸-

I. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

図1 男女でみた飲酒量別膝炎再発率の違い



女性

— 飲酒なし群
 — <80g/d飲酒群
 — ≥80g/d飲酒群

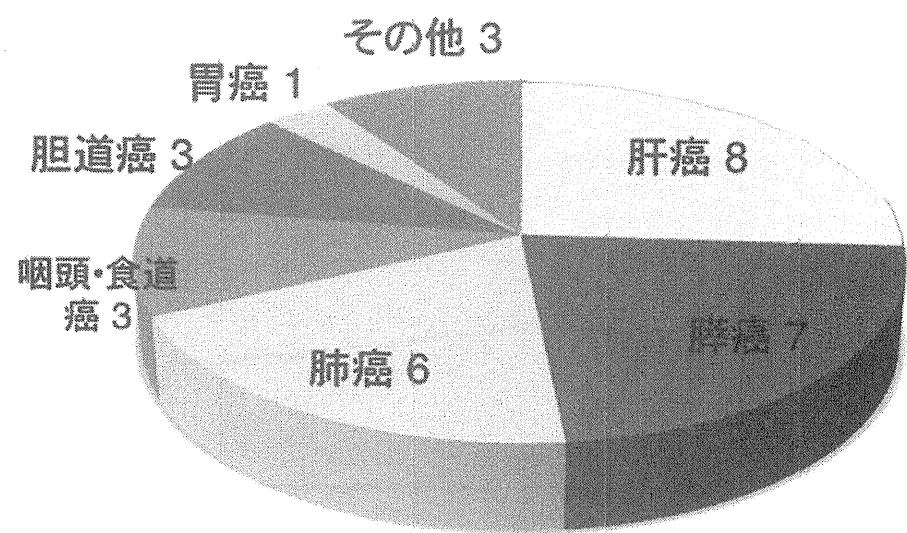
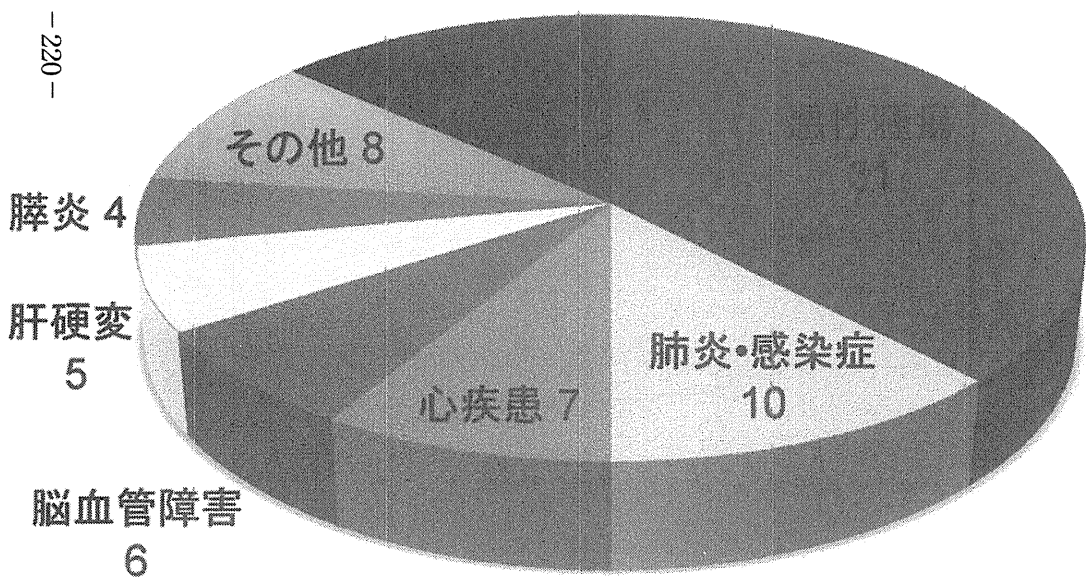
男性

— 飲酒なし群
 — <80g/d飲酒群
 — ≥80g/d飲酒群

	女性	女性	男性	男性
<80g/d飲酒者のハザード比	4.7	(95%CI 2.1- 9.5)	2.0	(95%CI 1.5- 2.7)
≥80g/d飲酒者のハザード比	13.7	(95%CI 4.0- 36.3)	4.6	(95%CI 3.2- 6.7)

図2. 膵炎患者の予後調査: 死因と臓器別にみた悪性新生物

— 220 —



研究成果の刊行に関する一覧

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
正宗 淳, 糸 潔, 下瀬川 徹	アルコール性膵炎の実 態調査	膵臓	27(2)	106-112	2012
正宗 淳, 下瀬川 徹	アルコールと膵炎	日本消化器病 学会雑誌	109(9)	1526-1534	2012
正宗 淳, 下瀬川 徹	アルコール性膵炎 実 態と発症機序を中心に	胆と膵	33(12)	1239-1245	2012

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）
我が国における飲酒の実態把握およびアルコールに関連する生活習慣病と
その対策に関する総合的研究
（研究代表者 樋口 進）

平成 24 年度分担研究報告書
メタボリックシンドロームに及ぼすアルコールの影響

研究分担者 堤 幹宏 金沢医科大学肝胆膵内科 教授

研究要旨

「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）を実施した。アルコール性脂肪肝と非アルコール性脂肪肝では生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）と当施設のアルコール性肝障害の男性症例 377 例を対象に、脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係に肥満がどう影響するか解析したが、アルコール性肝障害と生活習慣病の関係に肥満は影響しないが、非アルコール性脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係に肥満は影響し、特に糖尿病の合併率を高めることが示唆された。

研究協力者

利國信行：金沢医科大学消化器内科

A. 研究目的

「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）を実施し、単純性脂肪肝の集団を対象に、脂肪性肝疾患と生活習慣病（高血圧、糖尿病、脂質異常症）の関係を脂肪肝の成因で比較した。その結果、アルコール性肝障害は高血圧の合併率が高く、非アルコール性脂肪性肝疾患は脂質異常症の合併率が高かった¹⁾。しかし近年、生活様式の欧米化により、男性における肥満者の割合が増加している。このことから脂肪性肝疾患の成因が複合した状態、すなわち肥満を伴ったアルコール性肝障害の増加が今後予想される。そこで脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係に肥満がどう影響するか解析した。

B. 研究方法

「アルコール性および非アルコール性脂肪肝症例に関する全国調査」（2009—2010 年度の実態）の症例に当施設のアルコール性肝障害の症例を加えた 657 例のうち男性のみ 377 例を対象

とした。肥満の判定は日本肥満学会の定義である body mass index (BMI) 25 kg/m² 以上を用いた。年齢、性（男性のみ）、BMI、組織学的背景（線維化の有無）でマッチングさせ生活習慣病の合併率を比較した。生活習慣病の診断基準は各学会のそれに従った。検査結果については治療症例の値を含めて記載した。マッチングは propensity score matching の方法を用い、アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の症例を 1:1 でマッチングさせ以下の項目で比較した。(1) 脂肪性肝疾患の成因別の生活習慣病合併率と肥満の関係 ①アルコール性肝障害 58 例、②非アルコール性脂肪性肝疾患 110 例。(2) 脂肪性肝疾患の成因による生活習慣病合併率の差異と肥満の関係 ①全体 144 例、②非肥満症例 84 例、③肥満症例 58 例。連続変数に対しては t 検定、カテゴリ変数に対しては χ^2 検定もしくは Fisher 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

なお、本研究での対象者は、肝生検施行時にすでにインフォームド・コンセントを修得しているが、個人を同定しうる情報は使用しておらず、倫理上問題がないと考える。

C. 研究結果

(1) 脂肪性肝疾患の成因別の生活習慣病合併率と肥満の関係

① アルコール性肝障害と生活習慣病

肥満症例と非肥満症例を年齢、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表1)。BMI以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は肥満の有無では差が認められなかった(表2)。

② 非アルコール性脂肪性肝疾患と生活習慣病

肥満症例と非肥満症例を年齢、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表3)。BMIと中性脂肪値以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は肥満症例において糖尿病の合併率が有意に高かった(非肥満:29.1%、肥満:

50.9%、 $p = 0.037$) (表4)。また高血圧の合併率も高い傾向にあった(非肥満:25.5%、肥満:41.8%、 $p = 0.068$)。さらに、高血圧+糖尿病

(非肥満:12.7%、肥満:25.5%、 $p = 0.087$)、糖尿病+脂質異常症(非肥満:14.5%、肥満:25.5%、 $p = 0.151$)、2疾患以上(非肥満:29.1%、肥満:41.8%、 $p = 0.162$)の合併率もやや高かった。

(2) 脂肪性肝疾患の成因による生活習慣病合併率の差異と肥満の関係

① 脂肪性肝疾患の成因と生活習慣病

アルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の症例を年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表5)。収縮期血圧、AST、 γ -GTP、LDLコレステロール、中性脂肪に有意差が認められた。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は非アルコール性脂肪性肝疾患の症例において糖尿病+脂質異常症の合併率が有意に高かった(アルコール性肝障害:8.3%、非アルコール性脂肪性肝疾患:22.2%、 $p = 0.019$) (表6)。また糖尿病の合併率も高い傾向にあった(アルコール性肝障害:22.2%、非アルコール性脂肪性肝疾患:36.1%、 $p = 0.066$)。逆にアルコール性肝障害の症例に

おいて高血圧の合併率がやや高かった(アルコール性肝障害:41.7%、非アルコール性脂肪性肝疾患:30.6%、 $p = 0.165$)。

② 非肥満と生活習慣病

肥満を伴わないアルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の症例を年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表7)。収縮期血圧、AST、 γ -GTP、LDLコレステロール、中性脂肪に有意差が認められた。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は両者で有意差は認められなかったが、糖尿病+脂質異常症(アルコール性肝障害:4.8%、非アルコール性脂肪性肝疾患:19.0%、 $p = 0.089$)、2疾患以上(アルコール性肝障害:19.0%、非アルコール性脂肪性肝疾患:33.3%、 $p = 0.135$)の合併率がやや高かった(表8)。

③ 肥満と生活習慣病

肥満を伴ったアルコール性肝障害と非アルコール性脂肪性肝疾患の症例を年齢、BMI、線維化の有無でマッチングさせ、背景を比較した(表9)。 γ -GTP以外は各変数に有意差は認められなかった。生活習慣病およびその組み合わせの合併率は非アルコール性脂肪性肝疾患の症例において糖尿病の合併率が有意に高かった(アルコール性肝障害:31.0%、非アルコール性脂肪性肝疾患:62.1%、 $p = 0.017$) (表10)。また糖尿病+脂質異常症の合併率もやや高かった(アルコール性肝障害:13.8%、非アルコール性脂肪性肝疾患:24.1%、 $p = 0.123$)。逆にアルコール性肝障害の症例において高血圧の合併率がやや高かった(アルコール性肝障害:55.2%、非アルコール性脂肪性肝疾患:37.9%、 $p = 0.187$)。

D. 考察

本研究によって中高年の男性における脂肪性肝疾患と生活習慣病の関係の一端が示された。まず、アルコール性肝障害と生活習慣病の関係に肥満は影響しないことが示唆された。これは我々が前回報告したアルコール性肝障害と肥満が相乗的に作用して高血圧の合併率を