

NAFLD 患者の肝病態推移に関する理論疫学的研究 (虎の門病院 症例 362 例の検討)

研究代表者：田中 純子¹
研究分担者：芥田 憲夫²
研究協力者：栗栖 あけみ¹、杉山 文¹、大久 真幸¹、秋田 智之¹

1 広島大学 大学院医歯薬保健学研究科 疫学・疾病制御学
2 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 肝臓内科

研究要旨

肝生検で診断された NAFLD 患者の長期にわたる診療観察データをもとに、数理疫学的モデル（マルコフモデル）を用いた NASH 患者の肝病態推移の推定を試みた。その結果、

- 30 歳 NASH（非肝硬変）を起点とした 40 年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 89.4%、肝硬変 0.6%、肝がん 10.1%、女性では非肝硬変 95.3%、肝硬変 4.7%、肝がん 0%と推計された。

糖尿病発症の有無別にみると、

- 糖尿病なし群では、30 歳 NASH（非肝硬変）を起点とした 40 年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 91.4%、肝硬変 0.8%、肝がん 7.8%、女性では非肝硬変 100%、肝硬変 0%、肝がん 0%、
- 糖尿病あり群では、30 歳 NASH（非肝硬変）を起点とした 40 年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変 82.0%、肝硬変 7.5%、肝がん 10.4%、女性では非肝硬変 90.7%、肝硬変 9.3%、肝がん 0%と推計された。

糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

また、観察開始時に糖尿病に罹患していなかった NAFLD 患者における累積糖尿病罹患率について数理疫学的モデル（マルコフモデル）を用いて NAFLD 病態別に推定した。その結果、

- 30 歳 NAFLD の 40 年後の累積糖尿病罹患率は男性では 13.1%、女性では 48.1%
- 30 歳 NASH の 40 年後の累積糖尿病罹患率は男性では 11.8%、女性では 51.1%
- 30 歳 NAFL の 40 年後の累積糖尿病罹患率は男性では 15.7%、女性では 0%と推計された。

Kaplan-Meier 分析では NAFLD 病態別にみた糖尿病累積罹患率に統計学的な有意差は認めなかったが、今回の検討では NAFL 症例が 29 例と少なかったことから、今後さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

A. 研究目的

1. NASH 患者の肝病態推移に関する検討

NAFLD 患者、特に NASH 患者における、肝硬変、肝がんへの病態推移については未だ十分に明らかとなっていない。本研究では肝生検で診断された NASH 患者の長期にわたる診療観察データをもとに、数理疫学的モデルを用いた NASH 患者の肝病態推移の推定を試みた。糖尿病発症の有無別にみた NASH 患者の肝病態推移も推計した。

2. NAFLD 病態別にみた糖尿病発症リスクに関する検討

NAFLD 病態別（NASH・NAFL 別）にみた糖尿病累積罹患率を数理疫学的モデルを用いて推定した。

B. 研究方法

本研究は国家公務員共済組合連合会 虎の門病院で 1980 年から 2017 年の間に肝生検を実施され NAFLD と診断された患者 362 例を対象とした。肝生検にて Matteoni 分類により、NASH が 326 例、NAFL が 36 例と診断された。虎の門病院にて対象者のカルテ情報を連結可能匿名化した。匿名化後のデータを用いて広島大学において以下の解析を行った。

(倫理面への配慮)

解析を行った広島大学は個人を特定する対応表を持っていないことから、研究対象者に負担やリスクは原則的には生じないが、情報漏洩等がないように十分に注意した。

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認（研究番号 E-1082）、虎の門病院臨床研究倫理委員会の承認（研究番号 1526）を受けている。

1. NASH 患者の肝病態推移に関する検討

1) 対象

NASH326 例のうち、観察期間 1 年未満であった 48 例、および観察開始時の診断が「肝がん」であった 24 例（観察開始 3 か月以内診断 2 例を含む）を除外した 254 例（男性 143 例、女性 11 例）を解析対象とした（図 1）。対象者の観察開始時平均年齢は 50.8 ±13.4 歳（18-82 歳）、平均観察期間は 6.2±5.7 年（1.0-34.4 年）、年推移情報は合計 1,702unit であった。

観察期間中に糖尿病を合併しなかったのは 158 例（男性 99 例、女性 59 例）であり、糖尿病を合併したのは 96 例（男性 44 例、女性 52 例）であった。糖尿病合併例のうち観察開始時に糖尿病と診断されたのは 80 例、観察期間中に糖尿病と診断されたのは 16 例であり、後者の観察開始から糖尿病診断までの平均期間は 5.3±4.3 年（0.3-16.1 年）であった。

糖尿病なし群（N=158）の平均年齢は 49.1±13.4 歳（18~82 歳）、平均観察期間：6.0±5.1 年（1.0~34.4 年）、年推移情報は 1,027unit であった。糖尿病あり群（N=96）の平均年齢は 53.5±13.0 歳（20~78 歳）、平均観察期間は 6.5±6.7 年（1.1~30.3 年）、年推移情報は 675unit であった（図 2）。

2) 解析方法

肝病態推移を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限マルコフモデルを適用した。このモデルでは 3 つの肝病態（非肝硬変・肝硬変・肝がん）を設定し、3 つの病態間を年病態推移確率 p で推移するものとした（図 3）。

本研究における肝病態の定義および糖尿病の定義を図 4 に示した。性別、年齢階級別、糖尿病の有無別に NASH 患者の病態推移を推計した。

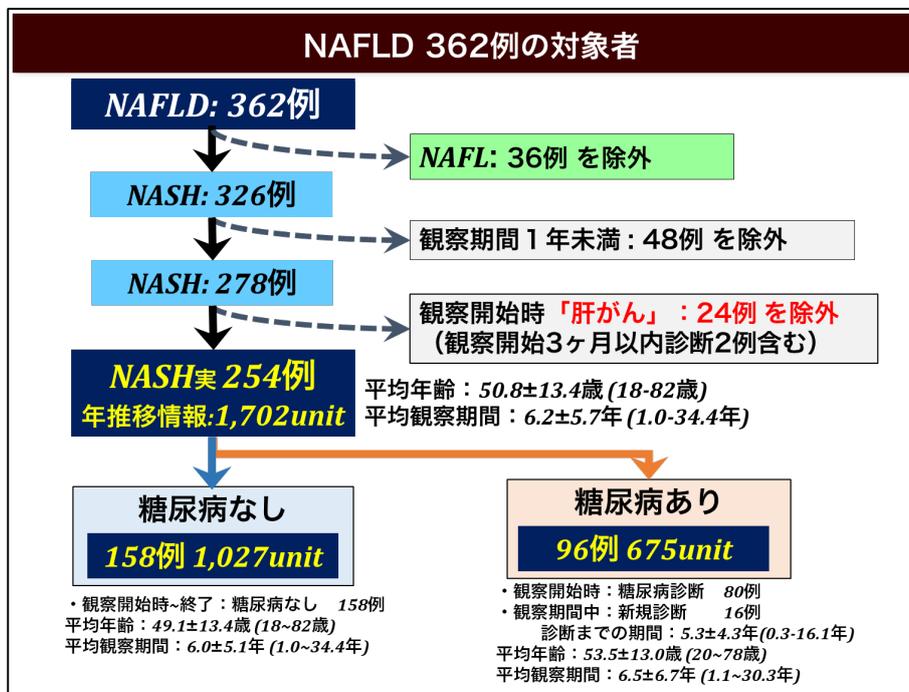


図 1 NASH 患者の肝病態推移に関する検討 解析対象者

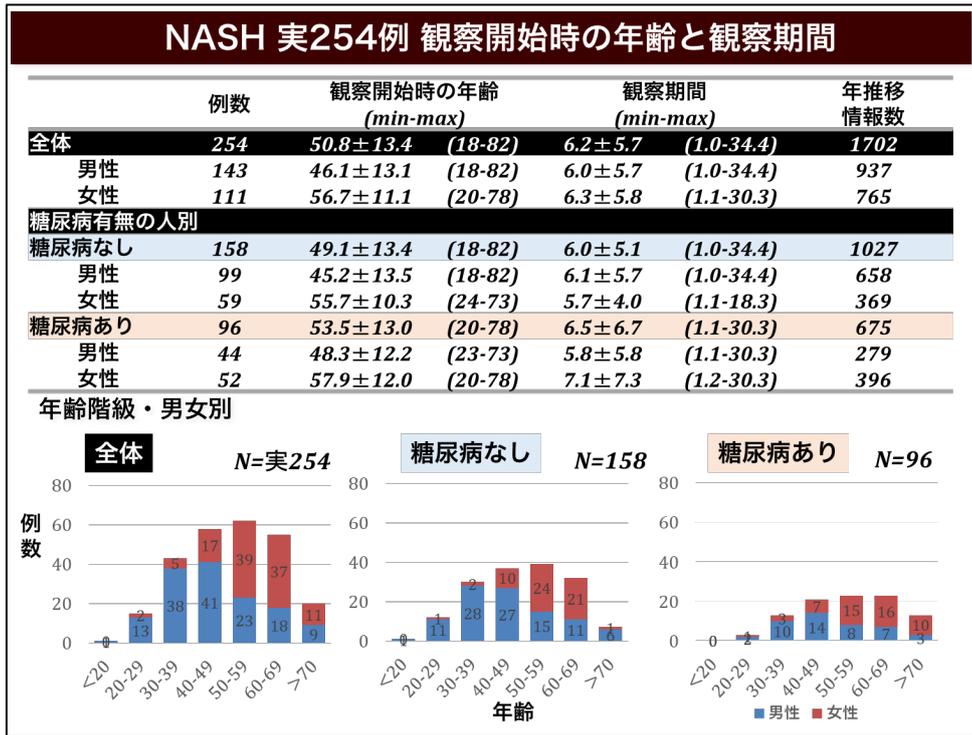


図2 NASH 患者 254 例の観察開始時年齢と観察期間

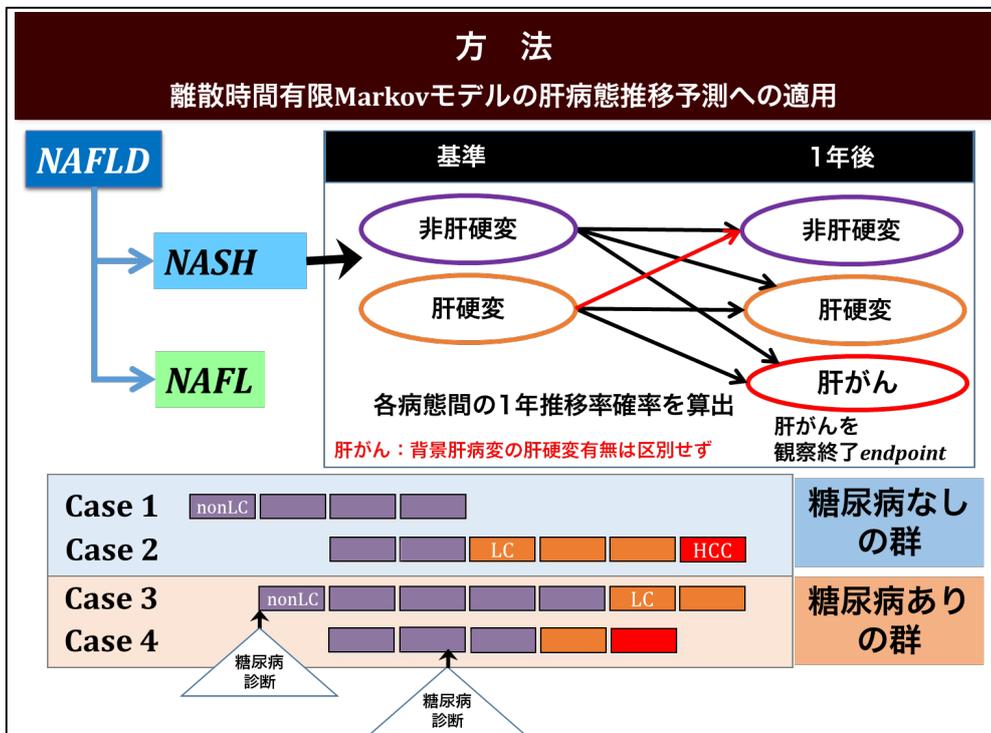


図3 マルコフモデルの病態推移予測への適用方法

診断定義	
NAFLD	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝生検による診断 (Matteoni分類)
NAFL	<ul style="list-style-type: none"> type1:脂肪沈着 (Steatosis, 5%以上) type2:脂肪沈着+小葉内炎症 (Lobular inflammation)
NASH	<ul style="list-style-type: none"> type3:脂肪沈着+肝細胞の風船様変性 (Balloonning) type4:脂肪沈着+肝細胞の風船様変性+マロリーディング体あるいは線維化 (Fibrosis stage)
非肝硬変	● 肝硬変・肝がんと診断されていない
肝硬変	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝生検による診断、または、臨床診断 (腹水・黄疸・静脈瘤・肝性脳症のいずれかが確認された場合) ● 肝生検による診断と臨床診断の両方が存在する場合は、「肝生検による診断」を優先し、該当年の診断とする
肝がん	● 超音波・CT・MRI・腫瘍生検を含む総合画像診断
糖尿病	● 空腹時血糖126mg/dl以上またはHbA1c 6.5%以上

図4 本研究における肝病態、糖尿病の定義

2. NAFLD 病態別にみた糖尿病発症リスクに関する検討

1) 対象

NAFLD362例から観察期間1年未満であった53例、観察開始時「糖尿病あり」と診断された101例(観察開始3か月以内診断6例を含む)を除外した208例(男性128例、女性80例)を解析対象とした(図5)。対象者の観察開始時平均年齢は50.8±13.4歳(18-82歳)、平均観察期間は6.6±6.0年(0.3-37.5年)、年推移情報は合計1,485unitであった。NAFLD病態別にみると、NASH179例(男性105例、女性

74例)、NAFL29例(男性23例、女性6例)であった。それぞれの観察開始時平均年齢と平均観察期間を図6に示す。

2) 解析方法

糖尿病累積罹患率を予測するため、数理疫学的手法である離散時間有限マルコフモデル適用した。「糖尿病なし」から「糖尿病あり」へ1年推移確率pで推移するものとした。性別、年齢階級別、NAFLD病態別に糖尿病罹患率(1年累積罹患率)を推計した。

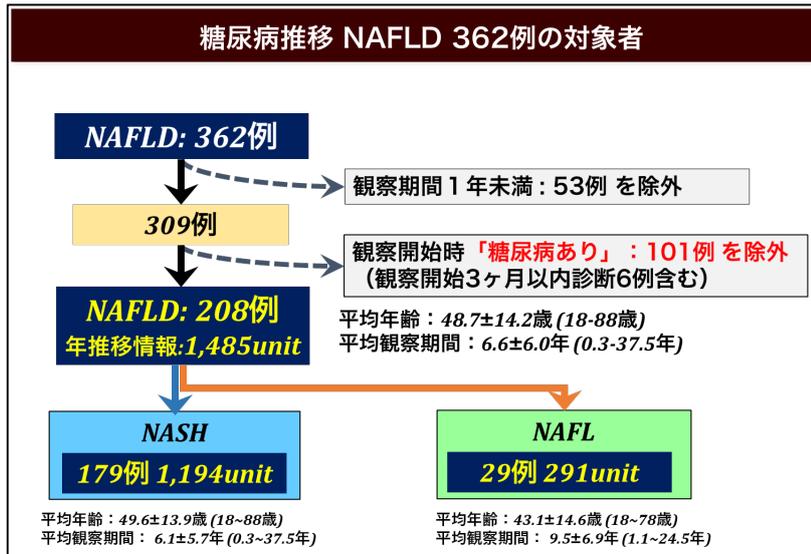


図 5 NAFLD の累積糖尿病罹患率に関する検討 解析対象者

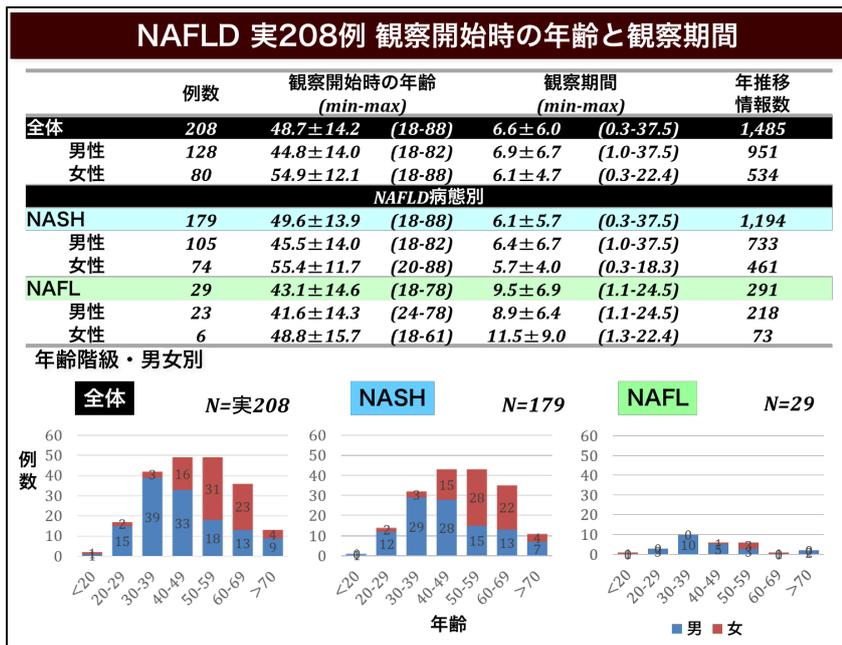


図 6 NAFLD 患者 208 例の観察開始時年齢と観察期間

C. 研究結果

1. NASH 患者の肝病態推移に関する検討

観察開始時の肝病態を図7に示す。NASH254例中、非肝硬変236例(92.9%)、肝硬変18例(7.1%)であった。

糖尿病なし群(N=158)では非肝硬変150例(94.9%)、肝硬変8例(5.1%)、糖尿病あり群(N=96)では非肝硬変86例(89.6%)、肝硬変10例(10.4%)であった。

1年病態推移情報を性別・年齢階級別、糖尿病有無別に集計し、年推移確率を算出した(図8、図9、図10)。算出した1年病態推移確率を基に、30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率を算出した(図11)。

30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累

積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変89.4%、肝硬変0.6%、肝がん10.1%、女性では非肝硬変95.3%、肝硬変4.7%、肝がん0%であった。

糖尿病なし群では、30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変91.4%、肝硬変0.8%、肝がん7.8%、女性では非肝硬変100%、肝硬変0%、肝がん0%であった。一方、糖尿病あり群では、30歳NASH(非肝硬変)を起点とした40年後の累積肝疾患罹患率は、男性では非肝硬変82.0%、肝硬変7.5%、肝がん10.4%、女性では非肝硬変90.7%、肝硬変9.3%、肝がん0%であった。

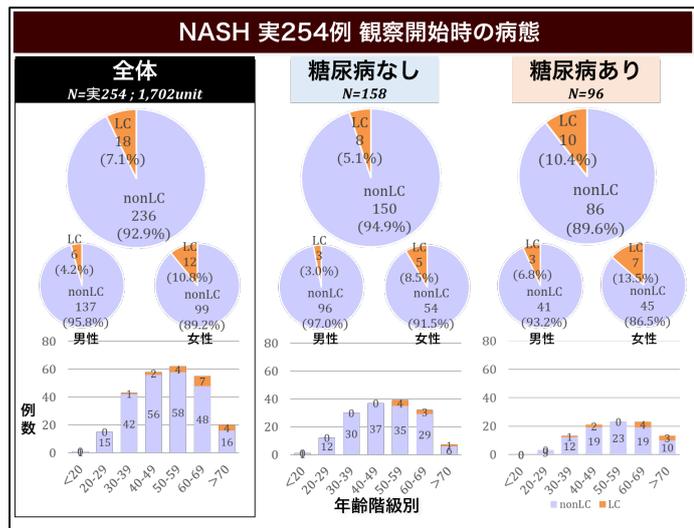


図7 NASH254例 観察開始時の病態

NASH 実254例の年齢・性別、1年推移確率							
全体		男性			女性		
		nonLC	LC	HCC	nonLC	LC	HCC
20歳以下	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
20-29歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	nonLC	99.50	0.50	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	91.67	8.33	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	99.52	0.48	0.00
	LC	0.00	90.00	10.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	nonLC	99.38	0.62	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
70歳以上	nonLC	93.65	1.59	4.76	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	92.86	7.14	0.00	95.65	4.35
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00

図 8 NASH 254 例の年齢・性別、1 年肝病態推移確率

NASH・糖尿病なし 158例の年齢・性別、1年推移確率							
糖尿病なし		男性			女性		
		nonLC	LC	HCC	nonLC	LC	HCC
20歳以下	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
20-29歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	90.00	10.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	nonLC	99.12	0.89	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	0.00	100.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
70歳以上	nonLC	93.33	0.00	6.67	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00

図 9 NASH・糖尿病なし 158 例の年齢・性別、1 年肝病態推移確率

NASH・糖尿病あり 96例の年齢・性別、1年推移確率							
糖尿病あり		男性			女性		
		nonLC	LC	HCC	nonLC	LC	HCC
20歳以下	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
20-29歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
30-39歳	nonLC	98.04	1.96	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
40-49歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	91.67	8.33	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
50-59歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	99.03	0.97	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
60-69歳	nonLC	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00	0.00
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00
70歳以上	nonLC	94.44	5.56	0.00	100.00	0.00	0.00
	LC	0.00	90.91	9.09	0.00	92.86	7.14
	HCC	0.00	0.00	100.00	0.00	0.00	100.00

図 10 NASH・糖尿病あり 96 例の年齢・性別、1 年肝病態推移確率

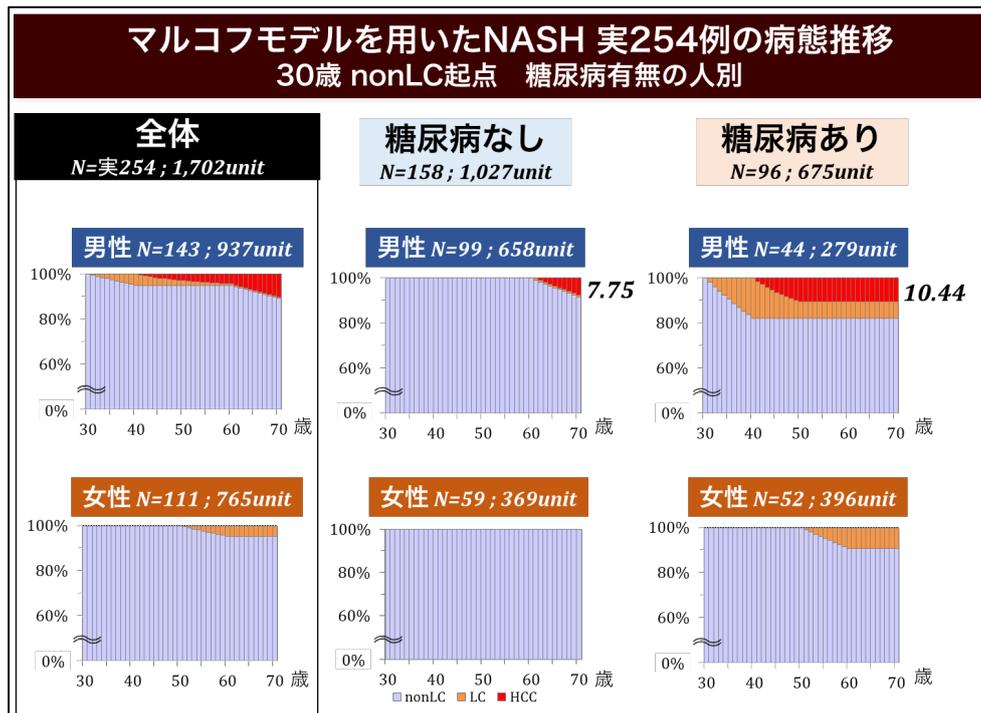


図 11 30 歳 NASH (非肝硬変) を起点とした肝病態推移予測 (40 年間)

2. NAFLD 病態別にみた糖尿病発症リスクに関する検討

NAFLD 患者 208 例における「糖尿病なし」から「糖尿病あり」への 1 年病態推移情報を性別、年齢階級別、NAFLD 病態別に集計し、年推移確率を算出した (図 12)。算出した 1 年病態推移確率を基に、30 歳 NAFLD 糖尿病なしを起点とした 40 年後の累積糖尿病罹患率を算出した。

30 歳 NAFLD 糖尿病なしを起点とした 40 年後の累積糖尿病罹患率は男性では 13.1%、女性では 48.1% であった。

30 歳 NASH 糖尿病なしを起点とした 40 年後の累

積糖尿病罹患率は男性では 11.8%、女性では 51.1% であった。

30 歳 NAFL 糖尿病なしを起点とした 40 年後の累積糖尿病罹患率は男性では 15.7%、女性では 0% であった (図 13)。

NAFLD 病態別にみた累積糖尿病罹患率は Kaplan-Meier 分析では有意差を認めなかった ($p=0.3236$)。NAFLD 病態別・観察開始時年齢 (40 歳未満、40 歳以上) 別にみた累積糖尿病罹患率にも有意差を認めなかった ($p=0.7996$) (図 14)

NAFLD 実208例の年齢・性別、1年推移確率					
全体		男性		女性	
		糖尿病なし	糖尿病あり	糖尿病なし	糖尿病あり
20歳以下	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
20-29歳	糖尿病なし	97.73	2.27	85.71	14.29
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
30-39歳	糖尿病なし	99.53	0.47	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
40-49歳	糖尿病なし	99.66	0.34	96.92	3.08
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
50-59歳	糖尿病なし	99.42	0.58	97.11	2.89
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
60-69歳	糖尿病なし	100.00	0.00	99.50	0.50
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
70歳以上	糖尿病なし	100.00	0.00	96.05	3.95
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00

NASH 179例の年齢・性別、1年推移確率					
NASH		男性		女性	
		糖尿病なし	糖尿病あり	糖尿病なし	糖尿病あり
20歳以下	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
20-29歳	糖尿病なし	96.67	3.33	85.71	14.29
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
30-39歳	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
40-49歳	糖尿病なし	99.51	0.49	96.88	3.13
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
50-59歳	糖尿病なし	99.24	0.76	96.67	3.33
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
60-69歳	糖尿病なし	100.00	0.00	99.42	0.58
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
70歳以上	糖尿病なし	100.00	0.00	96.55	3.45
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00

NAFL 29例の年齢・性別、1年推移確率					
NAFL		男性		女性	
		糖尿病なし	糖尿病あり	糖尿病なし	糖尿病あり
20歳以下	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
20-29歳	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
30-39歳	糖尿病なし	98.33	1.67	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
40-49歳	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
50-59歳	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
60-69歳	糖尿病なし	100.00	0.00	100.00	0.00
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00
70歳以上	糖尿病なし	100.00	0.00	94.44	5.56
	糖尿病あり	0.00	100.00	0.00	100.00

図 12 NAFLD・NASH・NAFL 年齢・性別、糖尿病罹患率（1年累積罹患率）

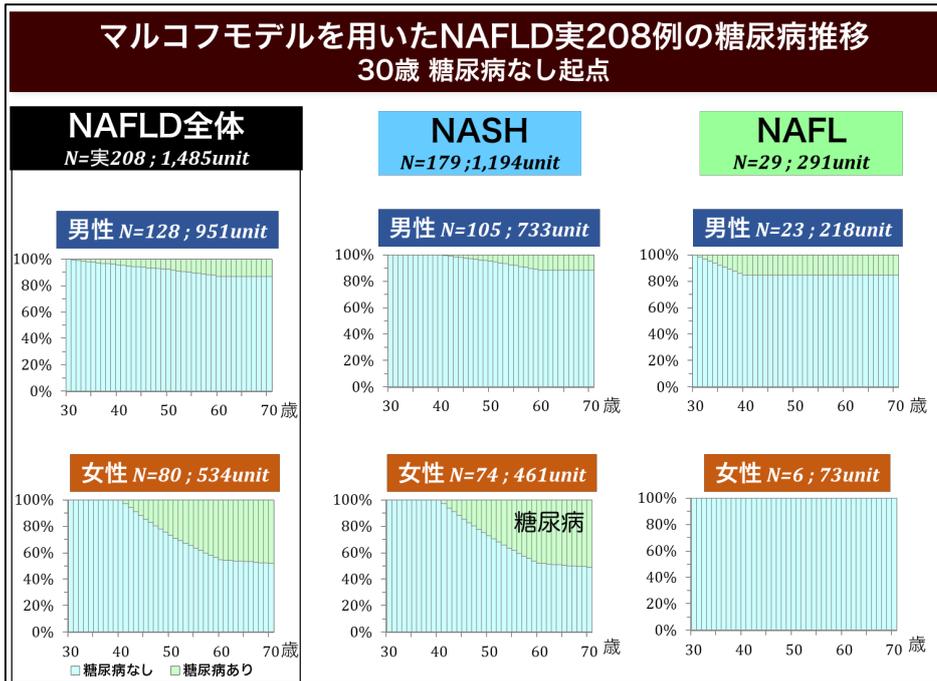


図 13 30歳 NAFLD・NASH・NAFL（糖尿病なし）を起点とした累積糖尿病罹患率（40年間）

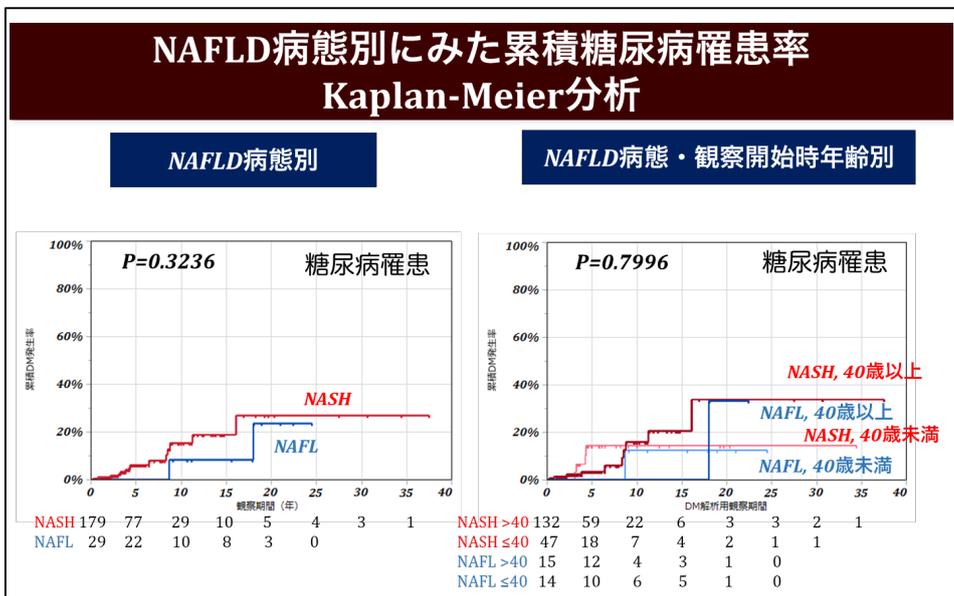


図 14 NAFLD 病態別に見た累積糖尿病罹患率（Kaplan-Meier 分析）

D. 考察

マルコフモデルを用いて、NASHの肝病態推移に関する理論疫学的研究を行った。肝生検によって診断されたNASH254例の長期診療観察データの解析を行い、3肝病態（非肝硬変、肝硬変、肝がん）間の病態推移確率を算出し、病態推移を推計した。

30歳NASH（非肝硬変）を起点とした40年後累積肝硬変罹患率は男性では0.6%、女性では4.7%、累積肝癌罹患率は男性では10.1%、女性では0%と推定された。

また、糖尿病を合併している場合、していない場合と比べ肝病態の予後がより悪いことが示唆された。

マルコフモデルを用いた病態推移の推定方法は、 Kaplan-Meier法と異なり、観察期間より長期の予後が推定できること、2状態だけでなく複数の状態間の病態推移を考慮できること、病態の進行だけでなく逆戻り（改善）も考慮できること、年齢による病態進行の違いを考慮できること、追跡開始年齢を自由に設定することができること、打ち切り例が無情報ではない（バイアスが存在している）ときであっても、Kaplan-Meier法と比べ累積罹患率の推定への影響が小さい、という長所がある。

この方法を用いて、本研究では、長期間観察されたNAFLD患者の病態変化を記載した貴重な資料をもとに、一年推移確率を算出し、これをもとに40年の病態推移を推定することが可能となった。

さらに、本研究ではNAFLD病態別にみた糖尿病累積罹患率についてもマルコフモデルを用いて推計した。30歳NASHの40年後の累積糖尿病罹患率は女性では51.1%と高値であった。Kaplan-Meier分析ではNAFLD病態別にみた糖尿病累積罹患率に統計学的な有意差は認めなかったが、今回の検討ではNAFL症例が29例と少なかったことから、今後さらに症例数を増やして検討を行う必要がある。

E. 健康危険情報

特記すべきことなし

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

