

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の疫学的実態把握 大規模住民検診を用いた検討

研究代表者： 田中 純子^{1,2,3}

研究協力者： 杉山 文^{1,2,3}、栗栖あけみ^{1,2,3}、大久 真幸^{1,2,3}、秋田 智之^{1,2,3}

原川貴之⁴、佐古通⁴、腰山誠⁵

¹ 広島大学 大学院医系科学研究科 疫学・疾病制御学

² 広島大学 肝炎・肝癌対策プロジェクト研究センター、

³ 広島大学 疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター

⁴ 公益財団法人広島県地域保健医療推進機構

⁵ 公益財団法人岩手予防医学協会

研究要旨

NAFLD の病態および自然史については疫学的側面から未だ十分明らかになっておらず、疾患定義そのものについても見直しの議論がある。また、有用な肝線維化指標のひとつとされる FIB-4 index の一般集団、脂肪肝診断例集団における分布についてもエビデンスは乏しい。

本研究では文化背景の異なる 2 カ所（東北・中国地方）の大規模健診データおよび全国の健保組合加入者レセプト&健診データを解析し、一般集団における性年齢別にみた飲酒量の実態、FIB4index の頻度分布、脂肪肝診断例の疫学的実態を明らかにすることを目的とした。

その結果、以下のことが明らかとなった。

1. 広島県・岩手県の大規模健診データを用いた研究【研究 A】

①公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構（広島県機構）における、2013 年 4 月から 2018 年 7 月（5 年間）の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くべ 172,819 人（実 58,522 人）の健診時問診・血液検査、腹部超音波検査結果、②公益財団法人 岩手県予防医学協会（岩手県協会）における 2008 年 4 月から 2019 年 3 月（11 年間）の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くべ 3,644,951 人（実 797,644 人）の健診時問診・血液検査、腹部超音波検査結果を解析対象とした。

2. 全国の健保組合加入者レセプト+健診データを用いた研究【研究 B】

日本医療データセンター（JMDC）が保有する、2012 年 4 月から 2018 年 3 月（6 年間）の健康保険組合加入者 6,492,526 人（実人数）のレセプトデータ（のべ 21,612,532 人分：傷病名、医薬品、診療行為情報）および健診データ（のべ 7,337,640 人分）（いずれも家族・扶養者を含む）を解析対象とした。

3. 調査対象期間中初回の健診時に飲酒歴問診結果を有する健診受診者（広島県機構：51,016 人、岩手県協会：769,012 人）を対象とした解析の結果、広島県・岩手県ともに、毎日飲酒する人の割合が最も多かったのは、男性では 50 代（広島 49.4%、岩手 50.2%）、女性では 40 代（広島 18.3%、岩手 15.0%）であった。男性で毎日 3 合以上飲酒する人の割合は、広島県・岩手県ともに 40 代

が最も多くそれぞれ 3.9%、3.7%であった。この 2 県では食を含む文化背景が異なっているにもかかわらず、アルコール飲酒頻度についてほぼ同様の傾向が認められた【研究 A】。

4. 広島県機構の健診受診者 58,522 人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する 6,003 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、26.4%であった。脂肪肝患者（N=1,587）に占める非飲酒者（非飲酒者の定義：エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日未満、NAFLD）の割合は 88.3%であった。飲酒量 3 区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=158）では 27.8%、中量飲酒者（N=661）では 21.3%、非飲酒者（N=5,184）では 26.4%であった【研究 A】。
5. 岩手県協会の健診受診者 797,644 人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する 69,667 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.8%であった。脂肪肝患者（N=19,357）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は 85.6%であった。飲酒量 3 区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=1,894）では 28.0%、中量飲酒者（N=7,763）では 29.1%、非飲酒者（N=60,010）では 27.6%であった【研究 A】。
6. 上記 4, 5 より広島県と岩手県の脂肪肝有病率は同程度であり、地域差は認められなかったことから、広島県と岩手県のデータを合算した集計を行った結果、広島県&岩手県の健診受診者 75,670 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.7%であった。脂肪肝患者（N=20,994）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は 85.8%であった。NASH を NAFLD の 1-2 割と仮定すると（日本肝臓学会 NASH・NAFLD の診療ガイド 2015）、健診受診者の 2.4-4.7% に NASH が存在すると推定された。
7. 日本医療データセンター（JMDC）が健診&レセプト情報を保有する健康保険組合加入者 6,492,526 人（実人数）のうち、健診データを有する 685,993 人を対象に、脂肪肝（脂肪肝の定義：レセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」あり）患者数を算出した結果 17,464 人（2.5%）であったことから、健診受診者の 2.5%が医療機関で脂肪肝と診断されていることが明らかとなった。NASH を NAFLD の 1-2 割と仮定すると（日本肝臓学会 NASH・NAFLD の診療ガイド 2015）、健診受診者の 0.3-0.5%が医療機関で NASH と診断をされていると推定された【研究 B】。
8. 上記 6, 7 の結果より、健診時超音波検査で診断される脂肪肝の 9.0%が医療機関で捕捉されているものと推定された【研究 A&B】。
9. 広島県&岩手県の健診受診者 75,670 人を対象として、健診時超音波検査にて診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量 3 区分別に比較した結果、飲酒量 3 区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝有無別に有意差を認めなかったが（心血管疾患有病率：非飲酒・脂肪肝あり群 5.6%vs 脂肪肝なし群 5.3% $p=0.0517$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 6.2%vs 脂肪肝なし群 5.1% $p=0.0580$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 3.7%vs 脂肪肝なし群 4.5% $p=0.4640$ ）、糖尿病有病率は脂肪肝あり群において有意に高かった（糖尿病有病率：非飲酒・脂肪肝あり群 12.8%vs 脂肪肝なし群 3.9% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 13.7%vs 脂肪肝なし群 3.9% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 10.6%vs 脂肪肝なし群 2.8% $p<0.0001$ ）【研究 A】。
10. 一方、JMDC データ解析では、健康保険組合加入者のうち、健診データを有する 685,993 人を対象に、医療機関で診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量 3 区分別に比較し

た結果、飲酒量 3 区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝あり群において有意に高く（心血管疾患有病率：非飲酒・脂肪肝あり群 7.4%vs 脂肪肝なし群 2.0% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 8.5%vs 脂肪肝なし群 2.0% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 9.1%vs 脂肪肝なし群 2.1% $p<0.0001$ ）、糖尿病有病率も有意に高かった（糖尿病有病率：非飲酒・脂肪肝あり群 18.3%vs 脂肪肝なし群 2.7% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 16.3%vs 脂肪肝なし群 2.7% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 16.6%vs 脂肪肝なし群 2.3% $p<0.0001$ ）。医療機関で捕捉されている脂肪肝はよりハイリスク者に偏っていることが示唆された【研究 B】。

11. 調査対象期間中に腹部超音波検査結果を 2 回以上有し、初回の腹部超音波検査結果が脂肪肝でなく、かつ飲酒量の回答がある健診受診者（広島県機構：2,637 人、岩手県協会：28,425 人）を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した結果、脂肪肝罹患率は全体（ $N=31,062$ ）では 3,173/10 万人年（95%CI：3,091-3,257/10 万人年）であった。飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者（ $N=26,809$ ）では 3,084/10 万人年（2,997-3,172/10 万人年）、中量飲酒者（ $N=3,466$ ）では 3,751/10 万人年（3,481-4,042/10 万人年）、多量飲酒者では（ $N=787$ ）では 3,861/10 万人年（3,295-4,497/10 万人年）であった。非飲酒者では男性では 50 代（4,487/10 万人年）、女性では 60 代（2,905/10 万人年）における罹患率が最も高かった【研究 A】。
12. 一方、JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人から調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とし、脂肪肝罹患率（脂肪肝罹患の定義：観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」があったもの）を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。脂肪肝罹患率は全体（ $N=673,937$ ）では 1,087/10 万人年（95%CI：1,072-1,102/10 万人年）であった。飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者（ $N=597,108$ ）では 1,070/10 万人年（1,054-1,086/10 万人年）、中量飲酒者（ $N=63,248$ ）では 1,193/10 万人年（1,141-1,247/10 万人年）、多量飲酒者では（ $N=13,581$ ）では 1,366/10 万人年（1,246-1,495/10 万人年）であった【研究 B】。
13. 広島県&岩手県の健診受診者のうち、FIB4-index を算出できた 75,666 人を対象として、FIB4-index の年代別分布を算出した結果、50 歳未満（ $N=32,103$ ）の FIB4-index 平均値 $\pm$ SD は 0.82 ± 0.31 （Min- Max 0.18-12.07）、50 代（ $N=20,868$ ）では 1.23 ± 0.44 （0.17-15.39）、60 代（ $N=16,854$ ）では 1.60 ± 0.66 （0.34-32.48）、70 代以上（ $N=5,841$ ）では 2.10 ± 0.75 （0.23-15.4）であった。JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人の健診データより、同様に FIB4-index 年代別分布を算出した結果、50 歳未満（ $N=460,736$ ）の FIB4-index 平均値 $\pm$ SD は 0.74 ± 0.30 （Min- Max 0.02-32.34）、50 代（ $N=161,128$ ）では 1.14 ± 0.44 （0.04-39.57）、60 代（ $N=58,831$ ）では 1.48 ± 0.55 （0.04-61.17）、70 代以上（ $N=5,298$ ）では 1.92 ± 0.67 （0.08-29.2）であった。一般集団における FIB4index が、年齢によって大きく異なっている実態が明らかとなった。FIB4-index を肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある【研究 A&B】。
14. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測を試みた【研究 A&B】。
15. JMDC レセプトデータ解析によって、NASH の新規診断患者（NASH の新規診断患者の定義：2013 年 4 月～2018 年 3 月にレセプト傷病情報「NASH」を有する患者について、期間内で NASH の傷病情報のある最古受診月より過去 12 か月間遡り、NASH の傷病情報がない患者）と判定された対象者は 2,224 人であった。そのうち、NASH 新規診断前の 3 か月間に肝生検が実施されていた

のは 153 人であり、NASH 診断前肝生検実施率は 6.9%（男性 6.0%、女性 8.9%）であった。肝硬度測定は 3.7%（男性 4.0%、女性 3.0%）で実施されていた。肝生検・肝硬度測定いずれも実施されず、NASH と診断されていたのは 90.0%（男性 90.6%、女性 88.7%）であった【研究 B】。

以上により、本研究では、大規模住民検診およびレセプトデータの解析から本邦の NAFLD に関する疫学的基礎資料を提示した。

医療機関で捕捉されている脂肪肝患者は、健診時超音波検査にて脂肪肝を指摘される患者の 0.9% と低率に留まること、健診受診者（腹部超音波検査受診者）年間 100 人あたり 3.2 人のスピードで脂肪肝が新規に発生しており、男性では 40 代、女性では 60 代の罹患率がもっとも高いこと、が明らかとなった。

医療機関にかかっていない、住民検診あるいは職場の検診を受けたもので脂肪肝患者と判定されたもののうち重篤な肝疾患へと進行する NASH 患者数の規模と発生の頻度を予測把握することは、肝疾患対策や治療戦略を講じるために重要な課題と考えられた。

A. 研究目的

食生活の変化、肥満人口の増加を背景に、非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）患者の増加は全世界規模で大きな公衆衛生上の問題となってきた。

NAFLD の病態および自然史については疫学的側面から未だ十分明らかになっておらず、疾患定義そのものについても見直しの議論がある。

また、有用な肝線維化指標のひとつとされる FIB-4 index の一般集団、脂肪肝診断例集団における分布についてもエビデンスは乏しい。

本研究では文化背景の異なる 2 カ所（東北・中国地方）の大規模健診データおよび全国の健保組合加入者レセプト&健診データを解析し、一般集団における性年齢別にみた飲酒量の実態、FIB4 index の頻度分布、脂肪肝診断例の疫学的実態を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究では、NAFLD の実態と自然史の解明を目指し、次の 4 つの研究課題を立てた（図 1）。

- I. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握
 - (ア) アルコール飲酒頻度（性年代別）
 - (イ) 脂肪肝有病率（性年代、飲酒量別）
 - (ウ) 脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布（飲酒量別）
 - (エ) 脂肪肝罹患率（性年代、飲酒量別）
- II. 一般集団における FIB4-index の頻度分布

III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測

IV. NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握

1. 対象

【研究 A】広島県・岩手県の健診データを用いた研究

- ① 公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構（以下、広島県機構）における、2013 年 4 月から 2018 年 7 月（5 年間）の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのと 172,819 人（実 58,522 人）
 - データ：健診時問診・血液検査、腹部超音波検査結果
- ② 公益財団法人 岩手県予防医学協会（以下、岩手県協会）における 2008 年 4 月から 2019 年 3 月（11 年間）の全健診受診者から肝炎ウイルス検査陽性者を除くのと 3,644,951 人（実 797,644 人）
 - データ：健診時問診・血液検査、腹部超音波検査結果

【研究 B】医療ビッグデータ、レセプト+健診データを用いた研究

全国に出張所のある大規模事業所が保険者となる健保組合の診療報酬記録のうち、(株)JMDC が有するすべてのレセプトデータ（のべ 21,612,532 人分）および健診データ（のべ

7,337,640 人分) (いずれも家族・扶養者を含む) を対象とした。

期間：2012 年 4 月～2018 年 3 月 (6 年間)

対象期間中の加入者：6,492,526 人 (実人数)

- データ：健診時間診・血液検査結果、
レセプトデータ (傷病名、医薬品、
診療行為情報)

2. 調査方法

1. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握

(ア) アルコール飲酒頻度 (研究 A のみ)

調査対象期間中初回の健診時に飲酒歴問診結果を有する健診受診者 (広島県機構：51,016 人、岩手県協会：769,012 人) を対象とした。

健診時間診情報より、飲酒頻度の分布を性年代別に算出した。

(イ) 脂肪肝有病率 (研究 A&B)

研究 A では対象 (ア) かつ調査対象期間中に 1 回以上腹部超音波検査結果を有する健診受診者 (広島県機構：6,003 人、岩手県協会：6,9667 人) を対象とした。

研究 B では、調査対象期間内の加入者 6,492,526 人 (実人数) のうち、健診データ (FIB4-index 算出可能な血液検査結果を含む) を有する 808,462 人 (実人数) を抽出した。レセプトデータ解析にもとづき、HBV 関連肝疾患もしくは HCV 関連肝疾患と判定された加入者 6,557 人を除外し、調査期間中最古健診年度に飲酒歴情報を有する加入者 685,993 人を解析対象とした。

調査期間中最古の健診受診年度における健診&レセプトデータの解析によって、脂肪肝有病率を算出した。

◇ 「脂肪肝」の診断定義：

研究 A：腹部超音波診断結果にて「脂肪肝」または「不規則脂肪肝」あり (疑い除く)

研究 B：レセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」あり (疑い除く)

- ◇ 「飲酒量 3 区分」の定義 (研究 A,B 共通)：
健診時間診結果に基づき、飲酒量 3 区分について図 2 のように定義した。

(ウ) 脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布 (研究 A&B)

対象者は (イ) とし、脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布を、飲酒量 3 区分別に算出した。

合併症/病歴は「脳血管疾患」「心血管疾患」「悪性新生物」「糖尿病」「高血圧」「脂質異常症」とし、研究 A では健診時間診結果と健診時血液検査結果から、研究 B ではレセプト傷病名データおよび投薬データから定義した。それぞれの定義を表 1、2 に示す。

(エ) 脂肪肝罹患率 (研究 A&B)

研究 A：調査対象期間中に腹部超音波検査結果を 2 回以上有し、初回の腹部超音波検査結果が脂肪肝でなく、かつ飲酒量の回答がある健診受診者 (広島県機構：2,637 人、岩手県協会：28,425 人) を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

研究 B：対象 I (イ) のうち、調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とした。最古健診月から観察を開始し、調査対象期間中加入者情報がある限りの年月を観察期間とした。観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」があったものを「新規脂肪肝」と定義し、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

研究課題別 対象者の抽出条件	研究A) 広島県・岩手県の 大規模健診コホートデータ を用いた研究	研究B) 医療ビッグデータ、 レセプト+健診データを用 いた研究
I. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握		
(ア) アルコール飲酒頻度 (性年代別) (イ) 脂肪肝有病率(性年代、 飲酒量、BMI、腹囲別、 糖尿病有無別) (ウ) 脂肪肝有無別にみた合併 症/病歴頻度分布 (エ) 脂肪肝罹患率(性年代、 飲酒量別)	調査対象期間中初回の健 診時に飲酒歴問診結果を 有する健診受診者を抽出 ※肝炎ウイルス検査陽性者を除く 対象(ア)かつ腹部超音波 診断結果を有する健診受 診者を抽出 脂肪肝：エコー所見から判定	調査対象期間内の全国の健保 組合加入者のうち、健診デー タ(飲酒歴問診結果、血液検査 結果)を有する加入者を抽出 ※肝炎ウイルス検査陽性者を除く (期間内最古データを抽出) 脂肪肝：レセプト病名から判定
II. 一般集団におけるFIB4-indexの頻度分布		
年代別FIB4-index分布、 Age-specific FIB4 index stage分布	対象 I (イ)かつFIB4- index算出可能な健診受診 者を抽出	対象 I と同じ対象者を抽出
III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測		
FIB4-indexとエコー所見(研究 A) orレセプト病名情報(研究 B)を組合わせた肝病態分類の推 移確率	対象 II かつ腹部超音波検査 結果を2回以上有する【非 飲酒】健診受診者を抽出	レセプト病名+健診デー タの飲酒歴問診結果から 判定したNASH/NAFLD 患者を抽出
IV. NASH新規患者の診断前肝生検実施割合把握		
性年代別NASH新規患者の 診断前肝生検実施割合、肝 硬度測定実施割合		レセプト病名からNASH 新規診断患者を抽出

図 1. 研究課題別対象者抽出条件

日本消化器病学会
NAFLD/NASH診断ガイドライン2014

➤ 飲酒量はエタノール換算で男性30g/日、女性20g/日未満
(*男性20g/日、女性10g/日未満とする報告もある)

アルコール摂取量別3群の定義

	エタノール量/日	
	男性	女性
非飲酒	30g未満	20g未満
中量飲酒	30-60g未満	20-40g未満
多量飲酒	60g以上	40g以上

飲酒量の カテゴリー	エタノール量/日	定義	
		男性	女性
1.毎日×1合未満	20g未満	非	非
2.毎日×1~2合未満	20-40g未満	非	中
3.毎日×2~3合未満	40-60g未満	中	多
4.毎日×3合以上	60g以上	多	多
5.時々×1合未満	10g未満	非	非
6.時々×1~2合未満	10-20g未満	非	非
7.時々×2~3合未満	20-30g未満	非	中
8.時々×3合以上	30g以上	中	中
9.ほとんど飲まない	0g	非	非

非アルコール性とする定義

非アルコール性とする定義は、エタノール換算で
男性210g/週(30g/日)未満
女性140g/週(20g/日)未満

エタノール換算方法

$$\text{エタノール量 (g)} = \text{お酒の量 (mL)} \times \frac{\text{アルコール度数 (\%)}}{100} \times 0.8$$

(エタノール密度)

非アルコール性とする定義

$$\text{エタノール換算方法} \quad \text{エタノール量 (g)} = \text{お酒の量 (mL)} \times \frac{\text{アルコール度数 (\%)}}{100} \times 0.8$$

(エタノール密度)

アルコール量(g)	ビール 5%	日本酒 15%	ウイスキー 45%	焼酎 25%	40% 焼酎
30g	中瓶1.5本	1.5合	グラス1.5杯	約0.8合	
20g	中瓶1本(300mL)	1合(100mL)	グラス1杯(200mL)	約0.6合	

図 2. 健診時問診結果に基づくアルコール飲酒量 3 区分の定義 (研究 A&B)

表 1. 健診時間診および検査情報に基づく合併症・病歴有無の定義（研究 A）

合併症・病歴	情報	合併症・病歴ありの定義
脳血管疾患	問診	【脳卒中】が1:はい、または、【既往歴[脳卒中・脳血管疾患]】が1:該当ありと回答
心血管疾患	問診	【既心臓病】が1:はい、または、【既往歴[狭心症],[心筋梗塞],[心筋症],[心臓弁膜症],[先天性心疾患],[不整脈],[心臓疾患]】のいずれかが1:該当ありと回答
悪性新生物	問診	【既往歴[脳腫瘍],[がん]】が1:該当あり または 【がん既往[甲状腺],[肺],[食道],[胃],[大腸・直腸],[肝臓],[胆のう・胆管],[膵臓],[腎臓],[膀胱],[前立腺],[白血病],[皮膚],[悪性リンパ腫],[その他のがん]】のいずれかが1:該当ありと回答
糖尿病 ※	問診	【服薬（血糖）】が1:はいと回答
	検査	血糖空腹時 ≥ 126 mg/dl, 血糖随時 ≥ 200 mg/dlのいずれか かつHbA1c $\geq 6.5\%$
高血圧 ※	問診	【服薬（血圧）】が1:はいと回答
	検査	拡張期血圧 ≥ 90 または 収縮期血圧 ≥ 140
脂質異常症 ※	問診	【服薬（コレステロール）】が1:はいと回答
	検査	LDL-Cho ≥ 140 mg/dl, HDL-Cho < 40 mg/dl, TG ≥ 150 mg/dlのいずれか

※問診・検査のいずれかがあれば合併症・病歴あり
脂質異常症の定義は日本動脈硬化学会（編）動脈硬化性疾患予防ガイドライン2017による。

表 2. レセプト傷病情報・投薬情報に基づく合併症・病歴有無の定義（研究 B）

合併症・病歴	レセプト情報	合併症・病歴ありの定義
脳血管疾患	傷病コード	ICD10疾病中分類コードによる I60-I69「脳血管疾患」
心血管疾患	傷病コード	I10-I15「高血圧性疾患」、I120-I125「虚血性心疾患」、I05-I09「慢性リウマチ性心疾患」、I00-I02「急性リウマチ熱」、I26-I28「肺性心疾患及び肺循環疾患」、I70-I79「動脈、細動脈及び毛細血管の疾患」、I80-I89「静脈、リンパ管及びリンパ節の疾患、他」、I95-I99「循環器系のその他及び詳細不明の障害」、I30-I52「その他の型の心疾患」、I120-I125「虚血性心疾患」
悪性新生物	傷病コード	健診と同一年度のレセプトデータにある傷病名のうち、ICD疾病大分類名「新生物」（ただしICD疾病中分類名「良性新生物」は除外）を有するもの
糖尿病	傷病コード & 投薬情報	ICD疾病傷病中分類名「糖尿病」と、投薬情報
高血圧	傷病コード	ICD10-E78.0-78.5 「リポ蛋白代謝障害およびその脂血症」
脂質異常症	傷病コード	ICD10-I10、I15 「本態性高血圧」「二次性高血圧」

II. 一般集団における FIB4-index の頻度分布 (研究 A&B)

研究 A では、対象 I (イ) かつ FIB-4 index 算出可能な健診受診者を抽出した。研究 B では対象 I (イ) と同じ対象者を抽出した。研究 A、B それぞれについて FIB4-index の性年代別分布を算出した。

III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測 (研究 A&B)

NAFLD 肝病態 (正常肝、脂肪肝、慢性肝炎、肝硬変、肝癌) について各病態間の 1 年推移確率を推計し、マルコフモデルによる肝病態予測推移 (肝病態別累積罹患率) を試みた。

研究 A) 一般集団における NAFLD 肝病態推移

- 調査対象期間中の健診受診者(非飲酒者)のうち、FIB-4 index を算出でき、かつ腹部超音波検査結果を 2 回以上有する対象を抽出、1 年 1 肝病態のユニットを作成し、肝病態 1 年推移確率を算出した。

✧ 腹部超音波検査結果による肝病態_{e(echo)} (5 分類) :

- ① 正常肝_e
- ② 脂肪肝_e
- ③ 慢性肝炎_e
- ④ 肝硬変_e
- ⑤ 肝癌_e

「肝癌」については腹部超音波検査にて「肝腫瘍」と判定されたもののうち「悪性を疑う肝腫瘍」とした。ただし、岩手県協会が行った過去の集計結果によると、健診腹部超音波検査の判定が「悪性を疑う肝腫瘍」であったもののうち、臨床診断が「悪性腫瘍」であった割合は 41.2%であったことから、今回の肝病態推定においても、健診腹部超音波検査の判定が「悪性を疑う肝腫瘍」であったもののうち 4 割を「肝癌_e」と定義した。

さらに、慢性肝炎_eについては、Age-specific FIB4-index¹ を用いて、NASH Advanced fibrosis (－)_c、NASH Advanced fibrosis (＋) 肝硬変_c に再分類した。慢

性肝炎_eは NASH Advanced fibrosis (＋) 肝硬変_{c(combine)}とした。最終的に、研究 A では以下の 5 分類をマルコフモデルに適用した (図 3)。

✧ 研究 A マルコフモデルに適用した肝病態_{e&c} (5 分類) :

- ① 正常肝_e
- ② 脂肪肝_e
- ③ NASH Advanced fibrosis (－)_c
- ④ NASH Advanced fibrosis (＋) 肝硬変_c
- ⑤ 肝癌_e

研究 B) 医療機関で捕捉されている NAFLD の肝病態推移

- FIB4index 算出可能な健診時血液検査結果を有する健保組合加入者 808,462 人(実人数)のうち、各年度のレセプトデータ (傷病名、医薬品、診療行為情報) 解析によって NASH、NAFLD 患者を抽出し、肝疾患病態 (6 分類) を年度毎に判定した。

✧ レセプト解析による肝疾患病態_{R(Receipt)} (5 分類) :

- ① 脂肪肝_R
- ② 慢性肝炎_R
- ③ 代償性肝硬変_R
- ④ 非代償性肝硬変_R
- ⑤ 肝癌_R

慢性肝炎_Rおよび代償性肝硬変_Rについては、Age-specific FIB4-index¹ を用いて、NASH Advanced fibrosis (－)_c、NASH Advanced fibrosis (＋) 肝硬変_c に再分類した。最終的に、研究 B では以下の 5 分類をマルコフモデルに適用した (図 4)。

✧ 研究 B マルコフモデルに適用した肝病態_{R&c} (5 分類) :

- ① 脂肪肝_R
- ② NASH Advanced fibrosis (－)_c

③ NASH Advanced fibrosis (+) 肝
硬変_c

④ 非代償性肝硬変_R

⑤ 肝癌_R

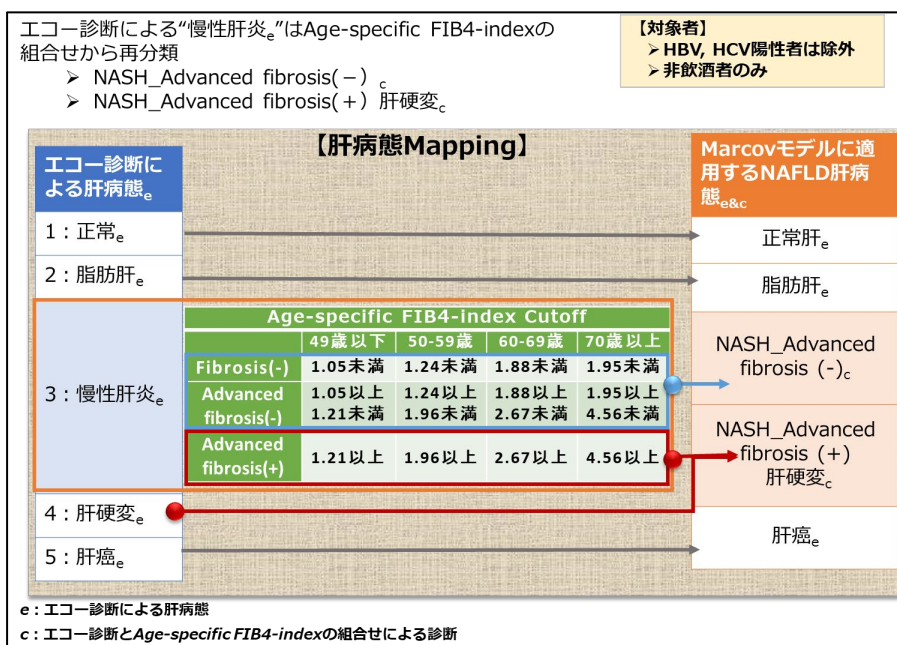


図 3. Marcov モデルに適用した肝病態定義（研究 A）

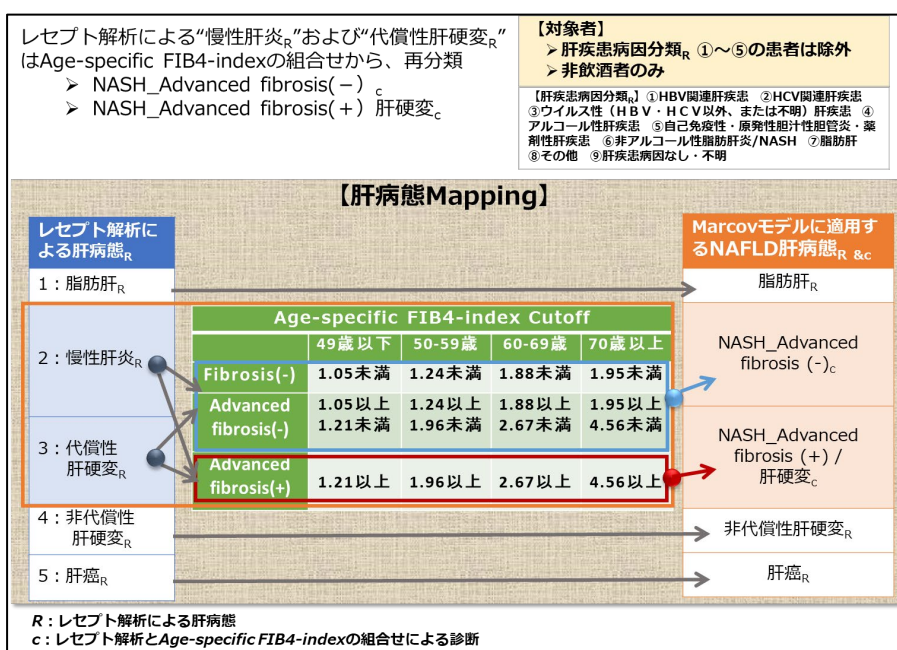


図 4. Marcov モデルに適用した肝病態定義（研究 B）

IV. NASH 新規患者の診断前肝生検実施割合把握 (研究 B のみ)

実臨床において NASH 診断のために肝生検が実施されている割合を把握するため、レセプトデータ解析により、NASH の新規診断患者における診断前 3 か月間の肝生検実施割合および肝硬度測定実施割合を調査した。

◇ NASH 新規診断患者の定義：

2013 年 4 月～2018 年 3 月にレセプト傷病情報「NASH」を有する患者について、期間内で NASH の傷病情報のある最古受診月より過去 12 か月間遡り、NASH の傷病情報がない患者を NASH 新規診断患者と定義した。

本研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の

承認を得ている (E-1082 号)。

C. 研究結果

I. 飲酒量別にみた脂肪性肝疾患の疫学的実態把握

(ア) アルコール飲酒頻度 (性年代別)

アルコール飲酒頻度を性年代別に図 5 に示した。広島県・岩手県ともに、毎日飲酒する人の割合が最も多かったのは、男性では 50 代 (広島 49.4%、岩手 50.2%)、女性では 40 代 (広島 18.3%、岩手 15.0%) であった。男性で毎日 3 合以上飲酒する人の割合は、広島県・岩手県ともに 40 代が最も多くそれぞれ 3.9%、3.7% であった。広島県と岩手県の性年代別飲酒頻度には同様の傾向が認められた。

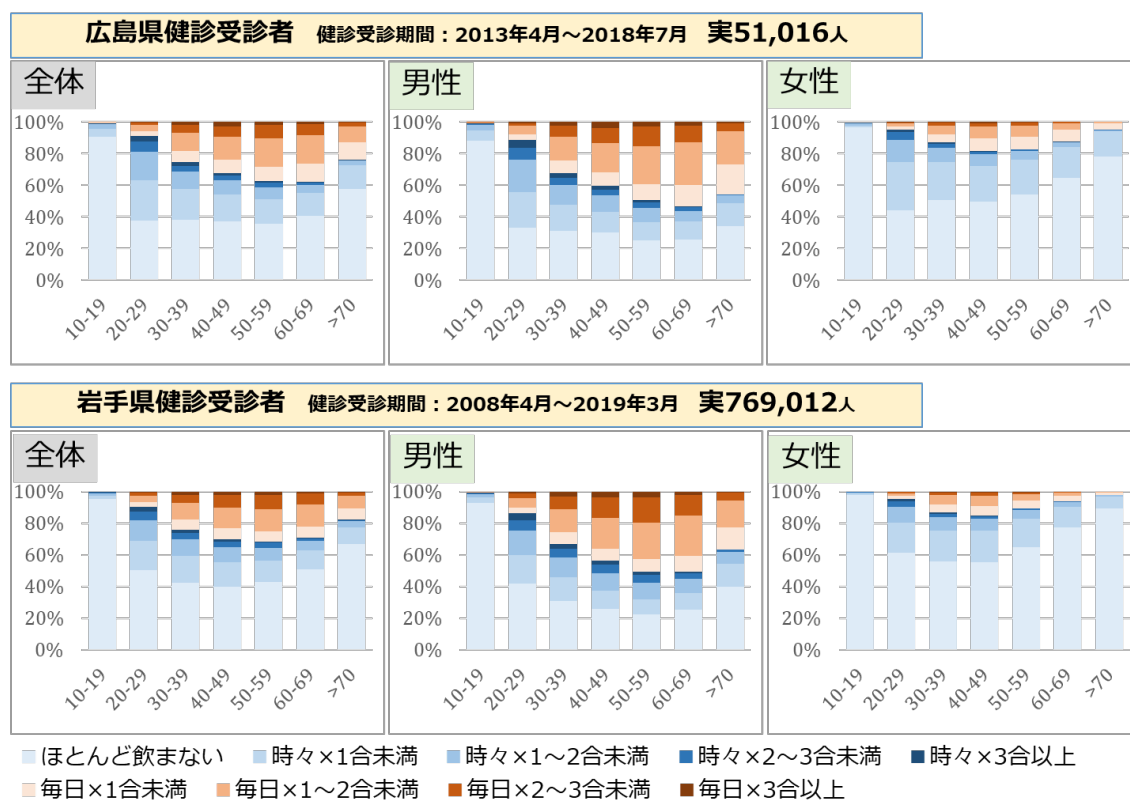


図 5. 広島県・岩手県健診受診者集団における性別年代別アルコール飲酒の頻度

(イ) 脂肪肝有病率（性年代、飲酒量別）

脂肪肝有病率を算出した対象者の年齢分布を図6に示した。年齢は40-50代が最も多い。

研究A) 広島県機構の健診受診者 58,522 人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する 6,003 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、26.4%であった。

脂肪肝患者（N=1,587）に占める非飲酒者（定義：エタノール換算で男性 30g/日、女性 20g/日未満、NAFLD）の割合は 88.3%であった。飲酒量 3 区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=158）では 27.8%、中量飲酒者（N=661）では 21.3%、非飲酒者（N=5,184）では 26.4%であった。岩手県協会の健診受診者 797,644 人（実人数）のうち、健診問診時飲酒量回答結果と腹部超音波検査結果を有する 69,667 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.8%であった。

脂肪肝患者（N=19,357）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は 85.6%であった。飲酒量 3 区分別に脂肪肝有病率を算出した結果、多量飲酒者（N=1,894）では 28.0%、中量飲酒者（N=7,763）では 29.1%、非飲酒者（N=60,010）では 27.6%であった（図7）。

広島県と岩手県の脂肪肝有病率は同程度であり、地域差は認められなかったことから、広島県と岩手県のデータを合算した集計を行った結果、広島県&岩手県の健診受診者 75,670 人における脂肪肝有病率（脂肪肝の定義：腹部超音波診断）は、27.7%であった。脂肪肝患者（N=20,994）に占める非飲酒者（NAFLD）の割合は 85.8%であった。NASH を NAFLD の 1-2 割と仮定すると（日本肝臓学会 NASH・NAFLD の診療ガイド 2015）、健診受診者の 2.4-4.7%に NASH が存在すると推定された。

研究B) JMDC が健診データを有する 685,993 人を対象に、脂肪肝（脂肪肝の定義：レセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」あり）患者数を算出した結果 17,464 人（2.5%）であったことから、健診受診者の 2.5%が医療機関で脂肪肝と診断されていることが明らかとなった。研究Aの結果とあわせると、健診時超音波検査で診断される脂肪肝の 9.0%が医療機関で捕捉されているものと推定された。NASH を NAFLD の 1-2 割と仮定すると（日本肝臓学会 NASH・NAFLD の診療ガイド 2015）、健診受診者の 0.3-0.5%が医療機関で NASH と診断をされていると推定された（図8）。

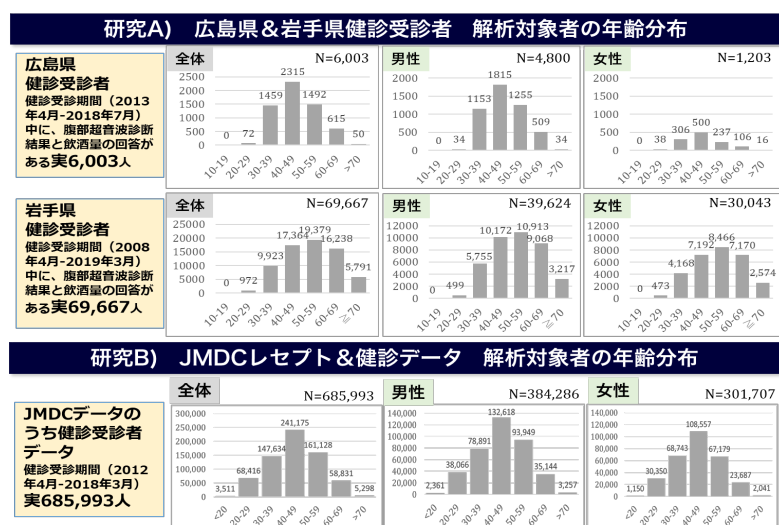


図6. 脂肪肝有病率解析対象者の年齢分布

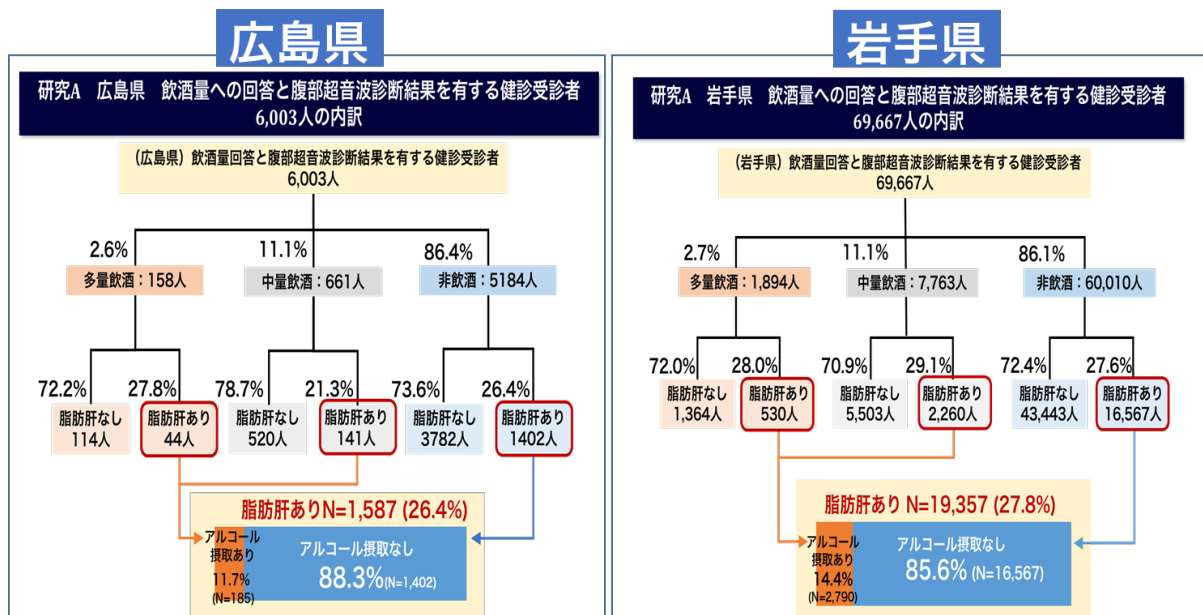


図 7. 広島県・岩手県の健診受診者集団における飲酒量 3 群別脂肪肝有病率 (研究 A)

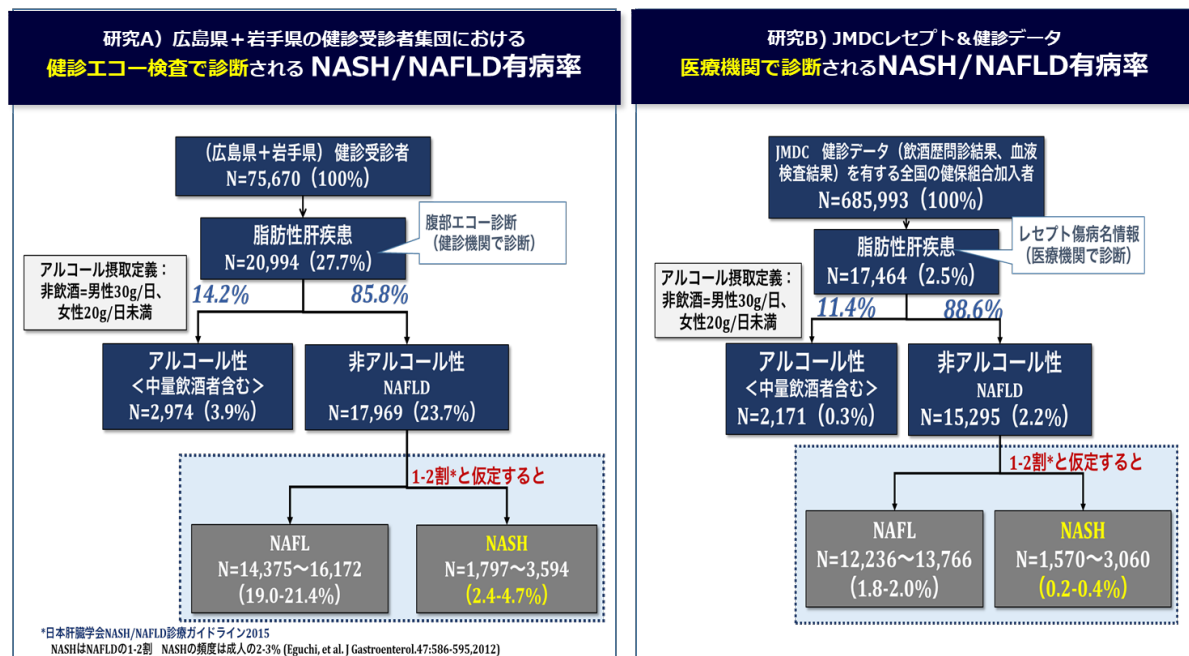


図 8. 健診時超音波検査による診断 (研究 A)、医療機関での診断 (研究 B) 別にみた脂肪肝有病率

(ウ) 脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布 (飲酒量別)

研究 A) 広島県 & 岩手県の健診受診者 75,670 人を対象として、健診時超音波検査にて診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量 3 区分別に比較した結果、飲酒量 3 区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝有無別に有意差を認めなかったが(心血管疾患有病率: 非飲酒・脂肪肝あり群 5.6%vs 脂肪肝なし群 5.3% $p=0.0517$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 6.2%vs 脂肪肝なし群 5.1% $p=0.0580$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 3.7%vs 脂肪肝なし群 4.5% $p=0.4640$)、糖尿病有病率は脂肪肝あり群において有意に高かった(糖尿病有病率: 非飲酒・脂肪肝あり群 12.8%vs 脂肪肝なし群 3.9% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 13.7%vs 脂肪肝なし群 3.9% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 10.6%vs 脂肪肝なし群 2.8% $p<0.0001$) (図 9)。

研究 B) JMDC データ解析では、健康保険組合加入者のうち、健診データを有する 685,993 人を対象に、医療機関で診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度を、飲酒量 3 区分別に比較した結果、飲酒量 3 区分いずれにおいても心血管疾患有病率は脂肪肝あり群において有意に高く(心血管疾患有病率: 非飲酒・脂肪肝あり群 7.4%vs 脂肪肝なし群 2.0% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 8.5%vs 脂肪肝なし群 2.0% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 9.1%vs 脂肪肝なし群 2.1% $p<0.0001$)、糖尿病有病率も有意に高かった(糖尿病有病率: 非飲酒・脂肪肝あり群 18.3%vs 脂肪肝なし群 2.7% $p<0.0001$ 、中量飲酒・脂肪肝あり群 16.3%vs 脂肪肝なし群 2.7% $p<0.0001$ 、多量飲酒・脂肪肝あり群 16.6%vs 脂肪肝なし群 2.3% $p<0.0001$) (図 10)。

医療機関で捕捉されている脂肪肝はよりハイリスク者に偏っていることが示唆された

(エ) 脂肪肝罹患率 (性年代、飲酒量別)

研究 A) 調査対象期間中に腹部超音波検査結果を 2 回以上有し、初回の腹部超音波検査結果が脂肪肝でなく、かつ飲酒量の回答がある健診受診者(広島県機構: 2,637 人、岩手県協会: 28,425 人)を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した結果、脂肪肝罹患率は全体 ($N=31,062$) では 3,173/10 万人年 (95%CI: 3,091-3,257/10 万人年) であった。

飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者 ($N=26,809$) では 3,084/10 万人年 (2,997-3,172/10 万人年)、中量飲酒者 ($N=3,466$) では 3,751/10 万人年 (3,481-4,042/10 万人年)、多量飲酒者では ($N=787$) では 3,861/10 万人年 (3,295-4,497/10 万人年) であった。

非飲酒者では男性では 50 代 (4,487/10 万人年)、女性では 60 代 (2,905/10 万人年) における罹患率が最も高かった(図 11)。

研究 B) JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人から調査期間中最古健診月以前のレセプトデータに「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」傷病名を有する 12,056 人を除いた 673,937 人を解析対象とし、脂肪肝罹患率(脂肪肝罹患の定義: 観察期間中に初めてレセプト傷病名に「脂肪肝」または「非アルコール性脂肪性肝炎」があったもの)を人年法を用いて性年代別・飲酒量 3 区分別に算出した。

脂肪肝罹患率は全体 ($N=673,937$) では 1,087/10 万人年 (95%CI: 1,072-1,102/10 万人年) であった。飲酒量 3 区分別にみると、非飲酒者 ($N=597,108$) では 1,070/10 万人年 (1,054-1,086/10 万人年)、中量飲酒者 ($N=63,248$) では 1,193/10 万人年 (1,141-1,247/10 万人年)、多量飲酒者では ($N=13,581$) では 1,366/10 万人年 (1,246-1,495/10 万人年) であった(図 12)

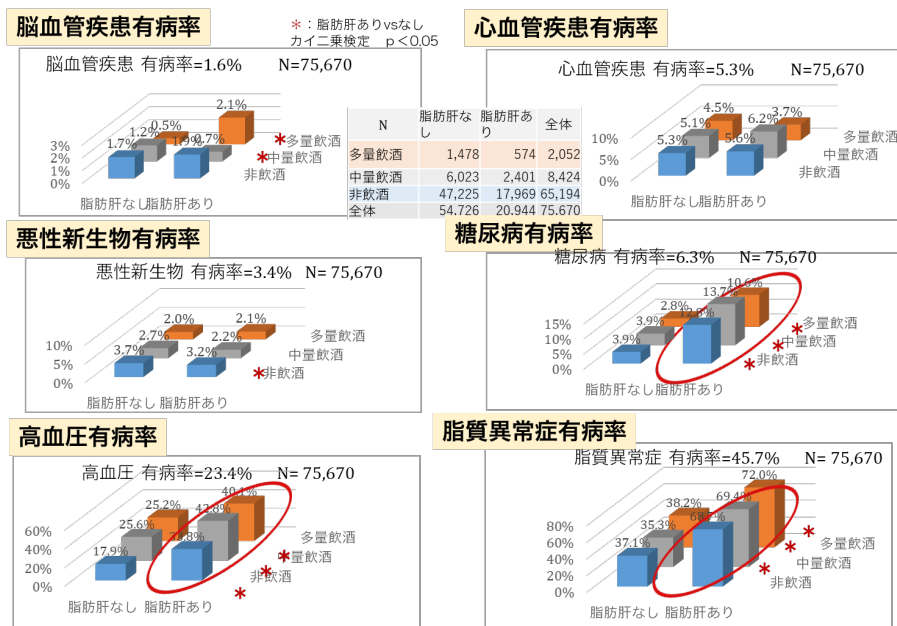


図 9. 健診時超音波検査で診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布（研究 A）

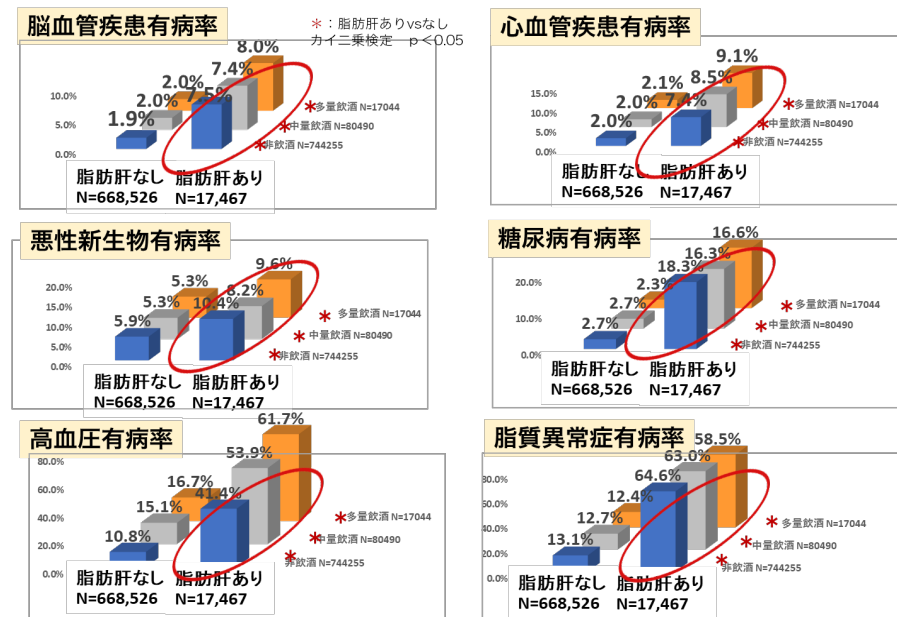


図 10. 医療機関で診断された脂肪肝有無別にみた合併症/病歴頻度分布（研究 B）

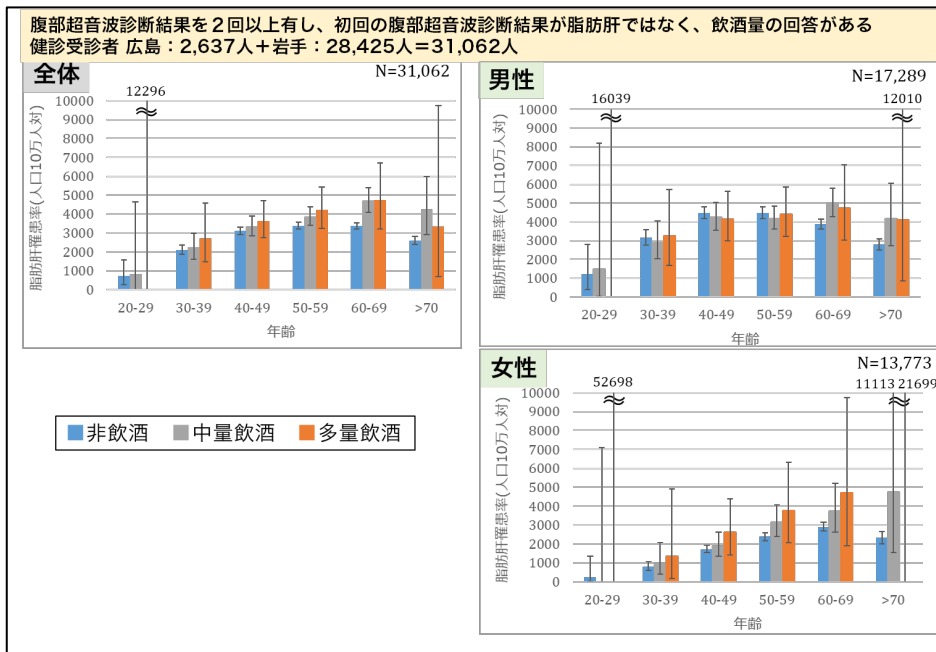


図 11. 健診時超音波検査診断による脂肪肝罹患率 (研究 A)

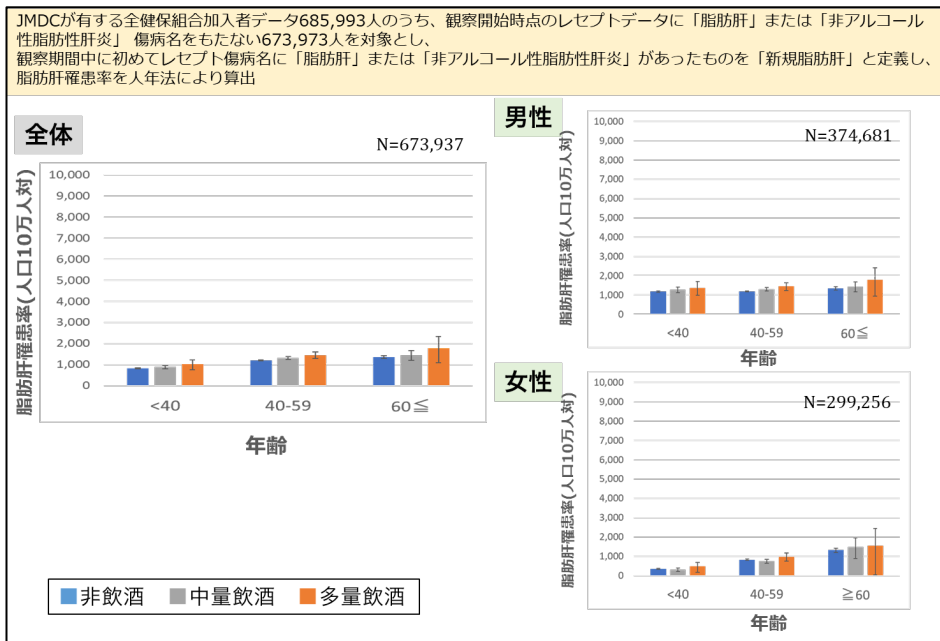


図 12. 医療機関での診断による脂肪肝罹患率 (研究 B)

II. 一般集団における FIB4-index の頻度分布

研究 A) 広島県&岩手県の健診受診者のうち、FIB4-index を算出できた 75,666 人を対象として、FIB4-index の年代別分布を算出した結果、50 歳未満 (N=32,103) の FIB4-index 平均値±SD は 0.82 ± 0.31 (Min- Max 0.18-12.07)、50 代 (N=20,868) では 1.23 ± 0.44 (0.17-15.39)、60 代 (N=16,854) では 1.60 ± 0.66 (0.34-32.48)、70 代以上 (N=5,841) では 2.10 ± 0.75 (0.23-15.4) であった (図 13)。

研究 B) JMDC データ解析では、健康保険組合加入者 685,993 人の健診データより、同

様に FIB4-index 年代別分布を算出した結果、50 歳未満 (N=460,736) の FIB4-index 平均値±SD は 0.74 ± 0.30 (Min- Max 0.02-32.34)、50 代 (N=161,128) では 1.14 ± 0.44 (0.04-39.57)、60 代 (N=58,831) では 1.48 ± 0.55 (0.04-61.17)、70 代以上 (N=5,298) では 1.92 ± 0.67 (0.08-29.2) であった。(図 14)。一般集団における FIB4index が、年齢によって大きく異なっている実態が明らかとなった。FIB4-index を肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある。

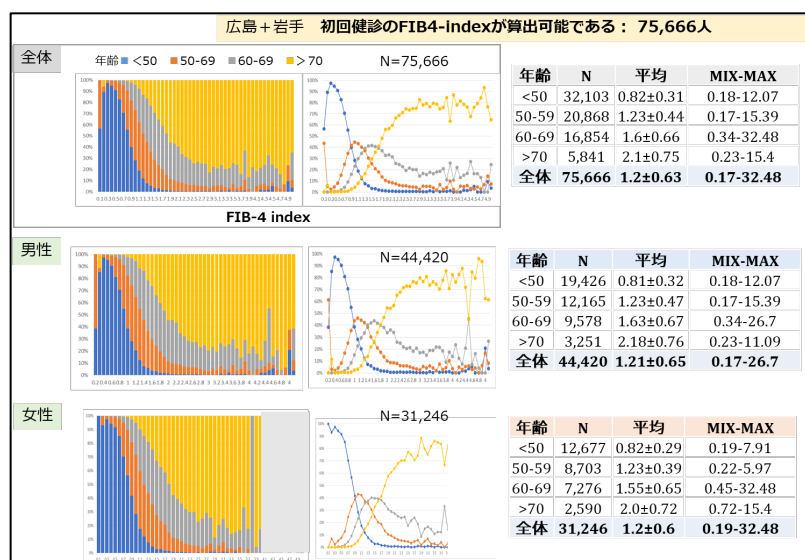


図 13. (広島県+岩手県) 健診受診者集団における FIB4index の年代別分布 (研究 A)

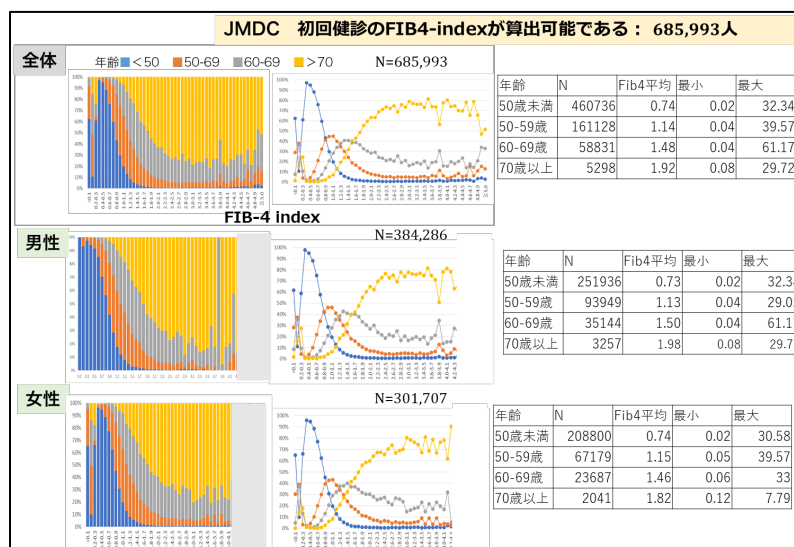


図 14. (JMDC) 健診受診者集団における FIB4index の年代別分布 (研究 B)

III. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の 肝病態推移の予測

研究 A) 一般集団における NAFLD 肝病態推移
について、40 歳正常肝を起点とした肝病態予
測推移を男女別に図 15 に示した。

研究 B) 医療機関で捕捉されている NAFLD の
肝病態推移について、40 歳脂肪肝を起点とし
た肝病態予測推移を男女別に図 16 に示した。

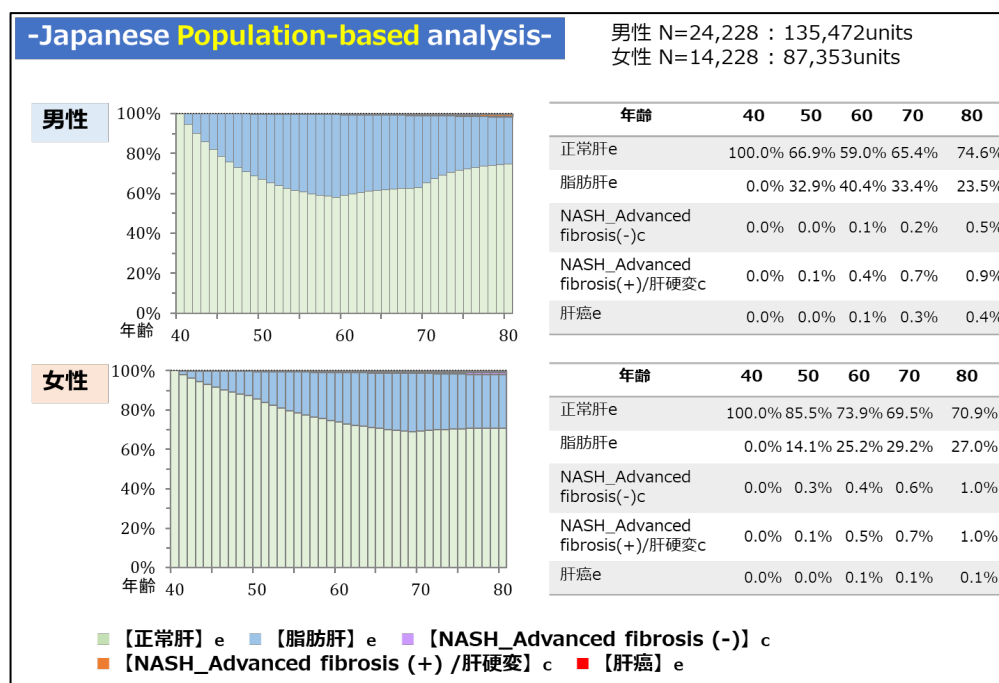


図 15. 一般集団における NAFLD 肝病態推移 (研究 A) - 40 歳 正常肝起点 -

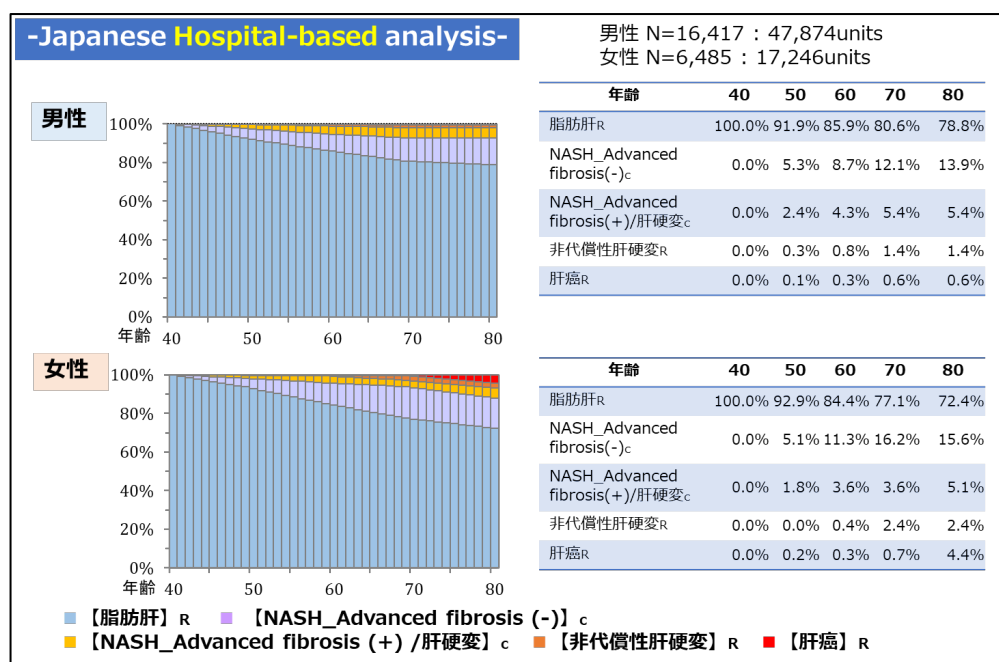


図 16. 医療機関で捕捉されている NAFLD 肝病態推移 (研究 B) - 40 歳 脂肪肝起点 -

IV. NASH 診断における肝生検実施率把握

JMDC レセプトデータ解析によって NASH の新規診断患者と判定された対象者は 2,224 人であった。そのうち、NASH 新規診断前の 3 か月間に肝生検が実施されていたのは 153 人であり、NASH 診断前肝生検実施率は 6.9%（男性 6.0%、女性 8.9%）であった。

肝硬度測定は 3.7%（男性 4.0%、女性 3.0%）で実施されていた。肝生検・肝硬度測定いずれも実施されず、NASH と診断されていたのは 90.0%（男性 90.6%、女性 88.7%）であった（表 3）。

表 3. NASH 診断における肝生検実施率

JMDC レセプトデータ（2013年4月～2018年3月）のNASHの新規診断患者：2,224人

NASH新規診断月より過去3か月の肝生検実施割合

	N	肝生検あり	肝生検なし	肝生検実施割合	肝硬度測定 あり	肝硬度測定 実施割合	肝生検・ 肝硬度測 定いずれ もなし	肝生検・肝硬 度測定いづれ もなしの割合
女性	665	59	606	8.9%	20	3.0%	590	88.7%
<20歳	15	1	14	6.7%	0	0.0%	14	93.3%
20-29歳	24	3	21	12.5%	1	4.2%	20	83.3%
30-39歳	85	5	80	5.9%	2	2.4%	78	91.8%
40-49歳	160	9	151	5.6%	6	3.8%	147	91.9%
50-59歳	253	25	228	9.9%	7	2.8%	221	87.4%
60-69歳	103	11	92	10.7%	3	2.9%	90	87.4%
>70歳	25	5	20	20.0%	1	4.0%	20	80.0%
男性	1,559	94	1,465	6.0%	63	4.0%	1412	90.6%
<20歳	45	1	44	2.2%	1	2.2%	43	95.6%
20-29歳	212	13	199	6.1%	4	1.9%	195	92.0%
30-39歳	369	18	351	4.9%	9	2.4%	342	92.7%
40-49歳	475	29	446	6.1%	25	5.3%	426	89.7%
50-59歳	313	18	295	5.8%	16	5.1%	280	89.5%
60-69歳	131	13	118	9.9%	8	6.1%	114	87.0%
>70歳	14	2	12	14.3%	0	0.0%	12	85.7%
計	2,224	153	2,071	6.9%	83	3.7%	2,002	90.0%

D. まとめ

NAFLDの疫学的側面は十分明らかになっておらず、疾患定義そのものについても見直しの議論があるなか、本研究ではPopulation-basedおよびHospital-based大規模コホートデータ解析によって飲酒量と脂肪性肝疾患の関連性について疫学的基礎資料を提示した。

1. 広島県・岩手県ともに、毎日飲酒する人の割合が最も多かったのは、男性では50代（広島49.4%、岩手50.2%）、女性では40代（広島18.3%、岩手15.0%）であった。男性で毎日3合以上飲酒する人の割合は、広島県・岩手県ともに40代が最も多くそれぞれ3.9%、3.7%であった。この2県では食を含む文化背景が異なっているにもかかわらず、アルコール飲酒頻度についてほぼ同様の傾向が認められた。
2. 健診時腹部超音波検査による脂肪肝診断例の85.8%、医療機関での脂肪肝診断例の88.6%は‘非飲酒者’であった。
3. 健診時腹部超音波検査によって診断された脂肪肝の有病率は、多量飲酒者では27.8%（広島県機構）、28.0%（岩手県協会）、中量飲酒者では21.3%（広島県機構）、29.1%（岩手県協会）、非飲酒者では26.3%（広島県機構）、27.6%（岩手県協会）であり、飲酒量区分（多量飲酒・中量飲酒・非飲酒）や地域（広島・岩手）による明らかな相違は認めなかった。
4. 健診受診者の2.5%が医療機関で脂肪肝と診断されていることが明らかとなり、健診時超音波検査で診断される脂肪肝の9.0%が医療機関で捕捉されているものと推定された。
5. 健診時超音波検査で診断された脂肪肝あり群では、心血管疾患有病率は脂肪肝なし群と有意差を認めなかったが、糖尿病・高血圧・脂質異常症の有病率は有意に高かった。一方、医療機関で診断された脂肪肝あり群では心血管疾患有病率も有意に高く、医療機関で捕捉されている脂肪肝はよりハイリスク者に偏っていることが示唆された。

6. 一般集団における健診超音波診断による脂肪肝罹患率は3,173/10万人年（95%CI: 3,091-3,257/10万人年）、医療機関での診断による脂肪肝罹患率はその約3分の1、1,087/10万人年（95%CI: 1,072-1,102/10万人年）であった。
7. 一般集団におけるFIB4indexが、年齢によって大きく異なり、高齢者において高値である実態を示した。FIB4-indexを肝線維化指標として用いる場合には年齢を考慮した基準を用いる必要がある。
8. 数理疫学モデルを用いた脂肪性肝疾患の肝病態推移の予測を試みた。
9. レセプトデータ解析の結果、NASH新規診断時における肝生検実施率は6.9%と低率であった。

以上より、本研究では大規模住民検診およびレセプトデータの解析からNAFLDに関する疫学的基礎資料を提示した。

E. 結論

本研究では大規模住民検診およびレセプトデータの解析から本邦のNAFLDに関する疫学的基礎資料を提示した。

医療機関で捕捉されている脂肪肝患者は、健診時超音波検査にて脂肪肝を指摘される患者の0.9%と低率に留まること、健診受診者（腹部超音波検査受診者）年間100人あたり3.2人のスピードで脂肪肝が新規に発生しており、男性では40代、女性では60代の罹患率がもっとも高いこと、が明らかとなった。

医療機関にかかっていない、住民検診あるいは職場の検診を受けたもので脂肪肝患者と判定されたもののうち、重篤な肝疾患へと進行するNASH患者数の規模と発生の頻度を予測把握することは、肝疾患対策や治療戦略を講じるために重要な課題と考えられた。

F. 参考文献

1. Ishida H, Sumida Y, Tanaka S et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD:

a multi-center study. J Gastroenterol. (2018)
53:1216-1224

G. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 研究発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし