

非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）の疫学的実態把握

大規模住民健診を用いた検討

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}、秋田 智之^{1,2,3}

原川貴之⁴、佐古通⁴、腰山誠⁵

熊田卓⁶

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

⁶ 岐阜協立大学

研究要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加し、世界的な公衆衛生上の問題となっているが、NAFLDの疫学的実態およびその自然史については未だ解明されておらず、効果的な疾病対策の構築が世界的に遅れている。NAFLDの有病率については、国や地域による差異があり、アジア 27.4%、中東 31.8%、北米 24.1%、南米 30.5%、欧州 23.7%、アフリカ 13.5%と報告されている¹。

NAFLDの診断においては、アルコール性肝障害は除外する必要があるが、飲酒の上限はエタノール換算男性 30g/日、女性 20g/日が基準である。しかし、NAFLDとアルコール性肝障害（ALD）をあえて分ける臨床的意義は少なく、Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD)として飲酒量にかかわらず脂肪性肝疾患を定義すべきという提案もある²。しかし、そもそも、一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率や罹患率、および関連するリスク因子についてはこれまで十分明らかになっていない。

また、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver: NAFL）と進行性で肝硬変や肝癌の発生母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）の鑑別および線維化のステージ診断には、肝生検による組織診断が必須であるが、脂肪肝を認める全例に肝生検を実施することは不可能である。そのため、非侵襲的に線維化進行例を拾い上げる有用なスコアリング方法として、FIB-4 indexなどの利用が推奨されている。しかし、FIB-4 indexが一般集団においてどのような分布を示すのかは未だ明らかではなく、またエコーにて脂肪肝を認める集団におけるFIB-4 indexの分布についても日本国内でのエビデンスデータは乏しい。

本研究では日本の大規模健診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者およびNAFLD集団におけるFIB4-index値の分布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. ①公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構 2013 年 4 月-2018 年 7 月（5 年間）②公益財団法人 岩手県予防医学協会 2008 年 4 月-2019 年 3 月（11 年間）の全健診受診者、合計 856,296 人分（実人数）の匿名化された健診データより、HBV、HCV 感染者 1,877 人、飲酒量不明 34,391 人、健診エコー受診なし 774,358 人を除いた 75,670 人を対象とし、脂肪肝有病率を算出した。
2. 健診エコーを受診全体者の 27.7%（20,994/75,670, 95%CI；27.4-28.1）に脂肪肝が認められた。そのうち 85.8%が非飲酒者であるため、健診エコー受診者全体 75,670 人からみると、23.7%（17,969 人）が NAFLD と考えられた。
3. 非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別脂肪肝有病率はそれぞれ、27.6%（95%CI; 27.2-27.9）、28.5%（27.5-29.5）、28.0%（26.0-29.9）であり、多変量解析の結果、非飲酒群と多量飲酒群の脂肪肝有病頻度には有意差を認めず、肥満がもっとも強く脂肪肝有病に関連する独立因子であることが示された（AOR 6.3, 95%CI 6.0-6.5）。糖尿病合併例では 2.5 倍（2.3-2.7）、性別では男性が女性の 2.0 倍（1.9-2.0）、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.5 倍（1.4-1.6）、60 歳以上は 1.2 倍（1.9-2.0）、脂肪肝有病リスクが高いことが示された。
4. 脂肪肝罹患率については、非飲酒者 3,084/10 万人年（2,997-3,172）、中量飲酒者 3,754/10 万人年（3,481-4,042）、多量飲酒者 3,861/10 万人年（3,295-4,497）であることを明らかにした。脂肪肝罹患リスク因子については、多変量解析の結果から、飲酒量は有意に関連する因子ではなく、肥満がもっとも強く関連する独立因子であることが明らかとなった（AOR 2.4, 95%CI 2.3-2.6）。糖尿病合併は 1.5 倍（1.3-1.7）、男性は 1.5 倍（1.4-1.6）、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.3 倍（1.2-1.4）脂肪肝罹患リスクが高いことが示された。脂肪肝は可逆性のある疾患であるため、一般集団における治癒率についても今後検討していく必要がある。
5. 健診エコー受診者集団における FIB-4 index は高齢群ほど高値に分布し、60 代では 3.8%、70 代では 16.4%が肝線維化高リスクとされる 2.67 以上に該当した。一般集団における FIB4-index には、年齢因子が与える影響が大きいことが示唆された。FIB4-index の計算式には年齢が含まれているため、年齢に応じて診断率が変わることがこれまでも報告されている。FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いるべき指標であり、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。
6. 健診エコー受診者のうち NAFLD 集団では、いずれの年代においても、非飲酒者・脂肪肝なし集団と比べ FIB4-index は有意に低値であった。その理由を探るため、FIB4-index の計算式に含まれる項目である AST、ALT の分布について評価した結果、非飲酒者・脂肪肝なし集団では AST 優位（AST/ALT > 1.0 の割合 60.0%）、NAFLD 集団では ALT 優位（AST/ALT > 1.0 の割合 14.8%）の分布を示した。FIB4-index 計算式の性質上、AST 優位の肝機能正常例では ALT 優位の軽度肝障害例よりむしろ Fib 4 が高値となる場合があり、AST/ALT 特性からみても、一般集団に対する肝線維化一次スクリーニングには FIB4-index は適さないと考えられた。

以上より、

本研究では、大規模住民健診の資料（N=75,670）を基に脂肪肝の実態把握に関する疫学研究を行った。

その結果、

- ① 健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease（MAFLD）はより実態に合っていると考えられた。
- ② FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

A. 研究目的

非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）は食生活の変化、肥満人口の増加を背景に増加し、世界的な公衆衛生上の問題となっているが、NAFLDの疫学的実態およびその自然史については未だ解明されておらず、効果的な疾病対策の構築が世界的に遅れている。NAFLDの有病率については、国や地域による差異があり、アジア27.4%、中東31.8%、北米24.1%、南米30.5%、欧州23.7%、アフリカ13.5%と報告されている¹。

NAFLDの診断においては、アルコール性肝障害は除外する必要があり、飲酒の上限はエタノール換算男性30g/日、女性20g/日が基準である。しかし、NAFLDとアルコール性肝障害（ALD）をあえて分ける臨床的意義は少なく、Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease（MAFLD）として飲酒量にかかわらず脂肪性肝疾患を定義すべきという提案もある²。しかし、そもそも、一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率や罹患率、および関連するリスク因子についてはこれまで十分明らかになっていない。

また、病態がほとんど進行しない非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver: NAFL）と進行性で肝硬変や肝癌の発生母地にもなる非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis: NASH）の鑑別および線維化のステージ診断には、肝生検による組織診断が必須であるが、脂肪肝を認める全例に肝生検を実施することは不可能である。そのため、非侵襲的に線維化進行例を拾い上げる有用なスコアリング方法として、Fibrosis-4（FIB-4）indexなどの利用が推奨されている。FIB4-indexは、AST、ALT、血小板、年齢を用いた指標であり、NAFLD/NASH患者の肝線維化評価においてFIB4-index 1.3未満は低リスク、2.67以上は高リスクと判定される。FIB4-indexは、一般診療で測定する項目を用いて簡便に算出できる特性から、一般集団に対する肝線維化一次スクリーニングに用いることもできるが、果たしてそのような活用方法は適当であろうか。肝線維化指標としてのFIB-4 indexが一般集団においてどのような分布を示すのかは未だ明らかではなく、またエコーにて脂肪肝を認める集団におけるFIB-4 indexの分布についても日本国内でのエビデンスデータは乏しい。

本研究では日本の大規模検診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者およびNAFLD集団におけるFIB4-index値の分布を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

本研究は、広島県と岩手県の大規模健診コホートを対象とした（図1）。

- ① 2013年4月から2018年7月（5年間）の期間中、公益財団法人 広島県地域保健医療推進機構において健診を受けたすべての住民のべ172,819人（重複を除く実人数58,652人）
- ② 2008年4月から2019年3月（11年間）の期間中、公益財団法人 岩手県予防医学協会において健診を受けたすべての住民のべ3,644,951人（重複を除く実人数797,644人）
- ③ ①②合計856,296人分（実人数）の匿名化された健診データより、HBV、HCV感染者1,877人、飲酒量不明34,391人、健診エコー受診なし774,358人を除いた75,670人を対象とし、脂肪肝有病率を算出した。
- ④ ③のうち、FIB4-index算出可能な75,666人を対象とし、FIB4-indexの分布を年代別に明らかにした。
- ⑤ ③のうち、健診エコーを2回以上受け、かつ初回の健診エコー時の診断が脂肪肝ではなかった31,062人を対象とし、人年法を用いて脂肪肝罹患率を算出した。
- ⑥ ①広島県の健診受診者集団のうち、健診エコーを受診した非飲酒者5,180人を対象とし、脂肪肝有無別にAST・ALTの分布を明らかにした。

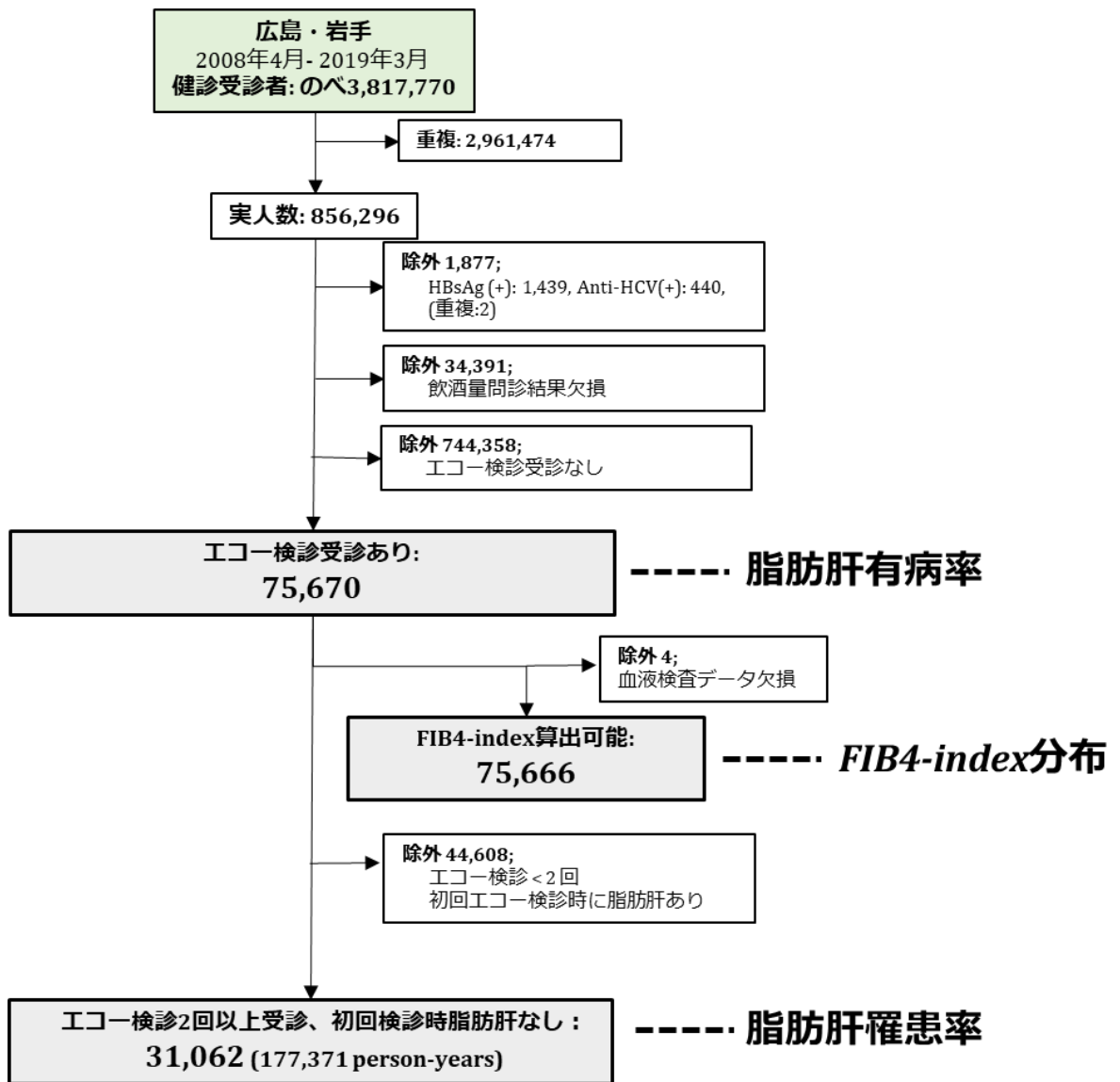


図 1. 解析対象者

2. 調査方法

1) 飲酒量の定義

健診時間診結果に基づき、飲酒量別 3 群について図 2 のように定義した。

2) 脂肪肝の定義

健診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）

3) 脂肪肝有病率

調査期間中最古の健診受診年度における健診データの解析によって、脂肪肝有病率を性年代別・飲酒量別 3 群別に算出した。

4) 脂肪肝罹患率

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（31,062 人）を対象とし、脂肪肝罹患率を人年法を用いて性年代別・飲酒量別 3 群別に算出した。

5) 脂肪肝有病、罹患に関するリスク因子の解析

年代、性別、飲酒量区分、糖尿病有無、Body mass index (BMI) を説明変数とした。単変量解析にはカイ 2 乗検定、多重比較には Bonferroni test を用いた。多変量解析では、Logistic regression analysis を用いて解析

を行った。解析には JMP14.2.0 を用いた。

P<0.05 を有意水準とした。

6) 健診エコー受診者集団における FIB4-index の分布

FIB-4 index 算出可能な健診エコー受診者（75,666 人）を対象とし、FIB4-index の年代別分布（全体および非飲酒者脂肪肝有無別）、FIB4-index 値における年代別割合を算出した。

$$FIB4 \text{ index} = \frac{AST \text{ (IU/L)} \times \text{Age (years)}}{\text{Platelet count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{ALT \text{ (IU/L)}}$$

7) 健診エコー受診者集団における AST、ALT、AST/ALT の分布

岩手県の健診データについては、施設規則から個別データを提供いただけなかったため、広島県の健診データのみを用いて、非飲酒者を対象とし脂肪肝有無別に AST、ALT、AST/ALT の分布を算出した（非飲酒者・脂肪肝なし 3,781 人、非飲酒者・脂肪肝あり 1,399 人）。

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）。

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

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

非アルコール性とする定義

エタノール換算方法

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

ビール 30g (中瓶1.5本) | 日本酒 20g (1合) | ウイスキー 20g (1合) | 焼酎 20g (1合) | 梅酒 20g (1合)

30g: 中瓶1.5本 | 20g: 中瓶1本(200mL)

1.5合: 1合(180mL) | 1合: 1合(180mL)

グラス1.5杯 | グラス1杯(200mL)

約0.8合 | 約0.6合

図 2. 健診時間診結果に基づくアルコール飲酒量別 3 群の定義

C. 研究結果

1. 飲酒量 3 群別にみた BMI・糖尿病有病頻度分布

健診エコーを受診した人 (N=75,670) は、健診受診者全体 (N=856,296) の 9.2% であった。75,670 人の性別年代別分布を図 3 に示す。年齢は 40-50 代が最も多かった。飲酒量問診結果をもとに、75,670 人を飲酒量別 3 群に分類した結果、非飲酒者は 89.2% (N=65,194)、中量飲酒者は 8.9% (N=8,424)、多量飲酒者は 1.9% (N=2,052) であった。肥満者 (\geq BMI25) の割合は、非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別にそれぞれ 28.6%、31.4%、27.6%、糖尿病有病割合は、それぞれ 6.3%、6.6%、5.0% であった。75,670 人のうち、健診エコーにて脂肪肝を認めた 20,944 人においては、肥満者の割合は、非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別にそれぞれ 59.9%、62.6%、57.5%、糖尿病をもつ割合は 12.8%、13.7%、10.6% であった (表 1)。

2. 脂肪肝有病率 (性年代、飲酒量別)

健診エコーを受診全体者の 27.7% (20,994/75,670, 95%CI ; 27.4-28.1) に脂肪肝が認められた。そのうち 85.8% が非飲酒者であるため、健診エコー受診者全体 75,670 人からみると、23.7% (17,969 人) が NAFLD と考えられた。非飲酒者、中量飲酒者、多量飲酒者別脂肪肝有病率はそれぞれ、27.6% (17,969/65,194, 95%CI; 27.2-27.9)、28.5% (2,401/8,424, 95%CI; 27.5-29.5)、28.0% (574/2,052, 95%CI; 26.0-29.9) であり、飲酒量区別に脂肪肝有病率の違いは認められなかった (p=0.1844)。男女別にみると、男性では非飲酒者の 34.8% (12,740/36,624, 95%CI; 34.3-35.3)、中量飲酒者の 34.3% (2,162/6,307, 95%CI; 33.1-33.5)、多量飲酒者の 31.5% (471/1,493, 95%CI; 29.2-33.9)、女性では、非飲酒者の 18.3% (5,239/28,570, 95%CI; 17.9-18.8)、中量飲酒者の 11.3% (240/2,117, 95%CI; 10.0-12.7)、多

量飲酒者の 18.4% (103/559, 95%CI; 15.2-21.6) に脂肪肝を認めた。

非飲酒者における脂肪肝 (NAFLD) 有病率について性別年代別にみると、男性では 40 代の有病率が最も高く 39.7% であったのに対し、女性では 60 代の有病率が最も高く 25.0% であった (図 4)。

3. 脂肪肝有病リスク因子

脂肪肝有病リスク因子に関する単変量解析、多変量解析の結果を表 2 に示す。多変量解析で有意であった項目は、年齢 40-50 代 (Adjusted odds ratio, AOR 1.5、95%CI 1.4-1.6、 $p<0.0001$)、年齢 60 歳以上 (AOR 1.2、95%CI 1.1-1.2、 $p<0.0001$)、男性 (AOR 2.0、95%CI 1.9-2.0、 $p<0.0001$)、中量飲酒 (AOR 0.8、95%CI 0.8-0.9、 $p<0.0001$)、糖尿病 (AOR 2.5、95%CI 2.3-2.7、 $p<0.0001$)、BMI25 以上 (AOR 6.3、95%CI 6.5-7.0、 $p<0.0001$)、BMI18.5 未満 (AOR 0.1、95%CI 0.0-0.1、 $p<0.0001$) であった。非飲酒と多量飲酒では脂肪肝有病に有意差を認めなかった (p=0.1614)。

4. 脂肪肝罹患率 (性年代、飲酒量別)

脂肪肝罹患率を人年法によって求めた。調査対象期間中 (2008-2019) 健診エコーを 2 回以上受検し、かつ初回診断が脂肪肝ではない 31,062 人を対象とした。平均観察期間は 6 年 (SD 3.0, Min-Max, 1-11 年) であり、総観察人年は 177,371 人年であった。期間中、脂肪肝新規発生は 5,628 人であったことから、罹患率は 3,173/10 万人年 (95%CI: 3,091-3,257) となった。非飲酒者 (N=26,809) では脂肪肝罹患率は 3,084/10 万人年 (95%CI: 2,997-3,172)、中量飲酒者 (N=3,466) では 3,754/10 万人年 (95%CI: 3,481-4,042)、多量飲酒者 (N=787) では 3,861/10 万人年 (95%CI: 3,295-4,497) であった。飲酒 3 区分別・性年代別罹患率を、図 5、表 3 に示す。男性では 40-50 代、女性では 60 代の NAFLD (非飲酒者・脂肪肝) 罹患率が高い結果となった。

5. 脂肪肝罹患リスク因子

脂肪肝罹患リスク因子に関する単変量解析、多変量解析の結果を表4に示す。多変量解析で有意であった項目は、年齢40-50代 (AOR 1.3、95%CI 1.2-1.4、 $p<0.0001$)、男性 (AOR1.5、95%CI 1.4-1.6、 $p<0.0001$)、糖尿病 (AOR1.5、

95%CI 1.3-1.7、 $p<0.0001$)、BMI25以上 (AOR2.4、95%CI 2.3-2.6、 $p<0.0001$)、BMI18.5未満 (AOR0.2、95%CI 0.2-0.3、 $p<0.0001$)であった。飲酒状況と脂肪肝罹患には有意な関連を認めなかった。

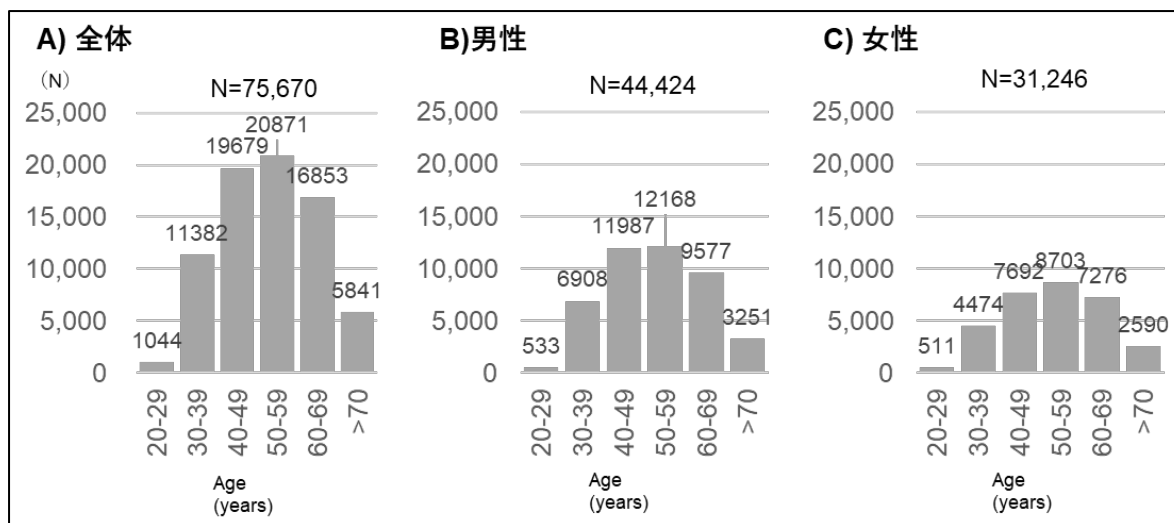


図 3. 健診エコー受診者集団 (広島・岩手、N=75,670) 性別年齢分布

表 1. 健飲酒量別 3 群別 性・年代・BMI・糖尿病有病頻度分布

	工コ一検診受診者全体 (N=75,670)			工コ一検診にて脂肪肝あり (N=20,944)		
	非飲酒者	中量飲酒者	多量飲酒者	非飲酒者	中量飲酒者	多量飲酒者
N (%)	65,194 (89.2%)	8,424 (8.9%)	2,052 (1.9%)	17,969 (85.8%)	2,401 (11.5%)	574 (2.7%)
男性(%)	56.2%	75.9%	72.8%	70.9%	90.1%	82.1%
年齢(mean ± SD)	52.6 ± 12.2	50.2 ± 10.3	48.8 ± 9.8	52.9 ± 11.0	51.1 ± 9.7	50.0 ± 9.7
BMI (mean ± SD)	23.4 ± 3.5	23.7 ± 3.5	23.3 ± 3.4	26.2 ± 3.5	26.3 ± 3.6	25.7 ± 3.6
BMI ≥25.0 kg/m ²	28.6%	31.4%	27.6%	59.9%	62.6%	57.5%
糖尿病	6.3%	6.6%	5.0%	12.8%	13.7%	10.6%
脂肪肝	27.6%	28.5%	28.0%			

脂肪肝の定義

健診腹部エコー検査にて「脂肪肝」あり

エコー検査を受診した
広島6,003+岩手6,667=75,670人

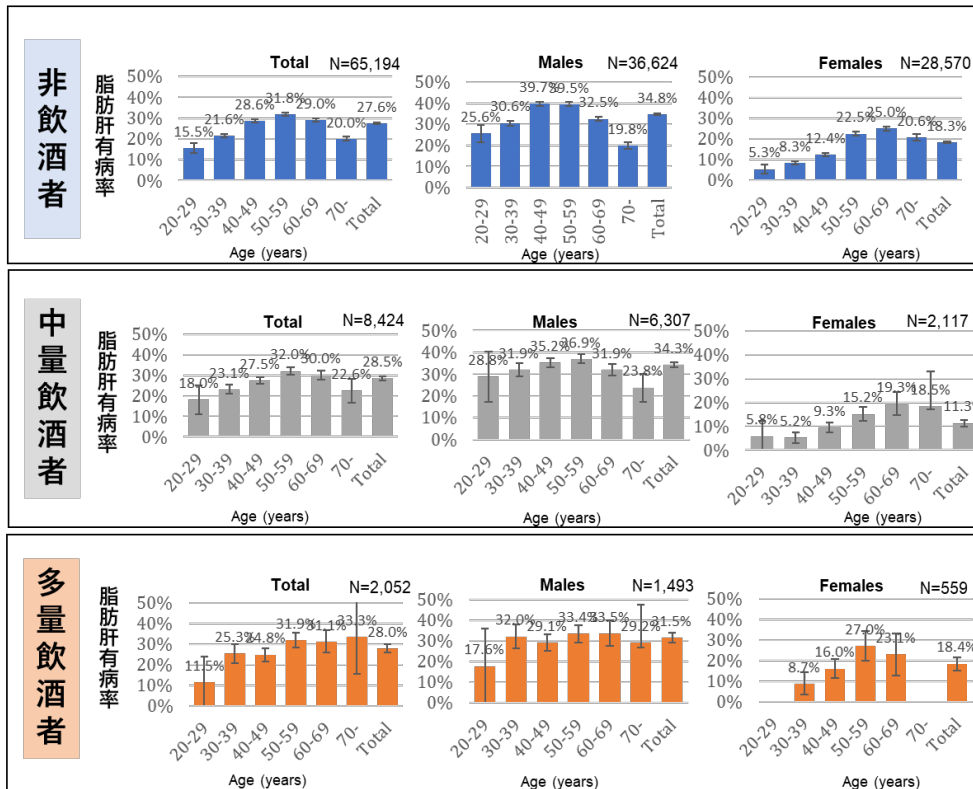


図 4. 健診エコー受診者集団（広島・岩手）飲酒量別 3 群別 性別・年代別にみた 脂肪肝有病率

表 2. 健診エコー受診者集団（広島・岩手）の脂肪肝有病に関連する因子

Factor		Univariate				Multivariate	
		有病率		OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
		脂肪肝+ N (%)	脂肪肝- N (%)				
年齢	<40	2,653 (21.4)	9,773 (78.7)	1		1	
	40-59	12,203 (30.1)	28,347 (69.9)	1.6 (1.5-1.7)	<0.0001	1.5 (1.4-1.6)	<0.0001
	≥60	6,088 (26.8)	16,606 (73.2)	1.4 (1.3-1.4)	<0.0001	1.2 (1.1-1.2)	<0.0001
性別	男性	15,373 (34.6)	29,051 (65.4)	2.4 (2.4-2.5)	<0.0001	2.0 (1.9-2.0)	<0.0001
	女性	5,571 (17.8)	25,675 (82.2)	1		1	
飲酒	多量飲酒	574 (28.0)	1,478 (72.0)	1.0 (0.9-1.1)	1	0.9 (0.8-1.0)	0.1614
	中量飲酒	2,401 (28.5)	6,023 (71.5)	1.0 (0.9-1.0)	0.1394	0.8 (0.8-0.9)	<0.0001
	非飲酒	17,696 (27.6)	47,225 (72.4)	1		1	
糖尿病	Yes	2,693 (56.1)	2,107 (43.9)	3.7 (3.5-3.9)	<0.0001	2.5 (2.3-2.7)	<0.0001
	No	18,251 (25.8)	52,619 (74.3)	1		1	
BMI, kg/m ²	<18.5	48 (1.2)	4,144 (98.9)	0.1 (0.0-0.1)	<0.0001	0.1 (0.1-0.1)	<0.0001
	18.5-24.9	8,303 (16.7)	41,341 (83.3)	1		1	
	≥25.0	12,593 (57.7)	9,240 (42.3)	6.8 (6.5-7.0)	<0.0001	6.3 (6.0-6.5)	<0.0001

AOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio.
Univariate analysis: χ^2 test
Multivariate analysis: Logistic regression analysis
R²=0.1849 Model p<0.0001

腹部超音波診断結果を2回以上有し、初回の腹部超音波診断結果が脂肪肝ではなく、飲酒量の回答がある
健診受診者 広島：2,637人+岩手：28,425人=31,062人

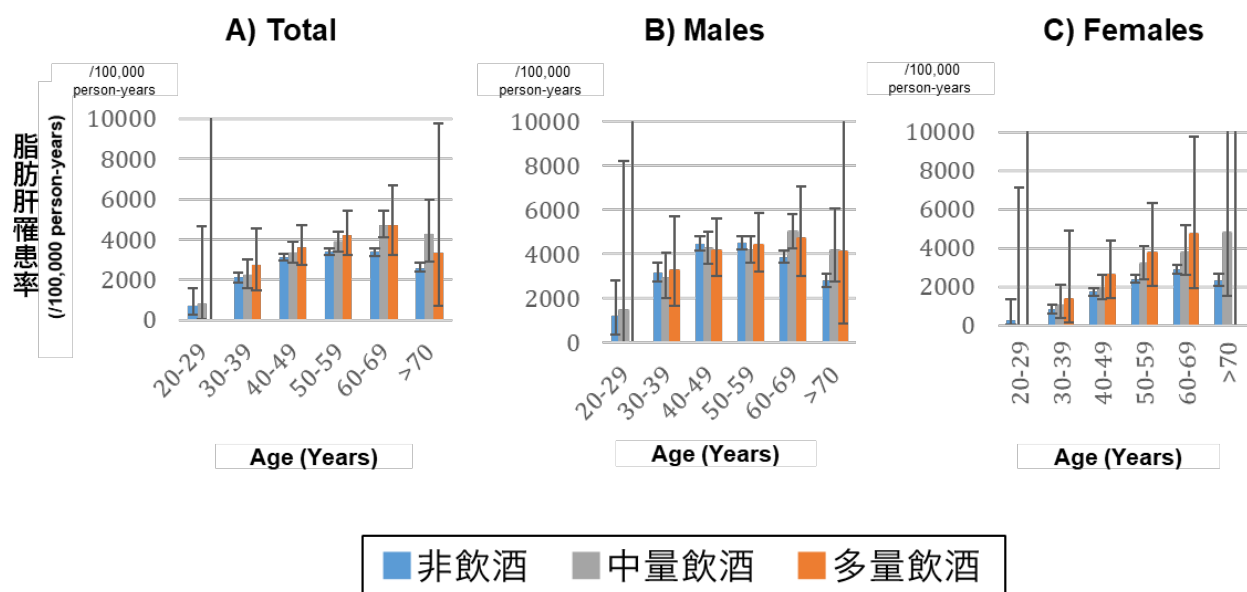


図 5. 健診エコ-受診者集団（広島・岩手）飲酒量別 3 群別 性別・年代別にみた 脂肪肝罹患率

表 3. 健診エコ-受診者集団（広島・岩手）飲酒量別 3 群別 性別・年代別にみた 脂肪肝罹患率

	全体					男性					女性				
	N	新規 脂肪肝	人年	罹患率 ※	95%CI	N	新規 脂肪肝	人年	罹患率 ※	95%CI	N	新規 脂肪肝	人年	罹患率 ※	95%CI
全体	31062	5628	177371	3173	3091-3257	17289	3739	94255	3967	3841-4096	13773	1889	83116	2273	2171-2378
20-29	342	7	975	718	289-1479	185	6	506	1185	435-2579	157	1	469	213	5-1189
30-39	4564	342	15955	2143	1922-2383	2668	284	9048	3139	2784-3526	1896	58	6908	840	638-1085
40-49	8369	1334	42234	3159	2991-3333	4596	978	22111	4423	4150-4709	3773	356	20124	1769	1590-1963
50-59	8648	1663	47796	3479	3314-3651	4703	1092	24665	4427	4169-4698	3945	571	23132	2468	2270-2680
60-69	6999	1694	48234	3512	3347-3683	3853	1006	24922	4037	3791-4294	3146	688	23312	2951	2735-3180
>70	2140	588	22176	2652	2442-2875	1284	373	13004	2868	2585-3175	856	215	9172	2344	2041-2679
非飲酒	26809	4761	154397	3084	2997-3172	14241	3054	78185	3906	3769-4047	12568	1707	76212	2240	2135-2349
20-29	293	6	825	727	267-1583	154	5	415	1203	391-2809	139	1	410	244	6-1360
30-39	3892	286	13544	2112	1874-2371	2225	237	7480	3168	2778-3599	1667	49	6064	808	598-1068
40-49	6983	1105	35516	3111	2931-3300	3689	801	17921	4470	4165-4790	3294	304	17595	1728	1539-1933
50-59	7302	1354	39963	3388	3210-3574	3696	856	19076	4487	4192-4798	3606	498	20888	2384	2179-2603
60-69	6275	1457	43216	3371	3201-3549	3263	812	21011	3865	3603-4140	3012	645	22205	2905	2685-3138
>70	2064	553	21333	2592	2381-2818	1214	343	12282	2793	2505-3104	850	210	9050	2320	2017-2656
中量飲酒	3466	702	18701	3754	3481-4042	2464	557	13022	4277	3929-4648	1002	145	5679	2553	2155-3004
20-29	39	1	120	833	21-4643	23	1	68	1471	37-8194	16	0	52	0	0-7094
30-39	543	42	1898	2213	1595-2992	350	35	1201	2915	2030-4054	193	7	697	1005	404-2070
40-49	1084	173	5174	3344	2864-3881	699	135	3180	4245	3559-5025	385	38	1994	1906	1349-2616
50-59	1107	248	6394	3879	3411-4393	816	189	4521	4181	3606-4821	291	59	1873	3151	2398-4064
60-69	624	206	4363	4721	4099-5412	513	170	3404	4994	4271-5803	111	36	959	3755	2630-5198
>70	69	32	753	4248	2905-5997	63	27	648	4165	2744-6059	6	5	105	4762	1546-11113
多量飲酒	787	165	4273	3861	3295-4497	584	128	3048	4200	3504-4994	203	37	1226	3019	2125-4161
20-29	10	0	30	0	0-12296	8	0	23	0	0-16039	2	0	7	0	0-52698
30-39	129	14	514	2725	1490-4571	93	12	367	3271	1690-5714	36	2	147	1361	165-4915
40-49	302	56	1545	3625	2738-4708	208	42	1010	4160	2999-5624	94	14	535	2616	1430-4389
50-59	239	61	1439	4238	3242-5444	191	47	1068	4401	3234-5852	48	14	371	3769	2061-6324
60-69	100	31	655	4731	3215-6716	77	24	507	4732	3032-7041	23	7	148	4730	1902-9745
>70	7	3	90	3333	687-9741	7	3	73	4110	847-12010	0	0	17	0	0-21699

※対10万人年

表 4. 健診エコー受診者集団（広島・岩手）の脂肪肝罹患に関連する因子

Factor		Univariate				Multivariate	
		罹患率		OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
		脂肪肝+ N (%)	脂肪肝- N (%)				
年齢	<40	751 (15.3)	4,155 (84.7)	1		1	
	40-59	3,322 (19.5)	13,695 (80.5)	1.3 (1.2-1.5)	<0.0001	1.3 (1.2-1.4)	<0.0001
	≥60	1,555 (17.0)	7,584 (83.0)	1.1 (1.0-1.2)	0.0184	1.0 (0.9-1.1)	0.7657
性別	男性	3,739 (21.6)	13,550 (78.4)	1.7 (1.6-1.8)	<0.0001	1.5 (1.4-1.6)	<0.0001
	女性	1,889 (13.7)	11,884 (86.3)	1		1	
飲酒	多量飲酒	178 (22.6)	609 (77.4)	1.3 (1.1-1.6)	0.0010	1.2 (1.0-1.4)	0.0877
	中量飲酒	680 (19.6)	2,786 (80.4)	1.2 (1.0-1.2)	0.0168	1.0 (0.9-1.1)	0.7235
	非飲酒	4,770 (17.8)	22,039 (82.2)	1		1	
糖尿病	Yes	340 (28.4)	856 (71.6)	1.8 (1.6-2.1)	<0.0001	1.5 (1.3-1.7)	<0.0001
	No	5,288 (17.7)	24,578 (82.3)	1		1	
BMI, kg/m ²	<18.5	77 (3.5)	2,104 (96.5)	0.2 (0.2-0.2)	<0.0001	0.2 (0.2-0.3)	<0.0001
	18.5-24.9	3,825 (16.2)	19,788 (83.8)	1		1	
	≥25.0	1,726 (32.8)	3,542 (67.2)	2.5 (2.4-2.7)	<0.0001	2.4 (2.3-2.6)	<0.0001

AOR, adjusted odds ratio; BMI, body mass index; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

Univariate analysis: χ^2 test

Multivariate analysis: Logistic regression analysis

R²=0.0490 Model p<0.0001

6. 健診エコー受診者集団における FIB4-index の分布

健診エコー受診者 75,666 人の FIB4-index 平均値±SD は 1.20 ± 0.63 であった。年代別にみると、FIB4-index は高齢群ほど高値に分布し、50 歳未満では 0.82 ± 0.31 、50 代では 1.23 ± 0.44 、60 代では 1.60 ± 0.75 、70 歳以上では 2.10 ± 0.75 であった。60 代では 3.8%、70 代では 16.4% が、肝線維化高リスクとされる FIB4-index 2.67 以上に該当した (表 5)。高齢であるほど FIB4-index ≥ 2.67 の割合は有意に高かった (Cochran-Armitage Test、 $p < 0.0001$)。

FIB-4 Index 各値における年代別割合をみると、FIB4-index 高値はほぼ高齢者が占めており、FIB4-index ≥ 2.67 では 7 割以上は 70 代以上の高齢者であった (図 6)。

一方、FIB4-index の値は、非飲酒者・脂肪肝あり (=NAFLD) 集団 (N=17,968) では、 1.12 ± 0.58 であり、非飲酒者・脂肪肝なし集団よりも低値に分布していた (N=47,222, 1.23 ± 0.63 , $p < 0.0001$, Wilcoxon test) (表 5、図 7)。NAFLD 集団、非飲酒者・脂肪肝なし集団、いずれにおいても高齢者ほど FIB4-index は高値に分布していたが (Cochran-Armitage Test、 $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0008$)、年代別に両群の FIB4-index 分布を比較すると、いずれの年代においても NAFLD 集団の FIB4-index は非飲酒者・脂肪肝なし集団よりも低値に分布していた (いずれの年代においても $p < 0.0001$, Wilcoxon test) (表 5、図 7)。

7. 健診エコー受診者集団における AST、ALT、AST/ALT の分布

岩手県の健診データについては、施設規則から個別データを提供いただけなかったため、広島県の健診データのみを用いて、非飲酒者を対象とし脂肪肝有無別に AST、ALT、AST/ALT の分布を算出した (非飲酒者・脂肪肝なし 3,781 人、非飲酒者・脂肪肝あり 1,399 人)。非飲酒者・脂肪肝あり (=NAFLD) 集団 (N=1,399) では、AST、ALT、AST/ALT の平均値は 28.0 ± 13.6 IU/L、 40.7 ± 26.2 IU/L、 0.78 ± 0.26 であっ

た。一方、非飲酒者・脂肪肝なし集団 (N=3,781) では、それぞれ 20.9 ± 9.8 IU/L、 20.6 ± 14.6 IU/L、 1.15 ± 0.39 であった。AST ≥ 30 IU/L、ALT ≥ 30 IU/L の割合は、NAFLD 集団において有意に高かった ($p < 0.0001$, Chi-square test)。一方、AST/ALT ≥ 1.0 の割合については、NAFLD 群 (14.8%) は非飲酒者・脂肪肝なし集団 (60.0%) よりも有意に低かった ($p < 0.0001$, Chi-square test) (表 6)。

AST と ALT の相関を NAFLD 有無別にみると、NAFLD 集団では、非飲酒者・脂肪肝なし集団よりも AST に対して ALT が高い値をとる傾向が示された (図 8)。

表 5. 健診エコー受診者集団（広島・岩手）における年代別 FIB-4 index の分布

	年齢	N	FIB-4 index				FIB4-index<1.30 の割合 (%)	FIB4-index ≥2.67 の 割合 (%)	Cochran-Armitage test*
			Mean ± SD	Median	Min-Max				
健診エコー受診者集団 全体 (N=75,666)	<50	32,103	0.82 ± 0.31	0.62	0.18-12.07	93.3	0.2	p<0.0001*	
	50-59	20,868	1.23 ± 0.44	1.16	0.17-15.39	68.9	0.8		
	60-69	16,854	1.60 ± 0.66	1.50	0.34-32.48	31.0	3.8		
	≥70	5,841	2.10 ± 0.75	1.97	0.23-15.40	7.8	16.4		
	全体	75,666	1.20 ± 0.63	1.07	0.17-32.48	65.3	2.3		
非飲酒者・脂肪肝なし (N=47,222)	<50	20,133	0.82 ± 0.28	0.78	0.21-6.64	94.9	0.1	p<0.0001*	
	50-59	11,946	1.24 ± 0.40	1.18	0.22-5.97	62.3	0.7		
	60-69	10,649	1.61 ± 0.63	1.53	0.44-32.48	27.9	3.4		
	≥70	4,494	2.13 ± 0.75	2.01	0.23-15.40	6.8	17.3		
	全体	47,222	1.23 ± 0.63	1.10	0.21-32.48	63.2	2.3		
非飲酒者・脂肪肝あり (NAFLD) (N=17,968)	<50	6,934	0.75 ± 0.31	0.71	0.18-12.07	96.4	0.1	p=0.0008*	
	50-59	5,559	1.13 ± 0.38	1.06	0.33-4.34	73.7	0.5		
	60-69	4,350	1.48 ± 0.66	1.38	0.34-26.70	41.9	2.7		
	≥70	1,125	1.92 ± 0.66	1.82	0.58-7.02	11.9	10.3		
	全体	17,968	1.12 ± 0.58	1.01	0.18-26.70	70.9	1.6		

SD: standard deviation

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease

The proportion of FIB-4 index ≥ 2.67, high risk of liver fibrosis, were compared by age group by the Cochran-Armitage test.

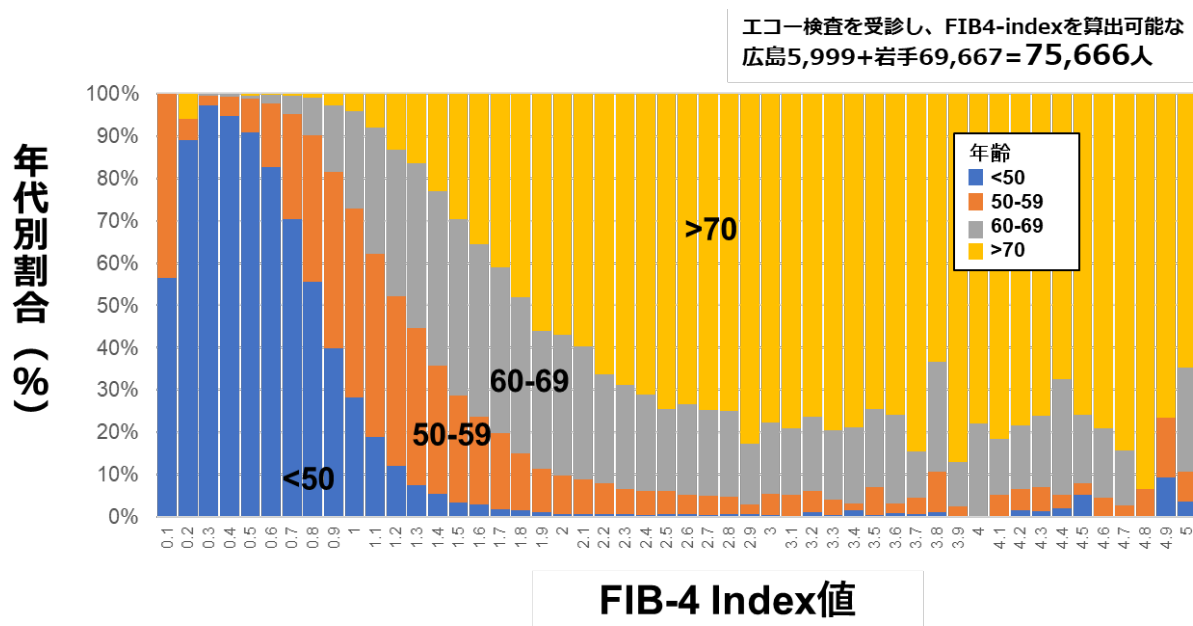
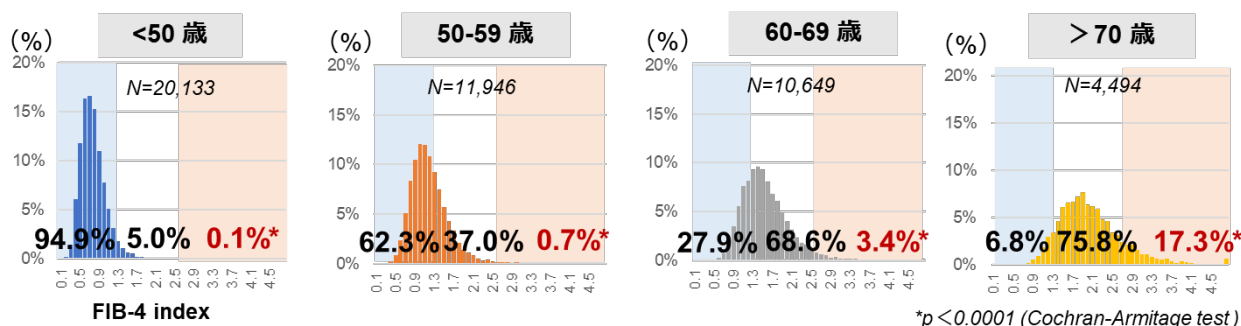


図 6. 健診エコー受診者集団（広島・岩手） FIB4-index 値における年代別割合

A) 非飲酒者・健診エコーにて脂肪肝なし: N=47,222



B) 非飲酒者・健診エコーにて脂肪肝あり (NAFLD): 17,968

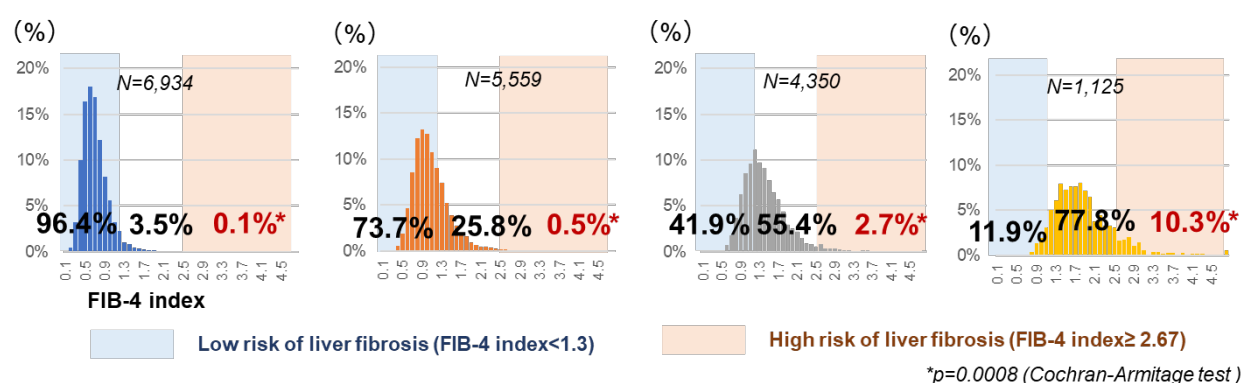


図 7. 健診エコー受診者集団 (広島・岩手) における非飲酒者の脂肪肝有無別にみた年代別 FIB4-index 分布

表 6. 健診エコー受診者集団 (広島) における非飲酒者の脂肪肝有無別にみた AST、ALT、AST/ALT の分布

	N	AST (IU/L)				ALT (IU/L)				AST/ALT (AAR)			
		Mean ± SD	Median	Min-Max	AST≥30IU/Lの割合(%)	Mean ± SD	Median	Min-Max	ALT ≥30 IU/Lの割合(%)	Mean ± SD	Median	Min-Max	ALT/ALT>1.0の割合(%)
非飲酒者・脂肪肝なし (N=3,781)	3,781	20.9 ± 9.8*	19	8-363	7.6%*	20.6 ± 14.6*	18	2-503	13.4%#	1.15 ± 0.39*	1.1	0.26-7	60.0%#
非飲酒者・脂肪肝あり (NAFLD) (N=1,399)	1,399	28.0 ± 13.6*	25	11-167	30.8%#	40.7 ± 26.2*	33	7-291	59.4%#	0.78 ± 0.26*	0.73	0.34-2.47	14.8%#
P value		<0.0001*			<0.0001#	<0.0001*			<0.0001#	<0.0001*			<0.0001#

AST: alanine aminotransferase; ALT: aspartate aminotransferase; AAR: AST/ALT ratio
SD: standard deviation

NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease;

* P-value of the Wilcoxon test comparing the AST and ALT levels and AST/ALT ratios in non-drinkers without fatty liver and non-drinkers with fatty liver (NAFLD)

P-value of the Chi-square test comparing the percentage of AST≥30IU/L, ALT≥30IU/L, and ALT/ALT>1.0 in non-drinkers without fatty liver and non-drinkers with fatty liver (NAFLD)

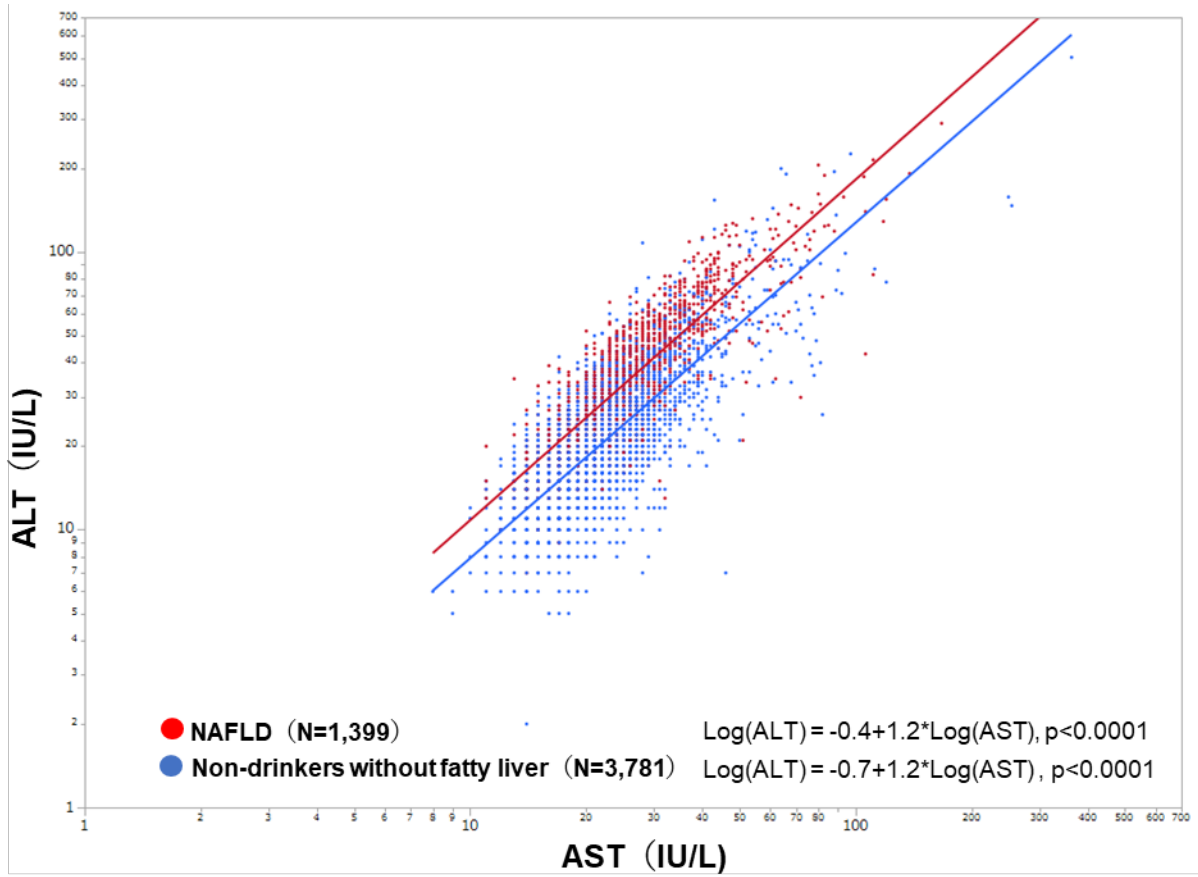


図 8. 健診エコー受診者集団（広島）における非飲酒者の脂肪肝有無別にみた AST、AL の分布

D. 考察

本研究では日本の大規模検診受診者コホートデータを解析し、①一般集団における飲酒量別にみた脂肪肝有病率・罹患率および関連するリスク因子 ②健診エコー受診者および NAFLD 集団における FIB4-index 値の分布 を明らかにした。

① 脂肪肝有病率については、非飲酒者 (N=65,194) では 27.6%、中量飲酒者 (N=8,424) では 28.5%、多量飲酒者 (N=2,052) では 28.0%であった。多変量解析の結果、非飲酒群と多量飲酒群の脂肪肝有病頻度には有意差を認めず、肥満がもっとも強く脂肪肝有病に関連する独立因子であることが示された (AOR 6.3, 95%CI 6.0-6.5)。糖尿病合併例では 2.5 倍 (95%CI: 2.3-2.7)、性別では男性が女性の 2.0 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、60 歳以上は 1.2 倍 (95%CI: 1.9-2.0)、脂肪肝有病リスクが高いことが示された。

一方、脂肪肝罹患率については、非飲酒者 3,084/10 万人年 (95%CI: 2,997-3,172)、中量飲酒者 3,754/10 万人年 (95%CI: 3,481-4,042)、多量飲酒者 3,861/10 万人年 (95%CI: 3,295-4,497)であることを明らかにした。NAFLD の罹患率についての報告は少ない^{3,4}。アジアにおける NAFLD incidence に関するメタアナリシス解析⁵では、52.34 per 1,000 (95%CI: 28.31-96.77)と報告されているが、大規模 Retrospective cohort study によって一般集団の脂肪肝罹患率を飲酒量別に示した報告はこれまでにない。脂肪肝罹患リスク因子については、多変量解析の結果から、飲酒量は有意に関連する因子ではなく、肥満がもっとも強く関連する独立因子であることが明らかとなった (AOR 2.4, 95%CI 2.3-2.6)。糖尿病合併は 1.5 倍 (95%CI: 1.3-1.7)、男性は 1.5 倍 (95%CI: 1.4-1.6)、年代では 40-50 代が 40 歳未満の 1.3 倍 (95%CI: 1.2-1.4) 脂肪肝罹患リスクが高いことが示された。脂肪肝は可逆性のある疾患であるため、一般集団における治癒率についても今後検討していく必要がある。

多くの症例において、アルコール要素と肥満

要素はオーバーラップすることから、両者を鑑別することの意義については見直しの議論がある²。本研究においても、多量飲酒者脂肪肝の実に 57.5%は肥満者であり、リスクがオーバーラップしていた。また、飲酒量で疾患を定義することについては、飲酒情報について過小自己申告しがちであるという問題や、過去の飲酒状況が反映されていないという問題がある。そのため、非飲酒者脂肪肝 (NAFLD) や中量飲酒脂肪肝に分類された人のなかには、過小自己申告した多量飲酒者や、過去多量飲酒者が含まれている可能性がある。また、non-alcoholic の定義はアルコールゼロではなく、男性 30g/日未満、女性 20g/日未満の飲酒は含まれていることから、NAFLD に分類された人においても脂肪肝発生にアルコール因子が寄与している可能性もある。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease (MAFLD)²はより実態に合っていると考えられた。

疫学データをもとにモデリングにより推定された報告によると、肝線維化の進展した (ステージ 3 以上) NASH の日本国内患者数は、2016 年では 66 万人、2030 年には 99 万人にまで増加することが予測されている⁶。アルコール性であっても非アルコール性 (obesity-based) であっても、脂肪肝に対する予防と治療の基本は生活習慣の見直しであり、そのための支援が重要である。

本研究では、健診エコー受診者を対象とし脂肪肝有病頻度を算出したが、エコー検診を受診している人は健診受診者全体の 1 割足らずであり、過去に脂肪肝を指摘された人はエコー検診を受けるという選択バイアスから、脂肪肝有病率が過大評価されている可能性もある。無作為抽出した一般集団を対象とした調査によって検証される必要がある。

② 健診エコー受診者集団における FIB-4 index は高齢群ほど高値に分布し、60 代では 3.8%、70 代では 16.4%が肝線維化高リスクとされる 2.67 以上に該当した。一般集団における FIB4-

index には、年齢因子が与える影響が大きいことが示唆された。FIB4-index の計算式には年齢が含まれているため、年齢に応じて診断率が変わることがこれまでに報告されている^{7,8}。FIB4-index は、NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020（日本消化器病学会・日本肝臓学会）にも示されているとおり、肝疾患の診断がついた症例に対して用いるべき指標であり、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

一方、健診エコー受診者のうち NAFLD 集団では、いずれの年代においても、非飲酒者・脂肪肝なし集団と比べ FIB4-index は有意に低値であった。その理由を探るため、FIB4-index の計算式に含まれる項目である AST、ALT の分布について評価した結果、非飲酒者・脂肪肝なし集団では AST 優位（AST/ALT > 1.0 の割合 60.0%）、NAFLD 集団では ALT 優位（AST/ALT > 1.0 の割合 14.8%）の分布を示した。FIB4-index 計算式の性質上、AST 優位の肝機能正常例では ALT 優位の軽度肝障害例よりむしろ Fib4 が高値となる場合がある。AST は心、肺、肝、腎、筋肉、赤血球に分布し、肝特異性は低い。ALT は肝の細胞質に多く含まれ、肝特異性が高い。肝障害時には血清 AST、ALT とともに上昇するが、半減期の違いから、アルコール性肝障害や肝硬変では AST > ALT、慢性肝炎や脂肪肝では ALT > AST となることが知られている。肝線維化指標として設計された FIB4-index の計算式では、AST が分子、ALT が分母に含まれており、何らかの肝障害がある症例においては有用な指標である。一方、一般集団に対する肝線維化一次スクリーニングに FIB4-index を用いることについては、一般集団でも AST > ALT であるという点からみても、適さないと考えられた。

E. 結論

大規模住民健診の資料（N=75,670）を基に脂肪肝の実態把握に関する疫学研究を行った。その結果、

- ① 健診エコー受診者集団における脂肪肝の有病率と罹患率には飲酒量は関連せず、肥満がもっとも強く関連する独立リスク因子であることを明

らかにした。飲酒量や他の肝疾患の有無は問わない包括的な疾患概念・定義として新たに提唱されている Metabolic dysfunction-associated fatty liver Disease（MAFLD）はより実態に合っていると考えられた。

- ② FIB4-index は、肝疾患の診断がついた症例に対して用いる肝線維化指標として有用とされているが、年齢因子の影響や、AST/ALT 分布の特性から、一般集団に対する一次スクリーニングとしての肝線維化評価には適さない可能性が示唆された。

F. 参考文献

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84
2. Mohammed Eslam, Philip N. Newsome, Shiv K. Sarin et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J of Hepatology*. 2020; 73: 202-209.
3. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med*. 2005; 143(10):722-728
4. Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Chronological development of elevated aminotransferases in a nonalcoholic population. *Hepatology*. 2005; 41(1):64-71.
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73-84
6. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018; 69: 896-904
7. Ishiba 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.
8. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2017; 112: 740-751.

G. 健康危険情報

特記すべきことなし

H. 研究発表

1. 田中純子、杉山文、栗栖あけみ. 一般集団における FIB4index 分布と NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の疫学的実態および自然史の解明. 第 56 回日本肝臓学会総会（シンポジウム SY03 NAFLD/NASH 診療の現状と課題）（大阪）. 2020.5.21
2. 杉山文、栗栖あけみ、秋田智之、腰山誠、原川貴之、佐古通、田中純子. Population-based ビッグデータ解析による NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）の疫学的実態. 第 56 回日本肝臓学会総会. 一般演題. 2020.5.21

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

