

母集団バイアスを排除した非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の 実態調査と、それに基づくNASH高危険群設定の試み

新潟大学医歯学総合病院 地域医療教育センター 消化器内科
特任教授 須田 剛士

(共同研究者)

上越地域総合健康管理センター	顧問	阿部 惇
新潟大学 地域医療教育センター	特任准教授	兼藤 努
新潟県立中央病院	医長	横尾 剛
新潟大学 情報科学統計学分野	教授	赤澤 宏平

はじめに

近年、メタボリック症候群の蔓延が社会問題となっており、その主たる表現型とされる非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) への対策も求められているが、人口の約30%にも達するとされるNAFLD全例に介入するのは困難であり、NAFLDの中でも進行性の非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) を介入対象とすることが現実的である¹⁾。しかし、肝生検による診断が基本のNASHを簡便に抽出する方法は確立されておらず、NASHの実態把握と囲い込みを達成できていないのが現状である。

本研究は、肝硬度測定という肝生検を代価する非侵襲的検査を世界に先駆けて健診に組み入れることで、病院受診者や肝生検同意者という母集団バイアスを排したNAFLDコホートを対象とする肝病態と生活実態の定量評価を実施し、我が国におけるNAFLD、NASHの実態を明らかにすることを目的とする。

結 果

1. NAFLDにおける肝硬度分布

これまで健診受診者に対して肝硬度が測定された報告はなく、病院に通院していないNAFLD症例における肝硬度の分布は不明である。申請者らは、2015年8月から2016年8月までの1年間に、2014年の健診で実施された腹部超音波検査で脂肪肝が指摘された300例に対し、文書による同意を取得した上で肝硬度を測定した。肝硬度は、TOSHIBA社製Aplio 500を用いて肝臓の4区域それぞれで3回、合計12回、Shear Wave Elastographyを実施

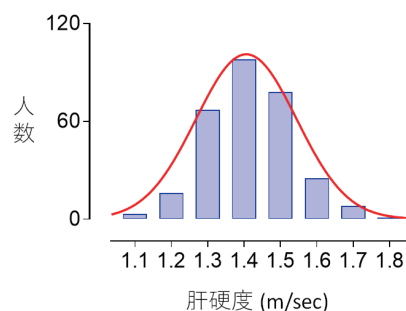


図1 健診受診者のNAFLDにおける肝硬度分布

し、その中央値を代表値とした。図1にその度数分布を示す。肝硬度は平均値1.417m/sec、標準偏差0.122m/secの正規分布を示した。

2. NASHの頻度

日本消化器病学会が編集したNAFLD/NASH診療ガイドライン2014によれば、わが国におけるNAFLDの有病率は29.7%とされている²。一方で、NASHの疫学に関してはその有病率が国民の3% - 5%、すなわちNAFLDの10%以上と推察されているが、具体的なデータは存在しない。NASHは病理診断名であり、その確診には肝生検が必要とされているため、侵襲的な肝生検を国民の30%を占めるNAFLDに対して実施することは非現実的であり、世界的にNASHの疫学に関する明確なデータが存在しない原因となっている。

事前に実施した、同一個体における組織学的な線維化の程度（線維化を認めないF0から肝硬変であるF4までの5段階半定量評価）と肝硬度の比較を図2に示す。肝硬度は組織学的な線維化の程度と正の相関を示すが、線維化ステージの各段階を明確に弁別することは難しい。組織学的な線維化ステージとの比較においては、F0 - F1とF2 - F4を分別するカットオフ値として、感度82%、特異度88%、AUROC 88%を示す1.75m/secを設定することが可能であった。その結果、300例のNAFLD健診受診者で1.75m/sec以上の肝硬度を示した例は4例（1.3%）であり、F2以上の線維化を示す症例の頻度は、予想されているNASHの頻度に比し明らかに低値であった。

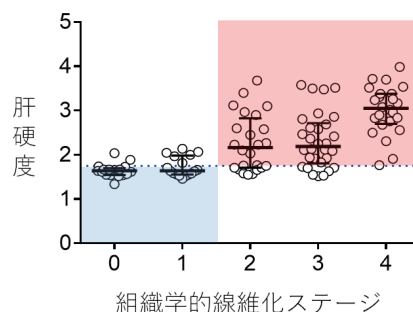


図2 NASHにおける組織学的な線維化と肝硬度との関係

3. NASHスクリーニングのための肝硬度カットオフ値の設定

組織学的な線維化ステージとの比較においては、F2以上を分別するカットオフ値である1.75m/secを設定することが可能であった。しかし、肝生検自体が有する弁別能の限界もあり、F1症例を拾い上げるカットオフ値の設定は困難であった。

一方、健診NAFLDの肝硬度が正規分布を示すことから、肝硬度が平均（1.417）＋標準偏差（0.122）＝1.54m/secより速い症例を、肝線維化が進行した症例と仮定することに統計学的な妥当性があると判断された。肝硬度が

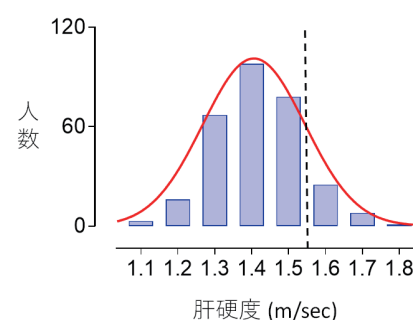


図3 F1以上の線維化を伴うNASH候補の選別カットオフ値

1.55m/sec以上の症例をF1以上の線維化を有すると仮定した場合、300例の健診NAFLD中37例、12.3%がNASH候補とされ、予想されているNASHの頻度に近い頻度となった。

4. カットオフ値の妥当性

F1以上の線維化を判別するカットオフ値、1.55m/secは健診NAFLD症例の肝硬度分布に基づき統計学的に設定されたが、臨床的に妥当性があるか疑問である。一般に、慢性肝疾患の進行に伴い減少することが知られている血小板数³を、肝硬度が1.55m/sec未満のF0候補と以上のNASH候補群間で比較すると、NASH候補群で有意に低値であった(図4)。

また、NASH候補群はF0候補群に比して有意に高齢であった(図5)。我々は、背景肝疾患を有さない健常者において単純な加齢のみで肝硬度は亢進しないことを報告しており⁴、F0候補群に比してNASH候補群において脂肪肝の罹病期間がより長期である可能性が示唆された。

さらに、我々が提唱しているNASH候補群判別係数であるGAP-M⁴は、NASH候補群で有意に高値であった(図6)。以上より、F1以上の線維化を有するNASH候補群の判別を目的として設定した1.55m/secは、統計学的のみならず、臨床的にも妥当性のあるカットオフ値である可能性が示唆された。

5. NASH/NAFLDと肥満の関係

厚生労働省は、特定健診においてメタボリック症候群に対する肥満対策を指導しており、メタボリック症候群の表現型とされるNASH/NAFLDの減少が期待されている。しかし本研究の結果、300例の健診NAFLDの中でBMIが25kg/m²以上の肥満者は119例であり、40%にも満たないことが判明した(図7)。さらに、肝硬度が1.55m/sec以上のNASH候補37例中、BMIが25kg/m²以上の肥満者は僅かに11例、31%であり、メタボリック症候群に対する減量指導以外のNASH/NAFLD対策が必要であると考えられた(図8)。

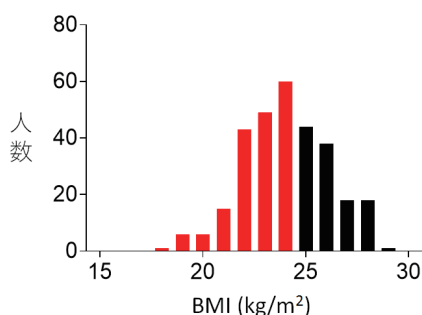


図7 健診NAFLDのBMI分布

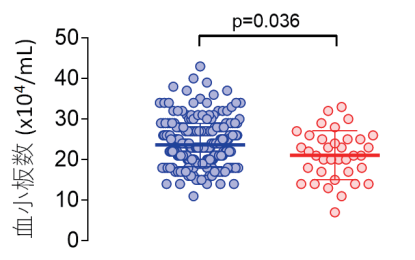


図4 カットオフ値、1.55m/secの妥当性(血小板数)

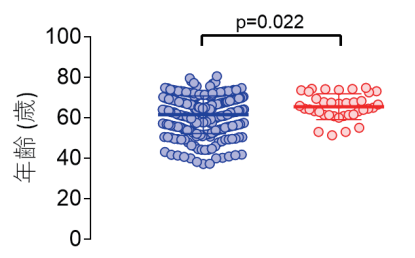


図5 カットオフ値、1.55m/secの妥当性(年齢)

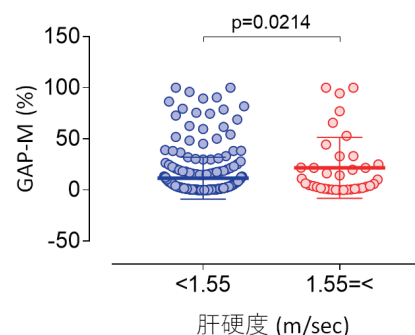


図6 カットオフ値、1.55m/secの妥当性(GAP-M)

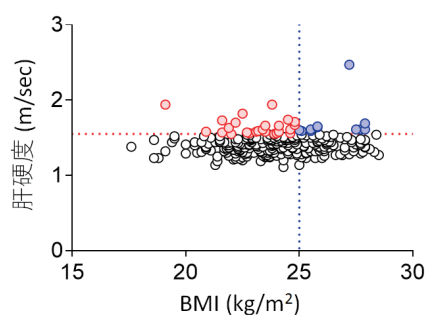


図8 NASH候補者のBMI分布

6. NASHに特異的な食習慣

佐々木式簡易自己食習慣調査票⁵ (B-DHQ) を用いて、肝硬度が1.55m/sec以上を示したNASH候補に特徴的な食習慣を検討した。その結果、NASH候補はその他のNAFLDに比較して不飽和長鎖脂肪酸を有意に多く摂取している可能性が示唆された。

考 察

NAFLDは我が国でも高い罹患率を示し、健診データによれば約30%とされている。しかし、積極的な医療介入が求められるNASHに関しては、肝生検を診断根拠とするために病院受診者のデータしか存在せず、一般市民における疫学は未だ不明である。本研究は、健診で肝硬度測定を実施することにより、医療機関受診者というバイアスのないNASH/NAFLDの現状を初めて明らかとした。

肝硬度の臨床的な解釈は、肝生検で得られた組織学的な線維化指標との対比に基づき、F0からF4までのカットオフ値を設定することでなされてきた。しかし、実際上はすべての群間、特にF0とF1を良好に弁別するカットオフ値を設定することは困難であった。一方で本研究は、F2以上と考えられるNAFLDの頻度が健診NAFLDの約1.3%とこれまでに想定されている頻度の約10分の1であり、健診でNASH候補を拾い上げるためにはF1症例を選別する必要があることを明確に示した。F0とF1を弁別するカットオフ値の設定が困難であることの原因は明らかでないが、方法論の異なる様々な線維化指標が押しなべて、組織学的な線維化の程度を指標とするAUROCで約85%とほぼ同程度の有用性を示すことから、肝生検に内在する定量的な線維化診断の限界がカットオフ値の設定を困難としている主因である可能性がある⁶。

そこで本研究では、組織学的な線維化指標を基準とするのではなく、健診NAFLD症例の肝硬度分布から統計学的にカットオフ値を設定した。このような方法論で肝硬度のカットオフ値を設定した報告は認められず、極めて斬新な発想に基づく設定である。設定されたカットオフ値で分割される2群は、血小板数、年齢、GAP-Mに関してそれぞれ合理的な有意差を示しており、設定されたカットオフ値の臨床的な有用性が示唆される。

F1候補を判別するカットオフ値が設定されたことにより、比較的病初期のNASHを含むNAFLD症例の臨床病理学的な解析が初めて可能となり、B-DHQを用いた食習慣調査の結果、NASH候補者が長鎖不飽和脂肪酸を多く摂取している可能性が示唆された。これまでに、NASH肝組織中の長鎖不飽和脂肪酸量低下が、メダカのNASHモデルを用いた解析結果から報告されており⁷、今回の結果と矛盾するように思われる。しかしこれまでの報告はいずれも、NASHを背景として進展した肝硬変に近い状態のモデル動物を対象としており、そのほとんどがF1程度の線維化症例から構成されている本研究のコホートとは病態が明らかに異なっている。さらに本研究が示しているのは摂取量に関する結果であり、組織中の脂肪酸量ではなく、両者が乖離する可能性は否定できない。これまでに、NASH病初期症例を対象とした食習慣調査の報告は無く、アンケート調査の結果が脂質の血中濃度などを反映しているかを

含め、今後さらに詳細な検討を加える予定である。

また本研究により、メタボリック症候群の表現型として認識されてきたNAFLD/NASHであるが、実際には肥満と関連している症例は30%－40%であり、60%－70%はBMI 25kg/m²未満を示すことが明らかとなったことは特筆すべきである。肝硬度の亢進を示すNASH候補においてもその70%以上がBMI 25kg/m²未満であり、わが国のNAFLD/NASHの多くがメタボリック症候群とは異なる機序で脂肪肝/脂肪肝炎を生じている可能性がある。厚生労働省の指導に基づく肥満対策のみでは、NAFLD/NASHの対策としては不十分である可能性を示唆するものであり、今後の我が国の特定健診などを含めた健康対策の基本方針にも影響する重大な問題である。

症候群であるNAFLD/NASHの治療法を確立するためには、病態が共通するNAFLD/NASHの一群を抽出する必要があるが、本研究の成果により、非肥満NASHという一群の候補を抽出することが可能となった。今後、本研究で保存された血清や血球を用いたタンパク発現や遺伝子多型解析などにより非肥満NASHの病態が明らかとなり、新規治療法の確立に寄与する重要な情報が得られるものと期待される。現在、本研究費で購入されたELISAキットを用いてNASH亜群間での発現解析を実施中である。

要 約

前年度に実施された健診の腹部超音波検査で非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) と診断された300症例に肝硬度を測定した。肝硬度は正規分布を示し、平均に標準偏差を加えることで全体の12.6%を選別するカットオフ値 (1.55m/sec) を設定した結果、カットオフ値以上の集団は有意に高齢で血小板数が少なく、GAP-Mが高値を示した。さらに、カットオフ値以上の肝硬度を示すNASH候補は、その他のNAFLD症例に比較して長鎖不飽和脂肪酸を多量に摂取している可能性が示唆された。また、NAFLD症例の中でBMIが25kg/m²以上の肥満者は40%、さらに1.55m/sec以上の肝硬度を示すNASH候補者の中で肥満者は35%であり、メタボリック症候群とは異なる機序で発症するNAFLD/NASHの存在が示唆された。

文 献

1. Eguchi Y, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. J Gastroenterol 47:586-595, 2012.
2. NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 日本消化器病学会. 南江堂 2014
3. Lu SN, et al. Thrombocytopenia as a surrogate for cirrhosis and a marker for the identification of patients at high-risk for hepatocellular carcinoma. Cancer. 107:2212-22, 2006.
4. Hirose K, et al. Formulation for effective screening and management of nonalcoholic steatohepatitis;

- Noninvasive NAFLD management strategy. *Gastroenterol Res Pract* doi: 10.1155/2016/6343656.
5. Kobayashi S, et al. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 14:1200-11, 2011.
 6. Afdhal NH, Curry M. Technology evaluation: a critical step in the clinical utilization of novel diagnostic tests for liver fibrosis. *J Hepatol*. 46:543-5, 2007.
 7. Matsumoto T, et al. Medaka as a model for human nonalcoholic steatohepatitis. *Dis Model Mech* 3:431-40,2010.