

非アルコール性脂肪性肝疾患の病態に加齢と動脈硬化が与える影響

佐賀大学医学部 肝疾患医療支援学講座（肝疾患センター）

教授 江口 有一郎

（共同研究者）

ジョスリン糖尿病センター 研究員 高橋 宏和

佐賀大学医学部 内科

北島 陽一郎

佐賀大学医学部 内科

磯田 広史

江口病院 消化器内科

窪津 祥二

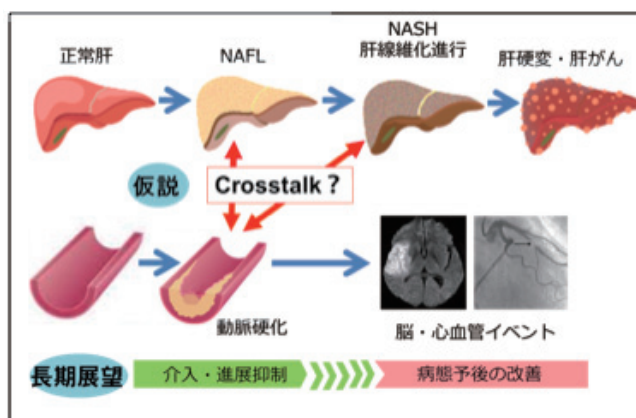
はじめに

非アルコール性脂肪性肝疾患（Nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD）はメタボリックシンドロームにおける肝での表現型とされ、本邦では1,200-3,600万人のNAFLD罹患が推定される¹。NAFLDは、いわゆる脂肪肝と言われ予後が比較的良好である非アルコール性脂肪肝（NAFL）と肝硬変や肝臓に進展する非アルコール性脂肪肝炎（Nonalcoholic steatohepatitis; NASH）の2つの病態を包含する疾患群である。

NASHの罹患数は高齢化により加速し、C型慢性肝炎患者数と同等の120-360万人であり、本邦における肝がんの原因肝疾患として今後さらに著しく上昇すると推測される傾向にある。一方で動脈硬化は日本人の死因2位である心疾患や、同じく4位の脳血管障害の原因である²。近年、NAFLDと動脈硬化との関連が非常に注目されている。NAFLDと動脈硬化は共にメタボリックシンドロームに起因するが、NAFLDそのものが心血管疾患（Cardiovascular disease; CVD）発症の独立したリスク因子であり³、更にNAFLDは既知のリスク因子と独立してCVDの予後と関連することが報告されている⁴。肝のインスリン抵抗性や炎症が背景にある肥満やメタボリックシンドロームと相まって動脈硬化関連疾患の病態に悪影響を及ぼしていると推察されているが^{5,6}、NAFLDが

CVDに与える影響の詳細なメカニズムは明らかになっていない。またNAFLDは肝の脂肪化に加え、炎症や線維化を伴いNAFLからNASHへと推移しうる進行性の病態であるが、NAFLDの病期と動脈硬化の関連は不明である。更に大血管における動脈硬化と併せて、特に糖尿病で進行しうる細小血管障害とNAFLD・NASHとの関連は十分に検討されていない

図1 本研究の仮説



い。本研究においてはNAFLDの肝線維化進行と動脈硬化や細小血管障害の関連をより明確にすることを目的とし、長期将来的にNAFLDおよび動脈硬化、CVD、細小血管障害の進展抑制を目的として研究を開始した。

方 法

対象は非飲酒者かつ腹部エコーで脂肪肝と診断され、上腕-足首動脈間脈波伝搬速度 (baPWV) を測定したNAFLD 100症例 (男性53例, 23－81才: 女性47例, 24－67才)。線維化進展予測にはFib-4 index (low cut-off index=1.30) を用い線維化進展の無いNAFLD (L群) と線維化進展が疑われるNAFLD (H群) の2群に分け、それぞれ既知の動脈硬化の危険因子である糖尿病 (DM) 合併の有無で区分した (L群DM-: 42例、H群DM-: 10例、L群DM+: 22例、H群DM+: 26例)。4群におけるbaPWVを比較検討し、更にbaPWV上昇に寄与する因子を多重ロジスティック解析で検討した。また細小血管障害の指標としてeGFRに着目し、同様の解析を行った。

結 果

baPWVはFib-4indexと有意な正の相関を示した ($P < 0.05$, $r=0.43$) (図2a)。また、baPWVは4群間で有意差を認め (L群DM-, 1278.3 ± 189.4 : L群DM+, 1434.5 ± 184.8 : H群DM-, 1472.6 ± 290 : H群DM+, 1677.5 ± 333.8)、baPWVはL群DM-と比較しH群DM-で有意に高値を示し ($p < 0.05$)、L群DM+と比較しH群DM+群で有意に高値を示した ($p < 0.01$) (図2b)。二元配置分散分析でDMの有無とFib-4 indexの各要因はいずれも有意であった (それぞれ $p < 0.01$)。また多変量解析においてFib-4 index (Odds比4.45) はDMの有無(2.08)、BMI(4.85)、中性脂肪(4.92)と独立してbaPWVで評価した動脈硬化進展に寄与する因子であった (いずれも $p < 0.05$) (表1)。

図2 肝線維化進展と糖尿病、動脈硬化との関連

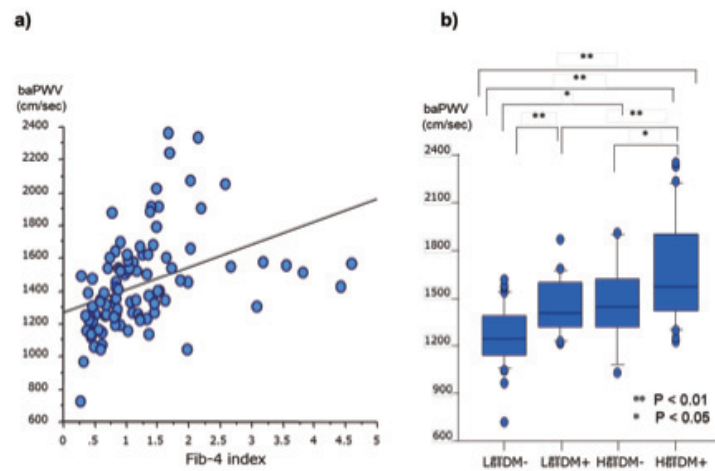


表1 動脈硬化進展への寄与因子

Variables	95%CI	T-value	P-value
Fib-4 index>1.30	130.987 - 342.119	4.448	< 0.001
DM合併あり	8.879 - 367.518	2.084	0.040
女性	-36.062 - 313.934	1.576	0.1183
年齢	8.572 - 450.564	2.062	0.419
ALT	-1.301 - 4.272	1.058	0.2929
BMI>25	300.012 - 716.511	4.845	<0.001
TG	1.510 - 3.553	4.921	<0.001

更にeGFRとFib-4 indexは有意な負の相関を呈した ($P < 0.01$, $r = -0.40$) (図3)。eGFRは4群間で有意差を認め (L群DM-, 87.0 ± 16.5 : L群DM+, 91.3 ± 19.0 : H群DM-, 66.1 ± 12.9 : H群DM+, 68.8 ± 12.5)、eGFRはL群DM-と比較しH群DM-で有意に低値を示し ($p < 0.01$)、L群DM+と比較しH群DM+で有意に低値を示した ($p < 0.01$)。また多変量解析においてFib-4 index (Odds比8.55) は年齢 (7.97) と独立してeGFR低下に寄与する因子であった (いずれも $p < 0.05$) (表2)。

考 察

NAFLDにおける線維化進展は動脈硬化や腎障害に見る細小血管障害と関連を有した。線維化進展を疑

うNAFLDでは動脈硬化が進行し、更に糖尿病合併により動脈硬化の進行は顕著であった。過去の病理学的検討においてもNAFLDにおける肝線維化と動脈硬化との関連性が示されている^{7,8}。今回の我々の検討では大血管の動脈硬化のみならず、細小血管障害においてもNAFLDの進展が関与していることが明らかとなったが、それぞれの病態に寄与するその他の因子には相違点があった。動脈硬化に関してはNAFLDの進展とともに糖尿病の有無、BMI、中性脂肪値が有意なリスク因子として抽出された一方で、eGFRの低下に関しては年齢がリスク因子であった。また動脈硬化よりもeGFRの方がより顕著にNAFLD進展の影響を受けていた。これらの結果から、動脈硬化進展は年齢にかかわらずNAFLDの進展と共に肥満や糖尿病、脂質異常症との関連が重要であり、また細小血管障害に関しては進展したNAFLDが非常に高リスクの因子であり、更に高齢者においては更にリスクが高まることが予測される。今後の研究で大血管、細小血管それぞれの障害において、NAFLD進展と関与するmaster regulatorの探索が、動脈硬化と細小血管障害、NAFLDを一元的にとらえた新たな病態解析、治療法の開発に有用であると考えられた。

図3 肝線維化進展と糖尿病、eGFRとの関連

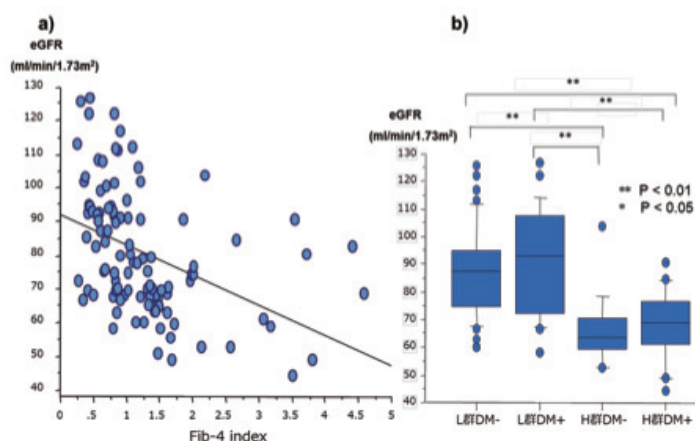


表2 細小血管障害 (eGFR ≤ 65) への寄与因子

variables	95%CI	Odds ratio	P-value
Fib-4 index > 1.30	1.784-43.925	8.552	< 0.01
DM合併あり	0.052-1.085	0.238	0.063
年齢>65歳	1.648-38.582	7.974	< 0.01
BMI	0.836-1.109	0.963	0.598
AST/ALT	0.171-8.339	1.193	0.859
TG	0.991-1.007	0.999	0.786

参考文献

1. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, 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.* 2012;47:586-95.
2. 平成27年度 人口動態統計. 厚生労働省.
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei15/index.html>
3. G. Targher, C.P. Day, E. Bonora, Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease, *N. Engl. J. Med.* 2010;363:1341-1350.
4. M. Maurantonio, S. Ballestri, M.R. Odoardi, et al., Treatment of atherogenic liver based on the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: a novel approach to reduce cardiovascular risk? *Arch. Med. Res.* 2011;42:337-353.
5. H. Yki-Jarvinen, J. Westerbacka, The fatty liver and insulin resistance. *Curr. Mol. Med.* 2005;5:287-295.
6. Z. Yesilova, H. Yaman, C. Oktenli, et al., Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic Fatty liver disease, *Am. J. Gastroenterol.* 2005;100:850-855.
7. Ozturk K, Uygun A, Guler AK et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an independent risk factor for atherosclerosis in young adult men. *Atherosclerosis.* 2015;240:380-6.
8. Sunbul, M. Agirbasli, E. Durmus, et al., Arterial stiffness in patients with non-alcoholic fatty liver disease is related to fibrosis stage and epicardial adipose tissue thickness. *Atherosclerosis.* 2014;237:490-493.