

日本人には非肥満脂肪肝患者が多い
～高齢者に多く、筋肉の量と質の低下が関連する～

研究成果のポイント

1. 本学附属病院肝臓生活習慣病外来の調査では、肥満のない非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease; 非肥満 NAFLD) 患者の割合は、脂肪肝患者全体の男性で 26%、女性で 28% であり、男性の 43%、女性の 49%は 61 歳以上の高齢者でした。
2. 非肥満 NAFLD 患者には、肥満も NAFLD もない者(非 NAFLD) と比べて体重は基準範囲であるが内臓脂肪型肥満が多く、また、四肢筋量と下肢筋力が低下と、筋肉の脂肪化が認められました。
3. 非肥満脂肪肝の症状には性差が認められ、女性で肝線維化進行例が多く見られました。
4. 統計解析の結果、非肥満者の肝臓に脂肪が蓄積する原因として、内臓脂肪の増加に加えて、筋の量と質の低下、および、これに関連した糖代謝の異常が関与していることが明らかになりました。

非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) 患者は、欧米では肥満者において有病率が高値ですが、日本を含むアジアでは肥満のないNAFLD (非肥満NAFLD) も高頻度に認められます。しかし、その理由は十分に解明されていません。国立大学法人筑波大学 医学医療系 正田純一教授らの研究グループは、本学附属病院内つくばスポーツ医学健康センターの肝臓生活習慣病外来に通院する日本人のNAFLD患者を対象に、後ろ向き解析^{注1)}を行い、NAFLD患者を性別、体格指数 (BMI) 別に層別化して、非肥満NAFLD患者の症状について解析を行いました。

非肥満NAFLD患者では、肥満NAFLDと高度肥満NAFLDに比べて、男女ともに骨格筋量は低値でした。また、男性の59%、女性の44%において、内臓脂肪型肥満が認められました。肝脂肪蓄積と肝線維化の程度、および、インスリン抵抗性^{注2)}の度合いは、いずれも肥満NAFLDと高度肥満NAFLDに比べて軽微でした。しかしながら、脂肪性肝炎 (NASH) 患者の特定に用いるFibroscan-AST Score (FAST score) ^{注3)} の計算値より、非肥満NAFLDでは、男性の9%、女性の33%に、線維化が進みNASHに移行する可能性が示唆されました。

さらに、非肥満肥満NAFLD患者は、肥満もNAFLDもない者(非NAFLD) に比べて、骨格筋量は同等でしたが、特に女性において筋脂肪化が顕著でした。一方、体脂肪量、内臓脂肪面積とウエストヒップ比は高値でした。多変量解析により、非肥満NAFLDの肝脂肪蓄積に寄与する因子は、内臓脂肪面積およびHbA1c (ブドウ糖と結合したヘモグロビン)、ミオスタチン^{注4)}、レプチン^{注5)} でした。

非肥満NAFLD患者は男女ともに高頻度に認められました。線維化進行例については性差が認められ、女性に多く見られました。非肥満NAFLDに関わる因子として、内臓脂肪の増加、骨格筋量と筋力の減少と筋組成の劣化 (プレサルコペニア: サルコペニア^{注6)} 前段階)、および、これに関連した糖代謝の異常が考えられました。非肥満NAFLDの治療には食事療法のみならず、運動による骨格筋の維持が重要となります。

本研究の成果は、2020年7月21日付で、日本肝臓学会の英文学術誌「Hepatology Research」に掲載されました。

研究の背景

非アルコール性脂肪肝 (non-alcoholic fatty liver disease ; NAFLD)は最も有病率の高い慢性肝疾患です。肥満、糖尿病、脂質異常症などの代謝障害を背景に、メタボリック症候群の肝臓における表現型として、脂肪蓄積により肝障害をきたします。

アジア人は、BMI (ボディマス指数) においては、欧米人と比較して肥満度は大きくありませんが、中東に次いで、また南米と並んで脂肪肝の有病率が高い傾向が見られます。肥満のない脂肪肝 (非肥満NAFLD) 患者はアジア人に多く、女性に多いことが報告されています。現代社会において注目されている、過度なダイエットによる脂肪肝 (ダイエット脂肪肝) も非肥満NAFLDに属します。

NAFLDは肝臓の病気ではありますが、肝代謝の異常に加えて体組成の異常も主な原因であると考えられています。特に骨格筋の量的および質的な異常が重要であると推測されます。このことより、非肥満NAFLD患者は、BMIだけでなく、体組成の異常、身体能力の低下などを評価することが必要です。そこで本研究では、非肥満NAFLDの特徴を明らかにすることを目的とし、その症状について、性別およびBMI別に比較検討しました。

研究内容と成果

本研究では本学附属病院に設置されているつくばスポーツ医学健康センターの肝臓生活習慣病外来に通院する日本人のNAFLD患者を対象に、後ろ向き解析を行い、性別、BMI別に層別化して、非肥満NAFLDの症状について解析をおこないました。

NAFLD患者404名 (男性/女性 230/174, 19-82歳) を対象に、男女別に、BMIで25未満 (非肥満NAFLD)、25以上30未満 (肥満NAFLD)、30以上 (高度肥満NAFLD) の3群に分類し、さらに肥満とNAFLDを認めない患者 (非NAFLD) 253名 (男性/女性 112/141, 20-79歳) と比較検討しました (図1)。

その結果、肥満なし/肥満/高度肥満NAFLD患者はそれぞれ、男性が59/113/58人、女性では48/65/61人で、非肥満NAFLDは男性の25.7%、女性の27.6%と高頻度でした。年齢中央値はそれぞれ、男性で58/50/42歳、女性で60/60/52歳であり、各群において女性の方が高齢であり、非肥満NAFLD群では男女共に高齢でした (図2)。

骨格筋量については、非肥満NAFLD患者では、肥満NAFLDと高度肥満NAFLDよりも、男女ともに低値でした (図3)。男性の59%、女性の44%で、内臓脂肪面積が100cm²以上であり、内臓脂肪型肥満が認められました (図4)。肝脂肪蓄積と肝線維化の程度およびインスリン抵抗性の度合いは、肥満NAFLDと高度肥満NAFLDに比べて軽微でした。しかしながら、脂肪性肝炎 (NASH) 患者の特定に用いるFibroscan-AST Score (FAST score) の計算値より、非肥満NAFLD患者のうち男性の9%、女性の33%に、線維化が進展してNASHに移行する可能性が示唆され、その症状には性差が認められました (図5)。

また、筋の状態に関して、非肥満NAFLD患者では非NAFLD と比べ、特に女性において、握力や膝伸展筋力などの筋力低下と筋脂肪化が顕著でした (図6)。筋脂肪化は大腿部のMRI画像からも明らかです (図7)。脂肪の状態に関しては、体脂肪量、内臓脂肪面積とウエストヒップ比は高値でした。さらに多変量解析 (重回帰分析) を行ったところ、非肥満NAFLDの肝脂肪蓄積に寄与する因子は、内臓脂肪面積と、糖代謝に関わるHbA1c、ミオスタチン、レプチンであることがわかりました。(表1)

これまで、低いBMIにも関わらず肝臓に脂肪が蓄積するメカニズムは、十分に解明されていませんでした。また、NAFLDが非肥満者に発症する要因は、肥満者に発症するそれとは異なると考えられてきました。本研究成果により、非肥満NAFLDでは、従来から報告されてきた内臓脂肪の増加に加えて、骨格筋量と筋力の減少および筋組成の劣化、すなわちプレサルコペニア (サルコペニア前段階) と、これに関連する糖代謝の異常が大きく関わっていることが明らかとなりました。

今後の展開

日本人を含むアジア系人種は、欧米、ラテン系、アフリカ系などの人種に比べて、NAFLDの有病率が高いと報告されています。アジア人の肥満の基準はBMI25以下ですが、欧米ではBMI30以下です。すなわち、日本人は痩せていても脂肪肝にかかりやすい人種であると言えます。本研究結果が示した通り、非肥満NAFLDには内臓脂肪や筋肉の異常が大いに関係してきます。従って、非肥満NAFLDの予防や治療には、適度で適切なダイエットにより体脂肪を減らし、タンパク質の摂取量を増やし、さらに、運動による筋量のアップと脂肪のない良質な筋肉を作り出すこと、内臓脂肪と筋肉のバランスを良好に保つことが大切です。今後、医療チームによる積極的な食事および運動指導を行い、体組成異常の改善を介した肝臓リハビリテーションを展開していくことが必要となります。

参考図

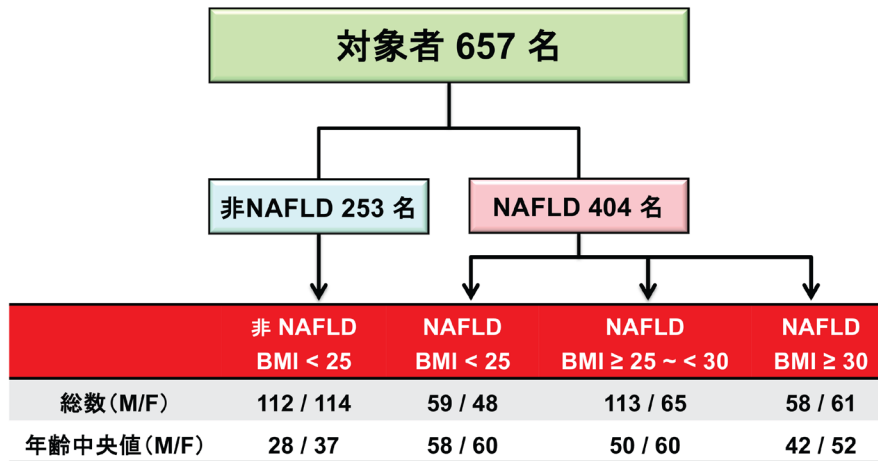
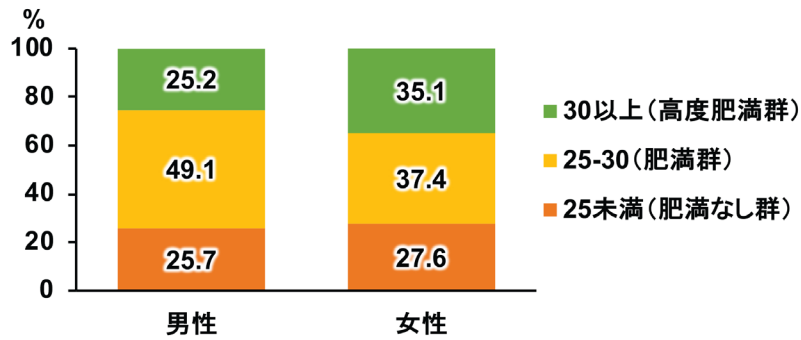


図 1: 本研究の対象者の内訳

BMI別のNAFLDの分布



NAFLDの年齢の分布

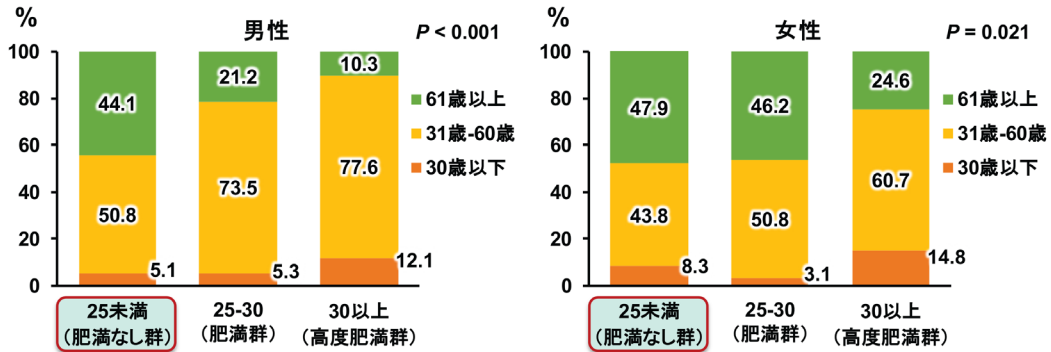
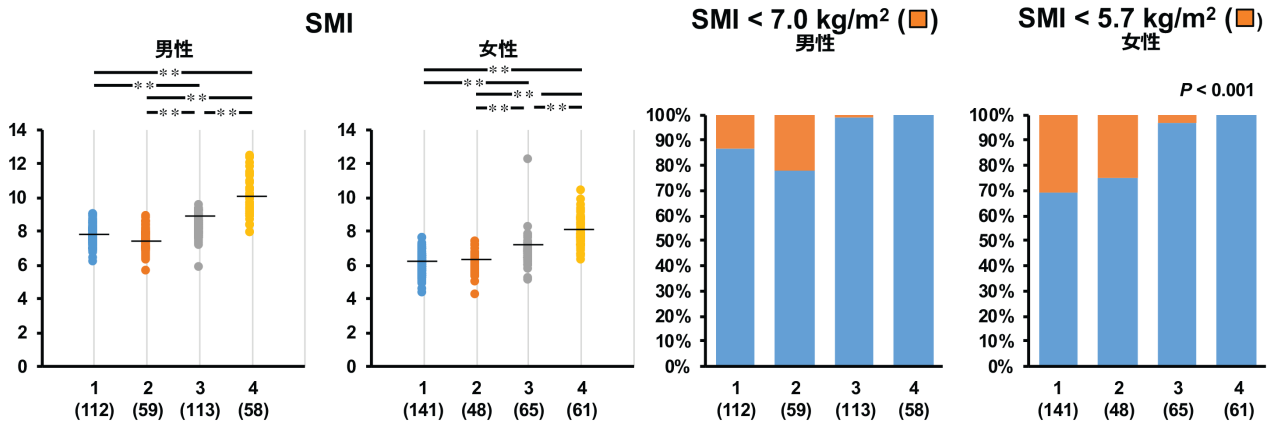


図 2: 本研究の対象者の非肥満 NAFLD、肥満 NAFLD、高度肥満 NAFLD の割合と年齢分布



1: 非 NAFLD; 2: 肥満のない NAFLD; 3: 肥満 NAFLD; 4: 高度肥満 NAFLD

図 3: (右図) 患者タイプごとの骨格筋指数 (Skeletal Mass Index: SMI) の分布、(左図) サルコペニア (男性: SMI 7 kg/m² 未満、女性: SMI 5.7 kg/m² 未満) の割合

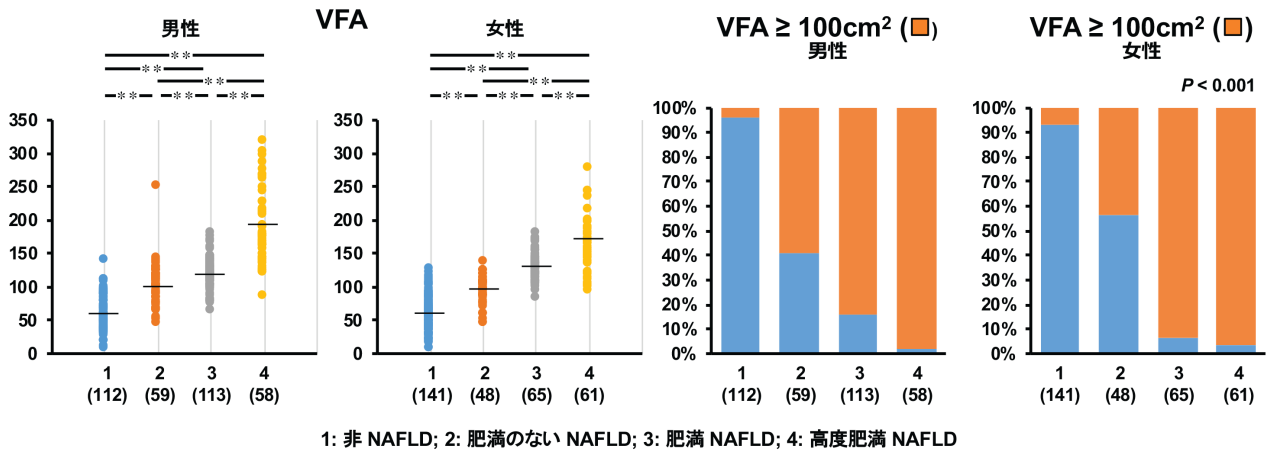
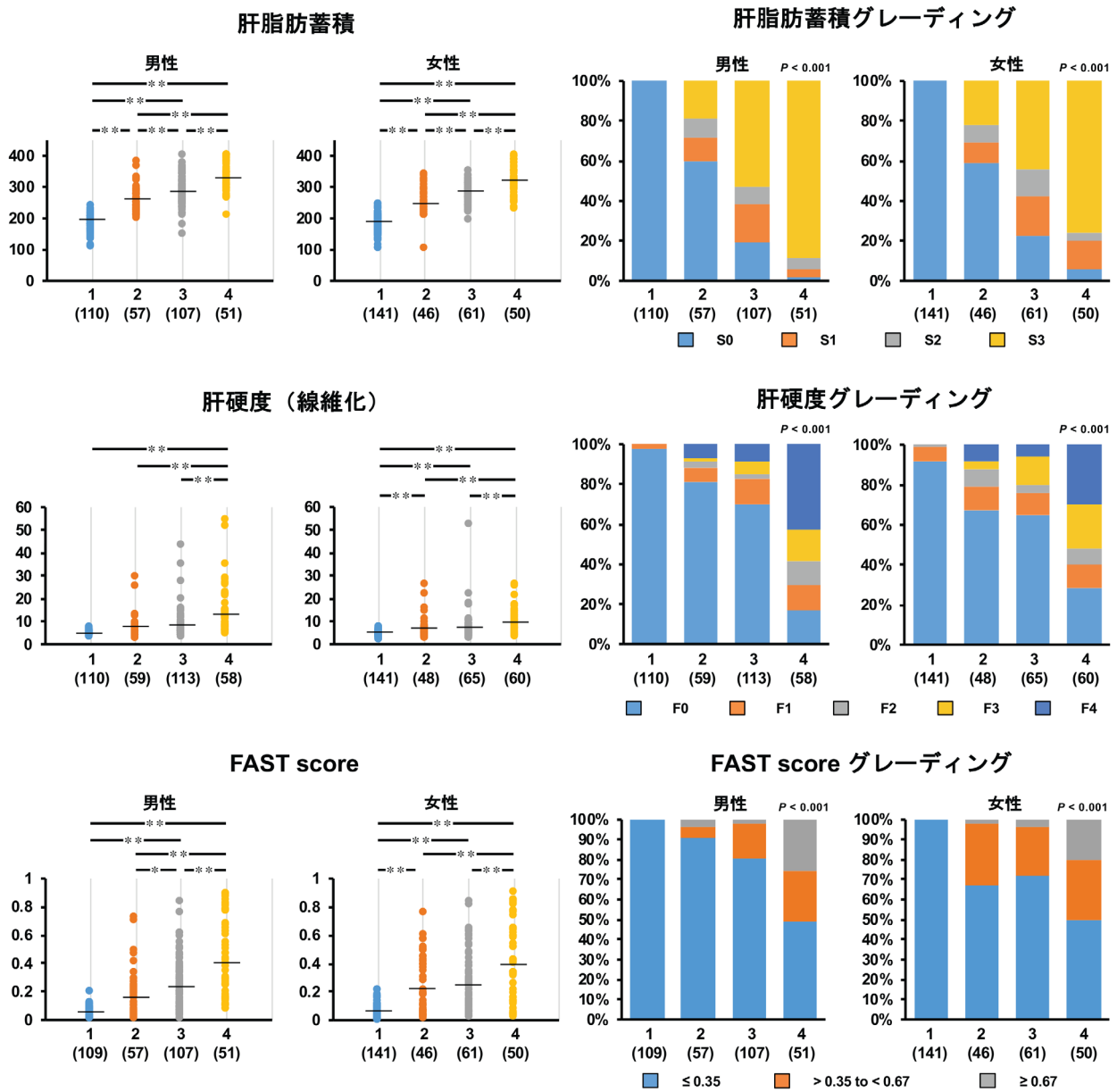
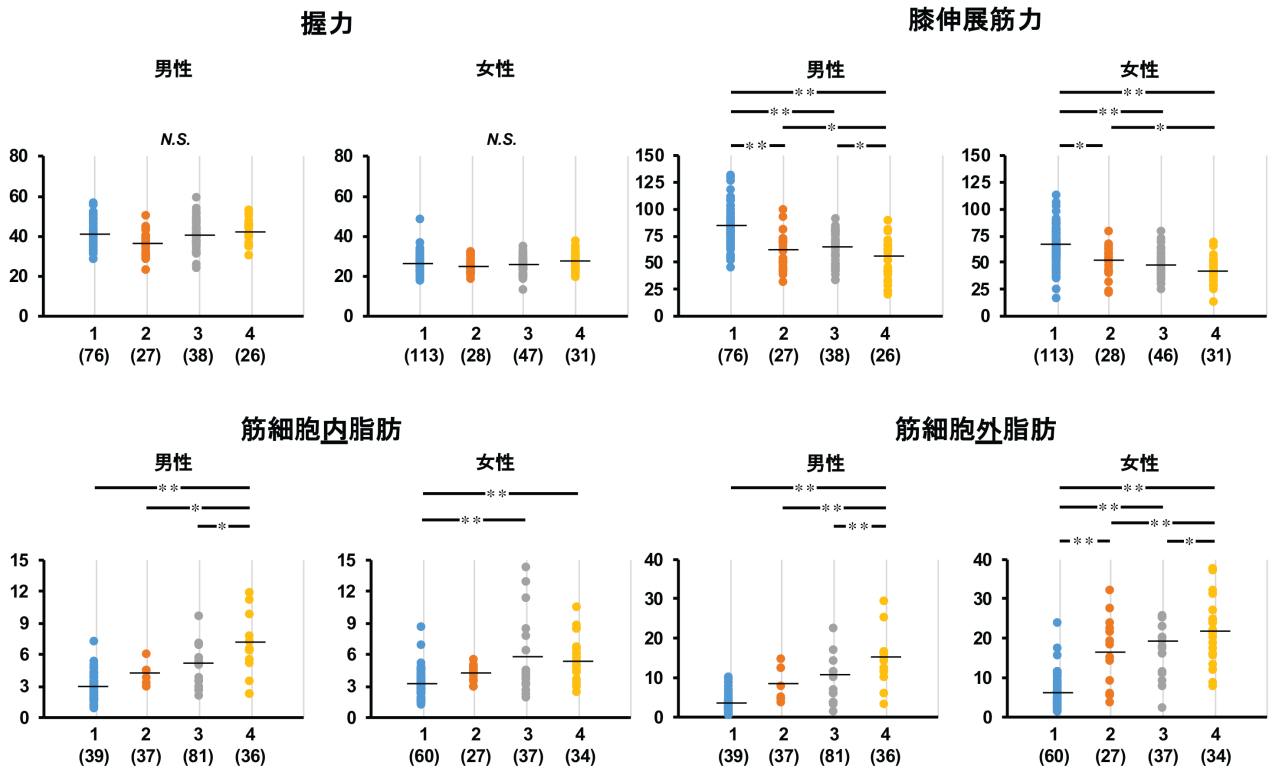


図 4: (右図) 患者タイプごとの内臓脂肪断面積 (Visceral Fat Area: VFA) の分布、(左図) VFA $\geq 100 \text{ cm}^2$ (内臓脂肪型肥満) の割合



1: 非 NAFLD; 2: 肥満のない NAFLD; 3: 肥満 NAFLD; 4: 高度肥満 NAFLD

図 5: (右図) 患者タイプごとの肝脂肪蓄積、肝硬度 と FAST score の分布、(左図) それらのグレーディング (割合)



1: 非 NAFLD; 2: 肥満のない NAFLD; 3: 肥満 NAFLD; 4: 高度肥満 NAFLD

図 6: 患者タイプごとの握力、膝伸展筋力、筋細胞内脂肪 と筋細胞外脂肪の分布

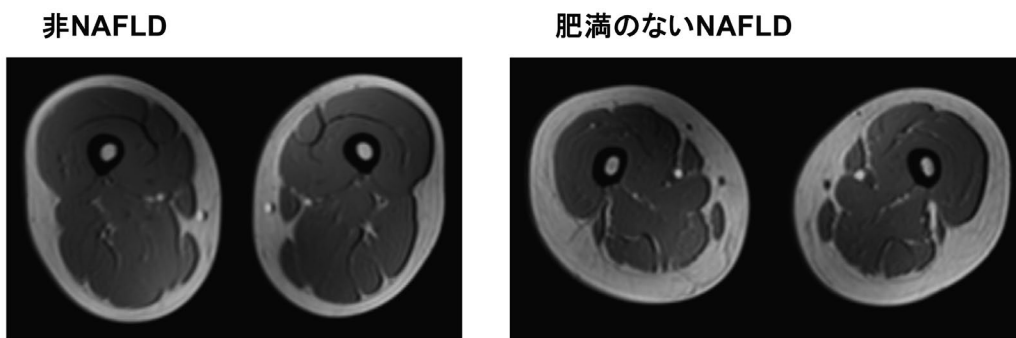


図 7: 大腿部の MRI 画像

肝脂肪蓄積		多変量解析	
Parameter	Beta	P value	
内臓脂肪断面積	0.311	< 0.001	
ミオスタチン	0.219	0.003	
レプチン	0.205	0.003	
HbA1c	0.393	< 0.001	

表 1：非肥満者における肝脂肪蓄積の増大に寄与する因子

用語解説

注 1) 後ろ向き解析

臨床成績などを事後に統計解析をして調査する方法。

注 2) インスリン抵抗性

肝臓や筋肉、脂肪細胞などでインスリンが正常に働きにくくなった状態。

注 3) Fibroscan-AST Score (FAST score)

脂肪性肝炎症例において、線維化進展例を絞り込むためのスコアリングシステム。① 肝線維化を反映する肝硬度の測定値、② 肝脂肪蓄積を反映する肝脂肪量の測定値、③ 肝臓の炎症を反映する肝機能検査 AST の測定値の 3 項目から算出される。

注 4) ミオスタチン

骨格筋の増殖を負に制御する因子。主に骨格筋で合成されその再生を抑制するタンパク質。

注 5) レプチン

内臓脂肪組織で作られる食欲の抑制とエネルギー代謝の調節に関わるタンパク質。

注 6) サルコペニア

筋肉量の低下に加え、筋力の低下または身体機能の低下のいずれかが認められる病態。

掲載論文

【題名】 Clinical and Anthropometric Characteristics of Non-obese NAFLD Subjects in Japan

(非アルコール性脂肪性肝疾患の非肥満症例における臨床病型と体組成の特徴)

【著者名】 Takashi Shida, Natsumi Oshida, Hideo Suzuki, Kosuke Okada, Takahisa Watahiki, Sechang Oh, Taeho Kim, Tomonori Isobe, Yoshikazu Okamoto, Shun-ichi Ariizumi, Masakazu Yamamoto, Junichi Shoda.

【掲載誌】 Hepatology Research (DOI: 10.1111/hepr.13543)

問い合わせ先

正田 純一 (しょうだ じゅんいち)

筑波大学 医学医療系 教授