

【背景】

脂肪肝は内臓脂肪組織の増大によって引き起こされる疾患である。中でもアルコールに起因しない脂肪肝を NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) と総称する。NAFLD は肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝と脂肪化に壊死・炎症を伴う NASH (non-alcoholic steatohepatitis) とに分類され、NASH は慢性肝炎、肝硬変の原因となり得る重要な疾患である。近年、NAFLD と冠動脈疾患との関連について多く報告されているが、脳卒中との関連については明らかではない。

【目的】

申請者らは症候性脳卒中、冠動脈疾患の既往の無い健康診断目的の入院患者を対象に脂肪肝と脳血管障害との関連について検討した。

【対象と方法】

獨協医科大学病院健康管理科に 1 泊 2 日の健康診断目的に入院した健常者 76 名 (男性 61 名、女性 15 名、平均年齢 61.4 歳) を対象とした。また対象者に対してはヘルシンキ宣言に基づき、文書および口頭で説明を行い研究への承諾を得た。なお症候性脳卒中および急性冠症候群の既往がある例は除外した。

問診および血液検査などで年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、body mass index (BMI) および糖尿病、高血圧症、脂質異常症の有無、加療歴を確認した。また血液検査では g-glutamyl transpeptidase (GGT)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) も評価した。脂肪肝は腹部超音波検査で中心周波数 3.5-4MHz のコンベックス型探触子を用いて診断した。頭蓋内病変は 1.5 テスラの magnetic resonance imaging (MRI、Symphony、Sonata) を用い、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像で無症候性多発ラクナ梗塞 (multiple lacunar lesions : MLL) と脳室周囲高吸収域 (periventricular hyperintensity : PVH) の有無を評価した。また MR angiography (MRA) で頭蓋内主幹動脈を確認し、50%以上の狭窄を認めるものを頭蓋内動脈狭窄病変 (intracranial artery stenosis : ICAS) と定義した。頸動脈超音波検査は中心周波数 6.5MHz のリニア型探触子で、最大総頸動脈内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the common carotid artery : IMT-Cmax)、最大総頸動脈洞内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the carotid bifurcation : IMT-Bmax)、プラークスコア (plaque score : PS) を評価した。脂肪肝群、非脂肪肝群に分類し、背景因子、MRI・MRA 所見、頸動脈超音波検査所見を Mann Whitney's U test で比較検討をした。さらに p 値が 0.1 未満の項目についてロジスティック解析を行い、 p 値が 0.05 未満となった項目を有意な予測因子とした。

【結果】

脂肪肝群は 24 例、非脂肪肝群は 52 例であった。対象者は全てアルコールの 1 日摂取量が 20g 未満であった。背景因子の検討では、脂肪肝群で有意に男性が多く (91.7 % vs 75.0 %、 $p=0.0919$)、BMI が高かった (25.8 kg/m^2 vs 24.8 kg/m^2 、 $p=0.0127$)。血液検査では、脂肪肝群で有意に ALT が高値であった (33.1 IU/l vs 15.7 IU/l 、 $p<0.0001$)。PS、IMT、PVH については両群間で明らかな有意差は認めなかった。MLL は非脂肪肝群で脂肪肝群より多い傾向にあった (20.8% vs 44.2% 、 $p=0.0509$)。ICAS は脂肪肝群で有意に高率であった (25.0% vs 5.8% 、 $p=0.0166$)。性別、BMI、MLL、ICAS を独立変数としたロジスティック解析では、脂肪肝を予測しうる因子は ICAS (OR 5.92、95 %CI 1.14-30.9、

$p=0.0348$)、BMI (OR 1.24、95%CI 1.03-1.51、 $p=0.0255$)、MLL (OR 0.272、95%CI 0.0743-0.999、 $p=0.0499$) であった。ICAS 群と非 ICAS 群での二群間比較では、ICAS 群で喫煙率、年齢、高血圧、脂肪肝が有意に多く、ロジスティック解析の結果では、ICAS を予測する因子は年齢 (OR 1.24、95 %CI 1.06-1.15、 $p=0.00815$) および脂肪肝 (OR 23.4、95%CI 2.22-248、 $p=0.00876$) であった。一方 MLL 群、非 MLL 群での比較では、MLL 群で有意に年齢、喫煙率、高血圧が多く、脂肪肝が少なかった。ロジスティック解析では MLL の有意な予測因子は年齢 (OR 1.09、95%CI 1.01-1.18、 $p=0.0294$) および非脂肪肝 (OR 0.265、95%CI 0.0758-0.923、 $p=0.00946$) であった。

【考察】

本研究は、脂肪肝と頸動脈病変、ICAS および穿通枝領域の虚血性変化の関連を検討し、脂肪肝は ICAS と関連があることを示した。NAFLD は冠動脈の動脈硬化性変化を増悪させ、糖尿病発症の単独リスクであると言われている。しかし、NAFLD の脳卒中や頭蓋内動脈狭窄への影響については明確になっておらず、ICAS という脳梗塞の高リスクと関係を有することを示したのは臨床上重要であると考えられる。

NAFLD は IMT 肥厚、PS の増加に関与すると報告がなされており、脂肪肝における頸動脈のアテローム性変化へという点を支持する結果が得られている。さらに健康診断患者を対象とした報告では、NAFLD を有する群で脳卒中を含む心血管イベントの発症率が高いとされており、筆者らの検討結果をふまえると ICAS に NAFLD が関与し、その結果心血管イベント発症率が増加する可能性が示唆される。

一方、本研究では MLL は非脂肪肝群に多い結果であったが、日本人を対象とした報告においても同様の結果が示されており、これを支持するものであった。

本研究では肝生検を施行しておらず、脂肪肝群の中に単純性脂肪肝と NASH が混在している可能性がある。NASH は単純性脂肪肝より動脈硬化、血管障害の危険因子であると報告がなされているため、脂肪肝群に NASH が含まれた結果、ICAS との関連が得られた可能性は否定できない。さらに背景因子は自己申告をもとにしており、アルコール性肝障害の存在を除外しきれない可能性もある。

本研究の限界点として、これらの要因に加え、症例数の問題がある。今後更なる症例の蓄積により、ICAS ならびに MLL と脂肪肝の関連がより明らかになると考えられる。

【結論】

本研究により脂肪肝の存在は ICAS の危険因子となる可能性が示唆された。