

原 著

超音波診断による脂肪肝多数例の検討

東京女子医科大学 成人医学センター（所長：渋谷 実教授）

クリハラ	タクシ	ヨコヤマ	イズミ	ムラオ	ナミ	ヤマガタ	ヒデハル
栗原	毅・横山		泉・村尾		奈美・山縣		英晴
アキモト	マ ス ミ	イシカワ	マサエ	タカダ	モトコ	ミワ	ヨウコ
秋本真寿美	・石川		雅枝・高田	茂登子	・三輪		洋子
アカガミ	アキラ	カツ	ケンイチ	ヤマウチ	ダイゾウ	マエダ	アツシ
赤上	晃・勝		健一・山内	大三	・前田		淳
シゲモト	ムツオ	ヤマシタ	カツコ	シブヤ	ミノル		
重本	六男・山下		克子・渋谷		実		

(受付 平成2年1月17日)

Fatty Liver Case Studies by Ultrasonic Diagnosis

**Takeshi KURIHARA, Izumi YOKOYAMA, Nami MURAO, Hideharu YAMAGATA,
Masumi AKIMOTO, Masae ISHIKAWA, Motoko TAKADA, Yoko MIWA,
Akira AKAGAMI, Ken-ichi KATSU, Daizo YAMAUCHI, Atsushi MAEDA,
Mutsuo SHIGEMOTO, Katsuko YAMASHITA and Minoru SHIBUYA**

Institute of Geriatrics, Tokyo Women's Medical College

In recent years there has been increased occurrence of cases diagnosed as fatty liver during physical checkups. However, there is insufficient existing information concerning the actual status of fatty liver and its morbid state. At this time, we investigated the various aspects of the cases, which were echographically diagnosed as fatty liver during a physical checkup. From the 3,652 cases examined, 757 cases (20.7%) were diagnosed as fatty liver. When they were classified according to major causes, the alcoholic type was found to occur 23.3% of the time, the pyknic type was found to occur 22.5%, and the diabetic type was found to occur 9.5%. Although these two have long been recognized as major causes, 45.0% of all cases were attributable to different causes, and hypocholesterolemia (HDL-cholesterol) seemed to be a characteristic of those cases. It also seems likely that a disorder of the lipoprotein metabolism also plays a role in the development of hypocholesterolemia.

In the pyknic type cases, a nutritional imbalance rather than the amount of total caloric intake seemed to be the main cause.

緒 言

肝臓に中性脂肪が著しく貯蔵した状態を脂肪肝といい、従来、その診断に際しては肝生検による組織学的診断に頼らざるを得なかった。しかしながら近年、画像診断法の進歩により、本疾患を画像診断のみで診断することが可能となったことより、各種検診にて主に超音波検査を中心に脂肪肝と診断される機会が増加している。その反面、実態および病態に関し不明な点が未だに多いのが現状と思われる。特に、検診での脂肪肝の詳細な検

討はなされていない。

以上の理由から、今回、成人病定期検診での超音波検査にて診断された脂肪肝を種々の側面より検討を加えた。その際、超音波診断上の問題点¹⁾²⁾を常に考え合わせておく必要がある。しかし、肝生検施行例に限定しての検索のみでは我が国における脂肪肝の全容はいつまでも明らかにはならない。それ故、超音波診断上の問題点は残るものの、定期診断での脂肪肝の検討も意味のあるものと考えられる。

対象および方法

1. 対象

当センターでは、昭和50年4月より半年ごと年2回、成人病予防定期検診を施行してきている。今回の検討の対象者は、昭和63年度受診者、3,652名（男性2,598名、女性1,054名）と、最近5年間継続的に受診し、その間経過観察し得た3,128名（男性2,418名、女性710名）とした。なお、昭和63年度受診者の平均年齢は男性58.7±17.4歳、女性58.2±15.7歳であった。

2. 方法

超音波検査は成人病予防定期検診の一環として、消化器内科医師あるいは超音波検査技師により施行された。使用機種は、横川 RT2600, RT2800とアロカ SSN280の3機種である。超音波による脂肪肝の診断基準として、肝腎コントラスト、肝静脈の不明瞭化、深部減衰等を用いた。なお、脂肪肝の診断には生化学的検査値は加味されていない。

また、統計処理は Student t-test により有意差を検討した。

成 績

1. 脂肪肝の頻度

1988年受診者3,652例中757例、20.7%が超音波上、脂肪肝と診断された。男性は23.0%、女性は15.1%であり、女性に比し男性で有意に高頻度に認められた ($p < 0.005$) (表1)。

さらにこれを35歳以上49歳以下群、50歳以上64歳以下群および65歳以上の高齢者群の3群に分けて検討した(表2)。男性では年代とともにその頻度が低下するのに対し、女性では逆の傾向を示し、65歳以上の高齢者群で最も高頻度となった。また全体では年代とともに減少傾向を呈した。

2. 脂肪肝の成因別頻度

脂肪肝757例の成因別頻度を示した(表3)。成因重複例も認められたが、あくまで主成因のみとし、成因が明確ではない群をその他と表わした。従来、脂肪肝の主成因はアルコールと肥満および糖尿病とされているが、アルコール性23.0%、肥満性22.5%、糖尿病性9.5%であり、45.0%の多症例で成因が不明であった。なお、アルコール性は

表1 脂肪肝の頻度

	対象数	例数	頻度(%)
Male	2,598	598	23.0 [*]
Female	1,054	159	15.1 [*]
Total	3,652	757	20.7

* $p < 0.005$

表2 脂肪肝の年代別頻度(%)

Age	35~	50~	65~
Male	28.4 [*]	24.5 ^{**}	15.2 ^{***}
Female	11.7 [*]	14.6 ^{**}	16.9 ^{***}
Total	24.5	22.3	15.9

* $p < 0.005$, ** $p < 0.01$, ***N.S.

表3 脂肪肝の成因別頻度

	例数	頻度(%)
Alcohol	174	23.0
Obesity	170	22.5
DM	72	9.5
Others	341	45.0
Total	757	100.0

表4 脂肪肝の成因別頻度 一年代別一

Age	35~	50~	65~
Alcohol	43.8	19.6	14.4(%)
Obesity	29.0	25.4	20.9
DM	7.4	12.2	6.3
Others	19.8	42.8	58.4

エタノール換算60g、5年以上の飲酒家、肥満性は我が国の最低死亡率体重に基づいて作成された明治生命標準体重表³⁾で20%以上のいわゆる肥満症を対象としている。

次に、成因別頻度を年代別に分けて検討した(表4)。アルコール性および肥満性は年代とともに減少傾向を呈するのに対し、原因不明群は逆に年代とともにその全体に占める頻度が上昇した。ちなみに高齢者群では、脂肪肝と診断されたうち58.4%がその成因が不明であった。

さらに、この原因の不明な脂肪肝の占める割合を年代別とともに性別に分けて検討を加えた(表5)。男女とも加齢にしたがいその頻度が高くなる傾向にあるが、特に女性では50歳以上から急に頻

表5 原因不明の脂肪肝の占める割合(%)

Age	35~	50~	65~
Male	23.0 [*]	39.2 [*]	53.2 ^{**}
Female	14.8 [*]	46.8 [*]	65.1 ^{**}
Total	19.8	42.8	58.4

*p<0.01, **p<0.005

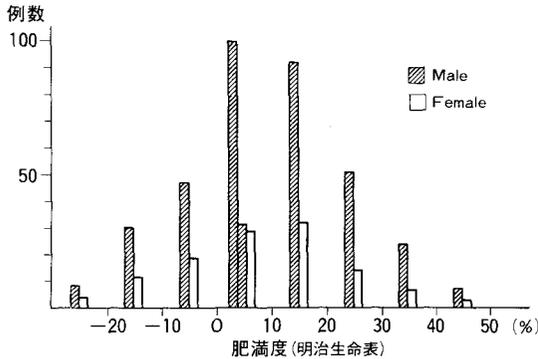


図1 脂肪肝における肥満度の分布 (n=511)
—アルコール性, 糖尿病性以外—

度を増し, 高齢者では65.1%が原因不明脂肪肝とされた。

以上のことをふまえた上で, 主成因の明確なアルコール性および糖尿病性以外の脂肪肝511例における肥満度の分布をグラフに示した(図1)。20%以上の肥満例は20.7%にとどまり, 0%以下例が23.7%に認められた。この事実は, アルコール, 糖尿病, さらに肥満の関与のない脂肪肝が少なからず存在することを示唆した。

3. 脂肪肝における HDL-コレステロール値

全脂肪肝症例における生化学検査で, 総コレステロール, 中性脂肪, β -リポ蛋白, コリンエステラーゼ等は無意な高値は呈さず, 各群間にも有意差は認めなかった。また, transaminase 異常例は全例の50.6%にすぎなかった。その中で唯一, 特徴的であったのは HDL-コレステロール (以下 HDL-C) 低値と思われた。図2に成因別脂肪肝における HDL-C 値を示した。アルコール性では正常値に比し高値を呈するものの, 他の3群は低値であり, 特に原因不明例ではアルコール性に比し有意に低値 (p<0.001) を示し, 原因不明の脂肪肝の生化学的検査上, 最も特徴的所見と考えられ

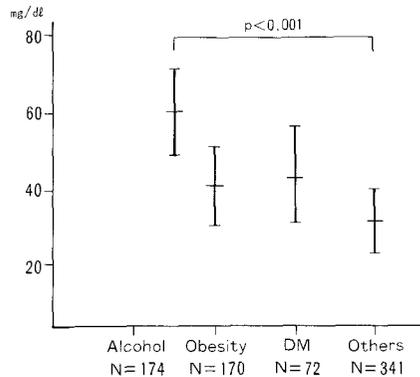


図2 成因別脂肪肝の HDL-cholesterol 値

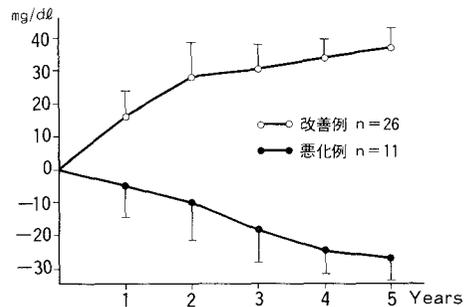


図3 改善例の HDL-cholesterol 値の推移

表6 改善例の食事エネルギー比 (n=26)

	糖質	蛋白質	脂質
前	67±15	12±8	21±12
後	56±13 [*]	18±7 ^{**}	26±11 ^{**}

*p<0.01, **N.S.

た。

次に, 全脂肪肝の超音波上の程度を (+) から (++) まで3段階に分けた。超音波による脂肪肝の診断として右肋間走査より肝腎コントラストを, 右肋間走査にて右肝静脈の不明瞭化を, そして肋骨弓下走査により横隔膜を中心とした深部減衰の3点を基準とした。肝における脂肪沈着が高度になるにつれ, まず, 肝腎コントラストが出現, 次に肝静脈不明瞭化が認められ, さらに高度となると深部減衰により横隔膜も描出不可能となる。そこで肝腎コントラストを最低条件とし, (+) は肝静脈内腔にエコースポットを認めるも不明瞭であるが肝静脈辺縁の同定は可能な軽度脂肪肝例,

(++)は肝静脈辺縁の同定は不可能ではあるが横隔膜エコーは観察可能な中等度脂肪肝例、(+++)は肝静脈辺縁の同定は不可能かつ横隔膜エコーも観察不可能な高度脂肪肝例とした。そして5年間の経時的変化を観察し2段階以上の変化を改善例、あるいは悪化例とし、これらのHDL-C値に注目し、その推移を追った(図3)。改善例26例の平均ではHDL-C値は速やかに上昇するのに対し、悪化例11例では低下傾向を示した。

4. 脂肪肝改善例の食事エネルギー比の変化

脂肪肝著明改善例26例の栄養摂取状況を食事エネルギー比で検討した(表6)。改善後では摂取総カロリー中の糖質の占める割合が有意に低下($p < 0.01$)していた。なお、この改善例26例中、高齢者は2例にすぎなかった。

考 察

近年、我が国においては生活水準の向上とともに栄養過剰状態に陥り、それにアルコール消費量の増加も加わり脂肪肝も今後さらに増えることが予想される。しかし、今日でもその定義につき一定の見解が成されていないのが現状である。たとえば、Jaque⁹⁾は光顕観察により肝生検組織中の10%以上の脂肪沈着を、奥平ら⁵⁾は30%以上を、Kalk⁶⁾は50%以上を脂肪肝診断の基準としている。現在、我が国では、奥平らの30%以上に準ずる傾向にはあるが、明確な診断基準は定められていない。にも拘らず、その診断は肝生検によらなければならないという風潮が未だにあり、そのために超音波、CT、MRI等の画像診断における脂肪肝の統一した診断基準作成が遅れている感も否めない。しかし、軽度の肝障害患者全例に肝生検を行うことは困難であり、ましてや種々の検診にて施行できるはずもなく、検診での脂肪肝の拾い上げには超音波検査が有用と思われる。なぜなら脂肪肝は症状が現われないことも多く、生化学的上の肝機能正常例も認められ、唯一、超音波検査のみ異常を呈する例が多数見受けられ、我が国の脂肪肝の実態を知るには検診での超音波検査しか方法はないと考えられるからである。これを逆の見地から見ると、この生化学的には正常で超音波のみで脂肪肝と考えられる所見に遭遇した時、これ

をどう扱うか議論のある所である。今回の我々の検討では生化学的検査を考慮せず、超音波診断のみで判断をした。

脂肪肝の超音波像は、1976年、Taylorら⁷⁾により肝実質の“high-level-echos”として記載、1979年、Josephら⁸⁾が組織学的に30%以上の脂肪沈着を認めた場合、肝実質のエコーレベルが上昇し、これを“bright liver”と呼んだ。それ以来、一定量以上の脂肪沈着があれば超音波検査のみで脂肪肝の診断が可能とされている。しかし、超音波での診断には問題点も多い。すなわち、1. 客観性に乏しく定量性がない、2. 肝線維化でも肝実質エコーレベルは変化する、3. 装置そのもの、また装置の設定条件や被検者の皮下脂肪の厚さにも左右される等である。このため、まず各施設での診断基準を作成することが急務と思われた。

さて、各施設での入院患者を対象とした肝生検中の脂肪肝の占める割合は5~7%⁹⁾¹⁰⁾とされる。今回の検討は母集団が異なるため、全く違った結果が予想されたが、事実20.7%の多症例が脂肪肝と診断された。また、男性では加齢とともに減少するのに対し、女性では増加する逆の傾向を呈し、両性間の脂肪肝の成立に異種の因子が絡んでいることを伺わせた。この成立因子を探る時、複数の原因が互いに競合していることもあり特定できない例も多い。今回は、主成分と思われるものに絞り混乱を防いだ。ここで注目すべき点は、病因が不詳と言わざるを得ない症例が45.0%と非常に多症例に認められたことである。特に高齢者になる程、その割合が高率になった。この理由として、勿論、アルコール性、肥満性脂肪肝が加齢とともに減少していることにより、相対的に高齢者では高率になる訳であるが、その他女性ホルモンの関与も考えられた。すなわち、エストロゲンには脂肪肝に対し抗脂肪化作用があり¹¹⁾、そのため、閉経期以降の女性での脂肪肝増加は説明が可能である。しかし、女性ホルモン以外の要因もあると思われた。脂肪肝の進展には循環障害が強く関与しているとされ⁵⁾、さらに最近、肝内微少循環系の血流低下が脂肪肝の大きな要因とする考えもある¹¹⁾。今回の検討で、特に原因不明脂肪肝例に

HDL-C 低値という現象が何らかの形で関係していることが推測された。この HDL-C は、冠状動脈疾患との間に負の相関を示し抗動脈硬化因子として注目されている。以上のことを考え合わせると、この HDL-C をも含めたリポ蛋白代謝障害が、特に類洞血行動態の低下を何らかの機序で惹起している可能性も考えられた。しかし、脂肪肝の発現には肝臓を中心とした脂質代謝の異常が複雑に絡み合っており、取り分け肝臓は脂質代謝の中核的な役割を演じており、その働きとして、脂肪の摂取および酸化、脂肪酸の代謝、コレステロールの合成、リン脂質の合成、リポ蛋白の合成および分泌などがある。ここのどの部分の異常が、脂肪肝発生の主たる要因かは今後の検討課題である。

次に、脂肪肝改善例の食事エネルギー比の変化を検討したが、改善例では糖質の摂取減少が有意に認められた。このことは、脂質より糖質の摂取過多が脂肪肝の一因となりうることを示唆している。付け加えれば糖質中でも果糖、蔗糖の割合が多い程、その傾向が強かった。また、この改善例 26 例中、高齢者は 2 例にすぎなかった。換言すれば、この原因不明脂肪肝発症に高齢者ではリポ蛋白代謝障害や女性ホルモンの関与が、非高齢者では栄養学的アンバランス等が関係していると思われる。

最後に、一般に脂肪肝から肝硬変への移行は稀とされるが、高度で長期に及ぶ場合には肝硬変へ進展すると考えられている^{12)~14)}。また最近、短期間に肝硬変へ移行した報告¹⁵⁾もあり、その病態を十分に考え合わせた治療が必要となろう。

結 語

成人病定期検診における脂肪肝の診断上の問題点と実態を述べ、その成因につき検討を加えた。

1. 成人病定期検診受診者中、20.7%の多症例が超音波上脂肪肝と診断されたことから肝生検未施行例での脂肪肝の診断基準の作成が急務と思われた。

2. 脂肪肝の主成因はアルコールと肥満とされているが、これらの関与のない脂肪肝が全体の

45.0%にも認められ、特に高齢者ではその傾向が強かった。

3. この原因不明脂肪肝発症に、リポ蛋白代謝障害、栄養学的アンバランス、女性ホルモン等が係わっていることが推測された。

文 献

- 1) 齊藤修一, 長嶺竹明, 高木 均ほか: 脂肪肝の診断—超音波所見, CT 所見と組織所見との対比—. 日消病会誌 85: 2658-2665, 1988
- 2) 西村庸夫, 太田康幸: 特集“脂肪肝をめぐる諸問題”画像診断所見. 肝胆脾 16: 969-976, 1988
- 3) 塚本 宏: 保険医学からみた体格の諸問題. 日保医学会誌 83: 36-64, 1985
- 4) Jaque WE: The incidence of portal cirrhosis and diabetes mellitus. N Engl J Med 249: 442-445, 1953
- 5) 奥平雅彦, 佐々木憲一, 中 英男ほか: 脂肪肝と肝硬変との関係. 最新医学 33: 512-517, 1978
- 6) Kalk H: über die Fettleber. Münch med Wschr 107: 1141-1147, 1965
- 7) Taylor KJW, Carpenter DA, Hill CR et al: Gray scale ultrasound imaging; The anatomy and pathology of the liver. Radiology 119: 415, 1976
- 8) Joseph AEA, Dewburg KC, McGuire PG: Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the “bright liver”). Br J Radiol 52: 184-188, 1979
- 9) Leevy CM: Fatty liver of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. Medicine 41: 249-276, 1962
- 10) 上野幸久, 佐藤源三郎, 芳賀 稔ほか: 病態生理からみた治療—脂肪肝. 診断と治療 60: 1521-1526, 1972
- 11) 石井公道, 菊部ひとみ, 新井重紀ほか: ラットにおけるコリン欠乏食脂肪肝の経過とエストロゲン剤による抑制並びに修復効果. 肝臓 9: 664-669, 1987
- 12) 奥平雅彦: 脂肪肝及び脂肪性肝硬変の病理. 臨床病理 8: 15-25, 1960
- 13) Waes VL, Lieber CS: Early perivenular sclerosis in alcoholic fatty liver. Anindex of progressive liver injury. Gastroenterology 73: 646-654, 1977
- 14) Nakano M, Worner TM, Lieber CS: Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury ultrastructure and histologic progression. Gastroenterology 83: 777-785, 1982
- 15) 小松真史, 後藤充男, 八木沢仁ほか: アルコール性脂肪肝から短期間に肝硬変に進展した 1 女性例. 日消病会誌 86: 2240-2245, 1989