

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 消化器内科学教育研究分野 氏名 舘田 哲幸
(論文題目) Evaluation of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease using FibroScan, diet, and microbiota: A large cross-sectional study (代謝異常関連脂肪性肝疾患の評価: FibroScan、食事、腸内細菌叢を用いた大規模横断研究)	
(内容の要旨:) 【緒言】 非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) はその罹患率の高さから全世界で問題になっている慢性肝疾患の 1 つである。NAFLD は、肥満や糖尿病などの代謝異常がその病態に大きく関連するが、NAFLD 診断基準には代謝異常の評価が含まれていない。このような現状の中で 2020 年に脂肪肝の新たな評価基準である代謝異常関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MAFLD) が提唱された。MAFLD は代謝異常が診断基準に含まれ、飲酒量と独立しているという特徴を有し、他の肝疾患との併記できるという利点がある。しかし新規評価基準である MAFLD の有病率や臨床的特性は現段階では不明であり、その有用性の評価も不足している。 本研究では MAFLD の特徴を明らかにするために、健常者と MAFLD および NAFLD の罹患者との間で、肥満や代謝障害の程度、線維化の最新の評価である FibroScan-aspartate aminotransferase (FAST) score、食生活、腸内細菌叢などについて比較を行った。 【対象・方法】 2018 年の岩木健康増進プロジェクト健診への参加者 1056 例の中で、解析が可能だった 950 例を対象とした。非侵襲的に脂肪肝の程度 (controlled attenuation parameter; CAP) と肝硬度を測定できる Transient elastography (FibroScan®) を用いて評価し、CAP \geq 248 dB/m を脂肪肝と定義した。診断基準に従い MAFLD は脂肪肝症例のうち①肥満 (アジア人では BMI 23 kg/m^2 以上)、②代謝障害 (腹囲、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール、血糖、HOMA-IR、CRP) から 2 項目以上が該当、③2 型糖尿病、のいずれかを満たすものと定義した。NAFLD は脂肪肝症例のうち過度な飲酒 (男性 30g/日、女性 20g/日以上)、ウイルス性肝炎が疑われるもの (HBs 抗原もしくは HCV 抗体が陽性)、脂肪変性を来しうる薬剤の内服 (ステロイド、アミオダロン、メトトレキサート、タモキシフェンなど) を除外したものと定義した。血液検査データと FibroScan のデータから肝線維化の指標である FAST score を算出し、FAST score > 0.35 を肝線維化症例と定義した。また、FAST score 高値に関わるリスク因子をロジスティック回帰分析で検討した。簡易型自己記式食事歴法質問票 (brief-type self-administered diet history questionnaire; BDHQ) の結果に基づいて栄養素摂取量・食品摂取量を算出し、MAFLD の栄養学的特徴について検討した。糞便サンプルから得られたデータを用いて腸内細菌叢の解析を LEfSe にて行った。 【結果・考察】 脂肪肝の診断となったのは 950 例中の 310 例 (32.6%、男性 51%、年齢 55 ± 15 歳) で、脂肪肝の中で MAFLD は 273 例 (88.1%、男性 53%、 55 ± 14 歳)、NAFLD は 234 例 (75.5%、男性 42%、 55 ± 15 歳) であった。肝線維化は全体のうちの 36 例に認め、その中で MAFLD は 29 例 (80.6%)、NAFLD は 23 例 (63.9%) だった。この結果は過去の報告と同様で、健診において MAFLD が NAFLD よりも高い有病率を示し、また MAFLD の方が肝線維化を高率でとらえるこ	

とができた。MAFLD の診断基準である肥満・代謝障害・糖尿病に関連する 8 項目 (BMI、HbA1c、腹囲、血圧、中性脂肪、HDL コレステロール、CRP、HOMA-IR) と FAST score は、すべてに有意な相関を認めた。この MAFLD の組み入れ診断基準に関わる全項目と FAST score との関連より、MAFLD 診断基準は積極的に肝線維化ハイリスク症例を拾い上げることができると考えられた。

MAFLD の診断の大項目 (肥満/代謝障害/糖尿病) を満たす項目数で分類すると、1 項目/2 項目/3 項目を満たすものは、それぞれ 77 例 (28.2%) / 167 例 (61.2%) / 29 例 (10.6%) であり、肝線維化は 2 例/23 例/4 例に認めた。MAFLD における肝線維化症例のうち、多くが肥満 + 代謝障害の組み合わせを有していた (29 例中 26 例)。また、肝線維化における多変量解析では独立因子として肥満 (OR 7.24、95%CI 2.43-21.6、 p 値 < 0.05) と代謝障害 (OR 3.19、95%CI 1.06-9.59、 p 値 < 0.05) が抽出された。過去の報告でも肥満やメタボリックシンドロームが肝線維化に関わることが示されており、肥満と代謝障害を診断基準に含む点からも、一般住民健診において MAFLD はより肝線維化症例を拾い上げるのに優れていると考えられた。

BDHQ を用いた栄養摂取量の解析では、MAFLD 罹患者は正常群と比較して総エネルギー、食塩、たんぱく質、食物繊維の摂取量が有意に多かった。エネルギー過剰摂取や食塩の過剰摂取は BMI の増加や耐糖能異常、血圧の上昇などに関連し、脂肪肝のリスクを高めるという報告がある。MAFLD の診断基準には BMI、耐糖能異常、血圧などが含まれており、総エネルギー摂取量と食塩摂取量が多いことは、MAFLD リスクの上昇に関連すると考えられた。

MAFLD 罹患者と正常群とを比較した LEfSe での腸内細菌叢の解析では、MAFLD 罹患者では *Blautia* 属の相対量が有意に低い結果となった。過去の報告では *Blautia* 属は酢酸と酪酸を生成し、G タンパク質共役受容体を制御することで肥満の軽減につながることを示されている。*Blautia* 属の相対量は脂肪蓄積や BMI に関連し、MAFLD の病態に関わっている可能性がある。

【結論】

一般住民健診において MAFLD の方が NAFLD より肝線維化を高率でとらえることができた。また、肝線維化には肥満と代謝障害が強く関連していた。MAFLD 罹患者では健常者と比較して総エネルギー摂取量や塩分摂取量などが多く、腸内細菌叢の検討では *Blautia* 属が相対的に減少していた。