

令和5年度厚生労働省科学研究費補助金
循環器疾患等生活習慣病対策政策研究事業

「循環器疾患及び糖尿病、COPD等の生活習慣病の個人リスク及び集団リスクの
評価ツールの開発と応用のための研究(23FA1006)」2023年度分担研究報告書

代謝疾患関連脂肪性肝疾患(MAFLD)と肝線維化：
放射線影響研究所成人健康調査コホート

研究分担者 立川 佳美 所属 放射線影響研究所臨床研究部 副部長
研究協力者 山田美智子 所属 放射線影響研究所臨床研究部 主任研究員

研究要旨

脂肪肝は健診受診者で比較的多くみられる疾患である。近年、飲酒量により規定されない新概念として、代謝疾患関連脂肪性肝疾患(MAFLD)が提唱されている。MAFLDでは、脂肪肝に加えて過体重・肥満や代謝異常、2型糖尿病のいずれかが存在する場合に診断され、病期進展のリスクが高いハイリスク脂肪肝患者の同定に有用と考えられている。今年度の個別研究として高齢者におけるMAFLDの頻度と肝線維化との関連について記述的検討を行った。対象は2008年から2012年までの期間に放射線影響研究所で行っている健診調査(成人健康調査)を受けた80歳未満の広島参加者1,781名(男性784名、女性997名、平均年齢69.2歳)である。脂肪肝は腹部超音波検査の情報により診断した。1,781名中552名(31.0%)に腹部超音波検査に基づく脂肪肝がみられ、その内531名(脂肪肝の96.2%、全体の29.8%)がMAFLDと診断された。肥満・代謝異常・糖尿病のない脂肪肝群は対象者数が少ないため除き、1)脂肪肝、糖尿病含む代謝異常の両方ともない群(Group 1:344名)、2)脂肪肝のない肥満・糖尿病・代謝異常群(Group 2:885名)、3)MAFLD群(Group 3:531名)の3群について肝線維化との関連について記述的検討をおこなった。脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常や糖尿病を有する群では肝線維化指標であるヒアルロン酸やIV型コラーゲンの高値群、フィブロスキャンによる有意な線維化(肝弾性値 >7.0 KPa)を有する割合が多かった。また、MAFLD群のうち、76.5%は従来使用されてきたNAFLDと診断され、23.5%は中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在により、NAFLDの基準には当てはまらない集団であった。後者の集団では男性の頻度が高く、AST優位の肝障害、FIB-4 indexの上昇が認められた。

A. 研究目的

放射線影響研究所では、広島・長崎の原爆被爆者とその対照から成る約2万人の集団を設定して、1958年から2年に1回の健診を通じて成人健康調査と呼ばれる追跡調査を行っている。成人健康調査では、各健診時に既往歴、身体計測、検査結果、服薬情報等の情報が取得され、60年以上にわたり蓄積された膨大な臨床・疫学情報はデータベースに保管され、厳重に管理されている。また、研究目的に応じた特別臨床調査（認知機能調査や肝線維化に対する調査）も実施している。現在の成人健康調査受診者の年齢は75歳以上で、高齢化の影響により、受診者数は徐々に減少している。

個別研究として、令和5年度は高齢者における代謝疾患関連脂肪性肝疾患

(metabolic associated fatty liver disease [MAFLD]) の頻度と肝線維化との関連について記述的検討を行った。

脂肪肝は健診受診者で比較的多くみられる疾患である。脂肪肝は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) とアルコール性脂肪性肝疾患 (AFL) に分けられ、NAFLDは食生活の変化や運動量の減少に伴う肥満の増加を背景に増加しており、公衆衛生上の問題となっている。

NAFLDには病態の進展が緩徐であるものと進行性で肝硬変や肝がんのリスクが高いものの2つの病態が存在することが知られている。脂肪肝患者では肥満や糖尿病などの代謝異常を合併することが多く、これらの代謝異常は肝臓の

線維化の進展に深く関わることで報告されている。我々の行った先行研究においても非糖尿病群と比較し、糖尿病群では、有意な線維化（フィブロスキャンで測定した肝弾性値 $>7.0\text{Kpa}$ を有意な線維化と定義）を有する割合が多かった。近年、飲酒量により規定されない新概念として、MAFLDが提唱されている¹。MAFLDでは、脂肪肝に加えて過体重・肥満や代謝異常、2型糖尿病のいずれかが存在する場合に診断され、病期進展のリスクが高いハイリスク脂肪肝患者の同定に有用と考えられている。

高齢者では、代謝異常や糖尿病を有する頻度の高いが、高齢者集団においてMAFLDの頻度や特徴などを調べた研究は少ない。本研究の目的は、健診時年齢63歳以上の高齢者集団においてMAFLDの頻度や肝線維化、NAFLDとの関連などについて検討することである。

B. 研究対象と方法

2008年から2012年までの期間に広島市の成人健康調査に参加し、健診時年齢が80歳未満、肥満度指数 (BMI) や飲酒量などの情報を有していた1,781名（男性784名、女性997名）について検討した。脂肪肝は腹部超音波検査の情報により診断した。高齢集団のため約3割は非空腹時であったため、MAFLDの診断基準は一部改定した。脂肪肝の存在かつ、1) BMI 23 kg/m^2 以上、2) BMI 23 kg/m^2 未満かつ、代謝異常の存在、3) 2型糖尿病のいずれかを合併する場合にMAFLDと診断した。代謝異常の診断は、a) 腹囲：男性 $\geq 90\text{cm}$ 、女性 $\geq 80\text{cm}$ 、b) 血圧： $\geq 130/85\text{mmHg}$ あるいは治療中、c) 中性

脂肪：空腹時 $\geq 150\text{mg/dL}$ 、非空腹時 $\geq 175\text{mg/dL}$ 、d) HDL コレステロール：男性 $< 40\text{mg/dL}$ 、女性 $< 50\text{mg/dL}$ 、e) 血糖：空腹時 $110\text{--}126\text{mg/dL}$ 、非空腹時 $140\text{--}199\text{mg/dL}$ 、HbA1c $5.7\text{--}6.4\%$ 、f) 高感度 CRP： $\geq 2\text{mg/dL}$ の 6 項目のうち 2 つ以上を認める場合とした。糖尿病の診断は、空腹時血糖 $\geq 126\text{ mg/dL}$ 、非空腹時血糖値 $\geq 200\text{ mg/dL}$ 、医師による糖尿病の診断、糖尿病の治療中のいずれかを有する場合とした。肝線維化評価は、ヒアルロン酸、IV型コラーゲンの測定に加え、下記の式により Fibrosis-4 index (FIB-4 index) を算出した。

FIB-4 index

$$= \frac{\text{AST (U/L)} \times \text{年齢 (years)}}{\text{血小板数 (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

上記線維化マーカーに加え、フィブロスキャンを用いて肝弾性値測定を行い、肝弾性値を求めて有意な線維化を判定した。

(倫理面での配慮)

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）」に準拠して行われ、放射線影響研究所の倫理委員会の承認を得ている。研究者は対象者の個人情報漏洩を防ぐための細心の注意を払い、その管理に責任を負っている。

C. 研究結果

健診時の平均年齢は 69.2 歳 (63–79 歳) であった。1,781 名中 552 名 (31.0%) に腹部超音波検査に基づく脂肪肝がみられ、その大部分の 531 名 (脂肪肝の 96.2%、全体の 29.8%) が MAFLD

と診断された (図 1)。脂肪肝のない群でも約 72%に過体重・肥満型あるいは代謝異常、糖尿病がみられた。肥満・代謝異常・糖尿病のない脂肪肝群を対象者数が少ないため除き、1) 脂肪肝、糖尿病含む代謝異常の両方ともない群 (Group 1: 344 名)、2) 脂肪肝のない肥満・糖尿病・代謝異常群 (Group 2: 885 名)、3) MAFLD 群 (Group 3: 531 名) の 3 群について肝線維化との関連について記述的検討をおこなった。Group 1 と比較し、Group 2、3 では男性の頻度が高く、BMI、肝機能検査、CRP が高値であった。また、AST/ALT 比やアディポネクチン値は Group 1 より低値であった (表 1)。肝線維化マーカーのヒアルロン酸、IV型コラーゲンが高い群の割合は代謝異常のある Group 2、3 群で高い傾向がみられた (表 2)。FIB-4index 高値 (> 2.67) には明らかな傾向はなかった。1,781 名中フィブロスキャンによる肝弾性値測定が可能であった 1,294 名 (男性 611 名、女性 683 名) について有意な肝線維化 (肝弾性値 $> 7.0\text{kPa}$) を有する頻度を検討した結果、Group 3 の MAFLD 群では有意な肝線維化を有する頻度が明らかに高かった。

続いて、従来使用されてきた NAFLD との関連を検討した。Group 3 の MAFLD 群 531 名のうち、406 名 (76.5%) は NAFLD と診断されるが (以下 MAFLD(+)NAFLD (+) 群)、125 名 (23.5%) は中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在により、NAFLD の基準には当てはまらない集団 (MAFLD(+)NAFLD(-) 群) であった。MAFLD 群において、NAFLD の有無による

集団の違いについて記述的検討の結果、MAFLD(+)NAFLD(+)群と比較し、MAFLD(+)NAFLD(-)群では男性の頻度が高く

(76.0%)、AST 優位の肝障害、FIB-4 index の上昇が認められた。また、IV型コラーゲン高値、フィブロスキャンによる有意な肝線維化の割合は高い傾向であった (MAFLD(+)NAFLD(+) vs MAFLD(+)NAFLD(-): IV型コラーゲン高値 33.3% vs 44.7%、有意な肝線維化 10.7% vs 15.6%)。ヒアルロン酸高値の割合は両群で違いはなかった。

D. 考察

本研究では、脂肪肝の有無にかかわらず、肥満、代謝異常、糖尿病のいずれかを認めた場合、ヒアルロン酸やIV型コラーゲン高値、フィブロスキャンによる有意な肝線維化の割合が高く、肝線維化のリスクが高いことが示唆された。FIB-4 index は非侵襲的に線維化の進行程度を評価するためのスコアではあるが、一般集団における一次スクリーニングには有用でない可能性が示されている²。本検討でも FIB-4 index は Group 2、3 群で低く、AST と ALT の割合が Group 2、3 群で Group 1 と比較し、低値であることが影響したと考えられる。一方、中等度以上の飲酒歴、慢性肝疾患の存在する MAFLD(+)NAFLD(-)群では AST 優位の分布 (AST/ALT 比の中央値[第1四分位, 第3四分位]=1.1 [0.9-1.4]) のため、FIB-4 index >2.67%を有する割合は 20.8%と高値であった。MAFLD(+)NAFLD(-)群では男性の頻度が約 7 割と高かったため、男女別に検討したが、結果は変わらなかった。MAFLD(+)NAFLD(+)群と MAFLD(+)

NAFLD(-)群でヒアルロン酸高値に違いがなかった原因として、ヒアルロン酸値には男女差が存在している可能性が考えられたが、男女別の検討でも結果は変わらなかった。

E. 結論

高齢集団で脂肪肝のある場合は、大半が MAFLD の存在の可能性を考慮する必要がある。また、脂肪肝の有無にかかわらず、代謝異常や糖尿病を有しているひとでは、定期的な腹部超音波検査などによるフォロー、必要に応じて線維化マーカーやフィブロスキャンなどによる評価が必要と考える。

参考文献

1. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-209.
2. Sugiyama A, Kurisu A, E B, et al. Distribution of FIB-4 index in the general population: analysis of 75,666 residents who underwent health checkups. *BMC Gastroenterol.* 2022;22(1):241.

F: 健康危機情報

なし

G: 研究発表

研究発表

1. 論文発表

- (1) Kitamura H, Ishihara K, Kato N, Misumi M, Hida A, Yamada M. Neurocognitive Function in Aged Survivors Exposed to Atomic Bomb Radiation In Utero: The Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Radiat Res.* 2023;200(5):503-507.
- (2) Utada M, Brenner AV, Preston DL, et al. The Effect of Prostate-Specific Antigen (PSA) Test on Radiation Risk Estimate for Prostate Cancer Incidence among Atomic-Bomb Survivors. *Radiat Res.* 2023;200(1):96-101.
2. 学会発表
- (1) Diabetes incidence and risk factors in a Japanese cohort. Tatsukawa Y, Yamada M, Ohishi W, Hida A, Sposto R. International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress 2023 and 15th Scientific Meeting of Asian Association for the Study of Diabetes July 21-23, 2023, Kyoto, Japan
- (2) The effect of prostate-specific antigen (PSA) test on radiation-associated risk estimate for prostate cancer incidence among atomic-bomb survivors. Utada M, Brenner AV, Preston DL, Yamada M, Grant EJ, Sugiyama H, Sakata R, Cahoon EK, Ozasa K, Mabuchi K.
- 17th International Congress of Radiation Research August 27-30, 2023 Montreal, Canada
- H: 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

図 1. 対象者の分布

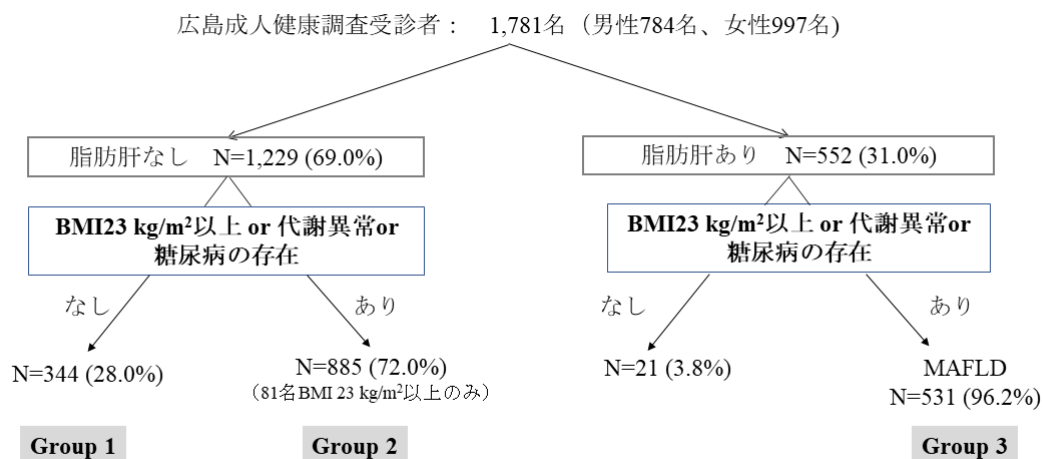


表 1. 対象者の特徴

	Group 1	Group 2	Group 3 (MAFLD)
	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (+)
	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (-)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)
年齢, 歳	68.4 (3.8)	69.6 (4.2)	68.9 (3.7)
男性, %	34.9	43.5	50.3
BMI, kg/m ²	20.1 (1.7)	23.0 (3.0)	25.3 (3.1)
AST, IU/L	24 [21, 28]	23 [20, 28]	25 [21, 30]
ALT, IU/L	18 [14, 22]	18 [15, 24]	24 [19, 33]
γ GTP, IU/L	21 [15, 31]	23 [17, 39]	32 [22, 54]
AST/ALT 比	1.4 [1.2, 1.6]	1.3 [1.0, 1.5]	1.0 [0.9, 1.2]
血小板数, 万/μL	20.6 [17.8, 23.3]	20.1 [17.2, 23.4]	20.6 [17.7, 23.8]
総アディポネクチン, μg/mL	7.5 [5.1, 10.8]	6.4 [4.5, 8.9]	4.3 [3.1, 6.0]
高分子量アディポネクチン, μg/mL	3.5 [1.8, 5.8]	2.7 [1.6, 4.4]	1.6 [0.9, 2.5]
CRP, mg/dL	0.03 [0.02, 0.09]	0.06 [0.03, 0.13]	0.09 [0.05, 0.19]
飲酒あり, %	16.0	18.5	20.2
慢性肝疾患, %	5.8	7.6	4.1

表 2 脂肪肝、肥満・代謝異常・糖尿病の有無と肝線維化マーカー、肝弾性値

	Group 1	Group 2	Group 3 (MAFLD)
	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (-)	脂肪肝 (+)
	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (-)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)	肥満, 代謝異常, 糖尿病 (+)
ヒアルロン酸 >50ng/mL, %	28.1	41.1	39.5
IV型コラーゲン >150ng/mL, %	26.6	35.9	36.0
FIB-4 index 1.3-2.67, %	76.7	73.7	71.8
>2.67, %	14.2	15.3	9.4
有意な線維化 (肝弾性値>7.0KPa)*, %	1.5	4.2	11.9

*フィブロスキャンを用いた肝弾性値測定、1,294 名（男性 611 名、女性 683 名）