

令和元年6月17日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08744

研究課題名(和文) 血管内皮障害・細胞障害に関連する脂肪肝定量化リスク値の検討

研究課題名(英文) Relationship between Control Attenuation Parameter (CAP) and vascular endothelial disorders in health check-up

研究代表者

森川 浩安 (Morikawa, Hiroyasu)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：60457992

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪肝における肝臓内脂肪蓄積量を超音波減衰率(Controlled Attenuation Parameter：CAP、エコセンス社)から類推し、脂肪蓄積量データの有用性を健診受診者を対象として検討を行った。

CAP値はBMI、腹囲、内臓脂肪面積とよく相関し、ALT、中性脂肪、インスリン値とも相関した。当初予測していた、細胞障害や動脈硬化因子との直接的な関連性は見出せなかった。BMI、体重の変動に伴ってCAP値の変動を認めため、今後、経時的な検討が必要であると考えられた。また、超音波減衰率についても検討し、測定技法の違いで差異があることが示され、今後の更なる技術発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

人口の約25%が有するとされている脂肪肝の定量的測定は簡便な超音波技法が適しており、本研究結果から、超音波減衰率は、生活習慣病・肥満に伴う脂肪肝の有用な診断ツールであることが示唆された。脂肪肝加療における最も重要な因子である体重変動においてもCAP値は、その変動値に応じた測定結果を示し、脂肪肝対策に役立つことが考えられた。数値で示されることから、脂肪肝に対する啓発や体重減少を目指した治療意欲にも繋がると思われた。

研究成果の概要(英文)：We estimated the fat accumulation in fatty liver by the rate of ultrasound attenuation (Controlled Attenuation Parameter: CAP, Ecosense.co.), and examined the usefulness of fat accumulation data in participants with health check-up. The CAP correlated well with BMI, abdominal circumference, visceral fat area, and also with ALT, triglyceride, and insulin levels. There was no direct association between CAP and cell damage or arteriosclerosis. The change of CAP value was recognized with the change of BMI and body weight. To investigate the relationship between CAP and arteriosclerosis, it is necessary to study changes over time. Moreover the ultrasonic attenuation rate was dependent on the measurement method.

研究分野：肝臓病学

キーワード：脂肪肝 超音波 超音波減衰 健康診断 肥満 動脈硬化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝臓に脂肪が蓄積すると脂肪肝になる。脂肪肝は、皮下・内臓脂肪につぐ第3の脂肪組織としての「異所性脂肪」の代表であり、各種生活習慣病・心血管イベントに関連すること、また、脂肪性肝炎を生じて肝硬変・肝癌に至ることが判明して問題となっている。その早期診断と予防法の開発にて、健康寿命の延伸への貢献が期待できる。現在利用できる一般の画像検査では「脂肪肝」の有無の判定は可能だが、組織内脂肪量の定量や病期進行度の判定は困難であり、侵襲的な肝生検に頼らざるを得ない。従って、測定データを数値化して定量性のある非侵襲的検査の開発・普及が期待されている。申請者は肝臓の画像定量化評価により、予防も含めたより細かな診断・診療が可能になると考え、肝線維化画像診断研究 (Hepatol Res, 2010. J Gastroenterol, 2011. Oncology, 2013. PLoS One, 2015.) や臓器内脂肪量測定装置の開発 (PCT/JP2011/057395:13/637999(米国)、特願 2014-135343、特願 2014-135344、特願 2014-52595、特願 2014-52620) を行ってきた。これまでの研究知見から、transient elastography (FibroScan, エコセンス社 フランス) のシステム派生である Controlled Attenuation Parameter (CAP) の臨床使用が適当であると考えた。その最大の要因は脂肪肝を診断する技術としては超音波、CT、MRI の技術応用があるが、今回のターゲットとなる検診施設においては短時間かつリアルタイム性を有し、非侵襲が最適であると判断したためである。

脂肪肝は、以前から本邦の検診受診者の3分の1が有すること、アジア人は欧米人に比し肥満による脂肪肝を起こしやすいことが報告されている。本邦においてBMI値が25以上であれば、半数以上が脂肪肝を有するとの報告がある。また、申請者は、食・生活習慣 皮下・内臓脂肪増加 脂肪肝 細胞・血管内皮障害、耐糖能異常 動脈硬化、臓器障害のコンセプトの中の脂肪肝は重要なキーファクターと考えている。現状、脂肪肝は一括りにされており、定量化することによる病態相関の解明のインパクトや社会へのインパクトを測ることは国民の健康管理、創薬・ヘルスケア市場において非常に意義深いテーマと考えた。

2. 研究の目的

脂肪肝は、各種生活習慣病に関連すること、特に心血管イベントのリスクファクターとなることが注目されている。また、肝臓では脂肪肝から慢性肝炎・肝硬変への病態の進展、発癌が危険視されている。未病段階の検診者を対象に脂肪肝の血管内皮障害・細胞障害への関与を検討し、心血管イベント・肝障害リスクファクターとしての脂肪肝の背景像・指標を明らかにする。

3. 研究の方法

対象者

平成27-30年度のMedCity21検診受診者で、バイオバンク同意者を対象とした。

参加者適格基準

- バイオバンク、本研究計画同意取得者
- 20歳以上65歳未満(女性は閉経後とする)
- FibroScan (CAP)検査施行が可能であること
- ウイルス性肝炎(既往含む)を有しないこと

検査・検討項目

超音波検査

FibroScan502(エコセンス社)測定のControlled Attenuation Parameter (CAP)とARIETTA E70(日立)測定のAttenuation (ATT)、エラストグラフィー CAP, ATT:超音波減衰値を表す

頸動脈エコー

身体所見 身長、体重、body mass index(BMI)

血液検査 空腹時血糖, HbA1c, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), 総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、血小板、総コレステロール high-density lipoprotein (HDL) コレステロール, low-density lipoprotein (LDL) コレステロール, 中性脂肪, 尿酸, c-related protein(CRP) d-ROM.

d-ROM: 活性酸素・フリーラジカルが、体を構成する脂質・タンパク質・アミノ酸・核酸などを酸化させた際に生じる代謝産物であるヒドロペルオキシド(ROOH)をはじめとしたトータルの過酸化物を捉える。

4. 研究成果

(1) CAP 分布

上記該当項目を満たす受診者924名(平均年齢 55 ± 12 才、男/女550/374名、BMI (kg/m²) 22.5 ± 2.9)を検討した。CAP値の分布は図1であった。脂肪沈着グレード1以上相当とされる(脂肪肝と推定される)240 dB/m以上の受診者は40%以上であった。

(2) CAP値と健診受診項目との相関(n=924、平均年齢 55 ± 12 才、男/女550/374名、BMI 22.5 ± 2.9)

相関値(r)単変量、多変量解析結果を表1に示す。BMI, 腹囲, 内臓脂肪面積, インスリン値に

高い相関関係を認めた。多変量ではBMI, 腹囲, ALT, 中性脂肪が抽出された。

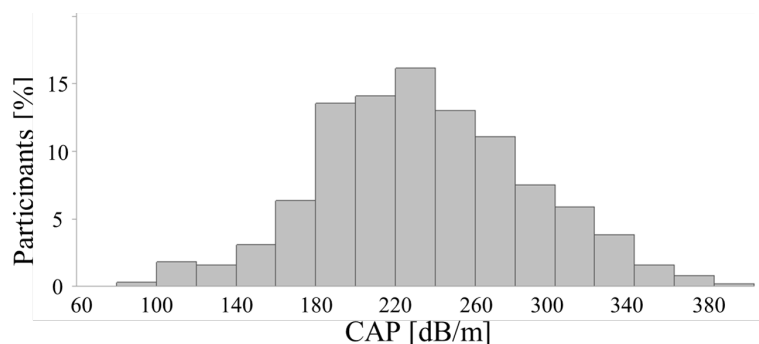


図1. CAP値の分布

表1. CAP値と各種検査項目との関連

| Parameter | correlation (r) | p value | standard β | p value |
|-----------|-----------------|---------|------------------|---------|
| 年齢 | 0.00 | 0.99 | - | - |
| BMI | 0.55 | <0.001 | 0.240 | <0.001 |
| 腹囲 | 0.55 | <0.001 | 0.205 | <0.001 |
| 収縮期血圧 | 0.23 | <0.001 | 0.136 | 0.004 |
| 拡張期血圧 | 0.17 | <0.001 | -0.065 | 0.087 |
| 内臓脂肪面積 | 0.46 | <0.001 | - | - |
| AST | 0.17 | <0.001 | -0.090 | 0.034 |
| ALT | 0.34 | <0.001 | 0.225 | <0.001 |
| GGT | 0.07 | 0.039 | - | - |
| 尿酸 | 0.28 | <0.001 | 0.015 | 0.622 |
| 総蛋白 | 0.13 | <0.001 | 0.051 | 0.058 |
| アルブミン | 0.08 | 0.007 | - | - |
| 総ビリルビン | -0.04 | 0.258 | - | - |
| 血小板 | 0.04 | 0.161 | - | - |
| ヘモグロビン | 0.25 | <0.001 | -0.001 | 0.979 |
| 中性脂肪 | 0.27 | <0.001 | 0.107 | 0.002 |
| 総コレステロール | 0.06 | 0.065 | - | - |
| HDL-C | -0.35 | <0.001 | -0.035 | 0.264 |
| LDL-C | 0.14 | <0.001 | 0.058 | 0.032 |
| HbA1c | 0.18 | <0.001 | 0.007 | 0.891 |
| 血糖値 | 0.21 | <0.001 | 0.032 | 0.528 |
| アディポネクチン | -0.37 | <0.001 | - | - |
| インスリン | 0.43 | <0.001 | - | - |

(3) CAP 値と酸化ストレスマーカー (d-ROM) や動脈硬化との関連 (n=82、平均年齢 57 ± 10 才、男/女 50/32 名、BMI= 23.4 ± 3.1)

細胞・血管障害との関連を見るため、酸化ストレスマーカーである d-ROM テスト、頸動脈エコーでの内膜中膜複合体厚 (Intima Media Thickness ; IMT) との関連を検討した。相関は認めなかったが、CAP 値を 3 群に分類した検討では、CAP 群の上昇と伴に、d-ROM 値, IMT が上昇した。(図 2, Kruskal-Wallis, p<0.05)

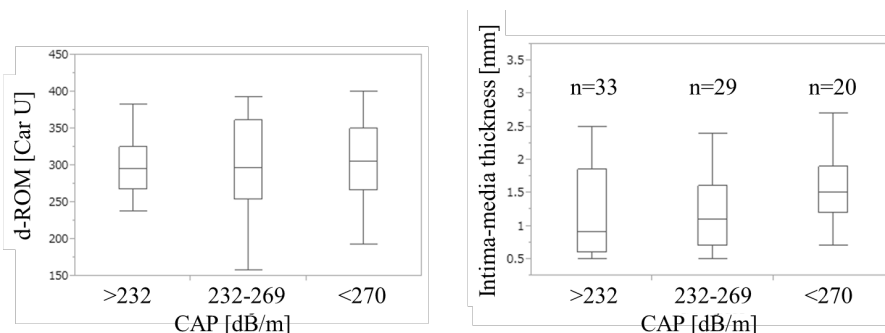


図2. CAP値群別でのd-ROM値とIMT

(4) 超音波減衰率を用いた脂肪肝評価の検討 (n=117、平均年齢 54 ± 10 才、男/ 女 78/39 名)

BMI 23.6±3.9)

本研究計画での主要測定機器であるCAP以外にも、超音波機器に搭載された減衰率評価法が上市されている。今回、ARIETTA E70 (日立) 測定のAttenuation (ATT) を検討した (表2)。

表2. ATTと各種検査項目との関連

| Parameter | ATT (correlation, r) | p value |
|-------------|----------------------|---------|
| CAP | 0.242 | 0.017 |
| BMI | 0.330 | 0.001 |
| 腹囲 | 0.342 | 0.007 |
| 内臓脂肪面積 | 0.307 | 0.042 |
| 収縮期血圧 | 0.120 | 0.243 |
| 拡張期血圧 | 0.090 | 0.364 |
| IMT | 0.334 | 0.014 |
| AST | 0.073 | 0.480 |
| ALT | 0.076 | 0.459 |
| GGT | 0.242 | 0.018 |
| HbA1c | 0.156 | 0.135 |
| 中性脂肪 | 0.174 | 0.093 |
| 総コレステロール | 0.060 | 0.567 |
| HDL コレステロール | -0.208 | 0.043 |
| LDL コレステロール | 0.137 | 0.185 |

同じ超音波技術の減衰率であっても、測定技法の異なりから、強く相関しないことがわかった。測定技法の技術進展を観察しながらの評価が必要である。

(5) CAP値の変動 (n=83、平均年齢 57±10 才、男/女 51/32 名、BMI= 22.8±3.4)

半年以上の経過観察が可能で複数回のFS検査を施行した健診受診者を対象として、体重、BMIの変化に伴うCAP値の変動を検討した (図3)。

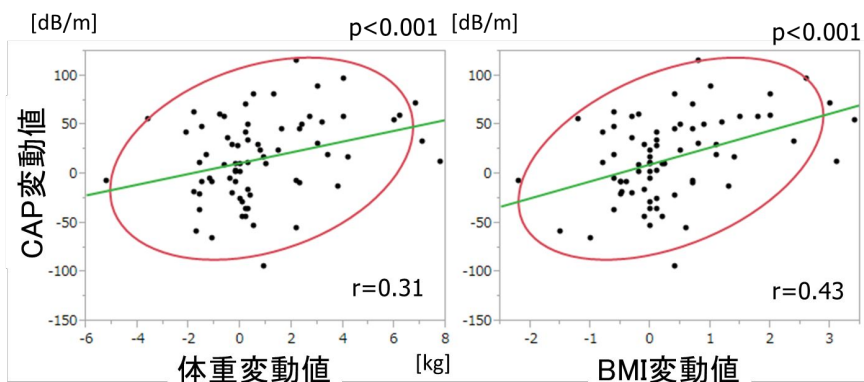


図3. 体重・BMIの変動に伴うCAPの変動

体重変動にCAP値が正に相関変動することが確認された。また、経過観察例からCAPデータが受診者に対して栄養指導等の受診、生活改善の動機や評価につながることを示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

Y. Aotani, Y. Kumagai, M. Kameda, K. Wada, T. Matsunaka, H. Morikawa, and H. Horinaka. Improvement of a combined ultrasonic probe used in ultrasonic velocity-change method for evaluation of fat content. Japanese Journal of Applied Physics 57, 07LF18 (2018) 査読あり

M. Hori, D. Yokota, Y. Aotani, Y. Kumagai, K. Wada, T. Matsunaka, H. Morikawa and H. Horinaka. Development of coaxial ultrasonic probe for fatty liver diagnostic system using ultrasonic velocity change, Japanese Journal of Applied Physics, Volume 56, Number 7S1 (2017). 査読あり

Morikawa H, Toyota S, Wada K, Uchida-Kobayashi S, Kawada N, Horinaka H. Development of ultrasound-assisted fluorescence imaging of indocyanine green. J Med Ultrason (2001). 2017 Jan;44(1):13-21. 査読あり

Morikawa H, Mano K, Horinaka H, Matsunaka T, Matsumoto Y, Ida T, Kawaguchi Y, Wada K, Kawada N. Development of non-invasive method for assessment of hepatic steatosis. Ultrasonics. 2016 Dec;72:195-200. doi: 10.1016/j.ultras.2016.08.010. 査読あり

K. Mano, S. Tanigawa, M. Hori, D. Yokota, K. Wada, T. Matsunaka, H. Morikawa, H. Horinaka. Investigation on quantitative assessment of fat content in human liver using acoustic velocity-change, Japanese Journal of Applied Physics, Volume 55, Number 7S

(2016). 査読あり

〔学会発表〕(計7件)

森川 浩安, 福本 真也, 木村 達郎, 中野 朱美, 大谷 恒史, 森崎 珠実, 上村 理沙, 河田 則文. 健診における肝臓での超音波減衰率の検討. 第59回日本人間ドック学会学術大会. 2018年8月 新潟

森川 浩安. MedCity21におけるバイオリポジトリの概要. メディカル ジャパン 2018 2018年2月 (大阪)

森川 浩安. 健診受診者を対象としたバイオバンクの概要. イノベーションジャパン 2017年8月 (横浜)

森川 浩安, 広田 梓, 今久保 千佳, 大谷 恒史, 森崎 珠実, 中野 朱美, 木村 達郎, 福本 真也, 河田 則文, 平田 一人. NAFLD 拾い上げにおける CAP 値の有用性の検討 (生活習慣病進展との関連について) 第58回日本人間ドック学会学術大会. 2017年8月 埼玉

Morikawa Hiroyasu, Uchida Sawako K., Kawada Norifumi. Usefulness of the Controlled Attenuation Parameter (CAP) for detecting liver steatosis and metabolic syndrome in health check-up. 2017 AASLD, 米国肝臓学会 (ボストン)

森川 浩安, 今久保 千佳, 山下 真理子, 森崎 珠実, 中野 朱美, 田中 史生, 木村 達郎, 福本 真也, 河田 則. Controlled Attenuation Parameter(CAP)の人間ドックにおける有用性の検討 経過観察例からの検討. 第57回日本人間ドック学会学術大会 2016年7月 松本

森川浩安, 脂肪肝ファントムを用いた FibroScan- Controlled Attenuation Parameter (CAP) の検討. 日本超音波医学会第89回学術集会 2016年5月 京都

〔図書〕(計2件)

森川 浩安. 肝疾患の診断と治療 進化した Elastography と RVS の活用. (株)インナービジョン INNERVISION 33(9) p94-5, 2018.

和田健司, 堀中博道, 森川浩安, 松中敏行. 超音波速度変化による脂肪肝診断装置のための同軸型超音波プローブの開発. 超音波テクノ 30 p90-3, 2018.

〔産業財産権〕

出願状況 なし

取得状況なし

〔その他〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者 なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。