

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790616

研究課題名(和文) 脂肪肝発症と代謝異常・潜在的動脈硬化に関する疫学的検討

研究課題名(英文) Epidemiological Study regarding to the development of fatty liver, metabolic abnormalities, and potential arteriosclerosis.

研究代表者

門脇 紗也佳 (Kadowaki, Sayaka)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号：60510344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：潜在的動脈硬化の指標の冠動脈石灰化の進展と、脂肪肝との関連を、初回調査・追跡調査時に冠動脈石灰化スコアやCTの肝臓・脾臓CT値比、飲酒量を計測し、その結果より解析した。

一般住民1,112名を調査し、その841名を追跡し、解析した。初回調査で脂肪肝でなかった772名(91.8%)の内、7.4%(57名)が平均4.9年後に新たに脂肪肝を発症した。

初回調査時のBMIと中性脂肪値は脂肪肝発症と有意に関連したが、飲酒量は有意な関連を認めなかった。年齢、飲酒量、収縮期血圧、LDLコレステロールは冠動脈石灰化進展と有意な関連を認めたが、初回調査時のCTの肝臓・脾臓CT値比は有意な関連を認めなかった。

研究成果の概要(英文)：Relationship between the development of coronary artery calcification and fatty liver was studied. Coronary artery calcification score (CAC score), liver/ spleen CT value ratio (LS ratio), and the amount of drinking were measured at a baseline survey and the follow-up survey.

Out of 1,112 people, 841 people joined the follow-up survey and were analyzed. Among 772 participants (91.8%) without fatty liver, 57 participants (7.4%) newly developed fatty liver after an average of 4.9 years. BMI and triglyceride at the baseline survey had significant associated with the development of fatty liver. The amount of alcohol consumption had no significant association with the fatty liver development. CAC score development had significant association with age, alcohol consumption, systolic blood pressure, and LDL cholesterol. LS ratio of the baseline survey had no significant association with the CAC score development.

研究分野：疫学

キーワード：潜在的動脈硬化 冠動脈石灰化 脂肪肝 飲酒量 コホート研究 肝臓・脾臓CT値比

1. 研究開始当初の背景

内臓脂肪型肥満やそれに代謝異常を伴うメタボリックシンドロームでは、高血圧、脂質異常症、インスリン抵抗性を介し、動脈硬化性疾患を惹起する。メタボリックシンドロームは非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) を併発しやすい。NAFLD と動脈硬化性疾患発症前の潜在的動脈硬化との関連は明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究は潜在的動脈硬化の一指標である冠動脈石灰化の発症・進展と、脂肪肝との関連、および脂肪肝の促進因子を縦断的に検索することを目的とする。

具体的には以下の項目を明らかにする。

脂肪肝の発症率を明らかにし、脂肪肝に影響を与える因子および影響の大きさを明らかにする。

潜在的動脈硬化の指標である冠動脈石灰化に対する脂肪肝の影響の大きさを明らかにする。

脂肪肝は飲酒の影響を大きく受けることが分かっているため、多量飲酒者とそうでない者を層別化し、上記を別途行う。

3. 研究の方法

(1) 概要

本研究は、一般住民 1,100 余名を対象に潜在的動脈硬化進展度について行った調査の、追跡調査に基づく。今回の追跡調査の実施に当たり、研究参加者の飲酒量の調査及び脂肪肝の調査を本課題の研究費で行った。

平成 24 年度は調査・解析の整備を行った。平成 24～26 年度にかけて調査の際に脂肪肝や飲酒量のデータを得た。平成 27 年度はこれまでに得られたデータを整備・解析した。

(2) 調査の方法

脂肪肝については、画像解析プログラムを

用いて CT 画像より、肝臓・脾臓の CT 値の計測を行った。肝臓・脾臓 CT 値比 (LS 比) 0.9 を脂肪肝、LS 比 > 0.9 を非脂肪肝とした。また、脂肪肝判定の経時的変化について、表 1 のように分類した。

表 1. 脂肪肝判定の経時的変化

	脂肪肝の判定	
	初回調査	追跡調査
脂肪肝非発症群	-	-
脂肪肝発症群	-	+
脂肪肝改善群	+	-
脂肪肝群	+	+

飲酒量については研究参加者が摂取するアルコールに関して、種類・頻度・量などを調査し、後に純アルコール摂取量 (g) に換算した。

脂肪肝は、NAFLD とアルコール性脂肪肝に分類した。NAFLD は初回調査時に純アルコール摂取量 20 g/日 (日本酒 1 合に相当) 未満の群、アルコール性脂肪肝は 20 g/日以上との群とした。

(3) 解析方法

：脂肪肝に影響を与える因子の解析

初回調査・追跡調査結果を用い、脂肪肝非発症群、脂肪肝発症群に分類した。脂肪肝発症群を従属変数とし、年齢、飲酒量、BMI、収縮期血圧、中性脂肪値、LDL コレステロール、HDL コレステロール、耐糖能異常、喫煙、従事する仕事の労働強度、1 週間当たりの運動頻度を独立変数とし、ロジスティック回帰分析にて、脂肪肝の発症に関するこれらの因子の影響を分析した。

：冠動脈石灰化に対する脂肪肝の影響の解析

脂肪肝非発症群、脂肪肝発症群、脂肪肝改善群、脂肪肝群に分類し、それぞれの群間で冠動脈石灰化のスコアの変化を比較した。

また、追跡調査時に冠動脈石灰化のスコアが 10 以上増加したか否かを従属変数とし、脂肪

肝の指標（初回調査時の LS 比）を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。さらに、動脈硬化の進展に影響する他の因子（年齢、飲酒量、BMI、収縮期血圧、中性脂肪値、LDL コレステロール、HDL コレステロール、耐糖能異常、喫煙）を従属変数に加え、冠動脈の石灰化に対する影響を調べた。

：飲酒量の影響の検討

初回調査時点の1日当たりの飲酒量が純アルコール換算で20g未満群と20g以上群に層別化し、再度・の解析を行った。

4. 研究成果

初回調査では1,112名のデータを得た。そのうちの849名(76.3%)について、追跡調査でデータを得ることができた。CTで肝臓・脾臓CT値の計測ができなかった8名を除いた841名を解析対象とした。

(1)脂肪肝の発症及び脂肪肝に影響を与える因子

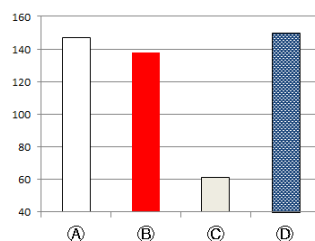
初回調査で脂肪肝でなかった772名(91.8%)の内、7.4%(57名)が平均4.9年後の追跡調査時に新たに脂肪肝を発症した。

年齢、飲酒量、BMI、収縮期血圧、中性脂肪値、LDL コレステロール、HDL コレステロール、耐糖能異常、喫煙、従事する仕事の身体活動強度、1週間当りの運動頻度の脂肪肝発症に対する影響をロジスティック回帰分析にて解析したところ、BMI(1増加当りオッズ比1.175, $p=0.046$)、中性脂肪値(10mg/dl増加当りオッズ比1.105, $p<0.01$)が脂肪肝発症と有意に関連した。

(2)冠動脈石灰化に対する脂肪肝の影響

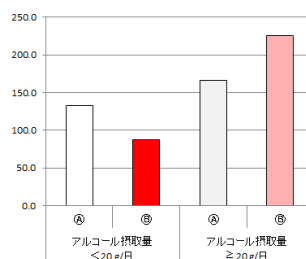
冠動脈石灰化のスコアは、①脂肪肝非発症群(N=715)、②脂肪肝発症群(N=57)、③脂肪肝改善群(N=35)、④脂肪肝群(N=34)それぞれで、追跡時に平均147.2、137.8、61.0、150.3

増加した。各群間に有意差はなかった(図1)。
図1. 冠動脈石灰化について、各群の追跡調査時の増加スコア(平均値)



次に研究参加者の飲酒量別に冠動脈石灰化スコアを解析した。初回調査時に純アルコール摂取量20g/日未満群では①脂肪肝非発症群で132.7、②脂肪肝発症群で87.0、冠動脈石灰化スコアが増加した。純アルコール摂取量が20g/日より多い群では①群166.3、②群225.0スコアが増加したが、どの群間にも有意差はなかった(図2)。

図2. 冠動脈石灰化について、脂肪肝非発症群と発症群の追跡調査時のスコアの増加(平均値)、純アルコール摂取量別の解析



追跡調査時の冠動脈石灰化スコアの増加に対して、初回調査時のLS比は有意な影響を認めなかった。

年齢、飲酒量、BMI、収縮期血圧、中性脂肪値、LDL コレステロール、HDL コレステロール、耐糖能異常、喫煙をさらに従属変数に加えたところ、年齢、飲酒量、収縮期血圧、LDL コレステロールが有意であった。有意であった変数のオッズ比を示す(表3)。

表3. 追跡調査時の冠動脈石灰化スコアの10以上増加に有意に影響する因子(降順)

変数	オッズ比	p値
年齢 (5歳加齢当り)	1.258	(<0.001)
飲酒量 (飲酒量1合増加当り)	1.127	(0.040)
収縮期血圧 (10mmHg上昇当り)	1.127	(0.006)
LDLコレステロール (10mg/dl増加当り)	1.061	(0.026)

冠動脈石灰化の進展には、脂肪肝や中性脂肪値などの代謝異常よりも、加齢・飲酒・血圧が影響していると考えられた。

(3)飲酒量の影響

脂肪肝の発症率を飲酒量に分けて分類すると、NAFLDの発症率は8.1% (36/443名)、アルコール性脂肪肝の発症率は6.4% (21/329名)であった。

冠動脈石灰化に対する脂肪肝の影響は純アルコール摂取量 20 g/日群で、年齢に加え、収縮期血圧(10mmHg 増加当りオッズ比 1.243, p=0.002)、LDL コレステロール (10mg/dl 増加当りオッズ比 1.094, p=0.031)が有意であった。一方、純アルコール摂取量 < 20 g/日群では、年齢のみが有意であった。多く飲酒する群では飲酒量が少ない群に比べ、収縮期血圧やLDLコレステロールの影響をより大きく受けていると考えられた。

脂肪肝発症に影響する因子の探索では、純アルコール摂取量 20 g/日未満群で、BMIと中性脂肪値の増加のみが有意な影響を示した (BMI 1 増加当りオッズ比 1.279, p=0.028、中性脂肪 10mg/dl 増加当りオッズ比 1.105, p=0.007)。

純アルコール摂取量 20 g/日以上群では、BMIの影響は有意ではなかった。中性脂肪は有意な影響を示した (中性脂肪 10mg/dl 増加当りオッズ比 1.105, p=0.025)。

(4)考察

脂肪肝の有病率を報告した文献は多数あるものの、日本人の脂肪肝の発症率を縦断的に報告した文献は多くない。今回我々は日本

人の一般集団における脂肪肝の発症率を報告することができた。

冠動脈石灰化と脂肪肝が関連することは、韓国・中国・米国等で報告されている。本邦では、胸痛で病院受診した患者対象研究で、冠動脈石灰化と脂肪肝との関連が報告されている。今般、我々は日本人一般集団における冠動脈石灰化と脂肪肝との関連を解析したが、明らかな関連は見られなかった。海外の研究に比べ、日本人一般集団の冠動脈石灰化は少ないとの報告があるが、そのためスコアの増加が小さく、冠動脈石灰化と脂肪肝との関連が見られなかった可能性はある。今後、動脈硬化及び脂肪肝に影響を与える因子について、さらに詳細な解析を加える予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16件)

Ueshima H, Kadowaki T, Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Sekikawa A, Kadota A, Kadowaki S, Nakamura Y, Miyagawa N, Okamura T, Kita Y, Takashima N, Kashiwagi A, Maegawa H, Horie M, Yamamoto T, Kimura T, Kita T, Lipoprotein-associated phospholipase A2 is related to risk of subclinical atherosclerosis but is not supported by Mendelian randomization analysis in a general Japanese population. *Atherosclerosis*, 246,141-147, 2016

査読有

Torii S, Arima H, Ohkubo T, Fujiyoshi A, Kadota A, Takashima N, Kadowaki S, Hisamatsu T, Saito Y, Miyagawa N, Zaid M, Murakami Y, Abbott RD, Horie M, Miura K, Ueshima H, Association between

Pulse Wave Velocity and Coronary Artery Calcification in Japanese men. J Atheroscler Thromb, 22, 1266-1277, 2015

査読有

Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadowaki T, Kadowaki S, Zaid M, Hisamatsu T, Sekikawa A, Budoff MJ, Liu K, Ueshima H, Cross-sectional comparison of coronary artery calcium scores between Caucasian men in the United States and Japanese men in Japan: the multi-ethnic study of atherosclerosis and the Shiga epidemiological study of subclinical atherosclerosis. Am J Epidemiol, 180, 590-598, 2014 査読有

Hisamatsu T, Fujiyoshi A, Miura K, Ohkubo T, Kadota A, Kadowaki S, Kadowaki T, Yamamoto T, Miyagawa N, Zaid M, Torii S, Takashima N, Murakami Y, Okamura T, Horie M, Ueshima H, Lipoprotein particle profiles compared with standard lipids in association with coronary artery calcification in the general Japanese population. Atherosclerosis, 236, 237-243, 2014 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

Masahiro Yamazoe, Takashi Hisamatsu, Katsuyuki Miura, Sayaka Kadowaki, Maryam Zaid, Aya Kadota, Takashi Kadowaki, Akira Fujiyoshi, Robert Abbott, Hisatomi Arima, Akira Sekikawa, Hiroshi Maegawa, Minoru Horie, Hirotugu Ueshima, for the SESSA Research Group, Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification beyond Metabolic Syndrome in a General Population, AHA EPI Lifestyle 2016, Mar 1-4, 2016, USA

Atsushi Satoh, Hisatomi Arima,

Atsushi Hozawa, Takashi Hisamatsu, Sayaka Kadowaki, Aya Kadota, Akira Fujiyoshi, Naoko Miyagawa, Maryam Zaid, Sayuki Torii, Takayoshi Ohkubo, Tomonori Okamura, Akira Sekikawa, Katsuyuki Miura, Hirotugu Ueshima, SESSA research group, Is Home Blood Pressure More Strongly Associated With Coronary Artery Calcification Than Clinic Blood Pressure Measured Under An Ideal Condition?, AHA EPI Lifestyle 2016, Mar 1-4, 2016, USA

鳥居さゆ希、有馬久富、門田文、久松隆史、門脇紗也佳、鈴木仙太郎、高嶋直敬、藤吉朗、大久保孝義、三浦克之、上島弘嗣、日本人一般男性集団において冠動脈石灰化の同定に最適な baPWV のカットオフ値:SESSA、第 15 回臨床血圧脈波研究会、2015 年 6 月 20 日、大阪

Maryam Zaid, Takashi Hisamatsu, Akira Fujiyoshi, Aya Kadota, Hisatomi Arima, Robert D. Abbott, Sayaka Kadowaki, Sayuki Torii, Naoko Miyagawa, Sentaro Suzuki, Naoyuki Takashima, Takayoshi Ohkubo, Akira Sekikawa, Minoru Horie, Yasuyuki Nakamura, Tomonori Okamura, Katsuyuki Miura, Hirotugu Ueshima, for the SESSA Research group, LDL particle count is a robust marker for carotid intima-media thickness and coronary artery calcification、第 51 回日本循環器病予防学会学術集会、2015 年 6 月 26-27 日、大阪

6 . 研究組織

(1)研究代表者

門脇 紗也佳 (KADOWAKI Sayaka)

滋賀医科大学・医学部・客員助教

研究者番号 : 60510344