

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：85401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590840

研究課題名(和文) 脂肪性肝疾患の進展促進因子に関する前向きコホート研究

研究課題名(英文) A prospective cohort study of factors contributing to accelerate the progress of fatty liver disease

研究代表者

大石 和佳 (OHISHI, Waka)

公益財団法人放射線影響研究所・広島臨床研究部・部長代理

研究者番号：20393423

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：原爆被爆者の長期追跡コホートにおいて、脂肪性肝疾患の有病率および進展に関連する因子を調べるために、横断的調査を行った。非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)の有病率の増加に独立して関連する因子は、肥満、糖尿病、ALT値の上昇、アディポネクチン値の低下、放射線被曝であった。また、加齢、肥満、喫煙歴、糖尿病、アディポネクチンやAST値の上昇などの因子が、NAFLDの進展に関連する指標として有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the longitudinal follow-up cohort of atomic-bomb survivors, we conducted a cross-sectional study to investigate factors, which are associated with the prevalence and disease progression of fatty liver disease. Factors associated independently with the increased prevalence of NAFLD were obesity, diabetes, elevated ALT levels, declined adiponectin levels, and radiation exposure. In addition, factors such as aging, obesity, smoking habit, diabetes, elevation of adiponectin or AST levels may be useful as indicators associated with the disease progression of NAFLD.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：脂肪性肝疾患 生活習慣 肝線維化 炎症 インスリン抵抗性 酸化ストレス

### 1. 研究開始当初の背景

近年、わが国では B 型肝炎ウイルス (HBV) および C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が陰性の非 B 非 C 型肝炎細胞癌 (HCC) の増加が報告されている。その背景には非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) やアルコール多飲、occult HBV 感染 (HBs 抗原は陰性であるが HBV DNA が陽性)、アフラトキシン B1 などの影響などが指摘されている。NAFLD は、欧米諸国において最もよく見られる慢性肝疾患の原因の一つであり、NAFLD 患者には多くの併存疾患 (肥満、糖尿病、脂質代謝異常をはじめとするメタボリックシンドローム) が知られている。わが国でも、生活様式の欧米化に伴い NAFLD が増加してきており、良性の脂肪肝と肝硬変から HCC へ進展する脂肪性肝炎の鑑別が重要と考えられている。しかしながら、HBV 感染や HCV 感染のようにリスク要因が明らかでないため、NAFLD の進展を予防する対策が未だ確立されていないのが現状である。

我々は、これまでに 1958 年から長期追跡を行っている約 2 万人の原爆被爆者コホートからなる成人健康調査 (AHS) 対象者の中で、保存血清を用いたコホート内症例対照研究を行い、HCC 診断 10 年前の肥満 (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) とエタノール換算 40g/日以上以上の飲酒が HCC の独立したリスク要因であることを明らかにした (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2008;17:846-54)。肥満は高率に内臓脂肪の蓄積をもたらす、脂肪組織や脂肪組織に集積するマクロファージから分泌される TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1、PAI-1、レジスチンやレプチンの増加およびアディポネクチンの低下がインスリン抵抗性を惹起する。これらのサイトカインは、インスリン抵抗性を介して肝脂肪症および酸化ストレスを亢進し、肝線維化を進行させ遺伝子変異を蓄積させることにより、最終的に HCC 発生を促進すると想定されている。しかし一方で、顕著な肝線維化を伴わない脂肪性肝炎から HCC が発生することも報告されている。また我々は、放射線被曝は肥満や飲酒と交絡しない非 B 非 C 型 HCC の有意なリスク要因であることを明らかにした (*Hepatology*, 2011;53: 1237-45)。長崎 AHS 対象者における有病率調査で、放射線被曝が肥満、飲酒で調整しても脂肪肝の増加に寄与することが明らかにされており、広島 AHS 対象者においても放射線は BMI、メタボリックシンドロームと独立して脂肪肝の増加に関連することが示唆されている (大石、未発表の所見)。これらの結果は、NAFLD の進展促進因子を同定するうえで、放射線量を考慮する重要性を示すと同時に、放射線被曝が NAFLD の進展に関連する可能性を示唆している。

わが国の NAFLD の進展に関する研究は病院の患者を対象としたものがほとんどであり、地域住民を対象にしたものは少ない。そこで、NAFLD の有病率と進展に関連する因子を明らかにするために、原爆被爆者の長期追

跡コホートにおいて横断的調査を行った。

### 2. 研究の目的

本研究では、NAFLD の有病率および進展に関連する因子を放射線量、生活習慣関連因子を考慮に入れて検証すること、また放射線被曝が、NAFLD の有病率増加および進展に関連しているか否かを明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 研究デザインと対象

放射線影響研究所 (放影研) が 1958 年から 2 年に 1 回の健診で追跡を行っている約 2 万人の原爆被爆者のコホートからなる成人健康調査 (AHS) 対象者の中で、2008 年から 2012 年に本研究の調査に参加した 2911 人を対象として横断的調査を行った。

#### (2) インスリン抵抗性及び炎症、酸化ストレスに関連する血中バイオマーカーの測定

インスリン抵抗性の指標として、インスリン抵抗性指数 (HOMA-R)、血中のアディポサイトカイン (アディポネクチン、TNF- $\alpha$ 、IL-6、PAI-1、レジスチン、レプチン、MCP-1 など) を ELISA あるいはマルチプレックスビーズアレイ法で測定した。また、酸化ストレスマーカーとして、血清中のホモシステイン、血漿中のアンチオキシダントおよび活性酸素種を測定した。

#### (3) 脂肪性肝疾患の診断

熟練した 2 名の放射線技師と 1 名の放射線科医が腹部超音波検査を行った。脂肪性肝疾患および慢性肝疾患の診断専用チェックシート (肝臓の腫大あるいは萎縮、肝内エコー輝度、肝腎コントラスト、脾腫など) に記入された所見に基づき、放射線科医が脂肪性肝疾患の診断を行った。

#### (4) 肝線維化マーカーおよび肝弾性度の測定

肝線維化程度の指標として、エラストメーター (FibroScan 502) を用いて肝硬度を測定した。また血液中の肝線維化マーカー (4 型コラーゲン、ヒアルロン酸) 血小板数を測定した。

#### (5) 生活習慣関連因子と放射線量の情報

健診時に測定した身長・体重から BMI を求めた。高血圧、糖尿病、脂質異常症、糖尿病は、健診時データおよび病歴から診断した。また、飲酒量、喫煙歴などの情報は、質問票および郵便調査により取得した。

#### (6) 統計解析

NAFLD 有病率と性、年齢、生活習慣関連因子 (BMI、喫煙歴、高血圧、脂質異常症、糖尿病) 肝機能 (AST、ALT、 $\gamma$ -GTP) 肝臓線量との関連について解析した。さらに、インスリン抵抗性に関連する指標 (ア

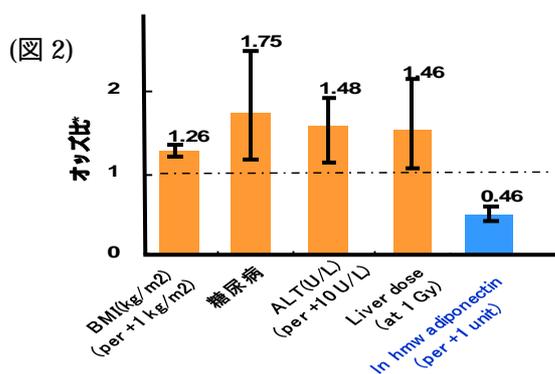
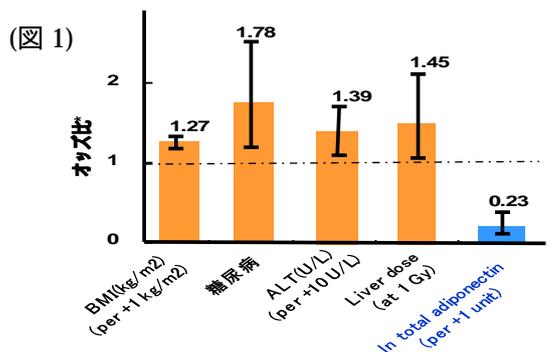
ディポサイトカイン、HOMA-R)を加えた解析も行った。

NAFLD 症例において、肝線維化指標(血小板数、ヒアルロン酸、4 型コラーゲン、FIB4 index)と、性、年齢、生活習慣関連因子、肝機能、肝臓線量、インスリン抵抗性の指標との関連について解析した。

#### 4. 研究成果

被爆時年齢 10 歳未満で、肝疾患 (B 型および C 型慢性肝疾患、自己免疫性肝疾患、HCC) と常習飲酒者 (男性: 20g/日以上、女性: 10g/日以上) を除外した 1072 名 (男性 333 名、女性 739 名) について解析を行った。

- (1) 対象の 34.2% (367 例) が NAFLD と診断され、61.3% (225 例) が女性、平均年齢は 68.7 歳であった。
- (2) NAFLD 有病率の増加に独立して関連する因子のオッズ比 (95%信頼区間 [CI]) は、BMI が +1kg/m<sup>2</sup> 当たり 1.27 (1.21-1.33)、糖尿病が 1.7 (1.18-2.46)、ALT が +10U/L 当たり 1.78 (1.40-2.25)、放射線量 1Gy が 1.5 (1.08-2.09) であった。これらの推定値は、総あるいは高分子アディポネクチンを調整してもほとんど変わらず、log<sub>e</sub> (総および高分子アディポネクチン) + 1unit 当たりのオッズ比 (95%CI) はそれぞれ、0.23 (0.16-0.33) (図 1) と 0.46 (0.38-0.57) (図 2) であった。



\* 性、年齢、生活習慣関連因子、肝機能、肝臓線量、アディポネクチン値で調整

- (3) NAFLD 症例において、ヒアルロン酸値は、女性、年齢、BMI、過去の喫煙、糖尿病、AST 値と有意な正の関連を示した。また、4 型コラーゲン値は、BMI、現在の喫煙、糖尿病、総アディポネクチン値、AST 値と有意な正の関連を示した。

#### (4) まとめ

NAFLD 有病率の増加に独立して関連する因子は、肥満、糖尿病、ALT 値の上昇、アディポネクチン値の低下、放射線被曝であった。

NAFLD の進展に関連する指標として、加齢、肥満、喫煙歴、糖尿病、アディポネクチン値や AST 値の上昇などの因子が有用である可能性が示唆された。

#### 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 9 件)

Yoshida K, Nakashima E, Kubo Y, Yamaoka M, Kajimura J, Kyoizumi S, Hayashi T, Ohishi W, Kusunoki Y. Inverse associations between obesity indicators and thymic T-cell production levels in aging atomic-bomb survivors. PLoS One, 査読有、9 巻, 2014, e91985

Doi: 10.1371/journal.pone.0091985

Ohishi W, Cologne JB, Fujiwara S, Suzuki G, Hayashi T, Niwa Y, Akahoshi M, Ueda K, Tsuge M, Chayama K. Serum interleukin-6 associated with hepatocellular carcinoma risk: A nested case-control study. Int J Cancer, 査読有、134 巻, 2014, 154-163

Doi: 10.1002/ijc.28337

Miki D, Ohishi W, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Tsuge M, Imamura M, Kamatani N, Nakamura Y, Chayama K. Serum PAI-1 is a novel predictor for response to pegylated interferon- $\alpha$ -2b plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C virus infection. J Viral Hepatitis, 査読有、19 巻, 2012, e126-133

Doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01516.x

Ohishi W, Chayama K. Treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogues. Hepatol Res, 査読有、42 巻, 2012, 219-225

Doi: 10.1111/j.1872-034X.2011.00921.x

大石和佳、茶山一彰. 非 B 非 C 型肝炎のリスク因子. 臨床消化器内科、査読無、27 巻, 2012, 587-594

<http://www.nmckk.jp/thesisDetail.php?category=CLGA&vol=27&no=5&d1=3&d2=8&d3=0&lang=ja>

大石和佳、藤原佐枝子、John B Cologne, 茶山一彰. 非 B 非 C 型肝炎リスクにおける放射線被曝と生活習慣の影響. 消化器

内科、査読無、53巻、2011、453-458  
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40019075100>  
Ohishi W, Fujiwara S, Cologne JB, Suzuki G, Akahoshi M, Nishi N, Tsuge M, Chayama K. Impact of radiation and hepatitis virus infection on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 査読有, 53巻, 2011, 1237-1245  
Doi: 10.1002/hep.24207  
Ohishi W, Chayama K. Prevention of hepatitis B virus reactivation in immunosuppressive therapy or chemotherapy, 査読有, *Clin Exp Nephrol*, 15巻, 2011, 634-640  
Doi: 10.1007/s10157-011-0464-7  
Yoshida K, Ohishi W, Nakashima E, Fujiwara S, Akahoshi M, Kasagi F, Chayama K, Hakoda M, Kyoizumi S, Nakachi K, Hayashi T, Kusunoki Y. Lymphocyte subset characterization associated with persistent hepatitis C virus infection and subsequent progression of liver fibrosis. *Hum Immunol*, 査読有, 72巻, 2011, 821-826  
Doi: 10.1016/j.humimm.2011.05.029

〔学会発表〕(計 11件)

大石和佳．非アルコール性脂肪性肝疾患の有病率と病態に関連する因子の検討．第50回肝臓学会総会、2014年5月30日、東京  
胡軼群．原爆被爆者における血液細胞内活性酸素と年齢、放射線被曝及びIL-6R遺伝子多型との関連．第42回日本免疫学会学術集会、2013年12月12日、千葉  
Waka Ohishi. Effects of lifestyle, serum adiponectin and radiation on prevalence and progression of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). 64th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov. 2, 2013, Washington DC, USA  
大石和佳．非アルコール性脂肪性肝疾患の肝繊維化における生活習慣とインスリン抵抗性の影響．第17回日本肝臓学会大会、2013年10月9日、東京  
大石和佳．IL-6レベルの上昇は肝細胞癌リスクの増加と関連する．第49回日本肝臓学会総会、2013年6月6日、東京  
Waka Ohishi. Inflammatory markers are associated with risk of hepatocellular carcinoma: A nested case-control study. 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov. 10, 2012, Boston, USA  
大石和佳．原爆被爆者の長期追跡コホートにおけるウイルス性肝炎研究．第16回日本肝臓学会大会、2012年10月11日、神戸  
大石和佳．肝細胞癌リスクに寄与する炎症性マーカーの検討：コホート内症例対

照研究．第48回日本肝臓学会総会、2012年6月7日、金沢  
Waka Ohishi. Immunological features associated with disease progression in persistent hepatitis C virus infection. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, Nov. 5, 2011, San Francisco, USA  
大石和佳．慢性C型肝炎ウイルス感染の肝病態進行に関する免疫的特徴の検討．第15回日本肝臓学会大会、2011年10月21日、福岡  
大石和佳．非B非C型肝炎細胞癌のリスク因子：コホート内症例対照研究．第47回日本肝臓学会総会、2011年6月2日、東京

〔図書〕(計 1件)

大石和佳、藤原佐枝子、茶山一彰．メディカルレビュー社．コホート研究からみたウイルス性肝炎の解明（原爆被爆者の長期追跡コホートにおけるウイルス性肝炎研究）2013年、176（86-96）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0件）  
取得状況（計 0件）

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.rerf.or.jp/library/rr\\_e/rr1214.htm](http://www.rerf.or.jp/library/rr_e/rr1214.htm)

6．研究組織

(1)研究代表者

大石 和佳 (OHISHI, Waka)  
公益財団法人 放射線影響研究所・広島臨床研究部・部長代理  
研究者番号：20393423