

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2021

課題番号：19K24174

研究課題名（和文）既存健診項目で算出できる脂肪肝指数の健診での実用化に向けた疫学的検討

研究課題名（英文）The utility of fatty liver index

研究代表者

平田 あや（HIRATA, Aya）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：20845739

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では脂肪肝の指標であるfatty liver index (FLI)の脂肪肝診断能を検証し、FLIと詳細リポ蛋白分画および動脈硬化の指標であるCAVIとの関連を検討した。その結果、FLIの脂肪肝診断能は中程度であることが示された。FLIは動脈硬化惹起性のリポ蛋白であるCMおよびVLDL、LDLのコレステロールとTGは正の関連を示す一方、動脈硬化に対して予防的に働くと考えられるHDLはそのサイズによってFLIとの関連が異なることが示唆された。さらにFLIはCAVIと有意な正の関連を示し、両者に共通するメタボロームとして、インスリン抵抗性と関連するとされる分岐鎖アミノ酸が同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで十分に検証されてこなかった日本人集団におけるFLIの知見を得たことの学術的意義は大きい。またFLIは既存の健診項目で算出可能な客観的指標であり、低侵襲かつ低コストで脂肪肝を評価することができる。このような特性を持つFLIの有用性を示した本研究の知見は、今後の特定健診等におけるFLI計算の導入に向けたエビデンス構築の一助となり得るものと考えられる。FLIの算出が普及・実用化した後には多くの集団で脂肪肝の評価が可能となり、保健指導等を通じて国民全体における糖尿病や高血圧、CKD発症の予防、ひいては動脈硬化性疾患リスクの低下に繋がることが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to evaluate the diagnostic performance of fatty liver index (FLI), an indicator of fatty liver, and to examine the association with detailed lipoprotein fraction and CAVI, an indicator of atherosclerosis. In addition, the metabolites associated with both FLI and CAVI was explored. The results showed that FLI has moderate diagnostic ability for fatty liver. FLI was positively associated with atherosclerosis-inducing lipoproteins CM, VLDL, and LDL cholesterol and TG, while HDL, which is considered protective against atherosclerosis, showed a different association with FLI depending on the size. Furthermore, FLI showed a significant positive association with CAVI, and branched-chain amino acids, which are considered to be associated with insulin resistance, were identified as a common metabolite in both.

研究分野：循環器病予防の疫学研究

キーワード：脂肪肝 脂質 動脈硬化

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脂肪肝は肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型とも言われ、健診では 20-30% の頻度で観察される。脂肪肝はインスリン抵抗性や動脈硬化性疾患のリスク因子である糖尿病や高血圧、慢性腎臓病 (CKD) 発症との関連が指摘されていることから<sup>1</sup>、脂肪肝の早期発見ならびに指導介入は公衆衛生上の重要な課題と言える。

脂肪肝の診断は肝生検による組織診断がゴールドスタンダードであるが侵襲性の高い検査であるため、一般的には腹部超音波検査により診断される。しかし日常臨床で超音波検査を施行する機会は血液一般検査に比較すると少ないことや、特定健診の検査項目に含まれていないため、国民全体において超音波検査を受ける機会が均等には得られていない。

一方、脂肪肝の指標として、トリグリセライド (TG)、 $\gamma$ -glutamyltranspeptidase (GGT)、腹囲 (WC)、body mass index (BMI) を用いて算出される fatty liver index (FLI) が開発された<sup>2</sup>。FLI の算出式に使用される項目は全て特定健診に含まれており、FLI は画像検査なしに脂肪肝を評価できる低コストかつ簡便な指標と言える。しかし日本人集団における FLI の脂肪肝診断能に関する評価が十分になされていないことや、FLI を用いて診断された脂肪肝と高血圧や慢性腎臓病 (CKD) 発症との関連に関する報告は少ないことから、日本人を対象に FLI を臨床や健診で実用化するための十分なエビデンスは構築されていない。これらの知見より、“FLI の健診における有用性” に関心を持ち、FLI は日本人集団で脂肪肝をスクリーニングするツールとしてどの程度の診断能を有するか、また FLI を用いて将来の動脈硬化性疾患リスク因子の発症が予測できるか、という問いに至った。

### 2. 研究の目的

本研究は、FLI の実用化に向けて FLI の脂肪肝のスクリーニング手段としての診断能を評価すること、さらに動脈硬化性疾患リスク因子に対する予測因子としての FLI のエビデンスを得ることを目的として、以下の課題に関する検討を実施した。

- (1) FLI の脂肪肝診断能に関する検討
- (2) FLI とリポ蛋白分画との関連
- (3) FLI と動脈硬化との関連ならびにメタボロームの検討

### 3. 研究の方法

FLI は以下の式を用いて算出した。

$$FLI = \frac{(e^{0.093 \cdot \ln TG + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \ln GGT + 0.053 \cdot \ln WC - 15.745}) \times 100}{(1 + (e^{0.093 \cdot \ln TG + 0.139 \cdot BMI + 0.718 \cdot \ln GGT + 0.053 \cdot \ln WC - 15.745}))}$$

#### (1) FLI の脂肪肝診断能に関する検討

神戸市在住の脳・心血管疾患の既往や血圧、血糖、脂質に関する服薬のない自覚的に健康な集団を対象に行っている神戸研究の参加者のうち、2019 年度と 2020 年度の追跡調査に参加した 101 名 (男性 30 名、女性 71 名) を研究対象とした。調査時に簡易のポータブル型超音波診断装置による脂肪肝の評価を行い、超音波検査の脂肪肝診断を基準とした FLI の脂肪肝診断能について ROC 分析を実施した。尚、新型コロナウイルス感染拡大による影響で、予定していた回数 of 調査が実施できず、当初の計画よりも少ない人数の研究対象者となった。

#### (2) FLI と詳細リポ蛋白分画との関連

山形県鶴岡市の地域住民を対象とした鶴岡メタボロームコホート研究のベースライン調査参加者のうち、595 名 (男性 414 名、女性 181 名) を対象に検討を実施した。詳細リポ蛋白分画の測定は株式会社免疫生物研究所に委託し、2012-2014 年度のベースライン調査時に採取後 - 80 で凍結保存した血清検体を用いて測定を行った。高速液体クロマトグラフ法により、リポ蛋白であるカイロミクロン (chylomicron: CM)、very low-density lipoprotein (VLDL)、low-density lipoprotein (LDL)、high-density lipoprotein (HDL) のサブクラス (large VLDL, medium VLDL, small VLDL, large LDL, medium LDL, small LDL, very small LDL, very large HDL, large HDL, medium HDL, small HDL, very small HDL) のコレステロールと TG を測定した。対象者を FLI の三分位数により 3 群に分類し、各指標との関連について傾向検定を用いて検討した。

#### (3) FLI と動脈硬化との関連ならびにメタボロームの検討

鶴岡メタボロームコホート研究の 2014 年度のベースライン調査参加者のうち脳・心血管疾患の既往がなく、動脈硬化の指標である Cardio Ankle Vascular Index (CAVI) を測定した 1,201 名 (男性 331 名、女性 870 名) を対象とした。共分散分析モデルを用いて、BMI、腹囲、 $\gamma$ -GTP、中性脂肪から算出される FLI の三分位群 (T1, T2, T3) 別の多変量調整平均 CAVI 値を算出し、群間比較を行った。モデルの共変量として性・年齢・BMI・喫煙習慣・飲酒習慣・糖尿病・脂質異常症・高血圧の有無を用いた。次にキャピラリー電気泳動・質量分析計 (CE-MS) で測定した

血漿メタボローム 94 物質について FLI、CAVI との関連を、それぞれ測定バッチを変量効果とした混合効果モデルで検討し、FLI、CAVI の両者に関連する物質を同定した。

#### 4. 研究成果

(1) FLI の脂肪肝診断能に関する検討  
年齢(平均±標準偏差)は 63.5±6.0 歳、FLI (中央値[四分位範囲])は 17.2[4.8-21.4]であった。対象者のうち、超音波検査で脂肪肝ありと判定されたのは 26 名(男性 10 名、女性 16 名)で全体の約 25%であった。ROC 分析による FLI の脂肪肝診断能を検討した結果、ROC 曲線下面積(AUC: area under the curve)は 0.75 (95%信頼区間: 0.63-0.87)であった(図 1)。

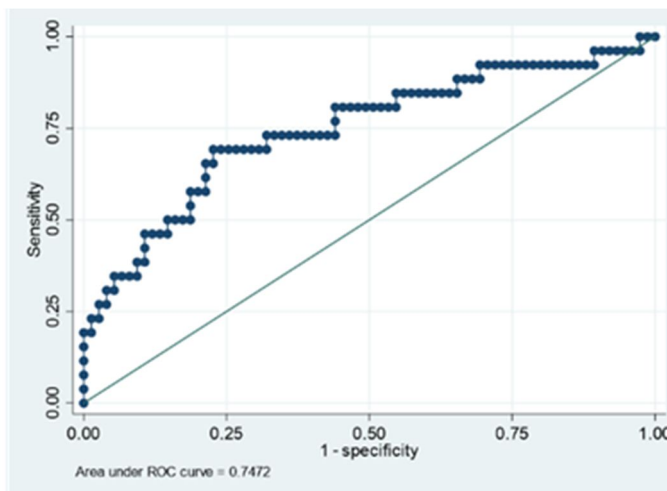


図1. FLIの脂肪肝診断のROC曲線

(2) FLI とリポ蛋白分画との関連  
対象者の平均年齢は 64.5 歳、FLI の中央値は 24.7 であった。CM および VLDL、LDL のサブクラスのコレステロールは FLI 三分位群で有意な単調増加の傾向を示した。HDL のコレステロールは very large HDL、large HDL、medium HDL で有意な単調減少の傾向を示したが、small HDL、very small HDL では有意な単調増加の傾向を認めた。TG もコレステロールとほぼ同様の傾向を示したが、medium HDL の TG では有意な単調増加の傾向を認めた。

(3) FLI と動脈硬化との関連ならびにメタボロームの検討

FLI 各群の多変量調整平均 CAVI 値(95%CI: confidence interval)は T1 : 7.98 (95%CI : 7.88-8.09)、T2 : 8.23 (95%CI : 8.16-8.32)、T3 : 8.43 (95%CI : 8.32-8.54)となり、T1 と比較して T2、T3 で有意な高値を示した(図 2)。また FLI と CAVI の両者に関連する物質として分岐鎖アミノ酸(BCAA: branched-chain amino acid)であるバリン(Val)、ロイシン(Leu)、イソロイシン(Ile)ならびにグルタミン酸(Glu)、チロシン(Tyr)、4-Methyl-2-oxopentanoate、芳香族アミノ酸であるプロリン(Pro)の 7 物質が同定され、いずれも FLI、CAVI と有意な正の関連を認めた。

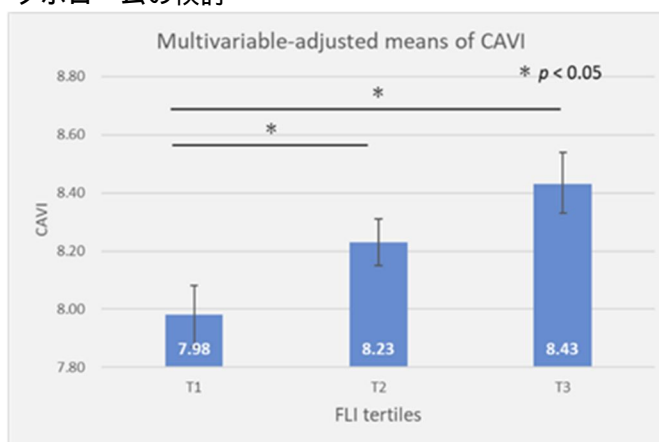


図2. FLI三分位群におけるCAVIの調整平均値

(4) 考察と今後の研究の展望

本研究の結果、FLI は超音波検査に比較して中程度の脂肪肝診断能を示した。動脈硬化惹起性のリポ蛋白である CM および VLDL、LDL のコレステロールと TG は、リポ蛋白のサイズに関わらず FLI と正の関連を示した。一方、動脈硬化に対して予防的に働くとされる HDL では、サイズが大きな HDL ではそのコレステロールと TG が FLI と負の関連を示し、サイズの小さな HDL では正の関連を示したことから、HDL はそのサイズによって FLI との関連が異なることが示唆された。さらに、FLI は動脈硬化と有意に関連し、それらの関連にはインスリン抵抗性と強く関連する BCAA や芳香族アミノ酸の代謝に変化が生じている可能性が示唆された。

このように本研究で日本人集団における FLI に関する知見を複数得ることができた。脂肪肝が動脈硬化性疾患発症と関連するかどうかについては議論中であり、今後の研究として、FLI を用いた脂肪肝と将来の動脈硬化性疾患リスクに関する検討を実施する予定である。

#### <引用文献>

1.Kasturiratne A, Weerasinghe S, Dassanayake AS, et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on the development of diabetes mellitus. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:142-7.

2. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 平田あや
2. 発表標題 Fatty liver indexとCAVIの関連における血中アミノ酸の疫学的検討：鶴岡メタボロームコホート研究
3. 学会等名 第56回日本循環器病予防学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------