

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300227

研究課題名(和文) 脂肪肝蓄積と高血圧を結ぶ情報ネットワーク機構の解明と健康科学への応用

研究課題名(英文) Study on the information network which links hepatic steatosis and hypertension, and its application to health science

研究代表者

富樫 整 (Togashi, Hitoshi)

山形大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60192209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：大学新入生を対象として、超音波エラストグラフィにて測定した肝硬度の意義を生活習慣病との関連性から明らかにした。同意の得られた非肥満学生261名(男160、女101)を対象にした。正常群は127人、過体重群は134人であった。肝硬度は、収縮期血圧、拡張期血圧、HOMA-IR、BMI、超音波検査による脂肪肝の程度と有意な負の相関性を示した。多重ロジスティック解析では、男性($P<0.001$, $OR=5.09$)及び肝硬度低下($P<0.001$, $OR=0.399$)が高血圧の存在に関わる独立した危険因子であった。肝硬度の低下(肝が柔らかくなる)は、高血圧の存在と密接に関連することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to investigate the significance of liver stiffness in the context of life-related diseases among non-obese university freshmen. We investigated 261 non-obese students (160 men and 101 women). Anthropometric and biochemical measurements were performed, and liver stiffness expressed by shear wave velocity (SWV) was measured by acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging. Liver stiffness determined by ARFI imaging was negatively correlated with systolic and diastolic blood pressures, HOMA-IR, body mass index, and the degree of liver steatosis diagnosed by ultrasonography. Multivariate logistic regression analysis revealed that male gender ($P<0.001$ with $OR=5.09$) and decreased SWV ($P<0.001$ with $OR=0.399$) were significantly associated with the presence of hypertension. In non-obese university freshmen, liver stiffness determined by ARFI imaging was an independent risk factor for the presence of hypertension.

研究分野：総合領域

キーワード：非アルコール性脂肪性肝疾患 超音波エラストグラフィ 肝硬度 高血圧 生活習慣 保健指導

1. 研究開始当初の背景

長期にわたる生活習慣の歪が目に見えない形で異常を増幅し、高血圧、糖尿病などの生活習慣病発症を引き起こす。脳血管疾患と虚血性心疾患は、日本人の死因の2位、3位を占めており、重大な危険因子である高血圧発症を若者のうちから予測・予防の目安となる指標の開発が求められている。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、飲酒歴がないにもかかわらず、肝細胞に中性脂肪が蓄積した状態であり、画像診断である超音波検査装置により簡便かつ客観的に診断可能である。その頻度は、非肥満者を含め一般人の20~30%にまで及んでおり、皮下脂肪、内臓脂肪に続く第三の脂肪蓄積と考えられる。大学新生は未成年から成年への移行期にあり、いわゆるメタボリックドミノの上流に位置する世代である。同世代においてもNAFLDは頻度の高い疾患であり、生活習慣病発症に寄与する危険因子との関連性の解明が必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、新生を対象として、(1) 体成分分析器にて得られた指標の意義付け、(2) 超音波エラストグラフィによる肝硬度と生活習慣病の関連性高血圧、(3) 過体重・肥満学生の生活習慣の特徴と保健指導による効果、を明らかにし、若者の未永い健康の達成に寄与することである。

3. 研究の方法

(1) 対象者

1975年のHelsinki宣言に従い、本研究を行い、山形大学医学部の倫理審査委員会の承認を得た。参加者からは、書面にてインフォームドコンセントを取得した。山形大学に入学し、入学時健康診断を受けた新生から対象者を選んだ。対象者について生活習慣の問診を行い、飲酒歴(20g/day)のある学生を除外した。

本研究参加に同意の得られた集団は、261名(男:160名、女:101名)であった。生活習慣の落ち着いた11月にWHOの基準に従い、 $18.5 \leq \text{BMI} < 25$ を正常群、 $25 \leq \text{BMI} < 30$ を過

体重群とした。正常群は、127名、過体重群は、134名であった。

(2) 身体測定と血圧測定

身長体重測定器、体組織成分測定器(T-SCAN PLUS)を用いた。健康診断で高血圧と判断された学生について、自動血圧計で血圧を一週間記録し、最終的に医師が高血圧かどうか判定した。(収縮期血圧130mmHg以上または拡張期血圧85mmHg以上)

(3) 血液・生化学・液性因子の検査

午前中朝食前に血液検査を行った。また、HBs抗原、抗HCV抗体は、ELISA法にて測定した。血清レニン活性は、RIA2抗体法で、血中アルドステロンは、RIA固相法で、アンギオテンシン変換酵素(ACE)をRIA法にて測定した。

(4) 腹部エコーと超音波エラストグラフィによる計測

腹部超音波検査は、ACUSON S2000にて行った。NAFLDの診断については肝臓専門医が担当し、脂肪化の程度を脂肪沈着なし、軽度脂肪沈着、中等度脂肪沈着、高度脂肪沈着の4段階に分け判定した。肝硬度については、ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse)にて行い、血管を含まない関心領域(S5)を肝表面から2cmに設定し、肋間から10回測定し、その平均値を測定結果とした。

(5) アンケート調査と保健指導

生活習慣全般に関するアンケート、BDHQ-BOX食習慣アンケート調査を行った。また、アンケート調査結果に基づき食事・運動指導を行った。

4. 研究成果

(1) 対照群と過体重の比較

大学生活が落ち着いた半年後に、計測を開始した。BMIが18.5以上25未満の127名(男77名、女50名)を対照群とした。BMIが25以上30未満の134名(男83名、女51名)を過体重群とした。平均収縮期血圧・拡張期血圧共に、過体重群が対照群に比べ有意に高

値であった ($P < 0.001$)。空腹時インスリンや HOMA-IR は、対照群に比べ過体重群で有意に高値であった ($P < 0.001$)。また、中性脂肪、LDL-コレステロール、AST、ALT は、対照群に比べ過体重群で比べ有意に高値を示した ($P < 0.001$)。一方、HDL コレステロールは、過体重群で対照群に比べ有意に低値を示した ($P < 0.001$)。

対照群と過体重群の体成分分析を行った。両群とも、筋肉量、体水分量、蛋白量、無機質量は男性が女性に比べ有意に高かった ($P < 0.001$)。脂肪量や脂肪率は、女性において高かった。脂肪量は、HOMA-IR や ALT と有意な正の相関性を示した ($P < 0.001$)。

(2) 超音波エラストグラフィによる肝硬度測定結果と各種パラメーターの比較

超音波エラストグラフィ (ARFI imaging) による肝硬度は、肝線維化、胆汁うっ滞、肝脂肪化、肝細胞パルーニング、肝細胞壊死など肝組織要因により影響を受ける。肝硬度は、BMI、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、HOMA-IR と有意な負の相関性を示した ($P < 0.001$)。対象とした大学新生においては、倫理的問題があり健康な学生からの肝生検は出来ず、肝硬度と組織学的対応は行っていない。

(3) 超音波エラストグラフィ (ARFI imaging) による肝硬度と超音波診断による脂肪肝の程度の比較

対象とした新生の腹部超音波の結果、高度脂肪沈着が疑われるケースはなかった。ARFI imaging による肝硬度が低下に伴い、脂肪肝の程度は有意に増強した ($r = -0.522$; $P < 0.001$)。

(4) 多変量解析結果

日本において高血圧は最も問題となる生活習慣病であり、新生学生においてもその頻度は高い。対象者を正常血圧群 (172 名) と高血圧群 (89 名) に分け、単変量解析にて $P < 0.05$ を示すパラメーターである性別、肝硬度、BMI、インスリン抵抗性、中性脂肪、HDL-C、LDL-C、ALT、空腹時血糖を説明変数とした。尚、高血圧に関連する液性因子であるレニン、アンジオテンシン、アルドステロン値は、

両群間において差は認められなかった。また、酸化ストレスマーカーである 8-ヒドロキシデオキシグアノシンにおいても差がなく説明変数に加えていない。

男性 ($P < 0.001$)、超音波エラストグラフィによる肝硬度低下 ($P < 0.001$)、インスリン抵抗性 ($P = 0.024$)、空腹時血糖 ($P = 0.011$) が高血圧発症と関連する独立した危険因子であった。

(5) アンケート調査と保健指導

過体重・肥満学生群と対照学生群を対象として生活習慣調査を行った。過体重・肥満学生群においては、一般学生に比べ朝食を抜く率が高く、中学時代には運動を行ったもの的高校時代からの運動習慣に乏しく日頃から身体を動かすことを意識しないことが明らかになった。BDHQ-BOX 食習慣調査から 1 日当り摂取した総エネルギー量、たんぱく質、脂質、炭水化物は、過体重・肥満学生群と対照学生群との間に差はなかった。正常血圧群と高血圧群の間に塩分摂取量に差はなかった。過体重・肥満学生においては、保健師による食事指導を行ったところ、肥満・過体重の学生において体重減少や運動習慣の獲得など一定の効果が見られた。これら効果は一過性であることも想定され、保健指導の継続が必要であると考えられた。

(6) 成果のまとめと今後の展望

超音波エラストグラフィにより測定した肝硬度の上昇は、肝線維化と関連している。一方で、肝硬度の低下(やわらかくなる)は、高血圧を予測するイメージング・バイオマーカーとしての意義があると考えられる。遺伝的要因として、 β -adrenergic receptor の機能性遺伝子多型が非アルコール性脂肪性肝疾患や高血圧に高頻度である傾向はあったが、非アルコール性脂肪性肝疾患や高血圧などの common disease 発症については、遺伝子環境相互作用が複雑に関連していると推測された。今後、大学新生により得られた成績を大学職員や一般住民で検証し、遺伝子環境相互作用を視野に入れ研究を更に発展させたい。

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 6 件)

Togashi H, Aoyama M, and Oikawa K. Imaging of reactive oxygen species generated in vivo. Magn Reson Med 2015. in press (査読有)
DOI: 10.1002/mrm.25582

Togashi H, Nishise Y, Naoshima A, Hayasaka M, and Kawata S. Decreased liver elasticity is an independent risk factor for hypertension in non-obese university freshmen. J Hepatol 2013. S551. (査読有)
http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=5&SID=T16kv9bANpH2xE6heh0&page=1&doc=2

Ito J, Saito T, Numakura C, Iwaba A, Sugahara S, Ishii R, Sato C, Haga H, Okumoto K, Nishise Y, Watanabe H, Ida H, Hayasaka K, Togashi H, Kawata S, and Ueno Y. A case of adult type I Gaucher disease complicated by temporal intestinal hemorrhage. Case Rep Gastroenterol 2013. 7: 340-346. (査読有)
DOI: 10.1159/000354725

Gotoh RO, Tamate S, Yokoyama J, Tamate HB, and Hanazawa N. Characterization of comparative genome-derived simple sequence repeats for acanthopterygian fishes. Mol Ecol Resour 2013. 13: 461-472. (査読有)
DOI: 10.1111/1755-0998.12070.

富樫 整、早坂 真貴子、直島 厚子、

堀田 直美、矢口 友理、大森 桂. 大学新生における体成分分析器により得られた体組成の意義付け. Campus Health 2013. 50: 270-272. (査読無)
DOI, URL: なし

高木 直、大森 桂、楠本 健二、矢口 友理、山岸 あづみ、三原 法子、富樫 整、早坂 真貴子、直島 厚子. 肥満学生の生活習慣及び健康意識の特徴 - 一般大学生との比較を通じて - . 東北家庭科教育研究 2012. 11: 29-36. (査読有)
DOI, URL: なし

[学会発表](計 3 件)

Hitoshi Togashi. Clinical application of low HBsAg determined in patients with non-B chronic liver diseases including HCV infection. AASLD/EASL Special Conference on Hepatitis C, September 12st, 2014, New York, USA.

Togashi H, Nishise Y, Naoshima A, Hayasaka M, and Kawata S. Decreased liver elasticity is an independent risk factor for hypertension in non-obese university freshmen. Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver, April 27th, 2013, Amsterdam, Netherland.

富樫 整、早坂 真貴子、直島 厚子、堀田 直美、矢口 友理、大森 桂. 大学新生における体成分分析器より得られた体組成の意義付け. 第50回全国大学保健管理研究集会 2012年10月18日、神戸市(ポートピアホール)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

山形大学保健管理センター(適宜更新予定)

<http://www.yamagata-u.ac.jp/hoken/index.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 整(Togashi Hitoshi)

山形大学・保健管理センター・教授

研究者番号：60192209

(2) 研究分担者

玉手 英利(Tamate Hidetoshi)

山形大学・理学部・教授

研究者番号：90163675

(3) 研究連携者

なし