

2023 年 8 月 2 日

記者会、記者クラブ 各位

若年成人男性における脂肪性肝疾患と体組成の関係を解明 肥満者と非肥満者の病態の違いに着目

【本研究のポイント】

- ・ 肥満人口の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患および代謝異常関連脂肪性肝疾患は増加しているが、若年世代での実態や体組成との関係は明らかではない。
- ・ 年齢中央値 22 歳の若年成人男性において 16%が非アルコール性脂肪性肝疾患、8%が代謝異常関連脂肪性肝疾患を有した。
- ・ 脂肪性肝疾患と体組成の関係は体脂肪量が非アルコール性脂肪性肝疾患および代謝異常関連脂肪性肝疾患と関連する因子であり、非肥満者においては体脂肪量に加えて骨格筋量や血清中性脂肪値など包括的な病態把握が必要であることが示唆された。
- ・ 本研究結果により、若年成人男性における脂肪性肝疾患の現状が明らかになり、個人の病態に応じた栄養療法・運動療法を含む予防および治療方針の策定に寄与することが期待される。

【研究概要】

近年、肥満人口の増加により脂肪性肝疾患に伴う肝硬変、肝発癌、心臓血管病などが問題とされています。東海国立大学機構 岐阜大学保健管理センター 山本眞由美教授、三輪貴生医師らのグループは、若年成人男性の体組成と代謝異常関連脂肪性肝疾患 (MAFLD)¹⁾ および非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD)²⁾ との関連を明らかにしました。

本研究では、健康診断を受診した男子大学院生 335 名を対象とし、MAFLD および NAFLD に関連する因子に関して生体電気インピーダンス法による体組成測定 (骨格筋量、体脂肪量)³⁾ を含めて検討しました。年齢中央値 22 歳の若年成人男性において肥満 ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$) は 9%、MAFLD は 8%、NAFLD は 16%、それぞれ有していました (図 1)。参加者全体では、体脂肪量が MAFLD および MAFLD と関連する因子でした。また、非肥満者 ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$) においても体脂肪量が MAFLD および NAFLD と関連する因子であり、いわゆる「かくれ肥満」が脂肪性肝疾患に関与することが明らかとなりました。決定木解析⁴⁾の結果、全体では BMI が脂肪性肝疾患を規定する第一の因子であり、非肥満者では第一に BMI、第二に骨格筋量が抽出されました (図 2)。また、体組成と各血液検査を含むランダムフォレスト解析⁵⁾の結果、全体では BMI が、非肥満者では血清中性脂肪値が脂肪性肝疾患に寄与する因子でした (図 3)。以上のことから、若年成人男性において肥満が脂肪性肝疾患を規定する重要な因子であり、非肥満者では体脂肪量に加えて骨格筋量や血清中性脂肪値など包括的な病態把握が必要であることが示唆されました。

三輪貴生医師らの研究により年齢中央値 22 歳の若年男性の 17%に脂肪肝があり、そのうち半数は肥満や脂質異常などの代謝異常に関連することが明らかとなりました。また、若年の脂肪性肝疾患と体組成の関係を明らかにすることで、若年世代からの予防法および介入法の確立に寄与することが期待されます。

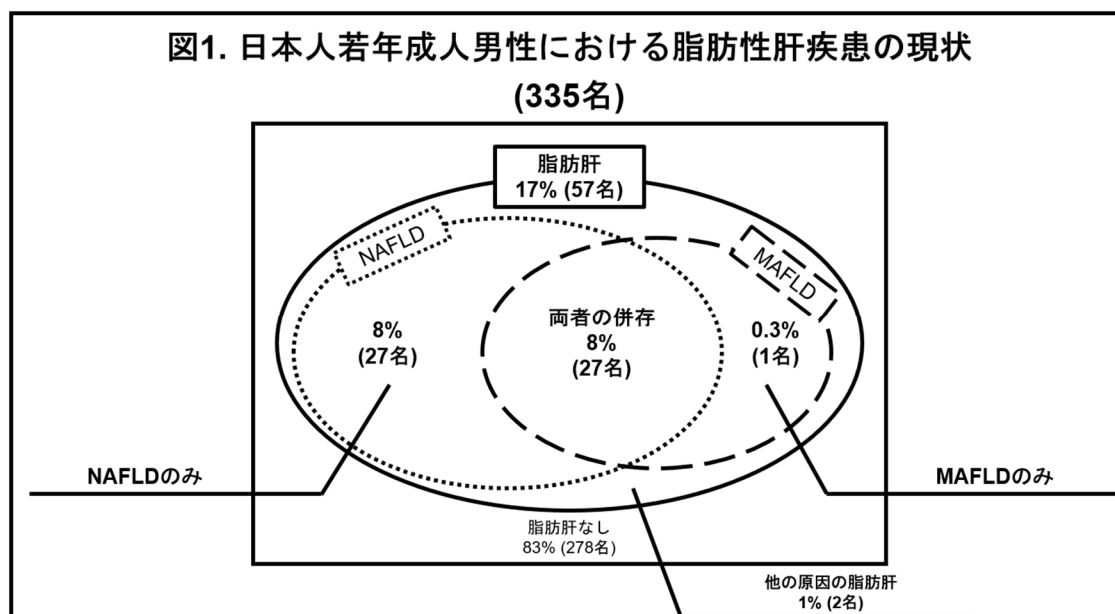
本研究成果は、日本時間 2023 年 8 月 1 日付で Hepatology Research 誌 53 巻 8 号に掲載されました。

【研究背景】

肥満人口の増加に伴い、非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD）は世界的に増加傾向であり、本邦でも今後 NAFLD が増加することが見込まれています。近年、脂肪性肝疾患の新概念として脂肪肝と「肥満」、「2 型糖尿病」、「2 種類以上の代謝異常」を併発することで診断する代謝異常関連脂肪性肝疾患（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MAFLD）が提唱されました。MAFLD は NAFLD の高リスク因子を包括した概念であるため、肝硬変、肝発癌、心血管疾患の発生リスクが高い患者を効率的に同定することが期待されています。しかし、若年世代における NAFLD および MAFLD の現状と体組成との関係に関しては明らかではありません。本研究では、若年成人男性を対象として NAFLD および MAFLD の現状と体組成を含む関連因子に関して検討しました。

【研究成果】

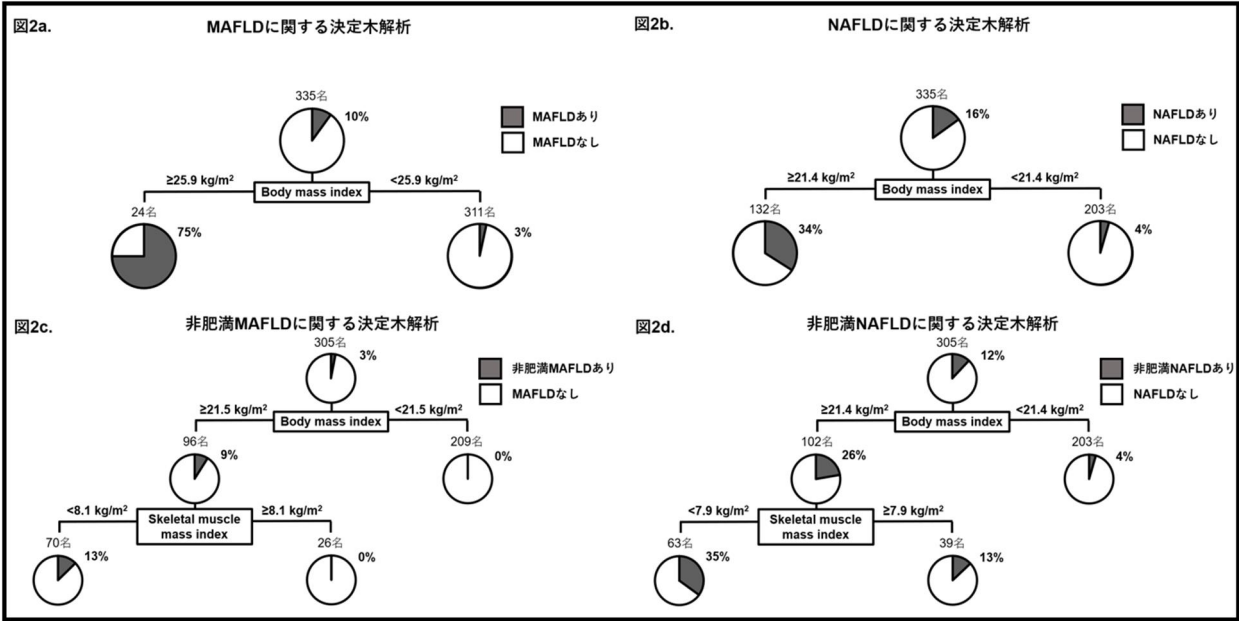
本研究では本学入学時健康診断を受診した男子大学院生 335 名を対象とし、通常健康診断項目に加えて腹部超音波検査と生体電気インピーダンス法による体組成測定、握力測定を行い、NAFLD および MAFLD の現状と体組成を含む関連する因子に関して検討しました。参加者の年齢中央値は 22 歳、body mass index (BMI) 中央値は 21 kg/m² であり、9%が BMI 25 kg/m² 以上の肥満症を有しました。腹部超音波検査により脂肪肝は全体の 17%が有し、8%が MAFLD、16%が NAFLD と判定されました。また、8%は MAFLD および NAFLD の両者を有していました（図 1）。



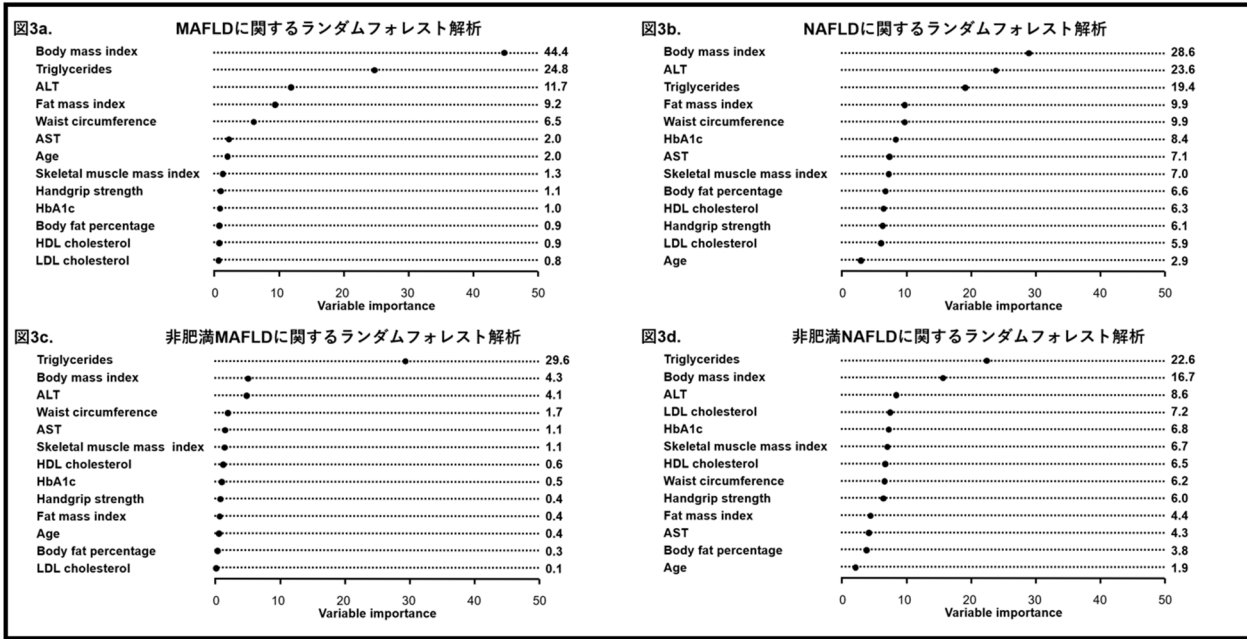
体組成と NAFLD および MAFLD との関連に関する検討では、年齢、骨格筋量 (skeletal muscle mass index)、体脂肪量 (fat mass index)、握力を含めた多変量解析を行い、体脂肪量が NAFLD および MAFLD を規定する独立因子であることが明らかとなりました。また、非肥満 (BMI < 25 kg/m²) の参加者 305 名を対象として同様の多変量解析を行ったところ、非肥満の参加者においても体脂肪量が MAFLD および NAFLD を規定する独立因子でした。このことから、日本人若年成人男性において体脂肪の蓄積は、既存概念である NAFLD と新規概念である MAFLD の両者を規定する重要な因子であることが明らかとなりました。また、非肥満の日本人若年成人男性においても、脂肪の蓄積が MAFLD および NAFLD の原因となることが明らかとなりました。これらの因子を用いた決定木解析やランダムフォレスト解析でも同様の解析結果でした。以上のことにより BMI では正常体重と判定されるが、実際には脂肪が蓄積している「かくれ肥満」が若年成人男性の脂肪性肝疾患を規定する重要な因子であることがわかりました。

次に日常診療における体組成の簡易指標である BMI の役割を明らかにするため、年齢、BMI、骨格筋量、体脂肪量、握力を含めて決定木解析を行いました。参加者全体では MAFLD および NAFLD を規定する因子として BMI が抽出され、日常診療における脂肪性肝疾患の簡易指標としての BMI の有用性が明らかとなりました（図 2a、2b）。また、非肥満の参加者では第一に BMI、第二に骨格筋量が抽出されました（図 2c、2d）。このことか

ら BMI は非肥満の対象者においても MAFLD および NAFLD の簡易指標となり、脂肪蓄積に次いで骨格筋量が脂肪性肝疾患の病態に寄与していることが明らかとなりました。



最後に各内分泌代謝異常を代表する血液検査指標および体組成を含めてランダムフォレスト解析を行いました。ランダムフォレスト解析では参加者全体において BMI が MAFLD および NAFLD に最も寄与する因子であり、非肥満の参加者では血清中性脂肪値が MAFLD および NAFLD に最も寄与する因子であることが明らかとなりました。



以上のことから、年齢中央値 22 歳の若年成人男性において 16%が NAFLD、8%が MAFLD を有し、体脂肪量が病態に重要な役割を果たしていることが明らかとなりました。また、非肥満の脂肪性肝疾患に関しては体脂肪量のみならず骨格筋量や血清中性脂肪値を含めた包括的なアセスメントが必要であることが示唆されました。本研究結果により、若年成人男性における脂肪性肝疾患の現状が明らかになり、個人の病態に応じた予防および治療方針の策定に寄与することが期待されます。

【今後の展開】

本研究により、若年成人男性における脂肪性肝疾患と体組成の関係が明らかになりました。この知見により若年世代での脂肪性肝疾患の病態理解および早期発見につながる可能性があります。また体組成を含む個人の病態に応じた栄養・運動療法を行うことにより、若年世代からの脂肪性肝疾患への介入方法確立し、肝硬変、肝発癌、心臓血管疾患を含めた予後改善につながることを期待されます。

【論文情報】

雑誌名 : Hepatology Research

論文タイトル : Impact of body fat accumulation on metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and nonalcoholic fatty liver disease in Japanese male young adults

著者 : Takao Miwa^{1,2}, Cathelencia Francisque³, Satoko Tajirika^{1,2}, Tatsunori Hanai², Nanako Imamura¹, Miho Adachi¹, Ryo Horita¹, Lynette J Menezes³, Takumi Kawaguchi⁴, Masahito Shimizu², and Mayumi Yamamoto^{1,5}

¹ 岐阜大学保健管理センター

² 岐阜大学大学院医学系研究科内科学講座消化器内科学

³ 南フロリダ大学医学部

⁴ 久留米大学医学部内科学部講座消化器内科部門

⁵ 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻

DOI:10.1111/hepr.13906

【用語解説】

1) 代謝異常関連脂肪性肝疾患 :

代謝異常関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MAFLD) は2020年に世界 22 か国 32 名の専門医からなる国際専門研究班により提唱された脂肪性肝疾患の新概念である。MAFLD は脂肪肝に加えて「肥満」、「2 型糖尿病」、「2 種類以上の代謝異常」のいずれかが併存することで診断する。MAFLD は脂肪性肝疾患における高リスク因子を包括した疾患概念であり、肝硬変、肝発癌、心血管疾患の高リスク患者を効率的に同定することが期待されている。

2) 非アルコール性脂肪性肝疾患 :

従来脂肪肝は非アルコール性脂肪性肝疾患肝硬変 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) とアルコール関連肝疾患に大別されてきた。NAFLD の診断は脂肪肝の原因となる他の肝疾患の除外に基づく。NAFLD の診断概念より過度な飲酒やウイルス性肝疾患などがなくとも肝硬変や肝発癌を来す可能性があることが広く認知された。

3) 生体電気インピーダンス法による体組成測定 :

生体電気インピーダンス法は生体に微弱な電流を流すことでその電気抵抗を測定し、簡便、低侵襲、短時間に体組成を測定することができる方法である。生体電気インピーダンス法で測定する指標の代表項目として骨格筋量の指標である skeletal muscle mass index、脂肪量の指標である fat mass index がある。

4) 決定木解析 :

決定木解析はデータの中から決定木と呼ばれる樹形図を作成して解析する方法である。決定木は目的の予測や目的に影響している因子の検証に活用することが可能であり、機械学習、マーケティング、意思決定などの場面で利用される。

5) ランダムフォレスト解析 :

ランダムフォレスト解析はデータ全体の中からランダムにデータを抽出して複数の決定木解析を行い、最終的に複数の決定木の平均を求めることで精度の高い結果が得られる解析方法である。

【研究者プロフィール】

氏名 : 三輪 貴生 (Miwa Takao)

機関 : 東海国立大学機構 岐阜大学

所属・職名 : 岐阜大学保健管理センター・非常勤講師

学歴 (大学) :

2015 年：岐阜大学医学部医学科卒業

2021 年～：岐阜大学大学院医学系研究科医科学専攻（消化器内科学分野在学中）

勤務歴：

2015 年 4 月～2016 年 6 月：岐阜市民病院（研修医）

2016 年 7 月～2017 年 3 月：岐阜大学医学部附属病院（研修医）

2017 年 4 月～2018 年 3 月：岐阜大学医学部附属病院 第 1 内科（医員）

2018 年 4 月～2020 年 9 月：中濃厚生病院（医員）

2020 年 10 月～2022 年 3 月：岐阜大学医学部附属病院 第 1 内科（医員）

2022 年 4 月～2023 年 4 月：岐阜大学 保健管理センター（助教）

2023 年 4 月～：岐阜大学 保健管理センター（非常勤講師）、岐阜大学医学部附属病院 第 1 内科（医員）

所属等学会：

日本内科学会（認定内科医）

日本消化器病学会（専門医）

日本肝臓学会（専門医）

日本消化器内視鏡学会（専門医）

日本臨床栄養代謝学（認定医）

日本病態栄養学会

日本門脈圧亢進症学会

日本超音波医学会

表彰：

2017 年度：第 233 回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2017 年度：第 234 回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2018 年度：第 237 回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2019 年度：第 239 回日本内科学会東海地方会 若手優秀演題賞

2021 年度：JDDW2021 若手奨励賞

2022 年度：JDDW2021 The Best Presenter Award in International Session

第 26 回日本病態栄養学会年次学術集会 若手研究特別賞

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東海国立大学機構 岐阜大学大学院医学系研究科内科学講座消化器内科学分野 三輪 貴生

電話：058-230-6308

E-mail：miwa.takao.a6@f.gifu-u.ac.jp

<報道に関すること>

東海国立大学機構 岐阜大学

総務部広報課広報グループ

電話：058-293-3377

E-mail：kohositu@t.gifu-u.ac.jp