

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 芳村悠太

主論文 1編

Obesity and metabolic abnormalities as risks of alcoholic fatty liver in men: NAGALA study.
BMC Gastroenterology 21; 321, 2021

審査結果の要旨

アルコール関連肝疾患 (Alcohol-related liver disease; ARLD) は習慣的な飲酒により生じる慢性肝疾患である。アルコール性脂肪肝 (Alcoholic fatty liver disease; AFLD) は ARLD に含まれ、非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) と同様に肝硬変や肝細胞癌の危険因子である。ARLD 患者における肥満とメタボリックシンドローム (MetS) の有病率は高いが、AFLD の自然史におけるそれらの役割は未解明である。

申請者は肥満と MetS の構成要素が AFLD の発症に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。1994 年から 2017 年に朝日大学病院総合健診センターを受診し研究の同意を得た 50,317 人のうち除外基準 (ウイルス性肝炎有り, 登録時に脂肪肝有り, データ欠損, 単回受診) に該当せず, 登録時のエタノール摂取量が 420g/週以上である男性 640 人を解析対象として後向きの縦断研究を実施した。MetS を成す代謝異常を (1) 高血圧 (収縮期血圧 ≥ 130 mmHg または拡張期血圧 ≥ 85 mmHg または降圧薬の使用), (2) 高血糖 (空腹時血糖値 ≥ 100 mg/dl または経口血糖降下薬の使用), (3) 高 TG (空腹時血漿 TG ≥ 150 mg/dl または高 TG に対する治療薬の使用), (4) 低 HDL-Cho (空腹時血漿 HDL-Cho < 40 mg/dl または低 HDL-Cho に対する治療薬の使用) と定義した。AFLD はエタノール摂取量が 420g/週以上である者に認める脂肪肝と定義した。腹部超音波検査の肝所見において, 肝腎コントラスト, 高輝度な肝実質を認めた者を脂肪肝有り と定義した。Cox 比例ハザードモデルを用いて, 登録時の MetS の構成要素に応じた AFLD 発症のハザード比 (HR) を推定した。168 人 (26%) が AFLD を発症した。AFLD 発症群では登録時に高血圧や高 TG, 低 HDL-Cho を認める者が AFLD 非発症群より有意に多かった。BMI の中央値は AFLD 群が AFLD 非発症群より有意に高かった。年齢, 喫煙状況, 飲酒量で調整した, BMI 増加 ($1\text{kg}/\text{m}^2$) による AFLD 発症の HR (95%CI) は 1.2 (1.12-1.28) であった。高 TG の HR は 1.56 (1.12-2.18), 低 HDL-Cho の HR は 1.52 (1.03-2.25) であった。体重増加 (kg) を加えて調整したモデルにおいても, BMI 増加 ($1\text{kg}/\text{m}^2$) による AFLD 発症の HR は 1.21 (1.14-1.29) となった。全ての MetS の構成要素は NAFLD 発症の危険因子である一方, 飲酒習慣のある日本人男性において, 肥満, 高 TG 血症, 低 HDL-Cho 血症が AFLD 発症の独立した危険因子であった。高血圧と高血糖は有意な危険因子ではなかった。脂肪肝発症に対して MetS 患者と飲酒者で共通しない機序がある一方, 各集団に共通して脂肪肝発症に寄与しうる機序として, 脂質代謝関連転写因子の発現変化やアディポカイン異常, AMPK 活性の低下が挙げられる。共通する機序は NAFLD と AFLD における病理学的特徴や自然史の類似性を説明できる。

以上が本論文の要旨であるが, 肥満飲酒者の体重適正化や, 高 TG 血症や低 HDL-Cho 血症を伴う飲酒者のインスリン抵抗性の改善が脂肪肝の発症を予防する上で重要である可能性を示した点で, 医学上価値ある研究と認める。

令和 3 年 12 月 16 日

審査委員 教授 伊藤義人 ㊟

審査委員 教授 榎村敦詩 ㊟

審査委員 教授 八木田和弘 ㊟