

氏名	志田 隆史
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	博甲第 8702 号
学位授与年月	平成 30年 3月 23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Skeletal Muscle Mass to Visceral Fat Area Ratio is an Important Determinant Affecting Hepatic Conditions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. (内臓脂肪増加と骨格筋減少の体組成異常が非アルコール性脂肪性肝疾患の 病態に及ぼす影響)
主査	筑波大学教授 医学博士 川上 康
副査	筑波大学准教授 博士 (医学) 上杉 憲子
副査	筑波大学准教授 博士 (医学) 柳川 徹
副査	筑波大学講師 博士 (医学) 酒井 俊

## 論文の内容の要旨

志田隆史氏の博士学位論文は、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者において内臓脂肪増加および骨格筋減少が、NAFLD の病態に影響を与えるかを多数の臨床指標を用いて検討したものであり、その要旨を以下に記す。

### (目的)

肥満人口の増加により NAFLD は増加の一途にある。NAFLD の一部は非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) へ移行し、肝硬変や肝癌の発症に至る。近年、NAFLD の発症と進展は、肥満のみならず、筋肉量減少 (サルコペニア) が関連することが報告されており、体組成異常は NAFLD のリスク因子であると考えられる。しかしながら、NAFLD の病態にあたる体組成異常の影響は十分解明されていない。このため本研究は、NAFLD 患者における内臓脂肪増加と骨格筋減少の体組成異常が NAFLD の病態に及ぼす影響について検討することで NAFLD の病態を理解することを目的としている。

### (対象と方法)

対象は本学附属病院における NAFLD 患者 337 名 (M/F 197/140)、非 NAFLD 患者 29 名 (M/F 10/19) と健常者 106 名 (M/F 48/58) の計 472 名としている。B モードによる脂肪肝 grade, elastography による肝硬度 (LS), 肝脂肪蓄積 (CAP), Sonazoid 造影超音波における Kupffer 細胞相輝度値 (CEUS), MRS による肝脂肪蓄積 (IHL), 筋細胞内脂肪 (IMCL), 筋細胞外脂肪 (EMCL), 生体電気インピーダンス法による体組成値, 血液生化学検査項目, 膝伸展筋力と握力を測定したものである。また、骨格筋量と内臓脂肪断面積から skeletal muscle mass to visceral fat area ratio ( $\text{g}/\text{cm}^2$ : SV-ratio)

を算出している。対象者を SV-ratio より 4 群に分類し, quartile stratification analysis により検討したことを明らかにしている。統計解析では 4 群比較は年齢と性別による補正を行っている。

### (結果)

著者は、SV-ratio lowest 群では NAFLD 患者, 中高度肥満, 糖尿病, 脂質異常症, 高血圧の割合が高率であり, 線維化進行症例 (LS 値 > 12 kPa) と中等度以上の肝脂肪化症例 (CAP 値 > 260 dB/m) を示す患者の割合も高率であったことを明らかにしている。Kupffer 細胞貪食機能を反映する CEUS の低下を示す患者の割合も高率であったと述べている。血液生化学検査にて, lowest 群では肝機能障害 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT), インスリン抵抗性 (HOMA-IR), アディポカイン (leptin, IL-6, Adiponectin) 不均衡, ヘパトカイン (FetuinA, FGF21) 不均衡, 炎症・酸化ストレスマーカー (hs-CRP, フェリチン, TBARS), 肝線維化・アポトーシスマーカー (NAFLD fibrosis score, WFA-M2BP, M30) の増悪が認められたと述べている。一方, 骨格筋では MRS による骨格筋脂肪蓄積 (IMCL, EMCL) の値は高値であり, 膝伸展筋力と握力では低下が観察され身体能力が低下していたことを明らかにしている。さらに筋肉増殖の負の制御因子としての機能を担っているミオスタチンの増悪が認められたと述べている。多変量解析の結果, SV-ratio は LS 値 (肝硬度) と CAP 値 (肝脂肪蓄積) の両者に影響する独立因子であったと述べている。さらに, NAFLD 患者の全体において, SV-ratio lowest 群の SV-ratio highest 群に対する中等度以上の肝脂肪化の相対リスクは 1.89 倍であったことを明らかにしている。また, 肝線維化進行の相対リスクは 3.64 倍であったと述べている。観察研究では, 治療介入をしていない NAFLD 患者の経過を観察すると SV-ratio の低下にしたがって, 肝硬度の悪化が認められている。また, SV-ratio の低値群において, 肝硬度の悪化が顕著に認められたことを明らかにしている。さらに, 介入研究では, 3 ヶ月の運動療法および食事療法を実施した結果, SV-ratio の増加に加え, 肝硬度, 肝脂肪量, 肝機能障害 (AST, ALT,  $\gamma$ -GT), インスリン抵抗性 (HOMA-IR), アディポカイン, 炎症・酸化ストレスマーカー (hs-CRP, フェリチン, TBARS), 肝線維化・アポトーシスマーカー (NFS, WFA-M2BP, M30) の改善が認められたと述べている。

## 審査の結果の要旨

### (批評)

著者は NAFLD の病態に関する一連の研究結果において, 骨格筋減少と内臓脂肪増加の体組成異常, すなわち SV-ratio の低下は, アディポカイン・ヘパトカイン不均衡, 炎症・酸化ストレスの脆弱化, 肝機能障害, Kupffer 相輝度値の低下, インスリン抵抗性の増悪, 身体能力の低下を引き起こし, 肝脂肪化および肝線維化を進行させ, NAFLD 発症と進展のリスク増大に関連することが示唆した。また, NAFLD 患者の日常管理では SV-ratio の改善に向けた栄養管理と運動実践は重要な課題であることを提唱している。本研究は骨格筋減少と内臓脂肪過多による体組成異常が, NAFLD 発症と進展のリスク増大に関連していることを関連づける有力な研究結果といえる。

したがって, 本研究は, 臨床的に重要な未解決課題である NAFLD 発症, 進展と体組成異常に関連した先進的研究であり, 学術的価値の高い優れた学位論文である。

平成 29 年 12 月 20 日, 学位論文審査委員会において, 審査委員全員出席のもと論文について説明を求め, 関連事項について質疑応答を行い, 最終試験を行った。その結果, 審査委員全員が合格と判定した。

よって, 著者は博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。