

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

松原 史明

専攻分野：生活習慣病プロフェッショナル養成コース

コース：

指導教授：田中 逸

主論文の題目：

Proposed Cut-off Value of the Intrahepatic Lipid Content for Metabolically Normal Persons Assessed by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in a Japanese Population

(日本人における  $^1\text{H}$ -MRS で測定した肝内脂肪量の正常カットオフ値の検討)

共著者：

Yoshio Nagai, Hidekazu Tsukiyama, Hiroyuki Shimizu, Eigoro Yamanouchi, Teruaki Iwamoto, Yuki Yoshi Sada, Hiroyuki Kato, Akio Ohta, Yasushi Tanaka

緒言

内臓脂肪の過剰蓄積はインスリン抵抗性を惹起させ、様々な代謝障害を併発するメタボリックシンドローム (MetS) の最も重要な原因と認識されている。また近年では、異所性脂肪蓄積である脂肪肝がインスリン抵抗性を惹起するもう一つの因子と考えられている。肝内中性脂肪量 (intrahepatic lipid content:IHL) は Proton Magnetic Resonance Spectroscopy ( $^1\text{H}$ -MRS) を用いることで、非侵襲的かつ定量的に評価することが可能である。しかし、健常人の IHL の基準値は未だ報告されていない。そこで今回我々は、健常人を含む日本人集団に対して  $^1\text{H}$ -MRS を用いて IHL を測定し、その正常カットオフ値について検討を行った。

対象・方法

国際医療福祉大学病院および聖マリアンナ医科大学病院の健診参加

者（20歳から69歳）のうち本研究へ参加の同意が得られた305名（男性159例、女性146例）の日本人を対象に身体測定、血圧測定、質問表を用いた飲酒量の調査、血液検査、<sup>1</sup>H-MRSを用いたIHL測定を行った。心血管疾患や脳血管疾患などの循環器系疾患、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎などの肝疾患を既往に持つ例、アルコール多飲（60g/日以上）、授乳中および妊婦または妊娠の可能性のある例は除外した。MetSの評価は2009年国際共同声明（Circulation 120:1640-1645, 2009）の基準を用いた。<sup>1</sup>H-MRSの撮影および解析方法は以前我々が報告した方法で行った（Obes Res Clin Pract 5:e79-e156, 2011）。

なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学（承認番号：2316）および国際医療福祉大学（承認番号：13-B-48）倫理審査委員会の承認を得た。統計は連続変数の正規性に依りて平均値±SDもしくは中央値[四分位範囲]で表記し、対応のないt検定、Mann-Whitney U検定、Kruskal-Wallis検定を用いた。IHLカットオフ値はROC曲線を用いて求めた。またその他の副次的評価としてSpearman順位検定、重回帰分析を用いた。

## 結果

IHLの中央値は2.6%（男性4.7%、女性1.7%）であった。MetSの診断基準を1項目も満たさない健常群（男性76例、女性85例）、1～2項目を満たす群（66例、49例）、3項目以上満たすMetS群（17例、12例）のIHL中央値は男性で2.7%、6.0%、36.2%、女性で0.8%、2.5%、11.2%であり、MetSの項目が増すに従ってIHLは有意に高値であった（ $p < 0.05$ ）。

次に、ROC曲線を用いて健常群と非健常群のIHLカットオフ値を求めた結果、男性は6.5%[感度60.2%、特異度77.6%]、女性は1.8%[感度78.7%、特異度70.6%]であった。ROC曲線下面積（AUC）は男性0.727[95%CI 0.649-0.804]、女性0.765[0.685-0.844]であった。

また、飲酒量の影響については、IHLと飲酒量との間に有意な相関は認めなかった（ $r = 0.05$ ,  $p = 0.36$ ）。さらに、飲酒量に応じてnon（飲酒習

慣なし)、light(男性<20g/日,女性<10g)、moderate(男性 $\geq$ 20g/日、女性 $\geq$ 10g)の3群に分類して比較した結果、各群のIHL中央値は男性で6.4%、3.4%、5.1%、女性で1.9%、1.8%、0.6%で各群間に有意差は認めなかった(男性: $p=0.08$ 、女性: $p=0.20$ )。重回帰分析でもlog-IHLに対する飲酒量の関与は認めなかった( $p=6.171$ )

## 考察

各人種の一般人口におけるIHLの中央値は、4.6%(ヒスパニック 401例)、3.6%(白人 734例)、3.2%(黒人 1105例)、2.1%(香港 922例)との報告がある。報告によって<sup>1</sup>H-MRS撮影方法や集団の特徴が異なるため、人種間での比較は困難であるが、本研究でのIHL中央値はこれらの値と大幅な差異はなかった。

また、ROC曲線から求めたカットオフ値の解釈としてAUC>0.9は高精度、0.7-0.9は中等度精度、0.5-0.7は低精度とされており、本研究で求めた値の精度は中等度であった。

飲酒の脂肪肝に対する詳細な効果は未だ不明であるが、少なくとも本研究の結果からは飲酒量のIHL値に対する影響はないと考えられた。

現在、脂肪肝の診断は超音波検査(肝腎コントラスト)や腹部単純CT(CT値の肝/脾比)などの定性的または半定量的な方法で行われているが、本研究の結果は<sup>1</sup>H-MRSを用いた脂肪肝の定量的な診断基準の設定、脂肪肝の病的意義の解明に向けて有用な情報を提供すると考えられた。

## 結論

本研究の結果から日本人における健常群とMetSの危険因子を伴う非健常群のIHLのカットオフ値は、男性6.5%、女性1.8%と提唱する。