

## 学 位 論 文 要 約

### 研究題目

Metabolic dysfunction - associated steatotic liver disease criteria may underestimate the number of lean female nonalcoholic fatty liver disease patients with significant liver fibrosis

(代謝機能障害関連脂肪性肝疾患の診断基準は、線維化の進行した痩せ型女性の非アルコール性脂肪性肝疾患患者を過小評価する可能性がある)

消化器内科学 (指導教授又は医学研究科紹介教授 榎本平之)

氏 名 小林 奈津子

### 【研究目的】

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD)は、世界の成人人口の約 4 分の 1 が罹患しているとされ、日本では健診受診者の約 30%が NAFLD であると報告されており、社会的・経済的な影響を伴う健康問題となっている。一部の NAFLD 患者は肝硬変へと進展し、また肝線維化の進行した患者は予後不良であることが報告されている。このような中で、2023 年に脂肪性肝疾患の新しい概念である代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(Metabolic Dysfunction Associated Steatotic Liver Disease: MASLD)という用語が提案されたが、臨床的な検証は未だ不十分である。本研究では、多数の健診受診者のデータを用い、MASLD の診断基準が、NAFLD 患者の中で予後不良とされる肝線維化進行例を適切に囲い込めるかということを検討した。

### 【研究方法】

2015 年 4 月から 2020 年 12 月の間に、兵庫医科大学健康医学クリニックで健診受診された 9773 人の患者のうち、1) 超音波検査で脂肪肝と診断、2) アルコール性を含む慢性肝疾患や薬剤性などの明らかな脂肪肝の原因がない、3) 肝細胞癌がない、の条件を満たす 4112 人を対象とした。女性は 1238 人 (30.1%)、男性は 2874 人 (69.9%) で、年齢の中央値は 54.0 歳 (四分位範囲: 46.0-63.0) であった。NAFLD の診断はアメリカ肝臓病学会のガイドラインに基づいて行い、MASLD は超音波検査にて肝脂肪化を認め、脂肪肝の原因となる他疾患を除外した上で、心血管代謝危険因子 (①BMI  $\geq$  23 or 腹囲  $>$  94cm(男性)80cm(女性) ②空腹時血糖  $\geq$  100 or 75g OGTT 2 時間値  $\geq$  140 or HbA1c  $\geq$  5.7% or 2 型糖尿病 or 2 型糖尿病の治療中 ③血圧  $\geq$  130/85 mm Hg or 薬物療法中 ④血清中性脂肪  $\geq$  150 mg/dl or 薬物療法中 ⑤HDL-Cho  $<$  40/50 mg/dl (男性/女性) or 薬物療法中) を 1 つ以上満たすものとして診断した。肝線維化の評価には FIB-4index を用い、65 歳未満の患者では FIB-4 index  $<$  1.3 を線維化低リスク、1.3~2.67 を線維化中リスク、 $>$  2.67 を線維化高リスク群と規定し、65 歳以上の患者では FIB-4 index  $<$  2.0 を線維化低リスク、2.0~2.67 を線維化中リスク、 $>$  2.67 を線維化高リスク群と規定した。また、65 歳未満の場合は FIB-4 index 1.3 以上、65 歳以上の場合は 2.0 以上を進行した肝線維化と定義した。

## 【研究結果】

4112 人の患者のうち、3828 人 (93. 1%) が MASLD と診断され、284 人 (6. 9%) が非 MASLD と診断された。MASLD の診断基準において①BMI $\geq$ 23 or 腹囲 $>$ 94cm(男性)80cm(女性)であったのが 3084 人 (75. 0%)、②空腹時血糖 $\geq$ 100 or 75g OGTT 2 時間値 $\geq$ 140 or HbA1c $\geq$ 5. 7% or 2 型糖尿病 or 2 型糖尿病の治療中であったのが 3000 人 (73. 0%)、③血圧 $\geq$ 130/85 mm Hg or 薬物療法中であったのが 2015 人 (49. 0%)、④血清中性脂肪 $\geq$ 150 mg/dl or 薬物療法中であったのが 1713 人 (41. 7%)、⑤HDL-Cho $<$ 40/50 mg/dl (男性/女性) or 薬物療法中)であったのが 1214 人 (29. 5%) であった。非 MASLD 群は、MASLD 群と比較して、有意に若く (44 歳 vs. 55 歳)、女性の割合が多かった (62. 3% vs. 27. 7%)。FIB-4 index に基づいて定義された肝線維化進行例は、MASLD 群の 708 人 (18.5%)、非 MASLD 群の 44 人 (15.5%) に存在した。MASLD と非 MASLD 別に FIB-4 index から診断した肝線維化の進行度 (低/中/高リスク群) は 3120 (81.5%)/625 (16.3%)/83 (2.2%) と 240 (84.5%)/43 (15.1%)/1 (0.4%) ( $p=0.065$ ) であった。多変量解析では、非 MASLD で肝線維化進展例に関連する要因として女性であることが有意な因子として抽出された (オッズ比 6. 170、95%信頼区間 3. 180-12. 000、 $p<0.001$ )。非 MASLD で有意な線維化を有する患者 ( $n=44$ ) のうち、女性は男性よりも有意に BMI 値が低かった ( $p<0.001$ )。65 歳未満の患者の多変量解析でも、非 MASLD で肝線維化進展例に関連する要因として女性であることが有意な因子として抽出された (オッズ比 7. 700、95%信頼区間 3. 750-15. 800、 $p<0.001$ )。

## 【考察】

本研究の結果は、MASLD の診断基準は、特に痩せ型の女性 NAFLD 患者において、進行した肝線維化を有する患者を適切に囲い込めない可能性があることを示唆している。日本では痩せた NAFLD 患者が多く、その特徴として腹囲が小さく、糖尿病・高血圧・メタボリックシンドロームなど心血管代謝危険因子が少ないと報告されている。MASLD の診断基準は、代謝機能障害に焦点を当てているため、代謝異常が明確でない患者、特に痩せ型の女性患者の肝線維化進行例を見逃す可能性があるのではないかと考える。そこで、痩せ型の女性 NAFLD 患者に対しては、心血管代謝異常の有無にかかわらず、肝線維化の評価を慎重に行うべきであることが示唆される。