

## 【4】

氏 名	あさ かわ よう へい 浅 川 洋 平
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第621号
学位授与の日付	平成26年3月5日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Relationships between fatty liver disease and intracranial main artery stenosis (脂肪肝と頭蓋内主幹動脈狭窄症との関連)
論文審査委員	(主査) 教授 井 上 晃 男 (副査) 教授 平 石 秀 幸 教授 石 光 俊 彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

脂肪肝は内臓脂肪組織の増大によって引き起こされる疾患である。中でもアルコールに起因しない脂肪肝をNAFLD（non-alcoholic fatty liver disease）と総称する。NAFLDは肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝と脂肪化に壊死・炎症を伴うNASH（non-alcoholic steatohepatitis）とに分類され、NASHは慢性肝炎、肝硬変の原因となり得る重要な疾患である。近年、NAFLDと冠動脈疾患との関連について多く報告されているが、脳卒中との関連については明らかではない。

#### 【目 的】

申請者らは症候性脳卒中、冠動脈疾患の既往の無い健康診断目的の入院患者を対象に脂肪肝と脳血管障害との関連について検討した。

#### 【対象と方法】

獨協医科大学病院健康管理科に1泊2日の健康診断目的に入院した健常者76名（男性61名、女性15名、平均年齢61.4歳）を対象とした。また対象者に対してはヘルシンキ宣言に基づき、文書および口頭で説明を行い研究への承諾を得た。なお症候性脳卒中および急性冠症候群の既往がある例は除外した。

問診および血液検査などで年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、body mass index（BMI）および糖尿病、高血圧症、脂質異常症の有無、加療歴を確認した。また血液検査ではg-glutamyl transpeptidase

(GGT)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT) も評価した。脂肪肝は腹部超音波検査で中心周波数3.5-4MHzのコンベックス型探触子を用いて診断した。頭蓋内病変は1.5テスラのmagnetic resonance imaging (MRI、Symphony、Sonata) を用い、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像で無症候性多発ラクナ梗塞 (multiple lacunar lesions : MLL) と脳室周囲高吸収域 (periventricular hyperintensity : PVH) の有無を評価した。またMR angiography (MRA) で頭蓋内主幹動脈を確認し、50%以上の狭窄を認めるものを頭蓋内動脈狭窄病変 (intracranial artery stenosis : ICAS) と定義した。頸動脈超音波検査は中心周波数6.5MHzのリニア型探触子で、最大総頸動脈内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the common carotid artery : IMT-Cmax)、最大総頸動脈洞内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the carotid bifurcation : IMT-Bmax)、プラークスコア (plaque score : PS) を評価した。脂肪肝群、非脂肪肝群に分類し、背景因子、MRI・MRA所見、頸動脈超音波検査所見をMann Whitney's U test で比較検討をした。さらに $p$ 値が0.1未満の項目についてロジスティック解析を行い、 $p$ 値が0.05未満となった項目を有意な予測因子とした。

## 【結 果】

脂肪肝群は24例、非脂肪肝群は52例であった。対象者は全てアルコールの1日摂取量が20g未満であった。背景因子の検討では、脂肪肝群で有意に男性が多く (91.7% vs 75.0%、 $p=0.0919$ )、BMIが高かった (25.8kg/m<sup>2</sup> vs 24.8kg/m<sup>2</sup>、 $p=0.0127$ )。血液検査では、脂肪肝群で有意にALTが高値であった (33.1IU/l vs 15.7IU/l、 $p<0.0001$ )。PS、IMT、PVHについては両群間で明らかな有意差は認めなかった。MLLは非脂肪肝群で脂肪肝群より多い傾向にあった (20.8% vs 44.2%、 $p=0.0509$ )。ICASは脂肪肝群で有意に高率であった (25.0% vs 5.8%、 $p=0.0166$ )。性別、BMI、MLL、ICASを独立変数としたロジスティック解析では、脂肪肝を予測しうる因子はICAS (OR5.92、95%CI 1.14-30.9、 $p=0.0348$ )、BMI (OR 1.24、95%CI 1.03-1.51、 $p=0.0255$ )、MLL (OR 0.272、95%CI 0.0743-0.999、 $p=0.0499$ ) であった。ICAS群と非ICAS群での二群間比較では、ICAS群で喫煙率、年齢、高血圧、脂肪肝が有意に多く、ロジスティック解析の結果では、ICASを予測する因子は年齢 (OR1.24、95%CI 1.06-1.15、 $p=0.00815$ ) および脂肪肝 (OR23.4、95%CI 2.22-248、 $p=0.00876$ ) であった。一方MLL群、非MLL群での比較では、MLL群で有意に年齢、喫煙率、高血圧が多く、脂肪肝が少なかった。ロジスティック解析ではMLLの有意な予測因子は年齢 (OR1.09、95%CI 1.01-1.18、 $p=0.0294$ ) および非脂肪肝 (OR0.265、95%CI 0.0758-0.923、 $p=0.00946$ ) であった。

## 【考 察】

本研究は、脂肪肝と頸動脈病変、ICASおよび穿通枝領域の虚血性変化の関連を検討し、脂肪肝はICASと関連があることを示した。NAFLDは冠動脈の動脈硬化性変化を増悪させ、糖尿病発症の単独リスクであると言われている。しかし、NAFLDの脳卒中や頭蓋内動脈狭窄への影響については明確になっておらず、ICASという脳梗塞の高リスクと関係を有することを示したのは臨床上重要であると考えられる。

NAFLDはIMT肥厚、PSの増加に関与すると報告がなされており、脂肪肝における頸動脈のアテ

ローム性変化へという点を支持する結果が得られている。さらに健康診断患者を対象とした報告では、NAFLDを有する群で脳卒中を含む心血管イベントの発症率が高いとされており、筆者らの検討結果をふまえるとICASにNAFLDが関与し、その結果心血管イベント発症率が増加する可能性が示唆される。

一方、本研究ではMLLは非脂肪肝群に多い結果であったが、日本人を対象とした報告においても同様の結果が示されており、これを支持するものであった。

本研究では肝生検を施行しておらず、脂肪肝群の中に単純性脂肪肝とNASHが混在している可能性がある。NASHは単純性脂肪肝より動脈硬化、血管障害の危険因子であると報告がなされているため、脂肪肝群にNASHが含まれた結果、ICASとの関連が得られた可能性は否定できない。さらに背景因子は自己申告をもとにしており、アルコール性肝障害の存在を除外しきれていない可能性もある。

本研究の限界点として、これらの要因に加え、症例数の問題がある。今後更なる症例の蓄積により、ICASならびにMLLと脂肪肝の関連がより明らかになると考えられる。

## 【結 論】

本研究により脂肪肝の存在はICASの危険因子となる可能性が示唆された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

### 【論文概要】

脂肪肝は内臓脂肪組織の増大により生じる疾患であり、アルコールに起因しない脂肪肝をNAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) と総称する。NAFLDは肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝と脂肪化に壊死・炎症を伴うNASH (non-alcoholic steatohepatitis) に分類され、NASHは慢性肝炎、肝硬変の原因となり得る重要な疾患である。近年、NAFLDと冠動脈疾患の関連について多く報告されているが、脳卒中との関連については明らかではないため、申請論文は脂肪肝と頸動脈および頭蓋内病変との関連を明らかにすることを目的としている。

対象は人間ドックで入院した健常者76名（男性61名、女性15名、平均年齢61.4歳）であり、腹部超音波で脂肪肝群（24例）、非脂肪肝群（52例）に分類し、脳心血管障害のリスク因子（年齢、性別、飲酒歴、喫煙歴、body mass index (BMI)、糖尿病、高血圧症、脂質異常症）、 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase (GGT)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、頸動脈超音波検査所見（最大総頸動脈内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the common carotid artery : IMT-Cmax)、最大総頸動脈洞内中膜複合体厚 (maximal intima-media thickness of the carotid bifurcation : IMT-Bmax)、プラークスコア (plaque score : PS)) およびMRによる頭蓋内所見（無症候性多発ラクナ梗塞 (multiple lacunar lesions : MLL)、脳室周囲高吸収域 (periventricular hyperintensity : PVH)、頭蓋内動脈狭窄 (intracranial artery stenosis : ICAS)) について、Mann Whitney's U test、logistic regressionおよびSpearman's rank correlationを用い比較検討を行っている。なお、脂肪肝群は問診により全例NAFLDと推察されている。

その結果、脂肪肝群は有意に男性が多く、BMI、ALTが高値であったが、PS、IMTおよびPVHに有意差は認めなかった。しかしMLLは非脂肪肝群で多い傾向を示し、ICASは脂肪肝群で有意に多く認められ、多変量解析の結果MLLは年齢が予測因子であり、ICASは年齢に加え脂肪肝が予測因子であることを明らかにしている。

本結果を踏まえ、脂肪肝では頭蓋内動脈に動脈硬化性変化が生じる可能性を指摘し、その存在はICASひいてはアテローム血栓性脳梗塞の危険因子として注目すべきであると結論づけている。

#### **【研究方法の妥当性】**

申請論文では、脂肪肝が頭蓋内動脈狭窄の危険因子に成り得ることを明らかにする上で、対象者の背景因子、検査所見を詳細に調査し、客観的な解析を行っている。本検討の内容は大学倫理委員会に申請し、承認を受けている。対象者に対してはヘルシンキ宣言に基づき、文書および口頭で説明を行い研究への承諾を得ており、本研究は妥当なものと判断できる。

#### **【研究結果の新奇性・独創性】**

申請論文では、MRAを用いた頭蓋内動脈狭窄評価という客観的な手法を用いて評価を行っている。過去に報告がない脂肪肝と頭蓋内動脈狭窄との関係を示しており、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

#### **【結論の妥当性】**

申請論文では、適切な対象群を設定し、正しい検査手法と適切な統計解析を用いて得られたデータに基づき、論理的に考察を展開している。結果、脂肪肝が頭蓋内動脈狭窄の危険因子に成り得るとの結論を導き出しており、結論は妥当と考える。

#### **【当該分野における位置付け】**

脂肪肝と頭蓋内病変、特に頭蓋内動脈狭窄との関連についての報告は過去になく、申請論文は両者の関連を調査した稀有な報告である。この知見は臨床的に重要かつ大変有益であり当該分野への貢献度も高いと評価できる。

#### **【申請者の研究能力】**

申請者は、神経内科学の要である脳卒中診療に多く携わり、臨床神経学や臨床脳卒中学の知見を学んだうえで、仮説をたて、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。それに基づいて作成した論文は当該領域の専門誌への掲載が受理されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

#### **【学位授与の可否】**

本論文は、質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。従って、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Internal Medicine

53 : 1259-1264, 2014