

男性における脂肪肝の簡易指標Fatty Liver Index (FLI)と慢性炎症・動脈スティフネス (動脈壁硬化度)との関連

～一般健診項目より算出できる脂肪肝の指標で
動脈壁の硬化度を推察する～

看護学部・保健医療福祉系 上村浩一

背景・目的

近年、わが国において、生活習慣の欧米化などによる肥満の増加に伴い、脂肪肝の有病率が増加している。脂肪肝は、肝硬変や肝臓がんの高危険病態のみでなく、全身の慢性炎症の誘発因子であることや動脈硬化性疾患の危険因子であることが示唆されている。

脂肪肝の診断には腹部超音波や腹部CTなどの画像検査が用いられるが、健診で測定されるbody mass index (BMI, 体格指数)、腹囲、血清GGT(γ -GTP)値、血清中性脂肪 (triglyceride, TG) 値から算出できるFatty Liver Index (FLI)が脂肪肝の代替指標として検討されている。

そこで、日本人成人男性において、FLIと全身の慢性炎症や動脈スティフネス(動脈壁の硬化度)との関連を検討した。

対象と方法

日本多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) は、がんをはじめとする生活習慣病に対する生活習慣、遺伝子型、およびその相互作用を明らかにするための分子疫学コホート研究である。

J-MICC Studyベースライン調査の概要

書面による同意を得た上で、研究協力者から、以下を得た。

- 病歴を含む生活習慣に関する自記式調査票データ
- 血液:遠心分離後に血清、血漿、 Buffy-coat を冷凍保存
- 一部の血清を用いて、脂質 (LDL・HDLコレステロール、中性脂肪) および炎症マーカーである高感度CRPを測定した。

徳島地区調査では独自調査として、希望者に血圧脈波検査装置 (オムロンコーリン社製、BP-203RPEIII) により **上腕-足首間PWV (brachial-ankle pulse wave velocity: ba-PWV)** およびABI (ankle-brachial pressure index) を安静臥位にて測定した。

J-MICC Study徳島地区調査への参加者(35~69歳)のうち、ベースライン時に動脈スティフネスを上腕-足首間の脈派伝播速度(ba-PWV)の測定により評価できた日本人男性708名

除外基準

- 虚血性心疾患、脳卒中の既往者
- 糖尿病治療中の者
- B型・C型肝炎、肝硬変、肝臓がんの既往者
- 右または左のABI(ankle-brachial pressure index) ≤ 0.9 (下肢動脈狭窄・閉塞が疑われる者: ba-PWV値が正確に測定できない)
- 総エネルギー摂取推定量が極端に多い(>4000kcal/日)か少ない者(<1000kcal/日)
- BMI、腹囲、血清AST, ALT, GGT値、血清脂質値、血中高感度CRP値の欠損者の欠損者
- 血中高感度CRP濃度が10mg/L以上を示した者(急性炎症が疑われる者)

男性604名(35~69歳)を解析

生活習慣要因(自記式調査票より)

余暇時の 身体活動	<p>強度(メッツ)</p> <ul style="list-style-type: none">① 息がはずまない程度の運動(3.4メッツ)② 息ははずむが話ができる程度の運動(7メッツ)③ 非常に息がはずむ運動(10メッツ) <p>×</p> <p>頻度</p> <ul style="list-style-type: none">・しなかった・月1~3回・週1~2回・週3~4回・週5回以上 <p>×</p> <p>1回あたりの時間</p> <ul style="list-style-type: none">・30分未満・30~59分・1~2時間未満・2~3時間未満・3~4時間未満・4時間以上 <p>各強度の運動(①~③)ごとに、頻度と一回あたりの時間を乗じて、それらを合計して、余暇時の身体活動(メッツ・時/週)とした。</p>
飲酒習慣	<p>現在飲んでいない(ほとんど(全く)飲まない、または、やめた)、現在飲んでいる、の2カテゴリーに分類</p>
喫煙習慣	<p>ほとんど(全く)吸わない、やめた、現在吸っている、の3カテゴリーに分類</p>
食習慣	<p>妥当性のある食物摂取頻度調査票より、過去1年間の平均的な47種類の食品・飲料の摂取状況からエネルギー摂取量(kcal/日)を推定</p>

Fatty Liver Index (FLI) 値の算出

BMI (体格指数)、腹囲 (waist circumference)、血清 GGT (γ-GTP) 値、血清中性脂肪 (TG) 値から、以下の式にて算出した

$$\text{Fatty liver index (FLI)} = \frac{(e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745)}{(1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides})} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{ggt}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference} - 15.745)} * 100$$

ggt, gamma-glutamyl transferase

統計解析

- ba-PWV値として左右の平均値を用いた。
- FLI値を三分位に分け、FLI値三分位間の対象者特性の違いについては、分散分析、クラスカルウォーリス検定、 χ^2 乗検定により検討した。
- FLI値の三分位と血中高感度CRP値およびba-PWV値との関連を一般線形モデルにより検討した。血中高感度CRP値、ba-PWV値は右に歪んだ分布であったため対数変換して解析に供した。

■ 血中高感度CRP値をアウトカムとした検討

- ① 年齢（歳：連続量）で調整
- ② 年齢、喫煙（現在あり、やめた、なし）、現在飲酒（あり、なし）、余暇時の運動（メッツ・時/週：連続量・対数変換）、エネルギー摂取量（kcal/日：連続量・対数変換）で調整

■ ba-PWV値をアウトカムとした検討

- 年齢、喫煙（現在あり、やめた、なし）、現在飲酒（あり、なし）、余暇時の運動（メッツ・時/週：連続量・対数変換）、エネルギー摂取量（kcal/日：連続量・対数変換）、高コレステロール血症（ ≥ 220 mg/dlまたは薬物治療中：あり、なし）、低HDLコレステロール血症（ < 40 mg/dl：あり、なし）で調整（**モデル1**）
 - モデル1の共変量 + 血清高感度CRP（mg/L：連続量・対数変換）で調整（**モデル2**）
- 傾向性の検定は、FLI値の三分位の各群に（1, 2, 3）を当てはめて検討した。
- 解析にはSAS software package (version 9.4, SAS Institute Inc.)を用い、両側検定で $P < 0.05$ を統計学的有意とした。

表 I 対象者特性

	FLI			P
	T1 (≤20.7)	T2 (>20.7~44.8)	T3 (>44.8)	
人数 (%)	202 (33.4)	201 (33.3)	201 (33.3)	
年齢 (歳) ^a	47.6 ± 8.5	48.9 ± 8.8	48.8 ± 8.3	0.203
BMI (kg/m ²) ^b	21.7 (20.5, 23.3)	24.1 (23.0, 25.2)	26.7 (25.2, 28.7)	<0.001
腹囲 (cm) ^b	79 (75, 82)	85 (82, 87)	90 (86, 96)	<0.001
収縮期血圧 (mmHg) ^a	129.2 ± 15.5	134.3 ± 15.3	140.5 ± 16.6	<0.001
拡張期血圧 (mmHg) ^a	80.9 ± 10.7	84.1 ± 10.6	88.3 ± 11.6	<0.001
喫煙, n (%)				
全くなし	67 (33.2)	72 (35.8)	41 (20.4)	
やめた	65 (32.2)	68 (33.8)	90 (44.8)	0.005
現在あり	70 (34.7)	61 (30.3)	70 (34.8)	
現在飲酒, n (%)				
なし	59 (29.2)	49 (24.4)	46 (22.9)	
あり	143 (70.8)	152 (75.6)	155 (77.1)	0.314
運動 (メッツ-時/週) ^b	4.68 (0.43, 15.30)	5.60 (1.28, 15.30)	3.83 (0.43, 10.28)	0.048
エネルギー摂取量 (kcal/日) ^b	1762 (1598, 1985)	1796 (1610, 1979)	1818 (1632, 1999)	0.435
有病割合, n (%)				
高血圧	54 (26.7)	92 (45.8)	131 (65.2)	<0.001
高コレステロール血症	53 (26.2)	90 (44.8)	108 (53.7)	<0.001
低HDL-C血症	2 (1.0)	7 (3.5)	15 (7.5)	0.004
血清GGT (U/L) ^b	23 (19, 31)	36 (28, 55)	57 (38, 92)	<0.001
血中高感度CRP (mg/L) ^b	0.215 (0.12, 0.36)	0.35 (0.22, 0.76)	0.59 (0.32, 1.03)	<0.001
ABI ^a	1.11 ± 0.06	1.13 ± 0.06	1.13 ± 0.06	<0.001
ba-PWV (cm/s) ^b	1354 (1230, 1501)	1386 (1261, 1558)	1452 (1327, 1594)	<0.001

^a Mean \pm SD. ^b Median (25%, 75%).

FLI, fatty liver index; T1, 第1三分位; T2, 第2三分位; T3, 第3三分位

ggt, gamma-glutamyl transferase

ABI, ankle-brachial pressure index; ba-PWV, brachial-ankle pulse wave velocity

**表2 FLI3分位別の高感度CRP値（慢性炎症）
の調整平均値**

	年齢調整			多変量調整 [#]		
	調整 平均値	95%CI	P	調整 平均値	95%CI	P
FLI						
T1	0.23	0.20-0.26	ref.	0.22	0.19-0.26	ref.
T2	0.39	0.34-0.44	<0.001	0.39	0.34-0.46	<0.001
T3	0.57	0.50-0.65	<0.001	0.56	0.48-0.65	<0.001
<i>P</i> _{trend}		<0.001			<0.001	

T1, 第1三分位; T2, 第2三分位; T3, 第3三分位

高感度CRP値は、対数変換して解析に供し、幾何平均値（95%CI）で示した。

年齢、喫煙・飲酒習慣、余暇時の運動（連続量・対数変換）、エネルギー摂取量（kcal/日：連続量・対数変換）で調整

**表3 FLI3分位別のba-PWV値（動脈壁硬化度）
の調整平均値**

	多変量調整					
	調整 ^a 平均値	95%CI	<i>P</i>	調整 ^b 平均値	95%CI	<i>P</i>
FLI						
T1	1374	1321-1429	ref.	1374	1321-1429	ref.
T2	1400	1349-1452	0.212	1399	1349-1452	0.236
T3	1446	1395-1498	0.001	1445	1394-1498	0.003
<i>P</i> _{trend}		0.001			0.003	

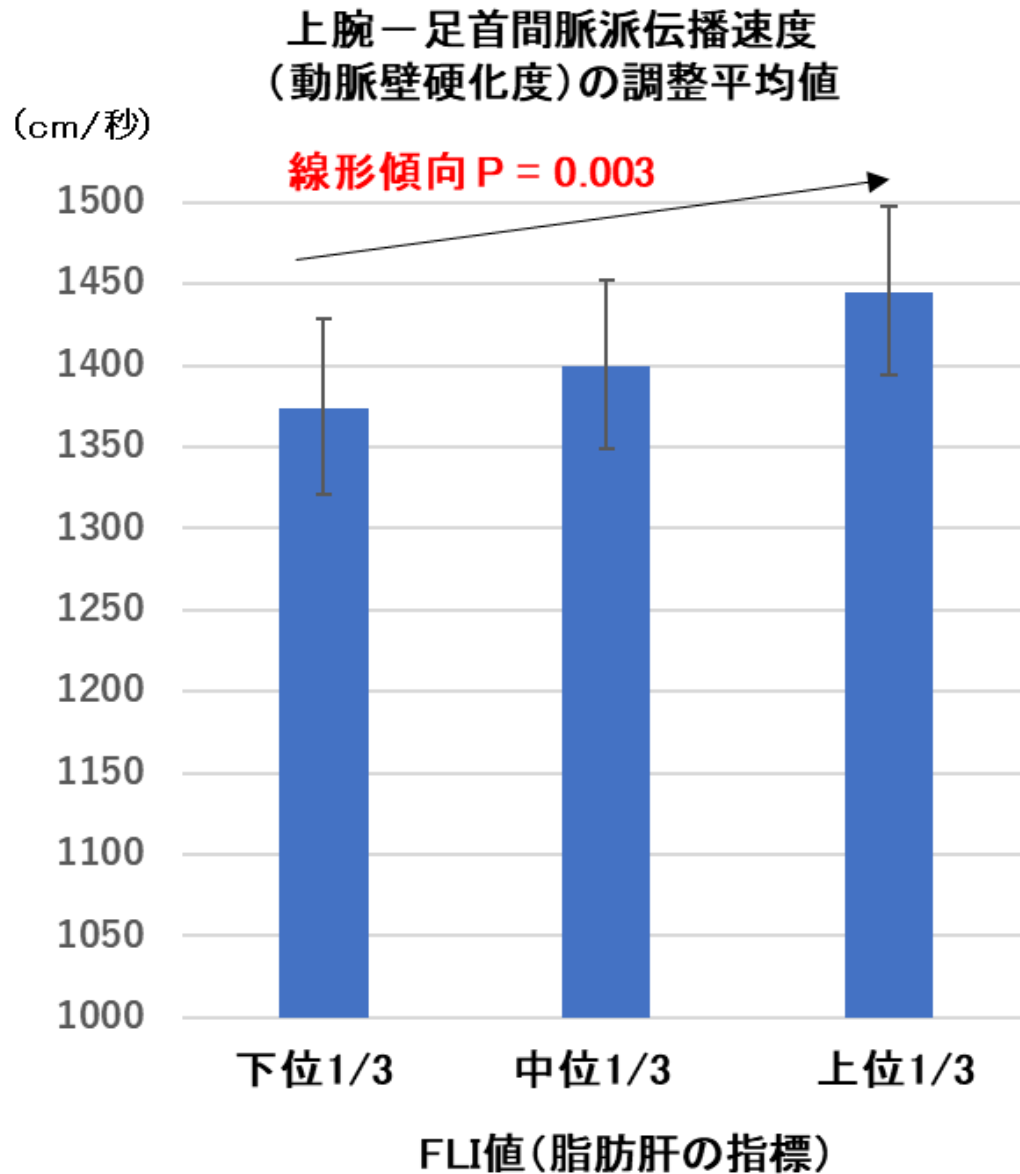
T1, 第1三分位; T2, 第2三分位; T3, 第3三分位

ba-PWV値は、対数変換して解析に供し、幾何平均値（95%CI）で示した。

^a 年齢、喫煙・飲酒習慣、余暇時の運動、エネルギー摂取量、高コレステロール血症の有無、低HDLコレステロール血症の有無で調整（**モデル1**）

^b モデル1の共変量 + 血清高感度CRP（連続量・対数変換）で調整（**モデル2**）

図1 FLI3分位別のba-PWV値（動脈壁硬化度）の調整平均値



年齢、喫煙・飲酒習慣、余暇時の運動、エネルギー摂取量、高コレステロール血症の有無、低HDLコレステロール血症の有無、血清高感度CRP(連続量・対数変換)で調整

結果

- 対象者背景において、FLI値が高いほど、BMI、腹囲、血中中性脂肪値、血中 γ -GTP値が高く、さらに、血中高感度CRP値（慢性炎症）、ba-PWV値（動脈壁硬化度）も高かった（表1）。
- FLI値が高いほど、年齢、喫煙、現在の飲酒、余暇時の運動、エネルギー摂取量調整後も、高感度CRPの調整平均値が高く、線形傾向も有意であった（表2）。
- FLI値が高いほど、年齢、喫煙、現在の飲酒、余暇時の運動、エネルギー摂取量、高コレステロール血症・低HDLコレステロール血症で調整しても、ba-PWVの調整平均値が高く、線形傾向も有意であった。さらに血中高感度CRP値を調整しても、この線形関連は有意のままであった（表3、図1）。

結論および考察

日本人成人男性において、FLI値が高いほど、慢性炎症が強く、動脈ステイフネス（動脈壁の硬化度）が高かった（動脈壁の弾力性が低下していた）。血中高感度CRP値（慢性炎症状況）を調整しても、FLI値と動脈ステイフネスとの関連は有意なままであったことから、FLIと動脈壁硬化度との関連には慢性炎症を介さない機序の関与も示唆された。

本発表に関連して、開示すべき利益相反はありません。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金の特定領域研究（17015018）（平成17～21年度）、新学術領域研究（221S0001）（平成22～27年度）および（16H06277）（平成28～33年度）、基盤研究（C）（15K08778, 18K10086、およびAMED「革新的がん医療実用化研究事業」（J171800160）（平成29～31年度）、兵庫県立大学特別助成金の助成を受けて遂行した。