

氏 名（本 籍）	いしかわ うらた のりよ 石川（浦田） 矩代（岡山県）
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与番号	甲 第 695 号
学位授与日付	令和3年3月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Fatty Liver, and Not Visceral Fat, Is More Associated with Liver Fibrosis and Diabetes in Non-Obese Japanese Individuals: A Cross-Sectional Study
審 査 委 員	教授 日野 啓輔      教授 金藤 秀明      教授 山内 明

#### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)は糖尿病、肥満症や高血圧などの生活習慣病と関連し、肝細胞癌の原因としても急増している。アジアは欧米にくらべて NAFLD 患者の BMI が低く、非肥満者が 10～20%を占めると報告されている。そこで非肥満 NAFLD 患者の脂肪蓄積部位と生活習慣病や肝線維化進展との関係を検討した。2018 年 1 月から 12 月までに川崎医科大学総合医療センターの健康診断において腹部超音波検査を受けた 1142 人のうち、飲酒量が男性 30 g/日、女性 20 g/日未満かつ BMI が 25 kg/m<sup>2</sup>未満の 663 人を内臓脂肪蓄積、脂肪肝ともになし(A 群 549 人)、内臓脂肪蓄積のみ(B 群 32 人)、脂肪肝のみ(C 群 58 人)、内臓脂肪蓄積、脂肪肝ともになり(D 群 24 人)の 4 群に分け、生活習慣病の有無、血液生化学検査、肝線維化の進展について比較検討した。非肥満者の 12%に脂肪肝を認めた。脂肪肝を伴う C、D 群は A、B 群に比べて ALT、HbA1c、コリンエステラーゼ、中性脂肪、FIB4 index の値が高く、糖尿病患者の数も多かったが、A 群と B 群の間に差を認めなかった。以上の成績は、非肥満者では脂肪肝が存在すると内臓脂肪蓄積の有無にかかわらず、生活習慣病の合併が高く肝線維化が進行している可能性が高いことを示すものである。したがって、非肥満者でも脂肪肝の合併を確認することはそのフォローアップにおいて重要であり、そのためには ALT やコリンエステラーゼ上昇例や糖尿病合併例では積極的に腹部超音波検査を行い、肝線維化進展例は肝臓専門医へ紹介することが重要と考えられる。本研究は重要な臨床的課題を検討しており、NAFLD 患者の臨床に対して示唆に富む情報を提供している。以上より本論文は科学的・医学的価値があり、学位論文に値すると思われる。

## 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査においては始めに本研究に着手した背景が説明され、次に研究仮説を提示し、実際の研究内容の提示とそのデータにについて十分な説明がなされた。それに引き続いて発表内容に対して審査委員長と審査委員より以下のような質問がなされた。日本人は BMI が低いわりに脂肪肝が多く存在する機序や原因、FIB4 index 以外の線維化マーカーの評価、糖尿病と脂肪肝の関係、脂肪肝に影響する薬剤との関係、対象症例には痩せ症例 (BMI<18.5) も含むため正常 BMI という表現は不適切ではないか、脂肪肝の客観的診断法、内臓脂肪蓄積の程度と脂肪肝の程度との関係、性差を考慮した解析の意義、脂肪肝の予防・治療としてどのようなことを考えているか FIB4 index は年齢の因子が入っているので肝線維化の評価に際して年齢が影響していないか、C 群と D 群を併せた脂肪肝症例と A 群と B 群を併せた非脂肪肝症例という 2 群に分けて検討を行ったか、非肥満者の脂肪肝合併に寄与する生活習慣の因子などについての質問に対して具体的なデータを示しながら概ね適切な回答がなされた。解析を行っていない質問に対しては文献的考察を交えながら、質問に対する自分の考察を的確に説明することができた。NAFLD における肝線維化診断については学位論文とは別に筆頭著者として川崎医学会誌に論文を発表しており、この分野における知識も学位申請者に足るもの考えられる。本研究で得られた情報を臨床に生かそうとする姿勢があり、今後の臨床研究の発展も期待できると考えられた。論文内容、研究発表、質疑応答を総合的に判断すると、学位申請者は研究領域に関する十分な知識量、学問に対する真摯な態度、今後の研究を遂行する能力を兼ね備えており、学位授与に値すると判断した。