

健康診断受診者における、体重減少と MASLD 改善との関連性の検討

第一版作成日 2023 年 12 月 28 日

研究登録番号：2401

倫理審査委員会承認日：2024 年 1 月 16 日

研究責任者：福田達也¹⁾²⁾³⁾

transatlantic0815@gmail.com

1) ミラザ新宿つるかめクリニック 糖尿病内科

〒160-0022 東京都新宿区新宿 3-36-10 ミラザ新宿 7 階

03-6300-0063

2) 地方独立行政法人東京都立病院機構 都立大久保病院 内分泌代謝内科 医長

〒160-8488 東京都新宿区歌舞伎町 2-44-1

03-5273-7711

3) 東京医科歯科大学 糖尿病・内分泌・代謝内科 非常勤講師

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

03-3813-6111

1. 研究の背景と実施の意義・必要性

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD) は飲酒量が少ないにもかかわらず生じる脂肪性肝疾患であり、世界的に増加傾向にあり、肝硬変や肝がんなどの肝疾患合併症に大きく寄与していると報告されている [1-2]。そのため、NAFLD の増加は公衆衛生上の重大な課題であり、予防と管理のための戦略が必要とされている。しかし NAFLD は飲酒者やアルコール性肝炎の患者は除外されることにより、適応できる臨床場面が限られるという問題点があった。そこで、近年代謝機能障害関連脂肪性肝疾患 (metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; MAFLD) が提唱され、広く用いられるようになりつつある [3-4]。MAFLD は、脂肪肝とともに過体重/肥満または 2 型糖尿病が存在するか、脂肪肝とともに少なくとも 2 つの代謝異常を示す状態と定義され、MAFLD は NAFLD と比較して、将来の肝線維化、アテローム性動脈硬化性心血管疾患、慢性腎臓病、および総死亡のリスクを予測する上で、より効果的な識別因子であると考えられていることである [5]。

ところが、MAFLD に対しては、多くの人が汚名と感じる可能性を持つ「fatty(脂肪性)」という用語が使用され続けていること、対象者が少なくとも 2 つの代謝性危険因子を有する人に限定されており、肝臓の線維化進展リスクのある NAFLD 患者が MASLD と

診断されずに、将来の肝臓線維化回避のための保健指導などの機会を逃してしまう可能性などが指摘された。これらの問題に対処するため、米国肝臓病学会（AASLD）と欧州肝臓病学会（EASL）は、ラテンアメリカ肝臓学会（ALEH）と共同で、NAFLD/MAFLDに代わる脂肪性肝疾患の新しい名称として metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease（MASLD）を提案した。このコンセンサスでは、MASLDは5つの心代謝危険因子のうち少なくとも1つが存在する脂肪肝と定義され、少なくとも2つの心代謝危険因子が存在する脂肪肝と定義されていた MAFLD の診断基準とは異なっている[6]。

減量は NAFLD の最も効果的な治療法の一つであり、多くの研究で減量が NAFLD の進行を予防し、場合によっては線維化を逆転させることが実証されている[7]ため、減量は NAFLD/MAFLD と多くの共通点を持つ MASLD の寛解に大きく寄与すると考えられる。しかし、特に日本人においては、この点についてこれまで広く検討されてこなかった。そこで、「減量が MASLD の改善に寄与するか？」また「どの程度の減量が効率的に MASLD の改善につながるか」という点について、健康診断受診者のデータを用いて、検討するのがこの後ろ向き観察研究の目的である。

[参考文献]

1. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18:599-612
2. J Hepatol (2021) 75(4):795-809.
3. Hepatol Commun (2020) 4(12):1769-1780.
4. J Hepatol (2020) 73(1):202-209.
5. Clin Mol Hepatol (2022) 28(2):150-163.
6. Hepatology (2023) 78(6):1966-1986.
7. JAMA Intern Med (2019) 179(9):1262-1271.

2. 本研究の目的

本研究では、2回以上健診を受診し腹部エコー検査を行った健康診断受診者において、体重の増減率と、MASLDの改善との関連を検討する。

3. 研究対象者（対象患者）

新宿つるかめクリニック、ミラザ新宿つるかめクリニック、小金井つるかめクリニックにおける健康診断受診者で、2015年4月1日から2023年3月31日までに腹部エコー検査を実施した患者を対象とする。

4. 研究対象者に同意を得る方法

後ろ向き観察研究であり、同意書は取得しない。

しかしながら、対象者の研究参加拒否の機会を確保するため、ホームページあるいは外来や健康診断待合室などに研究にかかわる文章を掲示し、申し出があった患者は研究対象から除外する。

5. 研究の方法

5-1. 研究の種類

後ろ向き観察研究であり介入や侵襲を伴わない。

5-2. 研究対象者の症例登録期間

新宿つかめクリニック、ミラザ新宿つかめクリニック、小金井つかめクリニックにおける健康診断受診者で、2015年4月1日から2023年3月31日までに腹部エコー検査を実施した患者を対象とする。

5-3. 症例登録、資料や情報の採取方法、割付方法

患者 ID と取得する情報の対応表を作成し、匿名化する。

年齢/身長/体重/性別/背景情報(既往歴・家族歴)、採血データ(血算・生化学)/尿所見/腹部エコー所見/脈波検査所見/CT 所見/生活習慣問診内容を取得する。

5-4. 実施手順・方法

カルテベースで健康診断受診者の情報を取得する。取得した情報から患者氏名を除き、匿名化する。複数回健診受診を行っている受診者においては、最も体重が減少した前後の健診データを採用する。1回目の健診受診時に以下の MASLD の診断基準を満たすものを登録する。

腹部超音波検査における脂肪肝とは、以下のいずれかの所見を認める場合と定義する (Am J Gastroenterol 102;2708-2715, 2007.)

- 1) 肝エコーレベルの上昇
- 2) 肝腎コントラスト
- 3) 肝内脈管の不明瞭化
- 4) 肝深部エコーの減衰

腹部超音波検査で脂肪肝が認められ、以下の5つの基準のうち少なくとも1つを満たすものを MASLD と定義する

- 1) BMI $\geq 23\text{kg}/\text{m}^2$ 、または腹囲 \geq 性別基準値 (男性 85cm、女性 90cm)
- 2) 空腹時血清グルコース $\geq 100\text{mg}/\text{dL}$ 、または2型糖尿病の治療を受けている
- 3) 血圧 $\geq 130/85\text{mmHg}$ 、または特定の降圧薬治療を受けている

- 4) トリグリセリド \geq 150mg/dL または脂質低下治療を受けている
- 5) HDL-コレステロール \leq 性別基準値（男性 40mg/dL または女性 50mg/dL）または脂質低下治療を受けている

エンドポイントは2回目の健診時のMASLDの改善と定義する。

MASLDの改善は、1回目の健診受診時に上記のMASLDの診断基準を満たす患者が、2回目の健診受診時において上記のMASLDの診断基準を満たさなくなることで定義した。

体重減少幅と、エンドポイントの関連をロジスティック回帰分析において検討する。共変量はStep wise procedure もしくは妥当性を考慮し選択する。また上記の関連を、ROC 曲線を作成し検討して、エンドポイント達成に最適な体重減少幅を検討する。

5-5. 試料・情報の保管

研究期間中また終了後は新宿つるかめクリニック、ミラザ新宿つるかめクリニック共用のファイルサーバー上で情報の保管を行う。完全に匿名化したファイルを使用し、研究責任者のパソコンにおいて統計解析を実施する。

6. 研究機関の長への報告と方法

研究継続時は毎年実施状況報告書を作成する。また研究終了時は研究結果報告書を作成する。

7. 研究実施期間

つるかめ会倫理委員会による承認後から2025年3月まで

8. 研究対象者への配慮

本研究により新たに研究対象者に危険や不利益は生じない。

9. 研究対象者への費用負担や謝礼

なし

10. 個人情報の取り扱い

取得した個人情報は匿名化したうえでパスワードロックしたファイル内に保管する。研究成果の発表の際には、個人の特性が不可能の状態となされる。

11. 研究に関する情報公開

研究結果の公表にあたっては、当研究にかかわる学会や医学雑誌への投稿により行う。

12. 研究の実施体制・相談への対応

研究責任者にお問い合わせいただく。

研究責任者：福田達也

ミラザ新宿つるかめクリニック 糖尿病内科

〒160-0022 東京都新宿区新宿 3-36-10 ミラザ新宿 7 階

03-6300-0063

地方独立行政法人東京都立病院機構 都立大久保病院 内分泌代謝内科

〒160-8488 東京都新宿区歌舞伎町 2-44-1

03-5273-7711

13. 研究資金および利益相反

本研究は資金供与を受けない

本研究における利益相反はない