

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（保健学）	氏名	相澤 美香
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目			
Modeling the natural history of fatty liver using lifestyle-related risk factors: Effects of body mass index (BMI) on the incidence of fatty liver (生活習慣に関連したリスクファクターを用いた脂肪肝の自然史モデリング：脂肪肝の発症に対するボディマス指数 (BMI) の影響)			
論文審査担当者			
主査	教授	田邊 和照	印
審査委員	教授	濱田 泰伸	
審査委員	教授	折山 早苗	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>脂肪肝のうち，ウィルスやアルコールなどに起因する肝疾患を除外した非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）は，肥満やメタボリックシンドロームの増加を背景に，世界中で増加している。NAFLDは，肝硬変や肝細胞癌に移行する可能性があるほか，心血管疾患や糖尿病のリスクを増加させる要因でもあるため，NAFLD有病率の低減化は公衆衛生上の課題である。対策としては，生活習慣の見直しが推奨されている。いくつかの生活習慣関連因子について，NAFLD発症との関連性が示唆されているが，集団介入した場合の有病率への影響については，これまで十分研究されていない。そこで本研究では，生活習慣関連因子による脂肪肝発症モデルを構築し，そのモデルを使ったシミュレーションによって，脂肪肝の有病率を最も効果的に低減可能な集団への介入方法を明らかにすることを目的として行われた。</p> <p>研究対象は，20歳から69歳の日本人男性（2012年から2016年の各年でn=1891, 1949, 2036, 2063 および 2240）で構成された集団で，毎年実施される健康診断および，生活習慣に関するアンケート調査の参加者とした。解析に用いた変数は，脂肪肝の有無，年齢，肥満度指数（BMI），低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C），高密度リポタンパク質コレステロール（HDL-C），LDL-C/HDL-C比，トリグリセリド，収縮期血圧，ヘモグロビンA1c，喫煙，飲酒，運動およびシフトワークとした。モデルを構成する3要素のうち，予測変数および遷移確率は，観察データを用いた多変量ロジスティック回帰分析により同定した。残る1要素である予測変数に関する年次推定式は，観察データから導出された多変量線形回帰式として得ている。コホート集団による脂肪肝の有病率の経年変化は，研究対象者からなる理論コホートの観察データを初期値としたモンテカルロシミュレーションによって予測した。モデルの評価は，モデル較正および内部／外部データとの比較により行っている。リスク因子をコントロールするための集団介入による脂肪肝有病</p>			

率への影響については、集団の初期特性（生活習慣関連因子について異常値を持つ個人の割合）を変化させた場合、および予測変数の年次推定値を一定量変化させた場合の2方法により評価している。

分析結果によれば、BMI および LDL-C/HDL-C 比が、脂肪肝発症に対する有意な予測変数として同定された。新たに脂肪肝が発症する場合の遷移確率は、リスクなしの場合で 0.031、BMI $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>の場合で 0.072、LDL/HDL 比 $\geq$  2 の場合で 0.074、BMI $\geq$  25kg/m<sup>2</sup>および LDL/HDL 比 $\geq$  2 の場合で 0.164 であった。30~69 歳の集団データを基に 2012 年から 2016 年までモデルを用いて得られた予測値は、実際の集団における観測値とよく一致していた。30~39 歳の集団データを使用して脂肪肝の有病率を 70~79 歳まで予測した場合、30~39 歳の時点で 19.8%だった有病率は 40~59 歳でピークとなる 31.5%まで増加した後、70~79 歳で 24.9%にまで減少した。予測推定値のばらつきの範囲は $\pm$ 2.0%であり、この値はモンテカルロシミュレーション推定値の 2SD として算出された。予測された有病率は、内部データの有病率と同等であり、外部データの有病率のばらつき範囲内であった。シミュレーション前の集団における BMI $\geq$  25 (kg/m<sup>2</sup>) の対象者の割合が 27.0%から $\pm$ 40%変化した場合 (16.2%~37.8%)、脂肪肝の有病率は-6.9~5.7 パーセントポイント変化した。一方、LDL-C/HDL-C 比が 2 以上の対象者の割合が 56.9%から $\pm$ 40%変化した場合 (34.1%~79.7%)、脂肪肝の有病率は-6.0~6.2 パーセントポイント変化した。しかしながら、このようなシミュレーションの初期状態における脂肪肝有病率の差は、シミュレーション後年々減少した。それとは対照的に、BMI および LDL-C/HDL-C 比の年次推定値  $V(t+1)$  を  $V(t+1) \cdot (1 \pm a/100)$ 、 $a=1$  or  $0.5$  とした場合、予測された脂肪肝有病率は変化前の有病率とは異なり、その差は年々増加した。さらに、その差は BMI の年次推定値を変化させた場合の方が、LDL-C/HDL-C 比のそれを変化させた場合よりも大きかった。例えば、BMI の年次推定値  $V(t+1)$  を  $V(t+1) \cdot (1 \pm 0.01)$  に置き換えた場合、脂肪肝のピーク有病率 (31.5%) は-8.0~10.7 パーセントポイント変化した。一方、LDL-C/HDL-C 比の年間推定値を同様に置き換えた場合の変化は-1.6~1.4 パーセントポイントであった。

以上、本研究では、日本人成人男性を対象として生活習慣関連因子による脂肪肝発症モデルを構築した。そのモデルには BMI と LDL-C/HDL-C 比が脂肪肝発症の予測因子として含まれている。分析結果によれば、各因子の年次推定値を減少させた場合、脂肪肝有病率は減少し、その影響は BMI の方が LDL-C/HDL-C 比よりも大きかった。これらの結果から、集団介入により継続的に BMI をコントロールすることが、日本人男性の脂肪肝有病率を下げするために最も効果的な方策であることが示唆された。

以上の結果から、本論文は日本人成人男性を対象とした脂肪肝予防施策の検討に大きく貢献する研究として高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が相澤美香に博士（保健学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。