

脂肪肝の病態とその有無推定における GOT/GPT 比の有用性

河邊 博史* 星山こずえ* 横山 裕一*

現在、脂肪肝は生活習慣病の代表的な病態といわれており、肥満や高脂血症との関連性が指摘されている^{1,2)}。また、近年インスリン抵抗性症候群の1つであるとする報告もみられている³⁾。通常、脂肪肝の存在は主に腹部超音波検査でなされているが、生活習慣病定期健康診断（以下、健診と略す）で全員に行うことは時間的、経済的な面から困難である。したがって、われわれも本塾教職員を対象とした健診のなかで、男女とも40歳以上の希望者のみに実施している。従来、脂肪肝では GOT・GPT⁴⁻⁶⁾あるいは γ GTP⁷⁾などが高値を示すといわれているが、最近若年男性において GOT/GPT 比が 1.0 未満か 1.0 以上で脂肪肝の有無が推定できるとの報告もみられる⁸⁾。

そこで今回、主に中年者を対象として脂肪肝の有無によるインスリン抵抗性関連諸因子の検討を行うとともに、腹部超音波検査以外に脂肪肝の有無を推定できる有用なマーカーがないかについて検討した。

対象と方法

対象は本塾教職員で、2001年度の健診を受けた40歳～65歳の男性 1,613 人、女性 732 人のうち、腹部超音波検査も実施した男性 919 人（全

受診者の 57.0%，平均年齢 51 ± 7 歳）、女性 396 人（54.1%， 51 ± 7 歳）である。腹部超音波検査は慶應義塾がんセンターで複数の専門医師により行われ、肝腎コントラストの上昇が認められた場合に「脂肪肝あり」と診断された。通常の計測（身長、体重、血圧、心拍数）および採血は、それぞれの所属部署の健診会場で行われた。なお、血圧の測定値が2つある場合は収縮期血圧（SBP）の低い方の値を採用した。また、血液検体は健診当日に慶應義塾大学医学部中央臨床検査部に搬送し、肝機能のほか脂質、血糖、尿酸などを測定した。

図表中の数値はすべて平均 \pm 標準偏差で表し、統計解析は StatView 5.0J（Abacus 社、米国）を用いて行った。諸因子のうち、年齢、GOT、GPT、 γ GTP、トリグリセライド（TG）、空腹時血糖（FBS）は正規分布を示さなかったので、年齢以外は log 変換して統計処理を行った。2 群間の差の検定には Student's t test あるいは Mann-Whitney U-test を用い、頻度については χ^2 test で検定した。また、脂肪肝を示唆するマーカーの検討には、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。なお、 $P < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

* 慶應義塾大学保健管理センター

成 績

1. 脂肪肝の頻度

男性では、919人のうち431人(46.9%)に腹部超音波検査で脂肪肝の所見を認めた。一方、女性では396人のうち64人(16.2%)にしか脂肪肝の所見を認めず、明らかな男女差が認められた($P < 0.01$)。したがって、以後の検討はすべて男女に分けて行った。

2. 脂肪肝の有無とインスリン抵抗性関連諸因子の関係

表1に示すように、男女とも脂肪肝の有無により、肝機能のほか、脂質、血糖、尿酸、血圧、体重、body mass index (BMI) に有意差を認

めた。すなわち、脂肪肝を有すると総コレステロール (TC)、LDL-コレステロール (LDLC)、TG、FBS、尿酸 (UA) が高く、HDL-コレステロール (HDL) が低かった。また、SBP、拡張期血圧 (DBP) とも高く、体重、BMI も大であった。心拍数は男性では脂肪肝を有すると有意に多かったが、女性では差を認めなかった。なお、年齢は男性では差を認めなかったが、女性では脂肪肝を有する人の方が3歳ほど有意に高齢であった。

3. 脂肪肝の有無と血液検査、BMI の異常値出現頻度および GOT/GPT < 1.0 の頻度の関係

表1の脂肪肝の有無で差のみられた主な因子

表1 脂肪肝の有無によるインスリン抵抗性関連諸因子の比較

	男 性 (n=919)		女 性 (n=396)	
	脂肪肝 (+) (n=431)	脂肪肝 (-) (n=488)	脂肪肝 (+) (n=64)	脂肪肝 (-) (n=332)
年齢 (歳)	51 ± 7	52 ± 7	54 ± 7**	51 ± 7
GOT (IU/ml)	29 ± 13**	23 ± 7	26 ± 7**	21 ± 6
GPT (IU/ml)	38 ± 23**	20 ± 8	27 ± 11**	16 ± 6
GOT/GPT 比	0.84 ± 0.23**	1.19 ± 0.28	1.07 ± 0.42**	1.38 ± 0.31
γGTP (IU/ml)	80 ± 90**	47 ± 43	39 ± 28**	24 ± 16
TC (mg/dl)	215 ± 29**	207 ± 30	225 ± 37**	212 ± 32
LDLC (mg/dl)	132 ± 28**	125 ± 27	140 ± 31**	124 ± 29
HDL (mg/dl)	54 ± 12**	62 ± 15	61 ± 13**	73 ± 15
TG (mg/dl)	160 ± 116**	101 ± 65	121 ± 104**	69 ± 33
FBS (mg/dl)	104 ± 23**	96 ± 12	99 ± 21**	92 ± 8
UA (mg/dl)	6.7 ± 1.3**	6.2 ± 1.3	5.1 ± 1.1**	4.6 ± 0.9
SBP (mmHg)	126 ± 15**	122 ± 15	124 ± 15**	115 ± 15
DBP (mmHg)	82 ± 11**	79 ± 10	77 ± 10**	71 ± 10
心拍数 (/分)	75 ± 11**	73 ± 11	73 ± 10	74 ± 11
身長 (cm)	169.0 ± 5.9	168.8 ± 6.2	155.5 ± 5.6	155.6 ± 5.6
体重 (kg)	71.0 ± 9.7**	64.6 ± 8.1	57.9 ± 7.0**	51.9 ± 6.5
BMI (kg/m ²)	24.9 ± 2.8**	22.6 ± 2.3	23.9 ± 2.6**	21.5 ± 2.5

**P < 0.01 対 脂肪肝 (-)。

について, その異常値出現頻度と GOT < GPT < 1.0 の頻度を表 2 に示した。異常値の判定は, 血液データに関しては主に施設の基準範囲を参考にしたが, FBS は日本糖尿病学会, BMI は日本肥満学会の基準値を参考にした。脂肪肝が存在すると, 女性の HDLC 以外のすべての因子の異常値出現頻度が有意に高かったが, なかでも GOT/GPT < 1.0 の割合が高頻度で, とくに男性において顕著であった。

4. 脂肪肝の有無を推定する因子

表 2 で示した諸因子を独立変数として多変量ロジスティック回帰分析を行い, 脂肪肝と関連の強い因子の検討を行った。表 3 には独立した因子として採用された項目のみを列挙したが, 男女とも GOT/GPT < 1.0 の関与がもっとも強かった。次いで, TG \geq 150 mg/dl の関与が強かった。

5. GOT/GPT 比と TG による脂肪肝の推定

表 3 の結果より, GOT/GPT 比は 1.0 未満と 1.0 以上, TG は 150 mg/dl 未満と 150 mg/dl 以上に分けることにより, 男女とも図に示す 4 群に分類した。I 群は GOT/GPT < 1.0, TG < 150 mg/dl, II 群は GOT/GPT < 1.0, TG \geq 150 mg/dl, III 群は GOT/GPT \geq 1.0, TG < 150 mg/dl, IV 群は GOT/GPT \geq 1.0, TG \geq 150 mg/dl とした。男女とも II 群での脂肪肝を有する率が一番高く, 男性では 88.1%, 女性では 100% であった。一方, III 群での脂肪肝の率は一番低く, 男性では 12.4%, 女性では 6.5% であった。

考 察

今回の検討より, 大都市およびその近郊に在住する 40 歳以上の大学教職員において, 健診時

表 2 脂肪肝の有無による血液検査, BMI の異常値出現頻度と GOT/GPT < 1.0 の頻度

	男 性 (n=919)		女 性 (n=396)	
	脂肪肝 (+) (n=431)	脂肪肝 (-) (n=488)	脂肪肝 (+) (n=64)	脂肪肝 (-) (n=332)
GOT 高値率 (%)	26.5**	6.4	18.8**	3.6
GPT 高値率 (%)	30.4**	2.5	10.9**	0.6
γ GTP 高値率 (%)	28.8**	12.3	28.1**	7.8
TC 高値率 (%)	19.7**	12.9	31.2*	17.2
LDLC 高値率 (%)	39.0**	27.0	50.0**	26.5
HDLC 低値率 (%)	8.6**	3.5	4.7	0.9
TG 高値率 (%)	41.1**	12.1	20.3**	1.2
FBS 高値率 (%)	8.4**	2.9	4.7*	0.3
UA 高値率 (%)	18.3**	9.2	39.1**	17.8
BMI 高値率 (%)	43.6**	15.6	32.8**	8.4
GOT/GPT < 1.0 (%)	80.3**	22.5	57.8**	4.2

GOT は 33 IU/ml 以上, GPT は 42 IU/ml 以上, γ GTP は男性 79, 女性 43 IU/ml 以上, TC は 240 mg/dl 以上, LDLC は 140 mg/dl 以上, TG は 150 mg/dl 以上, FBS は 126 mg/dl 以上, UA は男性 7.9, 女性 5.4 mg/dl 以上, BMI は 25.0 以上を異常値とし, HDLC は 39 mg/dl 以下を異常値とした。

*P < 0.05, **P < 0.01 対 脂肪肝 (-)。

の腹部超音波検査で男性の 46.9%，女性の 16.2％に脂肪肝の所見が認められた。今回、肝生検による組織的な脂肪肝の確認はしていないが、以前の報告では超音波検査で脂肪肝を診断できる感度は 80～95％，特異度は 90～95％と報告されている⁹⁻¹¹⁾。さらに、もし肝生検を行っても局所的な脂肪沈着を示す場合には、正常と診断される率が 5～10％あるといわれている。しかしながら、超音波検査のみで脂肪肝を診断

することの正確性に疑問を投げかけている報告¹²⁾もあることから、今回のわれわれの成績はあくまで腹部超音波検査で診断された脂肪肝でのものという制限はある。

今回の成績より、脂肪肝の存在はインスリン抵抗性症候群と同様な病態の存在を示唆していた。すなわち、男女とも脂肪肝が存在すると TG・FBS 高値，HDLc 低値，BMI 高値，血圧高値などが認められた。このことは、インス

表 3 多変量ロジスティック回帰分析による脂肪肝と関連する因子

因 子	係 数	標準誤差	オッズ比	カイ 2 乗	P 値
<男 性>					
GOT/GPT < 1.0	2.23	0.18	9.3	146.9	<0.0001
TG ≥ 150 mg/dl	1.35	0.22	3.9	37.9	<0.0001
BMI ≥ 25.0	0.58	0.20	1.8	8.1	0.0043
GPT ≥ 42 IU/ml	1.12	0.41	3.1	7.3	0.0069
LDLC ≥ 140 mg/dl	0.55	0.21	1.7	6.7	0.0094
FBS ≥ 126 mg/dl	0.89	0.42	2.4	4.5	0.0344
<女 性>					
GOT/GPT < 1.0	3.15	0.45	23.3	48.3	<0.0001
TG ≥ 150 mg/dl	2.58	0.77	13.2	11.3	0.0008
GOT ≥ 33 IU/ml	1.48	0.65	4.4	5.2	0.0224

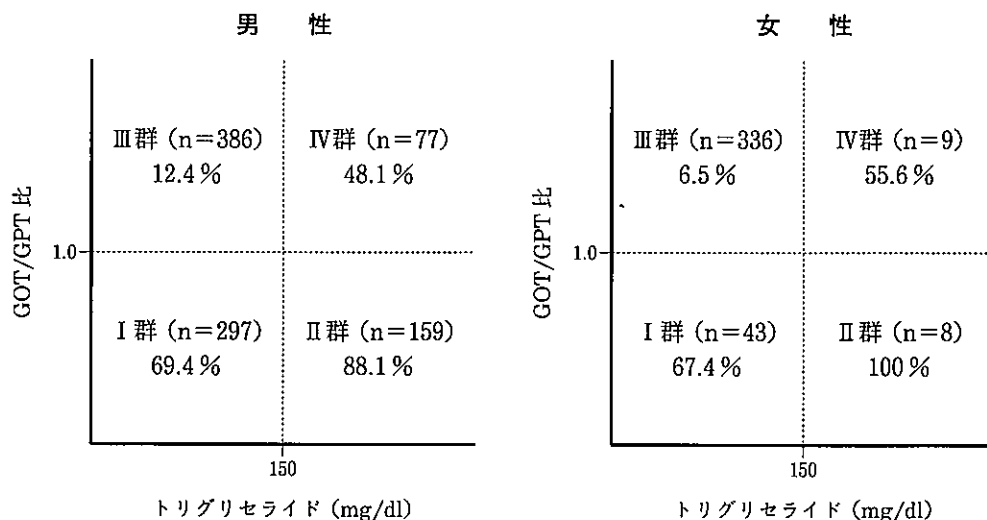


図 GOT/GPT 比およびトリグリセライドで分類した 4 群における脂肪肝の頻度

リン抵抗性が肝臓への脂肪沈着に重要な役割を担っている可能性を示唆している。しかし一方で、インスリン抵抗性が脂肪肝から生じている可能性も否定できず、実際それを示唆する動物実験結果も報告されている¹³⁾。

現在、脂肪肝は主に腹部超音波検査で診断されているが、この検査の対象はある程度しぼらざるをえない。そこで、この検査を行う前にある程度脂肪肝の存在を推測できる有用なマーカーがあれば、前述したような病態をより多く発見できる可能性がある。さらに、もし最近の報告⁸⁾のように、若年者においても有用な脂肪肝のマーカーがあれば、その存在を早期に発見し、早めの対策を講じることも可能となる。

今まで、脂肪肝では GOT・GPT⁴⁻⁶⁾あるいは γ GTP⁷⁾ が上昇すると報告されているが、一方でこれらが正常範囲にある症例も多いと報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。実際、今回の成績よりかなりの脂肪肝症例が GOT, GPT, γ GTP とも正常範囲にあった。そこで、他のマーカーとして GOT/GPT 比の有用性について検討した。従来、GOT/GPT 比はアルコール性肝炎と非アルコール性肝炎の鑑別に有用といわれ、後者では GPT が GOT を上回るのに対し、前者では GOT が GPT の 2 倍以上になることが多いと報告されている¹⁷⁻¹⁹⁾。しかし最近、とくに若年男性において、GOT/GPT 比が脂肪肝の有無を推測するのに有用であると報告された⁸⁾。今回の主に中年者を対象としたわれわれの成績も同様で、GOT/GPT < 1.0 が男女とも脂肪肝を推測する因子としてもっとも有用であることが示された。さらに、TG \geq 150 mg/dl も GOT/GPT 比に次いで有用なことから、われわれは GOT/GPT 比と TG を組み合わせて 4 群に分け、それぞれに占める脂肪肝の頻度を検討した。その結果、GOT/GPT < 1.0 で TG \geq 150 mg/dl のグループ (II 群) では、男性の 9

割近く、女性では全員が脂肪肝を有していた。したがって、従来の GOT, GPT, γ GTP の高値より、GOT/GPT < 1.0 の方が脂肪肝を推測するマーカーとしてはすぐれており、さらにそれに TG を組み合わせることにより、かなりの脂肪肝症例をスクリーニングできるものと思われた。

総 括

1. 大都市およびその近郊に在住する 40~65 歳の大学教職員を対象に行った健診で以下の結果を得た。
2. 腹部超音波検査での脂肪肝の有無には明らかな男女差がみられ、男性では 46.9%, 女性では 16.2% にみられた。
3. 脂肪肝が存在すると存在しない場合に比べて TC, LDLC, TG, FBS, UA が高く, HDLC が低かった。また、血圧が高く、体重, BMI が大であった。
4. 脂肪肝が存在すると GOT/GPT < 1.0 の頻度をもっとも高かった。
5. 多変量ロジスティック回帰分析で、脂肪肝と関連の強い因子として男女ともに採用されたのは、GOT/GPT < 1.0, TG \geq 150 mg/dl であった。
6. GOT/GPT < 1.0 かつ TG \geq 150 mg/dl であると、男性では 88.1%, 女性では全員に脂肪肝を認めた。一方、GOT/GPT \geq 1.0 かつ TG < 150 mg/dl であると、男性の 12.4%, 女性の 6.5% にしか認められなかった。
7. 以上より、脂肪肝の存在はインスリン抵抗性症候群と同様な病態の存在を示唆することが明らかとなった。また、腹部超音波検査以外で脂肪肝の存在を推定する目的には、通常の血液検査での GOT/GPT 比がもっとも有用であると思われた。

文 献

- 1) Kakkos SK, et al: Fatty liver in obesity: relation to Doppler perfusion index measurement of the liver. *Scand J Gastroenterol* 35: 976-980, 2000
- 2) Assy N, et al: Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 45: 1929-1934, 2000
- 3) Knobler H, et al: Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92: 73-79, 1999
- 4) Bacon BR, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107: 1103-1109, 1994
- 5) Powell EE, et al: The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 11: 74-80, 1990
- 6) Tazawa Y, et al: Serum alanine aminotransferase activity in obese children. *Acta Paediatr* 86: 238-241, 1997
- 7) Braun JP, et al: Enzyme patterns of the organs of the goose. Effects of fattening on liver enzymes. *Ann Rech Vet* 16: 293-295, 1985
- 8) 前田健一ほか: 肝機能正常者において脂肪肝を推測する指標としての AST/ALT 比の有用性. *Campus Health* 38: 175-178, 2002
- 9) Hultcrantz R & Gabrielsson N: Patients with persistent elevation of aminotransferases: investigation with ultrasonography, radionuclide imaging and liver biopsy. *J Intern Med* 233: 7-12, 1993
- 10) Layer G, et al: Computerized ultrasound B-scan texture analysis of experimental diffuse parenchymal liver disease: correlation with histopathology and tissue composition. *J Clin Ultrasound* 19: 193-201, 1991
- 11) Mendler M-H, et al: Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: limited clinical value in comparison to ultrasound scan and single-energy CT, with special reference to iron overload. *J Hepatol* 28: 785-794, 1998
- 12) Ochs A, et al: Clinical relevance of abnormal liver findings with ultrasound. *Hepato-Gastroenterol* 41: 9-15, 1994
- 13) Yang SQ, et al: Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 94: 2557-2562, 1997
- 14) Tobe K, et al: Relationship between serum leptin and fatty liver in Japanese male adolescent university students. *Am J Gastroenterol* 94: 3328-3335, 1999
- 15) Matsuda Y, et al: The relationship between the development of alcoholic liver and pancreatic diseases and the induction of gamma glutamyl transferase. *Alcohol Alcohol* 28 (Suppl 1B): 27-33, 1993
- 16) 横山裕一ほか: 血中 γ GTP 活性とインスリン抵抗性, および血中インスリン値. *慶應保健研究* 19: 33-36, 2001
- 17) Neuschwander-Tetri BA & Bacon BR: Non-alcoholic steatohepatitis. *Med Clin North Am* 80: 1147-1166, 1996
- 18) Pinto HC, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: clinicopathological comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 41: 172-179, 1996
- 19) Sorbi D, et al: The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 94: 1018-1022, 1999