

## 生活習慣病としての脂肪肝

横山 裕一\* 広瀬 寛\* 河邊 博史\*  
齊藤 郁夫\*

### 1. 脂肪肝研究の最近の動向

現代社会で生活する上において避けられない、過食、不規則な食事、運動不足、不規則な睡眠、などのいわゆる不健康な生活習慣が、高血圧、高脂血症、糖尿病、高尿酸血症、悪性腫瘍などを引き起こす。これらの「生活習慣病」または「メタボリックシンドローム」と称される疾患群の問題は、特に先進国では早急に解決すべき重要な課題の一つである<sup>1)</sup>。わが国でも、厚生省（現在の厚生労働省）が1998年に「健康日本

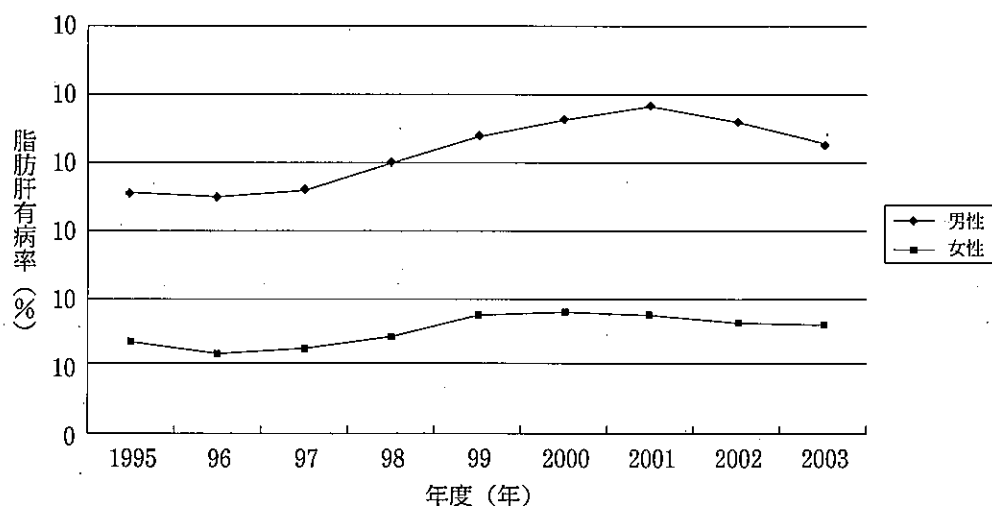
21」<sup>2)</sup> というタイトルでその予防のためのキャンペーンを開始したことは周知である。この生活習慣病の本態の一部は、インスリン抵抗性症候群であるとされ、筆者らも「不健康な生活習慣を持っている者ほどインスリン抵抗性が高い」ことを報告している<sup>3)</sup>。一方、近年、脂肪肝もインスリン抵抗性症候群の一症候に加えるべきことが提唱されている<sup>4)</sup>。

#### 1) 本邦における脂肪肝有病率

図1に、慶應義塾で毎年行われている生活習慣病健診の腹部超音波検査における脂肪肝の有

図1 慶應義塾の生活習慣病健診腹部超音波検査結果による脂肪肝の有病率の経年的変化

近年、脂肪肝の有病率は上昇しており、現在、男性の約40%、女性の約15%が脂肪肝に罹患している。



受診者数 (人)	性別	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
男性	847	803	819	837	845	811	907	717	837	
女性	354	342	365	364	394	351	363	266	266	

\* 慶應義塾大学保健管理センター

病率を、1995年度から2003年度まで経年的に示した。全例が同一の機器、同じ検査施行者によって診断されたものではないが、検査および診断はすべて慶応義塾大学病院放射線診断部または消化器内科の専門医が行っており、超音波検査における脂肪肝の診断基準はある程度一定している。この結果より、現在男性の約40%、女性の約15%が脂肪肝と診断されていること、およびここ数年は頭打ちの傾向にあるものの、最近の約10年間で脂肪肝の有病率が急速に増えていることが判る。近年、本邦の成人における脂肪肝の有病率が増加していること、その有病率が30—40%程度に達していることは、他の施設からも報告されている<sup>5)</sup>。

## 2) non-alcoholic steatohepatitis; NASH の概念

かつて、脂肪肝は、無症状である、可逆的である、肝不全、肝硬変、肝癌などの危険な病態へ進行しないなどの特徴から、治療の対象とはならない疾患とされていた。しかし、近年、脂肪肝から肝臓の炎症、壊死、線維化を生じ、肝硬変、肝臓癌へ進展する症例があることが明らかとなった。この進行性の病態は非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis; NASH) と定義される<sup>6)</sup>。欧米では NASH は10年以内に約20%が肝硬変になると報告され<sup>7)</sup>、現在その発症の機序を明らかにし、治療法を確立することが重要であるとされている。

## 3) 脂肪肝とアディポネクチン

近年、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンと命名された分子と種々のインスリン抵抗性症候群の病態との関連が注目されている<sup>8)</sup>。アディポネクチンは、骨格筋や肝臓にそれぞれ発現する受容体 adiponectin receptor (AR)-1, AR-2 に作用し、それらの臓器での脂肪酸の分解を促進する。また、受容体のシグナルは、それぞれの臓器でインスリンの前駆体である

insulin-receptor substrate (IRS)-1, IRS-2 の転写を高め、結果的にインスリン受容体の発現を増やし、受容体を持つ細胞において、インスリンの利用、即ち、インスリンへの感受性を増加させる。よって、アディポネクチンが減少すると、それぞれの IRS の発現が低下し、結果的に骨格筋、肝臓でのインスリンの利用 (即ち感受性) が低下し、所謂インスリン抵抗性状態を惹起する<sup>9)</sup>。興味深いことに、正常の脂肪細胞が脂肪滴を細胞内に蓄え、大型化すると、アディポネクチン産生が減少する<sup>10)</sup>。このことは、生体において肥満が進行し、一つ一つの脂肪細胞が大型化すると、生体のアディポネクチンレベルは減少することを意味する。本稿の共著者である広瀬らは、近年、臨床例で肥満の進行、血中のアディポネクチン低下、およびインスリン抵抗性の形成に関連性があることを示している<sup>11)</sup>。

一方、筆者らは、上述のようにアディポネクチンが臓器の脂肪酸代謝を促進すること、その受容体が肝臓に発現していることから、アディポネクチンの減少は脂肪肝の進展をもたらすであろうと推測し、血中のアディポネクチン値と脂肪肝の進展について検討した。その結果、血中のアディポネクチン値と血清 AST, ALT,  $\gamma$ GTP 値の間に逆相関があることを示した<sup>12)</sup>。臨床例におけるアディポネクチンの減少と脂肪肝の進展<sup>13)</sup>、動物実験におけるアディポネクチンの脂肪肝進展抑制作用<sup>14)</sup> は他施設からも報告され、「アディポネクチンの低下が脂肪肝の発症と密接な関係がある」というパラダイムが形成されつつある。

## 4) Adipocentral theory と脂肪肝, NASH

従来、エネルギーの貯蔵以外の役割はあまり果たしていないであろうと考えられていた脂肪細胞が、上述のアディポネクチンを含めた種々の因子を分泌していることが明らかになり<sup>15)</sup>

(表 1), 現在, 脂肪細胞は内分泌細胞の一つであるという概念が確立している。上述のように, 肥満の進展とともに, 脂肪細胞は大型化し, その結果, 種々の因子の分泌動態に変化が生じる。この脂肪細胞における内分泌機構の変化が, 特に肥満と関連する種々の疾患 (インスリン抵抗性症候群, 生活習慣病, またはメタボリックシンドローム) を引き起こすとする「adipocentral theory」が提唱されている。脂肪肝や脂肪肝に肝臓の壊死や炎症, 線維化を伴う NASH の発症機序の少なくとも一部が, この adipocentral theory を用いて説明することが可能であると考えられる (図 2)。

上述のように, 肥満の進行に伴うアディポネクチン分泌の低下は, 肝臓での脂肪肝の蓄積に関与していると考えられる。また, 肥満の進行とともに, 脂肪細胞から分泌が増加するとされる Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) や Interleukin (IL)-6 は肝炎, 肝壊死を惹起する因子である。一方, Transforming growth factor (TGF)-1 は肝の線維化の進展に寄与する。さらに, レプチンの分泌も肥満の進行により上昇することが知られており, 筆者らは, レプチンの上昇と肝機能障害の進行に関連性があることを報告している<sup>16)</sup>。近年, このレプチンは, 肝臓の星状細胞 (伊東細胞) に作用し, 肝臓における線維化の進展に寄与することが証明されている<sup>17)</sup>。また, 肥満の進行に伴い, 微小循環障害をもたらす因子である plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 などの分泌が脂肪細胞から増

加することも示されており, これらの変化も, NASH の病態に関与している可能性がある。

脂肪細胞—肝細胞関連から想定される肝臓における脂肪蓄積の機序を図 3 にまとめた。血液中のアディポネクチンの低下は, 肝臓では peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)  $\alpha$  活性および AMP-activated protein

表 1 脂肪細胞から分泌される諸因子

Adipocytokines
Leptin, Agouti, Adiponectin
Sex steroid
Cytokines
Tumor necrosis alpha
Interleukin-6
Free fatty acid
Complement component
Proteins of lipoprotein metabolism
Lipoprotein lipase
Phospholipid transfer protein
Apoprotein E
Proteins related to cardiovascular function
Plasminogen activator inhibitor-1
Angiotensinogen
Eicosanoids
Prostaglandin E2, Prostaglandin I2
Growth factors
Transforming growth factor-1
Insulin like growth factor-1
Vascular endothelial growth factor

(文献15から引用)

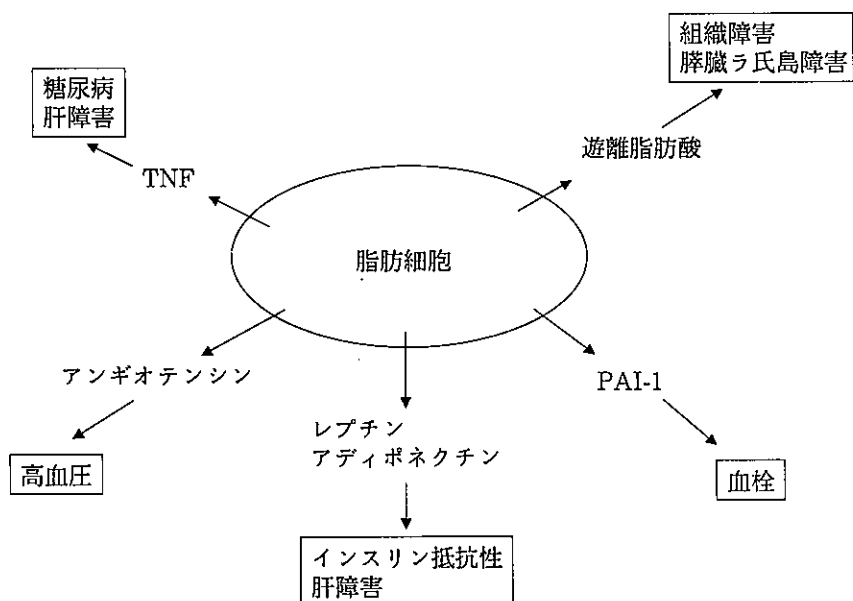


図 2 脂肪細胞と緒疾患の関係：adipocentral theory の概念

kinase (AMPK) 活性を減少させる。前者の変化は、肝臓における脂肪酸 $\beta$ 酸化関連酵素の発現低下をもたらす、肝への脂肪酸の蓄積を惹起する。一方、PPAR $\alpha$  活性低下は、AMPK 活性の低下と相俟って肝臓に malonyl CoA の蓄積をもたらす。このことは、ミトコンドリアへの脂肪酸輸送に重要な働きをする carnitine palmitoyltransferases (CPT)-1 活性の阻害をもたらす、やはり、肝臓への脂肪酸の蓄積をもたらす。一方、TNF $\alpha$  の上昇は、肝臓の AMPK 活性の低下に寄与すると同時に、sterol regulatory binding protein (SREBP)-1 の活性増加をもたらす。この SREBP-1 活性の増加は、肝臓での脂肪酸合成酵素活性を増加させ、結果的に肝臓への脂肪酸蓄積を助長する。このように、脂肪細胞から分泌されるアディポネクチンと TNF $\alpha$  の動態が変化することで、肝臓への脂肪酸蓄積が惹起されている可能性がある。興味深いことに、アディポネクチンは末

梢のマクロファージの TNF $\alpha$  産生を抑制することが知られている<sup>18)</sup>。血液中のアディポネクチンの低下が、生体での TNF $\alpha$  の産生をより増加させている可能性がある。

## 2. 生活習慣と脂肪肝

筆者らは近年、ブレスロー指数で判定した生活習慣の程度が不健康になるほど、血液中のアディポネクチン値が減少することを示した<sup>3)</sup>。上述した低アディポネクチン血症が脂肪肝を惹起する可能性<sup>12)</sup>を鑑みると、生活習慣の悪化により脂肪肝が発症することが示唆され、脂肪肝は生活習慣病の一つであると考えられることができる。このことは、脂肪肝発症の背景にある分子メカニズムが明らかになろうとも、その発症の予防、治療の根底は生活習慣の改善にあることを意味する。

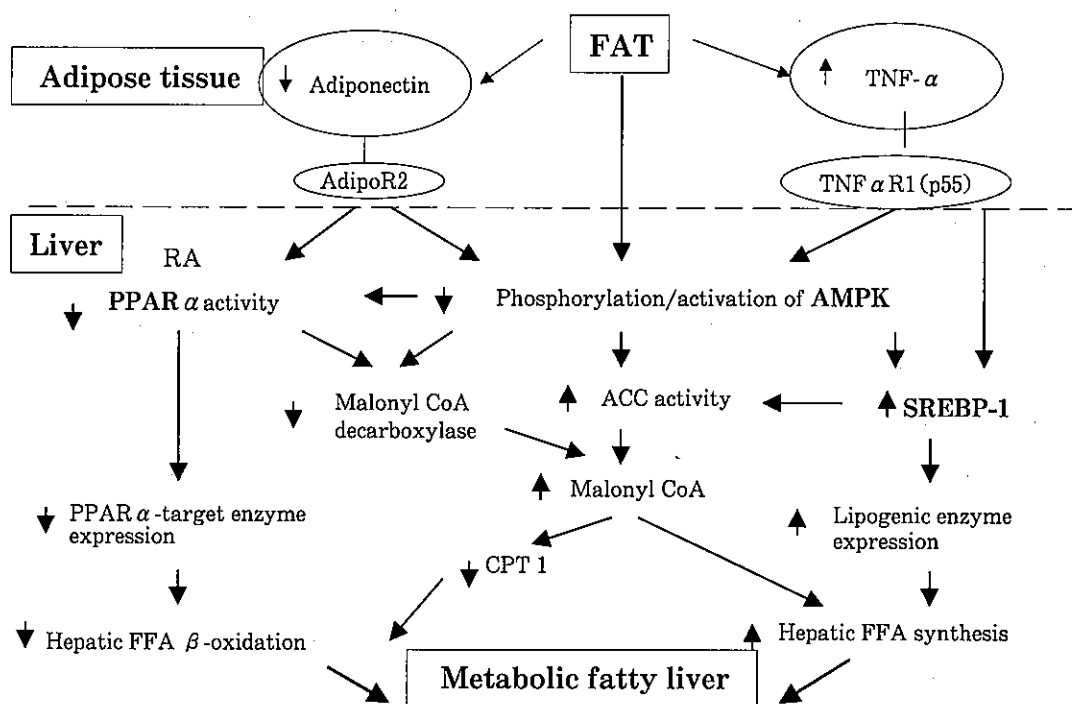


図3 アディポネクチン、TNF 動態から考えた肝臓への脂肪蓄積の機序  
脂肪からのアディポネクチン、TNF の分泌の変化が肝臓への脂肪沈着をもたらす可能性がある。

### 3. 脂肪肝と生活習慣病またはメタボリックシンドロームの関係：adiponectin central theory の提唱

上述のように、脂肪肝はインスリン抵抗性症候群の一病態であることが提唱されている<sup>4)</sup>。実際に、脂肪肝患者はインスリン抵抗性を伴い、インスリン抵抗性症候群またはメタボリックシンドロームの諸症候、即ち、糖尿病、高脂血症、高血圧などを合併していることが多い<sup>19) 20)</sup>。共著者の河邊らも、慶應義塾における生活習慣病健診の結果を解析し、超音波検査で脂肪肝を有していると判定された患者では、高血圧、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を合併していることが多いことを示している<sup>21)</sup> (表 2)。これらの関連性から現在、脂肪肝の発症機序には、インスリン抵抗性とそれに伴う高インスリン血症が関与しているとする考え方が一般的になっている<sup>24)</sup>。しかし、一方で、インスリン動態の変化と肝脂肪化の関係においても決定的な説明がなされていないのも事実で、インスリン動態の変化のみでは、それらの病態総てが説明しきれない。

上述の adipocentral theory, 即ち脂肪細胞の形態、分泌動態の変化を種々のメタボリックシンドロームの原因とする考え方は、インスリン動態の変化が脂肪肝進展の機序に関与するしないにかかわらず、なぜ脂肪肝患者が種々のメタボリックシンドロームを合併しているのかをうまく説明できる。さらに、筆者は、低アディポネクチン血症が種々のメタボリックシンドローム

の発症の背景にあると考えることで、脂肪肝と他のメタボリックシンドロームの関係をより深く説明できると考えている (図 4)。上述の機序で低アディポネクチン血症は、肝臓、筋肉におけるインスリン受容体の発現を抑制し、生体のインスリン利用を低下させ、所謂インスリン抵抗性状態をもたらす。インスリン抵抗性の増加は、膵臓からのインスリン分泌を増やし、結果として膵臓のインスリン分泌機能を疲弊させ、糖尿病の発症をもたらす。一方、低アディポネクチン血症は、肝臓、筋肉における脂肪の利用を減らすため、高脂血症をもたらす。肥満の進行に伴い、脂肪細胞から、アンジオテンシノーゲンナドノ血圧を上昇させる分子が分泌され、

表 2 腹部超音波検査で判定した脂肪肝の有無とインスリン抵抗性症候群の諸因子の関連

	Odds ratio	P-value
GOT/GPT < 1.0	9.3	< 0.0001
GPT > 42	3.1	0.0069
TG > 150 mg/dl	3.9	< 0.0001
BMI > 25.0 kg/m <sup>2</sup>	1.8	0.0043
LDLC > 140 mg/dl	1.7	0.0094
FBS > 126 mg/dl	2.4	0.0344

多重ロジスティック回帰  
(文献21から改変)

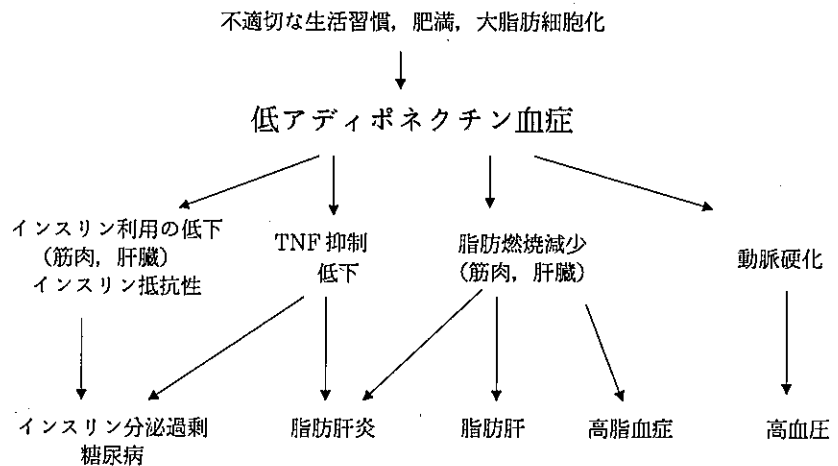


図 4 低アディポネクチン血症を中心に考えたメタボリックシンドロームの新しい考え方

低アディポネクチン血症を中心に考えることで、脂肪肝とインスリン抵抗性や他の生活習慣病との関連を明確に説明することができる。

それが脂肪肝と高血圧の関係を説明しうる<sup>22)</sup>。しかし、アディポネクチンは、抗動脈硬化作用を発揮することも知られている<sup>23)</sup>。当然動脈硬化の進展は、高血圧をもたらすため、脂肪肝と高血圧の関係の一部にも低アディポネクチン血症が寄与していると推測される。これらの知見と筆者らによる「低アディポネクチン血症が脂肪肝と関連している」という知見<sup>12)</sup>を併せると、インスリン抵抗性と脂肪肝の発症は、必ずしも原因と結果の関係でなく、並列の関係にあると解釈することが可能である。

## 文 献

- 1) Galobardes B, et al: Trends in risk factors for lifestyle-related diseases by socioeconomic position in Geneva, Switzerland, 1993-2000: health inequalities persist. *Am J Health* 93: 1302-1309, 2003
- 2) 厚生労働省ホームページ  
<http://www.kenkouinippon21.gr.jp/>
- 3) Yokoyama H, et al: Associations among lifestyle status, serum adiponectin level and insulin resistance. *Intern Med* 43: 453-457, 2004
- 4) Knobler H, et al: Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92: 73-79, 1999
- 5) Kojima S, et al: Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterology* 38: 954-961, 2003
- 6) Ludwig J, et al: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 55: 434-438, 1980
- 7) Younossi ZM, et al: Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 35: 746-752, 2002
- 8) Diez JJ, et al: The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148: 293-300, 2003
- 9) Yamauchi T, et al: Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8: 1288-1295, 2002
- 10) Rajala MW, et al: Minireview; The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 144: 3765-3773, 2003
- 11) Yamamoto Y, et al: Correlation of the adipocyte-derived protein adiponectin with insulin resistance index and serum high-density lipoprotein-cholesterol, independent of body mass index, in the Japanese population. *Clin Sci (Colch)* 103: 137-142, 2002
- 12) Yokoyama H, et al: Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 41: 19-24, 2004
- 13) Hui JM, et al: Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40: 46-54, 2004
- 14) Xu A, et al: The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 112: 91-100, 2003
- 15) Kim S, et al: Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 130: 3110S-3115S, 2000
- 16) Yokoyama H, et al: Associations between serum leptin levels and transaminase activities and the status of lifestyle in Japanese workers. *Alcohol Clin Exp Res* 28 (8 Suppl Proceedings): 159S-163S, 2004
- 17) Ikejima, K et al: Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 122: 1399-1410, 2002
- 18) Ouchi N, et al: Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappaB signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102, 1296-1301, 2000
- 19) Marchesini G, et al: Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 37: 917-923, 2003
- 20) Donati G, et al: Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut* 53: 1020-1023, 2004
- 21) 河邊博史, 他: 超音波検査での脂肪肝予測マーカーとしての AST/ALT 比の有用性. *日本医事新報*, 4127: 21-26, 2003
- 22) Cassis LA, et al: Location and regulation of

- rat angiotensinogen messenger RNA. Hypertension 11: 591-596, 1988
- 23) Okamoto Y, et al: An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. Horm Metab Res 32: 47-50, 2000
- 24) Choudhury J, et al: Insulin resistance and the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. Clin Liver Dis 8: 575-94, 2004