

# 腹囲（内臓脂肪）と肝機能

横山 裕一\* 広瀬 寛\* 藤井 香\*  
肥後 綾子\* 河邊 博史\* 齊藤 郁夫\*

近年、内臓脂肪の蓄積は、メタボリック症候群、インスリン抵抗性症候群などと一括される諸症候をもたらすとされる。内臓脂肪の蓄積の程度は、従来、腹部 CT-scan 検査で評価されていたが<sup>1)</sup>、手間、費用、レントゲン線の被曝の問題などから、ルーチンには行えなかった。しかし、近年、腹囲が内臓脂肪と良い相関関係にあることが明らかとなり、腹囲が内臓脂肪のマーカーと考えられるようになった<sup>2)</sup>。腹囲測定は、被験者に何ら悪影響をもたらさず、経済的で手技的にも簡便であり、本研究のように大規模の集団を対象にした研究にも簡単に導入できる。

肥満は脂肪肝をもたらすと考えられ<sup>3)</sup>、現在、脂肪肝もメタボリック症候群、またはインスリン抵抗性症候群の一症候と考えられるようになりつつある<sup>4)</sup>。また、筆者らの報告を含め、近年、内臓脂肪の蓄積とともに進行する血清アディポネクチンの低下が、肝障害を進行させることが示されている<sup>5) 6)</sup>。これらのことは、内臓脂肪の蓄積と脂肪肝の発症または進展に関連があることを想起させる。本研究は、腹囲を内臓脂肪蓄積のマーカーとして用い、内臓脂肪蓄積と肝機能の関連を調べたものである。

## 対象と方法

本研究は、慶應義塾大学保健管理センターの倫理委員会で承認を得た。本研究では、某企業の健診データを解析した。データはすべて匿名化し、本センターの ID で運用した。健診受診者は、男性 2,230 人、女性 2,309 人であった。腹囲と肝機能の関係には男女差が見られ、女性ではその関係が弱かったため、今回の検討は男性に限って行われた。B 型または C 型肝炎ウイルス感染者、胆道系の障害を診断された者、自己免疫性肝疾患と診断された者は除外した。その除外の手続きは、筆者らの既報に基づいて行われた<sup>5)</sup>。薬剤性肝障害で、ある特定の薬剤服用を禁止されている者は含まれていなかった。また、腹囲計測は希望者のみに行われ、男性 2,101 人で測定した。腹囲の正常値はアジア標準<sup>7)</sup>を適応し、男性 90 cm 以下を正常とした。さらに、アンケートで、対象者が純エタノール換算で週 200 グラム以上の飲酒を行っているかどうかを調べた。飲酒量が週 200 グラム未満の者を適正飲酒者とした。このアンケートには、男性は 2,183 人が回答した。データが揃わなかった者は除外され、最終的に男性 2,099 人を対象とした。腹囲と肝機能の関係を、腹囲を独立変数、肝機能 (AST, ALT,  $\gamma$ GTP, AST/ALT

\* 慶應義塾大学保健管理センター

比)を従属変数に配置した単回帰分析で検討した。さらに、腹囲と肝機能の関連を、飲酒が週200グラム未満の者(1,626人)を対象に検討した。この群において、腹囲と肝機能の関係を年齢、血清中の中性脂肪値、総コレステロール値、血糖値を独立変数に加えた多重回帰分析で検討した。さらに、飲酒が週200グラム未満の者で、ASTが34IU/ml未満、ALTが40IU/ml未満の者1,364人においてで腹囲と肝機能の関連を検討した。値は中央値と範囲、または、平均値と標準偏差で表した。年齢、中性

脂肪、AST、ALT、 $\gamma$ GTP値は正規分布を示さなかったため、パラメトリック検定に供する時は対数変換を行った。2群間の比較はt-testで行い、 $p < 0.01$ を統計学的有意とした。回帰分析においても $p < 0.01$ を統計学的有意としたが、単回帰分析の結果は、補正後の相関係数の値で相関の強さを検討した。

### 成 績

対象者全体のプロフィールを表1に示す。さらに、対象者から適正飲酒者を選び、腹囲が正

表1 対象者のプロフィール

	正常値 または基準値	中央値 (範囲)	平均値* (標準偏差)	正常上限を 超える人数 (%)
年齢(歳)		42 (20-67)	42.9 (11.3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	18.0-26.0	23.3 (12.0-40.5)	23.6 (3.1)	373 (17.8)
腹囲 (cm)	<=90	84 (60-122)	84.2 (8.5)	442 (21.1)
AST (IU/l)	14-33	22 (10-135)	111 (5.3)	111 (5.3)
ALT (IU/l)	8-39	23 (6-229)	345 (16.4)	345 (16.4)
$\gamma$ GTP (IU/l)	11-78	32 (9-1006)	290 (13.8)	290 (13.8)
総コレステロール (mg/dl)	140-220	206 (104-337)	206.5 (33.2)	670 (31.9)
中性脂肪 (mg/dl)	34-150	93 (17-1500)	495 (23.6)	495 (23.6)
血糖 (mg/dl)	70-110	93 (57-246)	95.7 (16.2)	191 (9.1)

(n=2,099)

\*:測定値が正規分布する時のみ記載

表2 対象者のプロフィール(適正飲酒者)

	週200g 未満の飲酒、 かつ腹囲>90cm 平均(標準偏差)	週200g 未満の飲酒、 かつ腹囲>90cm 平均(標準偏差)	P 値
人数(人)	1,297	329	
年齢(歳)	40.8 (11.3)	45.6 (10.2)	<0.0001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.4 (2.2)	27.5 (2.8)	<0.0001
腹囲 (cm)	80.6 (6.0)	96.4 (5.6)	<0.0001
log AST (IU/l)	1.32 (0.10)	1.42 (0.16)	<0.0001
log ALT (IU/l)	1.34 (0.19)	1.58 (0.19)	<0.0001
log $\gamma$ GTP (IU/l)	1.47 (0.23)	1.70 (0.25)	<0.0001
log AST/ALT	1.02 (0.31)	0.75 (0.25)	<0.0001
総コレステロール (mg/dl)	201.4 (32.0)	218.0 (34.0)	<0.0001
log 中性脂肪 (mg/dl)	1.96 (0.24)	2.13 (0.23)	<0.0001
血糖 (mg/dl)	93.0 (13.3)	100.4 (22.6)	<0.0001

常の者と正常値を超える者に分けた時のプロフィールを表 2 に示す。

表 3 に示すように、腹囲と log AST, log ALT, log  $\gamma$ GTP, log AST/ALT 比の間には有意な相関が観察された。また、この相関は、適正飲酒者を対象にした場合より強まった。なお、これらの相関はすべて、年齢、血清中の中性脂肪値、総コレステロール値、血糖値で調整した重回帰分析でも有意であった (表 4)。

適正飲酒者においては、AST, ALT 値が

正常の場合でも、log AST, log ALT, log  $\gamma$ GTP, log AST/ALT と腹囲の間に相関が観察された (表 5)。

## 考 察

本研究は、腹囲と肝機能の程度 of 関係を横断的に検討し、両者に関連があることを示したものである。近年、腹囲は内臓脂肪量と相関があることが示されており<sup>2)</sup>、簡便な内臓脂肪蓄積のマーカーと考えられている。よって、本研究の結果は内臓脂肪の蓄積が、肝機能を悪化させることを示唆するものである。今回の単回帰分析による検討で、腹囲と肝障害の関連は、女性に比べ男性でより強く観察されたため、今回は男性症例についてのみ詳細な検討を行った。この腹囲と肝機能の関連は、年齢、血清の中性脂肪値、コレステロール値、血糖値を補正した重回帰分析でもなお有意であった。

本研究では、対象から、B 型または C 型肝炎ウイルス感染者、胆道系の障害を診断されている者、自己免疫性肝疾患と診断されている者は除外した。また、対象の母集団には、薬剤性肝障害のため、調査時点で特定の薬剤の使用を禁止されている者、飲酒問題で欠勤している者は含まれていなかった。よって、本集団における肝障害のほとんどは、代謝性脂肪肝であったと推測される。即ち、今回示された腹囲と肝障害の相関は、内臓脂肪の蓄積が代謝性脂肪肝の発症を惹起する可能性を示唆している。飲酒による肝障害の影響をさらに

表 3 腹囲と肝機能の関係 (単回帰分析)

	全対象 (n=2,099) 相関係数 (P 値)	適正飲酒者 (n=1,626) 相関係数 (P 値)
log AST	0.390 (p<0.0001)	0.406 (p<0.0001)
log ALT	0.510 (p<0.0001)	0.539 (p<0.0001)
log $\gamma$ GTP	0.408 (p<0.0001)	0.454 (p<0.0001)
log AST/ALT	0.422 (p<0.0001)	0.456 (p<0.0001)

表 4 腹囲と肝機能の関係

	全対象 n=2,099 回帰係数 (P 値)	適正飲酒者 n=1,626 回帰係数 (P 値)
log AST	0.238 (p<0.0001)	0.287 (p<0.0001)
log ALT	0.402 (p<0.0001)	0.428 (p<0.0001)
log $\gamma$ GTP	0.232 (p<0.0001)	0.288 (p<0.0001)
log AST/ALT	-0.339 (p<0.0001)	-0.357 (p<0.0001)

(年齢、中性脂肪値、総コレステロール値、血糖値で調整した重回帰分析)

表 5 適正飲酒者かつ AST・ALT 正常者における腹囲と肝機能の関係 (単回帰分析)

	週 200g 未満の飲酒、かつ AST, ALT とも正常相関 係数 (P 値)
log AST	0.177 (p<0.0001)
log ALT	0.374 (p<0.0001)
log $\gamma$ GTP	0.343 (p<0.0001)
log AST/ALT	0.340 (p<0.0001)

(n=1, 364)

除くため、200 グラム／週以上の飲酒を行う者を除外して検討を行ったが、その検討で腹囲と肝障害の間の相関がさらに強くなったことは予想されたことである。

今回の検討では、腹囲は AST, ALT,  $\gamma$ GTP の中で、ALT と最も強い相関を示した。このことは、代謝性脂肪肝では ALT が優位に上昇するという知見<sup>8)</sup>と矛盾しない。AST/ALT 比の相関も予想された結果である。また近年、肝障害、飲酒、薬剤性肝障害のマーカーとして知られる  $\gamma$ GTP<sup>9)</sup> は、インスリン抵抗性とも関連があるとされる<sup>10)-13)</sup>。インスリン抵抗性の形成は内臓脂肪蓄積と密接な関係にあると考えられるため<sup>14)</sup>、今回の腹囲と  $\gamma$ GTP の相関は、インスリン抵抗性と  $\gamma$ GTP の相関を支持する結果である。

興味深いことに、AST, ALT が正常、即ち AST が 34 IU/ml 未満かつ ALT が 40 IU/ml 未満の者を対象にした検討でも、AST, ALT,  $\gamma$ GTP, 特に後二者と腹囲の間にはある程度強い相関が観察された。このことは、内臓脂肪の蓄積は非常に早期の段階から肝機能に影響を及ぼす可能性を示している。近年、脂肪肝をメタボリック症候群またはインスリン抵抗性症候群の一症候とする考え方が一般的であるが<sup>4)</sup>、今回の結果は、むしろ脂肪肝はメタボリック症候群またはインスリン抵抗性症候群の早い時期から存在する症候である可能性を示唆する。さらに、内臓脂肪蓄積の見地からは、AST, ALT,  $\gamma$ GTP の正常域は現在想定されているものよりさらに低い可能性がある。また、その群での検討で、AST/ALT 比と腹囲の間にも相関が観察された。よって、AST に比べ ALT が優位である場合は AST, ALT 値が正常域であっても、内臓脂肪蓄積が始まっている可能性がある。

近年、脂肪細胞が種々の分子種を放出するこ

とが知られているが<sup>15)</sup>、脂肪肝の発症進展の機序にそのうちアディポネクチンと Tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  の 2 つの分子種の動態が注目されている<sup>16)</sup>。前者は、肝臓の PPAR $\alpha$  を介した脂肪分解系の維持に貢献し、後者は SREBP の活性を増加させ、肝臓の脂肪産生を亢進させる。興味深いことに、内臓脂肪が蓄積し、個々の脂肪細胞が大型化するとアディポネクチンの産生は減少し、TNF  $\alpha$  の産生は亢進する<sup>17)</sup>とされる。このことは、肝臓において脂肪分解の低下と脂肪産生の亢進をもたらし、結果的に肝臓に脂肪の沈着が起こると推定されている。筆者らは、血清中のアディポネクチン値の低下が肝機能の悪化をもたらす可能性も報告しているが<sup>5)</sup>、今回の結果は、そのアディポネクチンと肝機能の相関の背景に、内臓脂肪の蓄積が存在することを想像させるものである。

## 総 括

1. 肝炎ウイルス感染患者、胆道系疾患患者、薬剤性肝障害患者、自己免疫性肝障害患者、非適正飲酒者を除いた集団では、腹囲と肝機能検査 (AST, ALT,  $\gamma$ GTP, AST/ALT 比) との間に有意な相関が観察された。このことは内臓脂肪の蓄積が脂肪肝の発展に重要な役割を果たしている可能性を示唆する。
2. さらにその集団で AST, ALT 値が正常の場合でも、腹囲と AST, ALT,  $\gamma$ GTP, AST/ALT の間に相関が観察された。このことは、AST/ALT 比や、カットオフ値を低く設定することで、AST, ALT,  $\gamma$ GTP 値が内臓脂肪蓄積のマーカーになる可能性を示す。

## 文 献

- 1) Tokunaga K et al: A novel technique for the determination of body fat by computed tomo-

- graphy. *Int J Obes* 7: 437-445, 1983
- 2) Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan; Japan Society for the Study of Obesity: New criteria for 'obesity disease' in Japan. *Circ J* 66: 987-99, 2002
  - 3) Scheen AJ, et al: Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16: 703-716, 2002
  - 4) Knobler H, et al: Fatty liver—an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92: 73-79, 1999
  - 5) Yokoyama H, et al: Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 41: 19-24, 2004
  - 6) 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
  - 7) Tan CE, et al: Can we apply the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel definition of the metabolic syndrome to Asia? *Diabetes Care* 27: 1182-1186, 2004
  - 8) Nanji AA, et al: Serum alanine aminotransferase to aspartate aminotransferase ratio and degree of fatty liver in morbidly obese patients. *Enzyme* 36: 266-269, 1986
  - 9) Whitfield JB: Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38: 263-355, 2001
  - 10) Rantala AO, et al: Gamma glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 248: 230-238, 2000
  - 11) Yokoyama H, et al: Association between gamma-glutamyl transpeptidase activity and status of disorders constituting insulin resistance syndrome. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 22S-25S, 2003
  - 12) Yokoyama H, et al: Significant correlation between insulin resistance and serum gamma-glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GTP) activity in non-drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 26: 91S-94S, 2002
  - 13) Moriya S, et al: Correlation between insulin resistance and gamma-glutamyl transpeptidase sensitivity in light drinkers. *Alcohol Clin Exp Res* 27: 52S-57S, 2003
  - 14) Schaffler A, et al: Mechanisms of disease: adipocytokines and visceral adipose tissue—emerging role in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2: 273-280, 2005
  - 15) Kim S, et al: Secretory, endocrine and autocrine/paracrine function of the adipocyte. *J Nutr* 130: 3110S-3115S, 2000
  - 16) Hui JM, et al: Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40: 46-54, 2004
  - 17) Rajala MW, et al: Minireview; The adipocyte at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 144: 3765-3773, 2003