

脂肪肝と内臓脂肪症候群としての メタボリックシンドロームの関係

横山 裕一* 広瀬 寛* 河邊 博史*
齊藤 郁夫*

肥満は、高血圧、高脂血症、糖尿病などの疾患をもたらすと考えられ、これらの病態はメタボリックシンドロームの重要な因子となっている¹⁾。近年、メタボリックシンドロームの臨床的診断基準がいくつか提唱されている。当初は、インスリン抵抗性がメタボリックシンドロームの重要な病態と考えられ、インスリン抵抗性の有無をその中心に据えた WHO diabetes group の診断基準²⁾ や European Group for the Study of Insulin Resistance の診断基準³⁾ が制定された。この時点で、メタボリックシンドロームとインスリン抵抗性症候群はほぼ同義であったと考えられる。しかし近年、メタボリックシンドロームの各症候の中心的病態は、内臓脂肪の蓄積とそれに引き続く脂肪細胞由来のアディポサイトカインの異常と考えられるようになってきた。また、ウエスト径が内臓脂肪の蓄積の程度を反映することが明らかとなり、ウエスト径の程度を中心にした US National Cholesterol Education Program : Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)⁴⁾ や、Panel : International Diabetes Federation : metabolic syndrome definition (IDF panel)⁵⁾ などの基準が確立された。また、IDF panel に

ウエスト径の人種差も導入され⁶⁾、引き続き日本におけるメタボリックシンドロームの診断基準も制定された⁷⁾。

肥満の進行とともに、肝臓には脂肪肝が形成されることが知られている⁸⁾。よって、肥満を原因とする疾患であるという見地からは、脂肪肝もメタボリックシンドロームの一疾患である可能性があるが、両者の関連はまだ明確にされていない。本研究では、本邦のメタボリックシンドロームの診断基準⁷⁾ を用いて診断したメタボリックシンドロームと脂肪肝の関係を検討した。

対象と方法

本研究は、慶應義塾大学保健管理センターの研究倫理委員会の承認を得て、そのガイドラインを遵守して行った。対象は、某企業において、2005年に実施された生活習慣病健診受診者である。エントリーは4532人で、日本国籍を有さない者、データ使用に協力の得られない者は検討から除外した。また、本邦における女性のメタボリックシンドロームの診断基準がまだコンセンサスが得られていないため、今回は男性のみを対象とした。脂肪肝以外の肝臓病を有し

* 慶應義塾大学保健管理センター

ている患者を除外するために、我々の既報に基づき除外を行った⁹⁾。すなわち、B型肝炎、C型肝炎、自己免疫性肝炎、明らかな薬剤性肝障害、および重篤な胆管系疾患を有する者、さらに本邦の厚生労働省が定める適正飲酒（毎日20グラム以下の飲酒）を超えて飲酒する者は除外された。最終的に1609名の男性を対象とした。

メタボリックシンドロームの診断は本邦の診断基準に基づいて行い、ウエスト径は臍周囲で測定された。但し、糖尿病、高血圧、高脂血症の治療を受けている者は、採血結果に関わらず該当する診断基準を満たしているとみなした。血圧は日本コーリン社の自動血圧計で測定され、血液は10時間以上の絶食の後採取された。

すべての値は、中央値と範囲、または平均と偏差で表した。パラメトリック分析が行われる場合は、年齢以外の因子は分布の正規性を確保するために、対数変換を行った。2群間の差の検定は、Mann-WhitneyのU検定で、多群間の差の検定は一元配置の分散分析で検定した。因

子間の相関は、多重回帰分析または、receiver operating characteristic (ROC) 曲線で検討した。統計解析は、Stat View (ver 5.0, SAS Institute 社, 米国) または、Dr's SPSS (SPSS 社, 米国) を用い p 値が0.05未満の場合、統計学的有意とみなした。

成 績

表1に本研究の対象者のプロフィールを示した。今回検討した母集団では、228人(14.2%)が本邦の診断基準によりメタボリックシンドロームと診断された。種々のメタボリック因子は、メタボリックシンドロームと診断されなかった者に比し、メタボリックシンドローム患者で有意に上昇しており、逆にHDLコレステロールは有意に低下していた。また、AST、ALT、 γ GTP、ALT/AST比はすべて後者で有意に上昇していた。

各対象者が、現在のメタボリックシンドローム診断基準を形成する4つの因子のうち、いく

表1 研究対象

	全患者 (n=1609)	メタボリック 症候群 (n=228)	非メタボリック 症候群 (n=1381)	p 値 (z 値)*
年齢	41 (20-65)	48 (28-65)	39 (20-65)	<0.0001 (-8.5)
BMI (kg/m ²)	23.2 (12.0-40.5)	26.0 (20.1-40.5)	22.7 (12.0-34.7)	<0.0001 (-16.4)
ウエスト径 (cm)	83 (60-122)	87 (85-122)	82 (60-116)	<0.0001 (-17.9)
AST (IU/l)	21 (10-112)	24 (14-112)	21 (10-95)	<0.0001 (-8.4)
ALT (IU/l)	23 (6-176)	35 (10-176)	21 (6-157)	<0.0001 (-12.6)
ALT/AST 比	1.07 (0.30-2.97)	1.42 (0.51-2.97)	1.00 (0.30-2.88)	<0.0001 (-11.9)
γ GTP (IU/l)	29 (9-339)	48 (16-295)	28 (9-339)	<0.0001 (-12.8)
総コレステロール (mg/dl)	205 (104-337)	219 (127-333)	202 (104-314)	<0.0001 (-7.5)
HDL コレステロール (mg/dl)	55 (29-163)	47 (29-84)	57 (29-163)	<0.0001 (-13.8)
中性脂肪 (mg/dl)	91 (17-1078)	183 (38-1078)	58 (17-640)	<0.0001 (-17.5)
空腹時血糖 (mg/dl)	92 (57-246)	100 (78-246)	91 (57-246)	<0.0001 (-10.5)
収縮期血圧 (mmHg)	124 (88-225)	141 (108-225)	122 (88-208)	<0.0001 (-15.5)
拡張期血圧 (mmHg)	78 (45-147)	89 (83-147)	76 (45-122)	<0.0001 (-15.8)

中央値 (範囲)

* : メタボリック症候群患者と非メタボリック症候群患者の比較 (Mann-Whitney U 検定)

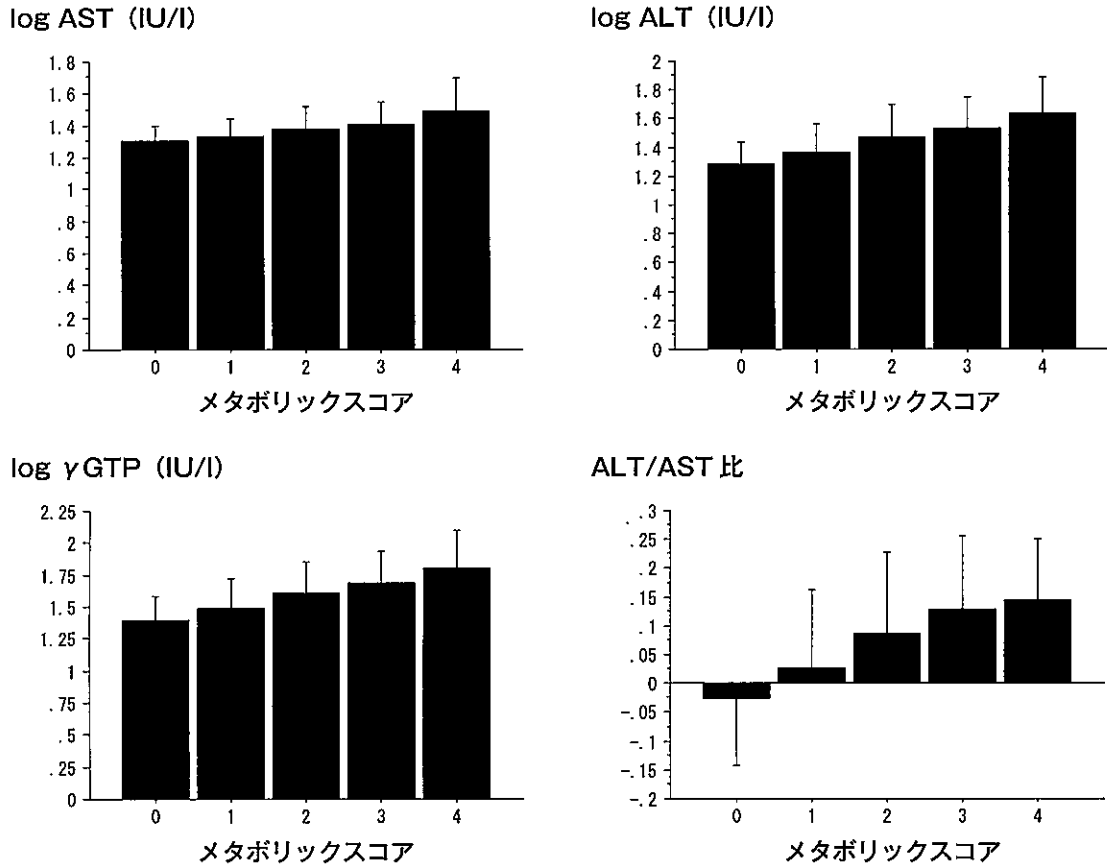


図 1 肝機能とメタボリックスコアの関連

各対象者が、現在のメタボリックシンドローム診断基準を形成する因子のうち、いくつを有しているかを調べ、その合計をメタボリックスコアと定義した。一元配置の分散分析による検討で、本スコアの上昇に伴う AST ($\lambda=199.25$, $p<0.0001$), ALT ($\lambda=375.78$, $p<0.0001$), γ GTP ($\lambda=394.99$, $p<0.0001$), ALT/AST 比 ($\lambda=303.95$, $p<0.0001$) の上昇は有意であった。

つの因子を有しているかを調べ、その合計をメタボリックスコアと定義した。そのスコアに従い、対象を 5 群に分類し、各群における肝機能を検討した。メタボリックスコアが上昇するにつれ、AST, ALT, γ GTP, ALT/AST 比の悪化が観察された (図 1)。メタボリックスコアが 0 の群における AST, ALT, γ GTP, ALT/AST 比の平均+偏差は、それぞれ、25.0 IU/l, 27.5 IU/l, 38.9 IU/l, 1.24であった。

次に、ウエスト径と肝機能の関連を検討した。筆者らはすでに、ウエスト径と肝機能の単回帰分析による関連を報告しているが¹⁰⁾、今回

それらの関連を示す式を決定した。

$$\log \text{ウエスト径} = 1.735 + 0.138 \times \log \text{AST} \quad (R^2=0.148)$$

$$\log \text{ウエスト径} = 1.774 + 0.105 \times \log \text{ALT} \quad (R^2=0.275)$$

$$\log \text{ウエスト径} = 1.802 + 0.079 \times \log \gamma\text{GTP} \quad (R^2=0.198)$$

$$\log \text{ウエスト径} = 1.914 + 0.154 \times \log \text{ALT/AST} \quad (R^2=0.230)$$

これらの式に日本人成人男性のウエスト径の基準値 85cm を代入した時の AST, ALT, γ GTP, ALT/AST 比は、それぞれ 25.4 IU/l,

29.9 IU/l, 40.5 IU/l, 1.25であった。

ウエスト径と肝機能の関連を、さらに年齢および各メタボリック因子を調整した多重回帰分析で検討したが、今回の4つの肝機能検査とウエスト径の関連は有意であった(表2)。

ウエスト径を定常変数、種々のメタボリック因子および肝機能を検定定数に配置し、定常変数(ウエスト径)の目標値を75cm, 80cm, 85cm, 90cm, 95cmに設定した場合のROC曲線を作成した。HDLコレステロールを除くすべてのメタボリック因子とウエスト径の関連を示すROC曲線は、定常変数の目標値を85cm未満に設定すると凹型の曲線を示し、85cmに設定するといくつかの曲線は凹型から凸型へ変化し、90cmに設定するとすべての曲

線が凸型になった。肝機能とウエスト径の関連を示すROC曲線も同様の形状を示し、AST, ALT, γ GTP, ALT/AST比とウエスト径を示すROC曲線は、すべて上述のメタボリック因子とウエスト径の関連を示すROC曲線と同様に、目標値85cm未満では凹型を示したが、目標値を85cm以上に設定すると凸型を示した。HDLコレステロールとウエスト径の関連を示す曲線の変化は、他の因子と対照的に、ウエスト径を85cm未満に設定すると凸型を示し、ウエスト径を85cm以上に設定すると凹型になった(図2)。この目標値ウエスト径85cmを境にして曲線の形状が逆転するという変化は、白血球などの非メタボリック因子では観察されなかった(結果は非表示)。

表2 ウエスト径と肝機能の関連の検討(多重回帰分析)

log ウエスト径対	log AST	log ALT	log AST/ALT比	log γ GTP
log AST	0.231 (11.174, <0.0001)	検討せず	検討せず	検討せず
log ALT	検討せず	0.346 (16.477, <0.0001)	検討せず	検討せず
log ALT/AST比	検討せず	検討せず	0.315 (14.828, <0.0001)	検討せず
log γ GTP	検討せず	検討せず	検討せず	0.242 (10.739, <0.0001)
年齢	0.109 (4.836, <0.0001)	0.134 (6.181, <0.0001)	0.145 (6.572, <0.0001)	0.093 (4.098, <0.0001)
log 総コレステロール	0.147 (6.121, <0.0001)	0.111 (4.757, <0.0001)	0.120 (5.073, <0.0001)	0.143 (5.883, <0.0001)
log HDL コレステロール	-0.293 (-11.910, <0.0001)	-0.238 (-9.903, <0.0001)	-0.224 (-9.100, <0.0001)	-0.303 (-12.282, <0.0001)
log 中性脂肪	0.077 (2.876, 0.0041)	0.054 (2.087, 0.0370)	0.065 (2.464, 0.0138)	0.038 (1.361, 0.1738)
log 収縮期血圧	0.109 (3.209, 0.0014)	0.100 (3.046, 0.0024)	0.100 (3.006, 0.0027)	0.11 (3.357, 0.0008)
log 拡張期血圧	0.075 (2.091, 0.0367)	0.058 (1.671, 0.0949)	0.069 (1.974, 0.0486)	0.065 (1.815, 0.0698)
log 空腹時血糖	0.056 (2.612, 0.0091)	0.057 (2.784, 0.0054)	0.069 (3.328, 0.0009)	0.049 (2.282, 0.0226)
log ウエスト径対8変数*	0.626 (128.77, <0.0001)	0.633 (156.71, <0.0001)	0.651 (146.87, <0.0001)	0.623 (126.94, <0.0001)

標準回帰係数 (t 値, p 値), n=1609
*: 相関係数 (F 値, p 値)

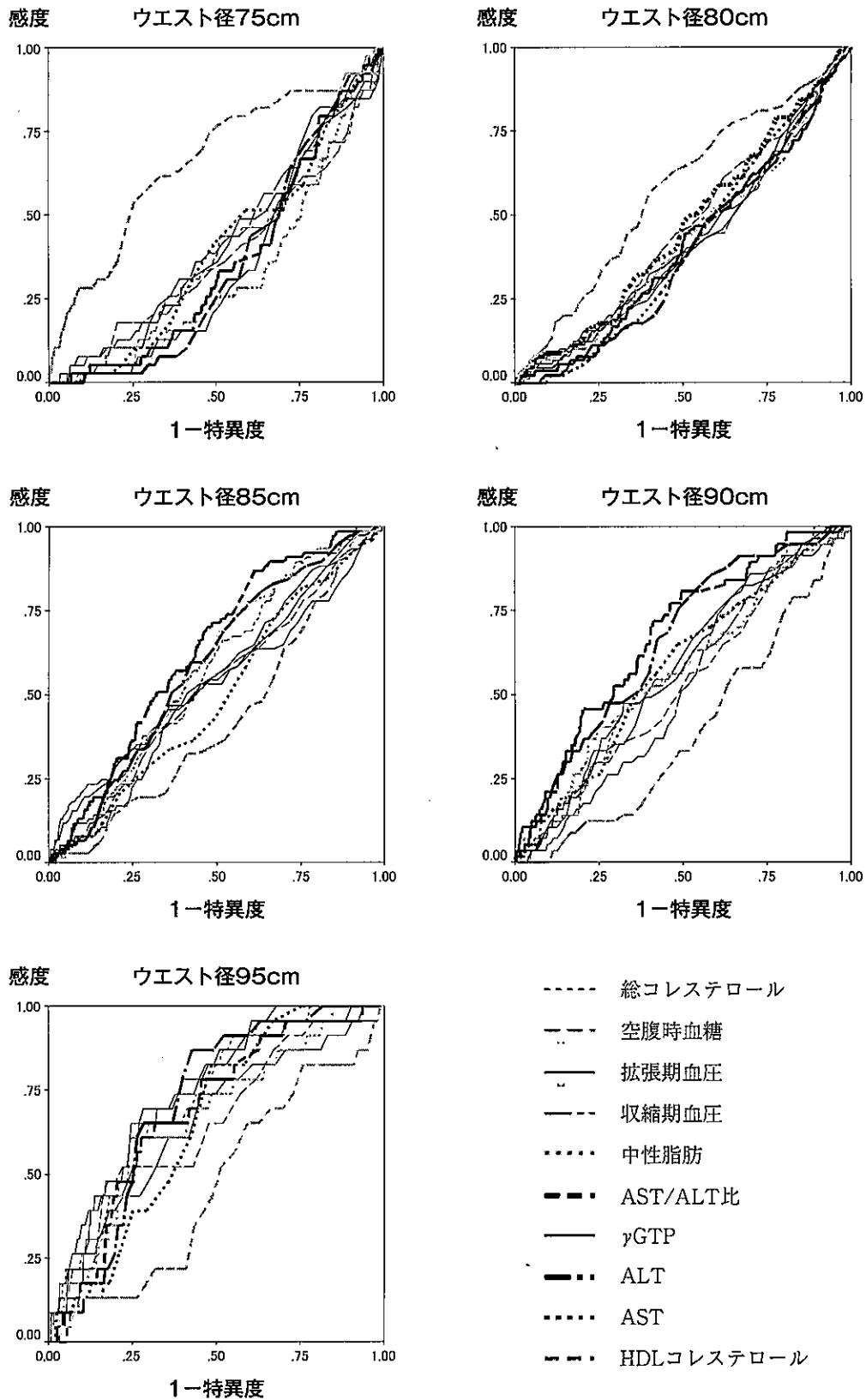


図 2 ROC 曲線によるウエスト径と種々のメタボリック因子および肝機能の関係の検討

ウエスト径を定常変数, 種々のメタボリック因子および肝機能を検定定数に配置し, 定常変数 (ウエスト径) の目標値を 75cm, 80cm, 85cm, 90cm, 95cm に設定した場合の ROC 曲線を作成した。

表3 ウエスト径と肝機能の関連の検討(多重回帰分析)*: ウエスト径別の検討

	過剰ウエスト径者 (85 cm 以上, n=690)	正常ウエスト径者 (85 cm 未満, n=919)
log ウエスト径 vs log AST	0.309 (0.388) (8.411, <0.0001)	0.055 (0.448) (1.821, 0.0689)
log ウエスト径 vs log ALT	0.336 (0.403) (9.008, <0.0001)	0.179 (0.478) (0.179, <0.0001)
log ウエスト径 vs log γ GTP	0.266 (0.347) (6.677, <0.0001)	0.124 (0.460) (3.921, <0.0001)
log ウエスト径 vs log ALT/AST 比	0.237 (0.335) (6.186, <0.0001)	0.196 (0.497) (6.460, <0.0001)

上段: 標準回帰係数 (log ウエスト径 vs 8 変数の相関係数)

下段: 多重回帰分析の t 値, p 値

*: 対象者の年齢, 総コレステロール, HDL コレステロール, 中性脂肪, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 空腹時血糖による補正を行ったモデル。補正因子とウエスト径のそれぞれの回帰係数は省略した。

表4 ウエスト径とAST/ALT比の関連の検討(多重回帰分析): ALT値別の検討

	ALT<40 IU/I (n=1373)	ALT<30 IU/I (n=1121)
log ALT/AST	0.208 (8.977, <0.0001)	0.159 (6.152, <0.0001)
年齢	0.174 (6.786, <0.0001)	0.199 (6.848, <0.0001)
log 総コレステロール	4.662 (0.126, <0.0001)	0.144 (4.726, <0.0001)
log HDL コレステロール	-0.269 (-9.738, <0.0001)	-0.276 (-8.924, <0.0001)
log 中性脂肪	0.058 (1.962, 0.0500)	0.053 (1.610, 0.1076)
log 収縮期血圧	0.100 (2.723, 0.0065)	0.097 (2.319, 0.0206)
log 拡張期血圧	0.075 (1.935, 0.0532)	0.078 (1.751, 0.0802)
log 空腹時血糖	0.061 (2.592, 0.0096)	0.040 (1.493, 0.1358)
log ウエスト径 vs 8 変数*	0.598 (95.131, <0.0001)	0.575 (68.568, <0.0001)

標準回帰係数 (t 値, p 値)

*: 相関係数 (F 値, p 値)

ウエスト径と4つの肝機能検査の関連を、過剰ウエスト径(85cm以上)または正常ウエスト径(85cm未満)の者を対象に、年齢および種々のメタボリック因子で調整した多重回帰分析で検討した。ウエスト径が異常な者を選択的に検討した場合、ウエスト径とAST, ALT,

γ GTP, ALT/AST比はすべて有意な関連性が観察された(表3)。さらに、ウエスト径が正常の者を選択的に検討しても、ALT, γ GTP, ALT/AST比は、ウエスト径と有意な関連性を示した。後者の検討では、ALT/AST比とウエスト径の相関が最も強かった(表3)。

また, ウエスト径と ALT/AST 比の関連を, ALT が正常な者を対象に同様の多重解析モデルで検討した。ALT の正常値を, 本センターの基準値 (40 IU/l 未満), および本研究の結果から導き出された基準値 (30 IU/l 未満) のどちらに設定しても, ウエスト径と ALT/AST 比の有意な関連が観察された (表 4)。

考 察

本研究は, 脂肪肝とメタボリックシンドロームの関連を調べたものである。本研究における対象者の選択および除外の基準は, 筆者らの既報⁹⁾に基づいており, その基準で形成された母集団における肝障害の進展は, 脂肪肝の進展を意味することになる。

本研究では, メタボリックシンドロームと診断された者では, そうでない者に比べ有意な肝機能の悪化, すなわち脂肪肝の進展が示された。また, 本研究では, 各対象者が本邦におけるメタボリックシンドロームの診断基準に含まれる 4 つの因子のうち, いくつを満たしているかを調べた。このメタボリックスコアと定義された数値の増加は, メタボリックシンドロームの進展の程度を表すと考えられるが, このスコアの増加と肝機能の悪化の有意な相関が観察された。このことは, メタボリックシンドロームの進展と脂肪肝の進展の関連性を示している。

従来, メタボリックシンドロームを形成する諸疾患の病因には, インスリン抵抗性が中心的な役割を果たすと考えられており, 実際過去のメタボリックシンドロームの診断基準には, インスリン抵抗性が必須項目になっていた^{2), 3)}。また, 脂肪肝もインスリン抵抗性症候群の一症候と提唱されており^{11), 12)}, 今回示したメタボリックシンドロームと脂肪肝の関連は, 特に新しい所見ではないとも考えられる。しかし, 現在, メタボリックシンドロームの病因は, 肥満

に伴う内臓脂肪の蓄積とそれにより惹起されるアディポサイトカインの異常とする考え方が主流となっている。そのことを反映し, 現在のメタボリックシンドロームの診断基準の中では, 内臓脂肪蓄積を反映するとされるウエスト径が重要な位置を占めており, インスリン抵抗性の有無には言及していない。本研究は, 脂肪肝とその現在の診断基準で診断されたメタボリックシンドローム, すなわち脂肪肝と内臓脂肪症候群の関連を示したものである。

さらに, 本研究では脂肪肝の進展が内臓脂肪の蓄積の程度を示すとされるウエスト径と関連性を持っていることを多重回帰分析および ROC 曲線を用いた分析で示した。すなわち, 肝機能の悪化は, 種々のメタボリック因子および年齢で補正してもウエスト径と有意な相関を持ち, 肝機能とウエスト径の関連を示す ROC 曲線の特性は, 肝機能と他のメタボリック因子の関連を示す ROC 曲線と同様であった。これらのことも, 脂肪肝が現在のメタボリックシンドロームの概念である内臓脂肪症候群に含まれることを強く示唆する。よって, 本研究の成績は, 脂肪肝の進展に内臓脂肪蓄積とそれに引き続くアディポサイトカインの異常が関与していることを示唆するものであり, 我々の研究を含めたいくつかのグループから示されている脂肪肝の進展にアディポサイトカインの異常が関与しているという成績^{9), 13)-16)}を支持するものである。

アディポサイトカインの中で, アディポネクチンの異常は脂肪肝の進展に特に深く関与しているとされる。肥満, 特に内臓脂肪蓄積の進展に伴い, 血液中のアディポネクチンは低下する¹⁷⁾, このことは肝臓への脂肪蓄積を惹起する¹⁸⁾。一方, アディポネクチンの低下は肝臓や筋肉のインスリン受容体の発現を減弱させ, インスリンの利用率を低下させ, いわゆるインス

リン抵抗性状態を惹起する¹⁹⁾。すなわち、内臓脂肪の蓄積とそれに伴うアディポネクチンの低下は、インスリン抵抗性と脂肪肝の合併をよく説明する一方、その図式の中で近年広く提唱されている「インスリン抵抗性が肝障害をもたらす」という考え方は、必ずしも必要条件とはならない。

今回の多重回帰分析におけるt値やROC曲線分析における曲線下面積は、ALTやALT/AST比がむしろ他のメタボリック因子よりウエスト径とより強い相関関係にあることを想像させた。しかし、これは本集団に血圧、高脂血症、血糖値などを正常化させるための薬を使用している者が多く含まれ、ウエスト径とこれらのメタボリック因子の関連が見かけ上弱く評価されたためと考えられる。すなわち、必ずしも脂肪肝がメタボリックシンドロームの中心的な症候であることを示す結果ではないと推察される。

今回のウエスト径と肝機能の関連を示す単回帰式、およびメタボリックスコアと肝機能の関連を示す分散分析の結果から、推測された肝機能の正常上限は、それぞれASTが25.0または25.4 IU/l、ALTが27.5または29.9 IU/l、ALT/AST比が1.24または1.25、 γ GTPが38.9または40.5 IU/lであり、ほぼ一致していた。これらの値は、現在普及している本邦の肝機能の正常上限よりやや低い値であるが、メタボリックシンドロームと脂肪肝の関連から推測されたこれらの基準値は、メタボリックシンドロームの進展または改善をモニターする上で有益な指標になると考えられる。

今回、過剰のウエスト径を持つ者または正常のウエスト径を持つ者において、ウエスト径と肝機能の関連を検討した。過剰ウエスト径を持つ者において、すべての肝機能はウエスト径の増加と有意な相関を示したが、これはウエスト径の増大が脂肪肝の進展をもたらした結果と考

えられ、当然の結果である。しかし、興味深いことに、ウエスト径が正常の者においても肝機能のうち、ALT、 γ GTP、ALT/AST比とウエスト径の有意な相関が観察され、この中でALT/AST比とウエスト径の相関が最も強かった。さらに、このALT/AST比は、ALTが正常の者を選択的に検討した場合も、ウエスト径と有意な相関を示した。ALT/AST比は脂肪肝のマーカーとして有用であることが示されているが^{20), 21)}、今回の検討により、早期のウエスト径の変化に伴う生体の変化、すなわちメタボリックシンドロームの初期の状態を反映する指標になりうると考えられた。

本研究は、脂肪肝とメタボリックシンドロームの関連を示したものであるが、今回の母集団の作成には、特殊な選択基準と除外基準が設定されている。よって、今回の結果をそのまますぐに臨床応用することはできない。しかし、今回の除外基準にある肝障害を有していないことが確認できた対象に対しては、肝機能異常、特にALT/AST比は、メタボリックシンドローム治療のための介入のタイミングの決定、またその患者への介入や治療の効果判定に役立つ有益な情報になると推察された。

総 括

1. 脂肪肝の進展とウエスト径の関連を示した。その関連は、他のメタボリック因子で補正しても有意であったこと、および肝機能とウエスト径の関連を示すROC曲線は、他のメタボリック因子とウエスト径の関連を示すROC曲線と同様の形状を示したことから、脂肪肝はメタボリックシンドローム諸症候と密接な関係にあると考えられた。
2. メタボリックシンドロームと脂肪肝の関連を鑑みての肝機能の正常値は、ASTが25.0 IU/l程度、ALTが30 IU/l程度、ALT/

AST 比が^s1.25 程度, γ GTP が^s40 IU/l 程度であると推測された。

文 献

- 1) Vega GL : Obesity, the metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Am Heart J* 142 : 1108-1116, 2001
- 2) Alberti K, et al : Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 : diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15 : 539-553, 1998
- 3) Balkau B, et al : Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16 : 442-443, 1999
- 4) Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), *JAMA* 285 : 2486-2497, 2001
- 5) International Diabetes Federation : The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome (2005) http://www.idf.org/webdata/docs/Metac_syndrome_def.pdf
- 6) Alberti KG, et al : IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet* 366 (9491) : 1059-1062, 2005
- 7) 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 : 987-992, 2002
- 8) Scheen AJ, et al : Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16 : 703-716, 2002
- 9) Yokoyama H, et al : Inverse association between serum adiponectin level and transaminase activities in Japanese male workers. *J Hepatol* 41 : 19-24, 2004
- 10) 横山裕一, 他 : 腹囲 (内臓脂肪) と肝機能. 慶應保健研究 24 : 31-36, 2006
- 11) Knobler H, et al : Fatty liver-an additional and treatable feature of the insulin resistance syndrome. *QJM* 92 : 73-79, 1999
- 12) Diel AM, et al : Insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease. *Endocr Pract* 9 (Suppl 2) : 93-96, 2003
- 13) 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
- 14) Ikejima, K et al : Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology* 122 : 1399-1410, 2002
- 15) Lopez - Bermejo A, et al : Adiponectin, hepatocellular dysfunction and insulin sensitivity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60 : 256-263, 2004
- 16) Hui JM, et al : Beyond insulin resistance in NASH : TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40 : 46-54, 2004
- 17) Diez JJ, et al : The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 148 : 293-300, 2003
- 18) 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
- 19) Yamauchi T, et al : Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8 : 1288-1295, 2002
- 20) 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
- 21) 河邊博史, 他 : 脂肪肝の病態とその有無推定における GOT/GPT 比の有用性. 慶應保健研究 21 : 21-26, 2003