

生活習慣病の予防と検査

6 若い女性の脂肪肝は要注意—脂肪肝と糖尿病の関係—

前回から時間が空いてしまい申し訳ありませんでした。

前回まではメタボリックドミノの上流の肥満を中心に、その肥満と高脂血症との関係について説明してきました。今日はメタボリックドミノで肥満、食後高血糖（耐糖能異常）、高血圧、食後高脂血症の次のドミノとして考えられている脂肪肝を話題に挙げていきたいと思います。今回のお話は、女性（特にお酒をあまり飲まない女性）が健康診断で脂肪肝を疑われた場合は、将来の生活習慣病リスクが高くなるかもしれないという話です。

人間ドックで腹部超音波検査を受けたときに、肝臓が白っぽくなっていて「脂肪肝が疑われます」と指摘されたことのある方はいらっしゃるでしょうか。脂肪肝は肝細胞内に中性脂肪が過剰に蓄積した状態ですが、脂肪肝は肝臓の炎症である肝炎を引き起こし、炎症の結果として肝臓の線維化が進展して固くなっていきます。これがどんどん進んでいくと肝硬変となり、肝臓は正常な構造と機能を失います。肝硬変は肝機能の低下に加えて、肝がんにも進展することもあります。

通常、脂肪肝はこれといった症状がありません（一部の患者さんは、疲労または漠然とした腹部の不快感を感じたり、肝臓が大きくなることで身体診察の際に触知されたりすることがありますが）。そのため、脂肪肝の段階で原因を除ければ元に戻るものの、症状が出て気づいたときには大事になってしまっているということがあります。

脂肪肝というと大酒家（大酒飲み）がかかるものと思っている方も多いと思います。しかし、すべての脂肪肝がお酒の飲みすぎによるものではありません。脂肪肝には原因別にアルコール性脂肪肝と、アルコールを常習的に飲まない人が患う非アルコール性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD）とに大別されます。近年では、後者のNAFLDが糖尿病や冠動脈疾患のリスクになりうるのではないかという点で、予防医学的見地から再注目されはじめてきました。アメリカでは特にNAFLDは慢性的な肝機能障害をきたす疾患として一般的な疾患となっています^{1,3}。日本では、生活様式の欧米化（高脂質高カロリー食）と運動不足によって脂肪肝は4人に1人に認められています^{4,5}。

NAFLDは過剰な飲酒習慣のない人の肝細胞への脂肪滴の沈着がみられる疾患で、肥満高血圧、インスリン抵抗性、そして高脂血症との関連が指摘されています^{6,7}。この場合の過剰な飲酒習慣とは、日本では日本消化器病学会の基準によれば純アルコール換算で1日60gの常習飲酒（多くは5年以上）と定義されており、非アルコール性は男性で週210g未満（1日30g未満）、女性で週140g未満（1日20g未満）であるとされています⁸。

NAFLDとインスリン抵抗性や2型糖尿病との関連については多くの報告があります。例えば2型糖尿病においてNAFLDの有無がインスリン抵抗性の重症度に影響することが報告されています⁹。このことは、NAFLDが糖尿病の重症度に影響するという事です。また面白いことに、NAFLDのインスリン抵抗性への影響というのは2型糖尿病をより重症化させるのではなく、2型糖尿病でない

人でも NAFLD はインスリン抵抗性を惹起し、このインスリン抵抗性の亢進は肥満の有無や内臓脂肪量とは関係ないことが報告されています¹⁰（このことは肥満または隠れ肥満でない人でも、NAFLD になると糖尿病になりやすくなる可能性を示唆しています）。

この話を聞いて、「あれ？」と思う方もいるかもしれません。これまで話題として挙げてきたメタボリックドミノのことを思い出してみてください（図 1）。メタボリックドミノによれば、生活習慣の変化 → 肥満 → インスリン抵抗性惹起（食後高血糖）・高血圧・高脂血症 → 脂肪肝など という流れになっています。しかし、NAFLD がインスリン抵抗性を惹起するという報告が正しければ、メタボリックドミノにおける脂肪肝の位置づけはインスリン抵抗性よりも前にも来ることになるでしょう。



図 1 メタボリックドミノ（引用文献 11 を一部改変）

続いて 2 型糖尿病と NAFLD との関係に焦点を当ててみましょう。先ほど 2 型糖尿病において NAFLD とインスリン抵抗性との関係について触れましたが、この関係は NAFLD の有無と糖尿病の重症度とを調査した横断的研究（ある一点において疾患の程度などを評価する方法。経時的変化を追ったものではない）においても確認されています¹²。また、NAFLD の指標となる肝逸脱酵素の上昇（＝肝障害の亢進）と糖尿病の発症との間についても報告されていて、肝障害が起こると糖尿病が起こりやすくなることも知られています¹³。さらに健康診断のデータを用いた 40 歳以上の男性での NAFLD と糖尿病発症との関係を調べた報告もなされています¹⁴。しかし、これらの報告のみでは NAFLD と糖尿病の発症リスクについては依然として不明なままでした。

そこで私たちは 30 代から 60 代の男女を対象とした 2004 年から 2013 年の 9 年間の健康診断の結果から、NAFLD と糖尿病発症のリスクを検証しました¹⁵。

図 2 をご覧ください。これは糖尿病でない人を対象として、2004 年に超音波検

査で脂肪肝とされた人と脂肪肝なしとされた人で、9年後の糖尿病発症率を男女別に比較したものです。

a) 男性

		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	29	203	232
	なし	34	1278	1312
合計		63	1481	1544

p < 0.0001
相対リスク : 4.8

b) 女性

		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	10	28	38
	なし	15	811	826
合計		25	839	864

p < 0.0001
相対リスク : 14.5

(参考) 表の見方

		糖尿病発症 (2013年)		
		発症あり	発症なし	合計
NAFLD (2004年)	あり	A	B	A+B
	なし	C	D	C+D
合計		A+C	B+D	A+B+C+D

p < ○○
相対リスク : ○

- A : 2004年にNAFLDが認められ、その9年後に糖尿病を発症した人数
- B : 2004年にNAFLDが認められたが、9年後に糖尿病を発症しなかった人数
- C : 2004年にNAFLDが認められなかったが、9年後に糖尿病を発症した人数
- D : 2004年にNAFLDが認められず、9年後に糖尿病を発症しなかった人数

p値 : 値が0.05よりも小さければNAFLDの有無が将来の糖尿病発症と関係があるといえる。
相対リスク : 危険因子があった場合、危険因子がなかった場合に比べて何倍疾患に罹りやすくなるかを示す。今回であれば、「NAFLDがあった場合、なかった場合と比較して糖尿病を何倍発症のしやすくなるか」という意味になる。
相対リスク = {A/(A+B)}/{C/(C+D)}

図2 NAFLDの有無による9年後の糖尿病発症リスク a)男性、b)女性 (引用文献15の表を一部改変)

表の下に示している相対リスクは、値が1.0よりも大きい場合はNAFLDがあると9年後に糖尿病を発症しやすくなることを、1.0より小さい時はNAFLDがあると9年後の糖尿病が発症しにくくなることを表しています。この結果をみると、男性ではNAFLDがあると9年後の糖尿病の発症リスクはNAFLDでない場合と比べて約5倍なりやすくなることが分かります。また、女性でみるとそのリスクは15倍近くなることが分かります。つまり、男女ともにNAFLDになってしまうと糖尿病でない人が将来糖尿病になってしまうリスクが高くなることを表します。ここで興味深いことに、男性よりも女性のほうがNAFLDによる糖尿病発症リスクが3倍以上も大きいことが分かります。

こういったリスクは性別以外に年齢にも影響を受けることから、年齢と性別ごとにNAFLDの糖尿病発症リスクを調べてみました (図3)。

a) 男性				
40歳以下				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	7	58	65
	なし	6	302	308
合計		13	360	373
p < 0.0026 相対リスク : 3.3				
40代				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	14	109	123
	なし	21	663	684
合計		35	772	807
p < 0.0001 相対リスク : 2.8				
50歳以上				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	8	36	44
	なし	7	313	320
合計		15	349	364
p < 0.0001 相対リスク : 5.2				
b) 女性				
40歳以下				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	2	2	4
	なし	2	181	183
合計		4	183	187
p < 0.0020 相対リスク : 45.8				
40代				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	5	14	19
	なし	7	432	439
合計		12	446	458
p < 0.0001 相対リスク : 13.3				
50歳以上				
		糖尿病発症 (2013年)		合計
		発症あり	発症なし	
NAFLD (2004年)	あり	3	12	15
	なし	6	198	204
合計		9	210	219
p < 0.0171 相対リスク : 5.8				

図3 年代別NAFLDの有無による9年後の糖尿病発症リスク a)男性、b)女性

(引用文献 15 の表を一部改変)

年齢は NAFLD の検査を行った年齢を 40 歳以下、40 代、50 歳以上の 3 つで分けてみました。図 3 a) は男性における各年代区分での糖尿病発症リスクを示しています。男性では年代別の発症リスクはそれぞれ、3.3 倍、2.8 倍、5.2 倍となりました。いずれの年代も NAFLD の 9 年後糖尿病発症リスクはそれほど変わりません。それに対して、図 3 b) の女性の結果を見てください。年代ごとの糖尿病発症リスクは 40 歳以下が 45.8 倍、40 代が 13.3 倍、50 歳以上は 5.8 倍でした。50 歳以上の発症リスクは男性のそれと大きな差はないものの、興味深いのは年代が若いほど女性の NAFLD の 9 年後糖尿病発症リスクが同年代の男性と比べて 10 倍近く高くなっています。この結果は、特に **50 歳未満の女性が健康診断の腹部超音波検査で NAFLD がみられた場合、将来の糖尿病発症リスクはほかの年代の人に比べて高い**ことを表します。この原因についてはまだ検討中ですが、この理由を考えるにあたって私たちは 50 歳未満の女性での NAFLD の罹患率の低さに注目しました。表 2 から 40 歳以下の男性と女性の NAFLD の罹患率を計算してみると、男性では 21%、女性では 2% と 10 倍もの差がありました。発症リスクに性差がみられない 50 歳以上でのそれぞれの性別での発症リスクを計算すると男性が約 14%、女性が 7% であることを考えると、30 代では男性に比べて女性のほうが極めて罹患率が低いことが分かります。これは 50 歳未満の女性に脂肪肝を防ぐ因子があることを示唆する結果です。

脂肪肝の発症を防ぐものとしてエストロゲン^{*1}が知られています¹⁶。エストロゲンは肝臓での糖や脂肪の代謝を調節する因子として知られていますが、エストロゲンの中でもエストラジオールと呼ばれるホルモンはエストロゲン受容体に結合して肝臓での脂肪生成および脂肪酸の取り込みを低下させ、同時に脂肪分解とコレステロール分泌を増強することが知られています。ちなみにこのエストラジオールには糖尿病の発症予防作用もあります¹⁷。このエストラジオールは女性の閉経によって減少します。今回のこの研究では女性の閉経に関する情報がないため閉経との関係を証明はできませんが、平均的な閉経の年齢が 50 歳前後であることから、エストロゲンの作用が 50 歳未満の女性で NAFLD の糖尿病発症リスクが高くなる理由になると考えられます（閉経前にエストロゲンが多くある状態で NAFLD になりにくいはずなのに NAFLD になった場合は糖尿病の発症リスクが特に高い）。これは NAFLD が肝臓のインスリン抵抗性の高さに関連があることと関係があるかもしれません。

今回示したデータには閉経に関する情報がないので性別による NAFLD の糖尿病発症リスクの差が閉経と関連があるとは言いきれませんが、50 歳未満（おそらく閉経前）の女性の方は人間ドックなどの健康診断の腹部超音波検査で脂肪肝が指摘された場合、将来の糖尿病発症リスクが特に高くなることは間違いのないと思います。したがって、そういった指摘を受けたら脂肪肝予防のために生活習慣の改善を心がけたり、栄養指導や運動指導などを受けることをお勧めします（男性や 50 代の女性でも NAFLD で糖尿病発症リスクが上がるので同様の対策が必要なのは当然ですが）。

今回は NAFLD の糖尿病発症リスクに閉経（またはエストロゲン）が関与して

いるような結果が示されました。余談ですが、実はこのように生活習慣病と閉経との関係は、NAFLDと糖尿病発症に限ったことではありません。アメリカのフラミンガム研究によると、女性の心血管系疾患による死亡率は50歳までは男性に比較して有意に低いものの、閉経以後の年代では男性との差が次第に縮まり、70歳代では男女間でほとんど差がみられなくなることが報告されています¹⁸。女性が閉経前か閉経後かは、生活習慣病リスクを考えるうえで気を付けなければいけない大事な要素になるようです。

NAFLDをはじめとした脂肪肝の検査は健康診断の中で超音波エコー検査により日常的に行われています。脂肪肝は検査室でも日常的にみられ、生活習慣病との関連が指摘されていますが、臨床的にどのような意義を持っているのかはまだまだ解明されておらず、それ自身に症状や激しい機能障害がみられないことからあまり注目されてきませんでした。しかし、今回示したように、予防的な観点から脂肪肝（特に早期発見の観点から軽微な脂肪肝）を高い感度・特異度で診断することは臨床的にも意義のあることと考えられます。そこで、次回は脂肪肝の検査法について説明したいと思います。ご高覧いただきありがとうございます。

(脚注)

*1 エストロゲン：エストロン (E1)、エストラジオール (E2)、エストリオール (E3) の3種からなるステロイドホルモン (性ホルモン)。プロゲステロンとともに女性ホルモンと呼ばれます。エストロゲンを構成するものとしてエストロール (E4) を含む場合もあります。エストロゲンの作用としては、第二次性徴や月経周期の調節が知られています。

引用文献

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol* 107: 811-826, 2012.
2. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 28: 155-161, 2010.
3. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 40: 1387-1395, 2004.
4. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, et al. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *J Gastroenterol* 47: 586-595, 2012.
5. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 18: 124-138, 2003.
6. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 19: 854-858, 2004.
7. Assy N, Kaita K, Mymin D, Levy C, Rosser B, Minuk G. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. *Dig Dis Sci* 45: 1929-1934, 2000.
8. 日本消化器病学会・日本肝臓学会. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (改訂第2版). 南江堂, 2020年.
9. Ryysy L, Hakkinen AM, Goto T, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirement during therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 49: 749-758, 2000.

10. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 3023-3028, 2002.
11. Nakajima K, Tokita Y, Tanaka A. Hypothesis: Postprandial remnant lipoproteins are the causal factors that induce the insulin resistance associated with obesity. *Clin Chim Acta* 485: 126-132, 2018.
12. Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 22: 1141-1145, 2005.
13. Hanley AJ, Williams K, Festa A, et al. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 53: 2623-2632, 2004.
14. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, Tashiro M, Otsuki M. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 30: 2940-2944, 2007.
15. Tokita Y, Maejima Y, Shimomura K, Takenoshita S, Ishiyama N, Akuzawa M, Shimomura Y, Nakajima K. Non-alcoholic Fatty Liver Disease Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes in Middle-aged Japanese Men and Women. *Intern Med* 56: 763-771, 2017.
16. Gutierrez-Grobe Y, Ponciano-Rodríguez G, Ramos MH, Uribe M, Méndez-Sánchez N. Prevalence of non alcoholic fatty liver disease in premenopausal, posmenopausal and polycystic ovary syndrome women. The role of estrogens. *Ann Hepatol* 9: 402-409, 2010.
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053, 2004.
18. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 85: 447-452, 1976.