

生活習慣病の予防と検査

7 非アルコール性脂肪肝とメタボリックシンドローム -脂肪肝とアディポネクチンとの関係-

今回は近年増加している非アルコール性脂肪肝 (Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD) と糖尿病発症リスクとの関係について書きました。少し古いデータですが、わが国では 2009 年から 2010 年の調査では NAFLD は日本人全体の 30%に見られると推測されており、インスリンが効きにくくなることで引き起こされる 2 型糖尿病では 70%以上が罹患していると報告されています¹。2 型糖尿病におけるこの NAFLD の罹患率の高さは、前回紹介した私たちの研究成果で NAFLD が 2 型糖尿病の発症リスクとなりうるということが指摘されていることも関係していると考えられます。NAFLD 自体は肝臓に脂肪が蓄積している状態を指し、直ちに身体に影響を与えるものではありませんが、その後 1~2 割は非アルコール性脂肪肝炎 (NonAlcoholic Steato-Hepatitis : NASH) を発症します。NASH は長い時間をかけて肝臓の細胞が壊れて炎症を起こし、それが進行すると次第に線維化を起こして肝臓はだんだん硬くなっていきます。これを放置すると 10 年後には肝硬変になり、肝硬変にまで進行すると年率数%で肝がんが発生すると言われています。また、NAFLD の影響は肝臓にとどまらず心筋梗塞といった冠動脈疾患や慢性腎疾患への影響も示唆されています²。冠動脈疾患を誘発する要因は NAFLD だけではなく、メタボリックシンドロームもまた冠動脈疾患を誘発します。このことからメタボリックシンドロームと NAFLD は密接な関係があり、NAFLD はメタボリックシンドロームの肝臓由来の兆候と考えられています³。

NAFLD は食事や運動療法によって生活習慣を改善したり、背景にある肥満、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧を治療することで治療 (改善) が可能です。しかし、NAFLD 自体は自覚症状がないことから体調不良が現れたころには手遅れということになりかねません。NAFLD 自体には超音波検査や CT で診断できますが、CT は放射線被曝のリスクや費用の面で問題があったり、超音波検査は費用や被曝の問題はないためスクリーニング検査としては適しているものの、特異度 (疾患を持っていない者を正しく判定する確率のこと) の面で課題があるとされています。NAFLD は自覚症状がないことから健康診断などで定期的に検査していくことが大事であることから、簡便で費用対効果の高い診断法が望まれています。

このように、NAFLD とメタボリックシンドロームの間には密接な関係があることが指摘されているものの、その関係はよくわかっておらず、また、先ほど挙げた冠動脈疾患と NAFLD との関係もよくわかっていません。

そのため、私たちは健常者群とメタボリックシンドローム予備群とメタボリックシンドローム群^{*1} とを比較して、これらにどのような関係があるのかを調べました (性別の影響を除くために男性に限定して行いました)。また、費用対効果の高い診断法の開発のため、健康診断で測定する項目を利用することで NAFLD の診断の性能を高められたかを検証しました。今回はその結果を紹介したいと思います。

私たちはメタボリックシンドロームの特定検診の測定項目に加えて、メタボリックシンドロームとの関連が指摘されているアディポネクチンや、冠動脈疾患との関連からそのアディポネクチンによって調整されていると考えられている種々の脂質関連項目を対象として解析を行いました。

説明を進めるのにあたって、第 1 回にもご説明しましたがアディポネクチンについて改めて触れておきたいと思います。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるタンパク質で、インスリンの働きを正常に戻す作用、動脈硬化を防ぐ作用、心臓を保護する作用など、メタボリックシンドロームを防ぐような生理活性を持つ物質として知られています。このアディポネクチンの血中濃度はメタボリックシンドロームの指標となることを示した臨床試験の結果が報告されており⁴⁻⁷、例えば内臓脂肪が増える（腹囲が大きくなる）と血中アディポネクチン濃度は低下するとされています。

しかし、メタボリックシンドロームの実際の症例を見ると必ずしもアディポネクチンが低値を示すわけではないことが示されています。逆もまた然りで、メタボリックシンドロームでないにもかかわらずアディポネクチンが低値を示す例も見られます。このことはアディポネクチンがメタボリックシンドローム全般ではなく、ある特定の状態に関係している可能性を示しています。

さて、本当にアディポネクチンはメタボリックシンドロームの指標なのでしょうか？そして、NAFLD とアディポネクチンは関係があるのでしょうか？

私たちは、日高病院という群馬県内の健診センターを持つ市中病院での 40 代から 60 代の男性を対象とした健診データをもとに、NAFLD とアディポネクチンの関係を調べるとともに、アディポネクチンがメタボリックシンドロームとどのように関連があるのかを調べました⁸。

健診を受診した 809 名を*1 で示した基準で分類すると、メタボリックシンドロームがない健常者として分類されたのは 382 名、メタボリックシンドロームに分類されたのは 122 名、メタボリックシンドローム予備群に分類されたのは 122 名でした（表 1）。

表 1 の 5 行目にそれぞれの群での NAFLD の割合（有病率）が示されていますが、メタボリックシンドロームでは NAFLD の罹患率は統計学的にも有意に高く（たまたま高いわけではない）、その有病率は予備群とも明らかに異なることが分かります。一方、アディポネクチン（表 1 最後の行）をそれぞれの群で比較してみると、メタボリックシンドロームの人やその予備軍の人は健常者と比べてアディポネクチン濃度が低値を示し、統計的に優位に低値であることが分かります。しかし、メタボリックシンドロームとその予備群の間ではメタボリックシンドロームの人のほうがアディポネクチンが低いように見えますが、統計的には有意な差は見られませんでした（たまたま低く見えるだけかもしれない）。

表 1. 男性健診受診者のメタボリックシンドローム及びその予備群と健常者の臨床的または生化学的所見

	健常者 (A) 382名	メタボリックシンドローム予備群 (B) 305名	メタボリックシンドローム (C) 122名	群間比較 P		
	中央値 (25番目の値-75番目の値)	中央値 (25番目の値-75番目の値)	中央値 (25番目の値-75番目の値)	AとBの比較	AとCの比較	BとCの比較
年齢 (歳)	48 (43-55)	50 (44-56)	51 (46-56)	0.74	0.228	0.537
体重 (kg)	61.6 (58.1-65.5)	74 (69.1-79.7)	76 (71-84)	<0.001	<0.001	0.003
BMI (kg/cm ²)	21.6 (20.6-22.8)	25 (23.9-26.8)	26 (24.3-28.2)	<0.001	<0.001	<0.001
腹囲 (cm)	80 (76-82)	90 (87-94)	91 (88-99)	<0.001	<0.001	<0.001
NAFLDの割合 (%)	13	39	62	<0.001	<0.001	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	116 (105-125)	118 (111-126)	130 (130-139)	0.034	<0.001	<0.001
拡張期血圧 (mmHg)	74 (66-82)	78 (72-83)	87 (82-94)	0.001	<0.001	<0.001
総コレステロール (mmol/L)	5.1 (4.6-5.7)	5.1 (4.7-5.6)	5.4 (4.7-6.0)	1	0.004	0.006
中性脂肪 (mmol/L)	1.1 (0.8-1.5)	1.3 (0.9-1.6)	1.9 (1.4-2.4)	0.177	<0.001	<0.001
HDL-コレステロール (mmol/L)	1.5 (1.2-1.8)	1.3 (1.2-1.5)	1.3 (1.1-1.5)	<0.001	<0.001	0.518
LDL-コレステロール (mmol/L)	3 (2.6-3.6)	3.2 (2.7-3.7)	3.3 (2.7-4.5)	0.001	<0.001	0.227
sd-LDL (mmol/L)	0.73 (0.56-1.04)	0.84 (0.72-1.04)	46.5 (32.6-56.6)	0.206	<0.001	<0.001
RLP-コレステロール (mmol/L)	0.11 (0.08-0.15)	0.12 (0.09-0.17)	0.21 (0.15-0.31)	0.815	<0.001	<0.001
RLP-中性脂肪 (mmol/L)	0.09 (0.11-0.34)	0.12 (0.07-0.22)	0.29 (0.18-0.51)	0.859	<0.001	<0.001
RLP-中性脂肪/RLP-コレステロール比	0.76 (0.51-1.18)	1.03 (0.66-1.44)	1.42 (1.03-1.86)	0.003	<0.001	<0.001
RLP-中性脂肪/中性脂肪比	0.08 (0.06-0.12)	0.1 (0.07-0.15)	0.15 (0.12-0.23)	0.052	<0.001	<0.001
HbA1c (%)	5.1 (4.9-5.3)	5.2 (5.0-5.3)	5.4 (5.2-6.2)	0.374	<0.001	<0.001
HOMA-IR	0.9 (0.7-1.3)	1.4 (1.0-2.0)	1.7 (1.2-2.9)	0.029	0.028	0.939
AST (IU/L)	21 (18-25)	22 (19-26)	24 (20-30)	0.317	<0.001	0.001
ALT (IU/L)	20 (16-27)	25 (19-35)	28 (22-44)	<0.001	<0.001	0.006
ALP (IU/L)	202 (171-238)	202 (171-234)	195 (173-235)	0.955	0.986	1
γ-GT (IU/L)	28 (19-46)	36 (25-52)	48 (22-75)	0.178	<0.001	<0.001
コリンエステラーゼ (IU/L)	340 (303-386)	363 (325-401)	369 (336-426)	0.003	<0.001	0.072
アルブミン (g/dL)	4.4 (4.2-4.6)	4.4 (4.2-4.5)	4.4 (4.2-4.5)	0.026	0.304	0.976
高感度CRP (mg/L)	0.30 (0.20-0.70)	0.40 (0.20-0.73)	0.60 (0.40-1.20)	0.2	0.593	0.762
アディポネクチン (μmol/mL)	7.7 (5.8-9.9)	6.2 (4.9-8.3)	5.8 (4.5-7.7)	0.02	<0.001	0.166

*群間比較の列のうち、Pの値が赤で示された群の組み合わせは、差があるとみなせる組み合わせを表します。

次に、先ほどの表 1 の各群をさらに NAFLD の有無で分けたものが表 2 になります。表 2 の一番下の行のアディポネクチンに注目してみると、アディポネクチンは NAFLD の人のほうが有意に低値を示していることがわかり、この傾向はメタボリックシンドロームの有無に関係ないことが分かります。このことから、アディポネクチンは NAFLD と強い関連があるのではないかということが示唆されます。

表2. メタボリックシンドローム、メタボリックシンドローム予備群、健常群をNAFLDの有無で分けたときの各種測定項目の比較

	健常者			メタボリックシンドローム予備群			メタボリックシンドローム		
	NAFLDなし 333人	NAFLDあり 49人	P	NAFLDなし 185人	NAFLDあり 120人	P	NAFLDなし 46人	NAFLDあり 76人	P
	中央値 (25番目の 値-75番目の値)	中央値 (25番目の 値-75番目の値)		中央値 (25番目の 値-75番目の値)	中央値 (25番目の 値-75番目の値)		中央値 (25番目の 値-75番目の値)	中央値 (25番目の 値-75番目の値)	
年齢 (歳)	48 (43-55)	49 (44-55)	0.725	51 (44-56)	49 (43-55)	0.081	51 (47-56)	51 (45-55)	0.495
体重 (kg)	61.2 (57.8-65.2)	63.7 (60.3-66.6)	0.004	72.9 (68.4-77.9)	77.1 (70.7-82.9)	<0.001	71.5 (67.3-76.4)	78.6 (73.0-87.7)	<0.001
BMI (kg/cm ²)	21.4 (20.4-22.7)	22.5 (21.6-23.8)	<0.001	24.8 (23.7-26.0)	26 (24.5-28.5)	<0.001	24.3 (22.6-27.0)	26.6 (25.4-29.7)	<0.001
腹囲 (cm)	79 (75-82)	82 (80-83)	<0.001	89 (87-93)	92 (89-97)	<0.001	88 (87-92)	94 (89-101)	0.001
血圧									
収縮期血圧 (mmHg)	116 (106-124)	116 (105-127)	0.784	119 (111-127)	117 (111-124)	0.199	132 (127-141)	129 (123-137)	0.038
拡張期血圧 (mmHg)	74 (66-81)	77 (67-84)	0.364	78 (72-84)	78 (72-82)	0.556	90 (85-96)	86 (81-92)	0.042
総コレステロール (mmol/L)	5.1 (4.6-5.7)	5.2 (4.7-5.7)	0.72	5.1 (4.7-5.5)	5.2 (4.7-5.7)	0.13	5.7 (4.9-6.0)	5.4 (4.6-6.0)	0.38
中性脂肪 (mmol/L)	1.1 (0.8-1.4)	1.5 (1.1-2.2)	<0.001	1.2 (0.9-1.5)	1.5 (1.1-1.9)	<0.001	2.0 (1.6-2.6)	1.8 (1.4-2.4)	0.333
HDL-コレステロール (mmol/L)	1.5 (1.3-1.8)	1.3 (1.2-1.5)	<0.001	1.4 (1.2-1.6)	1.2 (1.1-1.4)	<0.001	1.4 (1.2-1.7)	1.2 (1.0-1.3)	<0.001
LDL-コレステロール (mmol/L)	3.0 (2.6-3.5)	3.2 (2.8-3.7)	0.109	3.1 (2.7-3.6)	3.4 (2.9-3.9)	0.002	3.2 (2.6-3.8)	3.4 (2.7-4.1)	0.163
sd-LDL (mmol/L)	0.69 (0.54-1.00)	0.97 (0.66-1.10)	0.227	0.83 (0.65-0.98)	0.90 (0.77-1.16)	0.077	1.15 (0.98-1.47)	1.21 (0.79-1.46)	0.606
RLP-コレステロール (mmol/L)	0.11 (0.08-0.14)	0.14 (0.09-0.23)	0.06	0.11 (0.08-0.16)	0.13 (0.10-0.22)	0.054	0.20 (0.15-0.34)	0.21 (0.16-0.29)	0.95
RLP-中性脂肪 (mmol/L)	0.08 (0.04-0.13)	0.15 (0.08-0.33)	0.013	0.11 (0.06-0.19)	0.17 (0.05-0.25)	0.001	0.29 (0.19-0.50)	0.29 (0.18-0.51)	0.728
RLP-中性脂肪/RLP-コレステロール比	0.74 (0.50-1.12)	1.15 (0.90-1.30)	0.013	0.91 (0.58-1.29)	1.27 (0.95-1.63)	0.001	1.43 (1.06-1.90)	1.42 (1.01-1.79)	0.538
RLP-中性脂肪/中性脂肪比	0.08 (0.06-0.11)	0.12 (0.09-0.16)	0.01	0.09 (0.06-0.14)	0.11 (0.09-0.16)	0.005	0.15 (0.11-0.23)	0.15 (0.12-0.24)	0.884
HbA1c (%)	5.1 (4.9-5.3)	5.2 (5.0-5.4)	0.014	5.1 (5.0-5.3)	5.2 (5.1-5.5)	0.001	5.2 (5.1-5.4)	5.7 (5.4-6.8)	<0.001
HOMA-IR	0.9 (0.7-1.3)	1.3 (1.1-1.7)	0.154	1.1 (0.8-1.8)	1.9 (1.5-2.6)	<0.001	1.2 (0.9-1.6)	2.5 (1.7-3.9)	<0.001
AST (IU/L)	21 (18-24)	23 (20-26)	0.011	21 (18-24)	25 (21-32)	<0.001	23 (20-27)	25 (21-34)	0.091
ALT (IU/L)	19 (16-25)	28 (22-35)	<0.001	21 (17-28)	34 (25-32)	<0.001	25 (18-28)	35 (25-52)	<0.001
ALP (IU/L)	199 (170-236)	220 (182-261)	0.007	197 (171-229)	208 (172-248)	0.104	193 (174-234)	200 (165-234)	0.876
γ-GT (IU/L)	26 (19-43)	34 (28-52)	0.001	33 (23-49)	42 (29-54)	0.005	51 (32-79)	45 (33-73)	0.866
コリンエステラーゼ (IU/L)	337 (300-377)	370 (324-417)	0.002	348 (317-385)	381 (349-422)	<0.001	355 (330-398)	376 (343-434)	0.037
アルブミン (g/dL)	4.4 (4.2-4.5)	4.5 (4.3-4.6)	0.101	4.4 (4.3-4.5)	4.4 (4.3-4.5)	0.004	4.3 (4.2-4.4)	4.4 (4.2-4.5)	0.025
高感度CRP (mg/L)	0.30 (0.15-0.65)	0.60 (0.50-0.95)	0.01	0.30 (0.20-0.60)	0.60 (0.30-1.23)	0.003	0.50 (5.4-8.5)	0.70 (0.50-1.40)	0.028
アディポネクチン (μmol/mL)	8.0 (6.3-10.2)	5.2 (3.9-7.6)	<0.001	7.0 (5.1-8.7)	5.4 (4.4-7.1)	0.001	7.1 (5.4-8.5)	5.1 (4.3-6.5)	<0.001

表 1 や表 2 だけでは、アディポネクチンがメタボリックシンドロームと NAFLD のどちらにも関係があるかを適切に評価できません。これは、例えば年齢などの要因が影響してたまたま関係があるように見えることがあるためです。そこで、年齢やそのほかの要因の影響を除いて、2 者の関係を評価するための方法として多変量解析（表 3 では特に重回帰分析と呼ばれる方法）を用いて解析しました。

表 3 はアディポネクチンを含むいくつかの項目に対して、NAFLD の有無や腹囲（予備群を含むメタボリックシンドローム）との間の独立した関係について解析しました。

表 3 の一番上の行のアディポネクチンをご覧ください。アディポネクチン濃度と NAFLD の有無とは有意な負の相関（NAFLD がある人はアディポネクチンが低い）ということが分かります。それに対して、腹囲（予備群を含むメタボリックシンドロームと関係する）についてはアディポネクチンとは有意な相関は見られませんでした（年齢や NAFLD の有無といったほかの要因で調整するとアディポネクチンはメタボリックシンドロームとは関係がない）。

これらの結果から、メタボリックシンドロームとアディポネクチンとの関係は、メタボリックシンドロームで有病率の高い NAFLD の存在によって影響を受けていた可能性が考えられます。

表 3. 重回帰分析を用いた年齢、NAFLD、腹囲と各冠動脈疾患危険因子との関連の解析

目的変数	例数	説明変数（標準偏相関係数）		
		年齢	脂肪肝の有無	腹囲 (cm)
アディポネクチン	412	0.201	-0.301	-0.125
HOMA-IR	217	-0.010	0.241	0.405
高感度CRP	332	0.179	0.224	0.143
HDL-コレステロール	810	0.096	-0.200	-0.273
中性脂肪	810	-0.022	0.188	0.225
RLP-中性脂肪	420	-0.071	0.165	0.296
RLP-コレステロール	420	-0.034	0.152	0.223
LDL-コレステロール	810	-0.061	0.116	0.132
sd LDL-コレステロール	332	0.006	0.097	0.319
総コレステロール	809	0.019	0.034	0.033

*赤字は有意な相関があることを示す（たまたま関係があるように見えるわけではない）。

絶対値が大きいほど相関が強いことを表す

ここまで来て、私たちは NAFLD の診断にもしかしたらアディポネクチンが使えるのでは

ないかということを考えました。そこで、NAFLDの有無を判定するためにアディポネクチンが寄与するのかを多変量解析の一つである多重ロジスティック回帰分析という方法で確認しました（表4、表4の解析条件からALTを除いたのが表5）。

表4をご覧ください。ここには、NAFLDの有無に影響を与える項目が挙げられています。P値が0.05未満のものは統計学的に独立して有意に影響する項目（ほかの因子の影響なしに独自にNAFLDの有無に関係のある項目）であることとなります。表を見ると、ALTやコリンエステラーゼといったNAFLDとの関係が従来から知られているものに加えて、アディポネクチンが挙がっています。アディポネクチンの偏回帰係数は-0.1323と負の値を示しているため、アディポネクチンが低いほどNAFLDがあるということが言えます。

この手の解析では、影響が強すぎるALTを除いて再解析することがあるため、表5ではALTを除いてみました。その結果、やはりアディポネクチンはP値が0.0000と極めて低くなっており、偏回帰係数も負の値を示すことから、やはりアディポネクチンが低いとNAFLDになりやすいことが分かります。

表4. 多重ロジスティック回帰分析による脂肪肝の診断診断への各変数の相対寄与

(n = 394)					
順番	媒介変数	偏回帰係数 (β)	β の標準誤差	z値	P
0		-8.6315	2.584		
1	Age	0.0333	0.018	1.823	0.0682
2	ALT	1.9166	0.298	6.432	0.0000
3	コリンエステラーゼ	0.1061	0.045	2.359	0.0183
4	HDL-コレステロール	-0.4194	0.131	3.201	0.0014
5	アディポネクチン	-1.1323	0.393	2.882	0.0040
6	HbA1c	2.8541	0.685	4.169	0.0000
$z = \beta / (\beta \text{の標準誤差})$					

表 5. 多重ロジスティック回帰分析による脂肪肝の診断診断への各変数の相対寄与（媒介変数から ALT を除く）

(n = 394)					
順番	媒介変数	偏回帰係数 (β)	β の標準誤差	z値	P
0		-1.5053	2.106		
1	年齢	0.0046	0.016	0.283	0.7769
2	コリンエステラーゼ	0.1238	0.042	2.932	0.0034
3	HDL-コレステロール	-0.4134	0.119	3.461	0.0005
4	アディポネクチン	-1.5568	0.37	4.207	0.0000
5	HbA1c	3.2483	0.647	5.019	0.0000

NAFLD とアディポネクチンとメタボリックシンドロームの関係について、ここまでは定量的な解析結果を示しました。

最後に因子分析と呼ばれる、それぞれの項目のお友達グループを探す解析法で今回の項目の因子構造を調べてみました（表 6）。

因子数を 3 に設定して、冠動脈疾患関連と肝機能関連の項目を対象に因子構造を調べたところ、アディポネクチンはメタボリックシンドロームを意味する内臓脂肪（腹囲）の因子には分類されず、脂肪肝の因子に分類されました。このことは、因子分析からもアディポネクチンはメタボリックシンドロームではなく NAFLD と関連することを支持する結果となりました。

表 6. 冠動脈疾患関連項目と肝機能項目を対象とした共通性の評価のための因子分析

	第1因子	第2因子	第3因子
	VF: 内臓脂肪 (腹囲)	LI: 肝障害	FL: 脂肪肝
AST	0.0679	0.8457	0.053
ALT	0.0783	0.8583	0.3486
GGT	0.2994	0.5491	0.091
γ-GT	0.1862	0.1244	0.5035
中性脂肪	0.8697	0.1414	0.2722
HDL-コレステロール	-0.1384	0.0669	-0.4954
LDL-コレステロール	0.152	0.0744	0.5831
RLP-コレステロール	0.8324	0.1015	0.2423
RLP-中性脂肪	0.9252	0.1879	0.2304
sd LDL-コレステロール	0.4845	0.1847	0.4831
アディポネクチン	-0.2060	-0.1937	-0.4166
高感度CRP	0.0796	0.1741	0.2671
HOMA-IR	0.0819	0.1658	0.5856
寄与率 (%)	0.2283	0.195	0.1567

以上の結果から、従来メタボリックシンドロームの指標と考えられてきたアディポネクチンが、実は NAFLD とより強い関連を持っていることがご理解いただけたかと思います。私たちのこの結果から、アディポネクチンは NAFLD の診断マーカーとなりうるかもしれません。

冒頭にも述べた通り、アディポネクチンは冠動脈疾患との関連も指摘されています。冠動脈疾患やメタボリックシンドロームのリスク評価のためのカットオフ値として血清アディポネクチン濃度は 4 mg/L が提唱されています^{7,9}。このことから、将来、他のマーカーと組み合わせながらアディポネクチンを測定することで NAFLD の診断と同時に冠動脈疾患のリスク評価も可能になるかもしれません。

なお、今回の結果は一般的に広く用いられている腹部超音波検査によって脂肪肝と判定しましたが、最近の私たちが実施した研究では、そもそも現在広く用いられている超音波法の正確性に疑問が生じる結果が得られています。

今回もご覧いただきありがとうございました。

*1 メタボリックシンドローム群とメタボリックシンドローム予備群

メタボリックシンドローム群は腹囲が 85 cm 以上で、以下の 3 つの基準うち 2 つ以上が当

てはまる者、メタボリックシンドローム予備群は腹囲 85 cm 以上で、以下の 3 つの基準のうち当てはまるものが 1 つ以下の者を指す。

3 つの基準

- ① 収縮期血圧（最高血圧）130 mmHg 以上または拡張期血圧（最低血圧）85 mmHg 以上。
- ② 血清中性脂肪（TG）150 mg/dL 以上または血清 HDL-コレステロール 40 mg/dL 未満。
- ③ 空腹時血糖 110 mg/dL 以上。

【参考文献】

1. 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* 2012; 47: 586-595.
2. Targher G, Chonchol M, Pichiri I, et al. Risk of cardiovascular disease and chronic kidney disease in diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: just a coincidence? *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 544-551.
3. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, et al. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 539-564.
4. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2006; 110: 267-278.
5. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.
6. Bremer AA, Devaraj S, Afify A, et al. Adipose tissue dysregulation in patients with metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1782-E1788.
7. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J* 2004; 68: 975-981.
8. Yatsuzuka S, Shimomura Y, Akuzawa M, Ando Y, Kobayashi I, Nakano T, Tokita Y, Nagamine T, Ono H, Tanaka A, Schaefer E, Nakajima K. Plasma adiponectin is a more specific marker of fatty liver than a marker of metabolic syndrome in Japanese men. *Ann Clin Biochem.* 2014 Jan;51(Pt 1):68-79.
9. Hiuge-Shimizu A, Kishida K, Funahashi T, et al. Coexistence of visceral fat and multiple risk factor accumulations is strongly associated with coronary artery disease in Japanese (The VACATION-J Study) *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 657-663.