2型糖尿病における脂肪肝
―その頻度および臨床的特徴―

奥田　昌恵[*1]　横田　友紀[*1]　菅野　咲子[*1]　多田　純子[*1]　石村　郁恵[*1]
山下　りさ[*1]　中村　公英[*1,2]　横山　宏樹[*1]

要約：2型糖尿病において脂肪肝はインスリン抵抗性や動脈硬化症，メタボリックシンドローム（MS）との関連が考えられている．2型糖尿病患者298例に腹部超音波検査を行い，脂肪肝の有無を検討し臨床的特徴をアルコール摂取量の評価も含め分析した．135名（45%）に脂肪肝を認め，脂肪肝合併例は，年齢，糖尿病罹病期間，GOT/GPT比が有意に低く，BMI，体重，腹部肥満率，HbA_{1C}，HOMA-IR，拡張期血圧，総コレステロール，中性脂肪，γGTP，MS合併率が有意に高かった．アディポネクチン，IMT，PWV，尿アルブミンは，両群間で差はなかった．アルコール摂取量は脂肪肝合併と有意な関連を示さず，アルコール非摂取者186名のうち89名（47%）に脂肪肝を認めた．多変量解析では，脂肪肝と最も関連する因子はBMIであり，以下GOT/GPT（負），中性脂肪，年齢（負），罹病期間（負）が有意であった．若年，肥満，罹病期間が短い2型糖尿病に脂肪肝を高率に認め，治療管理の指標として脂肪肝は重要であると考えられる．

Key words：①2型糖尿病　②脂肪肝　③インスリン抵抗性　④非アルコール性脂肪肝
〔糖尿病 50(8)：631～634, 2007〕

はじめに

脂肪肝の割合は，報告者により相違がみられるが，健常者においては男性13.8%，女性3.8%[1]と言われ，2型糖尿病においては21～78%[2]と報告されている．2型糖尿病患者において脂肪肝を合併する頻度が高いのは，健常者に比べ内臓脂肪量が多くインスリン抵抗性が強いためと考えられる．脂肪肝の多くは無症状で良性の経過をとるが，なかには肝組織の線維化を伴ったNASH（非アルコール性脂肪肝炎，Non-alcoholic steatohepatitis）[3]から肝硬変，肝細胞癌[4]に至る例も存在する．

近年非アルコール性脂肪肝（Non-alcoholic fatty liver disease：NAFLD）と2型糖尿病の関連がいくつか報告されてきているが[6,7]，本研究では，アルコール摂取量の評価も含めて，2型糖尿病における脂肪肝の有無を超音波検査により検討し，臨床的特徴を明らかにした．

対象と方法

2006年4月から2006年7月に自由が丘横山内科クリニックに通院した2型糖尿病患者298例，男205例，女93例を対象とした．妊娠中の女性は除いた．さらにB型，C型ウイルス性肝炎を有する例は除いた．脂肪肝の診断は空腹時にShimazu-SDU2200を用い，肝臓に脂肪が沈着したことを反映するエコー所見として，①実質エコーレベル上昇，②肝腎コントラストの上昇，③深部でのエコー輝度の減弱，④肝内血管の不明瞭化，に基づき，脂肪肝を判断した[4]．空腹時採血により，血糖値（FBS），HbA_{1C}，血清インスリン（IRI），総コレステロール，HDLコレステロール，中性脂肪，GOT，GPT，γGTPを測定した．さらに腹部エコー施行の前後3カ月において，formPWV/ABI（Version-112，日本コーリン社）を用いて脈波伝播速度（PWV）を測定し，Intima Scope（MediaCross社）により頸動脈内膜中膜複合体（IMT）を計測した．腹部

[*1] 自由が丘横山内科クリニック（〒080-0848　北海道帯広市自由が丘1-1-10）
[*2] 国立大学法人帯広畜産大学保健管理センター
連絡先：横山宏樹（〒080-0848　北海道帯広市自由が丘1-1-10　自由が丘横山内科クリニック）

受付日：2007年2月5日
採択日：2007年5月10日

Table 1　2型糖尿病の脂肪肝の有無による臨床的特徴の比較（n＝298）

	脂肪肝合併群（n＝135）	脂肪肝非合併群（n＝163）	p値
男性（%）	70	67	NS
年齢（歳）	59±11	65±9	＜0.0001
罹病期間（年）	8±8	11±9	0.001
糖尿病治療（%）（食事/内服/インスリン）	14/66/20	18/56/26	NS
体重（kg）	73.6±12.6	63.8±13.6	＜0.0001
BMI	27.9±3.7	24.8±4.4	＜0.0001
腹囲（cm）	90.1±9.3	84.3±11.1	＜0.0001
男性	91.5±9.0	86.3±9.3	＜0.001
女性	86.1±9.0	80.7±13.4	0.07
腹部肥満（%）	66.3	44.3	＜0.001
空腹時血糖（mg/d*l*）	143±32	143±27	NS
HbA_{1C}（%）	7.2±1.4	6.9±1.5	＜0.01
HOMA-IR	4.8±5.7	2.2±1.2	＜0.001
（空腹時血糖≦150のみ）	（4.4±5.5）	（2.0±1.3）	（＜0.01）
収縮期血圧（mmHg）	125±16	122±16	NS
拡張期血圧（mmHg）	70±9	64±10	＜0.0001
総コレステロール（mg/d*l*）	190±38	188±37	＜0.01
HDLコレステロール（mg/d*l*）	52.9±12.0	55.3±13.6	NS
中性脂肪（mg/d*l*）	165（120.8-227）	117（82-169）	＜0.0001
GOT（IU/*l*）	27.7±14.4	28.5±83.9	NS
GPT（IU/*l*）	35.0±26.0	29.7±57.4	NS
GOT/GPT	0.93±0.3	1.18±0.4	＜0.0001
γGTP（IU/*l*）	57.5±74.1	39.6±57.4	0.018
尿アルブミン（mg/gCr）	15.1（9.1-36.1）	16.0（8.5-39.7）	NS
IMT（mm）	0.78±0.16	0.78±0.15	NS
PWV（cm/sec）	1,699±350	1,775±389	NS
アディポネクチン（μg/m*l*）	7.14±3.79	9.50±5.33	NS
高脂血症薬　statin/fibrate/none（%）	43/13/44	20/6/74	＜0.0001
Piogitazone内服（%）	44	37	NS
アルコール摂取量（g/日）	9.5±20.5	8.2±16.8	NS
メタボリックシンドローム（%）	56	40	＜0.05

中性脂肪，尿アルブミンは，median（interquartile range）を示す

エコー施行までの1年間において測定した尿アルブミンクレアチニン補正値の3回分の平均値を求めた．インスリン注射を使用していない例においては，HOMA-IR＝（FBS×IRI）/405を求めた．一部の患者においてのみ，アディポネクチンをELISA法（ヒトアディポネクチン，大塚製薬）で測定した（n＝44）．腹部肥満は，腹囲で男85 cm以上，女90 cm以上とした．メタボリックシンドロームは，腹部肥満を有しているうえに，中性脂肪≧150 mg/d*l*あるいはHDL＜40 mg/d*l*，降圧剤内服中あるいは収縮期血圧≧130 mmHgあるいは拡張期血圧≧85 mmHgの，いずれかを有することとした．問診により1日アルコール摂取量を求め，NAFLDの判別として，原則飲酒なしをアルコール量で男性30 g/日以内，女性20 g/日以内とした．統計学的解析は，連続変数に関してはパラメトリック法によるT検定により，頻度に関してはχ二乗テストにより行った．正規分布を示さない中性脂肪，尿アルブミンは，対数変換の後に分析した．ロジステイック多変量解析は変数減少法を用いて行った．両側検定でp＜0.05を有意とした．

結　果

2型糖尿病298名のうち，135名（45%）に脂肪肝を認めた．そのうち原則飲酒なしのNAFLDは119名（40%）であった．脂肪肝合併の有無による臨床的特徴をTable 1に示す．脂肪肝合併群は非合併群に比べて，年齢，糖尿病罹病期間，GOT/GPT比が有意に低く，BMI，体重，腹部肥満率，HbA_{1C}，HOMA-IR，拡張期血圧，総コレステロール，中性脂肪，γGTP，メタボリックシンドローム合併率が有意に高

Table 2 脂肪肝へ関与する因子のロジスティック多変量解析(投入因子：性，年齢，罹病期間，BMI，HbA_{1C}，収縮期血圧，拡張期血圧，総コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪，GOT，GPT，γGTP，GOT/GPT，アルコール摂取量)

	Wald chi-score	β	標準誤差	p-value	Odds 比(95%CI)
BMI	13.6	0.151	0.041	0.000	1.16(1.07-1.26)
GOT/GPT	11.0	−1.603	0.483	0.001	0.20(0.03-0.47)
中性脂肪	6.7	0.004	0.002	0.010	1.00(1.00-1.01)
年齢	5.4	−0.040	0.017	0.020	0.96(0.93-0.99)
罹病期間	4.6	−0.039	0.018	0.032	0.96(0.93-1.00)

かった．アディポネクチン，IMT，PWV，尿アルブミンは，両群間で差はなかった．脂肪肝合併群では高脂血症薬内服の比率が有意に高値であったが，ピオグリタゾンの内服率に差はなかった．アルコール摂取量は脂肪肝合併と有意な関連を示さなかった．Table 1 を男女別で分析すると，男性では脂肪肝合併群は GOT，GPT が有意に高値であった．女性では罹病期間，γGTP，総コレステロールの有意差はなかった．

脂肪肝へ関与する因子として，性，年齢，罹病期間，BMI，HbA_{1C}，収縮期血圧，拡張期血圧，総コレステロール，HDL コレステロール，中性脂肪，GOT，GPT，γGTP，GOT/GPT，アルコール摂取量を用いてロジステイック多変量解析を行うと，脂肪肝と最も関連する因子は BMI であり，以下，GOT/GPT(負)，中性脂肪，年齢(負)，罹病期間(負)の順に有意であった(Table 2)．

考　案

脂肪肝の発症や進展を促進する因子としてカロリーと脂肪の過剰摂取，高血糖，さらにアルコール摂取が考えられている[5]．今回の結果より 2 型糖尿病患者においては，前 2 者がアルコールの影響にかかわらず強く関与していると考えられ，2 型糖尿病での脂肪肝が高頻度に合併する要因であると考えられる．すなわち 2 型糖尿病において，脂肪肝は，BMI，HbA_{1C}，HOMA-IR，総コレステロール，中性脂肪，γGTP との関連が強く示唆された．さらに多変量解析では，他の関連因子から独立して，BMI，GOT/GPT，中性脂肪，年齢，罹病期間が有意に脂肪肝発症に関連した．

2 型糖尿病における脂肪肝の解析として，NAFLD に限定された形で近年いくつか報告されている[6,7]．今回の結果と同様に，Targher らのイタリアの 2 型糖尿病での報告でも[6]，脂肪肝の有無に性差はなく，脂肪肝例は HOMA-IR が高く，腹囲，中性脂肪，γGTP，さらにメタボリックシンドローム合併率が高い，と述べている．一方，健常者において脂肪肝の頻度は男性が女性の 3.7 倍[1]と報告されており，2 型糖尿病という脂肪肝を加速する因子が性差を消失させることが考えられる．本研究における若年で糖尿病罹病期間が短い患者に脂肪肝が多いという結果は，彼らの対象では認められていない．ここに人種差の影響が考えられ，わが国では若年肥満 2 型糖尿病の増加が懸念されているなかで，脂肪肝の管理は，今後重要な課題になる可能性が示唆される．

IMT は，インスリン抵抗性との関連が多く述べられており，PWV とともにメタボリックシンドローム因子の保有数と密接に相関すると考えられている[8]．脂肪肝と IMT あるいは心血管イベントとの関連も報告されている[6,9]．今回の研究で，IMT，PWV と脂肪肝合併が関連を認めなかった理由としては，IMT，PWV はインスリン抵抗性のみでなく，血糖コントロールや血圧，脂質，性差，遺伝子など種々の因子が影響する背景が考えられる[8]．脂肪肝合併群が若年で罹病期間が短いことが，IMT，PWV を下げている可能性も考えられる．あるいは脂肪肝が動脈硬化症と直接の因果関係にはなく，脂肪肝も動脈硬化症も種々の因子の影響を受けている結果であると考えられる．

脂肪肝すなわち肝細胞の脂肪蓄積は，肝におけるインスリン抵抗性を形成する．この過程のなかには，遊離脂肪酸が肝へ取り込まれること，およびアデポサイトカインのバランスが崩れることが介在して働いていると考えられている[10]．本研究でも，アディポネクチンは脂肪肝例では低値であったが，その有意差は認められなかった．その理由として，アディポネクチン測定例数が少なかったこと，さらにすでに血糖や血圧，脂質の治療中であったことが考えられる．遊離脂肪酸やアデポサイトカインは，炎症反応を惹起することが知られ，これらは NASH や肝硬変への進行を促すと考えられる[10]．したがって脂肪肝は，インスリン抵抗性に関する代謝および炎症反応過程を決定づける重要な因子と考えられ，今後さらに重要な治療目標に値すると考えられる．

腹部エコーに比べ，Proton magnetic resonance spectroscopy は，ごく少量の肝細胞脂肪含量を検出でき，皮下脂肪の影響も受けず，感受性に優れている[10]．したがって腹部エコーによる脂肪肝検出は，感

度として少なく見積もられている可能性は否定できない．しかし腹部エコーは簡便に施行できる長所があり，上記因子の脂肪肝への関連は，今後の治療指針においても重要であると考えられる．低カロリー低脂肪食の実施で体重を8%減少させると，40～80%の肝細胞脂肪含量の低下ができ，さらにピオグリタゾン投与により，インスリン抵抗性およびアデポサイトカイン分泌機能を改善させることにより，30～50%の肝細胞脂肪含量の低下ができると報告されている[10~12]．今後の治療に伴う脂肪肝の経過観察が，きわめて重要であると考えられる．

文　献

1）斎藤征夫，柳生聖子，服部泰子，大野和子，岡本伸夫，高橋　玲，大塚匠子，大塚　亨，前田　清，岡本和士，加藤孝之(1989)健康診査受診者における脂肪肝に関する研究．日衛誌 44：953-961
2）米田正人，藤田浩司，前山史郎，岩崎知之，寺内康夫，中島　淳(2005)2型糖尿病と肝．肝胆膵 51：827-835
3）Abrams GA, Kunde SS, Lazenby AJ (2004) Portal Fibrosis and hepatic steatosis in morbidly obese subjects a spectrum of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 40 : 475
4）小林光樹，石井元康，豊田隆謙(1995)糖尿病に見られる脂肪肝．日本臨牀 領域別症候群 8 肝胆道系症候群，肝臓編(下巻)，p 21-23
5）島中公志，高瀬修二郎(2002)，アルコール性肝疾患，臨床医 28 増刊号，p 1380-1382
6）Targher G, Bertolini R, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, Zoppini G, Felezza G (2006) Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-contorolled Type 2 diabetic patiens. J Endocrinol Invest 29 : 55-60
7）Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, Wakamatu T, Hirota Y, Iwamoto Y, Wasada T (2005) Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. Diabetic Med 22 : 1141-1145
8）Yokoyama H, Kuramitsu M, Kanno S, Tada J, Yokota J, Kamikawa F (2007) Relationship between metabolic syndrome components and vascular properties in Japanese type 2 diabetic patients without cardiovascular disease or nephropathy. Diabetes Res Clin Pract 75 : 200-206
9）Targher G, Bertolini R, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Felezza G (2006) Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. Diabetic Med 23 : 403-409
10）Roben M (2006) Mechanisms of Disease : hepatic steatosis in Type 2 diabetes-pathogenesis and clinical relevance. Nature Clin Pract 2 : 335-348
11）Petersen KF (2005) Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. Diabetes 54 : 603-608
12）Tamura Y (2005) Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. J Clin Endocrinol Metab 90 : 3191-3196