トピックス ▶▶▶▶▶ IV. 肥満，脂質異常症，高血圧など生活習慣病との関係

肥満，脂質異常症，高血圧など生活習慣病との関係

要 旨

肥満人口の増加に伴い，非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease：NAFLD）の頻度も増加している。肝の脂肪化は，過食とインスリン抵抗性による*de novo*脂肪酸の合成亢進とミトコンドリアの機能異常による脂肪酸のβ酸化の相対的低下によって促進される。脂肪の蓄積により活性酸素種が産生され，炎症や小胞体ストレスを誘導し，肝の線維化が進行する。NAFLDの発症には，肥満，インスリン抵抗性，脂質代謝異常などの生活習慣病が深く関与する。

〔日内会誌 105：31～37，2016〕

小木曾 智美

Key words NAFLD, インスリン抵抗性, *de novo*脂肪酸合成, 生活習慣病, メタボリックシンドローム

はじめに

生活習慣の変化による肥満人口の増加に伴い，非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease：NAFLD）の頻度も増加し，日本では最も頻度の高い肝疾患となっている。NAFLDは肝細胞の過剰な脂肪沈着を背景とする慢性肝疾患で，肝細胞に供給される脂質と代謝のバランスの破綻により，供給過剰になることによって生じる。

我が国の人間ドック受診者のNAFLDの頻度は，男性は30～40歳代をピークにその後60歳代まで40%前後とほぼ一定の高い有病率を示す。一方，女性は20歳代では数%であるが年齢とともに徐々に増加し，閉経後では約30%となる¹⁾。これらの性・年齢別有病率は，日本人に

おける肥満人口をそのまま反映している。日本肥満学会によって2011年に改訂された「肥満症の診断基準」²⁾では，body mass index（BMI）25 kg/m²以上を肥満としているが，肥満者における非アルコール性脂肪肝炎（non-alcoholic steatohepatitis：NASH）の頻度は，33%（10～56%）と推定される³⁾。また，生活習慣病を併せ持ち，心血管イベントリスクを増加させるメタボリックシンドローム（metabolic syndrome：MetS）の頻度も肥満の増加に伴い増えている。

MetSとNAFLDの発症は，ともにインスリン抵抗性が基盤となる（図1）^{4,5)}。インスリン抵抗性は肝の脂肪沈着と関連し，増加した遊離脂肪酸（free fatty acid：FFA）によって炎症や酸化ストレスおよび小胞体（endoplasmic reticulum：ER）ストレスを促進すると考えられている。脂肪肝

東京女子医科大学消化器内科

Clinical Importance of Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. Topics：IV. Relation of NAFLD with lifestyle-related disease including obesity, dyslipidemia and hypertension.

Tomomi Kogiso：Department of Internal Medicine and Gastroenterology, Tokyo Women's Medical University, Japan.

図1 NAFLDの病態

NAFLDは過栄養・高脂肪食・運動不足を基盤として、内臓肥満の蓄積とインスリン抵抗性を来し進行する。メタボリックシンドロームや糖尿病とも関連する。

の発症には、肝臓、脂肪組織と筋組織の連関が推定されている。脂肪組織はアディポカインという生理活性物質を分泌し、NAFLDやMetSの発症に大きな役割を担っている。NAFLDでは生活習慣病やMetSを高率に合併する。このようにMetSとその関連疾患（2型糖尿病、高血圧、脂質異常症）はNAFLDの発症に深く関わるため、本稿ではNAFLDと肥満、脂質異常症、高血圧との関係における最近の知見を紹介する。

1. NAFLDにおける肥満や生活習慣病の有病率とリスク因子

肥満に関しては、当院で691人の臨床病理学的に診断されたNASHを対象として検討した結果、BMIは男女とも55歳未満で有意に高値で、肥満の頻度は55歳未満男性で高頻度（74%）であった⁶⁾。

生活習慣病の合併は、NAFLDではnon-alcoholic fatty liver (NAFL) より高率で、加齢や複数の生活習慣病を併せ持つこと、特に糖尿病の

合併がリスクと報告されている（糖尿病とNAFLDは他項参照）。NAFLDにおける脂質異常症、高血圧、高血糖の合併頻度は、約50%、約30%、約30%と推定され、MetSの合併率は約40%である⁴⁾。Hamaguchiらは、健診受診者4,401例の前向きコホート研究で、NAFLDの発症に低HDL-コレステロールおよび高中性脂肪血症が関連すると報告した⁷⁾。一方、高血圧や高血糖もNAFLDの独立した危険因子であると報告されている。

近年、genome-wide association study (GWAS, ゲノムワイド関連解析) にて、22番染色体近傍のPNPLA3 (rs738409) I148M遺伝子多型single nucleotide polymorphisms (SNPs) がNAFLDの発症・進展の感受性遺伝子であることが明らかとなった⁸⁾ (図2)。メカニズムの詳細は不明であるが、PNPLA3蛋白は脂肪滴膜に局在して、トランスアミナーゼやリパーゼ活性を促進し、脂質代謝に関与すると考えられている。また、TM6SF2のSNP (rs58542926) もNAFLDとの関連が示された⁹⁾。TM6SF2遺伝子は肝脂肪蓄積、肝酵素高値、血清中性脂肪 (TG) 低値や組織像と相関するなどNAFLDの発症には、遺伝的なリスク因子が報告されている。

2. 肥満

1) 内臓肥満

NAFLDは肥満と強く関連する。MetSを合併しない正常範囲のBMIでは、NAFLDの頻度は16%に過ぎない。しかし、BMIは正常範囲であっても、年齢とともに増加している場合はNAFLDのリスクとなるため注意を要する¹⁰⁾。

BMIの増加だけでなく脂肪組織の分布は、BMIよりもむしろインスリン抵抗性と関連する。腹囲の増大を伴う内臓脂肪型肥満は、皮下脂肪型に比べ高率に生活習慣病を合併する。心血管イベントの発症に関与するMetSは、日本で

図2 NAFLDの病態の進展に関する因子

遺伝的要因、生活習慣、腸内細菌などによりインスリン抵抗性が惹起され、遊離脂肪酸、インスリン、サイトカインが小胞体ストレス、酸化ストレスを来すことでNAFLDの線維化は進行する。

は腹囲（ウエスト周囲径）が男性85 cm以上、女性90 cm以上、高血圧（130/85 mmHg以上）・空腹時高血糖（110 mg/dl以上）・脂質代謝異常（TG 150 mg/dl以上・HDLコレステロール40 mg/dl未満）の3つのうち、2つに該当すると定義される。ウエスト周囲径男性85 cm、女性90 cm以上は、内臓脂肪面積 $\geq 100 \text{ cm}^2$ に相当すると推定されている。内臓脂肪組織（visceral adipose tissue : VAT）由来のFFAは門脈を介して肝に流入し、肝細胞に取り込まれTG合成の基質となるとともに、FFAは肝臓や筋組織においてインスリン抵抗性を引き起こし、食事性ならびに*de novo*脂肪酸合成による脂肪酸とともに肝障害を引き起こす（図3）。

過食による脂肪毒性回避の代償として、脂肪細胞の肥大化、脂肪組織へのマクロファージの浸潤が増加し、その応答反応としてアディポカインの分泌異常、すなわちtumor necrosis factor (TNF)- α 、interleukin 6 (IL-6)、monocyte chemotactic protein 1 (MCP1)などの炎症性サイトカインの増加、アディポネクチンの低下を来す。

VATから分泌されるアディポカインは、肝の脂肪化とともにI κ B Kinase (IKK)- β /NF-kappaB (NF-kB)系のシグナルを介してインスリン抵抗性を増加し、炎症を進行させる。同時に、脂肪細胞は心疾患のメディエーターの役割も果たすと考えられている。さらに、肝由来のセレノプロテインP (SeP)は脂肪化した肝で過剰発現し¹¹⁾、インスリン抵抗性を誘導すると報告されるなど、NAFLDの発症・進行には様々なサイトカインが関与している。

2) 腸内細菌

近年、腸内細菌叢の異常dysbiosis（ディスバイオシス）と肥満やNAFLD発症の関連が注目されている（図4）。肥満のマウスやヒトから痩せたマウス/ヒトに便を移植すると痩せたマウス/ヒトで体脂肪の増加を認めたと報告される¹²⁾。Dysbiosisにより肝での食事性のポリサッカライドの吸収促進とsterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c、carbohydrate response element-binding protein (ChREBP、炭

図3 NAFLDの発症と内臓脂肪組織，筋組織の連関

食事性ならびにde novo脂肪酸合成による脂肪酸に加え，内臓脂肪組織由来の脂肪酸は肝での脂肪化と炎症により肝障害を引き起こす。筋組織のインスリン抵抗性もNAFLDの発症に関与する。

図4 NAFLD発症のリスク因子

総カロリー，糖質，肉類，脂質の過剰摂取や魚類，ビタミン，食物繊維の不足，腸内細菌叢の異常やミトコンドリア機能異常がNAFLDの危険因子となる。肝での脂肪酸合成の増加と相対的中性脂肪（TG）の放出の低下により，肝脂肪化と炎症を来す。

水化物応答配列結合タンパク質)の増加による脂質合成の増加により、肥満やインスリン抵抗性を誘導すると考えられている。腸内細菌は脂肪組織から分泌される様々なサイトカインとともにNAFLDからNASHへの進行に関わる (multiple parallel hit仮説)¹³⁾。

3) 遺伝的背景

GWASの結果、肥満に関わる遺伝子としてfat mass and obesity associated (FTO) 遺伝子が同定された¹⁴⁾。変異型の人は標準型の人と比べBMIが高くなる傾向がある。また、食欲抑制やエネルギー代謝の調節のために、主に脳の視床下部で働いている遺伝子であるmelanocortin-4 receptor (MC4R) 遺伝子変異の関与も報告されている。変異型では、食事をしても満足感が得られない可能性があり、肥満のリスク遺伝子の1つと考えられている¹⁵⁾。

4) 肥満の治療

NAFLDに対する治療は確立したものはないが、摂取カロリーの制限、運動による減量が基本となる。摂取エネルギーは日常生活の活動度に応じて、25~35 kcal/kg/日に設定する。各栄養素別では、糖質は全カロリーの50%、蛋白質1.0~1.5/g/kg/日、脂肪はエネルギー摂取量の20%以下であることが推奨されている。さらに、果糖などの単純糖質は控え、主に穀類などの複合糖質から炭水化物を摂取すること、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid : EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid : DHA) などの ω -3脂肪酸を豊富に含む魚類の摂取を増やすこと、飽和脂肪酸の多い肉類や乳製品は控え、トランス脂肪酸を含むマーガリンなどは避けること、大豆や食物繊維を多く摂取することなどが推奨されている。人工甘味料に含まれるフルクトースの摂取も *de novo* 脂肪酸合成やそのエステル化を増加し、NAFLDのリスクとなるためなるべく摂取を避けることが望ましい。

また、運動はレジスタンス運動や有酸素運動のどちらも推奨される。運動によりPPAR- γ co-activator-1 α (PGC1- α) が骨格筋で誘導され、脂肪酸酸化などのエネルギー代謝を制御することが明らかとなった。骨格筋におけるPGC1- α の発現増加は、骨格筋が分泌するIrisinを介して白色脂肪組織のエネルギー代謝制御および糖尿病改善作用に寄与している。具体的には30~60分の中等度の運動を週5回、16週行うことで、約10%の肝脂肪の減少を認めたと報告されている¹⁶⁾。食事や運動で7~10%の体重減少が得られることにより、NASHの組織像も改善する¹⁷⁾。

3. 脂質代謝

1) 肝細胞への脂肪酸の取り込み

肝臓は脂質代謝の中心的な役割を担い、FFAの取り込み、産生、貯蔵、分泌を行う^{4, 5)}。NAFLDは肝細胞の過剰な脂肪沈着を背景とする慢性肝疾患である。肝細胞の脂肪沈着は肝細胞に供給される脂質と代謝のバランスの破綻により、供給過剰になることによって生じる。食物から供給される脂肪酸は、脂肪肝で蓄積したTGの約15%と推定される。食物から吸収された脂質は小腸粘膜からカイロミクロンとなり血中に取り込まれる。カイロミクロン中のTGはリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase : LPL) によりFFAに分解され、肝細胞や脂肪組織、筋肉に取り込まれる。

食事由来のFFAに関しては、摂取する脂肪酸の質による影響も大きいと推察されている。特に飽和脂肪酸はインスリン抵抗性を誘導し、酸化ストレスを増大させることが知られている。しかし、不飽和脂肪酸であっても、2重結合部位がトランス型に結合したトランス脂肪酸は、飽和脂肪酸とともにNAFLDの危険因子となる(図4)。多価不飽和脂肪酸としては、リノレン酸、アラキドン酸などの ω -6脂肪酸や α -リノレ

ン酸、EPA、DHAなどの ω -3脂肪酸が知られる。NAFLD患者では肝内遊離コレステロール、飽和脂肪酸含有量が正常人と比較して多く、 ω -3/ ω -6不飽和脂肪酸比の低下が指摘されている。

摂取過剰がNAFLDの危険因子となるものとしては、総カロリー、糖質（炭水化物）、ソフトドリンク（糖質、果糖）、肉類、脂質（特に飽和脂肪酸、 ω -6脂肪酸、コレステロール）であり^{4,5)}、逆に摂取不足が危険因子とされるものには、魚類、 ω -3脂肪酸、ビタミンCおよびB、食物繊維が挙げられる。

2) 肝細胞での脂肪酸合成 (de novo合成)

糖質、蛋白質、脂質などの栄養素はアセチル-CoAに変換され脂肪酸合成の基質となり、脂肪酸への合成はSREBP-1c, liver X receptor (LXR), ChREBPなどの転写因子により制御されている。インスリンはSREBP-1cを誘導するため、過食や高インスリン血症では、de novo脂肪酸合成が増加する。

3) 肝細胞での脂肪酸の異化とTGの放出

肝細胞内の脂肪酸は、ミトコンドリアおよびペルオキシソームでの β 酸化とERでの ω 酸化によりアセチル-CoAとなり、ATPを産生するとともに過剰な脂肪酸はTGに再合成される。NAFLDでは、ミトコンドリアの機能異常により脂肪酸の β 酸化が相対的に低下し、活性酸素種(reactive oxygen species : ROS)が産生され、線維化が進行すると考えられている。ミトコンドリア機能異常は、ミトコンドリアの構造変化、すなわち巨大ミトコンドリア、ミトコンドリアのクリスタの欠損、paracrystalline封入体を来し、これらはNAFLDの病態の進展とともに認められる。

また、蓄積されたTGはアポ蛋白B-100 (apoB-100)、リン脂質、コレステロールとともにvery-low-density lipoprotein (VLDL) となり、血中にVLDL particleとして分泌される。これらはインスリンにより調節されており、高インスリン血

症ではVLDLとしての放出が抑制される。そのため肝細胞内に蓄積される脂肪酸量の増加に比し、NAFLDでは相対的にTGの放出が低く、TGは蓄積される。

4) 脂質異常症

脂質異常者におけるNAFLDの有病率は26～58%であり¹⁸⁾、脂質異常症は脂肪肝の発症を23倍増加させるため、NAFLDの危険因子であると報告されている¹⁹⁾。

そのため、脂質異常の治療がNAFLDの治療につながることが推察される。HMG-CoA還元酵素阻害薬であるスタチンは、NAFLD患者の血清脂質や肝酵素を改善し、コレステロールトランスポーター阻害剤のエゼチミブは、肝酵素とNAFLD activity score (NAS) を改善する²⁰⁾。また、EPAは抗炎症、抗酸化ストレス、抗脂肪産生能を有し、脂質異常症の治療薬はNAFLDにも有効である可能性が示されている。これらは、脂質異常症がNAFLDの要因の1つであることを裏づけるが、脂質異常症の改善によってNAFLDの組織学的改善も得られるか、今後、慎重に検討する必要がある。

4. 高血圧

NAFLD患者では高血圧の有病率が高く、高血圧は多変量解析でもNAFLDの独立した危険因子であると報告されている^{21,22)}。NAFLD全体の致死率の上昇は、肝関連死と心血管疾患死亡による。NAFLD患者の肝細胞内の脂肪含有量は、メタボリック症候群の増加と正の相関を示し、心血管疾患のリスクも増加する。そのため、血圧のコントロールは重要であるが、NAFLDとNASH間では高血圧の合併に差がないとの報告もあり²¹⁾、NAFLDの進展に高血圧が関与するかは明らかではない。

おわりに

NAFLDは生活習慣病の増加に伴い、さらに増えることが予想される。NAFLDの治療においては肝疾患のみならず、MetSの一病型であること

を認識し、生活習慣病を含めた全身管理を行うことが重要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Eguchi Y, 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.
- 2) 日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会：肥満症診断基準2011. 肥満研 17 (臨増) : 9-10, 2011.
- 3) Vernon G, et al : Systematic review : the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 34 : 274-285, 2011.
- 4) 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2010. 文光堂.
- 5) 日本消化器病学会編：NAFLD/NASH診療ガイドライン2014. 南江堂.
- 6) 小木曾智美, 他：非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) における性差と年齢の関与—生活習慣病, 脂肪測定, アディポサイトカイン, 遺伝子多型を中心に— *肝臓* 55 : 199-205, 2014.
- 7) Hamaguchi M, et al : The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Intern Med* 143 : 722-728, 2005.
- 8) Romeo S, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet* 40 : 1461-1465, 2008.
- 9) Musso G, et al : PNPLA3 rs738409 and TM6SF2 rs58542926 gene variants affect renal disease and function in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 62 : 658-659, 2015.
- 10) Kimura T, et al : Association of weight gain since age 20 with non-alcoholic fatty liver disease in normal weight individuals. *J Gastroenterol Hepatol* 30 : 909-917, 2015.
- 11) Misu H, et al : A liver-derived secretory protein, selenoprotein P, causes insulin resistance. *Cell Metab* 12 : 483-495, 2010.
- 12) Yoshimoto S, et al : Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 499 : 97-101, 2013.
- 13) Tilg H, Moschen AR : Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease : the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 52 : 1836-1846, 2010.
- 14) Loos RJ, Yeo GS : The bigger picture of FTO : the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 10 : 51-61, 2014.
- 15) Fani L, et al : The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment : a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond)* 38 : 163-169, 2014.
- 16) Loomba R, Cortez-Pinto H : Exercise and improvement of NAFLD : Practical recommendations. *J Hepatol* 63 : 10-12, 2015.
- 17) Promrat K, et al : Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 51 : 121-129, 2010.
- 18) Amarapurkar DN, et al : How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol* 22 : 788-793, 2007.
- 19) Fan JG, et al : What are the risk factors and settings for non-alcoholic fatty liver disease in Asia-Pacific? *J Gastroenterol Hepatol* 22 : 794-800, 2007.
- 20) Park H, et al : Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 46 : 101-107, 2011.
- 21) Williams CD, et al : Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy : a prospective study. *Gastroenterology* 140 : 124-131, 2011.
- 22) López-Suárez A, et al : Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and non-hypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 23 : 1011-1017, 2011.