

厚生労働科学研究補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)
分担研究報告書

「大阪府 H 市特定健診データを用いた一般集団における脂肪肝指標: Fatty
Liver Index と糖尿病発症との関連」

研究分担者 岡村智教 慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学教室 教授

研究協力者 平田あや 慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学教室

研究協力者 杉山大典 慶應義塾大学 医学部衛生学公衆衛生学教室 専任講師

研究要旨

高齢者の医療の確保に関する法律に基づいて実施が定められている特定健康診査(特定健診)は、内臓脂肪の蓄積等に起因した生活習慣病(高血圧症、脂質異常症、糖尿病その他)の発症および進行の予防に重点を置いて実施されている。特定健診の測定項目には肝機能検査が含まれているが、その法律上における測定意義は明確でなく、今後明らかにする必要がある。そこで我々は、肝機能の検査項目を用いて算出される脂肪肝の指標 Fatty liver index (FLI)の特定健診における有効性について検証した。脂肪肝は一般集団の健診において比較的高い頻度で発見される慢性肝疾患の一つである。また脂肪肝はインスリン抵抗性を介して糖尿病発症と関連することが知られており、脂肪肝の存在や重症度の評価は重要と考える。本研究では、大阪府H市の特定健診データを用いて、FLI が将来の糖尿病発症に対する有用な予測マーカーであるかを検討した。

2008 年度に H 市が実施した特定健診の受診者 8332 名のうち、選択基準を満たす 4,439 名(男性 1498 名、女性 2941 名)の 5 年間の追跡データを使用した。FLI は body mass index (BMI)、腹囲、中性脂肪、 γ -GT から算出された。対象者を FLI の三分位群(低・中・高 FLI 群)と各群における耐糖能異常の有無によって 6 群に分類し、コックス比例ハザードモデルを用いて耐糖能異常を有さない低 FLI 群を参照群とした糖尿病発症に対する各群の多変量調整ハザード比を算出した。調整変数には年齢、収縮期血圧、LDL-C、HDL-C、現在飲酒の有無、現在喫煙の有無を使用した。

対象者の平均観察期間は 3.0 年で、同期間中に 496 名(男性 176 名、女性 320 名)の糖尿病発症を認めた。耐糖能異常なし・低 FLI 群と比較し、耐糖能異常なし・高 FLI 群ではハザード比が有意に高かった。耐糖能異常ありの集団では耐糖能異常なし・低 FLI 群と比較し、すべての FLI 群でハザード比が有意に高かった。

本研究の結果、一般集団では性別や耐糖能異常の有無に関わらず、脂肪肝の指標である FLI が 5 年後までの糖尿病発症と関連した。これより、FLI がより早期の段階での糖尿病発症の予測マーカーである可能性が示唆され、今後特定健診においてその有用性が期待できると考えられた。

A.. 研究目的

平成 20 年度より、高齢者の医療の確保に関する法律に基づき、医療保険者に対して内臓脂肪の蓄積等に着眼した生活習慣病に関する特定健康

診査(特定健診)及び特定保健指導の実施が義務付けられた¹⁾。法律の施行令において、この法律で定義される生活習慣病は、高血圧症、脂質異常症、糖尿病その他の生活習慣病であって、内臓脂

肪の蓄積に起因するものとする記載されている²。

現在、特定健診の項目には、肝機能検査 (AST: aspartate aminotransferase、ALT: alanine aminotransferase、 γ -GT: γ -glutamyltranspeptidase) が含まれているが、これが法律の趣旨に合致しているかどうかについては明らかでなく、その意義についての検証が必要である。そこで我々は特定健診に含まれる肝機能検査の指標を用いて計算できる Fatty liver index (FLI) に着目し、その有用性について以下の通りに検証した。

脂肪肝は肝臓におけるメタボリックシンドロームの表現型とも言われ、健診では 20-30% の頻度で観察される³。なかでも非アルコール性脂肪肝 (NAFLD) は非アルコール性脂肪肝炎へ進展する可能性があり、肝がん発症のリスク要因として知られている。さらに脂肪肝はインスリン抵抗性を介した糖尿病発症のリスク要因であることが複数の研究より報告されている。脂肪肝診断の確定診断には肝臓の病理組織学的検査が必要とされるが、非常に侵襲的な検査であるため、一般的には腹部超音波検査などの画像検査で診断されることが多い。しかし、特定健診ではそれらの検査は行われていないため脂肪肝の評価はなされていない。一方で、近年研究を中心に脂肪肝の指標として用いられるようになった FLI は、中性脂肪、 γ -GT、腹囲、Body mass index: BMI を用いて算出され、これらはすべて特定健診の測定項目に含まれている。

本研究では、大阪府 H 市 (人口 11 万人、国保特定健診受診者数約 1 万人) の特定健診データに基づいて、脂肪肝の指標である FLI が将来の糖尿病発症に対する有用な予測マーカーであるかを検討した。

B. 研究方法

本研究は H 市と慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学教室の共同事業の一環として行われ、特定健診第 I 期の事業評価も目的としている。慶應義塾大学は H 市からの解析依頼に基づいて統計解析を担当した。個人情報にかかわるすべての作

業は H 市役所内で行い、H 市からは個人情報を含まないデータのみが慶應義塾大学に提供された。本研究については慶應義塾大学医学部の倫理委員会の審査を受けてその承認を得ている (承認番号 20130409)。

本研究で使用したのは 2008 年度に H 市が実施した特定健診受診者 8332 名 (男性 3332 名、女性 4993 名、年齢 40-74 歳) における 5 年間の追跡データである。本研究では 2008 年のベースライン時点で既に糖尿病の既往がある者、食後採血者、使用する変数に欠損値のある者、追跡不能となった者を除外した。

ベースライン時点での検査項目として年齢、性別、腹囲、BMI: 体重 \div 身長²、空腹時血糖、HbA1c、中性脂肪、AST、ALT、HDL コレステロール、LDL コレステロール、収縮期血圧、飲酒習慣、喫煙習慣を使用した。さらに以下の式を用いて FLI を算出した。

$$FLI = \frac{(e^{0.093 \cdot \ln \text{中性脂肪} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \ln \gamma\text{-GT} + 0.053 \cdot \ln \text{腹囲} - 15.745}) \times 100}{(1 + (e^{0.093 \cdot \ln \text{中性脂肪} + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \ln \gamma\text{-GT} + 0.053 \cdot \ln \text{腹囲} - 15.745}))}$$

耐糖能異常を空腹時血糖 ≥ 100 mg/dL と定義した。またアウトカムを 2013 年度特定健診までの糖尿病の発症とし、糖尿病の定義を空腹時血糖 ≥ 126 mg/dL あるいは HbA1c ≥ 200 mg/dL、随時血糖 ≥ 200 mg/dL、糖尿病治療薬の服用とした。

次に対象者を FLI の三分位群 (低・中・高 FLI 群) と各群における耐糖能異常の有無によって 6 群に分類した。コックス比例ハザードモデルを用いて耐糖能異常を有さない低 FLI 群を参照群とした、糖尿病発症に対する各群の多変量調整ハザード比を算出した。調整変数は年齢、収縮期血圧、LDL-C、HDL-C、現在飲酒の有無、現在喫煙の有無を使用した。解析は男女別に行い、有意水準は $p < 0.05$ とした。

C. 研究結果

本研究の解析対象者は 4,439 名 (男性 1498 名、女性 2941 名) で、平均年齢は 65.0 ± 6.9 歳 (男性 65.1 ± 7.6 歳、女性 65.0 ± 6.6 歳) であった。ベースライン時点における各群の対象者特性を表 1 に示す。腹囲、BMI、中性脂肪、 γ -GT

表1. ベースライン時点における耐糖能異常の有無別・FLI三分位群の対象者特性

	耐糖能異常なし			耐糖能異常あり		
	低 FLI	中 FLI	高 FLI	低 FLI	中 FLI	高 FLI
男性 (n=1,498)						
人数 (名)	407	364	325	93	135	174
年齢 (歳)	65.2±7.4	65.4±7.4	63.3±8.8	66.7±6.2	66.7±6.3	65.6±6.9
腹囲 (cm)	77.7±5.4	84.7±4.9	89.8±6.8	77.2±5.5	84.5±5.0	90.9±7.3
BMI (kg/m ²)	21.2±1.8	23.4±1.8	25.4±2.7	21.1±1.8	23.5±2.0	25.9±3.1
空腹時血糖 (mg/dL)	88.4 ± 6.7	90.3 ± 5.9	90.6 ± 5.5	106.0 ± 5.6	106.5 ± 5.9	107.2 ± 6.7
HbA1c (%)	5.7±0.3	5.7±0.3	5.7±0.3	5.9±0.3	5.9±0.3	5.9±0.3
中性脂肪 (mg/dL) §	75 (60-94)	108 (82-142)	152 (114-221)	79 (61-98)	106 (80-133)	165 (118-233)
LDL-C (mg/dL)	118.6 ± 28.1	126.1 ± 31.4	123.7 ± 33.2	114.7 ± 27.0	122.4 ± 28.4	125.1 ± 38.4
HDL-C (mg/dL)	62.5 ± 14.8	57.2 ± 13.5	52.8 ± 12.8	65.4 ± 17.4	59.0 ± 13.8	54.2 ± 14.4
AST (U/l) §	22.0 (19.0-26.0)	23.0 (20.0-28.0)	25.0 (21.0-31.0)	22.0 (18.0-28.0)	24.0 (20.0-28.0)	28.0 (23.0-35.0)
ALT (U/l) §	16.0 (13.0-21.0)	19.0 (15.0-25.0)	25.0 (19.0-35.0)	17.0 (13.0-20.0)	21.0 (16.0-27.0)	28.0 (21.0-37.0)
γ-GT (U/l) §	22.0 (17.0-29.0)	31.0 (23.0-47.0)	56.0 (37.0-99.0)	22.0 (17.0-28.0)	35.0 (25.0-53.0)	70.0 (43.0-111.0)
FLI §	10.1 (6.5-13.5)	26.5 (21.7-32.7)	54.1 (45.5-67.4)	10.5 (6.9-12.4)	28.0 (23.6-34.4)	59.2 (48.2-75.9)
収縮期血圧 (mmHg)	126.6±16.8	131.6±17.2	135.0±17.3	131.5±18.0	136.3±15.3	138.9±19.2
現在喫煙 名 (%)	107 (26.3%)	89 (24.5%)	92 (28.3%)	23 (23.7%)	23 (17.0%)	41 (23.6%)
現在飲酒 名 (%)	257 (63.1%)	253 (69.5%)	239 (73.5%)	68 (73.1%)	105 (77.9%)	141 (81.0%)
女性 (n=2,941)						
人数 (名)	894	860	785	87	120	195
年齢 (歳)	63.5±7.7	65.3±6.2	65.8±5.9	65.7±6.2	66.2±5.3	65.8±5.5
腹囲 (cm)	73.0±5.9	81.5±5.3	89.2±6.9	72.0±6.2	81.0±5.4	89.7±7.5
BMI (kg/m ²)	19.9±1.8	22.2±1.7	25.0±2.8	19.9±2.2	22.4±1.8	25.6±3.1
空腹時血糖 (mg/dL)	86.7 ± 6.6	88.0 ± 6.1	89.3 ± 5.8	105.2 ± 5.3	105.4 ± 4.8	105.7 ± 5.7
HbA1c (%)	5.7±0.3	5.7±0.3	5.8±0.3	6.0±0.3	6.0±0.3	6.0±0.3
中性脂肪 (mg/dL) §	70 (57-88)	93 (74-120)	125 (99-161)	71 (57-94)	93 (74-117)	137 (101-184)
LDL-C (mg/dL)	128.0 ± 28.2	134.6 ± 29.5	137.3 ± 32.6	131.7 ± 31.7	138.0 ± 30.5	142.1 ± 31.7
HDL-C (mg/dL)	73.9 ± 16.3	67.1 ± 15.1	61.3 ± 13.9	72.9 ± 17.1	66.1 ± 14.9	59.3 ± 14.5
AST (U/l) §	22.0 (19.0-25.0)	22.0 (19.0-25.0)	23.0 (20.0-28.0)	22.0 (19.0-26.0)	21.5 (19.0-25.0)	23.0 (20.0-28.0)
ALT (U/l) §	15.0 (12.0-19.0)	16.0 (13.0-20.0)	20.0 (15.0-26.0)	15.0 (13.0-19.0)	18.0 (15.5-21.0)	22.0 (16.0-30.0)
γ-GT (U/l) §	15.0 (13.0-20.0)	18.0 (15.0-24.0)	25.0 (18.0-39.0)	16.0 (13.0-23.0)	20.0 (16.0-27.5)	29.0 (21.0-44.0)
FLI §	5.0 (3.2-6.7)	13.6 (10.6-16.7)	32.7 (25.6-46.5)	5.0 (3.2-6.7)	14.3 (11.5-17.7)	38.4 (28.3-57.3)
収縮期血圧 (mmHg)	123.3±17.0	128.2±16.7	131.8±16.6	130.7±16.0	137.2±19.2	135.8±18.8
現在喫煙 名 (%)	58 (6.5%)	47 (5.5%)	44 (5.6%)	3 (3.5%)	5 (4.2%)	10 (5.1%)
現在飲酒 名 (%)	266 (29.8%)	255 (29.7%)	227 (28.9%)	22 (25.3%)	39 (32.5%)	85 (43.6%)

FLI, fatty liver index
 平均値±標準偏差
 § 中央値 (四分位範囲)

は、性別や耐糖能異常の有無に関わらず FLI が高い群ほど高い値を示した。喫煙者の頻度は耐糖能異常を有する群で、有さない群よりも高い傾向が認められた。

対象者の平均観察期間は 3.0 年で、同期間中に 496 名 (男性 176 名、女性 320 名) の糖尿病発症を認めた。糖尿病発症に対する各群のハザード比を表 2 に示す。耐糖能異常なし・低 FLI 群と比較し、耐糖能異常なし・高 FLI 群ではハザード比が有意に高かった {男性 [hazard ratio: HR=1.90 (95% Confidence interval (CI): 1.08-3.36)]、女性 [HR=1.72 (95% CI: 1.18-2.51)]}。また耐糖能異常ありの集団では耐糖能異常なし・低 FLI 群と比較し、すべての FLI 群でハザード比が有意に高かった {男性:耐糖能異常あり・低 FLI 群 [HR=3.91 (95% CI: 2.10-7.27)]、耐糖能異常あり・中 FLI 群 [HR=5.72 (95% CI: 3.29-9.97)]、耐糖能異常あり・高 FLI 群 [HR=6.77 (95% CI:

4.00-11.46)]、女性:耐糖能異常あり・低 FLI 群 [HR=4.24 (95% CI: 2.45-7.32)]、耐糖能異常あり・中 FLI 群 [HR=6.15 (95% CI: 3.95-9.56)]、耐糖能異常あり・高 FLI 群 [HR=6.10 (95% CI: 4.05-9.07)]}。

D. 考察

大阪府H市における特定健診のデータを用いて脂肪肝の指標である FLI と 5 年後までの糖尿病発症との関連を検討した結果、耐糖能異常を有さない場合でも FLI が第 3 三分位数以上の集団では FLI 第 1 三分位数未満の集団に比較し、糖尿病発症リスクが有意に高いことが示された。また耐糖能異常を有する集団では、すべての群で有意な糖尿病発症リスクの上昇が観察された。これらの結果は男女ともほぼ同様の傾向であった。本研究の結果より、特定健診において FLI は循環器病のリスク要因である糖尿病をより早期の段階から予測で

きる、有用性の高いマーカーである可能性が示唆された。

特定健診のデータを用いた本研究において、脂肪肝の指標である FLI は性別や耐糖能異常の有

表2. 耐糖能異常の有無別・FLI三分位群における糖尿病発症に対するハザード比

	耐糖能異常なし			耐糖能異常あり		
	低 FLI	中 FLI	高 FLI	低 FLI	中 FLI	高 FLI
男性						
人数(名)	407	364	326	93	135	174
観察期間(人年)	1,256	1,134	968	268	371	477
発症率(対1000人年)	18.3	22.9	30.0	67.2	86.2	100.5
モデル 1	1.0	1.22(0.70-2.15)	1.74(1.00-3.00)	3.49(1.88-6.48)	4.75(2.78-8.14)	5.85(3.56-9.64)
モデル 2	1.0	1.28(0.73-2.27)	1.90(1.08-3.36)	3.91(2.10-7.27)	5.72(3.29-9.97)	6.77(4.00-11.46)
女性						
人数(名)	894	860	785	87	120	195
観察期間(人年)	2,834	2,700	2,424	247	334	540
発症率(対1000人年)	16.6	25.6	33.8	72.8	113.9	122.2
モデル 1	1.0	1.50(1.03-2.17)	1.89(1.32-2.71)	4.34(2.51-7.47)	6.72(4.38-10.33)	7.01(4.82-10.20)
モデル 2	1.0	1.42(0.98-2.07)	1.72(1.18-2.51)	4.24(2.45-7.32)	6.15(3.95-9.56)	6.10(4.05-9.17)

FLI, fatty liver index

調整変数)モデル1: 年齢、モデル2: 年齢、収縮期血圧、LDL-C、HDL-C、現在飲酒の有無、現在喫煙の有無

これまでも超音波検査や FLI で診断された脂肪肝と糖尿病発症との関連を検討した報告はあるが、耐糖能異常を有さない正常耐糖能の集団におけるそれらの有意な関連を示した報告はない⁴。

Baeらは、耐糖能異常を有さない集団において、超音波検査により診断された脂肪肝は糖尿病発症と関連しなかったと報告した⁵。しかし統計的に有意ではないものの、同集団における脂肪肝の糖尿病発症に対する点推定値としてのハザード比は1より大きく示されている。さらに先の研究では我々の研究と比較し、観察期間はほぼ同等であるが、全体での糖尿病発症率(対人年)が低く、十分な検出力で検定された結果とは言えない。

本研究では脂肪肝の指標である FLI が、耐糖能異常を有さない、より早期の段階における糖尿病発症の予測マーカーになる可能性が示唆された。脂肪肝はインスリン抵抗性と独立した糖尿病発症の予測因子とも言われており、その存在や重症度を評価することは重要と考える⁶。現状の特定健診では脂肪肝の評価はなされていないが、既に測定されている検査項目から算出することのできる FLI を参考値として保健指導等に活用できれば、循環器病予防のより早期の介入につながる可能性があると考えられる。

E. 結論

無に関わらず、糖尿病の発症と関連することが示され、今後特定健診においてその有用性が期待できると考えられた。

<参考文献>

- 1) 高齢者の医療の確保に関する法律(昭和57年法律第80号)
- 2) 高齢者の医療の確保に関する法律施行令(平成19年政令第318号)
- 3) Kojima S, Watanabe N, Numata M, Ogawa T, Matsuzaki S. Increase in the prevalence of fatty liver in Japan over the past 12 years: analysis of clinical background. *J Gastroenterol* 2003; 38: 954-61.
- 4) Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. *Diabet Med* 2008; 25: 476-81.
- 5) Bae JC, Rhee EJ, Lee WY et al. Combined effect of nonalcoholic fatty liver disease and impaired fasting glucose on the development of type 2 diabetes: a 4-year retrospective longitudinal study. *Diabetes Care* 2011; 34: 727-9.

6) Sung KC, KimSH. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1093–7.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hirata A, Sugiyama D, Kuwabara K, et al. Fatty liver index predicts incident diabetes in a Japanese general population with and without impaired fasting glucose. Hepatol Res. 2018 Jan 17. doi: 10.1111/hepr.13065. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Hirata A, et al. Fatty liver index predicts the development of diabetes among the Japanese general population with and without impaired fasting glucose. The 53rd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes 2017; poster presentation

2) Hirata A, et al. Fatty liver index is a predictor for future incidence of hypertension in a Japanese general population. The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology. 2017; poster presentation

3) 平田 あや、他。地域住民における耐糖能異常の有無による飲酒習慣の糖尿病発症リスクに関する検討・第 52 回アルコール・アディクション医学会総会・2017 年;一般演題

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

特になし。