

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

「Fatty liver index の脂肪肝診断能に関する評価」

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 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 大学院博士課程)

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）及び特定保健指導は、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) の脂肪肝診断能について検証した。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。さらに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、その管理の必要性が議論されている。過去の研究では、FLI の脂肪肝診断能について検討されてきたものの、飲酒がその診断能にどのように影響するかを検討した報告はない。そこで本研究では日本人集団を対象に、非現在飲酒者、現在飲酒者における FLI の脂肪肝診断能をそれぞれ検討した。

43 名の工場勤務者を対象に検討を行った。FLI は BMI、腹囲、中性脂肪、 γ -GT から成る式より算出された。現在飲酒の有無により対象者を分類し、各群において超音波検査で診断された脂肪肝の有無に対する FLI の診断能を receiver operating characteristic (ROC) 解析にて検討した。さらに FLI と脂肪肝の定量的指標である CAP との相関係数を算出し、FLI の定量的な診断能を評価した。加えて、対象者を飲酒量により非現在飲酒者・少量飲酒者群、中等量・大量飲酒者群に分類し、各群において上記と同様の解析を行った。

非現在飲酒者群における FLI の脂肪肝診断に対する ROC 曲線下面積は 0.896 [95% confidence interval (CI): 0.717-1.000]、現在飲酒者群では 0.913 (95%CI: 0.799-1.000) と高い診断能を示した。FLI と CAP の相関係数は非現在飲酒者群： $r=0.77$, $p<0.001$ 、現在飲酒者群： $r=0.78$, $p<0.001$ と中程度の相関を認めた。非飲酒者・少量飲酒者群の ROC 曲線下面積は 0.907 (95%CI: 0.787-1.000)、中等量・大量飲酒者群では 0.950 (95%CI: 0.835-1.000) で、FLI と CAP の相関係数はそれぞれ $r=0.82$, $p<0.001$ 、 $r=0.67$, $p=0.01$ であった。

本研究の結果、FLI の定性的な脂肪肝診断能は、飲酒の有無に関わらず良好であることが示唆された。しかし、中等量以上の飲酒者では脂肪肝の定量的評価に関する診断能の低下傾向が示され、それらの集団では FLI 値を慎重に評価する必要があることが示唆された。

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

表 1. 飲酒習慣別 対象者特性

	全体	非現在飲酒者	現在飲酒者			p-values [‡]
			全現在飲酒者	少量飲酒者	中等量-大量飲酒者	
対象者数, n	43	18	25	12	13	
男性, n (%)	27 (62.8%)	14 (77.8%)	13 (48.0%)	4 (33.3%)	9 (69.2%)	0.89
年齢 (歳)	50.6 ± 7.4	50.4 ± 7.2	50.8 ± 7.7	46.5 ± 6.7	54.7 ± 6.5	0.44
飲酒量, n (%)						
<20 g/day	30 (69.8%)	-	12 (48.0%)	-	-	-
≥20 to <40 g/day	6 (14.0%)	-	6 (24.0%)	-	-	-
≥40 g/day	7 (16.2%)	-	7 (28.0%)	-	-	-
現在喫煙, n (%)	16 (37.2%)	9 (50.0%)	7 (28.0%)	0 (0%)	7 (53.9%)	0.14
BMI [†] (kg/m ²)	23.8 ± 3.5	23.3 ± 3.6	24.2 ± 3.5	24.7 ± 3.4	23.7 ± 3.6	0.44
腹囲 [†] (cm)	83.9 ± 10.0	81.3 ± 11.6	85.8 ± 8.3	86.1 ± 9.5	85.6 ± 7.3	0.14
肥満, n (%)	15 (34.9%)	7 (38.9%)	8 (32.0%)	5 (41.7%)	3 (23.1%)	0.64
Mets, n (%)	8 (18.6%)	4 (22.2%)	4 (16.0%)	1 (8.3%)	3 (23.1%)	0.61
高血圧, n (%)	14 (32.6%)	4 (22.2%)	10 (40.0%)	7 (58.3%)	3 (23.1%)	0.22
収縮期血圧 (mmHg)	99.6 ± 42.4	92.1 ± 40.2	105.0 ± 44.0	113.0 ± 45.3	97.5 ± 43.1	0.33
拡張期血圧 (mmHg)	62.6 ± 27.5	57.0 ± 25.8	66.5 ± 28.6	72.7 ± 29.9	60.9 ± 27.2	0.27
脂質異常症, n (%)	12 (27.9%)	6 (33.3%)	6 (24.0%)	2 (16.7%)	4 (30.8%)	0.50
中性脂肪 [†] (mg/dL)	99 [69-152]	81 [68-180]	100 [72-141]	89 [69-119]	100 [77-148]	0.87
LDL-C (mg/dL)	122.6 ± 25.7	117.3 ± 24.4	126.4 ± 26.4	131.3 ± 28.5	122.0 ± 24.6	0.52
HDL-C (mg/dL)	64.3 ± 19.2	62.0 ± 18.3	65.9 ± 20.1	64.3 ± 14.9	67.4 ± 24.4	0.26
糖尿病, n (%)	2 (4.6%)	0 (0.0%)	2 (8.0%)	0 (0%)	2 (15.4%)	0.22
耐糖能異常, n (%)	4 (9.3%)	0 (0.0%)	4 (16.0%)	2 (16.7%)	2 (15.4%)	0.08
空腹時血糖 (mg/dL)	98.8 ± 13.7	95.7 ± 7.6	101.0 ± 16.6	99.8 ± 11.2	102.1 ± 20.8	0.21
HbA1c (%)	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.3	5.4 ± 0.4	5.4 ± 0.3	5.5 ± 0.5	0.92
AST (U/l)	21 [19-26]	22 [19-26]	21 [19-26]	22 [20-31]	21 [19-26]	0.54
ALT (U/l)	19 [15-30]	18 [12-29]	19 [15-39]	22 [16-56]	19 [15-24]	0.39
γ-GT [†] (U/l)	28 [19-61]	21 [14-33]	35 [27-68]	28 [18-45]	47 [33-79]	0.02
Fatty liver index	21.1 [6.5-58.7]	9.6 [4.9-58.1]	27.1 [13.2-58.7]	27.0 [7.8-58.3]	27.1 [16.3-62.8]	0.25
脂肪肝, n (%)	17 (39.5%)	7 (39.9%)	10 (40.0%)	5 (41.7%)	5 (38.5%)	0.94
CAP (dB/m)						
Median	232 [209-283]	230 [209-293]	232 [211-261]	257 [204-293]	229 [211-247]	0.91
IQR	28 [24-41]	28 [24-39]	28 [24-41]	29 [25-35]	27 [19-44]	0.89

Mets, metabolic syndrome; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; AST, aspartateaminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GT, γ-glutamyl transpeptidase; CAP, controlled attenuation parameter; IQR, interquartile range

連続変数は平均±標準偏差あるいは中央値[四分位範囲]で示した

†FLI算出式に含まれる変数

‡全現在飲酒群と非現在飲酒群の差に対するp値

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の検査項目を用いて計算できる Fatty liver index (FLI) に着目し、その診断能について検証した。

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。脂肪肝診断のゴールドスタンダードである肝生検は侵襲性の高い検査であるために、日常臨床や健診では超音波検査による診断がなされている。一方で近年、脂肪肝の指標として FLI が複数の研究で用いられている。我々は既に、FLI が特定健診において糖尿病の早期の予測マーカーとして有用であることを報告した³。過去の研究において FLI の脂肪肝診断能を検討した報告はなされているが、飲酒の有無によりその診断能がどのように影響されるかに関する報告はない。そこで本研究では、日本人集団を対象に非現在飲酒者、現在飲酒者における FLI の脂肪肝診断能を検討した。

B. 研究方法

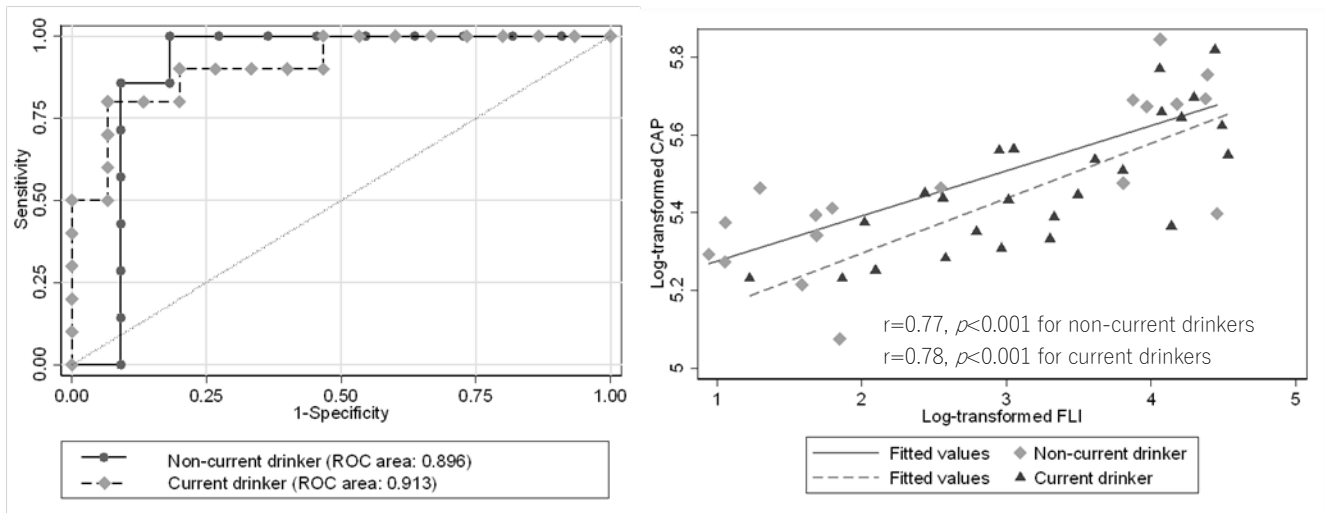


図1. 非現在飲酒者群、現在飲酒者群におけるFLIの脂肪肝診断に対するROC曲線およびFLIとCAPの散布図

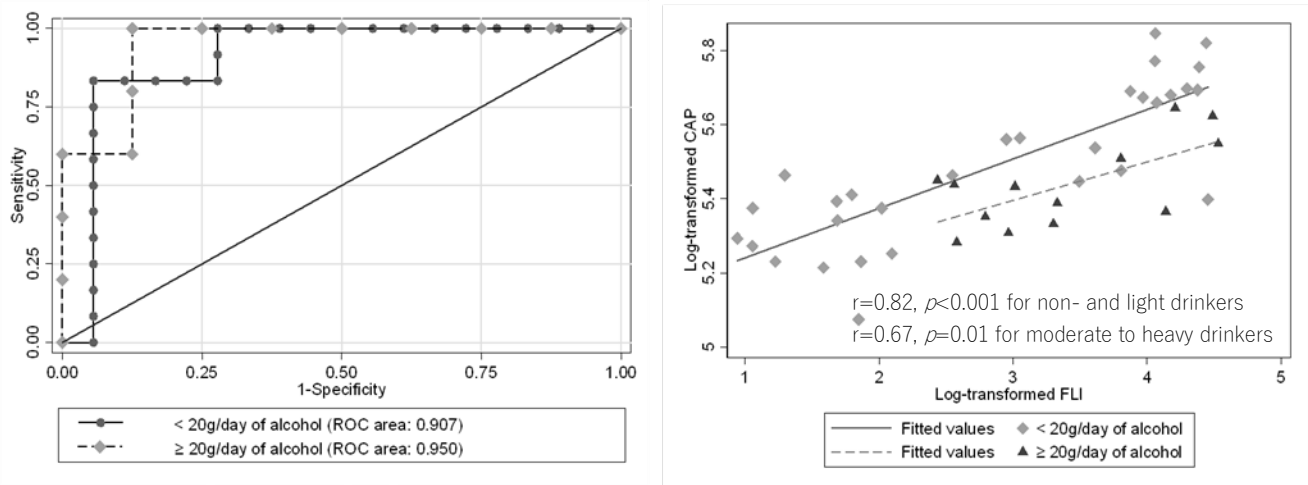


図2. 非現在飲酒者・少量飲酒者群、中等量・大量飲酒者群におけるFLIの脂肪肝診断に対するROC曲線およびFLIとCAPの散布図

本研究は、C市に所在する冷凍食品工場勤務者のうち、研究の同意を得た54名(男性33名、女性21名)を対象とした。これらの中から、空腹時採血でない者(食後10時間以内の採血)および使用する変数に欠損値のある者を除外した43名(男性27名、女性16名)を解析対象者とした。

2016年11月の会社健診で測定された項目のうち、性別、年齢、空腹時血糖、HbA1c、LDLコレステロール(LDL-C)、HDLコレステロール(HDL-C)、中性脂肪、AST、ALT、 γ -GT、BMI:体重÷身長²、腹囲、血圧、喫煙習慣、飲酒習慣を用いた。これらの項目を用いて各疾患を、肥満: BMI $\geq 25\text{kg/m}^2$ 、高血圧: 収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 、脂質異常症: LDL-C $\geq 140\text{mg/dL}$ 、あるいは HDL-C $< 40\text{mg/dL}$ 、中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ 、耐糖能異常: 空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ 、糖尿病: HbA1c $\geq 6.5\%$

あるいは空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、メタボリックシンドローム(Mets): 腹囲 男性 $\geq 85\text{cm}$ 、女性 $\geq 90\text{cm}$ および次の基準を2つ以上満たす者: 中性脂肪 $\geq 150\text{mg/dL}$ あるいは HDL-C $< 40\text{mg/dL}$ 、収縮期血圧 $\geq 130\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 85\text{mmHg}$ 、空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dL}$ と定義した。

次の式を用いて脂肪肝の指標であるFLIを算出した⁴。

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

脂肪肝の定性的な診断には腹部超音波所見を用いた。また脂肪肝の定量的指標として FibroScan 502® (Echosens, Paris, France)を用いて controlled attenuation parameter (CAP)を測定した。

対象者を現在飲酒の有無により 2 群に分類した。超音波検査で診断された脂肪肝に対する FLI の診断能を評価するために、非現在飲酒者群、現在飲酒者群の各群で ROC (Receiver Operating Characteristic)解析を行い、ROC 曲線下面積 (AUC: area under the curve)を算出した。また、FLI の脂肪肝に対する定量的な診断能を評価するために FLI と CAP の散布図を示し、これらの変数間におけるピアソンの相関係数を推定した。加えて、現在飲酒者を飲酒量 <20g/day: 少量飲酒者、飲酒量 ≥20g/day: 中等量・大量飲酒者と定義して対象者を非現在飲酒・少量飲酒者群、中等量・大量飲酒者群の 2 群に分類し、各群において上記と同様の解析を実施した。有意水準は $p < 0.05$ とした。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て実施された(承認番号 20160044)。研究の実施に際しては、対象者に研究内容に関する説明を行い、研究参加の同意を得た。研究データファイルは連結可能匿名化して保存され、連結表は個人情報管理者により保管された。

C. 研究結果

飲酒習慣別の対象者特性を表 1 に示す。非現在飲酒者は 18 名、現在飲酒者は 25 名、平均年齢はそれぞれ 50.4 ± 7.2 歳、 50.8 ± 7.7 歳であった。脂肪肝の頻度は非飲酒者群 39.9%、現在飲酒者群 40.0%で、FLI 中央値は非現在飲酒者群 9.6、現在飲酒者群 27.1 であった。非現在飲酒者群、現在飲酒者群における FLI の脂肪肝診断に対する ROC 曲線および FLI と CAP の散布図を図 1 に示す。非飲酒群における FLI の ROC 曲線下面積は 0.896 [95% confidence interval (CI): 0.717-1.000]、現在飲酒者群では 0.913 (95%CI: 0.799-1.000)であった。また FLI と CAP の相関係数は非飲酒者群 : $r=0.77$, $p < 0.001$ 、現在飲酒者群 : $r=0.78$, $p < 0.001$ であった。非現在飲酒・少量飲酒者群、中等量・大量飲酒者群における FLI の脂肪肝診断に対する ROC 曲線および FLI と

CAP の散布図を図 2 に示す。非現在飲酒・少量飲酒者群の ROC 曲線下面積は 0.907 (95%CI: 0.787-1.000)、中等量・大量飲酒者群では 0.950 (95%CI: 0.835-1.000)であった。また FLI と CAP の相関係数はそれぞれ $r=0.82$, $p < 0.001$ 、 $r=0.67$, $p=0.01$ と中等量・大量飲酒者群における相関係数は非現在飲酒・少量飲酒者群に比較してやや低かった。

D. 考察

飲酒習慣および飲酒量による FLI の脂肪肝診断能を検討した結果、飲酒の有無や飲酒量に関わらず FLI の定性的な脂肪肝診断能は高かった。一方で、中等量以上の飲酒は FLI の定量的な脂肪肝診断能を低下させる可能性が示唆された。

本研究の中等量・大量飲酒者群では非現在飲酒・少量飲酒者群に比較して γ -GT 値が高かった。 γ -GT は飲酒量の増加とともに高値を示すことが知られているが、その一方で軽度～中等量の飲酒は脂肪肝の発症を抑制することが報告されている⁵。これらの知見および FLI の算出式に γ -GT が含まれていることから、中等量・大量飲酒者群における FLI と CAP の分布は非飲酒者・少量飲酒者群の分布と異なっていることが推測される。こういった背景により、本研究の中等量以上の飲酒者における FLI の定量的な診断能がやや低下したことが考えられる。

過去の研究において FLI の超音波検査に対する脂肪肝診断能が検証されており、ROC 曲線下面積は 0.80-0.90 と報告されている^{6,8}。これらの研究のうち、比較的低い診断能を示した研究では対象者の平均 BMI 値が高かった。肥満者では内臓脂肪や皮下脂肪が厚く、超音波診断能が低下することが知られている。そのため、それらの集団では超音波検査による脂肪肝診断能が低下し、結果的に FLI の脂肪肝診断能が低下することが考えられる。本研究の対象者における平均 BMI 値は正常範囲内であることから、超音波検査による脂肪肝診断の誤分類が生じることなく、FLI が比較的高い脂肪肝診断能を示したと考える。

E. 結論

FLI の脂肪肝診断能は、飲酒の有無に関わらず良好であることが示唆された。しかし、中等量以上の飲酒者では脂肪肝の定量的評価に関する診断能の低下傾向が示されたことから、それらの集団における FLI 値については慎重に評価する必要があることが示唆された。

<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) 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 Aug;48(9):708-716.
- 4) 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.
- 5) Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kojima T, et al. Modest alcohol consumption reduces the incidence of fatty liver in men: a population-based large-scale cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*, 30: 546-552, 2015.
- 6) Gunji T, Matsushashi N, Sato H, et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol*, 104: 2189-2195, 2009.
- 7) Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11: 1201-1204, 2013.
- 8) Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, et al. Development, external validation, and

comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol*, 109: 1404-14, 2014.

G. 研究発表

1. 論文発表

Hirata A, Sugiyama D, Kuwabara K, Okamura T. Evaluation of the fatty liver index as an indicator of hepatic steatosis as assessed by the controlled attenuation parameter. *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi* (in Press).

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

