

令和元年度厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

「健康診査・保健指導における健診項目等の必要性、妥当性の検証、及び地域における健診実施体制の検討のための研究（19FA1008）」2019年度分担研究報告書

1. 既存の特定健診項目を用いて算出できる脂肪肝指数（FLI: fatty liver index）および  
FIB4-index の健診における有用性に関する検討

研究代表者	岡村智教	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学
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
研究協力者	今井由希子	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学

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。そこで本研究では、肝機能検査項目を用いて算出される脂肪肝指数（FLI: fatty liver index）ならびに FIB4-index の特定健診における有用性を検証するため、これらの指標と糖尿病発症との関連をそれぞれ検討した。

2013 年度に羽曳野市が実施した特定健診受診者 8,704 名を対象に 5 年間の追跡研究を行った。このうち解析対象としたのは糖尿病の既往や使用する変数に欠損値のある者等を除外した 5,326 名（FLI）、5,543 名（FIB4-index）であった。FLI は BMI・腹囲・中性脂肪・ $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)、FIB4-index は血小板・Aspartate aminotransferase (AST)・Alanine transaminase (ALT)から成る式を用いて計算し、FLI、FIB4-index それぞれの男女別三分位数により対象者を分類した (T1, T2, T3)。次にコックス比例ハザードモデルを用いて糖尿病発症に対する各群の多変量調整ハザード比 (HR: hazard ratio) を FLI、FIB4-index についてそれぞれ求めた。

FLI に関しては、T1 を参照群として男性 T3: HR 1.92 (95%CI: 1.14-3.20)、女性 T3: HR 2.23 (95%CI: 1.34-3.71)となり、FLI の最も高い群で有意な糖尿病発症リスクの上昇を認めた。一方 FIB4-index は、男性では糖尿病発症との有意な関連を認めず、女性では T1 を参照群として T3: HR 0.59 (95%CI: 0.36-0.96) と逆に有意な糖尿病発症リスクの低下を認めた。

本研究において FLI は糖尿病発症の有意な予測因子であった。FLI は現状の法定項目内で算出できる指標であることから、特定健診における追加コストのかからない簡便な脂肪肝の指標としてその実用化と普及が期待される。一方、FIB4-index は、一般的には値が高いほど動脈硬化性疾患のリスクが高いと推定されているものの、本研究では動脈硬化の危険因子である糖尿病発症とは関連を示さなかった。

## A. 目的

特定健康診査（特定健診）及び特定保健指導は、高齢者の医療の確保に関する法律（第18条）に基づき、平成20年度より医療保険者に対してその実施が義務付けられている<sup>1</sup>。実施内容は、内臓脂肪の蓄積に起因した生活習慣病（高血圧症、脂質異常症、糖尿病その他の生活習慣病）に着目したものである<sup>2</sup>。現行の特定健診項目には、肝機能検査であるAST：aspartate aminotransferase、ALT：alanine aminotransferase、 $\gamma$ -GT： $\gamma$ -glutamyltranspeptidaseが含まれているが、これらの項目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、その意義に関する検証が必要である。

そこで本研究では肝機能検査項目を用いて計算できる脂肪肝指数（FLI：fatty liver index）ならびにFIB4-indexの特定健診における有用性を検証することを目的として、以下の背景に基づき検討を行った。

### 1. FLI

脂肪肝は糖尿病などの動脈硬化性疾患の危険因子と関連することから、その予防や早期発見・早期介入が重要と考えられている。脂肪肝の診断には一般に超音波検査が用いられるが、特定健診の法定項目には含まれておらず、国民全体が脂肪肝の評価を受ける機会を得られてはいない。そこで本研究では既存の法定項目のみで算出できる脂肪肝指数FLIに着目した。FLIは良好な脂肪肝診断能を示すことが既に複数の研究から報告されている。そこで本研究では特定健診受診者におけるFLIと糖尿病発症との関連を検討した。なお本研究は既に

我々が論文公表した研究と同様のテーマ、同一のフィールドであるが<sup>3</sup>、前回の研究が2008年度～2012年度の追跡調査に基づいていたのに対して、本研究ではデータベースを2013年～2017年度と5年間新しいものに更新し、より近年の集団における分析を実施した。

また追加解析として、脂肪肝は主にインスリン抵抗性を介して糖尿病と関連すると考えられていることから、FLIとインスリン抵抗性との関連について検討を行った。

### 2. FIB4-index

血小板や肝機能マーカーより算出されるFIB4-indexは肝線維化の程度を示す指標とされ、NASHの診断における臨床的有用性について複数の研究で検討されている<sup>4</sup>。さらに近年、FIB4-indexが動脈硬化性疾患やその危険因子と関連する可能性も議論されている。しかし、今のところFIB4-indexとそれらの関連に関する疫学的検討はほとんどなされていない。そこで本研究では、特定健診受診者におけるFIB4-indexと糖尿病発症との関連について検討を行った。

## B. 研究方法

### 1. FLI

2013年度に大阪府羽曳野市が実施した特定健診受診者8,704名を2017年まで追跡した。参加者全体のうち、2013年度のベースライン時点で糖尿病の既往がある者ならびに採血時間が食後10時間未満である者、解析に使用する変数に欠損のある者、追跡不能であった者を除外した5,326名を解析対象とした。

脂肪肝の指標として、中性脂肪および $\gamma$ -glutamyltransferase ( $\gamma$ -GT)、Body mass

index (BMI)、腹囲から算出される FLI (=  $[e^{0.953 \times \ln(\text{中性脂肪}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\gamma\text{-GT}) + 0.053 \times \text{腹囲} - 15.745}] / [1 + e^{0.953 \times \ln(\text{中性脂肪}) + 0.139 \times \text{BMI} + 0.718 \times \ln(\gamma\text{-GT}) + 0.053 \times \text{腹囲} - 15.745}] \times 100$ ) を用いた<sup>5</sup>。糖尿病の定義は、空腹時血糖 126mg/dL 以上あるいは随時血糖 200mg/dL 以上、HbA1c6.5%以上、血糖降下薬服用とした。男女別の FLI 値の三分位数により対象者を 3 群 (T1, T2, T3) に分類し、コックス比例ハザードモデルを用いて、糖尿病発症に対する FLI 各群の多変量調整ハザード比を男女別に算出した。さらに対数変換した FLI の 1SD ごとの糖尿病発症ハザード比を算出した。調整変数は、Model 1 では年齢、Model 2 では年齢、LDL-C、HDL-C、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣とした。有意水準は両側検定  $p < 0.05$  とした。

次に、神戸市在住の脳・心血管疾患や悪性新生物の既往がなく、高血圧や脂質異常症・糖尿病の治療を受けていない自覚的に健康なボランティア集団を対象に研究を行っている神戸研究の参加者を対象として、FLI と HOMA-IR との相関を検討した。解析対象としたのは 2010 年 7 月から 2011 年 12 月に実施されたベースライン調査参加者 1,117 名 (男性 341 名、女性 776 名) である。HOMA-IR は次の算出式：
$$\text{HOMA-IR} = (\text{空腹時インスリン} \times \text{空腹時血糖}) / 405$$
より算出した。HOMA-IR (インスリン抵抗性の指標)、と FLI、さらに動脈硬化に関連する複数のバイオマーカー (空腹時血糖、TG、LDL-C、HDL-C、高感度 CRP、高分子アディポネクチン) 間における Spearman の相関係数を算出した。

## 2. FIB4-index

2013 年度に羽曳野市が実施した特定健診受診者 8,704 名を 2017 年まで追跡した。参加者全体のうち、2013 年のベースライン時点で糖尿病の既往がある者ならびに解析に使用する変数に欠損のある者、追跡不能であった者を除外した 5,543 名を解析対象とした。

血小板、Aspartate aminotransferase (AST)、Alanine transaminase (ALT) から成る算出式 ( $\text{FIB4-index} = \text{年齢} \times \text{AST} / [\text{血小板} [10^9/\text{L}] \times \text{ALT}]$ ) を用いて FIB4-index を求め<sup>6</sup>、その男女別三分位数により対象者を 3 群に分類した (T1, T2, T3)。糖尿病の定義は、FLI の解析と同様に空腹時血糖 126mg/dL 以上あるいは随時血糖 200mg/dL 以上、HbA1c6.5%以上、血糖降下薬服用とした。コックス比例ハザードモデルを用いて FIB4-index 各群における多変量調整ハザード比を算出した。また対数変換した FIB4-index の 1SD ごとの糖尿病発症ハザード比を算出した。調整変数は Model 1 では年齢、Model 2 では年齢、BMI、LDL-C、中性脂肪、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣とした。有意水準は両側検定  $p < 0.05$  とした。

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 20180370)

## C. 研究結果

### 1. FLI

表1. ベースライン時点におけるFLI三分位群別の対象者特性

	男性			女性		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
人数	651	651	650	1,125	1,125	1,124
年齢(歳)	64.9±8.4	65.3±7.6	63.5±8.6	63.5±8.5	65.9±6.1	65.9±6.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.1±2.0	23.3±1.8	25.9±2.9	19.6±1.8	22.0±1.8	25.4±3.4
腹囲(cm)	77.7±5.6	84.7±5.1	91.4±7.2	72.1±5.8	80.8±5.5	89.6±7.7
空腹時血糖(mg/dL)	92.3±9.3	94.4±9.6	97.2±10.3	88.6±8.4	90.4±8.5	93.8±9.6
HbA1c(%)	5.4±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.6±0.3
中性脂肪(mg/dL)	74 [58-95]	106 [80-136]	154 [112-215]	67 [53-85]	91 [72-116]	126 [96-164]
LDL-C(mg/dL)	117.7±28.3	125.5±29.7	121.3±35.6	125.7±28.3	134.9±29.9	136.4±32.5
HDL-C(mg/dL)	64.3±15.2	57.9±13.7	53.8±13.9	75.7±15.0	67.9±14.2	60.7±13.8
AST(U/L)	22 [19-25]	23 [20-27]	26 [22-33]	22 [19-25]	22 [19-25]	22 [19-27]
ALT(U/L)	17 [14-21]	20 [16-25]	27 [20-36]	15 [12-18]	16 [13-20]	20 [15-26]
γ-GT(U/L)	22 [17-30]	32 [23-46]	57 [35-97]	16 [13-19]	19 [15-24]	27 [19-41]
Fatty liver index	9.9 [6.2-13.4]	25.6 [21.1-31.0]	56.5 [46.8-70.5]	4.3 [3.0-5.9]	12.2 [9.7-15.5]	34.0 [25.9-51.2]
収縮期血圧(mmHg)	125.2±15.7	128.4±15.6	132.8±15.2	121.3±16.6	126.7±15.7	129.2±15.5
拡張期血圧(mmHg)	74.1±10.7	76.9±11.2	79.5±11.1	70.9±10.7	73.5±10.2	75.1±10.3
現在飲酒あり, n(%)	406(64.4%)	455(69.9%)	490(75.4%)	349(31.0%)	315(28.0%)	334(29.7%)
現在喫煙あり, n(%)	151(23.2%)	148(22.7%)	152(23.4%)	65(5.8%)	54(4.8%)	76(6.8%)

連続変数は平均値±標準偏差あるいは中央値[四分位範囲]で示した

平均観察期間は 男性 3.0 年、女性 3.2 年であり、その間にそれぞれ 116 名、129 名が糖尿病を新規に発症した。ベースライン時点の対象者特性を表 1 に示す。平均年齢は男性全体で 64.6 歳、女性全体で 65.1 歳であった。男女ともに FLI の高い群ほど BMI や血糖、脂質、血圧、肝機能に関する数値が高い傾向が観察された。糖尿病発症に対する各群の多変量調整ハザード比を表 2 に示す。複数の交絡因子を調整した Model2 では、T1 を参照群として男性 T3: 1.92 (1.14-3.20)、女性 T3: 2.23 (1.34-3.71) と、有意なリスクの上昇を認めた。また FLI の 1SD 上昇に伴い糖尿病発症リスクが有意に上昇した [男性: 1.54 (1.21-1.95)、女性: 1.69 (1.36-2.09)]。

FLI と HOMA-IR を含む動脈硬化のバイオマーカーとの相関係数を表 3 に示す。

FLI は HOMA-IR と中程度の正の相関を示し ( $r = 0.56, p < 0.001$ )、他のマーカーと比較して HOMA-IR に対して最も良好な相関関係を示した。

## 2. FIB4-index

平均観察期間 男性 3.0 年、女性 3.1 年であり、その間にそれぞれ 119 名、136 名が糖尿病を新規に発症した。ベースライン時点における対象者特性を表 4 に示す。平均年齢は男性全体で 64.4 歳、女性全体で 65.1 歳であった。FIB4-index の高い群ほど中性脂肪や LDL コレステロール値、血小板数が低い傾向が観察された。糖尿病発症に対する各群の多変量調整ハザード比を表 5 に示す。男性では FIB4-index と糖尿病発症において統計的に有意な関連を認めなかった。一方、女性では T1 を参照群として T3:

表2. FLIの糖尿病発症に対する多変量調整ハザード比

	男性				女性			
	T1	T2	T3	FLI <sup>†</sup> per 1SD	T1	T2	T3	FLI <sup>†</sup> per 1SD
人数	651	651	650	-	1,125	1,125	1,124	-
人年	1,931	2,011	1,966	-	3,625	3,564	3,452	-
発症数	25	36	55	-	24	37	68	-
Model1	Ref.	1.34 (0.80-2.23)	2.21 (1.37-3.55)	1.60 (1.29-1.99)	Ref.	1.45 (0.86-2.43)	2.75 (1.72-4.39)	1.79 (1.48-2.18)
Model2	Ref.	1.25 (0.74-2.12)	1.92 (1.14-3.20)	1.54 (1.21-1.95)	Ref.	1.29 (0.76-2.19)	2.23 (1.34-3.71)	1.69 (1.36-2.09)

<sup>†</sup>対数変換

Model1: 年齢で調整

Model2: 年齢、LDL-C、HDL-C、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

0.59 (0.36-0.96) と有意なリスクの減少を認めた。また FIB4-index の 1SD 上昇に伴い糖尿病発症リスクが有意に減少することが示された [0.77: (0.62-0.95)]。

表3. HOMA-IRと動脈硬化関連マーカー間におけるSpearmanの相関係数

	HOMA-IR
FLI	0.56
空腹時血糖	0.47
TG	0.44
LDL-C	0.14
γ-GT	0.24
高分子量アディポネクチン	-0.35
高感度CRP	0.27

いずれもp<0.001

#### D. 考察

##### 1. FLI

特定健診受診者を対象とした本研究において、男女ともに FLI が高値を示す集団では糖尿病発症リスクが有意に高かった。これは既に我々が報告した結果とほぼ一致しており<sup>3</sup>、近年の集団においても同様の傾向があることが示唆された。また FLI は他の動脈硬化の関連マーカーと比較して HOMA-IR と最も高い相関関係を示した。

超音波検査で発見された脂肪肝に対する

FLI の診断能を検討したところ、ROC 曲線下面積(AUC: area under the curve)は 0.80-0.90 と、FLI が良好な脂肪肝診断能を示すことが海外の研究を中心に報告されている<sup>7-9</sup>。われわれが本邦の勤務者を対象に検討した研究では、現在飲酒者ならびに非飲酒者でそれぞれ AUC = 0.89, AUC = 0.91 といずれの集団においても高い脂肪肝診断能を示した<sup>10</sup>。また FLI はその値が大きいほど脂肪肝の進展度が高く、進展度に関して良好な診断能を示すことも過去の研究から報告されている<sup>11</sup>。これらの知見は、FLI が画像検査を用いることなく正確に脂肪肝を診断できる簡便かつ有用なマーカーであることを示している。

また本研究ではインスリン抵抗性の指標である HOMA-IR と FLI が良好な相関関係を示した。過去の研究でも FLI とインスリン値が  $r = 0.62$  ( $p < 0.001$ ) と中程度の相関を示したことが報告されている<sup>12</sup>。脂肪肝と糖尿病発症には主にインスリン抵抗性を介した関連があると考えられており、本研究の知見はそれを裏付けるものとなった。さらにインスリン抵抗性は糖尿病だけでなく高血圧や脂質異常症の病態を引き起こす

表4. ベースライン時点におけるFIB4-index三分位群別の対象者特性

	男性			女性		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
人数	682	682	681	1,166	1,166	1,166
年齢(歳)	58.2±10.0	66.6±5.6	68.5±4.5	60.8±8.9	66.3±4.9	68.2±4.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.9±3.1	23.3±2.9	23.3±2.9	22.9±3.6	22.3±3.4	21.7±3.1
空腹時血糖(mg/dL)	93.4±9.8	95.0±9.5	95.0±10.3	91.4±9.2	91.1±9.3	90.1±8.7
HbA1c(%)	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3	5.5±0.3
中性脂肪(mg/dL)	113 [81-162]	102 [74-147]	98 [70-146]	97 [71-132]	92 [69-127]	86 [65-115]
LDL-C(mg/dL)	127.4±33.8	121.6±29.5	114.7±30.1	133.6±31.5	133.6±31.3	130.2±29.2
HDL-C(mg/dL)	56.2±13.2	58.2±14.7	60.9±15.8	65.9±15.3	68.7±15.4	69.3±15.7
AST(U/L)	21 [18-24]	23 [20-26]	27 [23-32]	20 [17-23]	22 [19-25]	24 [21-29]
ALT(U/L)	21 [16-29]	19 [15-25]	20 [15-27]	17 [14-22]	17 [14-21]	16 [13-21]
γ-GT(U/L)	32 [22-50]	29 [20-48]	35 [22-65]	20 [15-29]	19 [15-27]	18 [14-26]
血小板(10 <sup>4</sup> /μL)	26.9±5.6	22.3±3.6	18.0±4.0	28.2±5.1	23.6±3.3	19.4±3.6
FIB-4 index	1.05 [0.87-1.20]	1.55 [1.43-1.68]	2.29 [2.03-2.67]	1.08 [0.93-1.20]	1.51 [1.41-1.61]	2.08 [1.89-2.39]
収縮期血圧(mmHg)	127.7±15.6	128.9±15.4	130.0±15.7	124.3±16.6	127.7±16.4	126.2±15.6
拡張期血圧(mmHg)	77.3±11.4	76.4±10.9	76.4±11.0	72.5±10.6	74.2±10.7	73.2±10.4
現在飲酒あり, n(%)	440 (64.5%)	455 (66.7%)	519 (76.2%)	342 (29.3%)	349 (29.9%)	342 (29.3%)
現在喫煙あり, n(%)	231 (33.9%)	150 (22.0%)	118 (17.3%)	110 (9.4%)	51 (4.4%)	44 (3.8%)

連続変数は平均値±標準偏差あるいは中央値[四分位範囲]で示した

原因の一つとも言われており、動脈硬化性疾患と関わりの深い指標である。本研究においてFLIがインスリン抵抗性を反映した指標であることが示され、FLIが将来の動脈硬化性疾患発症に関連する可能性が示唆された。

## 2. FIB4-index

特定健診受診者において、男性ではFIB4-indexの値が高い集団ほど糖尿病発症に対するリスクの点推定値は高かったが有意差は示されなかった。一方、女性ではその値が高い群ほど有意に糖尿病発症リスクが低下した。

血小板や肝機能マーカーより算出されるFIB4-indexは肝線維化の程度を示す指標とされ、NASH (non-alcoholic steatohepatitis, 非アルコール性脂肪肝炎) の診断における臨床的有用性が複数の研究で報告されている<sup>4</sup>。NASHと動脈硬化は酸化ストレスや炎症反応という共通したプロセスを有することにより、両者が関連すると推測されている<sup>13</sup>。そこでFIB4-indexが動脈硬化性疾患やその危険因子と関連する可能性が議論されているが、実際にはこれらの関連に関する臨床研究や疫学研究はほとんどない。

FIB4-indexはその値が高いほど動脈硬化のリスクが高いと推測されているが、本研究の男性では糖尿病発症との有意な関連

を示さず、女性ではFIB4-indexの値が高い集団ほど有意に糖尿病発症リスクが低下した。本研究の対象者背景を見ると、男女ともにFIB4-indexの高い集団ほどBMIや脂質の値が低いことがわかる。

FIB4-indexは炎症反応を反映するが故に動脈硬化と関連することが推測されている。糖尿病に対しても高感度CRPなどの炎症マーカーがその発症と関連することが報告されていたため、本研究でも炎症反応を表すFIB4-indexと糖尿病発症が関連することを予測していたが、結果として異なる関連が示された。FIB4-indexは主に血小板数に影響される指標であり、肝臓の基礎疾患の少ない一般集団では異なる影響を持つ可能性も考えられる。また脂肪肝と肝線維化の病態が異なる可能性もあり、本研究結果の解釈については今後、さらなる検討が望まれる。

本研究の限界として、糖尿病の診断のために経口ブドウ糖負荷試験を行っていないことからその有病率を実際より低く見積もった可能性がある。また、肝炎ウイルスの感染や肝硬変など肝疾患の既往に関する情報がなく、それらを有する者が対象者に含まれている可能性がある。しかし、一般集団におけるその有病割合は非常に低いことから<sup>14</sup>、本研究の結果に大きな影響はないと考える。

表5. FIB4-indexの糖尿病発症に対する多変量調整ハザード比

	男性				女性			
	T1	T2	T3	FIB-4 index <sup>†</sup> per 1SD	T1	T2	T3	FIB-4 index <sup>†</sup> per 1SD
人数	682	682	681	-	1,166	1,166	1,166	-
人年	2,185	2,101	1,889	-	3,780	3,731	3,487	-
発症数	32	42	45	-	57	50	29	-
Model1	Ref.	1.07 (0.65-1.75)	1.23 (0.74-2.03)	1.05 (0.85-1.31)	Ref.	0.73 (0.50-1.08)	0.42 (0.26-0.68)	0.65 (0.53-0.80)
Model2	Ref.	1.13 (0.69-1.85)	1.23 (0.74-2.05)	1.04 (0.84-1.29)	Ref.	0.86 (0.58-1.28)	0.59 (0.36-0.96)	0.77 (0.62-0.95)

<sup>†</sup>対数変換

Model1:年齢で調整

Model2:年齢、BMI、LDL-C、中性脂肪、収縮期血圧、喫煙習慣、飲酒習慣で調整

## E. 結論

特定健診受診者において、FLIは糖尿病発症の有意な予測因子であった。FLIは法定項目内で算出できる指標であることから、特定健診における測定の追加コストがかからない脂肪肝の評価指標としてその普及が期待される。またFIB4-indexはその値が高いほど動脈硬化のリスクが高いと推定されているが、本研究では動脈硬化の危険因子である糖尿病発症との有意な正の関連を示さなかった。

## <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; 48: 708-716.
4. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, Contos MJ, Sanyal AJ; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7: 1104-12.
5. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2; 6: 33.
6. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, Sulkowski M, Torriani FJ, Dieterich DT, Thomas DL, Messinger D, Nelson M; APRICOT Clinical Investigators. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006; 43: 1317-25.
7. Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, Hofman A, Stricker BH, Janssen HL. External validation of the fatty liver index for identifying nonalcoholic fatty liver disease in a population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1201-1204.
8. Meffert PJ, Baumeister SE, Lerch MM, Mayerle J, Kratzer W, Völzke H. Development, external validation, and comparative assessment of a new diagnostic score for hepatic steatosis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 1404-14.
9. Huang X, Xu M, Chen Y, Peng K, Huang Y, Wang P, Ding L, Lin L, Xu Y, Chen Y, Lu J, Wang W, Bi Y, Ning G. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese. *Medicine (Baltimore).* 2015 94: e1682.

- |  |  |
|--|--|
| <p>10. 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. <i>Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai zasshi</i> 2019; 54: 15 – 24.</p> <p>11. Carvalhana S, Leitão J, Alves AC, Bourbon M, Cortez-Pinto H. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound. <i>Liver Int.</i> 2014; 34: e111-7.</p> <p>12. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, Balkau B; RISC Investigators. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. <i>Hepatology.</i> 2009; 49: 1537-44.</p> <p>13. Bieghs V, Rensen PC, Hofker MH, Shiri-Sverdlov R. NASH and atherosclerosis are two aspects of a shared disease: central role for macrophages. <i>Atherosclerosis.</i> 2012; 220: 287-93.</p> <p>14. Tanaka J, Koyama T, Mizui M, Uchida S, Katayama K, Matsuo J, Akita T, Nakashima A, Miyakawa Y, Yoshizawa H. Total numbers of undiagnosed carriers of hepatitis C and B viruses in Japan estimated by age- and area-specific prevalence on</p> | <p>the national scale. <i>Intervirology.</i> 2011; 54: 185-95.</p> <p>F. 健康危機情報<br/>なし</p> <p>G. 研究発表<br/>なし</p> <p>H. 知的所有権の取得状況<br/>なし</p> |
|--|--|