

2021年1月22日公示

脂肪肝の超音波診断基準

日本超音波医学会 用語・診断基準委員会

委員長 平井都始子

「脂肪肝の超音波診断基準に関する小委員会

委員長 熊田 卓

副委員長 住野 泰清

委員 飯島 尋子、五十幡 玲子、伊藤 安啓、
今井 康晴、小笠原 正文、小川 眞広、
神山 直久、黒田 英克、紺野 啓、
玉城 信治、西田 睦、蜂屋 弘之、
広岡 昌史、嶺 喜隆、宮本 順子、
森 秀明、安田 直人

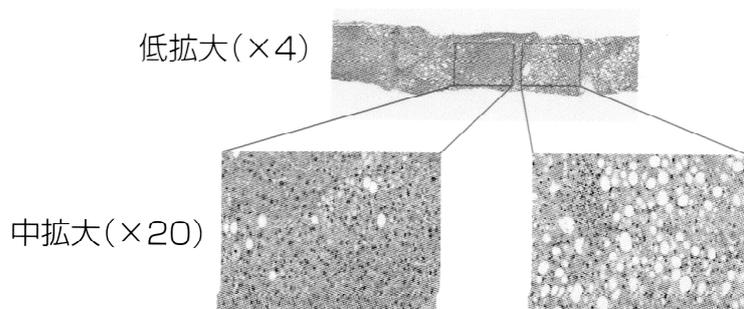
I、背景

最近、医学的にも社会的にも肥満、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常などの増加を背景に、メタボリック症候群が注目されている。肝臓への脂肪の蓄積（脂肪肝）はメタボリック症候群に高頻度に合併している。脂肪肝はアルコール性と非アルコール性の2つに大きく分類され、アルコールに由来しない^{注1)}脂肪肝は non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) と総称される。NAFLD の中には肝硬変や肝臓に至ることのある進行性の一群があることが明らかにされ、これらは non-alcoholic steatohepatitis (NASH) と呼ばれ、比較的良性的経過をたどることの多い nonalcoholic fatty liver (NAFL) とは区別して分類されている^{1,2,3)}。NASH は肝細胞の5%以上に脂肪化を認め、肝細胞の風船様変性 (ballooning) および小葉内炎症の有無により診断される⁴⁾。しかし、線維化の有無が考慮されていなかったことが予後を論ずる上で現在大きな問題となっている。NASH は NAFLD 全体の約1~2割を占めるとされている¹⁾。

我が国では、1980年以降、脂肪肝が急激に増加し、全国の間人ドックで1984年には10%以下だった脂肪肝が1995年には25%を越えるほど増加し⁵⁾、最近の大規模調査では27.9%と報告されている⁶⁾。脂質異常症の頻度より高くなり、異常所見としては人間ドックでは最も頻度の高い項目となっている⁵⁾。

一方、検診(健診)では超音波検査が脂肪肝の拾い上げの中心的存在である。脂肪肝に対しては各種の超音波所見が報告されているが、一定の基準はなく、各施設・各自がそれぞれの基準から診断しているのが現状である。脂肪肝、特にNASHの診断では肝生検がgold standardとされているが、侵襲性に問題があり全例に施行することは現実的ではない。最近では脂肪肝の診断、特に脂肪量の評価には無侵襲性のMagnetic Resonance Imaging (MRI) によるproton density fat fraction (PDF) もしくは超音波によるcontrolled attenuation parameter (CAP) が肝生検に代わりうるものとして認識されるようになった^{7,8,9)}。肝生検は検体量が肝全体の5万分の1でありサンプリングエラーの可能性があり、読影者間に差を認める¹⁰⁾。特に肝脂肪沈着においては不均一性を認め

図1 肝生検組織の不均一性¹⁾



(図1)、肝全体の評価が可能であるMRIは再現性があり、より正確である^{11,12)}。

Bモードによる脂肪肝の診断には、装置依存性、設定条件依存性、術者依存性、被検者依

存性など解決すべき多くの問題点がある。しかし、患者数の著明な増加を考慮

すると、共通の基準で検討できる「脂肪肝の超音波診断基準」の作成は急務である。今回、これらの必要に応えるべく、日本超音波医学会では「脂肪肝の超音波診断基準」に関する小委員会を立ち上げ、現時点でコンセンサスの得られる範囲の所見を集約し診断基準の作成を試みた。

注 1)：純アルコールで男性 30g/日、女性 20g/日以上 of 飲酒でアルコール性肝障害を発症しうるので NAFLD の飲酒量はそれ未満となる^{1,2,3)}。

II、脂肪肝の定義

脂肪性肝疾患とは肝細胞に中性脂肪(トリグリセライド)が沈着して、肝障害をきたす疾患の総称である。本基準では、日本肝臓学会、日本消化器病学会の診療ガイドに沿い^{1,2)}、大滴性の脂肪滴を 5%以上の肝細胞に認める場合を脂肪肝という定義から、超音波所見の脂肪肝の基準もこれに従った^{注 2)}。現在、このレベルの脂肪化の B モード診断が可能か否かについては議論のあるところである^{注 3)}。また、小滴性の脂肪沈着を認める疾患の場合は超音波 B モードにより所見が得られないことがあることに注意する。

一方、近年では NAFLD の予後を規定する因子として、肝線維化が最も重要で、NASH の所見である脂肪化の程度、小葉内炎症および肝細胞の風船様変性とは関係ないとする報告が見られるようになった^{13,14,15,16)}。また NASH でも NAFL でも、速度に違いがあるが線維化が進行することも明らかになった¹⁷⁾。従って、脂肪肝の診断に脂肪量を評価するも重要であるが、予後とは関係見られず、さらに、NAFL か NASH かの診断より線維化の程度を把握することがより重要と認識されてきている¹³⁾。しかし、脂肪肝の拾い上げの窓口となるのはあくまで超音波検査でありその重要性に変わりはない。

注 2)：病理学では従来、30%以上の肝細胞に脂肪滴を認めるものを脂肪変性と定義していたが、現在の NAFLD では 5%以上の肝細胞に脂肪滴を認めるものを脂肪変性と定義している^{1,2,3)}。また、肝臓の脂肪成分が 30%の場合は肝臓と脾臓の CT 値の比 (L/S 比) が 0.9~1.1 であると報告されている^{18,19,20)}。肝内の脈管が肝実質の CT 値より視覚的に同等以上の場合には肝臓の脂肪成分が 30%以上とされる²¹⁾。一方、30%以上の肝細胞に脂肪滴を認める脂肪変性を画像解析により得られた脂肪面積で算出すると概ね 10% (9.2%) に該当するという報告もみられる²²⁾。

注 3)：B モード所見では 30%以上の肝臓内脂肪化を有する場合には感度および特異度共に良好な成績が報告されている^{23,24,25)}。しかし、肝臓内脂肪化が 30%以下の場合は感度および特異性は低下する^{26,27,28)}。B モード所見で 5%以上の脂肪化の診断が可能とする報告は現在のところ見られない。一方、超音波の減衰に着目した手法が近年報告され、5%以上の肝脂肪化の検出も可能と報告されている²⁹⁻³⁶⁾。

III、本基準の目的と限界

本基準では超音波検査で 5%以上の肝細胞に脂肪滴を認める症例を脂肪肝として拾い上げることがを目的とした。近年、超音波の減衰を数値化して脂肪化を評価する方法が確立されつつある。前述したごとく予後を推定するためには脂肪肝の程度および NAFL か NASH かを診断するより、肝線維化の程度を評価することが求められている。しかし、その前段階としての脂肪肝の拾い上げは必須である。簡便な検査法である超音波検査が中心的存在であることに変わりはない。

このため、本基準では減衰を用いた方法を中心として記載し、Bモード所見は参考所見とした。減衰を用いた方法では肝脂肪の定量も可能である。繰り返しとなるが、その背後にある線維化の診断が重要となるためこの点に関しても最後に言及した。なお、時として肝腫瘍との鑑別を要する限局性脂肪化域²⁸⁾については本基準では取り扱わない。

IV、減衰による肝脂肪化の定量

超音波の振幅は生体内を伝搬するにつれて指数的に減衰する。これは散乱と吸収によるものに大別できるが、ビーム状の送信波では吸収によるものがほとんどである。減衰の大きさをあらわす減衰定数 α は生体の組織の場合、周波数 f の関数として $\alpha = a \cdot f^n$ (dB/cm)と表わせる(n の値は軟部組織ではほとんど1となる)。減衰は α の代わりに比例定数 a (dB/MHz/cm)として表わすことができる。この値は組織や病変の種類によって異なってくる。脂肪肝では正常肝よりも減衰が多いことを利用して脂肪の定量にこの手法が応用されるようになった。本基準では減衰による手法により脂肪化を定量することを採用する。

現時点の報告されている方法としては、CAP (Echosens、Paris、France)^{8,9,29-36)}、Attenuation imaging (ATI: キヤノンメディカルシステムズ、東京、日本)^{37,40)}、Ultrasound-guided attenuation parameter (UGAP: GEヘルスケア・ジャパン株式会社、東京、日本)^{36,38,41)}、Attenuation coefficient (ATT: 日立製作所、東京、日本)⁴⁹⁾がある。

表1 脂肪化5%の診断能

著者	地域	症例数	定量法	手法	感度(%)	特異度(%)	Cut-off値	AUROC
Karlas Tら ²⁹⁾	ドイツ	61	肝生検	CAP	93.0	87.5	233.5dB/m	0.93
Lee HWら ³⁰⁾	韓国	183	肝生検	CAP	88.2	100.0	247dB/m	0.95
Chan WKら ³¹⁾	マレーシア	79	肝生検	CAP	91.1	87.0	266dB/m	0.94
Park CCら ³²⁾	米国	104	肝生検	CAP	71.8	85.7	261dB/m	0.85
Karlas Tら ³³⁾ *	多地域	2735	肝生検	CAP	68.8	82.2	248dB/m	0.823
Runge JH ³⁴⁾	オランダ	55	肝生検	CAP	90.0	60.0	260dB/m	0.77
Caussy Cら ³⁵⁾	米国	119	PDFF	CAP	75.0	77.1	288dB/m	0.80

Fujiwara Yら ³⁶⁾	日本	163	肝生検	CAP	67.9	83.3	248dB/m	0.829
Tada Tら ³⁷⁾	日本	148	肝生検	ATI	67.8	87.6	0.66dB/cm/MHz	0.85
Fujiwara Yら ³⁶⁾	日本	163	肝生検	UGAP	81.2	87.1	0.53dB/cm/MHz	0.900
Tada Tら ³⁸⁾	日本	126	PDFF	UGAP	85.5	88.5	0.603dB/cm/MHz	0.922
Tamaki Nら ³⁹⁾	日本	351	肝生検	ATT	72	72	0.62dB/cm/MHz	0.79

* : 5-10%の症例の鑑別能を示す CAP : controlled attenuation parameter PDFF : proton density fat fraction ATI : Attenuation imaging UGAP : Ultrasound-guided attenuation parameter ATT : Attenuation coefficient AUROC : area under the receiver operating characteristic curve

Karlasらの報告では、15例のNAFLDと46例の健常人の肝生検で求めた脂肪化(%)とCAPの相関は $r=0.63$ (95%CI : 0.44-0.76) で、脂肪化5%以上を検出するAUROC (area under the receiver operating characteristic curve) は0.93 (95%CI : 0.86-1.00) で、カットオフ値は233.5dB/mであった²⁹⁾。一方、Rungeらの55例のNAFLD報告では、肝生検で求めた脂肪化(%)でCAPの脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.770 (95%CI : 0.637-0.873) で、カットオフ値は260dB/mであった³⁴⁾。さらに、Caussyらの報告では、119例のNAFLDのPDFFで求めた脂肪化(%)でCAPの脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.80 (95% 信頼区間 [CI] : 0.70-0.90) で、カットオフ値は288dB/mであった³⁵⁾。

Tadaらの報告では、148例の慢性肝疾患の肝生検で求めた脂肪化(%)でATIでの脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.85 (95%CI, 0.72-0.88) でカットオフ値は0.66dB/cm/MHzであった³⁷⁾。

TadaらのUGAPで求めた減衰率 (Attenuation Coefficient) とPDFFの検討では(n=126、非B非Cの肝疾患)、両者の相関は0.746 (95%CI : 0.675—0.815) で、脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.922 (95%CI:0.870—0.973) で、カットオフ値は0.603dB/cm/MHzであった³⁸⁾。一方、Fujiwaraらの肝生検を行った慢性肝疾患182例の脂肪化(%)とUAPGで求めた減衰率の相関は $r=0.777$ ($p<0.001$) で、脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.900 (95%CI:0.834-0.967) で、カットオフ値は0.53dB/cm/MHzであった³⁶⁾。

Tamakiらの慢性肝疾患351例における肝組織の脂肪化(%)とATTの検討では、両者の相関は $r=0.50$ ($p<0.0001$) で、脂肪化5%以上を検出するAUROCは0.79で、カットオフ値は0.62dB/cm/MHzであった³⁹⁾。

減衰に関与する因子として脂肪化に加え、背景肝の線維化が考えられる。脂肪化と線維化の交互作用を検討した報告では、交互作用は認められないとしている⁴²⁾。

V、Bモードによる脂肪肝の超音波所見

本基準では、減衰による手法を用いた脂肪化の定量を主たる方法として採用

したが、この方法はまだ一般に普及しているとは言えない。多くの施設ではBモードによる主観的な所見により脂肪肝の有無を判定しているのが実情である。このため減衰法が採用されていない施設では下記に示す B モードによる脂肪肝の診断および半定量法を許容する。しかし減衰法が普及するまでの一過性の判定基準である。

① Bモードによる脂肪肝の拾い上げ（定性的所見[qualitative finding]）

以下の5つの所見の内(肝腎コントラストと肝脾コントラスト状況に応じて使い分ける)は、一つでも認めれば脂肪肝と判定する。撮像はファンダメンタルもしくはハーモニックとし、少なくとも施設内での撮像条件を統一する^{注4)}。

1) 高輝度肝 (bright liver) ⁴³⁾ : 右肋間走査、右肋弓下走査、心窩部縦・横走査(図2)

多数の脂肪滴と周囲組織の境界部が音響学的な散乱体となるため、肝内に微細な高エコースポットが増加し、肝全体が高輝度を呈するものをいう。脂肪肝の診断に際しては最も古典的な所見であるが、比較する臓器がなく主観的評価となりやすい^{注5)}。肝腎コントラストと表裏一体の所見と考えられている。

図2、高輝度肝



2) 肝腎コントラスト (hepatorenal echo contrast) ⁴⁴⁾ : 右肋間走査、右肋弓下走査、心窩部縦・横走査(図3)

脂肪滴により輝度の向上した肝臓が、脂肪化をきたさない腎臓実質とコントラストを示した場合に肝腎コントラスト有りとする^{注6)}。肝腎境界の高エコー帯の消失 (fatty bandless sign) も脂肪肝の所見である⁴⁵⁾。

3) 肝脾コントラスト (hepatosplenic echo contrast) : 左肋間走査、左肋弓下走査(図4)

通常肝実質のエコーレベルは脾実質とほぼ同等で、脂肪肝の時には肝実質の輝度が上昇する。腎実質エコーレベルが上昇する場合には肝脾コントラストが有用である(図6)^{注7)}。

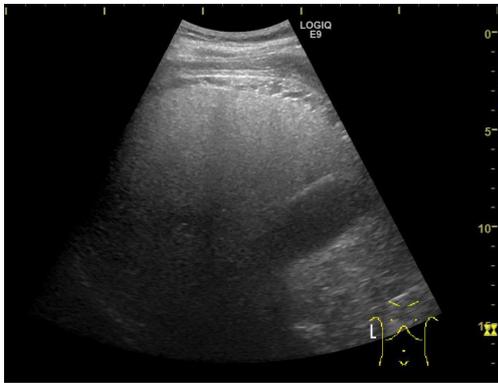
図 3、肝腎コントラスト



図 4、肝脾コントラスト



図 5、深部減衰



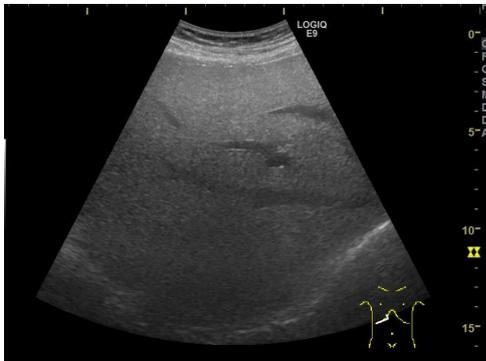
4) 深部減衰 (attenuation) ⁴⁶⁾ : 右肋間走査 (図 5)、右肋弓下走査

脂肪肝がより高度になると、強い脂肪沈着のため超音波の散乱が著しく、肝実質の深部で反射波の強い減衰が起こり、浅い部分での高エコー、深い部分での低エコーを生じる。減衰の程度は脂肪化の量と良い相関を示す^{注 8)}。

5) 肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化 (vascular blurring) ⁴⁷⁾ : 右肋間走査、右肋弓下走査 (図 6)

正常肝内には肝静脈、門脈、肝内胆管が描出され、それぞれ肝実質との境界は明瞭である。脂肪肝の場合、脂肪による高エコースポット散乱のため本来エコーフリーである肝静脈、門脈の内腔が不鮮明となり時には門脈の境界の消失

図6、脈管の不明瞭化



が見られることがある。横隔膜の認識の程度も同様の所見である。

これらのサインも最近の機器の進歩により高度の脂肪肝以外で捉えることは難しくなっている。後方減衰と表裏一体の所見である。散乱波によるアーチファクトも一因とされる。

注 4) : B モードの条件を施設間で合わせることは困難と考えられる。ハーモニック画像は

メーカーごとで画像作成のための各種の処理がなされており機種間での差が大きく各施設間での統一は困難である。ゲイン、STC、フォーカスを一定とし評価を

行う。少なくとも施設内では条件を一定とする。

注 5)：肝硬変、胆汁うっ滞、うっ血肝、アルコール性肝線維症などでも肝実質のエコーレベルが上昇する時があるので注意する。

注 6)：腎不全、腎の炎症等で腎実質エコーレベルが上昇する場合があるので、この場合は肝脾コントラストを参考とする。

注 7)：脾腎コントラストを確認し脾腎間に輝度差がない場合に肝腎コントラストを評価することが望ましい。

注 8)：広帯域のプローブが実用化され、penetration は改善した。また、超音波診断装置には深いところほどゲインを大きくして均一な画像を表示できるよう感度補正 (STC: sensitivity time control) の機能が装着されている。従って、最近と以前の機種では評価の違いに注意する必要がある。また、皮下脂肪が厚いときは肝脂肪化がなくとも深部エコーの減衰が起こるので注意する。CT の HU 値等を基準として各施設で機種ごとに条件を調整しておくことが望ましい。

② 半定量的所見 (semi-quantative finding) ^{注9)}

肝腎(脾)コントラスト(高輝度肝)の有無を基軸に肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化、深部減衰(横隔膜の認識)の所見が加わるか否かにより半定量的に脂肪肝の程度を軽度(肝腎コントラストのみ)、中等度(肝腎コントラスト+肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化もしくは深部減衰のどちらかの所見)、高度(肝腎コントラスト+肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化+深部減衰)に分類する^{48, 49, 50)}。

1) 肝腎(脾)コントラストの評価法^{注10)} (図7、8、9)

- A) 方法：同一画面で得られたGain値を変更して得られた肝臓と腎臓(脾) (肝腎[脾]コントラスト) の2つの輝度値の差から判定する。
- B) 装置条件：
 - (ア) Gainのみを変更する：腎臓(脾臓)の実質エコーが消える程度に下げる(腎臓[脾臓]の輪郭が出るくらい)
 - (イ) 周波数やダイナミックレンジ、Gamma等の画像調整機能は一定とする。
 - (ウ) フォーカスは肝の下縁とし、STCは中央の位置でまっすぐに固定する。
- C) 画像取得部位：同一断面の肋弓下矢状断面で肝臓と腎臓(脾臓)を描出する。肋弓下矢状断面で肝臓と脾臓を同一断面で描出は困難な場合は2分割画面でゲインを一定にして比較する。
- D) 判定：腎臓(脾臓)の実質エコーが無エコーになった時点でも肝臓の実質エコーを認める(輝度が残っている)場合にコントラスト有りとする。



図7、肝腎コントラスト

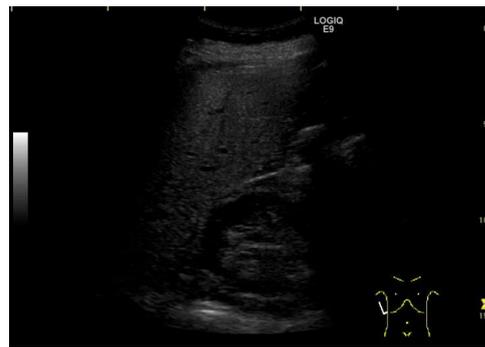


図8、肝腎コントラスト(ゲインダウン)

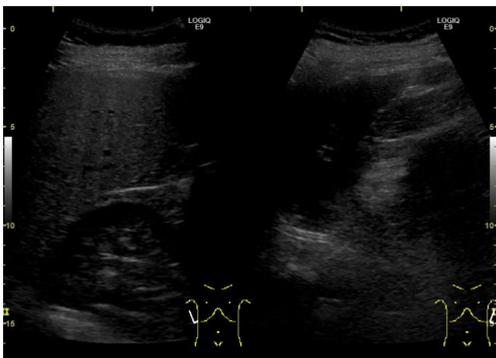


図9、肝脾コントラスト(ゲインダウン)

2) 肝内門脈枝・肝静脈枝の不明瞭化の評価：肝内脈管壁が不明瞭となり、脈管腔も狭小化している。

3) 深部減衰の評価：横隔膜が何とか確認できるもしくはできない。

注9)：高輝度肝は肝腎コントラストの表裏一体の所見であることから肝腎コントラストの所見を採用し、高輝度肝

の所見は採用しなかった。しかし、高輝度肝は認めるが肝腎コントラストは認められない症例も経験するため、かかる症例は他の画像診断を用いて判定を行うことが望ましい。また、肝脂肪化の程度を判断することは予後には関連しないが、その時点での治療・指導に関連する項目であるため、高輝度肝の所見には注目する必要がある。

注10)：この評価法は肝腎(脾)コントラストを従来の視覚的評価法に客観性を持たせるために提案した方法である。コントラストの有無の判断に迷う場合に勧められる。明らかに視覚的に肝腎(脾)コントラストを認める場合には不要である。

VI、脂肪肝の線維化の評価の必要性

NAFLDの予後を予測するためには、脂肪肝を拾い上げ、その背景にある線維化を評価する必要があることは前述した。実際に、肝脂肪化の程度は予後に関係せず線維化のみが予後に関係することが明らかとなってきた(図12、13)^{13, 51)}。

図10 肝脂肪化と予後¹³⁾

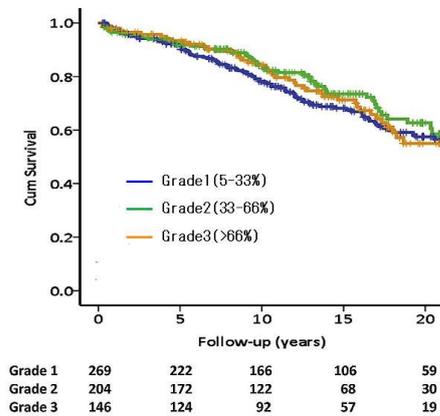
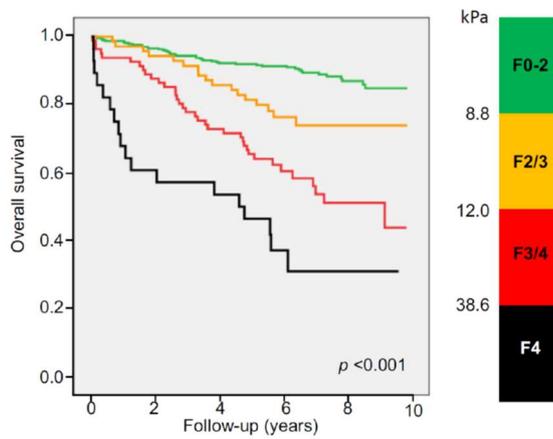


図11 肝線維化と予後⁵¹⁾

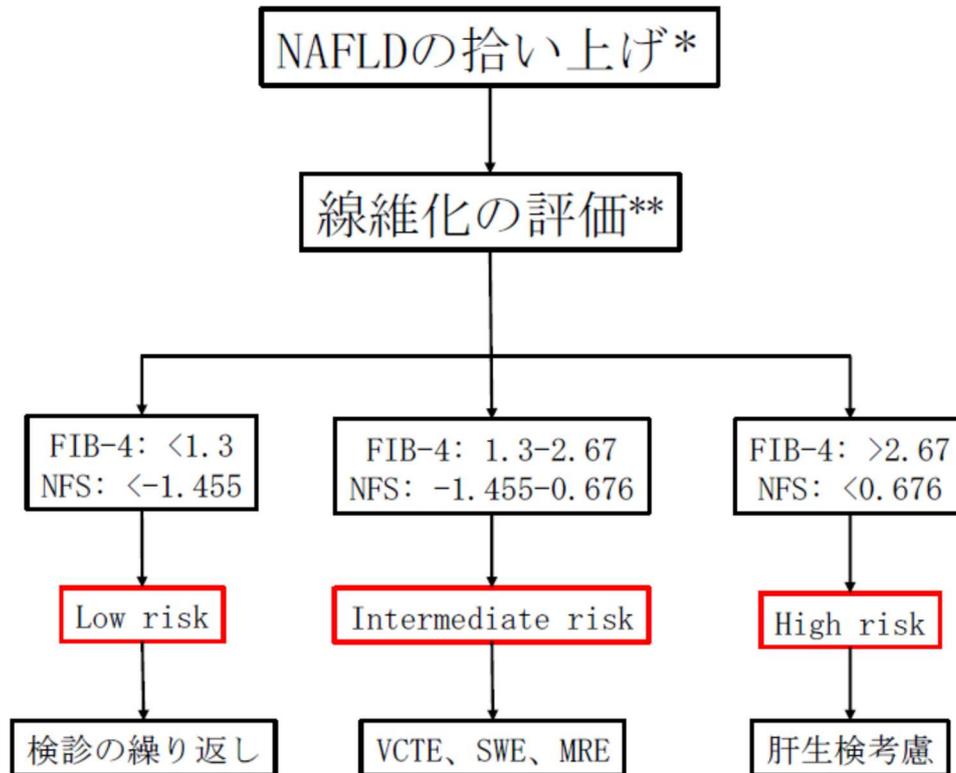


脂肪肝が存在する場合（脂肪化10%超）ではスペックルパターンから線維化の診断は一般に困難とされる⁵²⁾。しかし、脂肪肝の症例でも、粗造な実質エコーパターン、表面結節状凹凸、肝縁鈍化などの所見などが認められることもあるため、注意深く観察し肝線維化を判断する必要がある²⁸⁾。

脂肪肝での線維化の評価には画像による方法あるいは血清マーカーによる方法が提案されている。画像による方法には超音波による方法⁵³⁻⁵⁶⁾とMagnetic Resonance Elastography (MRE)がある^{57,58)}。進歩の著しい領域で、最近では多くの報告が認められ、最新の文献を参照されたい。一方、脂肪肝から線維化進行例を抽出する方法として簡易的線維化マーカーも注目されている。NAFLD fibrosis score (NFS、年齢、空腹時血糖異常/糖尿病、BMI [body mass index])⁵⁹⁾、FIB-4 index (年齢、ALT、AST、血小板)⁶⁰⁾が代表的で、これらのマーカーを使用した診断アルゴリズムも作成されてきている⁶¹⁾。これらのマーカーには年齢が含まれているため判断に当たっては年齢の考慮も必要となる^{62,63)}。

図12に現時点でのNAFLDの診断アルゴリズムを示すが、検診集団ではlow risk 87%、intermediate risk 12%、high risk 1%と報告されている⁶⁴⁾。

図12 NAFLDの診断アルゴリズム



* : 超音波検査(減衰法) 5%以上の脂肪肝の拾い上げ

** : 血液検査、年齢・BMI・AST・ALT・血小板・アルブミン・DM

VII、終わりに

超音波による脂肪肝の拾い上げは、前述してきた減衰法、Bモード所見を駆使すればそれほど困難でないが、主観的所見であるBモードに関しては慎重に行う必要がある。肝脂肪の定量には減衰法が適している。しかし脂肪肝の予後を決めるのは背景にある線維化の程度であることを忘れてはならない。脂肪肝症例のピックアップ後は線維化の評価が必須である。

文献

1. 日本肝臓学会編：NASH・NAFLDの診療ガイド2015、文光堂、2015.
2. 日本消化器病学会：NAFLD/NASH診療ガイドライン2014、南江堂、2014
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67:328-357.

4. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. 2012; 56: 1751-9.
5. 笹森典雄:平成 14 年 人間ドック全校集計成績 日本病院学会雑誌 2003 : 50 (12) : 1867-1942
6. Eguchi Y, Hyogo H, Ono M, 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*. 2012; 47:586-95.
7. Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, et al. Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology*. 2018; 68: 763-772.
8. Kwok R, Choi KC, Wong GL, et al. Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut* 2016; 65: 1359-1368.
9. De Lédinghen V, Wong GL, Vergniol J, et al. Controlled attenuation parameter for the diagnosis of steatosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2016; 31:848-855.
10. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, et al. American Association for the Study of Liver D. Liver biopsy. *Hepatology* 2009; 49:1017-1044.
11. Nouredin M, Lam J, Peterson MR, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013; 58:1930-1940.
12. Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: Validation in ex vivo human livers. *Hepatology*. 2015; 62:1444-55.
13. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 389-97.
14. Loomba R, Chalasani N. The Hierarchical Model of NAFLD: Prognostic Significance of Histologic Features in NASH. *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2):278-81.
15. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by

- fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 65:1557-1565.
16. Hagström H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol*. 2017 Dec; 67:1265-1273.
 17. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 643-54.
 18. Yajima Y, Narui T, Ishii M, et al. Computed tomography in the diagnosis of fatty liver: Total lipid content and computed tomography number. *Tohoku J exp Med* 1982; 337-42.
 19. Park SH, Kim PN, Kim KW, et al. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006; 239:105-12.
 20. Iwasaki M, Takada Y, Hayashi M, et al. Noninvasive evaluation of graft steatosis in living donor transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 1501-5.
 21. Lee SW, Park SH, Kim KW, et al. Unenhanced CT for assessment of macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index. *Radiology*. 2007; 244:479-85.
 22. Franzen LE, Ekstedt M, Kechagias S, et al. Semiquantitative evaluation overestimates the degree of steatosis in liver biopsies: a comparison to stereological point counting. *Modern Pathology* 2005; 18: 912-6.
 23. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011 2; 54:1082-90.
 24. Lewis JR, Mohanty SR. Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update. *Dig Dis Sci*. 2010; 55:560-78.
 25. Dasarathy S, Dasarathy J, Khandari A, et al. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol*. 2009; 51:1061-7.

26. Wieckowska A, Feldstein AE. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease: invasive versus noninvasive. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:386-95.
27. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, et al. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur Radiol.* 2011; 21:87-97.
28. 日本超音波医学会用語・診断基準委員会 腹部超音波がん検診のカテゴリーに関する小委員会、腹部超音波検診判定マニュアル, *Jpn J Med Ultrasonics* 2015; 42: 201-224.
29. Karlas T, Petroff D, Garnov N, et al. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One.* 2014 Mar 17; 9(3):e91987.
30. Lee HW, Park SY, Kim SU, et al. Discrimination of nonalcoholic steatosis using transient elastography in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2016; 11:e0157358.
31. Chan WK, Nik Mustapha NR, et al. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5:76-85.
32. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2017; 152:598-607.
33. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol.* 2017 May; 66:1022-1030.
34. Runge JH, Smits LP, Verheij J, et al. MR Spectroscopy-derived Proton Density Fat Fraction Is Superior to Controlled Attenuation Parameter for Detecting and Grading Hepatic Steatosis. *Radiology.* 2018; 286:547-556.
35. Caussy C, Alqiraish MH, Nguyen P, et al. Optimal threshold of controlled attenuation parameter with MRI-PDFF as the gold standard

- for the detection of hepatic steatosis. *Hepatology*. 2018; 67:1348-1359.
36. Fujiwara Y, Kuroda H, Abe T, et al. The B-Mode Image-Guided Ultrasound Attenuation Parameter Accurately Detects Hepatic Steatosis in Chronic Liver Disease. *Ultrasound Med Biol*. 2018; 44(11):2223-2232.
 37. Tada T, Iijima H, Kobayashi N, et al. Usefulness of Attenuation Imaging with an Ultrasound Scanner for the Evaluation of Hepatic Steatosis. *Ultrasound in Medicine & Biology* in press.
 38. Tada T, Kumada T, Toyoda H, et al. Utility of Attenuation Coefficient Measurement Using an Ultrasound-Guided Attenuation Parameter for Evaluation of Hepatic Steatosis: Comparison With MRI-Determined Proton Density Fat Fraction. *AJR Am J Roentgenol*. 2019; 212(2):332-341.
 39. Tamaki N, Koizumi Y, Hirooka M, et al. Novel quantitative assessment system of liver steatosis using a newly developed attenuation measurement method. *Hepatol Res*. 2018; 48:821-828.
 40. 飯島尋子、西村貴士、多田俊史、他 超音波減衰法“Attenuation imaging”による新しい脂肪肝診断 肝臓 2018 : 59 : 65-67
 41. 多田俊史、熊田卓、豊田秀徳、他 脂肪肝に対するUltrasound-guided attenuation parameterを用いた減衰係数測定の実験 肝臓 2018 : 59 : 194-196.
 42. Myers RP, Pollett A, Kirsch R, et al. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012; 32:902-10.
 43. Joseph AEA, Dewbury KC, MacGuire PG. Ultrasound in the detection of chronic liver disease (the “bright liver”). *Brit J Radiol* 1979; 52: 184-8.
 44. Yajima Y, Ohta K, Narui T, et al. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver-kidney contrast. *Tohoku J Exp Med*. 1983; 139:43-50.
 45. 近藤良明, 酒井文和, 今井 豊, ほか. **Fatty bandless sign** 脂肪肝における腎周囲組織のマスキング . 日超医論文集第46 回 1985;39-40.
 46. 住野泰清, 山室渡, 菅野茂男, ほか. びまん性肝疾患の超音波診断 - 第2報- . 脂肪肝について. 日超医論文集第42 回 1983;53-4.

47. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-750.
48. Hamaguchi M, Kojima T, Itoh Y, et al. The severity of ultrasonographic findings in nonalcoholic fatty liver disease reflects the metabolic syndrome and visceral fat accumulation. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2708-15.
49. Tobari M, Hashimoto E, Yatsuji S, et al. Imaging of nonalcoholic steatohepatitis: advantages and pitfalls of ultrasonography and computed tomography. *Intern Med.* 2009; 48:739-46.
50. 矢島 義昭、杉田 貴子、佐藤 武敏、他 Differential Tissue Harmonic Imaging 超音波診断装置による脂肪肝の所見 - CT 所見との対比による診断基準の再評価- *Jpn J Med Ultrasonics* 2010; 37: 587-592.
51. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, et al. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 65:570-8.
52. Toyoda H, Kumada T, Kamiyama N, et al. B-mode ultrasound with algorithm based on statistical analysis of signals: evaluation of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *AJR.* 2009; 193: 1037-43.
53. 日本超音波医学会 超音波エラストグラフィ診療ガイドライン：肝臓.
https://www.jsum.or.jp/committee/diagnostic/pdf/elast_kan_ja.pdf
54. Yoshioka K, Hashimoto S, Kawabe N. Measurement of liver stiffness as a non-invasive method for diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res.* 2015; 45: 142-51.
55. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology.* 2018; 67:260-272.
56. Li Y, Huang YS, Wang ZZ, et al. Systematic review with meta-analysis: the diagnostic accuracy of transient elastography for the staging of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43:458-69.
57. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests,

- ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 66(5):1486-1501.
58. Singh S, Venkatesh SK, Loomba R, et al. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis. *Eur Radiol*. 2016; 26(5):1431-40.
 59. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45: 846-54.
 60. Shah AG, Lydecker A, Murray K, Tetri BN, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104-1112.
 61. Vilar-Gomez E, Chalasani N. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: Clinical prediction rules and blood-based biomarkers. *J Hepatol*. 2018; 305-315.
 62. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, et al. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(5):740-751.
 63. Ishiba H, Sumida Y, Tanaka S, et al. The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study. *J Gastroenterol*. 2018; 53(11):1216-1224
 64. Sumida Y, Sakuragi S, Hinino S, et al. Distribution of FIB4 index in Japanese Nonalcoholic Fatty Liver Disease Population: a Multi-center Study. *Ningen Dock International* 2015; 2:90-92.