

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2017年11月13日

Tel.0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

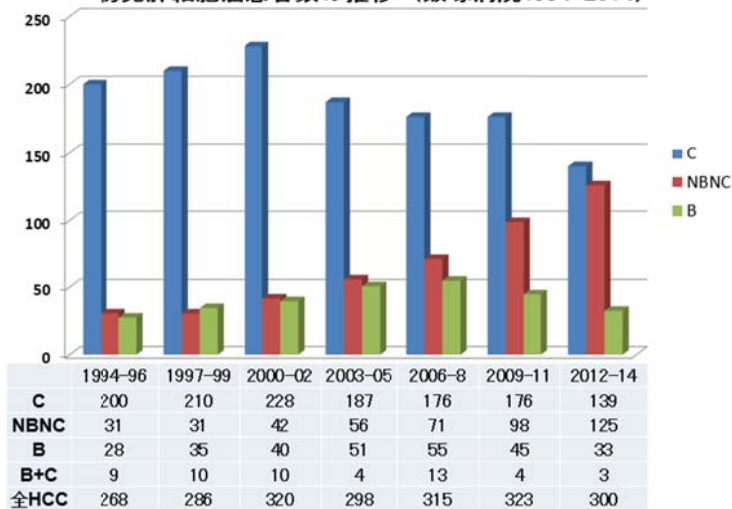
「肝臓内科レター第34号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

紅葉が見頃の美しい季節になってきました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回からは肥満・糖尿病・飲酒などに伴う肝疾患の話に入りたいと思います。

< 非B非C肝癌の増加 >

初発肝細胞癌患者数の推移（飯塚病院1994-2014）



肝臓がん要因別の性比、年齢、糖尿病、肥満、飲酒比率

飯塚病院 1992-2012年(2057例)

	B型 291例 (14.2%)	C型 1327例 (64.5%)	NBNC 386例 (18.8%)
女性比	20.9%	30.0% #	23.1%
年齢	57.9±10.6 #	68.8±8.3 #	71.2±9.9
糖尿病	21.3% #	29.6% #	46.5%
肥満 (BMI>25)	26.6%	23.1% #	31.2%
飲酒歴	43.4% #	39.2% #	60.9%

#: p<0.05 compared with the data of NBNC.

左のグラフは飯塚病院の肝臓内科・外科を合わせた初発の肝癌患者を成因別で示したものです。単年でグラフを書くと、やや傾向がわかりにくくなるため3年分の患者数を足して表しています。非B非C肝癌の増加傾向がよくわかると思います。C型肝癌は減少の一途をたどっており、飯塚病院の2014年の単年の結果では非B非Cが最多でした。

全国でも同様の傾向であり、これを受けて肝臓学会でも毎年非B非C肝癌の主題演題が組まれています。

非B非C肝癌の患者背景にどのような特徴があるかを見ると(右表)B型、C型の患者と比べて有意に高齢で、糖尿病の有病率、肥満の比率、飲酒などの比率が高く、これらの要因が大きくかかわっていると考えられます。

< 生活習慣病関連要因と肝癌発症の危険度 >

糖尿病・肥満・飲酒などの因子が肝癌発症に関してどのくらい危険であるかについては、国内、海外で多くのコホート研究、症例対象研究がなされています。「糖尿病と肝癌」については、28個の前向き研究をもとに行われたメタ解析の論文(PLoS ONE 6:e27326:2011)があり、糖尿病による発症の頻度(相対危険度)は糖尿病がない場合と比べ約2倍(1.87倍)でした。この解析で引用されていた日本の大規模コホート研究は約10万人の追跡結果で、糖尿病がある人は男性2.24倍、女性1.94倍の肝癌発症の危険度があるという結果でした。

「肥満と肝癌」についてもメタ解析が糖尿病と同様に行われており、標準的な体重の人と比較した場合の肥満

者（世界基準ですから BMI30 以上）の肝癌発症の相対危険度は 1.89 倍と報告されています（Br J Cancer 97;1005-8:2007）。日本人のデータとしては、9 つのコホート研究をメタ解析した結果が報告されており（Jpn J Clin Oncol 42;212-221:2012）、過体重・肥満グループ（BMI25 以上）の肝癌発症の相対危険度は 1.74 倍で、日本人においても肥満・過体重が肝癌発症のリスクを増大させることは「ほぼ確実」とされています。

「飲酒と肝癌」は、各研究における飲酒の有無、アルコール摂取量の層別がばらばらなのでメタ解析が困難です。最新の総説では、飲酒量が多いほど大腸癌と肝癌の発症の確率があがる線形の相関関係になるという研究を紹介したうえで、世界各地の症例対象研究から、飲酒による肝発症の相対危険度は約 2 倍である、としています（Cancers 9:e130:2017）。

ウイルス肝炎は、比較的最近の総説（Gastroenterology 142;1264-1273:2012）で HBs 抗原陽性者は陰性と比較して 15~20 倍、HCV 持続感染者も 15~20 倍とされていました。つまり、糖尿病・肥満・飲酒はウイルス肝炎ほど高率ではないが、それぞれの相対危険度は約 2 倍で明らかに肝癌発症のリスクを増大させている、という事になります。

<C 型肝炎と生活習慣病関連要因の併存による肝癌>

C型肝炎と生活習慣因子 - 年齢層別比較(飯塚病院1992-2012)

年齢	人数	糖尿病	肥満	飲酒	女性比率
60歳未満	179	37.4%	34.9%	58.9%	14.0%
60歳台	523	32.5%	23.5%	44.7%	24.9%
70歳台	480	24.9%	21.4%	29.0%	38.1%
80歳以上	114	27.2%	12.0%	21.5%	46.5%

飯塚病院での C 型肝炎を年齢層別に比較してみると若い年齢で発症した人達の中で糖尿病・肥満・飲酒の比率が高いことがわかります。ただ、このデータは発症した人だけを見ているので、これらの生活習慣病関連要因が危険因子かどうかの判定はできません。危険度がどの程度なのかを評価しようとする

と、多数の集団のコホート研究か、条件を揃えた 2 群を作った症例対照研究（相対危険度ではなく近似値のオッズ比が算出できる）か、多数の研究を統合するシステマティック・レビューやメタ解析を行う必要があります。

あるシステマティック・レビューによると、糖尿病が合併した影響は 5 つの臨床研究において相対危険度 1.73 ~ 3.52 倍で、肥満については 1 つの研究しかなく、相対危険度が 4.13 倍だそうです（Dig Dis Sci 61;636-45:2016）。アルコールは量によって発症リスクが上昇するので、C 型肝炎とアルコールの相乗効果に関する総説（World J Gastroenterol 15;3462-3471:2009）では、アルコール摂取 80g/日以上で肝癌発症の危険度が 5 倍、C 型肝炎で 20 倍、両者があると 100 倍になる、としています。C 型肝炎は糖尿病・肥満・飲酒のいずれとも非常に相性が良いというやっかいな性質があると思えます。

<B 型肝炎と生活習慣病関連要因の併存による肝癌>

B型肝炎と生活習慣因子 - 年齢層別比較(飯塚病院1992-2012)

年齢	人数	糖尿病	肥満	飲酒	女性比率	HBV-DNA>3.7
50歳未満	70	10.4%	17.5%	48.4%	15.7%	69.2% (18/26例)
50歳台	101	20.2%	34.4%	46.2%	14.9%	53.8% (35/65例)
60歳台	75	26.7%	26.0%	36.2%	28.0%	46.0% (23/50例)
70歳以上	45	31.1%	22.2%	41.9%	28.9%	41.2% (14/34例)

当院の B 型肝炎例をみると、年齢層と糖尿病有病率が C 型肝炎と逆で高齢者ほど多くなっているなど、様相が全く異なっています。以前お伝えしたように当院で後ろ向きコホート研究をおこなった結果でも、糖尿病・肥満・飲酒いずれも明らかな発症の危険因子とはなりませんでした。

台湾のコホート研究（Gastroenterology 135;111-21:2008）では、糖尿病は B 型肝炎の危険因子（2.27 倍）であるが、高度肥満（BMI>30）は否定的という結果でした。これは極めて信頼できる研究ですが、糖尿病が関連ありとするのは台湾からの報告に多く、例えば大規模ではありませんが、つい最近も中国から糖尿病の関与を否定する新しい症例対照研究が出ており（Med Sci Monit 23;3324-34:2017）、地域差があるのかもしれませんが。

飲酒については、中国におけるB型肝炎のメタ解析 (Int J Environ Res Public Health 13:e604:2016) があり、発癌リスク (オッズ比) は 2.19 倍となっていました。ただ、この論文にはアルコール量の基準が記載されておらず、当院 (飲酒ありは日本酒 1 合≒20g/日以上) の結果との直接の比較はできません。飲酒量は多いほど発癌リスクは増えるので、たとえば、50g/日以上などの基準で解析しなおすと私たちの解析結果も変わる可能性があります。

B型肝炎の年代別背景因子の変化 (飯塚病院1992-2012)

年代	人数	平均年齢	糖尿病	肥満	飲酒	女性比率	HBVDNA>3.7
1992-2000	96	54.2±10.0	12.0%	17.4%	41.7%	15.6%	
2001-2006	95	58.8±10.6	20.0%	32.6%	40.0%	27.4%	67.1%
2007-2012	100	60.6±10.3	31.3%	28.3%	48.3%	19.0%	37.8%

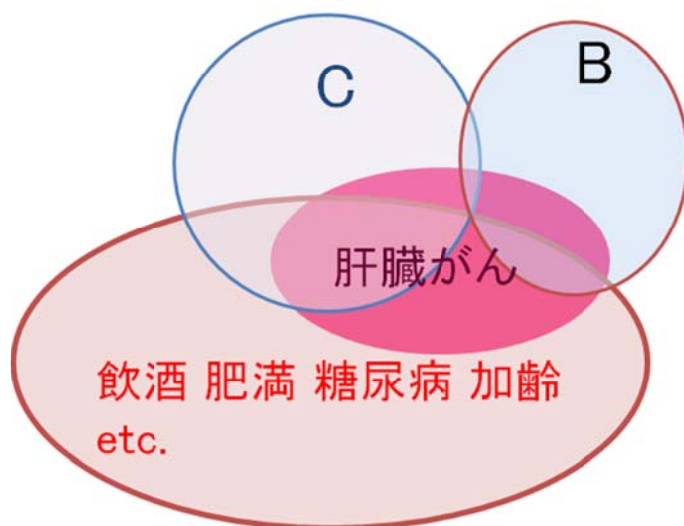
飯塚病院での過去のデータでは、核酸アナログの登場も含め、年代や、地域の高齢化の影響もあり、近年になるほどB型肝炎の高齢化、糖尿病比率の増加が見られています。ただ、B型肝炎の発癌要因としては、もともとHBV-DNA量が多いこと (ウイルスの活発な増殖)

が非常に強いので、生活習慣病関連要因の関与はあるとしてもはっきりと証明することが困難なのだと思います。

<非B非C肝癌の最大の問題点>

以前の日本の肝癌のイメージはB型、C型のウイルス肝炎で原因の9割が説明できる、というものでした。B型、C型を持っている人を見つけ出して定期スクリーニングを行うことで効率よく癌の早期発見と治療につなげ、また原因疾患の治療を行うことで予後を大幅に改善することが可能となってきたわけです。しかしながら、現在の肝癌の4割近くになった非B非C肝癌は、大きな意味でのハイリスクグループ (右図の最大の楕円) はわかったわけですが、相対危険度2倍くらいではウイルス肝炎の様に定期スクリーニングを行っても効率が悪すぎるのが問題です。どのような人を囲い込んでスクリーニングしていったら良いか、という点についての議論が続いている状況です。

現在の日本の肝臓がんとその原因のイメージ図



今回は、このハイリスクグループの一部である非アルコール性脂肪性肝障害 (NAFLD)、非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) について述べたいと思います。

受付時間 (○初診・●再診) 8:00~11:30

	月	火	水	木	金
本村 健太	○/●	●	●	●	
矢田 雅佳		○/●		○/●	●
宮崎 将之	○/●		●		○/●
田中 紘介		●	○/●	●	
増本 陽秀	●				●