

発行：飯塚病院肝臓内科 発行日：2018年4月9日

TEL0948-22-3800 〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83 <http://aih-net.com>

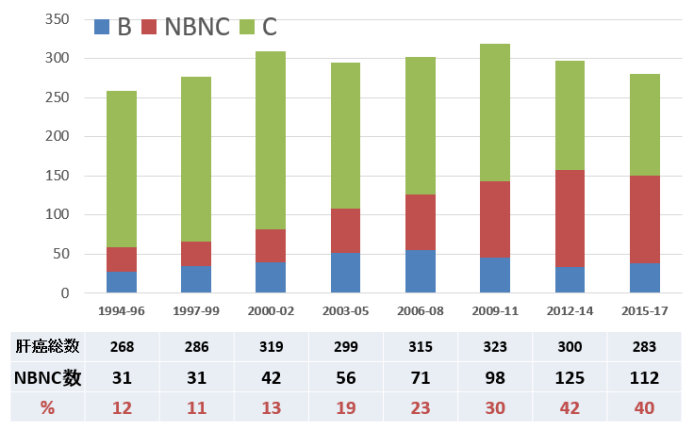
## 「肝臓内科レター第39号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

桜の季節は次第に早くなってきているらしく、4月の季語ではなくなりつつあるようですが、とりあえず気持ちの良い季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は2月14日に、平成29年度筑豊ブロック肝臓がん検診講習会で「肝がんの現状について」として講演させていただいた内容の非B非C肝臓がんに関する部分の要旨です。

## <非B非C肝臓がんと生活習慣病について>

B型、C型、非B非Cの初発肝臓がん数の推移  
(飯塚病院内科・外科合計1994-2017年)



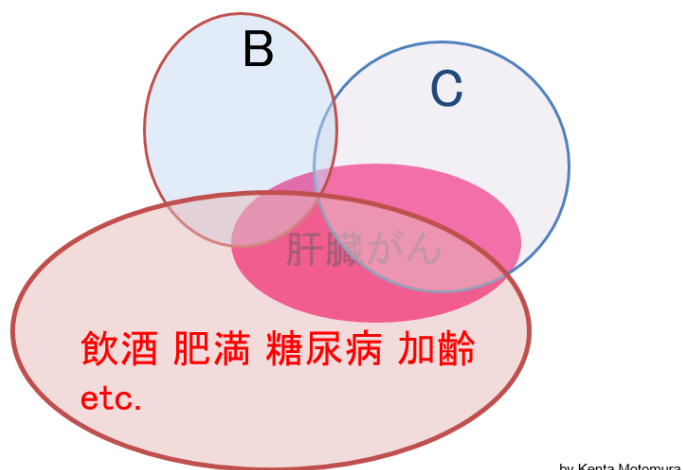
肝臓がん要因別の性比、年齢、DM有病率、肥満、飲酒家比率  
飯塚病院 1992-2017年(2540例)

	B型 347例 (13.7%)	C型 1551例 (61.1%)	NBNC 584例 (23.0%)
女性比	21.9%	30.9% #	26.0%
平均年齢	58.4±10.5 #	69.2±8.6 #	72.0±9.6
糖尿病	21.6% #	29.7% #	47.3%
肥満(BMI>25)	25.8%	24.0% #	33.0%
飲酒歴	44.9% #	40.9% #	59.3%

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

癌は種類によって発癌要因が異なります。例えば肺癌といえば喫煙ですが、米国ではタバコ販売量が減少した20~30年遅れで肺癌による死亡数をはっきりと減少しています(NCI Cancer Bulletin:2005)。日本での肝臓がんの最大の原因はウイルス肝炎であり、B型、C型肝炎に対する治療法の進歩もあり肝臓がん死亡者数は減少に転じましたが、減り方は緩やかです。飯塚病院でのB型、C型、非B非Cの初発肝臓がん数の推移を3年ずつで見ると、特にC型肝炎による肝臓がん数は減少の一途となっていますが、2000年以降は次第に非B非C肝臓がん数が増えており、全体の4割を占めるに至っています(左上図)。

## 現在の日本の肝臓がんとその原因のイメージ図



それでは、非B非C肝臓がんの背景になっているものは何かというと、B型、C型肝炎症例と比較した場合、高齢、糖尿病、肥満、飲酒などが多いことから、これらが発癌要因であることが疑われます(上右表)。私が特に注目しているのは糖尿病で、同じ消化器癌の領域で近年罹患・死亡数が増えているのは膵臓癌ですが、非B非C肝臓がんと膵臓癌の症例数の増加は良く似ており、また、糖尿病と主な各種の癌のリスクを調べた臨床研究(メタ解析)でも、胃癌、大腸癌、乳癌、膀胱癌などが相対リスク1.2前後であるのに比べ、肝臓がんは2.5

## 小括1

### 非B非C肝癌と生活習慣病について

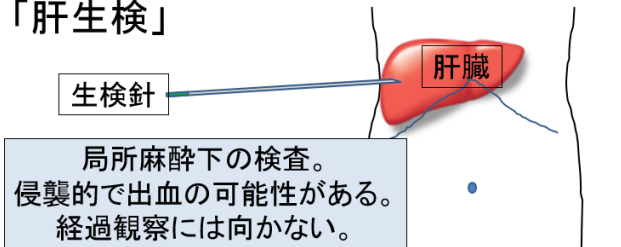
- ①非B非C肝癌は明らかに増加
- ②高齢者や糖尿病の増加と並行
- ③ハイリスク群の人数が多すぎる

倍、膵癌は 1.8 倍と高率であることが知られています（糖尿病 56;374-390:2013）。平成 28 年の厚生労働省の推計では糖尿病が「強く疑われる」「可能性を否定できない」人数は 2000 万人に達しています。高齢者や飲酒、肥満なども加えると、肝癌を発症する元になる母集団の人数は膨大なものになるため、B 型、C 型肝炎のように、陽性者を囲い込んで定期スクリーニングを行う、という方法が困難であることがわかります。

## <非 B 非 C 肝癌のスクリーニング>

では非 B 非 C 肝癌の早期発見は不可能なのでしょうか。この点について考えてみましょう。非 B 非 C 肝癌でも多くの症例は飲酒、肥満、糖尿病などによって脂肪性肝炎などの慢性肝障害があり、結果として、程度の差は大きいですが、肝に線維化を来していることがほとんどです。ということは、例えば血圧を測って高血圧の人達を

### 線維化評価の Golden Standard は？ 「肝生検」



生検針

肝臓

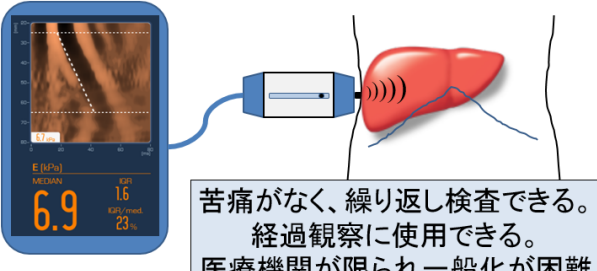
局所麻酔下の検査。  
侵襲的で出血の可能性がある。  
経過観察には向かない。

線維化の程度 正常 軽度 架橋線維化 肝硬変  
評価 F0 F1 F2 F3 F4

診断するように肝線維化の評価が一般化すれば、「肝臓の線維化がありますね、定期的にエコーしましょう」という流れになるはずですが。

肝臓の線維化の評価のゴールデンスタンダードは何と言っても肝生検ですが、これは純然たる侵襲的検査であって、局所麻酔は行うとは言え完全に無痛とは言えませんし、もちろん出血の危険性、極端に言えば致命的な合併症を生じる可能性がある検査であり、経過観察のために定期的に行うことには決定的に不向きです。

### 肝硬度測定検査「フィブrosキャン」



肝硬度測定検査「フィブrosキャン」

苦痛がなく、繰り返し検査できる。  
経過観察に使用できる。  
医療機関が限られ一般化が困難

線維化の程度 正常 軽度 架橋線維化 肝硬変  
硬度(kPa) 3 6 9 12 15……

それでは飯塚病院にも導入され 2016 年から本格稼働している肝硬度測定検査「フィブrosキャン」についてはどうかと言うと、肝線維化の評価を非侵襲的に苦痛なく繰り返して検査できる非常に良い検査です。しかしながら、機械を設置している施設が限られているというのが実は最大の弱点です。

殆どの医療機関で利用可能という意味で最も着目されるのは FIB-4 index です。「AST×年齢」を「血小板数×ALT の平方根」で割った数値で、全国的には、すでに血液検査結果に自動的に記載されるように設定されている施設も出てきています。飯塚病院での非 B 非 C 肝癌初診例の FIB-4 index は平均値 4.97 と高値でした。Fib-4 index 2.0 以上で 8 割弱程度、2.5 以上にしても 7 割弱の症例が含まれます。この講演の時点ではまだ 70 例程度しかデータがなかったのですが、その後過去 7 年間、10 年間と調べていっても同様の数値であり、これについてはまとめて学会発表する予定としていますので、年内に先生方に報告させていただきたいと思えます。

### 採血結果と年齢で線維化を推定する「FIB-4 index」

#### 算出方法

$$\left( \text{AST (IU/L)} \times \text{年齢 (歳)} \right) / \left( \text{血小板数 (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (IU/L)}} \right)$$

※0.1万/μL

参考：飯塚病院肝臓内科での非B非C肝癌症例の初診時のFIB-4 index平均値は4.97[0.91-42.85] 1.5未満は74例中3例のみであった。

線維化の程度 正常 軽度 架橋線維化 肝硬変  
FIB-4 index 1 1.5 2 3

以前の肝臓内科レターで Fib-4 index についてお伝えして以後、大変うれしいことに、先生方から Fib-4 index を計算したうえでご紹介いただく患者さんがだんだん出てきまし

### 小括3

## 非B非C肝癌のスクリーニング

- ①肝生検は侵襲が大きく繰り返せない
- ②ファイブロスキャンは施設に限られる
- ③FIB-4 indexを広めることが重要

た。このことから、Fib-4 index を一般医の先生方に広く知っていただくことで、非B非C肝癌の画像スクリーニングを行う囲い込みに利用していただける可能性が高いのではないかと考えるようになりました。ただし、定期的なエコー検査が必要と判断する目安になる FIB-4index の値を決めるには綿密な検討が必要です。例えば 1.5 まで下げると殆どの非B非C肝癌を早期に捉えることができるはずですが、引き換えに莫大な患者さんのエコー検査が必要になってしまうと予想されますので、2.0~2.5 あたりが現実的かと考えています。

## <NASH/NAFLD の諸問題、ウイルス肝炎治療後の発癌>

この講演では、非B非C肝癌の話題以外に「NASH/NAFLD の諸問題」、「ウイルス肝炎治療後の発癌」についてもお話ししました。「NASH/NAFLD の諸問題」は肝臓内科レター第 36 号（今年の 1 月号）で述べたことのまとめであり、無理に NASH（非アルコール性脂肪性肝炎）と NAFL（非アルコール性脂肪肝）を区別する必要はなく、両者を合わせて NAFLD（非アルコール性脂肪性肝疾患）として扱い、線維化の程度を重要視すると考え方が広がっている（日消誌 114:819-25:2017）という内容です。

「ウイルス肝炎治療後の発癌」は、飯塚病院肝臓内科で B 型肝炎に対する核酸アナログ治療でウイルス量を押し下げている症例での発癌を検討すると、220 例のコホートで 35 例が発癌し、男性、50 歳以上および FIB-4 index 高値であることが有意な危険因子であったこと（これも肝臓内科レター第 29 号で紹介した内容です）、C 型肝炎の DAA（経口抗 C 型肝炎ウイルス薬）でウイルス除去に成功した症例の中で、肝癌の既往がなかった 399 例のコホートで 11 例が発癌し、Fib-4 index と AFP が発癌危険因子であったこと、について述べました。C 型 DAA 治療後発癌例の話については現在解析が進行している最中であり、もう少し観察期間が長くなって、より断定的なことが言えるようになってから詳細を紹介したいと考えています。

次号では、今回の話の続きとして、非B非C肝癌症例の Fib-4 index の解析とハイリスク群絞り込みへの利用の可能性について、より詳細な内容をお伝えしたいと思います。

□外来スケジュール 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	●				●