

「肝臓内科レター第40号」発行にあたって

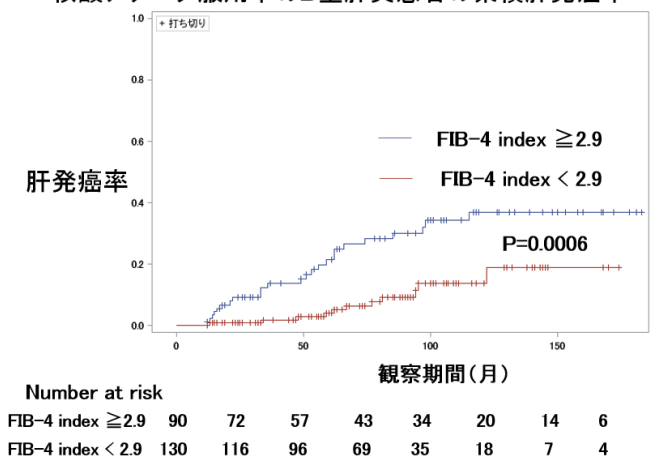
飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

緑が深くなり夏日も珍しくな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。今回から、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の検討の詳細について述べたいと思います。

<非B非C肝癌の問題点—定期スクリーニングの対象が絞り込めないこと>

飯塚病院肝臓内科では非B非C肝癌に以前から注目し、2001年から集計結果を学会で発表してきました。この中で、発癌の背景として糖尿病、飲酒、肥満などの生活習慣因子および加齢などが浮かび上がってきましたが、ハイリスク群の有効な絞り込みにつながる結果は得られませんでした（肝臓内科レター35号）。一方この間、肝

核酸アナログ服用中のB型肝炎患者の累積肝発癌率



癌の主たる原因であったウイルス肝炎は治療法が大きく進歩しました。その一つ、B型肝炎に対する核酸アナログ治療でウイルス増殖が止まった症例の発癌リスクは、非B非C肝癌と共通している可能性があります。そこで、核酸アナログ治療例のコホート研究を行ってみると、男性・50歳以上・治療導入時のFib-4 index高値、が発癌リスクという結果でした（肝臓内科レター29号）。この研究は、Fib-4 indexのもつ可能性を考える契機になりました。

非B非C肝癌の早期発見のためには、ハイリスク群を絞り込んで定期スクリーニングを行うことが重要ですが、

年齢・AST・ALT・血小板数の4つで計算できるFib-4 indexは肝疾患の種類を問わず、肝線維化と良好な相関を示すことが知られており、ハイリスク群を見つけ出すツールとして有用ではないかと考えられるわけです。

Fib-4 indexの計算式は「年齢(歳) × AST (IU/L) / 血小板数 (10⁹/L) × √ALT (IU/L)」です。

<飯塚病院の非B非C肝癌症例の概要、進行度と治療内容>

非B非C肝細胞癌症例 飯塚病院 (2008-2017)

項目	数
性別 (男性/女性)	261/87
年齢 (mean ± SD)	73.0 ± 9.1
糖尿病/肥満/飲酒(重複あり)	52.6% / 32.7% / 61.9%
通院なし/通院のみ/通院+画像/不明	58/156/110/24
BCLC分類(A/B/C/D)	164/110/52/22
Child分類(A/B/C)	260/78/10
Fib-4 index (平均値 ± SD / 中央値)	4.78 ± 4.65 / 3.54
根治的治療/姑息的治療/緩和	219/104/25

まずは飯塚病院の非B非C肝細胞癌症例を見て行きたいと思います。対象は2008～2017年に飯塚病院を受診した初発肝細胞癌患者でHBs抗原陰性・HCV抗体陰性の358例から、自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎を除いた348例で、年齢、性別、定期通院・定期画像検査の有無、BCLC分類(肝癌の進行度分類)、Fib-4 index、臨床的な背景肝疾患、手術例の非癌部病理所見などを見てみました。肝心のFib-4 indexの非B非C肝細胞癌症例の平均値は4.78、中央値は

3.54 でした。平均値と中央値の違いは数値の分布が広いからです。

Fib-4 index は肝疾患ごとに高度線維化の基準値が少しずつ違うのですが、3.0 前後以上は B 型肝炎、C 型肝炎、NAFLD ではいずれも高度線維化に入るので、飯塚病院の結果からは、非 B 非 C 症例の多くが肝の高度線維化例であるように推測されます。

<肝癌診断までの通院状況と肝癌の進行度の関連>

通院状況別に見た非B非C肝癌症例の
BCLC分類とMilan基準内比率 飯塚病院症例(2008-2017)

	BCLC-A・B	BCLC-C・D
定期通院なし 58人(18%)	39人 (Milan基準内 20人 51%)	19人 (MC 0人)
定期通院のみ 156人(48%)	114人 (Milan基準内 59人 52%)	42人 (MC 4人)
定期通院+画像 110人(34%)	101人 (Milan基準内 79人 78%)	9人 (MC 4)

次に、肝癌診断時までの通院状況を見てみると、8割以上の患者さんが何らかの疾患で医療機関に定期通院していたことがわかります。

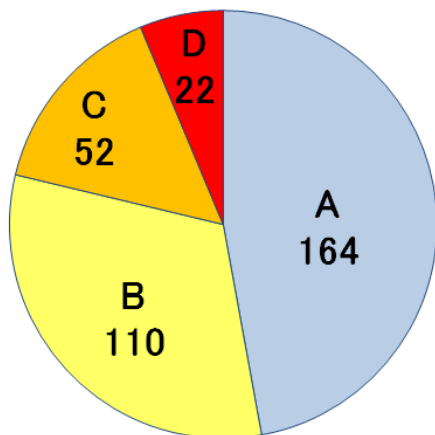
左図には肝癌の進行度 BCLC-A・B と同時に、肝移植の世界的な適応基準であるミラノ基準(Milan Criteria, MC) 以内の症例数も赤字で記載しました。ミラノ基準は 5cm 以内の単発もしくは 3cm・3個以下というもので、この基準を超えると移植後の再発(=致命的)の確率が高いことが知られています。

当然ですが、ミラノ基準内で発見されたほうが切除後の再発の確率が低く理想的です。当院での

切除例 169 例の中には主腫瘍径 5cm 以上が 67 例、10cm 以上でさえ 21 例!もありました。「定期通院なし」でミラノ基準内の肝癌が結構見つかったのが不思議なくらいですが、「定期通院のみ」で画像検査が施行されていなければ、基準内で見つかる人の比率は「定期通院なし」と同程度でした。「定期通院+画像」では 8割近くがミラノ基準内で発見されているので、画像検査による定期スクリーニングの重要性がわかります。

<飯塚病院の非B非C肝癌症例の進行度(BCLC分類)と治療内容>

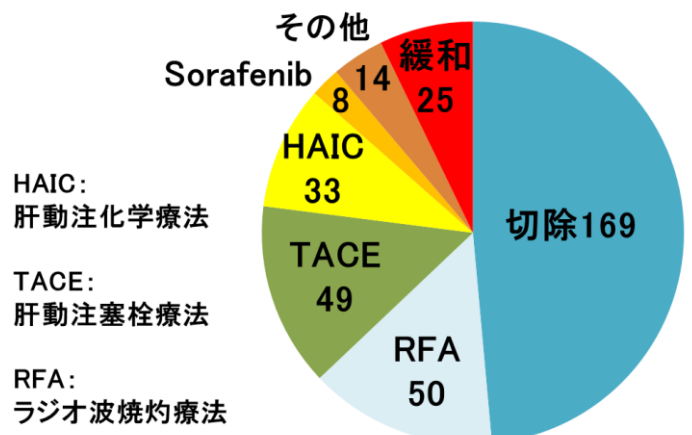
非B非C肝癌348症例のBCLC分類



飯塚病院初発肝細胞癌症例(2008-2017)

- 早期 A**
単発or3個<3cm
Child-Pugh A-B
PS 0
- 中間期 B**
多発
Child-Pugh A-B
PS 0
- 進行期 C**
門脈浸潤
肝外転移
Child-Pugh A-B
PS 1-2
- 終末期 D**
Child-Pugh C
PS 3-4

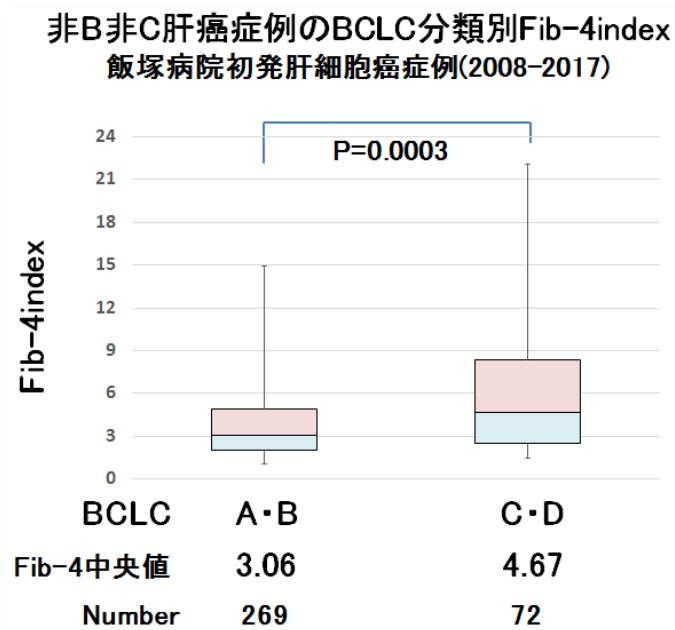
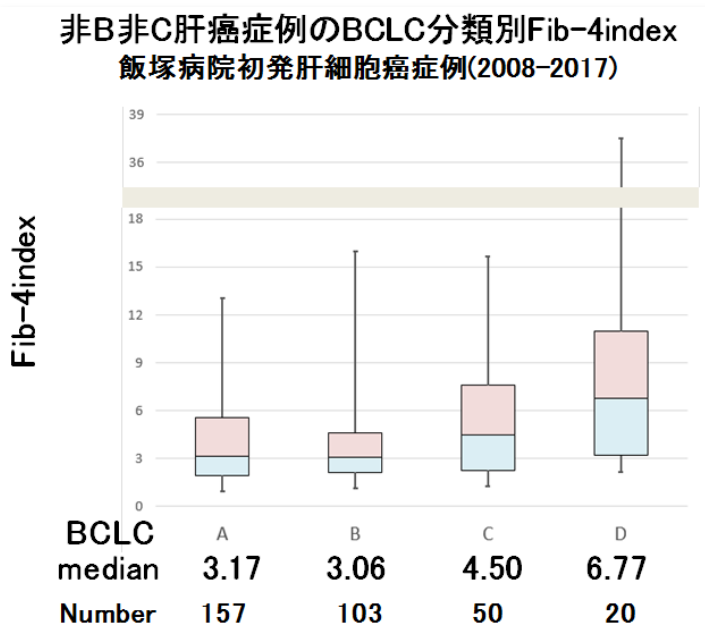
非B非C肝癌348症例の治療内容



飯塚病院初発肝細胞癌症例(2008-2017)

症例の概要を示した前頁の表にも記載していますが、肝癌の進行度では BCLC 分類の A、B の比率が 8割近くに達しており、Child A が約 75%と肝予備能が良い症例が多いため、左上に示す治療内容では、特に手術が目立って多く、約半数の 169 例に選択されていました。RFA も含めると根治的治療法が、2/3 を占めています。

BCLC の A・B・C・D 別に Fib-4 index の分布を並べてみると左下の箱ひげ図のようになります。BCLC 分類は Child 分類も含んでおり、肝癌の進行とは別に肝硬変が進んで Child B・C になっていると BCLC-C・D に該当するため当然の結果で、A・B と C・D の 2 群で検定すると有意差が出ます (右下図)。肝癌の進行によって肝機能が悪化するケースがあることを考えると、非 B 非 C 肝癌の早期発見を目指すのであれば、Fib-4 index の基準値は BCLC-A・B 群を参考に考えたほうが良いと考えられます。



次号では、非 B 非 C 症例の中でも非アルコール性脂肪性肝疾患 NAFLD やアルコール性肝疾患 ALD など、背景肝疾患の間での Fib-4 index の相違や、手術例の非癌部の病理診断と突き合せて、定期的な画像診断を推奨すべき Fib-4 index の数値を検討していきたいと思えます。

□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	●				●