

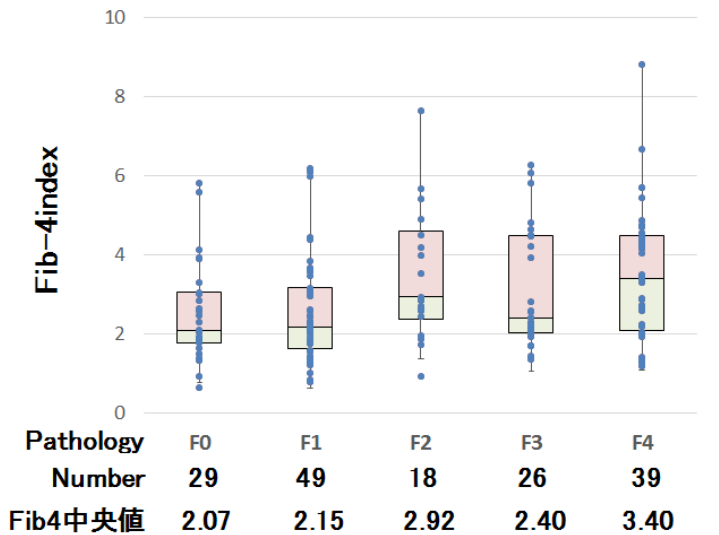
「肝臓内科レター第41号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

今年もはや梅雨入りの季節になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回は、前回に続いて非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の検討の続きです。今回はFib-4 indexと実際の肝組織の線維化の検証を中心に記載してみたいと思います。

<手術例の非癌部線維化とFib-4 indexの相関について>

非B非C肝癌切除例のFib-4 indexと非癌部背景肝の線維化の評価の相関(2008-2017年)



せっかく手術例が多いので、切除標本で肝線維化の病理評価とFib-4 indexの結果を付きあわせてみました(左図)。診断結果がF0-1やF2-3のように書かれることがあるので、F0-1はF1、F1-2はF2のように、大きいほうのFにまとめています。なお、一般に病理医の線維化評価は、日本の慢性肝炎の新犬山分類か新ヨーロッパ分類(Hepatology 19;1513-20:1994)に従っているようです。これらはもともとウイルス性肝炎に対応したもので線維化評価の基準はほぼ同じであり、F1門脈域の線維性拡大→F2線維性架橋形成→F3小葉のひずみを伴う架橋形成→F4肝硬変です(日消誌96:377-84:1999)。

結果は予想通りで、線維化がF0からF4に上がるに

つれFib-4中央値もおおむね上昇しており、大まかな相関はあるようです。ただしドットの分布でわかるように各群はかなり分散が大きく、F0-1対F2-4で検定すると、統計学的な有意差は出ませんでした。この理由としては、Fib-4 indexは疾患ごとに数値と線維化の程度が少し異なるため、非B非C肝癌のようにいろいろな病態が混じると、ばらつきが大きくなってしまふことが考えられます。

<非癌部線維化とFib-4 indexの背景肝の病態による差異>

臨床的背景肝疾患の用語の定義

【アルコール関連群 AL】

アルコール摂取量が男性30g以上、女性20g以上/日
糖尿病・肥満の有無は問わない

【肥満/糖尿病群 OB/DM】

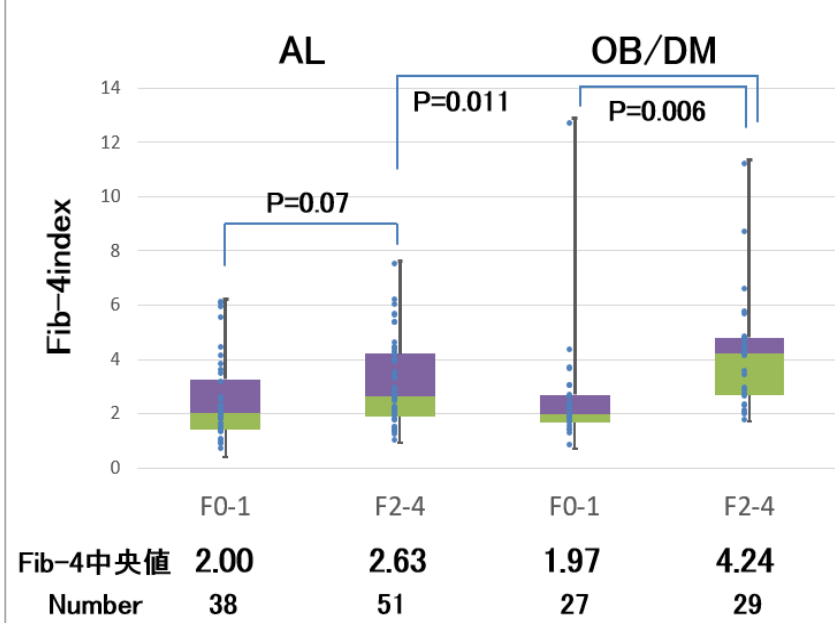
アルコール摂取量が男性30g未満、女性20g未満/日で
2型糖尿病and/or肥満があるもの

【その他】

上記に含まれないもの、生活歴詳細不明など

病態によるFib-4 indexの差異の確認のため、下図に記載した定義で非B非C肝癌症例を分類してみました。「肥満/糖尿病群」の飲酒量は非アルコール性脂肪性肝疾患NAFLDの基準に合わせてアルコール量が男性30g未満、女性20g未満/日としています。本当は「NAFLD」としたいところですが、この群の手術例での切除標本を見てみると、NAFLDの定義に合致する5%以上の脂肪化がある症例は約半数に過ぎず「NAFLD」にはできませんでした。

切除例の背景肝疾患によるFib-4indexの差異



アルコール性肝障害の診断基準は通常 60g/日以上の上のアルコール摂取があるものを言いますが、今回の検討ではアルコール摂取量が NAFLD の基準を超えるものを「アルコール関連群」として広く扱うことにしました。

そして、「肥満/糖尿病群」と「アルコール関連群」の症例で非癌部線維化病理診断と Fib-4 index の相関を見ってみました（左図）。細分化すると症例数が少なくなってしまうため、F0-1 と F2-4 の 2 群に分けています。結果、F2-4 の高度線維化例では「アルコール関連群」のほうが Fib-4 index が有意に低値で、やはり組織の線維化と Fib-4 index 値は、疾患によってある程度違いが出るようです。

<非 B 非 C 肝癌症例の非癌部線維化について>

ここまでの結果を見て F0-1、つまり非癌部の線維化が少ない症例が結構ある事に気づかれた先生も多いと思います。手術例で非癌部の線維化が判定できた 165 例のうち半数に近い 80 例が相当します。飯塚病院では 2011 年以後の症例は病理標本がデジタル化されており、PC 上で組織の写真が確認できるのですが、私が診断すると、病理医よりも線維化の評価が高めでした。今回の研究では仮説によるバイアスがかからない病理医の診断を採用していますが、私の診断でも F0-1 の症例が 50 例前後（約 30%）あり、線維化が進行せずに発癌する症例がかなり存在することは確かです。この結果は正直なところ想定外で、肝細胞癌は基本的に肝線維化が背景で発癌する、と考えていた私にとってはちょっとした驚きでした。文献的には、NASH 関連肝癌の非癌部を見た報告を集計した結果、94 例のうち 26% が非肝硬変であったという報告があります（WJG 16;1436-1441:2010）。飯塚病院の非 B 非 C 肝癌症例は、もちろん「NASH 関連」というくくりではありませんが、非 B 非 C 肝癌において、線維化が進展していない例での発癌は珍しくはないようです。

この現象の原因に関しては研究が始まっており、胆汁分泌で腸内に出てきた胆汁酸（一次胆汁酸）から、肥満などで変化した腸内フローラの腸内細菌によって代謝されて産生される二次胆汁酸の「デオキシコール酸」（大腸癌の原因物質の一つとも考えられています）によって肝星細胞（伊東細胞：ビタミン A を含有する脂肪滴を持つ肝臓特有の線維芽細胞）の細胞老化が生じ、発癌促進作用のある炎症性サイトカインなどが分泌される、という機序があることがわかってきています（モダンメディア 62;18-22:2016）。

<非癌部線維化評価の難しさについて>

また、切除標本の非癌部の線維化の評価自体にも難しい点があります。それは、一つの標本内で肝の線維化が不均一な症例が結構あることで、代表例として今回の症例の病理診断の記載を次頁に一例提示しておきたいと思えます。この記載の内容からうかがわれるように、ウイルス肝炎と非 B 非 C 肝癌症例では非癌部の線維化の進展の均一さに差異があるのかもしれない。

今回調べた範囲では、肝内での線維化の不均一さを、肝疾患別に調べて比較した論文は見つかりませんでした。残念ながら飯塚病院には機材がありませんが、MRI を使用して肝臓の線維化を調べる新しい「MR エラストグラフィ」という検査法があり、これを使用すると肝内の線維化の不均一さが評価できるため、近年中には研究結果が出てくるのではないかと予想しています。

背景肝の線維化について-ある病理診断結果

診断名 : @ 肝、S7 [亜区域切除]: 肝細胞癌 hepatocellular carcinomas
 @ 胆嚢 [切除]: 悪性所見なし no malignant tissue
 @ リンパ節、腹壁 [切除]: 転移なし no metastasis

所見 : S7: Well differentiated hepatocellular carcinoma, 12x10mm, ig, fc(-), sf(-), s0, vp0, vv0, va0, b0, im0, sm(-)(1,2). 腫瘍細胞のごく少数に軽度の脂肪化を含む。偽腺管様配列も少量認める。

S8: Well differentiated hepatocellular carcinoma, 7x4mm, ig, fc(-), sf(-), s0, vp0, vv0, va0, b0, im0, sm(-)(3). 腫瘍組織には軽度の脂肪化と明調細胞、マロリー小体を散見する。
 非癌肝組織は肝線維症～肝硬変所見, I1-Ic/ f3-f4.
 胆嚢とリンパ節: 軽度の慢性炎症とRokitansky-Aschoff sinus を少数認める(5)。リンパ節に転移腫瘍は指摘できない(5)。
 病理 大屋 偽小葉内に殆ど線維化のない門脈域を散見。通常のウィルス肝炎から進展した肝硬変には比較的稀と思われ、NASHとの関連も否定できない

一方で、今回のいくつかの箱ひげ図に入れたドットの分布を見て頂くとわかりますが、Fib-4 index が F0-1 の群でも 3.0 前後以上、つまり高度線維化であるはずの症例が結構あるのです。Fib-4index の、線維化の指標としての精度はこの程度ということかもしれませんが、少々 speculative に言えば、線維化以外の発癌リスクもとらえている可能性があるのかもしれない。

以上、今回は飯塚病院の非 B 非 C 肝癌症例のうち、切除例において非癌部の線維化と Fib-4 index の相関、背景疾患の違いによる差異について検証してみました。次号からは、非 B 非 C 肝癌症例の切除例以外の全例で、単純に Fib-4 index が非 B 非 C 症例の発癌リスクの予測に使用できるかどうか、という観点での検証を進めていきたいと思っています。

なお、今回のこのような研究が可能であるのも、飯塚病院外科との普段からの緊密な関係によるもので、同科の優秀なスタッフの高度な診療技術と真摯な態度には常々感服するところです。この場を借りて深く御礼申し上げます。

□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	●				●