

「肝臓内科レター第42号」発行にあたって

飯塚病院肝臓内科 部長 本村 健太

梅雨あけが待ち遠しい時期になりました。先生方にはいつも大変お世話になっております。今回も、非B非C肝臓症例の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。

## <非B非C肝臓症例を生活習慣関連の要因で分類してみる>

### 臨床的背景肝疾患の用語の定義

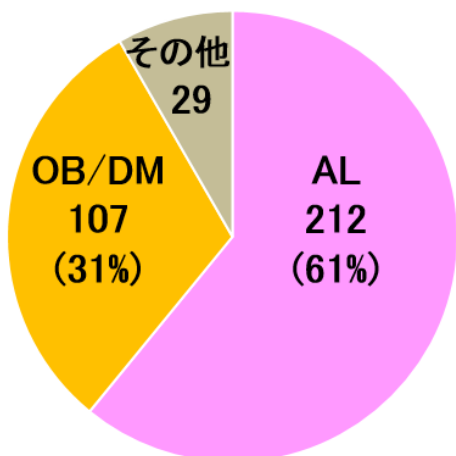
<p><b>【アルコール関連群 AL】</b> アルコール摂取量が男性30g以上、女性20g以上/日 糖尿病・肥満の有無は問わない</p>
<p><b>【肥満/糖尿病群 OB/DM】</b> アルコール摂取量が男性30g未満、女性20g未満/日で 2型糖尿病and/or肥満があるもの</p>
<p><b>【その他】</b> 上記に含まれないもの、生活歴詳細不明</p>

前号の繰り返しになりますが、非B非C肝臓症例の背景肝疾患を、左の表の定義で分類しました。「その他」は、飲酒歴が詳細不明で分類できない例が多いのですが、飲酒・肥満・糖尿病なく切除肝の非癌部が正常肝の人や、以前HBs抗原陽性でその後自然消失した人も含まれています。非B非C肝臓とB型肝炎ウイルスHBVとの関連は、確かにあるのですが、話がやや複雑になるため号を改めて触れたいと思います。このように、「その他」は一つの群としては扱えないため、とりあえず「アルコール関連群 AL」「肥満/糖尿病群 OB/DM」の2群についての差異を見ていきたいと思います。

左下の円グラフのように、非B非C肝臓は背景として生活習慣の問題が大きいので、だいたいこの2群で分類できます。そんなに単純？と思われた先生方もおられるかもしれませんが、「我が国における非B非C肝硬変の実態調査2011(響文社)」(ネット上で閲覧できます)での非B非C肝硬変(肝臓ではありません)約7000例の肝硬変の成因の比率は、自己免疫性肝炎・原発性胆汁性胆管炎を除くと成因の比率はおおむね同様でした。

右下図のように定期通院と画像検査の有無で患者層を分けると、アルコール関連群が「定期通院なし」に多いのは納得ですが、「定期通院+画像」でも多いのは、食道-胃静脈瘤破裂の治療後の定期通院が多いためです。前々号に記載しましたが、この群は定期的な画像診断を受けているため、肝臓の8割がミラノ基準内(5cm以内の単発もしくは3cm・3個以下)で診断されています。静脈瘤破裂が「災い転じて福となす」になっているわけです。

非B非C肝臓348症例の背景  
飯塚病院初発肝臓症例(2008-2017)



通院状況別に見た非B非C肝臓症例の  
臨床的背景疾患 飯塚病院症例(2008-2017)

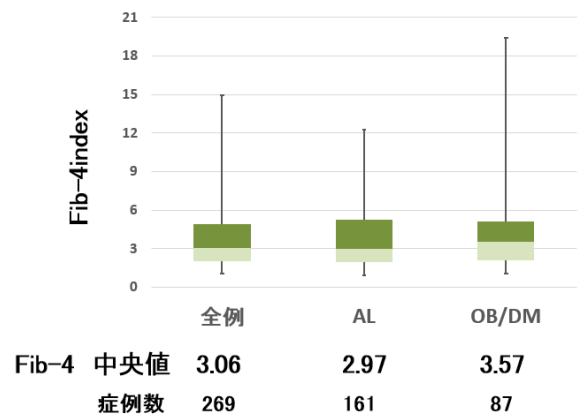
通院状況	AL	OB/DM	他
定期通院なし 58人(18%)	41	10	7
定期通院のみ 156人(48%)	85	56	15
定期通院+画像 110人(34%)	71	36	3

## ＜非B非C肝癌症例を生活習慣関連の要因で分類した場合のFib-4 indexの分布の差＞

非B非C肝癌症例-AL群とOB/DM群の比較  
飯塚病院症例(2008-2017)

項目	AL (212例)	OB/DM(107例)	p値
年齢 (mean±SD)	70.9±9.3	75.5±7.3	<0.001
性別(男:女)	194:18	48:59	<0.001
糖尿病有病率	53%	60%	NS
肥満(BMI>25)比率	27%	49%	<0.001
BMI (mean±SD)	23.3±3.7	24.9±3.3	<0.001
BCLC分類-A・B/C・D	164/48	88/19	NS
Fib-4 index中央値	3.37	3.82	NS
Fib-4 index中央値 (BCLC-A・Bのみ)	3.01	3.63	NS

非B非C肝癌症例(BCLC分類A・B)のFib-4index  
飯塚病院症例(2008-2017)



非B非C肝癌症例の背景肝疾患を「アルコール関連群AL」「肥満/糖尿病群OB/DM」の2群に分けて比較してみると、左上の表のようになります。目につく差異としてはALでは平均年齢が5歳低いこと、OB/DMでは女性と肥満者の比率が高いこと、が挙げられます。

Fib-4 indexについては分布がわかるように、BCLC分類A・B症例のみの箱ひげ図を作成しました(右上図)。箱ひげ図は、データの数値の分布を比較して示すためのグラフで、上下の誤差範囲の表示の範囲に、外れ値(平均値+標準偏差×3以上)を除く全症例が入っており、箱は数値の下の25%から75%の範囲の症例を示し、上下の箱の境界が中央値です。

前号で切除例の肝線維化進展例(F2-4)でアルコール関連群ALと肥満/糖尿病群OB/DMにFib-4 indexの差が見られましたが、全症例で見ると、データの25-75%の分布は両群ほぼ同じで、有意差は見られませんでした。肝癌スクリーニングを行う基準のFib-4 index値を考える場合に背景肝疾患の違いを考慮する必要はない、としてよさそうです。

## ＜肝癌スクリーニングに至適なFib-4 indexの数値を考える＞

このような結果も踏まえて、Fib-4 indexの利用を検討したいと思います。定期的な画像検査が推奨されるFib-4 indexの数値はどの程度とすべきでしょうか? 文献を検索してみると、韓国から非常に参考になる論文が発表されていました(Cancer 121;3818-25:2015)。これは2003年から2010年の間にソウル大学校附属病院健康増進センターで健診を受けた、30歳以上の一般的に健康で1日10g以上のアルコール摂取がある人7,330人から、B型・C型肝炎、冠動脈疾患、脳卒中、癌がある人を除いた6,661例をコホート(集団)として、韓国の国民健康保険への保険病名(ICD-10)と、肝切除やラジオ波焼灼療法などの特徴的な治療内容の請求が合致した場合を肝発癌として解析された後ろ向き

のコホート研究です。

Fib-4 indexによる非B非C肝癌発癌予測-後ろ向きコホート研究

	Fib-4 index	観察人年	発癌	調整ハザード比(95%信頼区間)	P値 P for Trend
		Person-Years	Events	Adjusted HR (95%CI)	
全症例 (6661例)	Fib-4<1.00	19,240.1	7	1	<0.001
	1.00≤Fib-4<1.35	10,688.1	3	0.84 (0.20-3.57)	
	1.35≤Fib-4<1.75	6,058.4	6	3.18 (0.88-11.57)	
	1.75≤Fib-4<2.10	1,978.5	3	5.18 (1.12-24.00)	
	2.10≤Fib-4	1,932.6	8	13.63 (3.77-49.33)	
アルコール≤30g/日 (4075例)	Fib-4<1.00	12,202.6	3	1	0.097
	1.00≤Fib-4<1.35	6,574.4	2	0.95 (0.12-7.59)	
	1.35≤Fib-4<1.75	3,661.9	4	3.27 (0.48-22.27)	
	1.75≤Fib-4<2.10	1,235.5	1	2.03 (0.16-25.54)	
	2.10≤Fib-4	950.2	2	5.56 (0.57-54.45)	
アルコール>30g/日 (2586例)	Fib-4<1.00	7,037.4	4	1	<0.001
	1.00≤Fib-4<1.35	4,113.7	1	0.48 (0.05-4.51)	
	1.35≤Fib-4<1.75	2,396.5	2	2.00 (0.32-12.43)	
	1.75≤Fib-4<2.10	743	2	8.39 (1.28-54.87)	
	2.10≤Fib-4	1,043.4	6	16.58 (3.87-71.04)	
エコーで肝硬変なし (6618例)	Fib-4<1.00	19,167.5	7	1	<0.001
	1.00≤Fib-4<1.35	10,638.0	3	0.81 (0.19-3.50)	
	1.35≤Fib-4<1.75	5,981.4	5	2.48 (0.63-9.77)	
	1.75≤Fib-4<2.10	1,948.4	1	1.56 (0.16-14.82)	
	2.10≤Fib-4	1,934.1	7	10.77 (2.73-42.52)	

解析結果を見ると、肝発癌の相対危険度（調整ハザード比）は、全症例では Fib-4 index 1.75-2.10 で 5.18 倍、2.10 以上で 13.63 倍、アルコール摂取が 30g 以上/日の飲酒者では同 1.75-2.10 で 8.39 倍、2.10 以上で 16.58 倍になっています。さらに貴重な情報としては、エコーで肝硬変がなかった症例で、Fib-4 index 2.10 以上で 10.77 倍となっていました。著者らは、Fib-4 index が 2.10 以上であることは、エコー検査で肝硬変かどうかよりも発癌危険度を正確に予測できると述べています。

### Fib-4 index cut-off値による非B非C 肝癌症例の網羅率 飯塚病院症例(2008-2017)

Fib-4 index	全例 (348例)	BCLC-A・B (274例)
1.3以上	334例 (96%)	262例 (96%)
1.75以上	304例 (87%)	234例 (85%)
2.0以上	276例 (79%)	209例 (76%)
2.10以上	266例 (76%)	201例 (73%)

われわれの非 B 非 C 肝癌症例では、アルコール関連群 AL と肥満/糖尿病群 OB/DM に Fib-4index の差はほぼないので、スクリーニングすべき母集団も同様と想定します。飯塚病院の症例でいくつかの cut-off 値を設定してどの程度の症例がカバーされているかを見てみると、左の表のような結果になりました。理屈では、Fib-4 index 1.3 以上の症例をスクリーニングすると 96%の非 B 非 C 肝癌症例がカバーされるはずですが、

対象患者数が過大になりすぎるのでしょうか？対象数の参考ですが、日本国内の健診のデータで、NAFLD 4130 例の Fib-4 index

の平均は 1.02±0.50。1.3 以上は 20.3%と報告されています(肝臓 52;390-392:2011)。先述の韓国の論文では、アルコール 10g 以上/日の飲酒がある人で Fib-4 index1.75 以上の方は 14.5%、1.35 以上で 26.5%と報告しています。対象が増えすぎず、かつエビデンスもある、ということ言えば 1.75 あたりが妥当なのかもしれません。

## <非 B 非 C 肝癌のスクリーニングに Fib-4 index を利用することの利点>

非 B 非 C 肝癌のスクリーニングに Fib-4 index を使用することの利点は、一般的な採血のついでに算出できるため医療コストがほとんど増えないことです。また、非アルコール性脂肪性肝炎 NASH などの背景肝疾患のことを厳密に考えなくてもよく、たとえ肝疾患を疑っていなかった患者さんであっても、数値が一定値以上であればエコーを手配するというだけで済む、という単純明快さも良いのではないかと思います。検査結果表に血小板数、AST、ALT と同時に Fib-4 index も表示されるようにしておき、これに基準値以上についての警告ないしは画像検査の推奨などがあれば十分です。

ということで、長年の飯塚病院肝臓内科での非 B 非 C 肝癌研究の結論として、Fib-4 index を活用して早期発見を図りましょう、という提案になったことを述べてきました。この内容は、秋に神戸で開催される JDDW2018 で発表の予定です。

次号では今回までの補足として、非 B 非 C 肝癌と B 型肝炎既往感染の関連について触れたいと思います。

### □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	●				●