HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肝弾性度と肝脂肪量を組み合わせた慢性肝疾患患者の肝細胞癌発生リスク評価［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	出水, 孝章
Description	配架番号：2361
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12982号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70383
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takaaki_Izumi_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医 学）　　氏 名 出水　孝章

学 位 論 文 題 名

肝弾性度と肝脂肪量を組み合わせた慢性肝疾患患者の肝細胞癌発生リスク評価
（Assessing the risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease patients by combining liver stiffness measurement and the controlled attenuation parameter by FibroScan）

【背景と目的】

肝臓は、生体内で代謝の中心を担う重要な臓器である。しかし、様々な要因で肝臓の機能が障害される。慢性的な肝細胞の破壊、即ち肝炎がおこると肝臓に線維が蓄積し、持続的な肝炎より、肝硬変（LC）へと至る。LC は、肝細胞癌（HCC）の高発生母地として知られている。B 型肝炎ウイルス（HBV）と C 型肝炎ウイルス（HCV）は、慢性肝炎を発症し、肝硬変へと進展し、HCC を併発する重要なウイルス感染症である。非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）は、全世界で人口の約 25%程度存在し、今後さらに増加が予測されている。HCC は本邦において男性で 4 位、女性では 5 位と死亡率の高い癌腫であり、早期発見、早期治療が予後の延長に寄与するとされる。HCC の発生リスクは、病因、人種、性別、年齢、地域により異なるが、線維化は慢性肝疾患に共通した HCC 発生のリスク因子であることが報告されている。そのため、肝線維化を定量的かつ正確に評価することが必要となる。これまで、経皮的肝針生検が肝線維化評価のゴールドスタンダードとされてきたが、技術的問題、禁忌や合併症が存在し、病理学的診断の精度や再現性にも問題があることが分かっている。近年、非侵襲的に肝線維化評価を行う目的で FibroScan® (Echosens, Paris, France)が開発され、本邦でも 2011 年より保険収載された。測定原理は、体表からプローブより発生された剪断波の伝搬による肝臓の変位より肝線維化を評価する。同時に、剪断波の肝臓内における減衰速度より、肝臓に沈着した脂肪量の定量も可能である。測定された肝弾性度（LSM）は kPa で、脂肪量は Controlled attenuation parameter（CAP）として dB/m で測定される。本研究では LSM と CAP を用いて、慢性 C 型肝炎患者、慢性 B 型肝炎患者、NAFLD 患者における HCC 発症のリスクを割り出し、高リスク群の囲い込みが可能か検討することとした。

【対象と方法】

患者は 2012 年 1 月から 2017 年 8 月まで、北海道大学病院および JCHO 北海道病院で FibroScan®を用いて LSM と CAP を測定した慢性肝疾患患者 1124 人を対象とした。各群(HCV 群、HBV 群、NAFLD 群）において、HCC 症例、非 HCC 症例で、患者背景、血液学的データおよび LSM および CAP を比較検討した。次に、各群において HCC 発症の予測能・診断能が高い LSM と CAP のカットオフ値を receiver-operator characteristics（ROC）分析を用いて算出し、患者背景、血液学的データとともに、HCC 発症に関するリスク因子を求めるため統計学的解析を行った。

【結果】

既往発癌例や続発性 HCC 例を除いた初発 HCC を検査時に有した患者は、HCV 群 419 例中 32 例、HBV 群 377 例中 23 例、NAFLD 群 258 例中 33 例であった。LSM の初発 HCC 発生を予測・診断するカットオフ値は、HCV 群 8.0kPa、HBV 群 6.2kPa、NAFLD 群 5.4kPa であった。LSM のカットオフ値は、全疾患群で統計学的に有意であった。CAP の初発 HCC 発生を予測・診断するカットオフ値は、HCV 群 221dB/m、HBV 患者 309dB/m、NAFLD 患者 265dB/m であった。CAP のカットオフ値は、HBV 群を除く HCV 群と NAFLD 群において統計学的に有意であ

った。多変量解析により初発 HCC 発生に関与するリスク因子を解析した。HCV 群では LSM が 8.0kPa より上でオッズ比が 4.06 と有意に上昇し、CAP が 221dB/m 未満でオッズ比が 2.80 と有意に上昇した。HBV 群では LSM が 6.2kPa より上でオッズ比が 11.22 と有意に上昇した。NAFLD 群では LSM が 5.4kPa より上でオッズ比が 7.53 と有意に上昇し、CAP が 265dB/m 未満でオッズ比が 4.56 と有意に上昇した。全疾患群で LSM がカットオフ値より上昇することで、HCC 発症リスクが高まることが示された。また HBV 群を除く 2 群では CAP がカットオフ値より低下することで HCC 発症リスクが高まるという結果であった。

初発 HCC に既往発癌例や続発性 HCC 例を加えた、HCV 群 453 症例（発癌 66 例）、HBV 群 407 例（発癌 57 例）、および NAFLD 群 264 例（発癌 39 例）についても解析を行った。LSM の累積 HCC 発生を予測・診断するカットオフ値は、HCV 群 9.9kPa、HBV 群 6.2kPa、NAFLD 群 10.4kPa であった。LSM の累積 HCC 発生に関するカットオフ値は、全疾患群で統計学的に有意であった。CAP の累積 HCC 発生を予測・診断するカットオフ値は、HCV 群 221dB/m、HBV 群 190dB/m、NAFLD 群 289dB/m であった。CAP の累積 HCC 発生に関するカットオフ値は、HBV 群を除く 2 群において統計学的に有意であった。多変量解析を行い、累積 HCC 発生に関するリスク因子を解析した。HCV 群では LSM が 9.9kPa より上でオッズ比が 15.28 と有意に上昇し、CAP が 221dB/未満でオッズ比が 1.38 と有意に上昇した。HBV 群では LSM が 6.2kPa より上でオッズ比がと 8.17 と有意に上昇した。NAFLD 群では LSM が 10.8kPa より上でオッズ比が 3.06 と有意に上昇し、CAP が 281dB/m 未満でオッズ比が 7.81 と有意に上昇した。

非発癌患者の新規 HCC 発生率を検討したところ、HCV 群では 387 例のうち観察期間（中央値 27 か月間）で 17 例に HCC を認めた。LSM がカットオフ値より上かつ CAP がカットオフ値未満からの発癌が、それ以外より有意に高かった（P = 0.0429、ログランクテスト）。HBV 群では、354 例のうち観察期間（中央値 24 か月間）に、4 例に HCC を認めた。累積発生率は、LSM がカットオフ値より上の患者群で有意に高かった（P = 0.0032、ログランクテスト）。NAFLD 群 225 例では、6 例が観察期間（中央値 25 か月間）に HCC を発症した。HCC の累積発生率は LSM カットオフ値より上かつ CAP カットオフ値未満からの発癌が、それ以外に比べて有意に高かった（P = 0.0025、 ログランクテスト）。

【考察】

本研究で LSM 上昇、CAP 低下が、HCV 患者群および NAFLD 患者群において、HCC 発症のリスク因子であることが明らかにされた。また LSM 高値が、HBV 患者群において HCC 発症のリスク因子であった。CAP の低下が HCC 発症のリスク因子となることは、本研究で初めて報告したものである。HCV 群では、線維化が高度進展してきた病態では、脂肪沈着が低下してくるという事象が確認された。HBV 群においては、線維化の進展していない非肝硬変症例でも HCC の発症を認めると報告されている。本研究では初発、累積ともに 6.2kPa と線維化が軽度でも HCC 発生リスクが高まるという結果で、臨床的にも散発的に非硬変肝より発癌が認められる HBV 群の特徴として矛盾しない。NAFLD 群においては初発 HCC 症例、累積 HCC 症例ともに LSM 上昇、CAP 低下が独立したリスク因子であった。肝脂肪量が低下してくるほど発癌リスクが高まることが、今回明らかになった。NAFLD の病態は、肝脂肪蓄積と共に肝炎がおこり、線維が蓄積していく。線維化が高度に進行し肝硬変の状態になると、脂肪沈着がとれ、 “burned out NASH-LC”と呼ばれる“燃え尽き非アルコール性脂肪性肝硬変”へと移行する。今回の検討で LSM が高値で CAP が低値となった症例は、この病態を反映している可能性が示唆された。

【結論】

本研究では LSM、CAP の値を検討し、HCC 発症のリスク評価に有用であることが明らかとなった。特に HCV および NAFLD 群では、LSM と CAP の HCC 発生に関するカットオフ値の併用は、HCC の高リスク群を抽出するためのスクリーニングとして日常臨床に応用可能であり、有用であると考えられた。