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［全文の要約］
Author(s)	出水, 孝章
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2361 他
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/2115/70384
Type	doctoral thesis
File Information	Takaaki_Izumi_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

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)

2018年3月

北海道大学

出水　孝章

【緒言】

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。

【研究方法】

1. 患者

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（CLD）患者を対象とした。調査期間において 1,520 人の CLD 患者が FibroScan を実施され、そのうちアルコール、自己免疫性肝疾患、薬剤性肝障害、うっ血などの他の原因を有する 396 人の患者を除外した 1,124 人、HCV 群（124 例のウイルス学的著効[SVR]を含む）453 症例、HBV 群 407 例、および NAFLD 群 264 例を解析した。HCC 症例には、初発例および HCC の既往を有する患者が存在しており、CLD を有する 1,124 例のうち、158 例は HCC 発症例であった。

2. 肝弾性度および CAP 測定

LSM および CAP 測定は、FibroScan502（Echosens, Paris, France）を用いて行われた。測定には、M プローブと XL プローブを使用した。60%以上の有効測定と 30%

未満の四分位範囲で少なくとも10回の有効測定が得られた場合、その測定は有効と定義され、測定の結果として中央値が採用された。

3.分析方法

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。登録時にHCCを発症していない966人の患者は、検査日を0日目と定義し、前向き研究のために追跡調査を行った。

4.統計解析

カテゴリーデータは、χ2検定およびフィッシャー検定によって解析した。数値データは、Wilcoxon検定で解析した。 カットオフ値は、ROC曲線分析において算出した。HCC発症と関連する因子を検討するため、多重ロジスティックス回帰分析を行った。単変量解析において有意であった要素を、ステップワイズ法にて選別し、多変量解析を行った。非発癌症例からの累積発癌率は、Kaplan-Meier法にて検討した。統計解析には、解析ソフトであるJMP(v11.2.0 software package, SAS Institute Inc.,Cary,NC,USA)を使用した。

【研究結果】

Ⅰ.HCC初発例の解析

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。Alb低値、AFP高値も有意なリスク因子であった。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、加齢も有意に単位オッズ比の上昇を認め、Plt増加で単位オッズ比が低下する傾向にあった。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。またAlb低値、高血圧合併で、オッズ比の有意な変動を認めた。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。

Ⅱ.HCC 全症例の解析

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 と有意に上昇した。加齢、AFP 高値も有意なリスク因子として抽出された。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、加齢によって有意にオッズ比の上昇を認め、Plt 高値ではオッズ比が有意に低下した。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。また、加齢、高血圧合併で、オッズ比の有意な上昇を認めた

Ⅲ.新規 HCC の累積発生率

検査時に HCC を有していない 966 人の患者を追跡調査し、初発 HCC 発生を予測・診断する LSM および CAP のカットオフ値の有用性を検討した。HCV 群では 387 例のうち観察期間（中央値 27 か月間）で 17 例に新規 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 例に新規 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）に新規 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】

今回、FibroScan を用いて肝弾性度と肝脂肪量による慢性肝疾患患者における高発癌危険群のリスク評価を検討し、それぞれの HCC 発症を予測・診断するカットオフ値を算出した。各カットオフ値は、病因や HCC の発生状況により異なることが明らかとなった。肝弾性度によるカットオフ値は、全群で初発 HCC および累積 HCC ともに有用であった。肝脂肪量によるカットオフ値は、HBV 群を除いた HCV 群と NAFLD 群で有用であった。特に肝弾性度および肝脂肪量の組み合わせは、非発癌症例の新規 HCC 発症を見分ける上で、日常診療においても簡便に使用可能な指標となる可能性が示された。今後、多施設共同研究による症例数の蓄積や、新規 HCC の累積発癌率の長期間の検討により、我々が得た結果の信頼性や有用性の向上が期待される。