

研究報告書
平成29年度：A課題

平成30年4月30日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 国立がん研究センター

住所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 山極 洋子



(研究課題)

大規模コホート研究における新たな肝がんリスク評価を目指した血液を用いた非アルコール性脂肪性肝疾患関連指標の妥当性研究

平成30年3月9日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景】

これまで肝炎ウイルスが肝がんの主たる原因であったが、新規感染およびウイルス肝炎進展の抑制が可能となり、近年、生活習慣に関連した非アルコール性脂肪性肝疾患 (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) が肝がんの成因として増加している。健診受診者における NAFLD は、約 30% とされ、そのうち 10-20% は肝硬変、肝がんへ進展する可能性のある非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) と考えられており、わが国における新たな肝がんのリスクとしての対策が求められている。しかし、NAFLD を対象とした大規模コホート研究はなく、疫学研究に利用可能な簡便な血液指標が必要とされている。

NAFLD の診断のゴールド・スタンダードは肝生検による病理学的診断であるが、侵襲性のため、疫学研究が対象とする一般集団への応用には適さない。そのため、非侵襲的に肝脂肪化と肝線維化を把握し、NAFLD の存在を推定する方法が検討されてきた。肝線維化は、日本人において妥当性が検討された血液指標が存在するが、肝脂肪化は、画像検査による把握が一般的であるため妥当性の検討された血液指標はまだない。

【目的】

CT 画像から把握された肝脂肪化を基準として、血液を用いた肝脂肪化指標の妥当性を明らかにし、肝脂肪化の血液指標を用いることにより非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の存在を推定する。

【方法】

- 1) 対象：2009 年から 2013 年までの期間に、PET-CT 検査が実施されたがん予防・検診研究センター（当時）におけるがん検診受診者を対象とする。HBs 抗原陽性または HCV 抗体陽性、アルコール摂取量男性 30g/日以上/女性 20g/日以上を有する受診者は除外した。
- 2) CT 吸収値測定：肝臓および脾臓が同一スライスに撮像されたスライスを選択し、画像解析ソフトを用いて、肝右葉 2 か所および左葉 1 箇所、脾臓 2 か所において、測定領域 Region of interest が $100 \pm 10 \text{mm}^2$ となるよう、CT 吸収値を測定した。肝臓および脾臓についてそれぞれの平均値を用いて、肝または脾 CT 吸収値、肝-脾 CT 吸収値差、肝-脾 CT 吸収値比を算出した。
- 3) 肝脂肪化指標：① Fatty liver index $[e^{0.953 \cdot \log_e(\text{triglycerides; TG}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{waist circumference (WC)} - 15.745} / (1 + e^{0.953 \cdot \log_e(\text{TG}) + 0.139 \cdot \text{BMI} + 0.718 \cdot \log_e(\text{GGT}) + 0.053 \cdot \text{WC} - 15.745}) \cdot 100]$ 、② Comprehensive NAFLD score $[1 / (1 + \exp(-x)) \cdot 100; \text{if male, } x = 0.016 \cdot \text{age (years)} + 0.182 \cdot \text{BMI} + 0.089 \cdot \text{WC} + 0.391 \cdot \text{alcohol (yes = 1, no = 0)} + 0.124 \cdot \text{exercise (yes = 0, no = 1)} + 0.018 \cdot \text{fasting glucose} + 0.773 \cdot \log_e(\text{TG}) - 0.014 \cdot \text{HDL-C} + 0.145 \cdot \text{uric acid (UA)} - 0.674 \cdot \log_e(\text{AST}) + 1.632 \cdot \log_e(\text{ALT}) - 21.695; \text{if female, } x = 0.320 \cdot \text{BMI} + 0.044 \cdot \text{WC} + 0.533 \cdot \text{diabetes (yes = 1, no = 0)} + 0.016 \cdot \text{fasting glucose} + 0.951 \cdot \log_e(\text{TG}) - 0.015 \cdot \text{HDL-C} + 0.199 \cdot \text{UA} - 0.645 \cdot \log_e(\text{AST}) + 1.302 \cdot \log_e(\text{ALT}) + 0.255 \cdot \text{menopause (yes = 1, no = 0)} - 19.741]$ 、③ Hepatic steatosis index $[8 \times \text{ALT/AST ratio} + \text{BMI} (+2, \text{if diabetes}; +2 \text{ if female})]$ について算出した。
- 4) 解析：CT 吸収値指標と各肝脂肪化指標との相関を検討した。また、CT 吸収値指標および腹部

超音波検査による脂肪肝判定と各指標の関連を解析し、脂肪肝を分別する指標の閾値をROC分析で算出し、各肝脂肪化指標の脂肪肝予測のための感度、特異度等の診断能を検討した。

【結果】

- 1) 同一の機種で撮像されたPET-CT検査を受けた受診者のうち、データ欠損(CTまたは肝酵素)、HBs抗原陽性、HCV抗体陽性、アルコール摂取量30g/日以上(男性)・20g/日以上(女性)を除外した1322名を対象とした。年齢(平均)60.5歳、男性57.3%であった。また、腹部超音波検査データを有したものは、1100名であった。
- 2) 肝CT吸収値(平均)57.5HU、肝-脾CT吸収値差(平均)6.0、肝-脾CT吸収値比(平均)1.1、であった。
- 3) 血液による各脂肪化指標は、Fatty liver index(平均)26.2、Comprehensive NAFLD score(平均)39.0、Hepatic steatosis index(平均)32.1であった。
- 4) CT吸収値指標と血液による各肝脂肪化指標との相関を検討したところ、中等度の相関が認められた。CT吸収値指標のうち、肝CT吸収値が比較的良好な相関を示した。また、腹部超音波所見データが得られた受診者について、腹部超音波検査による脂肪肝の有無を参照として、ROC解析を施行したところ、CT吸収値指標および各肝脂肪化指標のうち、肝CT吸収値が最も良好であった。

【考察】

CT吸収値指標および血液による各肝脂肪化指標における肝脂肪化の指標値はおおむね既報と同等であった。組織学的検査を参照とした場合、脂肪化30%以上の腹部超音波検査、CT検査における検出の感度は、それぞれ85-100%、82-93%、特異度は、それぞれ90-93%、100%とされている。血液による各肝脂肪化指標は、病理または画像検査による肝脂肪化の診断を代替する精度を有する新たな指標の開発が望まれる一方、既報の血液による各肝脂肪化指標は、肝脂肪化のリスク指標として疫学研究への応用の可能性が示唆された。