

長期観察例、比較的多数例での報告例のまとめを示す²⁻⁸⁾。肝細胞癌合併 AIH の特徴は、60 歳以上の高齢者に多く、肝硬変を合併した症例からの発癌が多いのが特徴である。AIH 診断後 8~11 年後に発症している。AIH は女性に多い疾患であるが、肝細胞癌は男性の割合が有意に増加する。しかし全例女性からの発癌報告⁷⁾もあるのでさらに多数例での検討が必要である。

AIH の肝細胞癌発症の危険因子を検討した報告では、AIH 発症時の ALT (疾患の活動性) と直近の ALT 高値や治療抵抗性が指摘されている。また、多変量解析を行った報告では、男性、肝硬変が AIH による肝発癌の独立した危険因子である。B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) の感染については AIH に限らず、NBNC 肝細胞癌の発癌で、様々な議論がされているが、現時点であきらかに関与しているというエビデンスには乏しいため、今後の検討課題である。前向きな解析が今後必要である。また、免疫抑制薬と発癌については十分留意が必要であるが、最近の報告では、治療薬では発癌に有意な差はみられていない。治療により、肝炎を制御することが優先される。

肝細胞癌合併 AIH の特徴は診断時の腫瘍サイズは大きい、ステージや背景肝機能はウイルス性肝炎を背景にした肝細胞癌と大きな相違はなく、AIH の肝炎制御がよいため、予後は比較的良好である。肝癌治療については血管造影を用いた治療が多く、ラジオ波治療や手術による治療が少ないが、最近の報告では局所療法も行われている。今後早期に発見することにより、治療介入のあり方も変化するものと考えられる。再発様式についての報告はなく、今後の検討課題である。

AIH では肝硬変からの発癌が以前より多くなっているため、男性や組織進行例の AIH では厳重な発癌サーベイランスが必要と考えられる。

II PBC と肝細胞癌

PBC は非常に緩やかな進展を示す、胆汁うっ滞性の疾患である。最終的には胆管消失から肝硬

変へ進展し、移植を行う症例もみられる。しかし、疾患の背景も無症候性 PBC から症候性 PBC まで多様である。2008 年の全国調査では、わが国の肝硬変の中で占める PBC の割合は約 2% 程度である。ウルソデオキシコール酸 (ursodeoxycholic acid : UDCA) により、肝機能検査の正常化が得られる症例も多く、長期生存が可能となり、予後を決める肝不全とともに、肝細胞癌の報告も増加している。肝細胞癌合併 PBC の予後は不良である。PBC と診断された症例の 0.76~5.9% の肝細胞癌の発症が報告されている。

PBC における肝細胞癌発症の危険因子として、高齢、男性、肝硬変 (組織進展例)、輸血歴、糖尿病、肝炎ウイルス感染などが指摘されている。Harada らの報告⁹⁾によると、難治性の肝・胆道疾患に関する研究班の 14 回に及ぶ全国調査での、1980~2009 年まで、7,376 人の登録症例から 2,946 人を対象として詳細な検討がされている。肝細胞癌の頻度は 2.4% で男性 5.1%、女性 2.0% であった。10 年間の累積肝細胞癌発症率は男性 6.5%、女性 2.0% であった。肝細胞癌症例の男女比は 26.7% であった。肝細胞癌合併 PBC と非合併 PBC では年齢、性、血清アルブミン値、組織所見に有意差があったが、UDCA の治療の有無や総ビリルビン値には有意差はなかった (表 2)。性差では、男性は組織進行に関係なく肝細胞癌が発症し、女性では高度線維化症例で肝細胞癌の発症が多かった。男性では PBC の比較的早い段階から肝発癌のスクリーニングが必要である。さらに第 47 回日本肝癌研究会で集積された 178 人の肝細胞癌を合併した PBC の症例の検討では、男性では飲酒歴や HBV の既往感染者が多い。自己抗体や UDCA の投与の有無での差はみられなかった。今後病態進行マーカーである抗 gp210 抗体、抗セントロメア抗体などと発癌予測、オーバーラップ症候群と発癌の関連についても興味深い。最近、PBC と発癌についてのメタ解析の報告があり、PBC では癌全体が増加し、肝細胞癌については一般人口よりオッズ比で 18 倍多いと報告されている¹⁰⁾。PBC における発癌サーベイラン

表2 肝細胞癌合併 PBC と非合併 PBC の診断時の臨床背景の特徴

	HCC (+)	HCC (-)	P
number	71	2,875	
sex (M : F)	19 : 52	351 : 2,524	0.0003
age (mean±SD)	60.5±10.14	56.4±11.2	0.0023
T-bilirubin (mean±SD)	1.37±1.63	0.99±1.52	0.1061
albumin (mean±SD)	3.81±0.58	4.05±0.51	0.0002
T-cholesterol (mean±SD)	201.3±60.5	217.4±86.7	0.0397
histological stage (I/II/III/IV)	10/17/14/8	1,060/662/263/66	<0.0001
use of UDCA (%)	89.7	91.8	0.5291
clinical stage (asymptomatic : symptomatic)	38 : 33	2,775/100	<0.0001

(文献9より一部改変)

スのコンセンサスが必要である。

III PSC と胆管癌

PSC は自己免疫性肝疾患の中では、AIH や PBC に比しまれであり、人口10万人対0.5～16.2人の発症率で、欧米とアジアでの発症率に差がみられる。わが国では人口10万人対0.95人とされている。また他の自己免疫性肝疾患と異なり、男性に多い。わが国のPSCの特徴は、①発症年齢は若年者と中年の二相性であること、②炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) との合併が欧米 (70%) に比し少ないこと (約30%) があげられる。

最近増加傾向でIgG4関連硬化性胆管炎との鑑別が注目されている。IgG4関連硬化性胆管炎とPSCの画像上の相違点も報告され最近わが国では臨床医の理解も深まっている。

PSCでは肝細胞癌の発症は少ないが、他の悪性腫瘍の合併に注意が必要である。胆管癌、胆嚢癌、IBD合併例では直腸・大腸癌がPSCと関連がある。特に胆管癌は5年生存率は10%以下で、予後が悪い。欧米の報告では、PSC診断1～3年以内の比較的早期に年率1～2%で、経過中、10～15%の人が胆管癌と診断される。肝病変の線維化とは関連がなく、肝硬変に多い肝細胞癌と異なる。危険因子として、診断時年齢が高齢である、喫煙、飲酒、ビリルビン上昇、IBD発症後長期に経過していることやIBD合併大腸癌やディ

スプラジヤ (dysplasia) ではそのリスクが上昇することが報告されている。わが国でも全国調査が行われており、2003年度の調査では、平均観察期間5.3年で、PSC 391例中14例 (3.6%) が胆管癌を合併していた。2007年度の調査では胆管癌の合併は14/197 (7.1%) とされている¹¹⁾。

PSCにおける胆管癌の診断は困難で、画像診断や腫瘍マーカーであるCA19-9の上昇、細胞診などで行われるが早期診断は困難で、胆管癌のスクリーニングプロトコールにコンセンサスはない¹²⁾。

最近25年間の経過で胆管の有意な狭窄のある症例では、生存期間が有意に短く、狭窄を有する症例でのみ、25%の胆管癌、発症のリスクがあるとの報告があり、内視鏡的逆行性胆膵管造影の手技的なリスクはあるものの、狭窄をステントなどにより解除することが有用であることが報告された¹³⁾。

まとめ

自己免疫性肝疾患に肝癌を合併すると予後が悪いため、発症を抑止し、あるいは早期に肝癌を診断し、治療する必要がある (表3)。また、発症の危険因子などについては明らかでない点も多く、自己免疫性肝疾患の病態は多様であるため、さらに解析する必要がある。多数例の前向きな解析が必要である。

(清家正隆)

3 疾病と肝臓の特徴まとめ

	AIH・肝細胞癌	PBC・肝細胞癌	PSC・胆管癌
年齢	高齢	高齢	PSCは二相性
性別	男性の割合が増加	男性の割合が増加	男性が多い
病態	肝硬変が多い	女性では組織進展例、男性は組織進展の軽い症例でも発症	PSC診断の比較的早期に診断されている。線維化に関係なく発症
肝癌の特徴	診断時サイズはやや大きい治療後の経過はウイルス性肝癌と変わらない	肝細胞癌は予後が悪い。早期に見えられれば予後は良好	狭窄症例に発症する。診断が困難
早期診断	組織進展例で、腫瘍マーカー・画像検査を行う	男性では軽い例で肝細胞癌のサーベイランスを行う	IBDや他臓器癌に留意。CA19-9、組織診、画像診断

文献

- 1) Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, et al : The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 17 : PH7-11, 2011
- 2) Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, et al : Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis : Implications for follow-up and screening. *Hepatology* 48 : 863-870, 2008
- 3) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ, et al : Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 103 : 1944-1951, 2008
- 4) Watanabe T, Soga K, Hirono H, et al : Features of hepatocellular carcinoma in cases with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 15 : 231-239, 2009
- 5) Wong RJ, Gish R, Frederick T, et al : Development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis patients : a case series. *Dig Dis Sci* 56 : 578-585, 2011
- 6) Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, et al : Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis (Japanese National Hospital Organization-autoimmune hepatitis prospective study). *Liver Int* 32 : 837-844, 2012
- 7) Hino-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, et al : Autoimmune Hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 47 : 569-576, 2012
- 8) Ohira H, Abe K, Takahashi A, et al : Clinical features of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis in Japan. *J Gastroenterol* 48 : 109-114, 2013
- 9) Harada K, Hirohara J, Ueno Y, et al : Incidence of and risk factors for hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis : national data from Japan. *Hepatology* 57 : 1942-1949, 2013
- 10) Liang Y, Yang Z, Zhong R : Primary biliary cirrhosis and cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 56 : 1409-1417, 2012
- 11) Tanaka A, Takikawa H : Geoeconomics of primary sclerosing cholangitis : A critical review. *J Autoimmun* 46 : 35-40, 2013
- 12) Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, et al : Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis : a 25-year single-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 24 : 1051-1058, 2012
- 13) Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD : Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 54 : 1842-1852, 2011

脾摘・PSE 併用 IFN 療法

はじめに

肝硬変症では腹水、脳症、胃食道静脈瘤に加え、無菌性腹膜炎、肝腎症候群など致死的な合併症も生じる。その病態は門脈圧亢進症が関わっており、さまざまな研究が行われてきた。門脈圧亢進症に伴う病態の治療は、シャント術による減圧治療とや EVL (endoscopic variceal ligation), EIS (endoscopic injection sclerotherapy), BRTO (balloon-occluded transfemoral obliteration) など静脈瘤を塞栓物質で詰めたり、シャントを結紮したりする閉鎖治療の 2 つに分類される。内視鏡、外科、IVR (interventional radiology) による治療があるが、脾臓摘出術 (脾摘) と部分的脾動脈塞栓術 (partial splenic embolization : PSE) も含まれる。

内視鏡治療や IVR 治療の進歩に伴って、脾摘による治療の機会は減少したが、最近、汎血球減少を伴う C 型肝炎、過剰な門脈血流の改変による門脈圧の減圧、肝移植や肝機能改善のために用いられるようになった。また非侵襲的な腹腔鏡下脾臓摘出術が安全に行われるようになったため臨床では選択肢が広がった¹⁾。しかし、血栓症や感染症など手技に伴う重篤な合併症は存在するため、その適

応は慎重でなければならない。

PSE は 1973 年 Maddison が報告したが、脾破裂や脾膿瘍など重篤な合併症が多かった。1979 年、Spigos らが抗菌薬の予防的投与と部分的塞栓を行って合併症が少なくなった。現在はコイルを用いて塞栓することにより、安全で梗塞の予測が比較的容易になり、合併症は減少した。門脈圧亢進症に対する手技として発展してきたが、脾摘同様に C 型肝炎、肝癌治療の補助療法として行われるようになった²⁾。

両者の相違は脾臓を温存するかどうかであるが、脾組織を温存して生体に有利かどうか不明な点も多い。脾臓の全身の影響はまだ不明な点が多いためである。本項では PSE・脾摘についての有用性と問題点を論ずる。

I 肝硬変症の肝脾相関

肝硬変症では脾臓は門脈圧亢進症状に伴い腫大し、肝脾相関として従来からさまざまな検討がなされてきた。脾臓由来の TGF β など肝再生抑制因子や endothelin-1 などの血管作動性物質の肝への流入が門脈の血行動態や肝予備能に関与していることが報告されており、脾摘や PSE により門脈圧亢進症や肝予備能改善が得られる。また、血小板が肝再

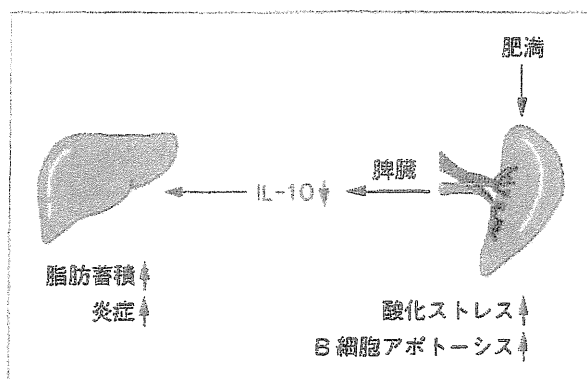


図1 肥満モデル動物で、脾摘をすると、脂肪性肝炎が生じる。肥満により脾臓での酸化ストレスやB細胞機能低下が生じ、IL-10の分泌低下を介して、肝の脂肪蓄積や炎症が増悪する可能性がある。(文献4, 5より)

生に影響を与えており、血小板増加により肝再生が促進されるなど肝臓と脾臓には門脈を介しての連関がみられる。

脾機能亢進症状における血小板数の低下は腫大した脾における血小板のpooling、免疫学的な破壊の関与により血小板寿命の短縮、肝でのトロンボポエチン産生の低下の関与が考えられている。PSEや脾摘はこのような病態の改善に効果があることについてはすでにコンセンサスが得られている。

II 臓器相関としての肝脾相関

脾臓という臓器の機能については、血液濾過・浄化作用、免疫機能、貯血作用、造血などの機能が知られているが脾摘後、つまり脾機能消失後、長期の生体への影響については不明な点も多い。

脾摘後の長期予後としては第二次世界大戦で負傷し、脾摘を受けた戦士の死因について検討がされており、戦争中、脾摘した帰還兵は、感染症と心血管病による死亡が有意に多かったことが報告され³⁾、肝硬変症における脾摘とは異なった意味合いがある。

さらに、動物実験では、脾臓摘出(脾機能低下)が長期に、全身に対してどのような影響を及ぼすかについての検討されている。肥満ラットに脾摘を加えると、インスリン抵抗性が惹起され、肝臓で脂肪蓄積が生じる。また、脾臓由来のIL-10の低下が肝、腎、脾臓、脳、肺など各臓器に弱い炎症を惹起することが報告されている^{4, 5)}(図1)。

なぜ脾摘を行った帰還兵に心血管病が多いか? 脾摘によるインスリン抵抗性惹起もその一因である可能性が示唆される報告である。肥満(生活習慣病)患者における脾臓と各臓器の病態は今日的な肝脾相関、あるいは臓器相関として解決すべき課題である。

III 脾摘とPSEの相違点

すでに多くの報告がなされている。まとめると表1のようになる。

それぞれの利点・欠点はあるが、十分な技術を獲得したうえで、適応をしっかりと見極めに行う必要がある。今後さらに対象や適応については検討が必要である。

脾機能亢進症状である血小板低下に対しては脾摘が確実である。脾摘の利点としては、

血小板数の回復効果は高く、長期に維持できることがあげられる。しかし、脾摘(脾機能低下)症例では感染症、血栓症、発癌への関与、臨床的問題点として考えられる。感染症や血栓症については広く知られている。脾臓は免疫担当臓器の一つであり、門脈を介して肝臓と連結されている。脾臓では細菌をオプソニン化し排除する役割がある。脾摘後オプソニン化の機能が失われ、肺炎球菌などによる重症感染症(OPSI)が生じる場合があり、脾摘前に肺炎球菌ワクチンを投与することが推奨されている。

さらに脾摘後には門脈血栓症が高率に生じるが、血栓症の重症度についての定義はなく、評価のタイミングや画像診断のデバイスにより報告の頻度は異なっている。脾摘が発癌を促進するか否かについて、また、移植時の併用については現在さまざまな議論があり今後の課題である。脾摘では腹腔鏡下脾臓摘出術の導入により安全で低侵襲的となったとはいえ、出血や臓器損傷などを回避するためには手技的な熟練も要求される。

PSEによる血小板数の増加は脾摘には及ばないが、比較的低侵襲で、補助療法の目的に沿って塞栓率を調節できる利点がある。コイル法導入後、安定したPSEが可能となった。PSE後のIFN投与中の血小板数はPSE施行前の血小板数より多く維持できるので、安全に併用療法を行える。血小板数が3万以下ではPSEにより十分な血小板数を回復することは難しいので、脾摘を選択するこ

表1 PSEと脾臓摘出術の特徴

	PSE	脾臓摘出術
対象	血小板低下, PHG, 肝機能低下(脳症等), 脾動脈瘤, 脾外傷, IFN導入前処置	難治性胃食道静脈瘤, 難治性腹水, IFN導入前処置, 移植時SFS
手技	スポンゼル, コイル	腹腔鏡下脾摘
血小板・血球	梗塞率により調整可能, 前値の約2倍 血小板10万以上を達成するにはPSEは前値に影響される 好中球の改善, Hbの回復なし	十分な血小板数の上昇, 血小板上昇に前値は影響されない 好中球の改善, Hbの回復はない
肝機能	改善	改善
門脈血流	脾動脈流量低下・脾静脈圧低下	過剰な門脈血流を減らす
合併症	発熱・腹痛・嘔吐・血栓症・膿瘍・胸水	血栓症・OPSI
対策	抗菌薬・副腎皮質ステロイド repeated PSE	抗血栓療法, 肺炎球菌ワクチン
禁忌	著しい肝機能低下例	著しい門脈圧亢進症例

とが多い。PSE後の合併症としての腹痛や発熱はペンタゾシンの投与や解熱鎮痛剤でコントロール可能である。脾膿瘍は梗塞範囲が70%を超えると脾破裂、敗血症性ショックとともに増え、total embolizationとなると重篤な感染症を生じる危険性がある。

脾摘とPSEの合併症の違いでは、門脈血栓の発現頻度は脾摘の方が高いが、早期の診断とワルファリン投与により血栓の消失が得

表2 PSEおよび脾摘例における合併症の比較

	PSE (n=32)	脾摘 (n=9)	p値
38℃以上の発熱	28 (87.5%)	5 (55.6%)	p<0.05
塩酸ペンタゾシンを使用	16 (50.0%)	7 (77.8%)	N.S.
NSAIDsを必要とする疼痛	28 (87.5%)	9 (100%)	N.S.
嘔吐	8 (25.0%)	0 (0%)	N.S.
腹水	0 (0%)	1 (11.1%)	N.S.
胸水	2 (6.2%)	0 (0%)	N.S.
脾臓痛	1 (3.1%)	0 (0%)	N.S.
敗血症	0 (0%)	1 (11.1%)	N.S.
門脈血栓	0 (0%)	2 (22.2%)	p<0.05
38℃以上の発熱期間	8.7±1.8日	3.3±0.5日	p<0.01
鎮痛剤を必要とする期間	11.1±1.6日	3.6±0.7日	p<0.05

(文献8より引用改変)

られる。PSE後発熱や腹痛は避けられないが、副腎皮質ステロイドや非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAID)でコントロール可能である。また血栓率が大きくなると合併症が多くなり、肝膿瘍や感染症には十分留意が必要である(表2)。

IV C型肝炎に対するIFN療法の補助療法

肝硬変症は肝機能良好な代償性肝硬変症、合併症を有し高度に線維化の進んだ代償性肝硬変症、血小板低値や好中球減少を伴う代償性肝硬変症、非代償性肝硬変症など疾患スペクトラムは広く、それぞれの病態に対応する治療が必要となる。問題はさらに血小板数が

減少し、IFNが導入できない症例への対策である。IFN療法により好中球減少や血小板減少をきたすため、PEG-IFN+リバビリン(RBV)併用療法では投与前の血小板数は9万/ μ L以上が必要とされる。血小板数が9万以下ではIFNと抗ウイルス薬の併用による十分なアドヒアランスを得ることは困難である。この集団への治療介入については、PSEや脾摘が行われている。厚生労働省研究班による「B型C型慢性肝炎・肝硬変治療のガイドライン」補足においても血小板数 5×10^4 / μ L以下のC型肝硬変症ではPSEや脾摘を行ったうえでのIFN療法を導入することも選択肢とされている。

脾摘とPSEを比較した「ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班」の報告では、脾摘を用いた抗ウイルス療法は年齢が若く、根治を目的とした場合に行われていた。中止例が20%前後にみられたが脾摘・PSE両群に差はなかった⁶⁾。

最近の治療成績は図2に示す。1b高ウイルス量では治療成績は十分ではなかったが、非1b群(others)では比較的高率にSVRが得られた^{7, 8)}。Akahoshiらの脾摘併用IFN療法を行った100例の報告⁹⁾では、血小板の回復に加え、肝機能の改善もみられている。1b高ウイルス量であれば24%、1b高ウイルス量以外であれば、85%のSVRが得られている。PSE・脾摘併用については各施設での特徴を生かし使い分けすることが重要である。

脾摘やPSEを併用し、十分量のPEG-IFNとリバビリンを投与しても、1b高ウイルス量では治療成績は20~30%のSVR率で、限界があるため、IL28BSNPやコア70変異を測定し、慎重に導入すべきである。特に難治例であるIL28BSNPのマイナーアレルやコア70変異株では現在治療は困難であるため、導入は避ける方が無難である。

肝硬変症におけるIFN療法の阻害因子として最近ではアミノ酸のアンバランスがIFNの治療効果に影響する可能性も指摘されている。さらに治療効果を上げるためには新規治療への期待とともに、血小板数や好中球数の回復のみならず、Fisher比など代謝性因子是正が有用である可能性が考えられる¹⁰⁾。

現在、PEG-IFN・リバビリン併用療法に加え、protease inhibitorsを加えた三剤併用が導入されるようになったため、脾摘やPSE併用三剤療法やDAA治療成績もいずれ検討される可能性がある。さらに、経口トロンボエチン(thrombopoietin:TPO)受容体作動薬の開発と有効性の報告されており、脾機能亢進合併C型肝炎治療の考え方は大きく変化するものと考えられる。また、PSEや脾摘後の肝発癌については肝病変が進行しており高率であり、SVRが得られたとしても十分留意する必要がある。

V | 肝癌局所治療

血小板数が5万/ μ L以下では血小板輸血

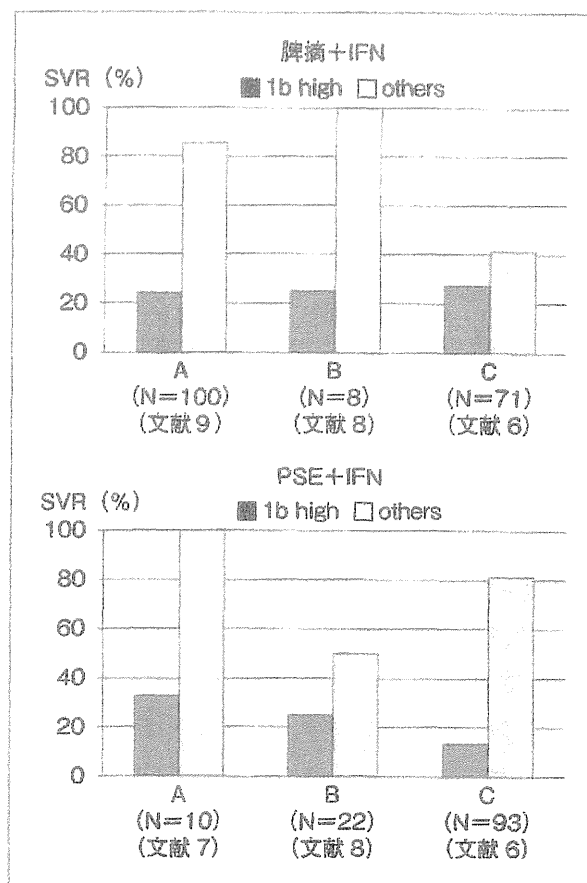


図2 脾摘・PSE併用IFN療法の治療成績 (文献6~9のまとめ)

を行いながら施行する施設が多いが、肝癌治療は再発に伴い頻回の血小板輸血を必要とするケースにはPSEが有効である。血小板数も5万/ μ LをめどにPSEを行うので広範囲の梗塞は必要ないため、合併症も回避できる。肝癌治療後のIFN療法を考慮し、肝切除および脾摘という選択が可能な症例も存在する。また、化学療法中血小板数や好中球減少で十分な抗癌薬の投与の継続が難しい症例があり、

PSE を併用することにより、アドヒアランスが保たれ、良好な治療成績が期待できる。最近導入された進行肝癌治療薬の分子標的薬においても十分な血小板数や好中球数が、治療前に必要であり、PSE は有用な治療支援手段となり得る。

まとめ：PSE か脾摘か

脾摘の問題点は先に挙げたが、利点としては、血小板数の回復効果は高く、長期に維持できる。一方、PSE では血小板数は3万以下では十分な血小板数を得ることは難しい。PSE は比較的低侵襲で、補助療法の目的に沿って塞栓率を調節できる利点がある。そのため各施設での特徴を生かし使い分けすることが重要である。ただし、脾臓については未だ解決すべき点も多く、特に脾機能喪失の長期の全身への影響は不明な点が多いため、低侵襲的手技が可能になった現在においてもその適応に当たっては慎重を要する。新規薬物の登場や経口トロンボポエチン受容体作動薬の開発により、脾機能亢進を伴う、C型肝炎治療の治療環境は大きく変化する可能性がある。

今後、肝硬変症だけでなく健常人における脾機能の生体への影響を、基礎的および臨床的に解析し、脾臓温存の意義を評価する必要がある。

(清家正隆)

文献

- 1) Ikegami T, Shimada M, Imura S : Recent role of splenectomy in chronic hepatic disorders. *Hepato Res* 38 : 1159-1171, 2008
- 2) Yoshida H, Mamada Y, Tani N, et al : Partial splenic embolization. *Hepato Res* 38 : 225-233, 2008
- 3) Robinette CD, Fraumeni JF Jr. : Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet* 2 (8029) : 127-129, 1977
- 4) Inoue M, Gotoh K, Seike M, et al : Involvement of remnant spleen volume on the progression of steatohepatitis in diet-induced obese rats after a splenectomy. *Hepato Res* 42 : 203-212, 2012
- 5) Gotoh K, Inoue M, Masaki T, et al : A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. *Diabetes* 61 : 1994-2003, 2012
- 6) 厚生労働科学研究費補助金肝炎等克服緊急対策研究事業(肝炎分野)「ウイルス性肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究」平成23年度総括・分担研究報告書. p30-32
- 7) Miyake Y, Ando M, Kaji E, et al : Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatology Res* 38 : 980-986, 2008
- 8) 森 哲, 清家正隆, 山下 勉, 他 : 肝硬変・肝細胞癌治療の補助的手段としての部分的脾動脈塞栓療法の有効性. *日門脈圧亢進症会誌* 15 : 337-343, 2009
- 9) Akahoshi T, Tomikawa M, Kawanaka H, et al : Laparoscopic splenectomy with interferon therapy in 100 hepatitis-C-virus-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia. *J Gastroenterol Hepatol* 27 : 286-290, 2012
- 10) Honda M, Takehana K, Sakai A, et al : Malnutrition impairs interferon signaling through mTOR and FoxO pathways in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 141 : 128-140, 2011

NAFLD/NASHの予後予測因子は？

CQ 5-7 NAFLD/NASHの予後予測因子は？

ステートメント

NASHでは一般人口に比し、総死亡数、肝関連疾患死、心血管関連疾患死が増加する。年齢、糖尿病（インスリン抵抗性）、線維化進展、アルブミン低値、血小板低値が、NAFLD/NASHにおける総死亡や肝関連疾患死に対する独立した予後因子である。

解説

NAFLD/NASHの疾患スペクトラムは広いため、病期の進行度、年齢、肝硬変の有無や程度により、予後は異なってくる。線維化や脂肪性肝炎が認められないNAFL（非アルコール性脂肪肝）では、長期予後は良好である^{1,2)}が、NAFLD/NASHでは総死亡率、肝関連疾患死、心血管関連疾患死が増加する^{3,4)}。予後を検討した長期コホート研究のまとめを表1に示す。

Adamsらは地域住民を対象に420例のNAFLD（肝硬変が9例のみ含まれている）に対して大規模前向きコホート研究を行い、NAFLDではoverall death rateは一般住民に比し標準化死亡比（SMR）が高く、年齢、空腹時高血糖、糖尿病、肝硬変が肝関連疾患死に対する予後危険因子であると報告している⁵⁾。

NASHとnon-NASHの予後の比較では、NASHに肝関連疾患死が多く、多変量解析でNASH、糖尿病、年齢、ALP高値、アルブミン低値が肝関連疾患死における独立した予後危険因子で、non-NASHに比し、NASHでは肝関連疾患死のハザード比は13.9倍になると報告されている⁶⁾。また、総死亡に関する予後予測因子は、糖尿病、年齢、低アルブミン、高血糖で、特に糖尿病を合併している場合、非糖尿病に対して、ハザード比は2.7倍、死亡率が高くなることが報告されている。

予後の解析はないが、体重5kg増加、AST、ALT高値、血小板低値、組織脂肪量が多い人が、組織進展要因であったとの報告がみられる⁷⁾。

Caloriらは組織診によらず脂肪肝指数（fatty liver index：FLI）で診断したNAFLDの住民2,011例を15年間経過観察している。FLIは脂肪肝のsurrogate markerで、血清中性脂肪値、BMI、胴囲（waist circumferences）、 γ -GTPで計算される指標である。住民の494例（45%）が心血管関連疾患死、180例（45%）は悪性腫瘍、34例（7%）は肝関連疾患死で、FLI指数と肝関連疾患死、心血管関連疾患、悪性腫瘍と関連が示唆された。インスリン抵抗性指標であるHOMA-IRと、FLI指数は肝関連疾患死に関連していたと報告している⁸⁾。

以上をまとめると、NAFLD/NASHでは炎症や線維化の軽い場合は予後は良好であるが、ALT高値例は進行し、NASHの線維化が進展すると総死亡率と肝関連疾患死の割合が高くなる。

表1 NASH/NAFLDの長期予後についての報告

著者	年	地域	対象	症例数	観察期間(年)	年齢	女性(%)	診断	診断法	予後因子
Teli ¹⁾	1995	英国	入院患者	40	11	50	20	pure fatty liver	組織	解析はない, 脂肪性肝炎がなければ予後はよい
Dam-Larsen ²⁾	2009	デンマーク	入院患者	170	20.4	39.5	72.4	pure fatty liver	組織	血清 Alb が死亡リスク因子
Jepsen ³⁾	2003	デンマーク	入院患者	1,804	6.4	-	47	NASH	退院時診断	解析なし, 一般住民より死亡率は高い
Soderberg ⁴⁾	2010	スウェーデン	入院患者	51	21	49.4	28	NASH**	組織	解析なし, SMR 1.69 (1.24~2.25), 死因 肝外悪性腫瘍, 心血管病, 肝癌
Adams ⁵⁾	2005	米国	地域住民	420	7.6	49	51	NAFLD*	組織* 画像	年齢, IFG, 肝硬変
Rafiq ⁶⁾	2009	米国	入院患者	72	18.5	51.7	69.4	NASH	組織	NASH が non-NASH に比し, 肝関連死が多い 肝関連疾患死: NASH, 糖尿病, 年齢, ALP 高値, アルブミン低値 総死亡: 糖尿病, 年齢, アルブミン低値, 高血糖
				101		49.2	53.5	non-NASH		
Ekstedt ⁷⁾	2006	スウェーデン	入院患者	71 58	13.7	51	33	NASH non-NASH	組織	体重 5kg 増, AST, ALT 高値, 血小板低値, 組織脂肪量が多い人が進行
Calori ⁸⁾	2011	イタリア	一般住民	2011	15	57.1	55.9	TG, BMI, 胴囲, γ -GTP	FLI 指数	総死亡: 年齢, 性, FLI, 喫煙, 糖尿病 肝関連疾患死予測: HOMA-IR, FLI

* Cryptogenic LC 2 名含む, ** LC 9 名含む

年齢, 糖尿病, 肝硬変, 血小板低値やアルブミン低値が予後予測因子となる。

文献

- 1) Teli MR, James OF, Burt AD, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995; 22: 1714-1719 (コホート)
- 2) Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 1236-1243 (コホート)
- 3) Jepsen P, Vilstrup H, Mellekjær L, et al. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver—a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 2101-2104 (コホート)
- 4) Söderberg C, Stål P, Askling J et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010; 51: 595-602 (コホート)
- 5) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 (コホート)
- 6) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234-238 (コホート)
- 7) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 (コホート)
- 8) Calori G, Lattuada G, Ragona F, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011; 54: 145-152 (コホート)

NASH 肝硬変と C 型肝炎は、予後・合併症に関して異なるか？

CQ 5-8 NASH 肝硬変と C 型肝炎は、予後・合併症に関して異なるか？

ステートメント

NASH 代償性肝硬変の予後は C 型肝炎に比しよいが、Child B, C になると C 型肝炎と同様の経過をたどる。NASH 肝硬変の合併症は C 型肝炎と同様であるが、肝細胞癌の発症はウイルス性肝硬変に比し少ない。

解説

NASH 肝硬変と C 型肝炎の予後を比較したコホート研究を表 1 に示す。

Hui らは綿密に診断した NASH 肝硬変と C 型肝炎(無治療, non-responder)を 5 年以上経過観察し、生存率と肝関連疾患死については両群で差はなく、C 型肝炎では肝細胞癌(HCC)の発症が多かったと報告している。また、NASH 肝硬変では、血清ビリルビン値が overall survival の独立した予後因子と報告している¹⁾。この報告では、NASH 肝硬変では HCC は観察されなかったが対象年齢が 50 歳前後と若いことがその理由と考えられる。

Sanyal らは、Child A では NASH 肝硬変はウイルス性肝硬変に比し予後は良好であったが、Child B, C では両群の死亡率に差はなかったと報告している。死因については、NASH 肝硬変では敗血症が最も多く、心血管関連疾患が続いた。NASH 肝硬変の Child A では肝不全、腹水、HCC が少ない。両群の死因の比較では心血管関連疾患が NASH 群で多かった。MELD score が独立した予測因子であった²⁾。

わが国では、68 例の NASH 肝硬変と 69 例の C 型肝炎の長期観察研究が報告されている。両群で肝機能の差はないが NASH 肝硬変の予後は C 型肝炎よりよかった。合併症では同様の経過をたどる。HCC が死因のトップであり、NASH 肝硬変では HCC と Child Pugh score が生命予後に関連していた³⁾。

Ascha らは NASH 肝硬変と C 型肝炎を対象に、HCC 発症をエンドポイントとして、コホート研究を行っている。NASH 肝硬変の年発癌率は 2.6%、C 型肝炎の年発癌率は 4.0%であり、C 型肝炎が高率であった。また、年齢と飲酒が肝発癌に寄与する危険因子として抽出され、少量の飲酒も肝細胞癌のリスクと報告している⁴⁾。

Bhala らの肝線維化 stage 3 から stage 4 を対象とした多施設共同研究の報告では、年齢、性、BMI の調整後、C 型肝炎群は NASH 群に比し、肝関連合併症の確率が高く、HCC の発症も多い。心血管イベントや総死亡率は両群で有意差はなかった。NASH の予後に関する解析では stage 4 で肝関連合併症が多く、生存率では stage 4 は有意に悪い。生存に寄与する因子は AST/ALT (オッズ比 3.74, 95%CI 1.10~12.68)、肝関連合併症に関連する因子は stage 4、ビリ

表1 NASH/NAFLD 肝硬変と HCV 肝硬変における予後・合併症の比較—病理組織が明らかであるコホート研究—

著者	年	地域	NASH/ HCV	症例数	年齢	女性 (%)	診断	診断法	観察期 間(年)	飲酒	予後	合併症
Hui ¹⁾	2003	豪州	NASH HCV*	23 46*	52.6	70%	LC**	組織診	5 6.6	40g/週以下	差がない	差がない
Sanyal ²⁾	2006	米国	NASH	152	56	51%	LC	組織診	10	40g/週以下	ChildAではNASHが予後がよいがChild BCでは差がない	ChildAではNASHが肝不全進展と発癌率が低い。心血管関連疾患が多い
Yatsuji ³⁾	2008	日本	NASH HCV	68 69	62	57%	LC	組織診	5	100g/週以下	生存率で差がない。HCC合併NASHは予後が悪い	差がない
Ascha ⁴⁾	2010	米国	NASH HCV	195 315	56.6 48.2	56% 24%	LC***	組織・ 画像	3.2	4 groups [#]	解析なし	25/195 (12.8%) HCC 2.6%/年 64/315 (20.3%) HCC 4.0%/年
Bhala ⁵⁾	2011	豪・米・ 英・伊	NASH HCV	247 264	54.3 48.3	60.3% 35.2%	Stage 3,4	組織診	7 6.2	20g/週以下	NASHが良好	HCCも含め肝関連疾患合併症がC型肝硬変より低い

* 無治療 23 例, non-responder 23 例. ** cryptogenic LC は除外, *** cryptogenic LC は含む. # never, social, heavy, past

ルビンの高値であった⁵⁾。

文献

- 1) Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-427 (コホート)
- 2) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 682-689 (コホート)
- 3) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248-254 (コホート)
- 4) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978 (コホート)
- 5) Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54: 1208-1216 (コホート)

NAFLD および NASH からの肝発癌率は？

CQ 5-9 NAFLD および NASH からの肝発癌率は？

ステートメント

NAFLD/NASH からの肝発癌率に関する正確なデータはないが、高度の線維化、高齢、ALT 低値例、脂質異常症、糖尿病などが発癌危険因子と考えられる。

解説

NASH では C 型肝炎より肝細胞癌 (HCC) の発症は少ない、症例報告による NASH を背景にした HCC の特徴は、高齢、肝硬変でメタボリックシンドロームを合併していることである¹⁾。しかし、NAFLD や NASH からの発癌をエンドポイントにしたコホート研究は少なく、正確な NAFLD/NASH からの肝発癌率は不明である。

組織所見や画像診断で NAFLD/NASH と診断され、開始時点でまったく発癌がなく、長期に追えたコホート研究を表 1 に示す。Adams らの報告では NAFLD 420 例中、観察期間 7.6 年で HCC 発症は 2 例で、0.5%であった²⁾。年率はさらに低くなる。Ekstedt らは 129 例の生検診断した NAFLD を平均 13.7 年経過観察し、NASH と non-NASH の長期臨床経過と死因について詳細に報告している³⁾が、HCC による死亡は 3 例で、全対象の 2.3%であった。Rafiq らの報告では⁴⁾、平均観察期間、18.5 年で、死因は心血管関連疾患、悪性腫瘍、肝関連死の順であった。そのうち肝関連疾患死は HCC 1 例であり、0.5%である。

Bugianesi らは⁵⁾、NASH の late stage NASH とされる cryptogenic cirrhosis (CC) 23 例を長期に観察すると、CC 群では脂質異常症、糖尿病、肝逸脱酵素基準値内、が HCC 発症に寄与する因子であった。

表 1 NASH/NAFLD からの HCC 発症 (死因) —病理組織による診断が明らかな長期コホート解析—

著者	年	地域	対象症例数	年齢	女性 (%)	対象	観察期間 (年)	飲酒量	診断	HCC 死因 (n)	発症率 (%)
Adams ²⁾	2005	米国	420	49	51	NAFLD*	7.6	140g/週以下	組織診・画像	2	0.5
Ekstedt ³⁾	2006	スウェーデン	129	51	33	NASH 71 名** non-NASH 58 名	13.7	140g/週以下	組織診	3	2.3
Rafiq ⁴⁾	2009	米国	173	50	60	NASH 72 名 non-NASH 101 名	18.5	M: 20g/日以下 F: 10g/日以下	組織診	1	0.5

* cryptogenic LC 2 名を含む, ** LC 4 名を含む

以上をまとめると、報告例の多くは医療機関に受診している患者であり、一般住民における NAFLD/NASH を対象にした場合の発癌率の検討は今後の課題である。NAFLD からの発癌率は低い。しかし、HCV 関連肝硬変より低率であるが線維化進展例や NASH 肝硬変では高率に発癌することが示唆される。特に高度線維化にメタボリックシンドロームを合併する場合は発癌に対するサーベイランスが必要である。burned-out NASH では、ALT の低下をきたすので、ALT 値が正常値であっても経過観察するうえで肝発癌には十分留意する必要がある。

文献

- 1) Hashizume H, Sato K, Takagi H, et al. Primary liver cancers with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 827-834 (ケースシリーズ)
- 2) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 (コホート)
- 3) Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-873 (コホート)
- 4) Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. Long-term follow-up of patients with nonalcoholic fatty liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 234-238 (コホート)
- 5) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140 (コホート)

NASH 肝硬変からの肝発癌率は？ アルコール性肝硬変との発癌率に違いがあるのか？

CQ 5-10 NASH 肝硬変からの肝発癌率は？ アルコール性肝硬変との発癌率に違いがあるのか？

ステートメント

NASH 肝硬変からの発癌率は年率約 2%でアルコール性肝硬変からの発癌も年率 1~2%とほぼ同様である。

解説

NASH 肝硬変とアルコール性肝硬変の発癌率を直接比較した報告はないため、ウイルス性肝硬変と NASH 肝硬変、ウイルス性肝硬変とアルコール性肝硬変の発癌率を比較した報告から、両者の発癌率を抽出し、それぞれ表 1、表 2 に示す。

まず、病理組織所見で NASH と診断されている NASH 肝硬変と C 型肝硬変の比較では、NASH 肝硬変からの発癌率は 5 年で 11.3%，C 型肝硬変で 30.5%で、NASH 肝硬変からの発癌率は C 型肝硬変に比し低い³⁾。ただし、この報告では調査開始時に NASH で 14 例 (21%)、C 型関連で 9 例 (13%) の肝細胞癌 (HCC) を合併している症例が含まれているため、HCC 発症の特に超高リスク群での検討である。

Ascha らは⁴⁾、発癌をエンドポイントとして、C 型肝硬変 315 例、NASH 肝硬変 195 例を平均 3.2 年観察し、NASH 肝硬変では 2.6%/年、C 型肝硬変では 4.0%/年で、発癌率は NASH 肝硬変では低いと報告している。また、発癌の危険因子は、年齢、BMI 低値、飲酒で、NASH 肝硬変では機会飲酒でも発癌すると報告している。進行した late stage NASH とされる cryptogenic LC では ALT が低値例で発癌に留意する必要がある⁶⁾。

アルコール性肝硬変からの発癌は 1~2%程度である。住民ベースでの多数例の報告では 1%未満である⁸⁾。糖尿病を合併した場合は発癌率が増加する⁹⁾。HBc 抗体陽性では 10 年で 28.4%，HBc

表 1 NASH 肝硬変の発癌率

著者	年	地域	症例数	年齢	女性	診断	診断法	観察期間 (年)	飲酒量の定義	発癌率 (%)	年率 (%)
Hui ¹⁾	2003	豪州	23	53	70%	LC*	組織診	5	40g/週以下	0 (0%)	0
Sanyal ²⁾	2006	米国	152	56	51%	LC	組織診	10	40g/週以下	10/149 (6.7%)	0.67
Yatsuji ³⁾	2008	日本	68	62	57%	LC	組織診	5	100g/週以下	11.3%	2.26
Ascha ⁴⁾	2010	米国	195	57	56%	LC**	組織診	3.2	4groups***	25/195 (12.8%)	2.60
Bhala ⁵⁾	2011	豪・米・英・伊	247	54	60%	Stage3.4	組織診	7	20g/日以下	6/247 (2.4%)	0.34

* cryptogenic LC は除外、** cryptogenic LC は含む、*** never, social, heavy, past

表2 アルコール性肝硬変の発癌率

著者	年	地域	症例数	年齢	女性 (%)	診断	診断法	観察期間 (年)	飲酒量	発癌率 (%)	年率 (%)
Uetake S ⁷⁾	2003	日本	91	50	0.0%	LC	診断基準	5.9	—	2.8	0.47
Kuper H ⁸⁾	2007	スウェーデン	7,019	49	23.4%	LC	ICD	10.8	不明	2.69**	0.25
Torisu Y ⁹⁾	2007	日本	50	54	0.0%	LC	組織診・臨床診断	6.8	500kg	23.8 (10年)	2.4
Solà R ¹⁰⁾	2006	スペイン	177	56	19.2%	LC*	臨床診断	3.3	M: 80g/日 F: 60g/日	7.1 (5年)	1.4
Toshikuni ¹¹⁾	2009	日本	75	59	10.7%	LC	診断基準	3.5	不明	6.8 (10年)	0.68

* decompensated LC, ** 一部胆管癌を含む

抗体陰性では13.5%とHBc抗体陽性で上昇すると報告されている⁷⁾。禁酒により肝発癌は減少する¹¹⁾。さらに進行した非代償性アルコール性肝硬変での発癌率は1年2.3%、5年で7.1%と報告され、年齢、Child Pugh scoreが予後に関連する¹⁰⁾。持続飲酒のアルコール性肝硬変では予後が悪い¹²⁾。

以上まとめると、両群で発癌率に明らかな差はない。しかし、アルコール性肝硬変では男性が多く、NASH関連肝硬変では女性が多い。対象年齢も報告により異なり、発癌率を考える際には解析対象の背景を考慮する必要がある。

文献

- 1) Hui JM, Kench JG, Chitturi S, et al. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 420-427 (コホート)
- 2) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43: 682-689 (コホート)
- 3) Yatsuji S, Hashimoto E, Tobari M, et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248-254 (コホート)
- 4) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978 (コホート)
- 5) Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology* 2011; 54: 1208-1216 (コホート)
- 6) Bugianesi E, Leone N, Vanni E, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123: 134-140 (コホート)
- 7) Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, et al. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2003; 27: 47S-51S (コホート)
- 8) Kuper H, Ye W, Broomé U, et al. The risk of liver and bile duct cancer in patients with chronic viral hepatitis, alcoholism, or cirrhosis. *Hepatology* 2001; 34 (4 Pt 1): 714-718 (コホート)
- 9) Torisu Y, Ieda K, Kobayashi M, et al. Diabetes mellitus increases the risk of hepatocarcinogenesis in patients with alcoholic cirrhosis: a preliminary report. *Hepatol Res* 2007; 37: 517-523 (コホート)
- 10) Solà R, Alvarez MA, Ballesté B, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int* 2006; 26: 62-72 (コホート)
- 11) Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 1276-1283 (コホート)
- 12) Bell H, Jahnsen J, Kittang E, et al. Long-term prognosis of patients with alcoholic liver cirrhosis: a 15-year follow-up study of 100 Norwegian patients admitted to one unit. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 858-863 (コホート)

NASH を基盤とした肝細胞癌の予後は？ 治療後の再発率は？

CQ 5-11 NASH を基盤とした肝細胞癌の予後は？ 治療後の再発率は？

ステートメント

NASH 肝細胞癌治療後の予後と再発は、いずれも HCV 関連肝細胞癌と同等か、むしろ良好である。

解説

NASH 関連肝細胞癌 (HCC)、cryptogenic cirrhosis (CC) 関連 HCC と HCV 関連 HCC や治療成績の再発率の特徴が解析されている。

年齢、性を調整した 34 例の NASH 関連 HCC 群と HCV 関連 HCC 群の比較では、NASH 関連 HCC 群は、5 年生存率は 55.2%、再発率 69.8% で、線維化の程度と腫瘍径が再発のリスク因子であることが報告され、ほぼ HCV 関連 HCC と同様の経過をたどるとされている¹⁾。一方、36 例のミラノ基準を満たした CC 関連 HCC と HCV 関連 HCC の比較では CC 群の再発率は 1 年、3 年、5 年でそれぞれ 11%、32%、46%、HCV 群で、それぞれ 21%、59%、81%。生存率では CC 群で 1 年、3 年、5 年でそれぞれ、94%、85%、80%、HCV 群で 98%、81%、61% で、CC 群が再発率、生存率とも良好である。さらに再発危険因子として、CC 群では腫瘍数、AFP 高値、HCV 群では多発、腫瘍径、ALT 高値が抽出され、両群で差異を認める²⁾と報告されている。

切除例の検討では、NBNC HCC の治療後の解析³⁾と、NASH と組織診断された少数例の術後の解析⁴⁾があるが、術後の経過はよく、HCV 関連 HCC に比し、再発も少ない。しかし、NBNC 発癌のすべてが NAFLD からの発癌ではないこと、手術例では肝機能良好群が集積されている可能性がある。また、NASH 肝硬変の診断的な問題が残されている。

移植についての報告では、高齢男性が多く、メタボリックシンドロームを合併しているケースが多い。移植後の経過は HCC 合併の有無に関係なく予後は良好である。NASH 関連 HCC 移植例では女性が、HCV 関連 HCC 移植例では男性が多い。摘出肝には NASH の HCC 合併例ではアルコール性肝障害と同じ程度に HCC が多く画像診断によるサーベイランスが必要である⁵⁾。

また、HCC の治療後の再発に寄与する因子として内臓脂肪が指摘されている⁶⁾。

文献

- 1) Tokushige K, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic steatohepatitis in comparison with hepatocellular carcinoma caused by chronic hepatitis C. *Gastroenterol* 2010; 45: 960-967 (コホート)
- 2) Takuma Y, et al. Outcomes after curative treatment for cryptogenic cirrhosis-associated hepatocellular carcinoma satisfying the Milan criteria. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1417-1424 (コホート)
- 3) Wakai T, et al. Surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Surg* 2011; 15: 1450-1458 (コホート)
- 4) Takamatsu S, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 609-614 (コホート)
- 5) Malik SM, et al. Liver transplantation in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 800-806 (コホート)
- 6) Ohki T, et al. Visceral fat accumulation is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma recurrence after curative treatment in patients with suspected NASH. *Gut* 2009; 58: 839-844 (コホート)

NASHに、他臓器発癌の合併は多いか？

CQ 5-12 NASHに、他臓器発癌の合併は多いか？

ステートメント

NAFLD/NASHと他臓器癌の関連については報告が少ない。大腸腫瘍と脂肪肝の関連が示唆される。

解説

NAFLDやNASHの死因としては、心血管関連疾患、悪性腫瘍、肝関連疾患死が知られている¹⁾。また、他臓器癌による死亡が、死因の上位にあり、最近ではメタボリックシンドロームと悪性腫瘍の関連が示唆されている。しかし、NAFLDと他臓器癌の検討は少ない²⁾。

NAFLDと他臓器腫瘍との関連では大腸腺腫について検討が行われている。大腸内視鏡検査を施行した多数例の横断研究で、脂肪肝群ではtubular adenomaが多く、男性では直腸に多く、また大腸癌も多い(6/367, 1/236, $p < 0.001$)。女性では、tubular adenomaが近位大腸部に多く、脂肪肝が大腸腺腫、大腸癌発症の独立した危険因子であることが示唆されている³⁾。

また、デンマークのコホート研究では、アルコール性脂肪肝、NAFLDともに癌が増加する⁴⁾。全悪性腫瘍はアルコール性脂肪肝では1.9倍、NAFLDでは1.3倍に増加し、アルコール性脂肪肝が悪性腫瘍が多いが、NAFLDでも全悪性腫瘍、食道、胃、肝臓、膵臓、咽頭、肺、腎で増加している。しかし、この報告は脂肪肝の診断や解析方法に問題が残されている。NAFLD/NASHと悪性腫瘍についての検討は今後の課題である。

文献

- 1) Adams LA, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121 (コホート)
- 2) Tilg H. NAFLD and extrahepatic cancers: have a look at the colon. *Gut* 2011; 60: 745-746
- 3) Stadlmayr A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an independent risk factor for colorectal neoplasia. *J Intern Med* 2011; 270: 41-49 (横断)
- 4) Sorensen H, et al. Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36: 356-359 (コホート)