

### 職域でのFib4と血小板の意義

研究分担者：立道 昌幸	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	教授
研究協力者：深井 航太	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	講師
研究協力者：古屋 佑子	東海大学医学部基盤診療学系衛生学公衆衛生学	助教
研究協力者：粕谷 加代子	日立健康管理センタ	医師
研究協力者：渡辺 祐哉	日立健康管理センタ	医師
研究協力者：中川 徹	日立健康管理センタ	副センタ長

**研究要旨：**本研究では、肝機能異常と肝炎ウイルスとの関係、並びに肝臓の非侵襲的線維化マーカーの一つであるFib4の職域健康診断での意義を検討した。現在、職域では、肝機能異常を呈した者の事後措置として肝炎ウイルス検査が行われているが、一般職域集団では、HCV、HBV陽性者において肝機能異常を呈することは極めてまれであり、肝機能異常の原因は肥満・脂肪肝と関連していた。従ってウイルス検査を肝機能異常呈する者への事後措置のみとすることは不適當であることが再確認された。Fib4は非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH) と関連する重要なマーカーであるが、職域健診での線維化マーカーとしての意義は低かった。しかし、Fib4の上昇はウイルスキャリアを見出すマーカーとして意義があることを見いだした。Fib4は、年齢、ALT、AST、血小板で算出され、現在、職域健診では、血小板はHbと共に血算として測定されていると推測されるが法的項目には入っていないことから、データの活用はされていない。本研究では血小板値について、今後の健康管理に活かすべきであることを示した。

#### A. 研究目的

職域においては、定期健康診断にて35歳時、40歳以上に肝機能（ALT、AST、 $\gamma$ -GTP）が全員に実施され、肝機能異常があった場合に、事後措置として肝炎ウイルス検査、そして、超音波検査による脂肪肝検査へとすすむ。現在、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）が注目されており、その中でも炎症細胞浸潤・線維化を認める疾患である非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis（NASH）病態への移行は、将来的に肝がんの発症をもたらすことで注目されている。NASHは基本的に肝生検で診断されるが、侵襲的であるため、年齢、ALT、AST、血小板で算出される非侵襲的な肝線維化マーカーの一つであるFib4が、NASHの代替マーカーとして臨

床で頻用されている。しかしながら、Fib4などの線維化マーカーが、一般の職域健診においていかなる意義を持つのか明らかには無い。本研究では、Fib4の一般職域健診における意義について検討した。

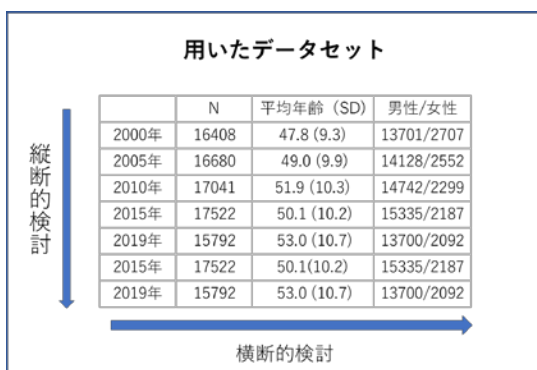
#### B. 研究方法

日立健康管理センタにおける2000年から2019年の20年間の人間ドックデータを用いて、横断的解析、縦断的解析を実施した。

##### 1) 肝機能異常とウイルス性肝炎

直近である2019年度のデータで男性12,944名、平均年齢53.1±10.1の集団において、ALT、ASTの異常と肝炎ウイルスHCV抗体、HBs抗原陽性との関係を検討した。また、肝機能異常を呈する原因について

ロジスティック回帰により検討した。



2) 次に Fib4 の分布、経時的変化、肝機能異常との関係、ウイルス性肝炎との関係について、横断的・縦断的解析を実施した。また、他の肝線維化マーカーである、AAR (AST/ALT)、AST to platelet ratio index (APRI)、NAFLD fibrosis score (NFS) もあわせて検討した。

### C. 研究結果

肝機能について ALT >40 IU/L, AST >40 IU/L を異常として、N=肝機能正常、E=どちらか異常、B=両方とも異常として、各年代におけるウイルス性肝炎 (HCV 抗体、HBs 抗原) 陽性、陰性との比率を検討した。その結果を図 1 に示す。

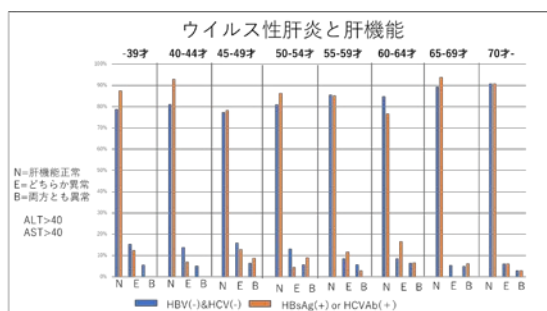


図 1 ウイルス性肝炎と肝機能異常

60~64 歳以外ではウイルス陽性の方が、むしろ肝機能正常者が多いことが認められた。

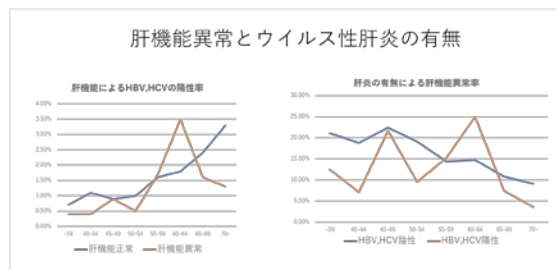
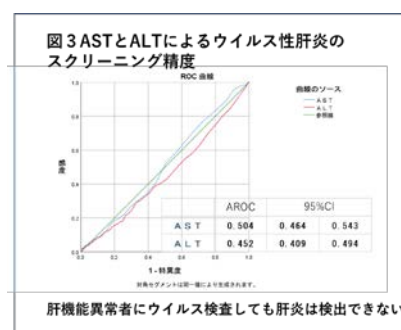
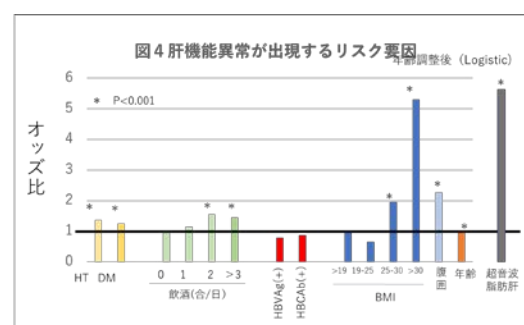


図 2 ウイルス性肝炎と肝機能異常

ALT と AST によるウイルス性肝炎を検出する ROC 曲線の解析を行った結果を図 3 に示す。

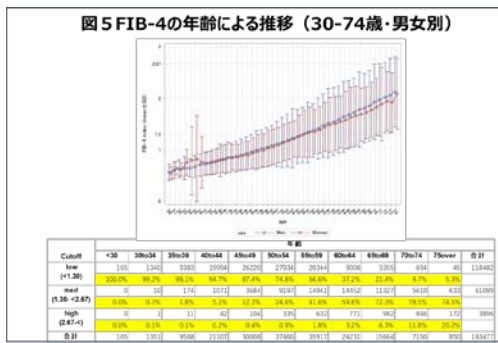


さらに、肝機能異常を呈する因子について、高血圧、糖尿病、飲酒、ウイルス性肝炎の有無、BMI、腹囲、超音波上の脂肪肝の所見を変数として多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果を図 4 に示す。

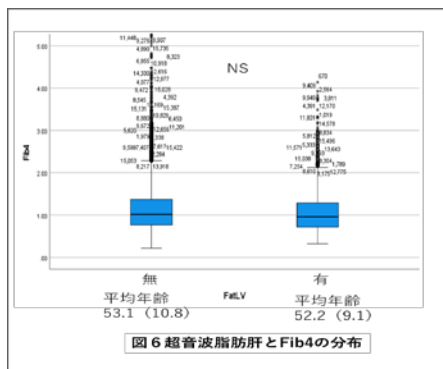


これらの結果から、飲酒と、肥満、脂肪肝、高血圧、糖尿病が有意なリスク要因であり、肝炎ウイルスは肝機能異常を呈するリスクではなかった。

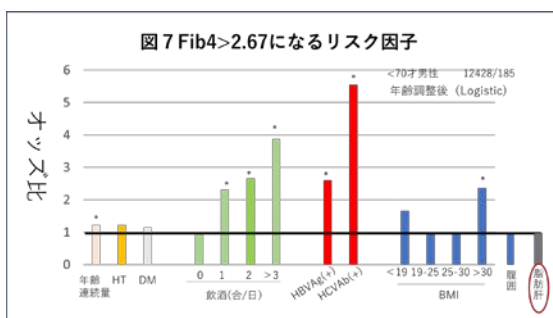
2) Fib4 の経時的変化を図 5 に示した。



次に、脂肪肝の有無と Fib4 の関係を図 6 に示したが、職域健診において Fib4 は、脂肪肝の有無で有意な差は認めなかった。



臨床的に、Fib4 については、線維化を示す値として 2.67 が基準値とされている。この基準値を超える因子について、多重ロジスティック回帰分析にて検討した結果、飲酒、肝炎ウイルス、BMI 30 以上が因子となり、脂肪肝については、リスク要因として認めなかった。



本結果から肝炎ウイルス陽性が Fib4 の基準値を超える重要なリスク因子であることから肝炎ウイルスとの関係を検討した。まずは経時的変化を図 8 に示した。

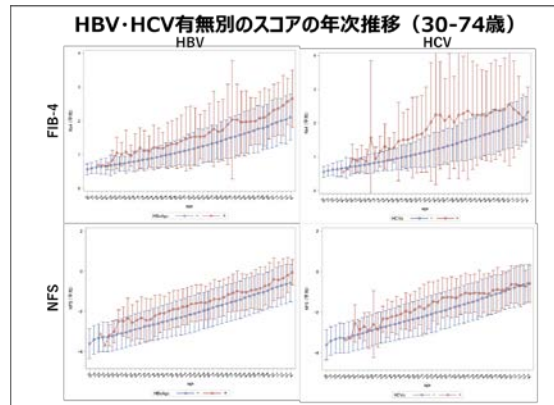
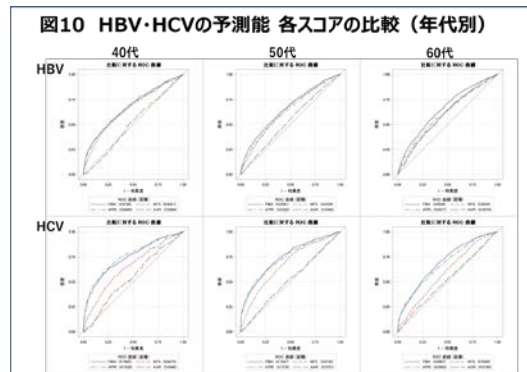
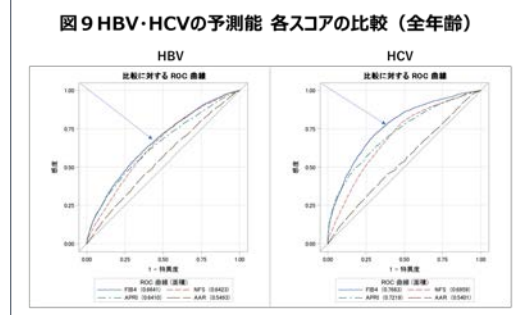


図 8 肝炎ウイルスの有無と Fib4 の経時的変化

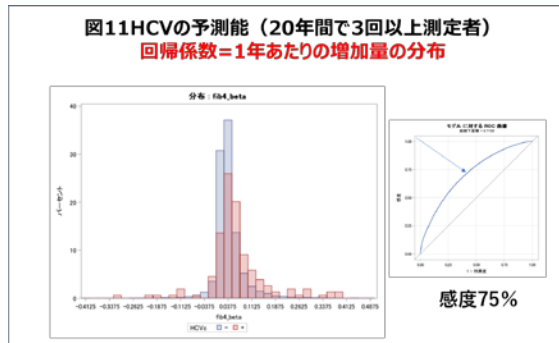
Fib4 は、肝炎ウイルス陽性者について、高値あるいは変動が大きく、スクリーニング効果を持つ可能性が示唆された。そこで、各線維化マーカーを用いて、ウイルス性肝炎のスクリーニング能を ROC 曲線にて検討した。Fib4 とともに他の線維化マーカーで NFS, APPI, AAR と比較した。

その中でも Fib4 が ROC 曲線における AUC が最も高かった。(図 9、図 10)



次に、縦断的に検討した。Fib4 は年齢が計算式に入っているため、加齢により上昇する (図 5)。従って、この年齢の因子を超

えた上昇率、今回は、回帰係数値について肝炎ウイルス検出の検討を行った(図11)。劇的な改善は認められないものの、感度/特異度は75%程度と考えられた。



#### D. 考察

現在、職域では肝機能異常を呈する active なウイルス性肝炎は認めず、キャリアのみであった。今回の検討から、現時点での職域における肝機能異常を呈した場合には、ウイルス性肝炎である確率は極めて低く、大半は脂肪肝であることが再確認された。しかし、脂肪肝の問題病変である NASH の重要な線維化マーカーである Fib4 については、職域健診ではその意義を見いだせなかった。その理由として、Fib4 は、ALT が分母で計算されるため、脂肪肝で上昇する ALT により Fib4 は低下するからであると考えられる。

一方で、Fib4 が上昇する最も重要な因子は、肝炎ウイルスの存在であり、特に HCV が重要な因子であった。Fib4, NFS, APPI, AAR と比較しても Fib4 が最も ROC 曲線における AUC が最も高かった。縦断的検討を加えると、肝炎ウイルスの検出感度が 75% に上がることが示唆された。

現在の健診項目としての肝機能異常については、脂肪肝を検出する事において意味があり、そもそも BMI や腹囲との関係が深い項目であることから、健診の法定項目としてどの程度意義があるのか議論がある。法定項目としては、貧血を検査する目的で

Hb が測定されるが、通常一般血算として同時に WBC, RBC, 血小板が算出されており、職域の健康管理上は、法定項目外である血小板のデータは、意図的に破棄されている現状がある。その血小板を AST, ALT に加えて、Fib4 を算出することによって、健診データで肝炎ウイルスを検出できる可能性を示した意義は大きいと考えられる。

さらに、今回の検討では、アルコール性肝障害について Fib4 上昇の重要な役割を持っていた。現行の肝機能検査では、肥満の影響が強すぎるため、アルコール等の肝毒性物質による肝機能異常はマスクされることが多い。Fib4 は本来の NASH のマーカーとして臨床的には利用されているが、職域においては、脂肪肝に影響されない、肝毒性を示すマーカーとしての利用についても意義がある可能性がある。

#### E. 結論

現在では職域健診における肝機能異常の事後措置としてウイルス性肝炎を検出するのは困難である。従って、肝炎ウイルスを検出するには、スクリーニングとしてのウイルス検査 HBs 抗原, HCV 抗体が必須である。一方で、職域におけるウイルス検査については、様々な理由で検査体制が組めない場合において、血小板値を活用し、Fib4 を測定することによって感度・特異度 75% で肝炎ウイルスを検出できる可能性が示された。

以上の結果から、Fib4 については年齢の因子が加わるため、経年的変化を考慮することによって、ウイルス性肝炎の存在を検出することが可能になり、現意義が薄れている職域での肝機能検査の意義を高めることができる。健康診断時に、血小板を測定しているのであれば、意図的に廃棄するのではなく、健康管理に活かしていくことが必要である。

**F. 政策提言および実務活動**

なし

**G. 研究発表**

**1. 発表論文**

なし

**2. 学会発表**

なし

**3. その他**

なし

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1. 特許取得**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし