

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、健康診断において血小板値の活用を目的に、肝臓の非侵襲的線維化マーカーの一つである FIB4index(以下 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85%以上が肝機能正常であり、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とすることは不相当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NASH関連の線維化マーカーとしての意義は低かった。一方で、FIB4の上昇は肝炎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示した。さらに、 γ -GTP 値と同時に評価することによってFIB4は、アルコール性肝傷害の指標になることを見いだした。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。FIB4は、年齢、ALT、AST、血小板で算出されることから、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提言した。

A. 研究目的

現在、職域の法定健診では貧血検査としてHbが測定されているが、通常血算と同時に血小板も測定されているものの、法定外ということから、意図的に削除されているのが実態である。

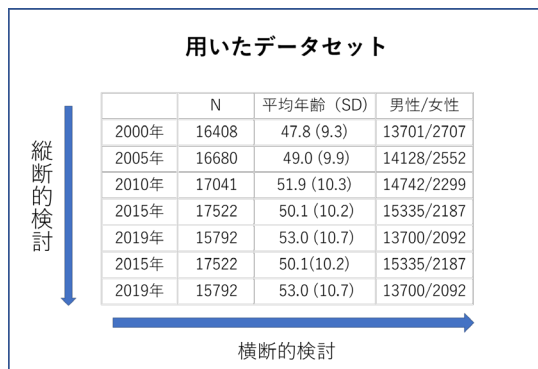
職域においては、定期健康診断にて35歳時、40歳以上に肝機能（ALT, AST, γ -GTP）が全員に実施され、肝機能異常があった場合に、事後措置として肝炎ウイルス検査、そして、超音波検査による脂肪肝検査へとすすむ。現在、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) が注目されており、その中でも炎症細胞浸潤・線維化を認める疾患である非アルコール性脂肪肝炎

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では無い。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することによって、血小板値が活用され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) 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。さらに、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。縦断的解析には、COX 比例ハザードモデルを適応した。



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

1) 健診における肝機能異常を示すウイルス性肝炎の比率について
肝機能について ALT >40 IU/L, AST >40 IU/L を異常として HBs 抗原、HCV 抗体陽性、陰性との比率を検討した。その結果を表 1 に示す。

Table 1. HBs antigen or HCV antibody test positive cases and status of Liver function (ALT or AST) at FY 2019

		n=12944
age	(mean ±SD)	53.1± 10.3
BMI	(mean ±SD)	24.4 ± 3.5
Liver function test		HBsAg/HCVAb positivity
AST<40 & ALT<40	rate to total	1.5% (158/10557)
	rate to positive case	86.8%(158/182)
AST>=40 & ALT<40	rate to total	0.9% (1/109)
	rate to positive case	0.5% (1/182)
AST<40 & ALT>=40	rate to total	1.0% (14/1363)
	rate to positive case	7.7% (14/182)
AST>=40 & ALT>=40	rate to total	1.3% (9/733)
	rate to positive case	4.9% (9/182)
Total	rate to total	1.2%
(No. of positive/total)		182/12944

肝炎ウイルス検査で陽性であっても、86.8%が肝機能は正常であった。次に 2019 年度での健診データにおける肝機能異常を呈する因子について検討した。その結果を表 2 に示す。

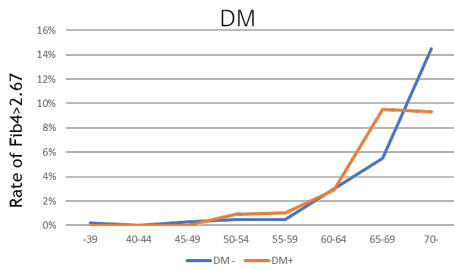
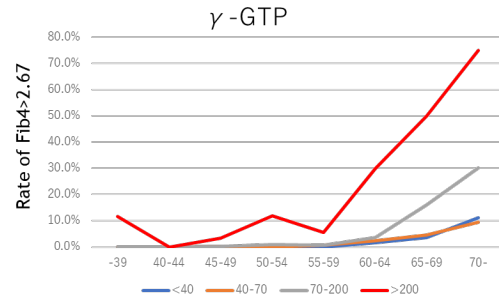
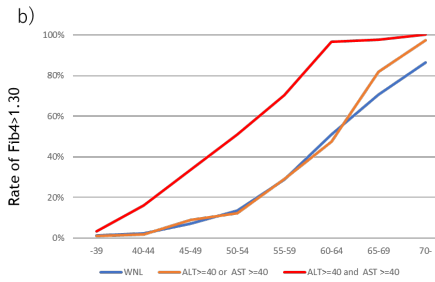
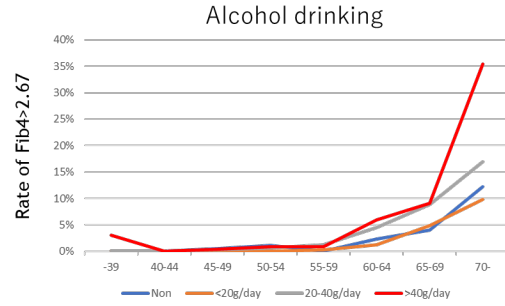
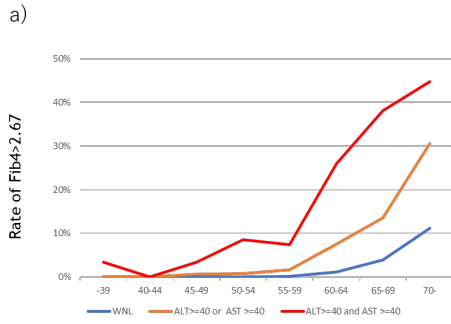
Table 2. Factors to be associated with Liver dysfunction (ALT≥40 and/ or AST≥40) by logistic an

		Multivariate		
		Odds	95%CI	
Age (y)	<50	1	reference	
	50-64	0.6	0.5	0.6
	65-	0.3	0.3	0.4
Hypertension	No	1	reference	
	Yes	1.2	1.1	1.4
Diabetes Meletus	No	1	reference	
	Yes	1.2	1.0	1.4
Alcohol drinking	No drinker	1	reference	
	<20g / day	0.9	0.8	1.0
	20-40g/day	1.1	1.0	1.3
	>40g/day	1.6	1.3	1.9
BMI (Kg/m2)	<20	1	reference	
	20-<22	1.3	0.9	1.8
	22-<25	1.4	1.0	2.0
	25-<30	2.6	1.9	3.7
	>=30	5.3	3.7	7.7
	>=35	1	reference	
Abdominal circumference (cm)	<85	1	reference	
	>=85	1.9	1.6	2.2
HBsAg	-	1	reference	
	+	0.7	0.4	1.4
HCVab	-	1	reference	
	+	0.8	0.4	1.6
Fatty Liver*	No	1	reference	
	Yes	2.7	2.4	3.1

*detected by abdominal ultrasonography
CI=confidence interval

この結果より、高血圧、糖尿病治療歴、BMI、脂肪肝が肝機能異常を示す重要な因子であった。

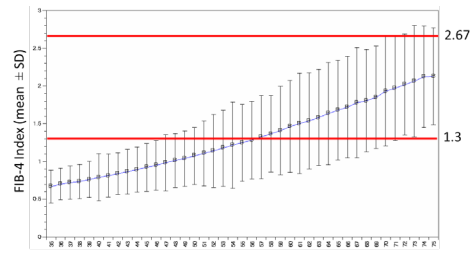
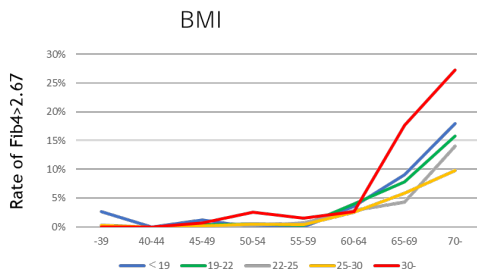
2) FIB4 と肝機能異常との関連について、FIB4 については、1.36、2.67 が線維化を示すカットオフ値として使用されている。そこでこれらの値を示す頻度と肝機能異常との関連を示した。



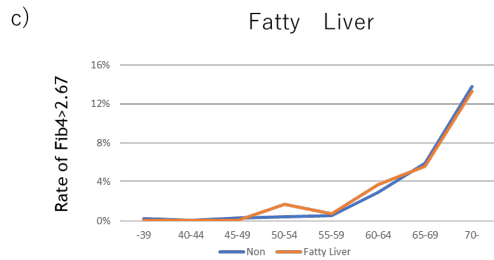
糖尿病や脂肪肝との関連はなく、BMI では >30 にて 60 才より高率になる。一方で、飲酒習慣や、 γ GTP の異常において有意な差を認めた。

3) FIB4 の年齢との関連

FIB4 については年齢が式に入っていることから年齢での変化が重要となる。年齢との関係を示した。

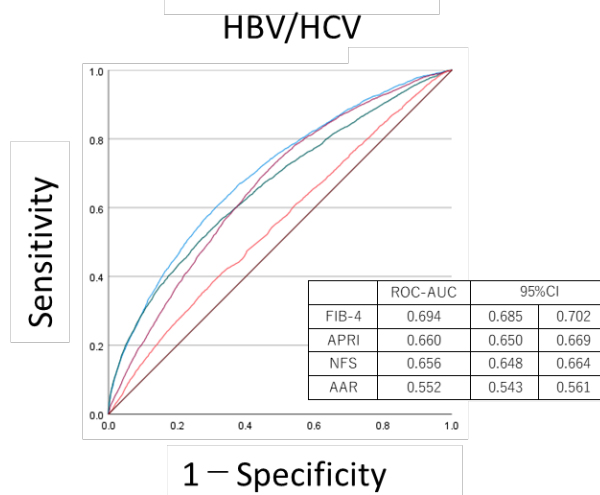
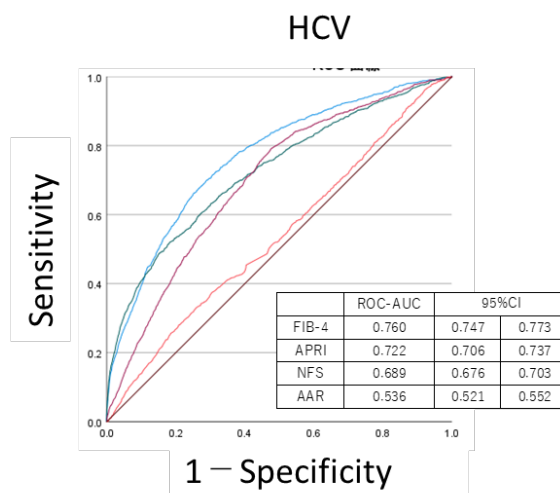
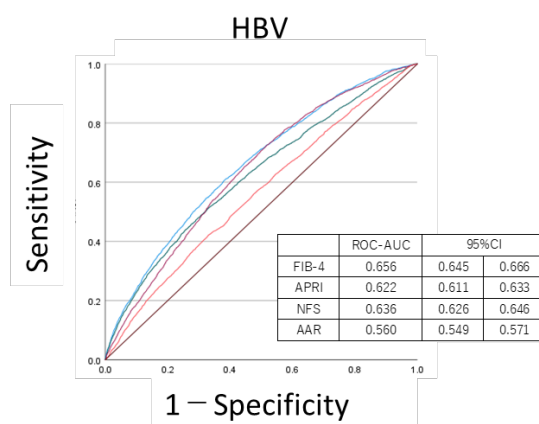
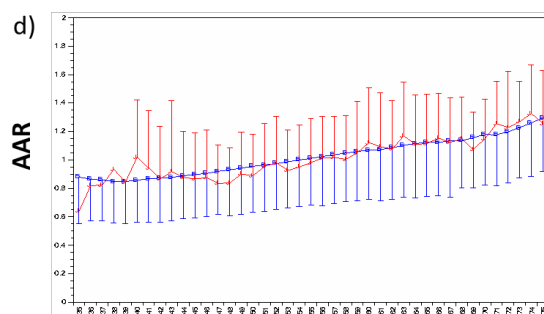
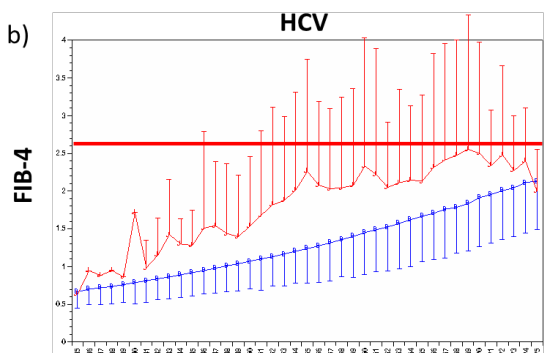
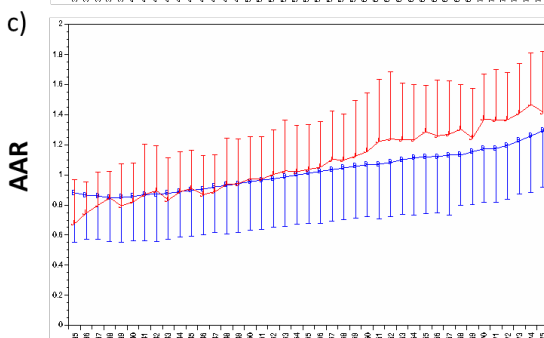
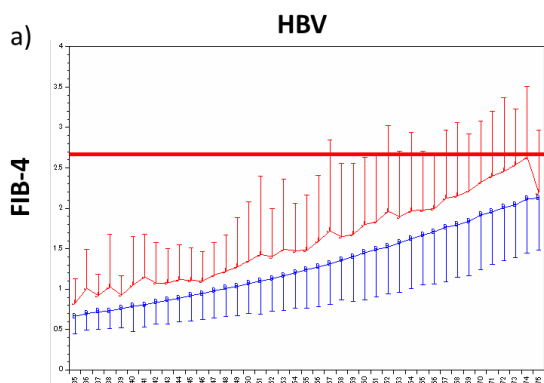


	<30	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-	Total
FIB-4<1.3	152	1253	8149	16894	22169	23511	16801	6927	2591	523	40	90940
100.0%	99.3%	98.2%	94.9%	87.4%	75.0%	57.4%	37.6%	21.3%	9.3%	5.9%	66.0%	
1.3<Fib4<2.67	0	9	138	874	3104	7545	11942	10889	8453	4384	494	47832
	0.0%	0.7%	1.7%	4.9%	12.2%	24.1%	40.8%	59.1%	71.9%	78.2%	73.2%	31.9%
Fib4>2.67	0	0	9	37	81	272	526	620	800	698	141	3184
	0.0%	0.0%	0.1%	0.2%	0.3%	0.9%	1.8%	3.4%	6.8%	12.5%	20.9%	2.1%
Total	152	1262	8296	17805	25374	31328	29269	18436	11754	5605	675	149956



4) 年齢と FIB4 の変動において、肝炎ウイルスキャリアとの変動の差を検討した結果を示す。

AAR は、ALT と AST の比であり、血小板値を含まない。



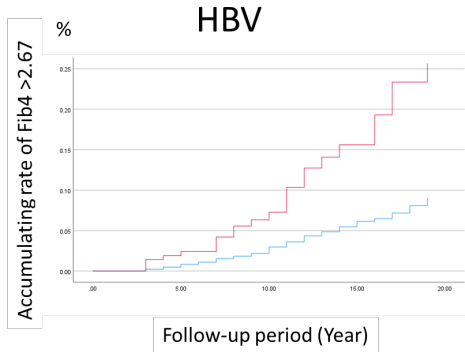
上図のようにHBVとHCV陽性者においては陰性者と年齢変動が異なる可能性が示された。
 そこで次に、FIB4によって肝炎ウイルスが検出できる精度について検討した。

ROCでの検討では、FIB4が最も分解精度が高く0.694(95%信頼区間0.685-0.702)であった。

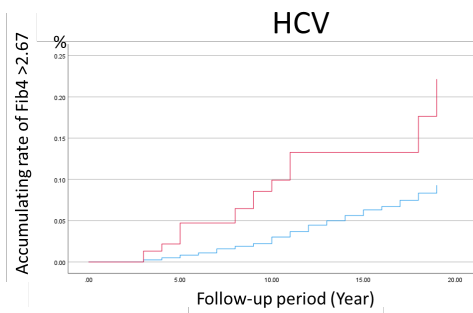
5) 縦断的検討

a) ウイルス性肝炎との関連

20年間の追跡にて FIB4 が 2.67 以上をアウトカムとして COX にて解析した。

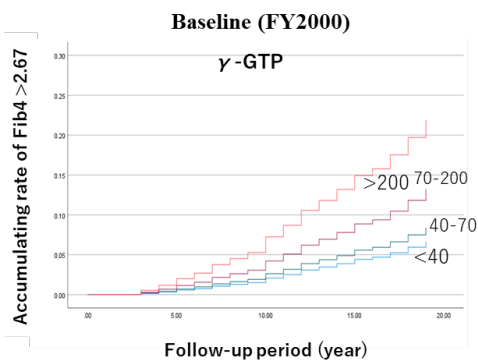


red line=HBsAg(+) Blue=HBsAg(-)

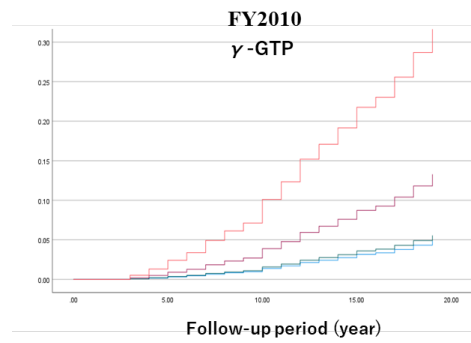


red line=HCVAb(+) Blue= HCVAb (-)

b)

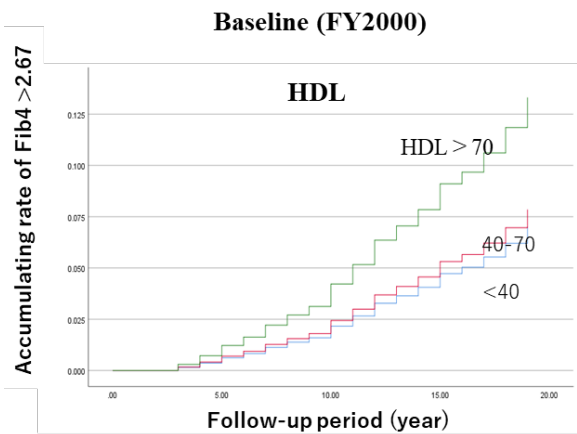
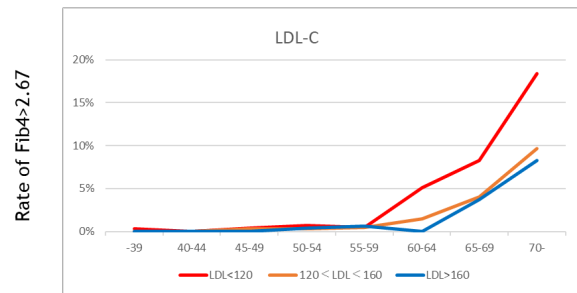
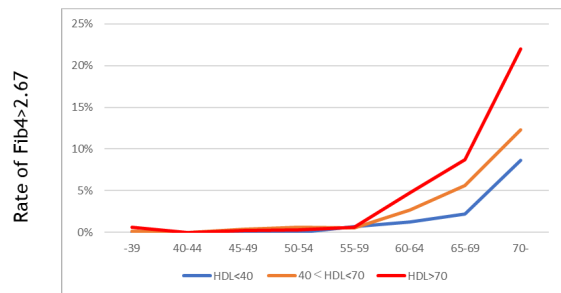


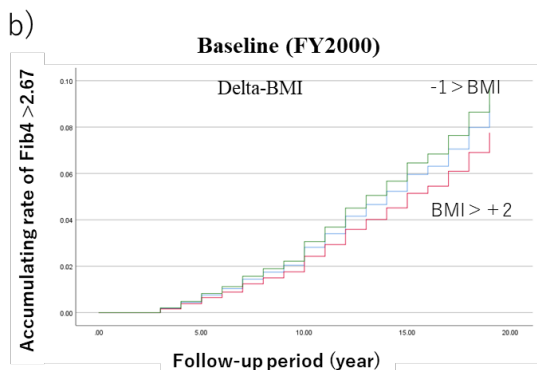
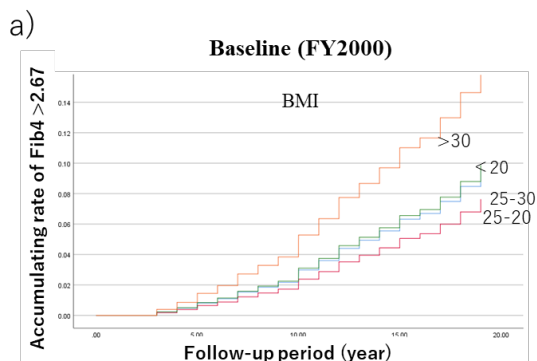
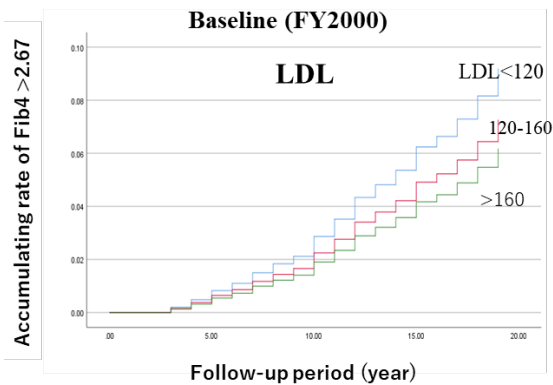
Follow-up period (year)



6) FIB4 と脂質代謝との関連

HDL-c





脂質に関しては、HDL が高値であること LDL が低値であることが FIB4 上昇のリスクとなっていた。

BMI > 30 での FIB4 の上昇は認められたが、BMI の変化との関連は認められなかった。

D. 考察

肝炎ウイルスキャリアについては、85% 以上は肝機能正常であり、肝機能検査のみでは肝炎は拾い上げることはできないことが再確認された。また、肝機能異常につい

ては、肥満、脂肪肝によるものであることから、今後この脂肪肝についての健診後のフローの確立が必要である。

臨床的に、FIB4 については、線維化を示す値として 1.3、2.67 が基準値とされているが、これらの値に関しては、健診受診をする集団としては、脂肪肝や中等度肥満との関連は認めなかった。すなわち臨床的な FIB4 と健診で測定される FIB4 とは異なる意義があると考えられる。

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、肝炎ウイルスを拾い上げる一つの指標として利用できることを示した。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。

さらに今回の検討では、FIB4 の変動としては、飲酒が重要な因子であることを見いだした。特に γ GTP が 10 年後に 200IU/1 を超える群については、顕著な FIB4 上昇リスクを認めた。今回の検討では、実際の肝臓の線維化の評価や、アルコール性肝障害の病理学的検索を行っていないことから、今後臨床医学的検討が必要であるが、 γ GTP と組み合わせることによってアルコール性肝障害の対策に役立てるかも知れない。

FIB4 については、BMI > 30 については、有用なマーカーになり得るが、脂肪肝と体重の変動と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、初期の脂肪肝で上昇する 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 上昇と関連していた。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。

また、非常に興味深いことに、脂質代謝と FIB4 の関連において、HDL 高値と LDL 低値が FIB4 の上昇と関与していた。これは、前述のアルコール摂取との影響による可能性が示唆されたが、この点は今後の重要な研究課題であることが示唆された。

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。

さらに、 γ GTP と同時に評価することによって、アルコール性肝障害の拾い上げに貢献する可能性が示された。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が重要であることから、経時の変化を観察することが重要である。

血小板値を用いた FIB4 を利用することにより、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、健康管理に活用できることを、明らかにした。ただし、血小板値そのものについては、FIB4 とは別の独立した因子であり健診にいかにも有効であるかについては、今後の検討が必要である。

F. 政策提言および実務活動

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

なし

2. 論文

1. Shinoda H, Watanabe Y, Fukai K, Kasuya K, Furuya Y, Nakazawa S, Honda T, Hayashi T, Nakagawa T, **Tatemichi M**, Korenaga M. Significance of FIB4 index as an indicator of alcoholic hepatotoxicity in health examinations among Japanese male workers: a

cross-sectional and retrospectively longitudinal study. Eur J Med Res. 2023 Jan 18;28(1):31. doi: 10.1186/s40001-022-00976-6.

2. Kasuya K, Fukai K, Watanabe Y, Fukai K, Furuya Y, Nakazawa S, Honda T, Hayashi T, Nakagawa T, **Tatemichi M**, Korenaga M. Basic assessment on adding platelets measurement to legal health checkup in Japan: A cross-sectional and 20 years-longitudinal study. Frontier in public health. 2023 in press

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