

肝硬変移行率評価指標の開発と運用方法の確立

分担研究者：玉城信治 所属先 武蔵野赤十字病院 消化器科

研究要旨：B型慢性肝炎患者を対象としてMR elastography (MRE) の肝線維化評価、肝がんリスク評価における有用性を検証した。MREを測定することで、核酸アナログ治療が不要と判断された症例の中で14%の症例は肝硬度が高値である「隠れ肝硬変」が存在し、発がん症例も存在した。MREによる肝硬度と発がんの関連を検討すると、肝硬度の上昇に従って発がんリスクが上昇することが明らかとなった。したがってMREを測定することで肝線維化の進展、発がんリスクの評価をすることが可能であり、B型肝炎診療において有用なモダリティであることを明らかとした。(Tamaki N, Kanto T, et al. JGH Open 2024 in press)

慢性肝疾患において糖尿病の合併は肝病態進行を増悪させる要因であり、また心血管イベントのリスクにもなる。しかし、慢性肝疾患における糖尿病のコントロールの基準は十分に明らかとされておらず、ガイドラインなどでも目標の設定はなされていない。そこで、慢性肝疾患における適切な血糖コントロール基準について検討した。633,279名の脂肪性肝疾患患者において観察期間中のHbA1cの平均値と肝関連イベント、心血管イベントの発生率を検討した。肝関連イベント・心血管イベントともにHbA1cが上昇するにしたがってイベント発生率が上昇した。イベント発生を抑制する最適なHbA1c値を検討すると7%であった。慢性肝疾患においてHbA1c7%を治療目標とすることで、肝疾患・心血管疾患の進展を抑制することができ、新たな治療目標の設定が可能であった (Tamaki N et al. Hepatol Res 2024 in press)。

A. 研究目的

慢性肝炎は病態が進展すると肝硬変や肝がんへと進行し、致命的となる疾患である。

肝線維化進行例を早期に発見して治療を行うことは肝硬変や肝がんの抑止に重要な課題であるが、肝線維化進展例を簡便に発見する方法はいまだなく、その開発は依然として重要な課題である。また糖尿病などの生活習慣病の合併が肝疾患の進展に寄与することは知られているが、生活習慣病をどの程度コントロールすれば肝疾患の進展抑止につながるかという明確な治療目標は依然として設定されていない。そこで肝線維化を評価する評価指標、肝病態進展を抑制する糖尿病のコントロール基準の指標を明らかとするこ

とを目的として検討を行った。

- ① MR エラストグラフィは肝臓の硬さ（肝硬度）を測定する新たな検査手法であり、肝硬変や肝がんのリスクと関連している可能性がある。しかし特にB型慢性肝炎におけるMR エラストグラフィの意義は十分には検証されていないため、MR エラストグラフィによって測定した肝硬度と病態の関連を検討することとした。
- ② 糖尿病の合併は肝疾患の進展に寄与することが知られているが、肝疾患の進展を抑制する血糖コントロールは明確でない。そこで脂肪性肝疾患におけるHbA1c

値と肝疾患・心血管疾患のイベントリスクを検証することとした。

B. 研究方法

- ① B型慢性肝炎においてMRエラストグラフィを測定した530例を対象として、肝臓の有無や肝硬変の有無と肝硬度の関連を検討した。またMRエラストグラフィ測定時に肝がんのない症例を対象としてMRエラストグラフィによる肝硬度と新規の肝臓発生のリスクを検討した。
- ② 日本における保険請求データベースを用いて、脂肪性肝疾患におけるHbA1c値と肝臓関連イベント、心血管イベントの発生率を検証し、適切なHbA1cコントロール基準について検討を行った。

C. 研究結果

- ① MRエラストグラフィ測定時の肝硬度と肝がんの有無を比較すると、肝臓合併例で有意に肝硬度が高値であった。

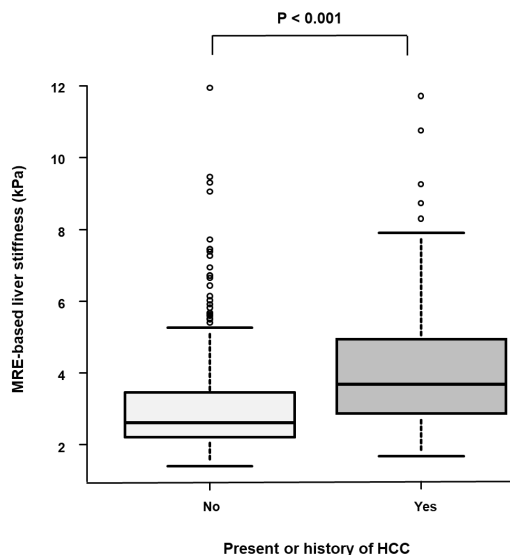


図1: MRエラストグラフィ測定時の肝硬度と肝がんの有無

また肝臓合併のない症例で長期にその後の発がんを検討したところ、肝硬度3.6Kpa以上の症例では3.6Kpa未満の症例と比較して、有意に肝臓の発生率が効率であった。

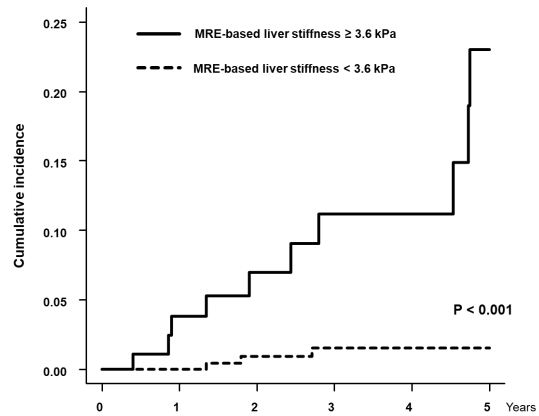


図2: MRエラストグラフィ肝硬度と肝臓がん

- ② 観察期間中の平均HbA1c値と心血管イベントの発生を検討すると、HbA1cが上昇するにしたがって、心血管イベントの発生率が上昇した。

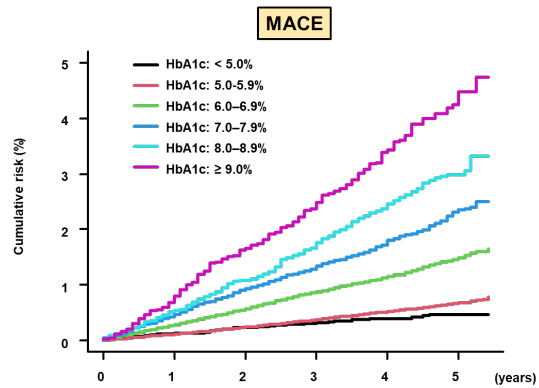


図3: HbA1cと心血管イベント

平均HbA1c値と肝臓関連イベントの発生を検討すると、HbA1cが上昇するにしたがって、肝臓関連イベントの発生率が上昇し、またHbA1c5%未満の症例でイベントリスクが高いことが明らかとなった。

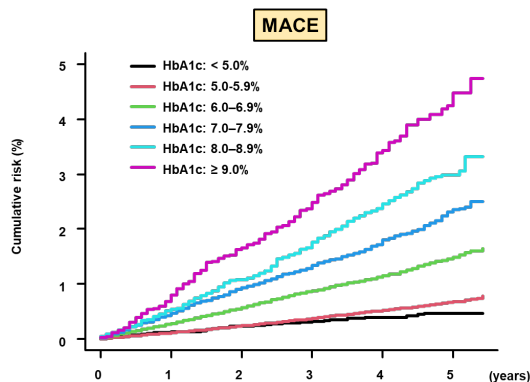


図 4 : HbA1c と肝臓関連イベント

最適な血糖コントロール基準を検討すると HbA1c7% となり、HbA1c7% 未満にコントロールすることで肝臓関連イベント・心血管イベントの発生を抑制することができることが明らかとなった。

(考察)

MR エラストグラフィは発がんリスクを非侵襲的に評価することが可能であった。通常の血液検査では B 型慢性肝炎患者の病態・肝線維化を評価することは困難であり、肝硬変症例や発がんリスクの高い症例を見逃し、適切な治療が行われない危険がある。しかし MR エラストグラフィを行うことでこれらの症例を非侵襲的に同定することが可能であることを明らかとした。

慢性肝疾患において新たに血糖コントロール基準を設定することができた。これまで慢性肝疾患におけるこのような基準は明らかでなく、治療目標が設定されていなかった。本検討によって病態進展を抑制する血糖コントロール基準が明確となり、治療目標として利用することが可能である。

D. 結論

MR エラストグラフィは B 型慢性肝炎の病態をより高い精度で評価することが可能である。したがって B 型肝炎診療においてエラス

トグラフィをより積極的に用いることが望ましいと考えられた。

慢性肝疾患においては HbA1c7% 未満を目標として治療を行うことが必要である。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

Nobuharu Tamaki, Mayu Higuchi, Taisei Keitoku, Yuta Yamazaki, Naoki Uchihara, Keito Suzuki, Yuki Tanaka, Haruka Miyamoto, Michiko Yamada, Risa Okada, Kenta Takaura, Shohei Tanaka, Chiaki Maeyashiki, Yutaka Yasui, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Tatsuya Kanto, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Magnetic resonance elastography for prediction of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B, JGH Open 2024 in press
 Nobuharu Tamaki, Shun-ichi Wakabayashi, Takefumi Kimura, Yutaka Yasui, Kaoru Tsuchiya, Hiroyuki Nakanishi, Daniel Q Huang, Takeji Umemura, Masayuki Kurosaki, Namiki Izumi, Glycemic control target for liver and cardiovascular events risk in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, Hepatol Res. 2024 Feb 24. doi: 10.1111/hepr.14025. Online ahead of print.

2. 学会発表

なし

G. 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