

論文内容の要旨

論文提出者氏名 瀬古 裕也

論文題目

Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease.

論文内容の要旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 患者が肝細胞癌のリスクであることはすでに知られている。また NAFLD 患者の死亡原因については心血管イベント、悪性腫瘍、肝疾患関連死の順に多いとの報告がされている。線維化が進行した NASH 例は肝疾患関連死のリスクであると考えられるが、NAFLD と肝外発癌との関連についてはまだ報告が少ない。今回我々は肝生検にて診断した NAFLD 患者における肝発癌、肝外発癌のリスク、予後に寄与する因子の検討を行った。

対象は 1999 年 1 月から 2013 年 4 月の間に市立奈良病院消化器肝臓病センターにおいて脂肪肝、肝機能障害と診断された 556 例のうち肝生検を行った上で 6 か月以上の観察期間がえられた NAFLD 312 例とした。平均観察期間は 4.3 年であった。

観察期間中 26 例(8.3%)に発癌を認め、8 例(2.6%)が死亡した。

26 例の発癌例のうち 6 例(23.1%)が肝細胞癌であった。年率発癌率は 0.4%であり、5 年、10 年の累積発癌率はそれぞれ 1.5%、4.7%であった。肝細胞癌はいずれも NASH 群から認めており、肝生検時の線維化 stage は stage2 が 1 例、stage3 が 2 例、stage4 が 3 例であった。単変量解析では肝発癌に寄与する因子として、NASH (p=0.021), 血小板数 (< 15 万/ μ l, p<0.001), IV 型コラーゲン 7s (>5 ng/ml, p=0.002)、線維化 stage (3, 4, p<0.001)が抽出された。多変量解析では線維化 stage(3,4; HR, 12.3, p=0.012)のみが肝発癌に寄与する因子として抽出された。

312 例のうち 20 例(6.4%)に肝外発癌を認めた。年率発癌率は 1.5%であった。肝外発癌の内訳は胃癌が 5 例、肺癌が 4 例、膵癌が 3 例、大腸癌と乳癌がそれぞれ 2 例、胆管癌、前立腺癌、ホジキンリンパ腫、脊椎腫瘍がそれぞれ 1 例であった。単変量解析では肝外発癌に寄与する因子として年齢(> 60 years, p=0.067)、血小板数 (< 15 万/ μ l, p=0.095)、IV 型コラーゲン 7s (>5 ng/ml, p=0.031)が抽出された。多変量解析では IV 型コラーゲン 7s(>5 ng/ml; HR, 1.74; p=0.022)のみが肝外発癌に寄与する因子として抽出された。また、線維化が軽度(stage0-2)の 253 例のみで検討しても IV 型コラーゲン 7s 高値群は低値群に比べ有意に肝外発癌率が高かった。(p=0.028)

検討期間中の死亡原因は 6 例が悪性腫瘍であり、1 例が肝細胞癌、3 例が膵癌、2 例がそれ以外の悪性腫瘍 (卵巣癌、胆管癌) であった。残りの 2 例はくも膜下出血、パーキンソン病が死因であった。5 年、10 年の累積生存率はそれぞれ 98.1%、92.6%であった。単変量解析では予後に寄与する因子として年齢 (>60

years, p=0.018)、血小板数 (< 15 万/ μ l, p<0.001)、ヒアルロン酸 (>50 ng/ml, p=0.010)、IV 型コラーゲン 7s (>5 ng/ml, p=0.002)、線維化 stage (3, 4, p=0.040)が抽出された。多変量解析では IV 型コラーゲン 7s(>5 ng/ml; HR, 3.38; p=0.024)のみが死亡に寄与する因子として抽出された。

本研究の対象では全発癌率は 8.3%であり、胃癌、肝細胞癌、肺癌、膵癌、大腸癌、乳癌の順に多かった。肝生検にて診断された NAFLD 患者において肝細胞癌以外の悪性腫瘍が死因の大半を占めていたため、特に肝細胞癌以外の発癌に注目し肝外発癌に寄与する因子について検討した。肝線維化が他臓器の発癌を促進するとの報告があるものの、本検討では線維化が進行していない症例のみに限っても発癌例は IV 型コラーゲン 7s が高値であった。IV 型コラーゲン 7s と肝外発癌との関係についてはまだ明らかではないが、IV 型コラーゲン 7s 高値は肝線維化だけを示唆するものではない可能性がある。

癌と IV 型コラーゲンとの関連については種々の報告がある。肝外発癌例で血清の IV 型コラーゲンが高値を示すことが報告され、その要因として、癌の浸潤による各臓器での基底膜の破壊が一因と考えられている。また一部の悪性腫瘍では IV 型コラーゲンそのものが悪性腫瘍の進展を促進し、アポトーシスを抑制するという報告もある。しかし、本検討では発癌の確認されていない肝生検時の IV 型コラーゲン 7s 高値が発癌に寄与しており、IV 型コラーゲン 7s 高値例で発癌リスクが高いことの機序は不明である。

以上より NAFLD 症例、特に IV 型コラーゲン 7s 高値症例のサーベイランスにおいては肝癌のみならず他臓器の発癌にも注意が必要であると考えられる。