

令和 4 年 4 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K10065

研究課題名（和文）ウイルス性肝細胞癌の早期診断の徹底と非B非C型肝細胞癌のサーベイランスへの挑戦

研究課題名（英文）Early diagnosis of viral-associated hepatocellular carcinoma and a challenge for non-B non-C hepatocellular carcinoma

研究代表者

岡野 淳一（Okano, Jun-ichi）

鳥取大学・医学部・特任教員

研究者番号：00343278

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：初発肝細胞癌（HCC）414症例のサーベイランス率は、B型肝炎ウイルス（HBV）53.2%、未治療C型肝炎ウイルス（HCV）32.8%、HCV（DAA-SVR）95.5%、HCV（IFN-SVR）68.8%、NBNC（non-ALD）（非アルコール性）14.0%、NBNC（ALD）13.7%であった。NBNC（non-ALD）HCC 129例の糖尿病合併率48.8%、FIB-4 index 2.67以上35.7%であり、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者にHCCサーベイランスを行うと、NBNC（non-ALD）HCCの約3割早期診断できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、非B非C型（NBNC）肝細胞癌（HCC）は偶発的に進行した状態で診断されることが多いが、FIB-4 index 2.67以上の糖尿病患者をその高危険群に設定してサーベイランスを行うことにより、NBNC HCC患者の予後改善が期待され、学術的・社会的意義は極めて大きいと考える。糖尿病かつFIB-4 index 2.67以上の条件を満たさないNBNC HCCやアルコール性HCCの早期診断対策は未解決の課題であり、今後の研究の進展が待たれる。

研究成果の概要（英文）：For 414 cases diagnosed as primary hepatocellular carcinoma (HCC) at nine facilities in Tottori Prefecture from 2017 to 2019, surveillance for patients in the HCC high-risk group and risk factors for non-B non-C (NBNC) HCC were examined. The surveillance rate was 53.2% for hepatitis B virus (HBV), 32.8% for untreated hepatitis C virus (HCV), 95.5% for HCV (DAA-SVR), 68.8% for HCV (IFN-SVR), 14.0% for NBNC (non-ALD) (non-ALD; nonalcoholic), and 13.7% for NBNC (ALD). Patients who were HBV/HCV positive but were accidentally diagnosed with HCC didn't have a regular medical examination and had no history of HBV/HCV testing. The incidence of diabetes mellitus (DM) in 129 patients with NBNC (non-ALD) HCC was as high as 48.8%, and FIB-4 index 2.67 or higher was 35.7%. These results indicate that introduction of HCC surveillance for patients with DM and FIB-4 index 2.67 or higher may be able to diagnose about 30% of NBNC (non-ALD) HCC at early stages.

研究分野：肝臓病学

キーワード：肝細胞癌 サーベイランス 糖尿病 FIB-4 index

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肝細胞癌 (HCC) の早期診断は、B 型肝炎ウイルス (HBV) と C 型肝炎ウイルス (HCV) 陽性患者および肝硬変患者を肝発癌高危険群として囲い込み対象とした腹部超音波検査 (US) を中心としたサーベイランス検査を行うことが鉄則である<sup>1)</sup>。しかしながら、HBV・HCV 関連 HCC の早期診断が徹底されていないこと<sup>2)</sup>、近年危険因子が明確ではない非 B 非 C 型 (NBNC) HCC が増加していること<sup>3)</sup>が、HCC の早期診断を困難にしていた。

### 2. 研究の目的

初発 HCC のサーベイランス遵守状況を調査しその問題点を明らかにすることと、NBNC HCC の特徴を検討してサーベイランス対象を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

鳥取県内 9 施設 (鳥取大学医学部附属病院、山陰労災病院、米子医療センター、博愛病院、鳥取県済生会境港総合病院、鳥取県立厚生病院、鳥取県立中央病院、鳥取赤十字病院、鳥取市立病院) の協力を得て、2017 年度から 2019 年度に初発 HCC と診断した症例の情報収集を行った。初発 HCC 414 例を検討対象として、背景因子や HCC の診断契機などを解析した。なお、本研究は鳥取大学医学部倫理審査委員会の承認 (18A043) を得て行った。

成因、年齢、性別、肝硬変の有無、生活習慣病 (高血圧、糖尿病、脂質異常、脂肪肝、肥満) の有無、AST、ALT、血小板、FIB-4 index (fibrosis index based on the four factors)、腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II)、腫瘍径、HCC の診断契機となった検査法、HCC の治療法、HCC サーベイランス有無を調査した。FIB-4 index は、肝線維化マーカーとして有用性が報告されており<sup>4)</sup>、社団法人日本肝臓学会ホームページ (<https://www.jsh.or.jp/medical/>) を用いて、年齢 [years] × AST [U/L] / 血小板 [ $10^9/L$ ] × ALT [U/L] より算出した。成因は、HBV、未治療の HCV、HCV (DAA-SVR) (DAA; 直接作用型抗ウイルス薬、SVR; 持続的ウイルス陰性化)、HCV (IFN-SVR) (IFN; インターフェロン)、非 B 非 C 型 (NBNC) (non-ALD) (non-ALD; 非アルコール性)、NBNC (ALD) (ALD; アルコール性) に分類した。なお、データ欠落の項目があるため、有データ例数を示し、HBV+HCV は 2 例のみのため、成因別の解析からは除外した。

### 4. 研究成果

2017 年度から 2019 年度の初発 HCC 414 例の成因は、HBV 79 例 (19.1%)、HCV 64 例 (15.5%)、HCV (DAA-SVR) 22 例 (5.3%)、HCV (IFN-SVR) 16 例 (3.9%)、NBNC (non-ALD) 129 例 (31.2%)、NBNC (ALD) 102 例 (24.6%)、HBV+HCV 重複感染 2 例 (0.5%) であった (図 1)。

414 例の背景因子は、平均年齢 74.0 歳 (21-98 歳)、男性 72.9% (302/414 例)、肝硬変あり 40.3% (167/414 例)、高血圧合併 56.8% (233/410 例)、糖尿病合併 38.0% (157/414 例)、脂質異常症合併 19.4% (78/403 例)、脂肪肝合併 20.0% (80/400 例)、肥満あり 25.7% (105/409 例) であった (表 1-1)。

平均 AST・ALT は 63 U/L・43 U/L (413 例)、平均血小板数  $17.1 \times 10^4/\mu L$  (414 例)、平均 FIB-4 index 5.05 (413 例)、平均 AFP 平均 8976.2 ng/mL (404 例)、平均 PIVKA-II 29667.0 mAU/mL (393 例)、平均腫瘍径 4.6 cm (396 例) であった (表 1-2)。

成因別の検討では、平均年齢は HBV が 66.6 歳と最も若く、HCV (DAA-SVR) が 78.3 歳と最高齢であった。NBNC (ALD) は男性の割合が 94.1% と高かった。生活習慣病 (高血圧、糖尿病、脂質異常症、脂肪肝) の合併は NBNC (non-ALD) で他の成因に比べて高かった (表 2-1)。平均 FIB-4 index、AFP・PIVKA-II 値および腫瘍径は、HCV (DAA-SVR) と HCV (IFN-SVR) は他の成因に比べて低値であった (表 2-2)。

HCC 診断契機となった検査法は、HCC 早期診断に適切な腹部超音波 172 例 (41.5%)、腹部 dynamic CT 102 例 (24.6%)、EOB-MRI 43 例 (10.4%) の計 317 例 (76.6%) であったが、HCC 早期診断には一般的に不適切な単純 CT 71 例 (17.1%) と通常の造影 CT 23 例 (5.6%) も認めた (図 2)。

HCC の治療法は、根治的治療である手術 114 例 (27.5%)、ラジオ波焼灼療法 (RFA) またはエタノール注入療法 (PEIT) の経皮治療 45 例 (10.9%)、肝動脈化学塞栓療法 (TACE) + 経皮治療 23 例 (5.6%) の計 44.0%、姑息的治療である TACE 単独 98 例 (23.7%)、肝動注化学療法 (TAI) 17 例 (4.1%)、分子標的治療などの薬物治療 28 例 (6.8%) であり、無治療も 76 例 (18.4%) 存在した (図 3)。

サーベイランス中に初発 HCC と診断されたのは 129/414 例 (31.2%) だった。成因別では、HBV 42/79 例 (53.2%)、未治療 HCV 21/64 例 (32.8%)、HCV (DAA-SVR) 21/22 例 (95.5%)、HCV (IFN-SVR) 11/16 例 (68.8%)、NBNC (non-ALD) 18/129 例 (14.0%)、NBNC (ALD) 14/102 例 (13.7%) であり (表 3)、HCV (DAA-SVR) は高いサーベイランス率だったが、HBV と未治療および IFN-SVR 後 HCV のサーベイランス率は低かった。NBNC HCC はサーベイランス対象外の患者が多かったことからサーベイランス率は極めて低かった。なお、サーベイランス有無別に HCC の性状を比較すると、平均腫瘍径 2.2 cm vs. 5.7 cm、平均 AFP 69.1 vs. 13137.2 ng/mL、平均 PIVKA-II 190.2

vs. 43518.9 mAU/mL であり、サーベイランスは HCC 早期診断に有用であることを裏付ける結果であった(表 4)。

HBV・HCV 陽性でありながらサーベイランスをされず偶発的に HCC を診断された患者は、HBV・HCV の受検歴がなく検診や他疾患精査時に偶発的に HCC を診断される場合が多く、HBV・HCV 陽性でありながら受診をしていなかった患者もあった。従って、HBV・HCV 陽性患者のサーベイランス率を上げるためには、HBV・HCV 受検率の向上および HBV・HCV 陽性患者の受診徹底が必要と思われた。

最近、NBNC (non-ALD) HCC の危険因子として、糖尿病などの生活習慣病が注目されている<sup>5, 6)</sup>。糖尿病患者の肝発癌リスクは 2~3 倍上昇し<sup>7)</sup>、HCC は糖尿病患者の死因として肺癌に続き第 2 位であることから<sup>8)</sup>、糖尿病患者に注目すると NBNC (non-ALD) HCC を効率よく診断できる可能性がある。しかしながら、糖尿病患者は 2019 年国民生活基礎調査で男性 19.7%、女性 10.8%と罹患率が高く<sup>9)</sup>、糖尿病患者全体の肝発癌リスクは 0.1%未満と低い<sup>10)</sup>ため、NBNC (non-ALD) HCC の高危険群の設定は、糖尿病であることに加えて他の因子で絞り込まなければ、HBV・HCV と同様の効率的なサーベイランスを行うことはできない。FIB-4 index による糖尿病患者での NBNC (non-ALD) HCC 高危険群囲い込みの可能性が報告されていることから<sup>11)</sup>、NBNC (non-ALD) HCC 129 例の特徴を検討した。NBNC (non-ALD) HCC の糖尿病合併率は 63/129 例(48.8%) かつ FIB-4 index 2.67 以上は 46/129 例(35.7%)であった(図 4)。建石らは FIB-4 index 2.67 以上の糖尿病患者の肝発癌率は 0.60%であり NBNC HCC 高危険群であることを最近報告しており<sup>3)</sup>、FIB-4 index 2.67 以上の糖尿病患者を HCC サーベイランス対象とすると、NBNC (non-ALD) HCC のうち約 3 割を早期診断できる可能性があると考えられる。FIB-4 index 2.67 以上の糖尿病患者に対する HCC サーベイランスの実施に向けて、関連施設や鳥取県と協力しながら新たな取り組みを始めており、今後の成果が待たれる。

<引用文献>

- 1) 一般社団法人日本肝臓学会 . 肝臓診療ガイドライン 2021 年版
- 2) 岡野淳一、池田 傑、星野由樹、他 : 非 B 非 C 型を含む肝細胞癌早期診断の課題 . 鳥取医学雑誌 48 ; 24-9 : 2020
- 3) Tateishi R, Matsumura T, Okanoue T, et al : Hepatocellular carcinoma development in diabetic patients: a nationwide survey in Japan. J Gastroenterol 56; 261-73: 2021
- 4) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al : Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 7; 1104-12: 2009
- 5) Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al : Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 364; 829-41: 2011
- 6) Nakamura J, Kamiya H, Haneda M, et al : Causes of death in Japanese patients with diabetes based on the results of a survey of 45,708 cases during 2001-2010: Report of the committee on causes of death in diabetes mellitus. J Diabetes Investig 8; 397-410: 2017
- 7) Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al : Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. Gut 54; 533-9: 2005
- 8) 建石良介 : 糖尿病と肝臓がんのここがわからない? Diabetes Strategy 9 ; 149-53 : 2019
- 9) 厚生労働省 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要
- 10) El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 126; 460-8: 2004
- 11) 岸本幸廣、西向栄治、前田直人、他 : 糖尿病患者の Fib-4 index 2.67 以上を基準とする非 B 非 C 型肝細胞癌のサーベイランスは有用である可能性がある . 鳥取医学雑誌 46 ; 137-40 : 2018

初発肝細胞癌の成因

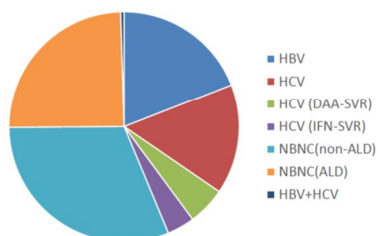


図1

肝細胞癌の診断契機となった検査法

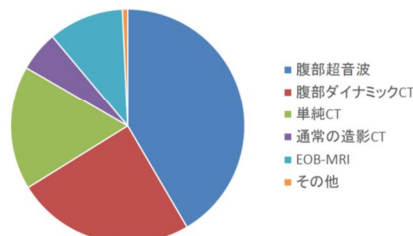


図2

### 肝細胞癌の治療法

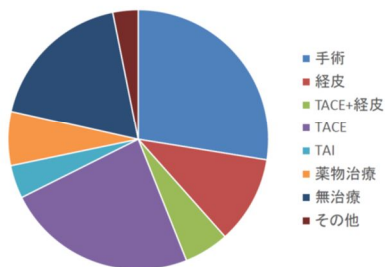


図3

### NBNC (non-ALD) HCC

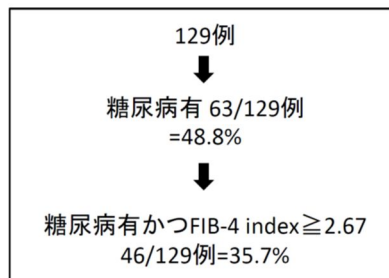


図4

### 全症例の背景因子

平均年齢	74.0歳 (21-98歳)
男性	72.9% (302/414例)
肝硬変	40.3% (167/414例)
高血圧	56.8% (233/410例)
糖尿病	38.0% (157/413例)
脂質異常症	19.4% (78/403例)
脂肪肝	20.0% (80/400例)
肥満	25.7% (105/409例)

表1-1

### 全症例のデータ

平均AST	63 U/L (n=413)
平均ALT	43 U/L (n=413)
平均血小板	17.1 x 10 <sup>4</sup> /μL (n=414)
平均FIB-4 index	5.05 (n=413)
平均AFP値	8976.2 ng/mL (n=404)
平均PIVKA-II値	29667.0 mAU/mL (n=393)
平均腫瘍径	4.6 cm (n=396)

表1-2

### 成因別の背景因子

	HBV	HCV	HCV (DAA-SVR)	HCV (IFN-SVR)	NBNC (non-ALD)	NBNC (ALD)
平均年齢	66.6歳	77.0歳	78.3歳	72.8歳	77.5歳	73.0歳
男性	83.5%	60.9%	50.0%	50.0%	62.8%	94.1%
肝硬変	34.2%	50.0%	54.5%	25.0%	34.9%	46.1%
高血圧	42.9%	50.0%	59.1%	62.5%	67.7%	57.8%
糖尿病	26.6%	28.1%	27.3%	18.8%	48.8%	44.6%
脂質異常症	6.4%	4.7%	15.0%	20.0%	34.7%	21.0%
脂肪肝	22.1%	6.3%	4.5%	18.8%	27.3%	22.2%
肥満	30.8%	17.2%	18.2%	25.0%	25.4%	29.7%

表2-1

### 成因別のデータ

	HBV	HCV	HCV (DAA-SVR)	HCV (IFN-SVR)	NBNC (non-ALD)	NBNC (ALD)
平均AST (U/L)	65	60	29	34	58	84
平均ALT (U/L)	44	42	21	35	42	50
平均血小板 (x 10 <sup>4</sup> /μL)	17.9	14.7	14.0	17.0	18.3	17.2
平均FIB-4 index	5.13	5.86	3.78	3.48	4.62	5.59
平均AFP (ng/mL)	4434.8	3179.2	21.0	43.3	17858.9	8374.2
平均PIVKA-II (mAU/mL)	7691.3	8397.8	140.6	1179.6	20451.3	83396.1
平均腫瘍径 (cm)	3.6	3.7	1.7	2.9	5.7	5.4

表2-2

### 成因別のサーベイランス率

全症例31.2% (129/414例)

HBV	HCV	HCV (DAA-SVR)	HCV (IFN-SVR)	NBNC (non-ALD)	NBNC (ALD)
53.2% 42/79例	32.8% 21/64例	95.5% 21/22例	68.8% 11/16例	14.0% 18/129例	13.7% 14/102例

表3

### サーベイランス有無別の腫瘍性状

	サーベイランス有	サーベイランス無 (285例)
平均腫瘍径 (cm)	2.2 (128例)	5.7 (268例)
平均AFP (ng/mL)	69.1 (128例)	13137.2 (276例)
平均PIVKA-II (mAU/mL)	190.2 (125例)	43518.9 (268例)

表4

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 岡野淳一、池田 傑、星野由樹、松木由佳子、三好謙一、前田和範、満田朱理、香田正晴、岸本幸廣、磯本 一	4. 巻 48
2. 論文標題 非B非C型を含む肝細胞癌早期診断の課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 鳥取医学雑誌	6. 最初と最後の頁 23, 28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡野淳一、村脇義和	4. 巻 34
2. 論文標題 鳥取県の肝細胞癌サーベイランスの課題	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 疾病構造の地域特性対策専門委員会報告	6. 最初と最後の頁 6, 14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡野淳一、孝田雅彦	4. 巻 35
2. 論文標題 鳥取県のウイルス性肝細胞癌サーベイランスの徹底および糖尿病患者を対象とした非B非C型アルコール性肝細胞癌サーベイランスの試み	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 疾病構造の地域特性対策専門委員会報告	6. 最初と最後の頁 7, 15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 岡野淳一	4. 巻 47
2. 論文標題 ウイルス性肝細胞癌の早期診断と非 B 非 C 型肝細胞癌への対応	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 742, 744
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	的野 智光  (Matono Tomomitsu)  (60571841)	鳥取大学・医学部附属病院・助教   (15101)	
研究 分担者	永原 天知  (Nagahara Takakazu)  (00548860)	鳥取大学・医学部附属病院・助教   (15101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------