

## 非アルコール性脂肪肝炎を背景とした肝臓のスクリーニングの現状と問題点

大塚基之

岡山大学学術研究院医歯薬学域 消化器・肝臓内科学

キーワード：脂肪肝，NASH，肝臓，スクリーニング

## Current status and problems regarding HCC screening for the NAFLD patients

Motoyuki Otsuka

Department of Gastroenterology and Hepatology, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

## はじめに

日本で行われた多施設全国調査によると、肝臓の背景肝疾患の中でB型肝炎でもなくC型肝炎でもないいわゆる「非B非C」の占める割合は、1991年には10%程度だったのに対して、2015年には30%を超えており<sup>1)</sup>、今では50%を超えている施設もある。非B非C型の肝臓のなかでの背景肝疾患の内訳では、アルコール性が30%程度、非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease : NAFLD) が15%を占めているため、非B非C型肝臓を肝臓全体の30%とすると、NAFLD 関連肝臓は4~5%程度ということになる。ただし、非B非C型肝臓のうち、アルコール性あるいはNAFLDとして登録されている以外の多くがburn-out NASH (non-alcoholic steatohepatitis : NASH が進行して肝臓変をきたし、炎症もなくなった状態：いわゆる“焼け野原”) と考えられるため<sup>2)</sup>、NAFLD 関連肝臓の数は実際にはもっと多いと推定される。

自身は2020年に5年ぶりに改訂された日本消化器病

学会 / 日本肝臓学会編「NAFLD/NASH 診療ガイドライン」の作成委員として、特に「予後とフォローアップ」の項を担当し NAFLD 関連肝臓への対応法についてのガイドラインの作成に携わった<sup>3)</sup>。その経験をもとに、現在の NAFLD 関連肝臓のスクリーニングの現状と問題点について概説する。

## NAFLD 関連肝臓の現状

一般的に NASH を背景にした肝臓変患者の年発癌率は約1~3%と言われている<sup>4)</sup>。C型肝炎を背景にした肝臓変患者の年発癌率は約7%なので、NASH 背景の肝臓変患者の肝臓発生率はC型肝炎を背景にした肝臓変患者よりも低い。一方、肝臓変症例に限らず NAFLD 症例全体でみたときの肝臓発癌率は年率0.04%、NASH 患者では年率0.53%と報告されている<sup>5)</sup>。このように、NAFLD からの肝臓発癌率は、ウイルス性肝疾患に比べると決して高くはない。しかしながら、NAFLD の母集団は極めて大きいため、「率」は低くても、「実数」としての「発癌数」は多いことになる。また、「NAFLD 関連肝臓のうち37%が肝臓変になっていない非肝臓変肝臓からの発癌だった<sup>6)</sup>」、という報告もあるように、母集団が大きいがために、「発癌率」が相対的に低い非肝臓変からの「発癌数」も多い。つまり「母集

2023年1月16日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7216 FAX：086-225-5991

E-mail：otsukamoto@okayama-u.ac.jp

## ◆プロフィール◆



1994年3月 東京大学医学部医学科卒業  
 1995年6月 総合病院国保旭中央病院 医員  
 2002年3月 東京大学大学院医学系研究科修了  
 2004年7月 米国スクリプス研究所 免疫微生物学部門 研究員  
 2009年3月 東京大学医学部附属病院 消化器内科 助教  
 2012年10月 科学技術振興機構 (JST) さきがけ研究員 (兼任)  
 2014年3月 東京大学医学部附属病院 消化器内科 特任講師  
 2016年4月 東京大学大学院医学系研究科 消化器内科学分野 講師  
 2023年1月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 教授  
 現在に至る

消化器内科の診療と研究に携わってきました。診療面では肝疾患診療を中心に、ウイルス肝炎から代謝性肝疾患に主役が変化していく歴史を体感しています。研究面では、肝疾患だけでなく消化器内科分野の様々な臨床上的問題解決を目標に、本項でも取り上げた NAFLD 関連肝臓のスクリーニングのための病態生理的解明や、胆膵癌の予後改善をめざした研究開発などを進めています。自分が体験してきた、基礎研究の成果がドラマチックに臨床現場を変える場面を、若手の先生方にも是非体験して欲しいと願っています。

団が大きいために、発癌率は低くても実数としては多い」という状況が、「肝癌全体に占める NAFLD 関連肝癌」についても、「NAFLD 関連肝癌に占める“肝硬変に至っていない NAFLD 患者群からの肝発癌”」についても当てはまることになる（図1）。

### NAFLD 関連肝癌の特徴と予後

NASH 関連肝癌は、ウイルス性肝疾患を背景にした肝癌よりも高齢で発生することが多く、また、スクリーニング法が確立されていないために大型の肝癌で見つかるケースが多い。また、NAFLD 関連の心血管障害を伴うこともあるため、全体として「ウイルス性肝疾患を背景にした肝癌よりも予後が悪い」とする報告がある。一方で、アルコール性肝障害を背景とした肝癌やC型肝炎を背景とした肝癌と比べても、「予後については大差ない」という報告もある（5年生存率が、NAFLD 関連肝癌の場合49%に対して、アルコールを背景とした肝癌の場合は44%）<sup>7)</sup>。このように NAFLD 関連肝癌の予後について結果が一致しないのは、診断時に進行例が多い一方、肝機能が保たれた非硬変肝からの癌も多いこと等の要因もあると考えられ、どのような症例を観察対象とするかで、結果が異なってくるからと思われる。

### NAFLD 関連肝癌のリスク因子

上述のように、NASH を背景にした肝硬変患者の年発癌率は約 1～3%であり、肝硬変症例に限らず NAFLD 症例全体でみたときの肝発癌率は年率0.04%という報告から、NAFLD 症例での発癌リスク因子のひとつに肝線維化があることはほぼ確実である。基礎疾患としての糖尿病も、肝癌発症のリスクを2倍程度あげることが報告されている。背景肝の etiology に関わらず肥満は肝癌発生のリスクを上げるが、NAFLD 関連肝癌でもこの現象が当てはまる。男性、高齢者も独立した危険因子である。ある報告では、65歳以上の NAFLD 患者は、それ未満の NAFLD 患者よりも1.8倍発癌のリスクがあるとされている。また、NAFLD は定義としてアルコール摂取量が男性30g/日、女性20g/日までとされているが、この量を超えない少量のアルコール摂取も NAFLD 関連肝癌の危険因子として捉えられる（少量の飲酒はまったくアルコール摂取の無い NAFLD に比べて4倍程度リスクを上げると報告されている）。

NAFLD 関連肝癌の発生に関わる遺伝的なリスク因子としては、PNPLA3遺伝子の一塩基多型が知られている。PNPLA3遺伝子の rs738409の遺伝子多型が GG

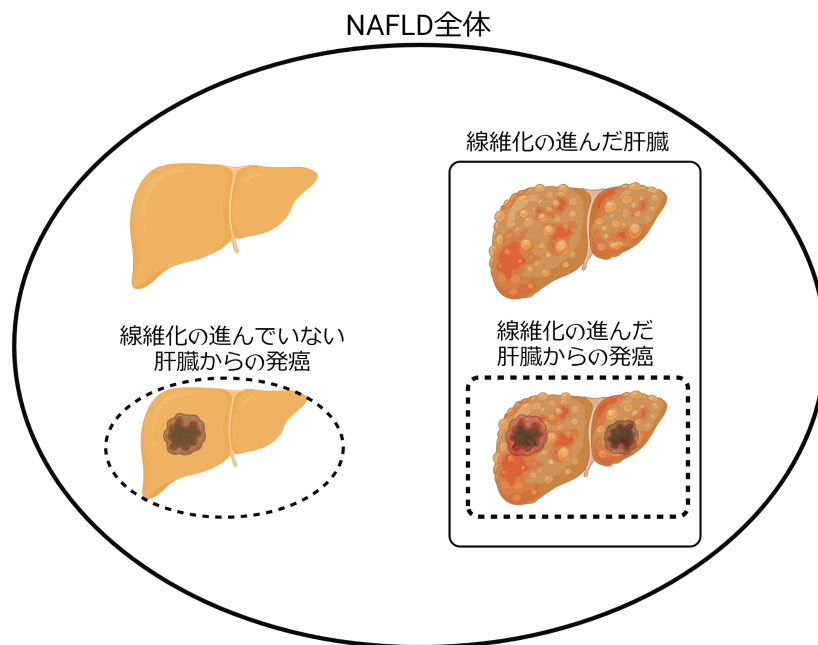


図1 NAFLD からの肝発癌に関する割合と実数の関係（概念図）

NAFLD 全体からみて、線維化の進んでいない肝臓からの発癌の率は低い、もともとの母集団が大きいため肝癌の実数はそれなりになる。

の人はCCの人に比べて約5倍のリスクがあると報告されている。PNPLA3遺伝子以外にもTM6SF2遺伝子あるいはMBOAT7遺伝子にある遺伝子多型が肝癌発症のリスクに関与しているという報告がある。

この種のリスク因子に関わる報告も、解析対象や解析パラメーターなどの違いのためか、現時点では結果は錯綜しているが、上に挙げた「肝線維化」、「糖尿病」、「肥満」、「男性」、「高齢者」、「飲酒」、「PNPLA3の遺伝子多型GG」は、現段階である程度コンセンサスの得られているNAFLD関連肝癌のリスク因子と考えられる<sup>8,9)</sup>。

### NAFLD 肝癌のスクリーニング

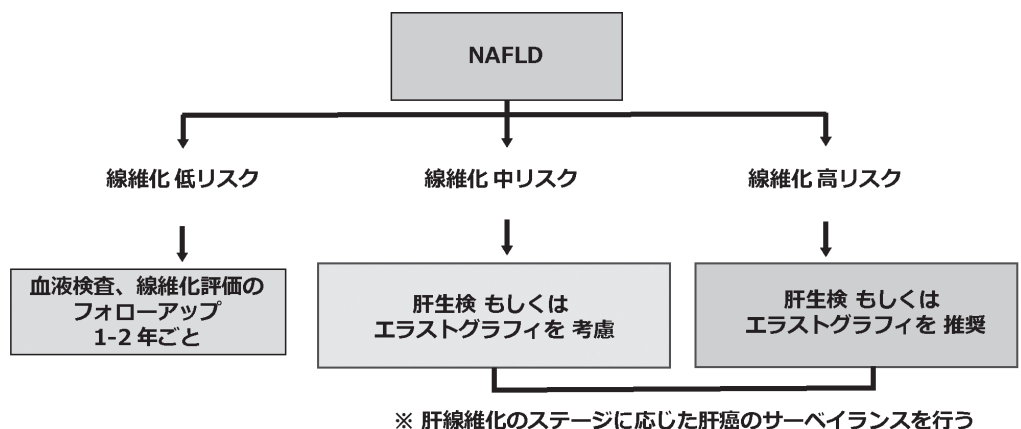
上記のごとく、NAFLD・NASH症例からの発癌率は低率であり、これらの症例全例についての定期的な肝癌スクリーニングは母集団が大きい割に発癌率が低いため、非効率的であり現時点では推奨されない。逆に、NAFLD症例で、現時点で明らかな肝癌危険因子「肝線維化」を持つ症例については、肝癌の嚴重なスクリーニングが必要である。2020年の米国消化器病学会でも、非侵襲的検査によって推定された肝硬変または高度線維化のNAFLD患者については、定期的な肝癌サーベイランスが推奨されている<sup>10)</sup>。

しかし、サーベイランスが推奨される例であっても、その最適なスクリーニング方法自体がまだ確立され

ていない。超音波検査によるサーベイランスは検査者の技量に依存することに加え、肥満者では超音波検査が技術的に困難なこともあり、腫瘍マーカー（AFP、AFP-L3、PIVKAI）でのスクリーニングも併せて行うべきである。造影剤を使ったdynamic CTは有用であるが、造影剤アレルギーの懸念や、NAFLD患者ではしばしば腎障害の合併があり造影剤の使用が限られること、糖尿病治療薬（特にビグアナイド）では造影検査時に休薬が必要であること、放射線被ばくの問題もあり、定期的に行うサーベイランスに用いるには問題がある。同様に、MRIは感度が高く有用だが、費用面、運用効率の面でやはり問題が残る。マンパワーや医療経済的な観点から最善のスクリーニング法を確立することは今後の重大な課題である。

2020年に改訂された「NASH/NAFLDガイドライン」での肝癌スクリーニングのアルゴリズムを示す（図2）。FIB-4 indexなどで肝線維化を評価したうえで、線維化進行例では定期的な超音波検査・腫瘍マーカー検査を「推奨」しており、肝硬変までには至ってなくても線維化のある程度進展した例では、性別に応じて定期的な超音波検査を「考慮」とし、ニュアンスに違いを持たしている<sup>11)</sup>。

現状で喫緊の問題は、「肝線維化が進んでいないNAFLD症例の肝癌スクリーニングをどう進めるか」という点である。先にも述べたように、肝線維化が進



- 最初の肝線維化リスクの推定はFIB-4 Indexなどの非侵襲的検査で行う
- 肝硬変の場合は肝癌診療ガイドラインに準じて6か月ごとの超音波検査、6か月ごとの腫瘍マーカーの測定を推奨
- 男性で線維化ステージF2相当以上、女性で線維化ステージF3相当以上は、肝細胞癌のリスクであり、6-12か月ごとの超音波検査を考慮

図2 NAFLDを診た際のフローチャート（ガイドライン一部改変）  
NAFLD患者を診た際は、血清マーカーで肝線維化を推定し、線維化リスクに応じて対応を考慮する。肝癌のサーベイランスについてもこの線維化リスクに応じた対応をガイドライン上は推奨している。

んでいる症例に比較すると発癌「率」が低い一方で、すべての NAFLD 関連肝臓の側から実数でみれば、圧倒的に母集団が多いこの群からの発癌「数」が20~40%を占めている。本邦での NAFLD の有病率が30%（約3,000万人）にも達すると考えると、C型肝炎患者の約20倍もいるこの集団をすべて定期的なスクリーニングに回すのは医療資源的に不可能である。したがって、肝線維化が進んでいない NAFLD 症例に対しての肝臓スクリーニングは、上述の肝臓発癌危険因子を考慮しながら、個々の症例ごとに判断せざるを得ないのが現状、と言える。

## おわりに

肥満者の増加に伴い、今後も NAFLD 関連肝臓は増加していくと考えられる。現時点では、非侵襲的検査によって肝線維化の程度を評価し、発癌リスクを層別化することで、効率的なサーベイランスに繋げることが大切である。一方で、肝線維化が進んでいない NAFLD 群に対する肝臓スクリーニング法の確立のためには、検査法の感度・特異度とともに費用対効果も含めた医療資源的にも妥当なスクリーニング法の開発が求められる。そのためには、肝臓高危険群をどのように効率的に囲い込むか、その囲い込み法の開発と、感度・特異度を高めた簡便かつ非侵襲的な新しいバイオマーカーの開発が、臨床的な観点からだけでなく基礎研究の側からも強く求められる。

## 文 献

- 1) Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, Takehara T, Okanoue T, et al.: A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol* (2019) 54, 367-376.
- 2) Margini C, Dufour JF: The story of HCC in NAFLD: from epidemiology, across pathogenesis, to prevention and treatment. *Liver Int* (2016) 36, 317-324.
- 3) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *J Gastroenterol* (2021) 56, 951-963.
- 4) Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG: Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* (2021) 73, 713-725.
- 5) Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, et al.: Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (2016) 64, 73-84.
- 6) Bengtsson B, Stål P, Wahlin S, Björkström NK, Hagström H: Characteristics and outcome of hepatocellular carcinoma in patients with NAFLD without cirrhosis. *Liver Int* (2019) 39, 1098-1108.
- 7) Tokushige K, Hyogo H, Nakajima T, Ono M, Kawaguchi T, et al.: Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease: multicenter survey. *J Gastroenterol* (2016) 51, 586-596.
- 8) Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, Seko Y, Imai N, et al.: Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* (2012) 107, 253-261.
- 9) Tobari M, Hashimoto E: Characteristic Features of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Japan with a Focus on the Roles of Age, Sex and Body Mass Index. *Gut Liver* (2020) 14, 537-545.
- 10) Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB: AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology* (2020) 158, 1822-1830.
- 11) Tokushige K, Ikejima K, Ono M, Eguchi Y, Kamada Y, et al.: Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis 2020. *Hepatol Res* (2021) 51, 1013-1025.