

論文の内容の要旨

論文題目：肥満が C 型慢性肝炎患者の発癌に与える影響

指導教官：小俣 政男 教授

東京大学大学院医学研究科

平成 16 年 4 月入学

医学博士課程

内科学専攻

氏名：大木 隆正

[研究の背景および目的]

近年、C 型慢性肝炎患者において、様々な疫学的調査が行われ、HCC 発生の危険因子として、性別、年齢、人種差、肝障害の程度、線維化の進行度が報告されている。それに加え、非アルコール性脂肪性肝障害(NAFLD)という新しい概念が提唱され、HCC の新たな危険因子として、糖尿病、肥満係数(BMI)値で代表される肥満や高インスリン血症が注目されている。しかしながら、これらの報告は、HCV 罹患患者に限定したものでは無い。今回我々は、慢性 C 型肝炎患者を経時的な観察対象として、肥満が HCC 発生に与える影響について後ろ向きコホート研究を行った。

[方法]

1994 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日までの間に、HCC の治療歴のある患

者を除いた 1954 人の HCV-RNA 陽性患者が、東京大学医学部附属病院消化器内科の外来を受診した。その中で、B 型肝炎ウイルス表面抗原(HBs-Ag)陽性の 87 人、セカンドオピニオン目的で受診された 423 人、体重に影響を及ぼすような顕性腹水のある 13 人の患者を除き、最終的に 1431 人を本研究の対象患者とした。これらの対象患者は、WHO の肥満分類に従い以下の 4 群に分けた：低体重群($< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、 $N = 112$); 正常体重群($18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ 、 $N = 1023$); 過体重群($25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ 、 $N = 265$); 肥満群($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ 、 $N = 31$)。経過観察期間中、各群とも外来で等しく 3 から 6 ヶ月おきに腫瘍マーカー検査を含めた血液検査、超音波検査を行いフォローした。HCC の診断は、造影 X 線断層写真(CT)検査において造影早期相での濃染像、造影後期相での造影欠損像をもって判定した。超音波検査で検出された占拠性病変が造影 CT の早期相で濃染を認めない場合、3 カ月おきに腫瘍径を測定し、明らかな腫瘍の増大を認めるか、腫瘍径が 2cm を超過した場合、超音波ガイド下の腫瘍生検を行い HCC の診断を行った。病理学的悪性度は Edmondson 分類に従って診断した。全症例の観察期間は 2006 年 6 月 30 日までとした。HCC の発生率は、Kaplan-Meier 法を用いて算定した。HCC の危険因子の解析については、年齢、性、BMI 値、アルコールの多飲歴、糖尿病の有無、血清アルブミン値、総ビリルビン値、alanine aminotransferase (ALT)値、プロトロンビン活性、血小板数、alpha-fetoprotein (AFP) 値をパラメーターとし、Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析で検証した。数値表示ができないパラメーターについては、対応するダミーの代表値を設定し数値化して解析を行った。データの解析には、解析ソフト S-PLUS 2000

(MathSoft Inc., Seattle, WA)を使用した。

[結果]

経過観察中、合計 340 人の患者に HCC 発生を認めた(1 人年あたり 3.9%)。Kaplan-Meier 法を用いて、全体の HCC 発生率を求めると、3 年で 10.5%、5 年で 19.7%、10 年で 36.8%であった。それぞれの群における HCC 発生率は、低体重群において 3 年で 3.8%、5 年で 10.4%、10 年で 29.6%(1 人年あたり 3.0%)、正常群において 3 年で 10.5%、5 年で 19.6%、10 年で 36.0%(1 人年あたり 5.1%)、過体重群において 3 年で 13.8%、5 年で 23.0%、10 年で 42.7%(1 人年あたり 5.8%)、肥満群において 3 年で 6.7%、5 年で 29.2%、10 年で 41.2%(1 人年あたり 7.2%)であった。HCC の発生率は BMI 値が増えるに従い増加し、各群で有意な差を認めた($P = 0.007$ log-rank 検定)。単変量解析では、正常群、過体重群、肥満群は、低体重群に比べて有意に HCC の発生率が高かった。その他の有意な因子として、高齢、男性、糖尿病の存在、アルコールの多飲、血清アルブミン値の低値、1.0 mg/dl を超える総ビリルビン値、40 IU/ml を超える ALT 値、プロトロンビン活性時間の低値、そして 20 ng/ml を超える AFP 値が挙げられた。我々は、単変量解析で有意な因子であったこれらの項目について、さらに多変量解析を行った。過体重群と肥満群は、低体重群に比べ多変量解析においても、HCC 発生のリスクが有意に高く、低体重群に対する相対危険度は、過体重群において 1.88 (95% CI: 1.11 - 3.19, $P = 0.02$)、肥満群において 3.19 (1.45 - 7.06, $P = 0.004$)であった。正常群も低体重群に対して、HCC 発生のリスクは高かったが、単変量解析の結果と

異なり、多変量解析では有意な因子として残らなかった(相対危険度 1.54、 $P = 0.084$)。

[考察]

C型慢性肝炎患者においてBMI値が増加すると、それに比例してHCCの発生率が上昇することがわかった。それは、多変量解析において、単変量解析で有意であった因子で補正してもなお、BMI値の上昇がHCC発生の独立した危険因子であることも示していた。どのようなメカニズムで、BMI値の増加がHCC発生を促進させるかは依然として明らかでないが、今後、肥満と関連している因子、特にインスリン抵抗性、肝脂肪蓄積について詳細に前向き研究で検討する必要があると考えられる。また、肥満を改善することが、肝発癌を抑制できるのかについても前向きに検討する必要がある。