

[課程—2]

審査の結果の要旨

氏名 榎奥健一郎

本研究は非B非C肝障害での肝発癌の危険因子のうち、特に、(1)アルコール、(2)NAFLD・NASHの存在、そして(3)糖尿病・肥満といったメタボリックシンドロームの因子がそれぞれどのように発癌に関与しているのかを調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. 東京大学消化器内科で非B非C肝障害として1年以上経過観察された283人の平均年齢は 54.1 ± 13.7 歳、男性191人(67.5%)、女性92人(32.5%)であった。糖尿病が90人(35.4%)、BMI $25\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の肥満が131人(46.2%)、脂肪肝は178人(62.9%)に認められた。平均観察期間5.7年(範囲1.0-16.9)中、39人に発癌を認めた。多変量Cox回帰の結果、年齢(ハザード比[HR]:1.09/年, $P < 0.001$)、BMI25以上の肥満(HR:2.65, $P = 0.006$)、糖尿病(HR:2.91, $P = 0.005$)、アルコール摂取量 50g/日以上(HR:2.42, $P = 0.025$)、さらに、脂肪肝が無いこと(HR:2.33, $P = 0.048$)が発癌の危険因子であった。個別の症例を検討すると、初診時に脂肪肝を指摘され経過観察中に発癌した13例中、10例で発癌前に超音波検査にて脂肪肝が消失していた。
2. 発癌症例(39症例)について超音波所見と背景肝の病理所見を比較したところ、肝腎コントラストが陽性の症例のすべてでsteatosisが33%以上であり、一方、肝腎コントラストが陰性の症例のすべてでsteatosisが33%未満という結果になった。
3. アルコール摂取量を20g/日未満に限定して初診時での脂肪肝の有無にて患

者を分けたところ、脂肪肝の有無により血小板、アルブミン、トランスアミナーゼ値が有意差を持って異なり、かつ年齢に10歳ほど差があったが、脂肪肝の有無で両者のメタボリックプロファイル(BMIおよび糖尿病)はほとんど変わらなかった。また、初診時の脂肪肝の有無と血小板のクロス表を作成したところ、血小板が10万未満の症例のほとんどは超音波所見にて脂肪肝を認めないことがわかった。

4. 初診時に脂肪肝があり、経過観察中に脂肪肝を認めなくなり、その後に発癌した症例が10症例あり、これらについて血液生化学値・超音波所見の経過を追ったところ発癌時には血清アルブミンは有意に低下し、血小板についても有意には至らなかったが低下傾向が認められた。いずれの症例も初診時と発癌時の超音波検査所見を比較すると、発癌時の超音波所見では脂肪肝が消失しているだけでなく肝辺縁の鈍化、肝表面の凹凸の出現、脾腫の出現など慢性肝障害による肝の線維化進展を反映する所見が観察された。
5. 初診時に脂肪肝を認めた178人に対して脂肪肝の有無を時間依存性共変量としてCox比例ハザードモデルを用い、多変量Cox回帰で有意であった項目(年齢、BMI、飲酒量、糖尿病)で補正を行った。肝脂肪の消失は発癌の危険因子として有意であった(HR:7.75, P=0.008)。

以上、本論文は慢性非B非C肝障害からの発癌の背景にはアルコール、肥満、糖尿病等の生活習慣の関与が強く疑われることを明らかにした。また、肝脂肪の消失は発癌のリスクファクターである可能性があると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。