

**アジア人における非アルコール性脂肪性肝疾患患者の
肝線維化を予測する血清マーカー使用における注意点が明確に！
—多施設国際共同臨床研究での検証—**

名古屋大学医学部附属病院消化器内科 伊藤隆徳病院助教、名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学 石上雅敏准教授らの研究グループは、Stanford 大学（米国）の Mindie H. Nguyen 教授・Ramsey C. Cheung 教授、Hanyang 大学（韓国）の Dae Won Jun 教授、Kaohsiung 大学（台湾）の Ming-Lung Yu 教授、大垣市民病院の豊田秀徳消化器内科部長、川崎医科大学総合医療センターの川中美和准教授、日本医科大学の厚川正則准教授らのグループとともに、アジア 3 各国（日本・韓国・台湾）における非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）※1 患者 1,489 例の肝生検データを用いて、NAFLD の予後に最も関わりと報告されている肝線維化を予測する、非侵襲的肝線維化マーカー（FIB-4 index※2、NAFLD fibrosis score など）の特徴を検討しました。その結果、FIB-4 index は各マーカーの中でも、最も測定が簡単なマーカーであるにも関わらず、線維化予測能が高いことを見出しました。一方で、若年・Body mass index（BMI）高値、2 型糖尿病の存在下においてはこれらの診断能が低下することを発見しました。FIB-4 index をはじめとした線維化マーカーは、特にプライマリ・ケア医から肝臓専門医紹介の基準として汎用されていますが、その弱点を理解したうえでその他の線維化予測ツールを組み合わせる必要があることが明らかになりました。

本研究成果は 2022 年 5 月 29 日の米国科学雑誌「Clinical Gastroenterology and Hepatology」（電子版）に掲載されました。

ポイント

- 肝線維化は、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）患者の生命予後に関わる最も大切な要因であり、日常臨床で簡便に取ることができる血液検査や年齢・体重などの情報を組み合わせて作る、肝線維化を予測する非侵襲的線維化マーカー（NITs）※2 が開発・使用されています。
- 血清 NITs：FIB-4 index・NAFLD fibrosis score（NFS）・Hepamet fibrosis score（HFS）の有用性を多施設多国籍アジア人 NAFLD 患者 1,489 人で検討したところ、年齢、AST、ALT、血小板値のみから計算される FIB-4 index が最も高い肝線維化予測能を示しました。
- いずれのマーカーでも線維化予測能は、若年、肥満、糖尿病合併の存在によって大きく低下することがわかりました。
- 肥満・2 型糖尿病を合併する若年 NAFLD 患者は、これらの NITs 以外の方法で線維症を評価する必要があります。

1. 背景

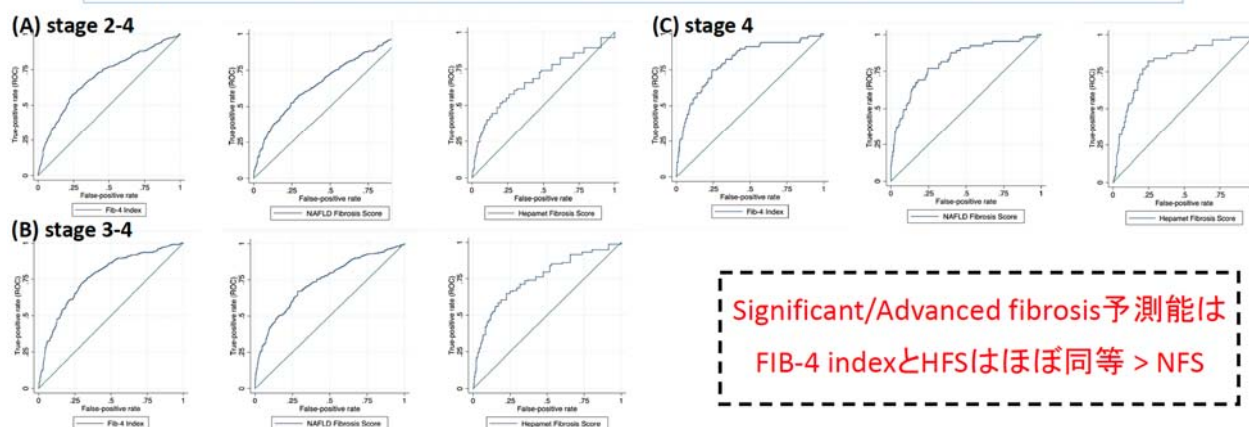
非アルコール性脂肪性肝疾患（non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD）は、近年わが国を含むアジアで急速に増加しており、日本人一般人口における NAFLD 頻度は 2030 年までに約 40%、2040 年までに約 45%まで増加する見込みであることが報告されています（文献 1）。また NAFLD の病態が進行した場合は肝硬変や肝癌を合併しますが、生命予後に最も関連するリスクは、肝線維化（肝硬変の度合い）です（文献 2）。肝線維化診断のゴールドスタンダードは肝生検ですが、出血などの合併症があり、生検の代わりとなる肝線維化予測マーカーが開発・使用されています。

FIB-4 index や NAFLD fibrosis score (NFS) は、年齢や肝酵素、メタボリック要素などの臨床データを複合することで計算される、非侵襲的肝線維化予測マーカー（non-invasive tests; NITs）であり、特に肝臓専門医へ紹介する前のプライマリ・ケアの現場で、NAFLD 線維化高リスク患者を拾い上げるために頻用されています。NAFLD ガイドライン（文献 3）でもこれらのマーカーに基づいた診断アルゴリズムが推奨されていますが、年齢や糖尿病の有無など NITs 構成因子により、それらの診断能が変化することが指摘されています。われわれは、さまざまなタイプの患者毎に適した NITs が異なる可能性があるのでは、と考え検討を開始しました。

2. 研究成果

肝生検にて確定診断されたアジア人 NAFLD 患者 1,489 人（計 6 施設 日本 (n=821), 台湾 (n=341), 韓国 (n=327)) の臨床データを用いて 3 種類の NITs : FIB-4 index・NFS・Hepamet fibrosis score (HFS) の肝線維化予測能を検討しました。肝線維化新進行例 (F3-F4) は 20.6%で認められ、ROC 解析^{※4}の結果、これらの NITs の中で最も単純な式で計算される FIB-4 index が最も高い肝線維化予測能を示しました（図 1）。

| AUROC (95%CI) | FIB-4 | NFS | HFS | FIB-4 vs. | FIB-4 vs. | NFS vs. | Overall |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------|--------------|--------------|
| | | | | NFS | HFS | HFS | |
| | | | | P-value | | | |
| (A) Significant fibrosis (stage 2-4) | 0.701 (0.674 – 0.727) | 0.676 (0.647 – 0.705) | 0.682 (0.650 – 0.713) | 0.0007 | 0.70 | 0.015 | 0.001 |
| (B) Advanced fibrosis (stage 3-4) | 0.767 (0.738 – 0.796) | 0.736 (0.703 – 0.769) | 0.752 (0.716 – 0.789) | 0.0007 | 0.342 | 0.178 | 0.002 |
| (C) Cirrhosis (stage 4) | 0.810 (0.754 – 0.866) | 0.819 (0.763 – 0.875) | 0.813 (0.752 – 0.874) | 0.725 | 0.614 | 0.263 | 0.30 |



（図 1）ROC 解析による NITs 線維化予測能の比較

しかし年齢・BMI・2型糖尿病の有無別に検討した結果、いずれの NITs も若年・肥満・2型糖尿病の存在下でその診断能力は低下することが分かりました。一方で、2型 DM 合併非肥満 NAFLD 患者ではそれらの診断能が最も高くなることが分かりました（図2）。

| | AUROC (95%CI) | FIB-4 index | NFS | HFS | P-value | | |
|-------------|---------------|------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| | | | | | (FIB-4 vs. NFS) | (FIB-4 vs. HFS) | (NFS vs. HFS) |
| AUROC 低下 | Age > 60 | 0.74 (0.69–0.79) | 0.72 (0.66–0.77) | 0.72 (0.66–0.78) | 0.64 | 0.84 | 0.9 |
| | Age ≤ 60 | 0.72 (0.68–0.76) | 0.67 (0.62–0.72) | 0.69 (0.64–0.74) | 0.0004 | 0.3 | 0.3 |
| | BMI < 25 | 0.83 (0.76–0.88) | 0.80 (0.72–0.86) | 0.80 (0.71–0.87) | 0.03 | 0.1 | 0.9 |
| | BMI ≥ 25 | 0.76 (0.73–0.79) | 0.72 (0.68–0.76) | 0.75 (0.70–0.79) | 0.0001 | 0.2 | 0.2 |
| | No T2DM | 0.78 (0.74–0.82) | 0.74 (0.69–0.78) | 0.75 (0.70–0.79) | <0.0001 | 0.04 | 0.5 |
| | T2DM | 0.72 (0.67–0.77) | 0.70 (0.64–0.76) | 0.69 (0.63–0.76) | 0.09 | 0.8 | 0.5 |

若年・肥満・2型糖尿病存在下で各NITsの診断能は低下する

| AUROC (95%CI) | FIB-4 index | | NFS | | HFS | |
|---------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|------------------|-------------------------|
| | No T2DM | T2DM | No T2DM | T2DM | No T2DM | T2DM |
| Age > 60 | 0.75 (0.69–0.82) | 0.73 (0.65–0.81) | 0.73 (0.66–0.81) | 0.73 (0.64–0.81) | 0.74 (0.65–0.81) | 0.70 (0.61–0.79) |
| Age ≤ 60 | 0.74 (0.68–0.79) | 0.66 (0.59–0.74) | 0.64 (0.58–0.71) | 0.64 (0.56–0.72) | 0.65 (0.57–0.73) | 0.63 (0.54–0.71) |
| BMI < 25 | 0.78 (0.69–0.85) | 0.92 (0.85–0.97) | 0.76 (0.64–0.84) | 0.87 (0.75–0.95) | 0.70 (0.56–0.82) | 0.87 (0.77–0.94) |
| BMI ≥ 25 | 0.79 (0.75–0.84) | 0.67 (0.60–0.74) | 0.73 (0.68–0.78) | 0.65 (0.58–0.71) | 0.75 (0.69–0.81) | 0.66 (0.58–0.73) |

若年・2型糖尿病存在下は各NITsの診断能はもっとも低い
しかし逆に2型糖尿病合併非肥満NAFLDは最も診断能が高い

（図2）年齢・BMI・2型糖尿病の有無による NITs 線維化予測能の変化

3. 今後の展開

本研究の結果から、線維化診断能力が最も高い血清 NITs は FIB-4 index であることが分かりました。ただ肥満・糖尿病を合併する若年 NAFLD 患者では、これらの血清 NITs の診断能力が低下するために、それ以外の診断ツールを追加することで、肝線維化の存在を評価する必要があります。特に肝臓専門医や高次医療機関に紹介する際には、これらの検査法の利点・欠点を、プライマリ・ケア担当医が理解することが重要と考えています。アジア人と欧米人の NAFLD は、遺伝的・環境的背景の違いから特徴が大きく異なることから、日本人を含むアジア人で多数例の検討を行った本研究の結果は貴重であると考えています。今後は、FIB-4 index 診断能が低い患者群において、肝線維化を低コストかつ確実に予測するには、どのような検査を追加すべきかどうか、またアジア人以外の人種と比較するためにも多施設国際共同研究を実施する必要があります。

4. 引用文献

1. Ito T, Ishigami M, Mindie H, Nguyen, et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040. Hepatol Int 2021.
2. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology 2015;149:389-97 e10.
3. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (改訂版第 2 版) 日本消化器病学会・日本肝臓学会 南江堂

5. 用語説明

※1 非アルコール性脂肪性肝疾患 (non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) :

アルコール摂取歴がないのにも関わらず、肝臓内に脂肪が多く溜まった状態。その多くは、肥満、糖尿病、脂質異常症、高血圧を伴い、メタボリックシンドロームの肝臓における表現型と考えられています。

※2 FIB-4 index :

年齢・AST・ALT・血小板のみで計算される最も有名な血清 NITs の一つ。

(FIB-4 index = AST [IU/L] × age [years] / platelet count [10⁹/L] × ALT [IU/L]^{1/2})

※3 非侵襲的線維化マーカー (non-invasive tests; NITs) :

肝臓の線維化を評価するための肝生検の代替となる検査方法。血清肝線維化マーカー (FIB-4 index など) や、画像検査 (エコーや MRI を用いたエラストグラフィなど) があります。

※4 ROC 解析 (Receiver Operating Characteristic analysis) :

検査や診断薬の性能を 2 次元の曲線グラフに表したもの。ROC 曲線を作成した時に、グラフの下の部分の面積を AUROC とよび、0 から 1 までの値をとり、値が 1 に近いほど判別能が高いことを示します。

6. 発表雑誌

掲雑誌名 : Clinical Gastroenterology and Hepatology

論文タイトル : Poor diagnostic efficacy of noninvasive tests for advanced fibrosis in obese or younger than 60 diabetic NAFLD patients

著者 : Takanori Ito¹, Vy H. Nguyen², Taku Tanaka¹, Huyul Park³, Ming-Lun Yeh⁴, Miwa Kawanaka⁵, Taeang Arai⁶, Masanori Atsukawa⁶, Eileen L. Yoon³, Pei-Chien Tsai⁴, Hidenori Toyoda⁷, Jee-Fu Huang⁴, Linda Henry², Dae Won Jun³, Ming-Lung Yu⁴, Masatoshi Ishigami¹, Mindie H. Nguyen^{2,8}, Ramsey C. Cheung²

所属名 :

1. Department of Gastroenterology and Hepatology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
2. Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California, USA.
3. Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea.
4. Hepatitis Center and Hepatobiliary Division, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung, Taiwan, School of Medicine and Hepatitis Research Center, College of Medicine, and Cohort Research Center, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

5. Department of General Internal Medicine 2, Kawasaki Medical School General Medical Center, Okayama, Japan

6. Division of Gastroenterology and Hepatology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

7. Department of Gastroenterology, Ogaki Municipal Hospital, Ogaki, Japan.

8. Department of Epidemiology and Population Health, Stanford University Medical Center, Palo Alto, California, USA

DOI : 10.1016/j.cgh.2022.05.015

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Cli_220531en.pdf