

論文の内容の要旨

論文題目 糖尿病教育入院患者を対象にした
 ファイブロスキャンによる肝線維化・肝脂肪化の定量的検討
氏名 近藤真由子

[序文]

糖尿病患者には、脂肪肝が多く合併することが知られている。そのうちの一部では、脂肪肝から脂肪性肝炎を経て、肝硬変や肝細胞癌へと進展することがある。

非アルコール性脂肪性肝疾患（nonalcoholic fatty liver disease; NAFLD）とは、飲酒歴がないが病理学的にアルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を認める疾患である。NAFLD は、肝細胞の脂肪沈着のみを認める単純性脂肪肝から、脂肪性肝炎や肝硬変まで、幅広く含む概念である。NAFLD において、肝臓の線維化ステージが進むほど、予後が悪いことが報告されている。

FibroScan®を用いた肝弾性度測定 LSM（liver stiffness measurement）は、非侵襲的に肝線維化を評価する方法である。近年、FibroScan®に CAP（controlled attenuation parameter）というソフトウェアが組み込まれ、肝弾性度と同時に、肝臓の脂肪量（肝脂肪蓄積度）を測定することが可能になった。

糖尿病患者における肝脂肪蓄積度・肝弾性度測定による肝脂肪化・肝線維化のリスクファクターの検討に関しては数本の報告がある。しかし、糖尿病患者における肝脂肪化と肝線維化のリスクファクターに関しては報告例が少なく、未だに十分な検討がなされたとは言えない。

そこで今回我々は糖尿病教育入院患者を対象に FibroScan®を用いて肝脂肪化と肝線維化を測定し、有意な肝脂肪化と肝線維化の頻度およびそれらのリスクファクターについて検討した。

[対象と方法]

1) 倫理規定

本研究は文部科学省、および厚生労働省によって公表されている疫学研究に関する倫理ガイドラインに則り執り行われている。また東京大学医学部倫理委員会に承認されている（承認番号 10396）。

2) 対象患者

2014年4月から2015年3月までに東京大学医学部附属病院糖尿病・代謝内科において教育入院を行い、FibroScan®を用いた肝線維化・肝脂肪化の定量的測定に同意した346症例のうち、以下に挙げる除外基準を満たす症例を除いた289例を対象とした。①糖尿病の合併のない肥満症の患者、②NAFLDやアルコール性肝障害以外の、ウイルス性肝炎などの肝疾患（B型肝炎、C型肝炎、肝移植後）の患者、③膵疾患（膵癌、慢性膵炎、膵切除後）の合併した患者、④ステロイド内服中

3) FibroScan®による肝線維化、肝脂肪化の測定

FibroScan®は、専用プローブから発する剪断波が肝を伝搬する速度を計測することによって、肝弾性度を求める。本研究では、FibroScan® 502 (EchoSens, Paris, France) の M プローブを用いて肝弾性度を測定した。既報では、NAFLD において線維化ステージ 2 以上に相当する肝弾性度のカットオフ値が 7.0 kPa であったことから、本研究でも肝弾性度 ≥ 7.0 kPa を肝弾性度高値と定義した。

肝弾性度を測定すると同時に、肝脂肪蓄積度を測定して、肝脂肪の定量的測定も行った。既報では有意な脂肪化（肝細胞の 10% より多くに脂肪を認める）に相当する肝脂肪蓄積度のカットオフ値が 222 dB/m であったことから、本研究でも肝脂肪蓄積度 ≥ 222 dB/m を肝脂肪蓄積度高値と定義した。

4) 組織学的評価

線維化ステージは、Brunt の分類を用いて評価した。Kleiner らによって提唱された NAFLD activity score (NAS) を用いて、肝脂肪化、肝細胞風船様腫大、実質炎症の程度を評価した。

5) 統計学的手法

群間比較は連続変数に関しては Wilcoxon 検定を用いた。

肝弾性度高値、肝脂肪蓄積度高値に関連する因子に関して検討するため、ロジスティック回帰分析を用いて単変量解析を行い、その後 P 値が 0.05 未満になった因子で多変量解析を行った。この際に、量的変数を質的変数に変換するために、それぞれの変数のカットオフ値を ROC 曲線から求めて採用した。

統計解析は R software を用いて行った。すべての解析は両側検定で行い、P 値 0.05 未満を統計学的有意水準とした。

[結果]

1) 患者背景

糖尿病教育入院患者 346 症例の肝線維化・肝脂肪化を定量的に測定した。除外基準を満たす 57 症例を除き、最終的に、1 型糖尿病 31 症例、2 型糖尿病 258 症例を解析対象とした。年齢の中央値は、1 型糖尿病で 58.2 歳、2 型糖尿病で 66.9 歳であった。BMI の中央値はそれぞれ 21.6 kg/m² と 26.3 kg/m² であった。また、HbA1c の中央値はそれぞれ 9.1% と 8.7% であった。

2) 肝脂肪化に関する解析

超音波上、脂肪肝を認めた症例は、1 型糖尿病では 29.0% (31 症例中 9 症例)、2 型糖尿病では 71.7% (258 症例中 185 症例) であった (P < 0.001)。

肝脂肪蓄積度は 1 型糖尿病では全症例において、2 型糖尿病では 90.3% (233 症例) において測定可能であった。なお、高度肥満例では肝脂肪蓄積度の測定は困難であった。

肝脂肪蓄積度のカットオフ値として 222 dB/m を用いたところ、1 型糖尿病での肝脂肪蓄積度 ≥ 222 dB/m での割合は 32.3% (31 症例中 10 症例) であった。2 型糖尿病の中で肝脂肪蓄積度を測定可能であった 233 症例において、肝脂肪蓄積度 ≥ 222 dB/m の割合は 71.2% (166 症例) で

あった。

3) 肝脂肪蓄積度高値にかかわる因子

肝脂肪蓄積度高値と関連する因子を調べるために、ロジスティック解析を用いて解析を行ったところ、単変量解析では、BMI や腹囲、肝酵素 (ALT や GGT)、フェリチン、中性脂肪、血小板数、空腹時血糖が関連していた。年齢、糖尿病罹患年数、HDL コレステロールとは負の関連を認めた。なお、多変量解析では BMI ≥ 26.0 kg/m²、TG ≥ 137 mg/dL が有意な因子として抽出された。

4) 肝弾性度高値にかかわる因子

肝弾性度は、1 型糖尿病では全症例、2 型糖尿病では 88.8% (229 症例) で測定可能であった。肝弾性度は、肝脂肪蓄積度同様、高度肥満症例で測定不能であった。

肝弾性度のカットオフ値として 7.0 kPa を用いたところ、1 型糖尿病での肝弾性度 ≥ 7.0 kPa の割合は 6.5% (31 症例中 2 症例)、2 型糖尿病での割合は 22.1% (258 症例中 57 症例) であった (P=0.06)。

2 型糖尿病において、肝弾性度 ≥ 7.0 kPa に関連する因子を調べるために、ロジスティック回帰分析を用いて単変量解析を行ったところ、BMI や腹囲、肝酵素、フェリチン、中性脂肪、空腹時血糖、HbA1c と関連を認めた。また血小板数、糖尿病罹病期間、HDL コレステロールとは負の関連を認めた。多変量解析では、BMI ≥ 28.2 kg/m²、GGT ≥ 36 U/L、血小板数 $< 164 \times 1000/\mu\text{L}$ が有意な因子として抽出された。次に、インスリン未使用群において、同様の解析を行ったところ、HOMA-IR ≥ 2.9 、GGT ≥ 36 U/L、血小板数 $< 164 \times 1000/\mu\text{L}$ が有意な因子であった。

5) 肝細胞癌発癌例と経皮的肝生検例の検討

全 346 症例中 2 例に、初発の非 B 非 C 肝細胞癌の合併を認めた。2 症例とも背景肝生検を施行した。2 症例中 1 症例に関しては、非アルコール性脂肪性肝炎 (Nonalcoholic fatty steatohepatitis; NASH) が疑われた。もう 1 症例に関しては、組織学的評価からは NASH を示唆する要素はなかったが、線維化の進行を認めた。肥満歴があり、血液検査からは他の慢性肝疾患を示唆する所見は得られず、臨床的には burnt out NASH の可能性も考えられた。

また、肝線維化が疑われた症例のうち、患者の同意が得られた 8 症例に対して経皮的肝生検を行った。肝弾性度 ≥ 7.0 kPa を満たす 8 症例のうち 6 症例が、肝線維化ステージ 2 以上であった。

[考察]

本研究では、2 型糖尿病患者における肝脂肪蓄積度高値に、BMI ≥ 26.0 kg/m²、TG ≥ 137 mg/dL が関連していた。また、2 型糖尿病患者における肝弾性度高値には、BMI ≥ 28.2 kg/m²、GGT ≥ 36 U/L、血小板数 $< 164 \times 1000/\mu\text{L}$ が関連しており、インスリン未使用群においては HOMA-IR ≥ 2.9 、GGT ≥ 36 U/L、血小板数 $< 164 \times 1000/\mu\text{L}$ が関連していた。この研究の主要な結果は、2 型糖尿病の患者における肝弾性度とインスリン抵抗性 (HOMA-IR) との関連を疫学的に示したことである。

まず、肝脂肪蓄積度に関しては、2 型糖尿病では、既報において、女性、BMI 高値、中性脂肪

高値、空腹時血糖高値、ALT 高値、インスリン未使用が肝脂肪蓄積度高値に関連すると示されている。本研究でも肝脂肪蓄積度高値は、BMI 高値、中性脂肪高値に関連しており、肥満に強く関連することが示唆された。

次に、肝弾性度に関しては、2型糖尿病全例においては BMI、GGT、血小板数が関連していた。また、インスリン未使用例に限定すると HOMA-IR、GGT、血小板数が関連していた。興味深いことに、インスリン未使用例では、多変量解析において BMI ではなく HOMA-IR が関連していた。このことから、2型糖尿病患者において、肥満よりも、肥満やメタボリックシンドロームにより引き起こされるインスリン抵抗性が、肝線維化に関与している可能性が推測された。

結論として、糖尿病コントロール不良例の中には、肝線維化の進行した症例が含まれていることが示唆された。血糖コントロール不良例の中で、インスリン抵抗性が高い症例、血小板低値や GGT 高値を満たす症例では、肝線維化が進行している可能性があり、肝線維化のスクリーニングの対象となりうる。