

肝細胞癌の発生、進展にかかわる糖尿病の関与

栢木 真太郎

肝細胞癌の発生、進展にかかわる糖尿病の関与

消化器内科

指導教員 小池和彦教授

栢木 真太郎

目次

目次	3
要旨	4
緒言	5
第一部 糖尿病の肝細胞癌発癌に対する影響	8
背景	8
方法	9
対象患者	9
統計解析	11
結果	12
第二部 糖尿病の肝細胞癌治療後の予後に対する影響	28
背景	28
方法	29
対象患者	29
統計解析	31
結果	32
全体の考察	51
謝辞	55
参考文献	56

要旨

肝細胞癌の発生、進展に関わる糖尿病の関与を検討した。

2004 年 1 月から 2010 年 12 月に当科を受診した慢性肝疾患 695 人を対象に発癌における糖尿病の影響と、2004 年 1 月から 2010 年 12 月までに当科で加療された肝癌患者 627 人の予後に与える糖尿病の影響を解析した。

慢性肝疾患 695 人中肝発癌した患者は 93 人であった。糖尿病有病率は 14.0 %(97 人)であった。糖尿病に罹患していると発癌率は上昇する傾向にあった。しかし糖尿病の治療内容別では発癌率に差を認めなかった。肝癌患者 627 人の 3、5、7 年での生存率は 83.0 %、64.7 %、50.3 %であった。糖尿病有病率は 25.0 %(157 人)であった。肝癌再発率は 3、5、7 年で 70.3 %、82.4 %、85.7 %であった。今回の解析では肝癌患者の予後や再発に対する糖尿病の影響を認めなかった。

肝細胞癌の発生には糖尿病の関与が強く疑われる。しかし、肝細胞癌の進展に対する糖尿病の関与は認められなかった。

緒言

原発性肝癌は世界では罹患数で 5 番目に多い癌であり、癌に限った死亡者数では肺癌・大腸癌について 3 番目に多い。文献番号 1, 2 原発性肝癌の多くはウイルス性肝炎(B 型肝炎、C 型肝炎)が原因とされてきたが、15-40%は肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV、hepatitis C virus: HCV)の関与がない非ウイルス性慢性肝障害患者からの発癌とされている。文献番号 3, 4 さらに日本では肝癌患者も高齢化し肝細胞癌治療後の予後向上のためにも、肝予備能の改善や肝癌再発抑止などが課題となっている。また肝炎ウイルスに対する治療法の進歩により SVR(sustained virological response: ウイルス学的著効)率の向上と相まって、非ウイルス性慢性肝障害を背景とする肝発癌と肝細胞癌治療後の予後は肝癌診療において注目されてきつつある。文献番号 4-6

従来より非ウイルス性慢性肝障害の原因として最もよく知られているものはアルコール性肝障害であった。文献番号 7, 8 一方、アルコール性肝障害は増加傾向にはなく、非ウイルス性慢性肝障害の増加はアルコール性肝障害では説明がつかない。文献番号 9, 10

日本を含む先進国での非ウイルス性慢性肝障害の増加はアルコールによるものではなく、糖尿病や肥満そしてそれらを背景とした脂肪肝の増加が主な原因と推定されている。文献番号 11-13 一方 1 日 1 合以上の飲酒が内臓肥満、高血圧、高脂血症、高血糖を増加させるという報告もある。文献番号 14 したがって、

非ウイルス性慢性肝障害患者からの発癌は単一の原因によるものではなく、糖尿病、肥満、脂肪肝といった因子に加え、飲酒、加齢等が加わった複合的リスク因子を背景として発生すると考えられる。文献番号 4, 15-17

日本では生活習慣の欧米化に伴って、肥満傾向は強まり特に若い世代において問題となっている。肥満の増加は糖尿病の発症、高脂血症の増加を伴うことが多く、わが国における平成 19 年糖尿病実態調査によると糖尿病が強く疑われる人 890 万人、糖尿病の可能性を否定できない人を合わせると合計 1,300 万人以上と推定されている。一方、肝機能検査に異常を有する者の頻度も次第に増加しており、人間ドックでは現在約 25%以上にその異常が指摘されている。ウイルス性肝炎患者がせいぜい 2-3%であることから、その他は肥満増加による脂肪肝が主な原因であると考えられている。文献番号 18, 19

糖尿病の病態はインスリン作用不足であり、これによってインスリン拮抗ホルモンとのバランスが乱れ、糖代謝のホメオスターシスが破綻する。インスリン作用不足はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性による。糖尿病による肝障害も同様の機序が考えられている。文献番号 20, 21 内臓脂肪が増加し、肥満細胞から分泌されたサイトカインや遊離脂肪酸は門脈を介して肝臓に運ばれ、インスリン作用を阻害してインスリン抵抗性を惹起する。ここで糖尿病のシグナル伝達として重要であると考えられるのは、高インスリンによるインスリンシグナルの増強である。また、肥満による肥大した脂肪細胞から分泌されるアディポカインの $\text{TNF}\alpha$ 、IL-6 などが重要と考えられる。高インスリン状態が MAP キナーゼカスケードや PI-3 キナーゼ-Akt の活性化を介して癌化を促進す

ると考えられている。文献番号 ²²TNF α や IL-6 などインスリン抵抗性に関与すると同時に発癌にも関与しているため、インスリン抵抗性改善による発癌抑止と腫瘍進展抑制が期待されている。文献番号 ²³⁻²⁶

インスリン抵抗性や肝臓の脂肪化が慢性肝炎の進行に正の影響を与えるということは、結果として肝癌の発生も促進的に作用するということが考えられる。文献番号 ²⁷ 以前は慢性肝炎の進行に伴う非特異的な耐糖能障害と考えられていた HCV 肝硬変患者における 2 型糖尿病合併は、肝疾患の進行によるものではないことが明らかになってきている。文献番号 ^{28, 29}

糖尿病がウイルス性肝炎・非ウイルス性慢性肝障害患者において、肝発癌の危険因子であることは、多くのコホート研究で明らかとなっている。文献番号 ³⁰⁻³² しかし糖尿病が肝発癌と関連する機序に関しては、慢性肝疾患の進展と共に糖尿病の発症率も高くなることから肝病態進展の代替指標であるという意見から、インスリン抵抗性・高インスリン血症が肝発癌を促進しているという意見、糖尿病と強く関連している脂肪肝や内臓肥満・アディポサイトカインの異常が肝発癌を促進しているという意見など様々な見解が存在するが、確定的ではなく、また糖尿病のコントロールが、肝発癌に抑制的に働くかについては、分かっていない。文献番号 ³³⁻³⁶ そこで本研究では、東京大学医学部附属病院消化器内科に通院する慢性肝障害患者について、肝細胞癌の発生、進展にかかわる糖尿病の関与について解析した。

第一部 糖尿病の肝細胞癌発癌に対する影響

背景

今回の研究では慢性肝障害にて東京大学消化器内科を過去に受診した症例の経過をまとめた。東大消化器内科肝疾患データベースをもとに肝発癌の危険因子として(1)B型肝炎、C型肝炎ウイルス感染の有無、(2)アルコール、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関与しているのかをレトロスペクティブに解析した。

具体的には 2004 年 1 月から 2010 年 12 月に当科を初めて受診した慢性肝疾患症例のうち初診時に肝細胞癌を認めず、病歴が不明のものを除く 695 人を対象にして以下の検討を行った。

- (1) 慢性肝障害から肝発癌に至った症例の臨床的特徴を明らかにする。
- (2) 初診時に糖尿病が認められた症例について、糖尿病の治療内容別に肝発癌に与える影響を明らかにする。
- (3) 初診時に糖尿病が認められた症例について、HbA1c(Japan Diabetes Society 値)による層別化解析を行い発癌率に差を認めるか検定する。

方法

対象患者

2004 年 1 月から 2010 年 12 月に東京大学医学部附属病院消化器内科外来を初診し半年間以上の経過観察が行われた患者のうち、以下の基準を満たすものを解析対象とし、レトロスペクティブに解析を行った。

- (1) HCV-RNA 陽性あるいは、HBs-抗原陽性あるいは、HCV 抗体陰性かつ HBs 抗原陰性で初診時から継続して 6 ヶ月間以上 AST もしくは ALT が施設基準以上の持続高値を示した症例。
- (2) 初診時の腹部超音波検査にて悪性肝腫瘍を指摘されなかった症例。
- (3) 肝移植後ではない。

初診時には身長と体重の測定、肝疾患の家族歴と既往歴の聴取、アルコール摂取量の聴取、腹部超音波検査、採血が行われた。初診時の採血では HBs 抗原、HCV 抗体、血清アルブミン(Alb)値、血清総ビリルビン、プロトロンビン時間、aspartate aminotransferase(AST)値、alanine aminotransferase(ALT)値、 γ -glutamyltranspeptidase(GGT)値、alkaline phosphatase(ALP)値、血小板数、alpha-fetoprotein(AFP)値が測定された。糖尿病については、(1)空腹時血糖値 126mg/dL 以上 (2)75g 糖負荷試験で 2 時間値 200mg/dL 以上 (3)随時血糖値 200mg/dL 以上 (4)HbA1c(Japan Diabetes Society 値) 6.1 %以上 のいずれかが初診から 6 ヶ月間以内に 2 回認められたときに糖尿病ありと診断した。ただし、HbA1c のみの反復検査による診断は除いた。また、(1)(2)(3)のいずれかと(4)が

同一採血で確認された場合は、その検査のみで糖尿病と診断した。前医にて糖尿病と診断されており食事療法が開始されているか、内服もしくはインスリン治療が開始されている症例も糖尿病ありとした。アルコール摂取量については、初診時以前のいずれかの時点で 5 年以上にわたって継続したアルコール摂取量のうち最大の量とした。

外来通院中は 3 ヶ月から一年ごとの各種画像検査(腹部超音波、造影 CT、MRI など)を行い、適時外来受診時の採血で腫瘍マーカー(AFP, PIVKA-II 等)を測定した。

初回の肝細胞癌の診断は、造影 CT を含む各種画像検査と、肝腫瘍生検による病理学的検査によって行った。

患者が死亡した場合、肝細胞癌もしくは他の悪性腫瘍を発癌した場合、肝移植を受けた場合、その時点で観察終了とした。

統計解析

累積発癌率の計算では肝発癌をイベントとして Kaplan - Meier 法を用い、単変量および多変量で Cox 比例ハザードモデルを用いて肝発癌の危険因子を解析した。解析に用いた因子は、以下のとおりである。年齢、性、body mass index(BMI)、糖尿病の有無、糖尿病の治療内容、HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒量、血清アルブミン値、血小板数、AST 値、ALT 値、AFP 値。

糖尿病を認めた症例では HbA1c を用い、肝発癌をイベントとして Kaplan - Meier 法にて解析した。

結果

2004年1月から2010年12月に東京大学医学部附属病院消化器内科外来を初診した肝障害患者の内、今回の解析対象となったのは695人であった(表1)。

対象患者の平均年齢は57.6(四分位範囲47.6-67.1)歳、男性388人(55.8%)、女性307人(44.2%)であった。BMIが25 kg/m²以上の患者は23.0%(160人)を占めていた。糖尿病の有病率は14.0%(97人)であった。糖尿病の治療内容ごとの患者背景を表2に示した。飲酒量については1日50g以上の高度飲酒者が103人(14.8%)存在していた。

2011年12月31日までの平均観察期間3.5年(範囲0.5-8.3年)の間に93人に肝発癌を認めた。肝細胞癌の診断については57例(61.3%)が病理学的診断を行い、36例(38.7%)は画像診断を行った。発癌をイベントとしてKaplan-Meier法を用い、累積発癌率を図示した(図1)。3、5、7年での累積発癌率は10.2%、19.1%、24.5%であった。単変量・多変量Cox回帰の結果を表3にまとめた。糖尿病の有無と治療内容方法別に発癌をイベントとしてKaplan-Meier法を用い、累積発癌率を図示した(図2、3)。また肝炎ウイルス(HCV、HBV)ごとに糖尿病の有無に発癌をイベントとしてKaplan-Meier法を用い、累積発癌率を図示した(図4、5、6、7)。なおHCV群とNBNC群とでは累積発癌率に統計学的な有意差は認めなかった(P=0.058)。

多変量Cox回帰の結果、年齢(ハザード比[HR]:1.06/年, P<0.001.)、糖尿病の有無(HR:1.66, P=0.049)、血小板数が10万/ μ l未満(HR:1.99, P=0.003)、AFP>20 ng/ml(HR:2.52, P<0.001)、AST>40 U/L(HR:2.86, P=0.001)は発癌の

有意な危険因子であった。アルコール摂取量> 50 g/日 (HR:1.60, P=0.1)は有意に至らなかった。HbA1cを用いた肝発癌の解析結果を図 9 に示す。

表 1. 慢性肝障害患者背景(n=695)

症例数	
年齢(歳)*	57.6 (47.6–67.1)
性別—no. (%)	
男性	388 (55.8)
女性	307 (44.2)
BMI (kg/m ²)—no. (%)	
22未満	261 (37.6)
22 – 24.9	274 (39.4)
25以上	160 (23.0)
糖尿病—no. (%)	
なし	598 (86.0)
あり	97 (14.0)
食餌療法	27 (3.9)
内服	49 (7.1)
インスリン	21 (3.0)
肝炎ウイルス—no.(%)	
HBs抗原単独陽性	189 (27.2)
HCV抗体単独陽性	388 (55.8)
HBs抗原、HCV抗体両陽性	8 (1.2)
HBs抗原、HCV抗体両陰性	110 (15.8)
血小板—×10 ⁴ /μL*	18.3 (12.7–22.9)
AST—IU/L*	66.6 (27–69)
ALT—IU/L*	86.8 (26–91)
GGT—IU/L*	82 (24–91)
Alb—g/dL*	4.0 (3.8–4.4)
AFP > 20 ng/mL—no.(%)	82 (11.8)

* 中央値(第 1–第 3 四分位点)

表 1. Continue

症例数	
T.Bil—mg/dL*	0.92 (0.6–1.0)
PT時間—%*	85.5 (77.2–100)
ALP—IU/L*	228 (158–258)
飲酒量> 50 g /day—no. (%)	103 (14.8)
食道静脈瘤あり—no. (%)	8 (1.2)
腹水あり—no. (%)	38 (5.5)
肝性脳症あり—no. (%)	37 (5.3)
肝硬変あり—no. (%)	34 (4.9)

* 中央値(第 1–第 3 四分位点)

表 2. 糖尿病治療内容ごとのプロフィール(慢性肝疾患患者)

項目	糖尿病なし群	糖尿病あり群			
			食餌療法群	経口薬服用群	インスリン群
	n = 598	n = 97	n = 27	n = 49	n= 21
年齢* (初診時)	57.1 (46.3 - 66.9)	62.4 (53.4 - 69.6)	65.5 (54.6 - 72.1)	61.3 (53.8 - 67.8)	62.4 (53.1 - 65.5)
性別, n (%)	331 (55.4)	57 (58.8)	16 (59.3)	26 (53.1)	15 (71.4)
BMI* (初診時)	22.9 (20.9 - 24.6)	23.6 (21.5 - 26.5)	24.1 (22.0 - 28.0)	23.8 (21.5 - 26.5)	22.4 (20.8 - 23.8)
飲酒量 > 50 g /day, n (%)	86 (14.4)	17 (17.5)	7 (25.9)	7 (14.3)	3 (14.3)
血小板- × 10 ⁴ /μL*	18.2 (12.8 - 23.0)	15.9 (10.2 - 22.5)	17.5 (14.9 - 22.3)	15.2 (10.2 - 22.2)	18.4 (12 - 23.3)
Alb 値* (g/dl)	4.1 (3.9 - 4.4)	4.0 (3.7 - 4.3)	4.2 (3.8 - 4.5)	3.9 (3.7 - 4.3)	3.7 (3.3 - 4.2)

GGT 值* (IU/l)	44 (22 - 83.5)	77 (40 - 161)	109 (47.5 - 185)	75 (40 - 131)	48 (32 - 129)
---------------	----------------	---------------	------------------	---------------	---------------

* Expressed as median (25th - 75th percentiles).

図 1. 累積発癌率

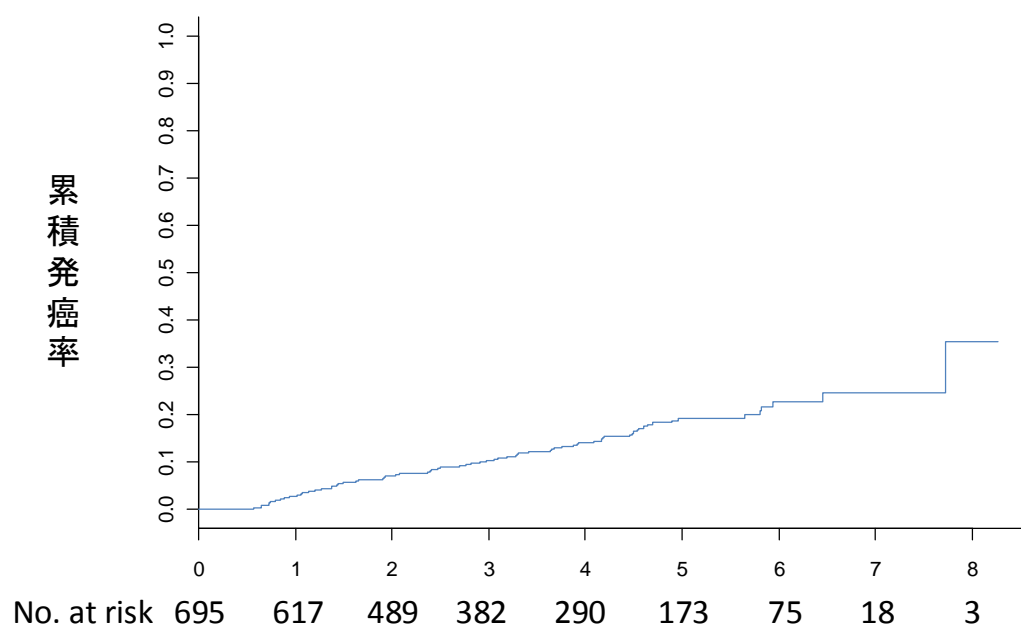


図 1. 累積発癌率

平均観察期間 3.5 年(範囲 0.5-8.3 年)の間に 93 人に肝発癌を認めた。3、5、7 年での累積発癌率は 10.2 %、19.1 %、24.5 %であった。

図 2. 累積発癌率(糖尿病と健常群)

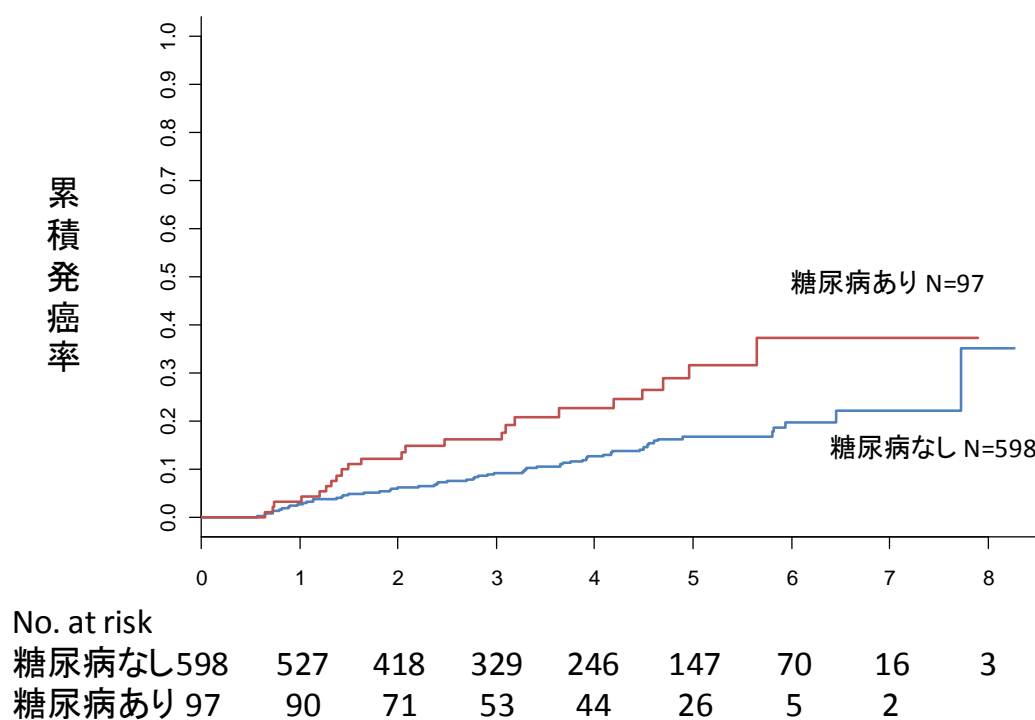


図 2. 累積発癌率(糖尿病と健常群)

糖尿病の有無で累積発癌率を検討したところ、糖尿病は発癌の有意な危険因子 (log-rank テスト、 $P=0.003$) であった。

図 3. 累積発癌率(糖尿病の治療内容別)

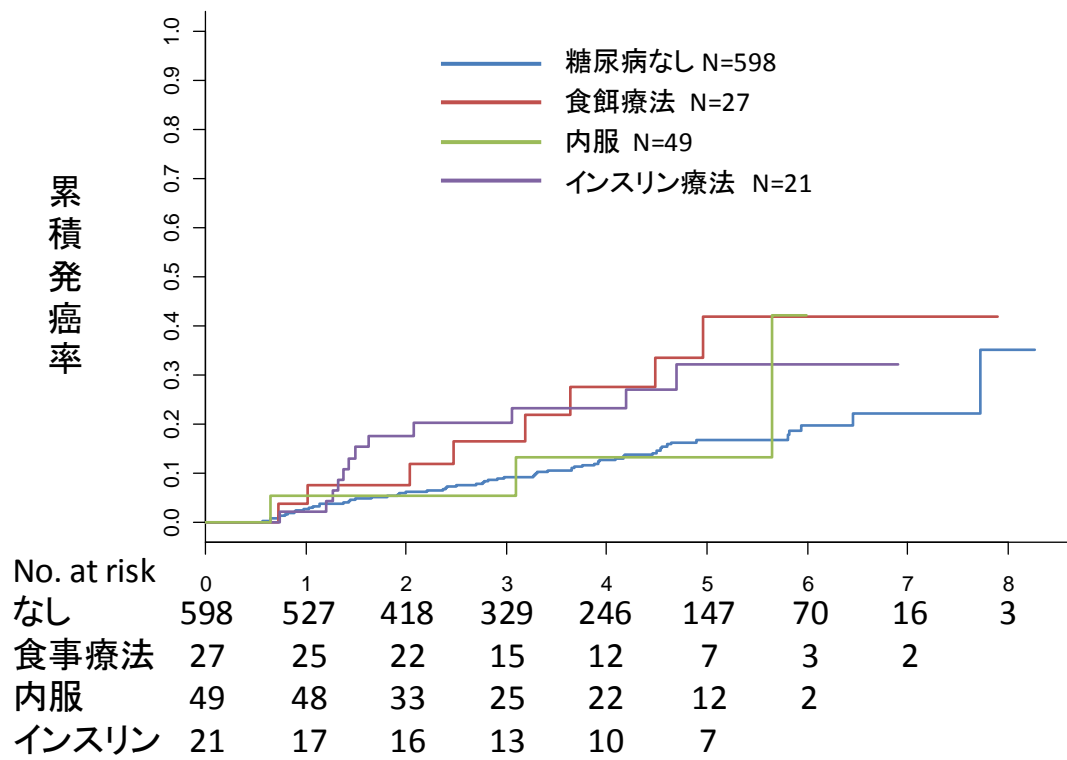


図 3. 累積発癌率(糖尿病の治療内容別)

糖尿病の治療内容別に累積発癌率を検討したところ、治療法間では有意な差は見られなかった。

表 3. 発癌リスクに関する単変量・多変量 Cox 回帰の結果

	単変量		多変量*	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.06 (1.04–1.09)	<0.001	1.06 (1.03–1.08)	<0.001
女性 vs 男性	0.73 (0.48–1.12)	0.15		
BMI >25 kg/m ²	1.28 (0.76–2.14)	0.36		
飲酒量 > 50 g/日	2.27 (1.24–4.19)	0.008	1.60 (0.92–2.79)	0.10
糖尿病なし	1			
糖尿病あり	2.02 (1.26–3.24)	0.003	1.66 (1.00–2.77)	0.049
糖尿病(食餌療法)	2.32 (1.12–4.84)	0.02		
糖尿病(内服薬)	2.16 (1.17–3.99)	0.01		
糖尿病(インスリン)	1.26 (0.39–4.01)	0.69		
HCV抗体陽性	1.99 (1.24–3.18)	0.044	1.05 (0.62–1.80)	0.85
HBs抗原陽性	0.58 (0.34–0.99)	0.045		
血小板 < 10×10 ⁴ /μL	4.89 (3.23–7.42)	<0.001	1.99 (1.26–3.14)	0.003
アルブミン (g/dL)	0.31 (0.23–0.42)	<0.001	0.61 (0.39–0.96)	0.03
AST > 40 IU/L	5.31 (3.00–9.37)	<0.001	2.86 (1.53–5.36)	0.001
ALT > 40 IU/L	2.73 (1.66–4.48)	<0.001		
AFP > 20 ng/mL	5.62 (3.71–8.52)	<0.001	2.52 (1.51–4.19)	<0.001

* 糖尿病以外の有意な因子で補正した。

図 4. 累積発癌率(肝炎ウイルス別)

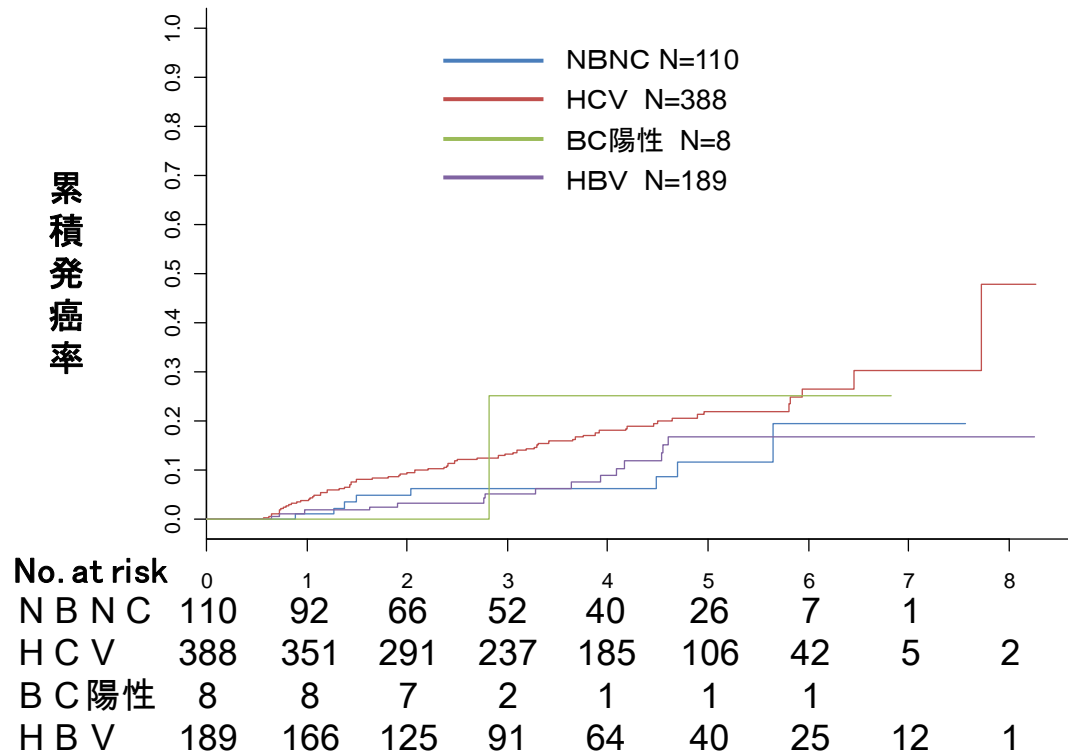


図 4. 累積発癌率(肝炎ウイルス別)

全体の累積肝発癌率は、3年で10.2%、5年で19.1%であり、背景肝疾患ごとに見るとHCV-RNA陽性者が最も高く、HBs抗原陽性者と非B非C肝障害患者は、同程度であった。非B非C肝障害患者における3年、5年発癌率は、それぞれ6.1%、11.4%であった。

図 5. 累積発癌率(NBNC)

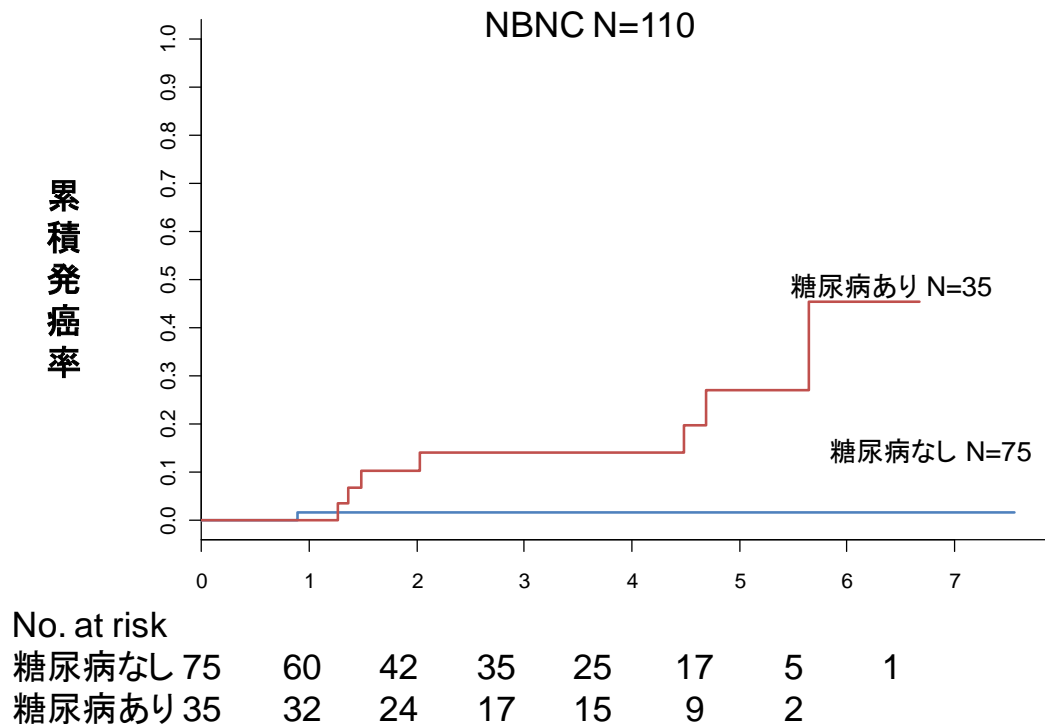


図 5. 累積発癌率(NBNC)

平均観察期間 3.5 年(範囲 0.5-8.3 年)の間に 8 人に肝発癌を認めた。3、5、7 年での累積発癌率は 6.1 %、11.4 %、20.0 %であった。

糖尿病の有無で累積発癌率を検討したところ、糖尿病は発癌の有意な危険因子(log-rank テスト、 $P=0.002$)であった。

図 6. 累積発癌率(HCV)

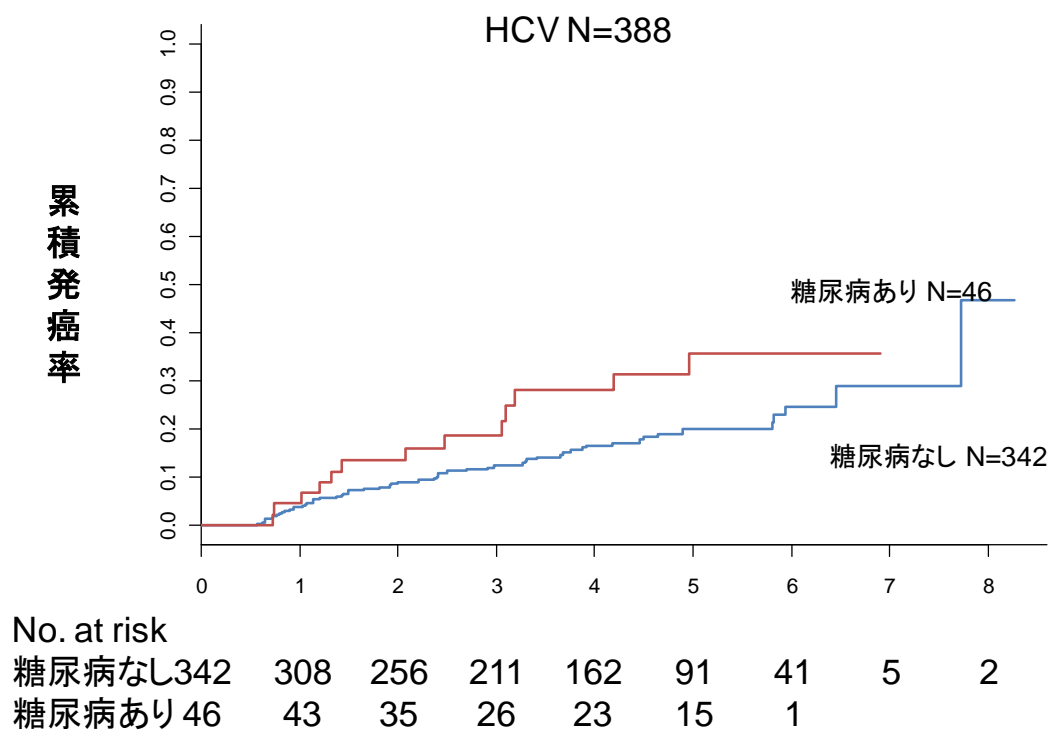


図 6. 累積発癌率(HCV)

平均観察期間 3.5 年(範囲 0.5-8.3 年)の間に 71 人に肝発癌を認めた。3、5、7 年での累積発癌率は 13.2 %、21.9 %、31.3 %であった。

糖尿病の有無で累積発癌率を検討したところ、糖尿病は発癌の有意な危険因子(log-rank テスト、 $P=0.044$)であった。

図 7. 累積発癌率(HBV)

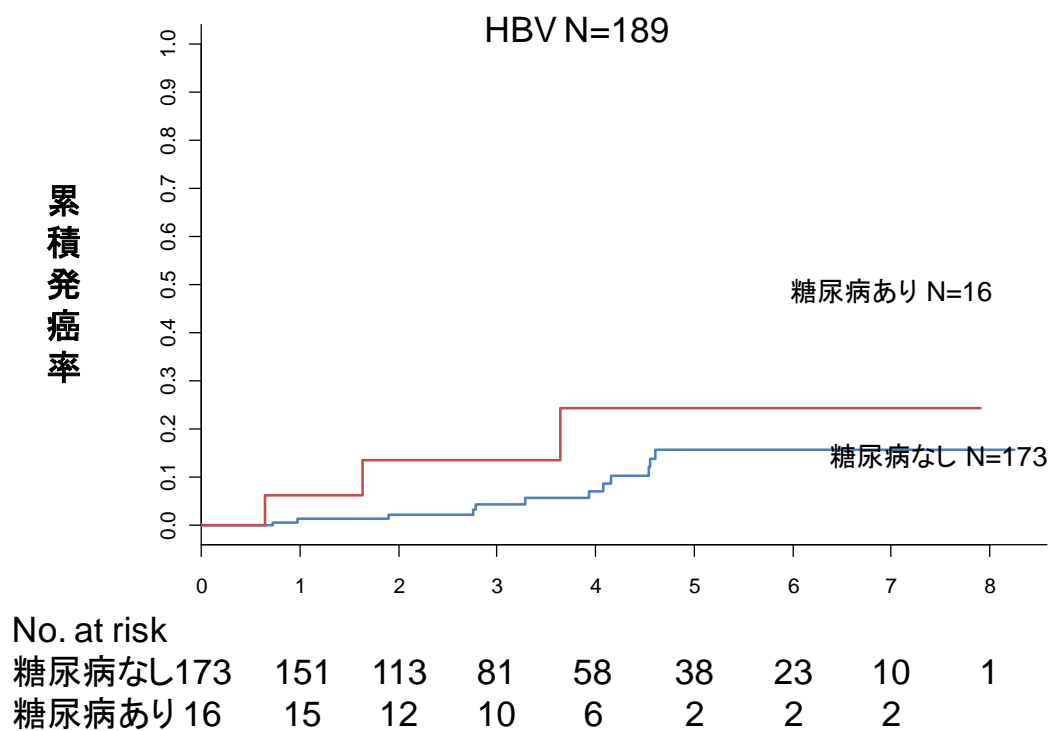


図 7. 累積発癌率(HBV)

平均観察期間 3.5 年(範囲 0.5-8.3 年)の間に 15 人に肝発癌を認めた。3、5、7 年での累積発癌率は 5.1 %、16.7 %、16.7 %であった。

糖尿病の有無は、累積発癌率に関係しなかった(log-rank テスト、P=0.13)。

図 8. 累積発癌率(HCV と NBNC)

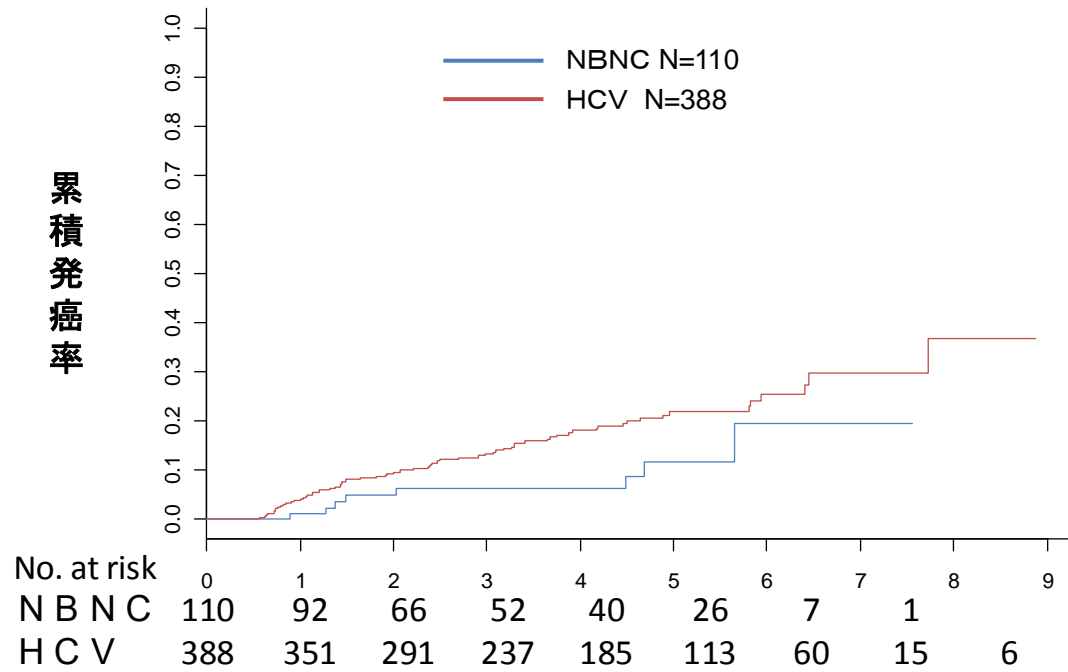


図 8. 累積発癌率(HCV と NBNC)

累積発癌率に有意差はなかった(log-rank テスト、 $P=0.058$)。

図 9. 累積発癌率(HbA1c を用いた)

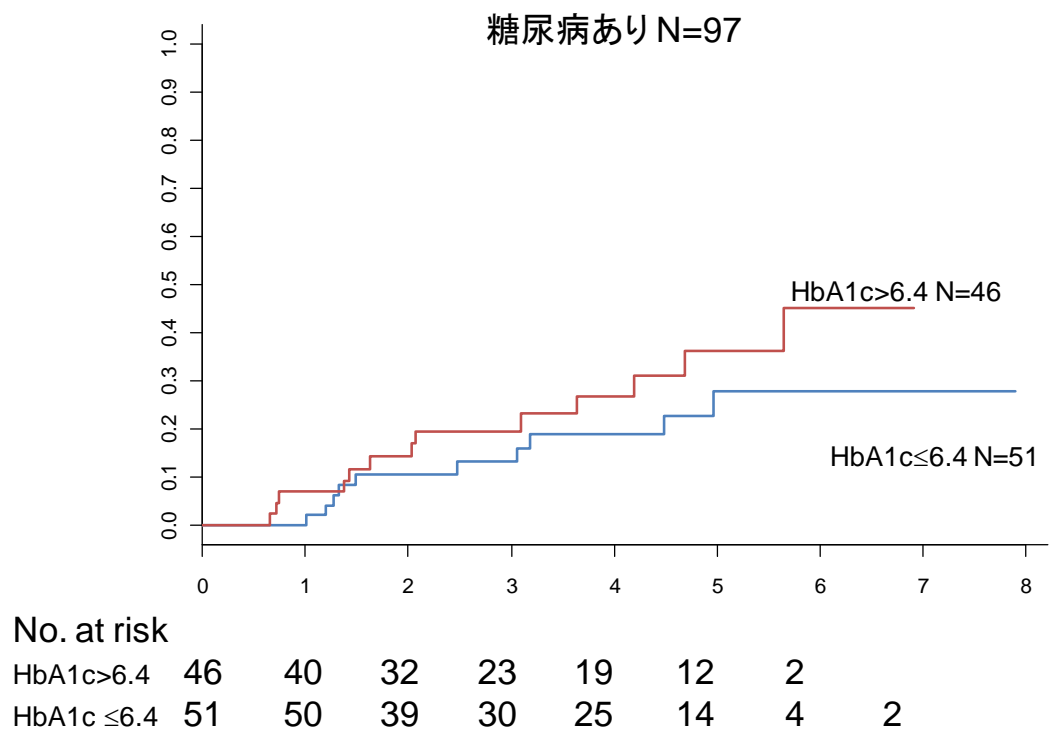


図 9. 累積発癌率(HbA1c を用いた)

累積発癌率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.29)。

第二部 糖尿病の肝細胞癌治療後の予後に対する影響

背景

肝細胞癌は、世界的に頻度の高い悪性新生物で死因の第 3 位を占め、全世界で毎年約 60 万人が死亡している。アジアは世界的に見ても肝細胞癌の多発地帯であり、わが国においても 2000 年のがん罹患者数中、男性では第 4 位、女性では第 6 位となっている。文献番号 3C 型肝炎ウイルスが発見される以前の 1980 年代には、肝癌高危険度患者に対する効果的なスクリーニング体制が確立されておらず多くの患者が進行癌の状態で診断され、予後は不良であった。その後、高危険群の囲い込みや各種画像診断法の進歩により根治的治療の対象となる小肝細胞癌の発見が増加し、肝切除、経皮的局所療法、肝動脈塞栓術、肝移植、その他の治療法の成果と相まって肝細胞癌の予後は向上した。一方で、初回治療が根治的に行われても高率に再発をきたす肝細胞癌においては再発・再治療というプロセスを繰り返す。文献番号 37-39 そこで糖尿病罹患の有無が肝細胞癌治療後の肝細胞癌再発や生存予後にどう影響するのかを検討した。

方法

対象患者

2004 年から 2010 年の間に 977 人の肝細胞癌患者が、東京大学消化器内科に入院した。これらの患者を 2011 年 12 月 31 日まで観察し、予後に与える糖尿病の影響について検討した。東大消化器内科肝癌データベースをもとにレトロスペクティブに解析した。初回の肝細胞癌の診断は、造影 CT を含む各種画像検査と、肝腫瘍生検による病理学的検査によって行った。肝細胞癌の治療は、経皮的局所療法 843 人(86.3 %)、肝動脈塞栓術等 300 人(30.7 %)、その他の治療(化学療法、放射線療法など)15 人(1.54 %)を行った(重複を含む)。肝細胞癌の治療方法の選択は以下の通りに行った。経皮的局所療法の適応は、1)切除不能あるいは切除を希望しない。2)総ビリルビン値 3 mg/dL 以下、3)プロトロンビン時間 50 %以上、4)血小板数 5 万/mm³ 以上、5)肝外転移なし、6)脈管侵襲なし、7)十二指腸乳頭機能障害なし、8)高度腎機能障害なしとした。経皮的局所療法は、原則として RFA を優先し、消化管穿孔等のリスクがあり、RFA が施行困難な場合は、経皮的エタノール注入療法(PEIT)を選択した。病変数 4 個超は、原則として肝動脈塞栓術(TACE)を施行したが、施行後 Lipiodol の沈着不良な症例などでは、一部の病変に RFA を追加した。TACE 単独治療の適応は、切除不能、経皮的局所療法不能、肝外転移なし、脈管侵襲なしとした。肝外転移症例に対しては、ソラフェニブが使用可能になる以前は、全身化学療法を施行し、ソラフェニブの発売後は、Child A の患者に関してはソラフェニブを第 1 選択とした。

脈管侵襲陽性例については、切除可能であれば切除、切除不能で脈管侵襲が 2 次分枝よりも末梢の場合は、放射線照射を優先し、放射線照射困難例、高度脈管侵襲例に対しては、動注化学療法あるいはソラフェニブの投与を行った。これら、全ての治療法の適応外の患者については、支持療法を行った。肝内病変の治療 1-2 か月後には造影 CT 検査等を行い、治療効果を判定した。経皮的局所療法では 843 人中 828 人(98.2 %)が根治例と判定された。その後は、3-4 か月毎に腹部超音波検査、CT/MRI 検査を行った。今回の解析では経皮的局所療法のうち RFA(radiofrequency ablation:経皮的ラジオ波焼灼療法)を行いかつ腫瘍病変の最大径が 3 cm 以内、腫瘍病変数が 3 個以下であった症例 627 例を対象患者として解析を行った。肝細胞癌の診断については 450 例(71.8 %)が病理学的診断を行い、177 例(28.2 %)は画像診断を行った。

統計解析

予後に関し、死亡原因とくに肝細胞癌の再発が死亡の原因となったかについて詳細に調査した。累積生存率は、死亡をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法にて算定した。累積再発率は、肝癌再発をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法にて算定した。予後規定因子について Cox 比例ハザードモデルで解析を行った。まず単変量解析を行い、次に糖尿病の有無と他の単変量解析で有意となった因子を用いて多変量解析を行った。解析に用いた因子は、以下のとおりである。肝癌診断時の年齢、性、BMI、糖尿病の有無、糖尿病の治療内容、HBs 抗原、HCV 抗体、飲酒量、血小板数、Child-Pugh スコア、腫瘍最大径、腫瘍数、脈管侵襲の有無、AFP 値、Protein Induced by Vitamin K Absence or Antagonist (PIVKA-II) 値、AFP-L3 分画。

糖尿病を認めた症例では HbA1c を用い、肝癌再発と死亡をエンドポイントとして Kaplan-Meier 法にて解析した。

結果

2004年1月から2010年12月に東京大学医学部附属病院消化器内科に入院しRFA治療を受けた肝癌患者627人の患者背景を表4に示した

対象患者の平均年齢は68.4(四分位範囲61.8-73.6)歳、男性378人(60.3%)、女性249人(39.7%)であった。肥満患者(BMI > 25 kg/m²)は27.4%(170人)を占めていた。糖尿病の有病率は25.0%(157人)であった。飲酒量については1日80g以上の高度飲酒者が88人(14.0%)存在していた。

初回治療後の平均観察期間は3.37年(範囲0-8年)であった。死亡をイベントとしてKaplan-Meier法を用い、生存率曲線を図示した(図10)。3、5、7年での生存率は83.0%、64.7%、50.3%であった。単変量・多変量Cox回帰の結果を表6にまとめた。

多変量Cox回帰の結果、年齢(ハザード比[HR]:1.04/年, P<0.001)、肝機能Child-Pughスコア \geq 7(クラスBないしC)(HR:1.49, P<0.001)、DCP 200>mAU/ml(HR:1.92, P=0.01)、AFP-L3分画>15%(HR:2.15, P<0.001)が予後不良因子であった。

糖尿病食餌療法(HR:1.19, P=0.61)、糖尿病内服治療(HR:1.08, P=0.76)、糖尿病インスリン療法(HR:1.30, P=0.35)は有意に至らなかった。

肝癌再発をイベントとしてKaplan-Meier法を用い、累積再発率曲線を図示した(図12)。3、5、7年での再発率は70.3%、82.4%、85.7%であった。単変量・多変量Cox回帰の結果を表7にまとめた。多変量Cox回帰の結果、糖尿病食餌療法(HR:0.64, P=0.11)、糖尿病内服治療(HR:0.98, P=0.89)、糖尿病インスリン

療法(HR:1.15, P=0.43)は有意に至らなかった。

HbA1c を用いた肝癌患者の生存率と肝癌再発率に対する影響をみた解析結果を図 16、図 17 に示す。

最後に肝癌患者の死因を表 8 にまとめた。その他の死因とは脳心血管イベント、感染症、他臓器癌などであった。

表 4. 肝細胞癌患者背景 (n=627)

症例数	
年齢(歳)—median (1st-3rd quartiles)	68.4 (61.8–73.9)
性別—no. (%)	
男性	378 (60.3)
女性	249 (39.7)
BMI (kg/m ²)—no. (%)	
22未満	232 (37.0)
22 –24.9	225 (35.9)
25以上	170 (27.1)
糖尿病—no. (%)	
なし	470 (75.0)
食事療法	29 (4.6)
内服	79 (12.6)
インスリン	49 (7.8)
肝炎ウイルス—no.(%)	
HBs抗原単独陽性	78 (12.4)
HCV抗体単独陽性	452 (72.1)
HBs抗原、HCV抗体共陽性	4 (0.64)
血小板< 10×10 ⁴ /μL —no. (%)	284 (45.3)
Child-Pugh class—no. (%)	
A	494 (78.8)
B	132 (21.1)
C	1 (0.16)

表 4. Continue

腫瘍数—no. (%)	
単発	399 (63.6)
2–3個	228 (36.4)
>3個	0 (0)
最大腫瘍径 mm—mean (SD)	
>30 mm	0 (0)
飲酒量>80 g/day—no. (%)	88 (9.9)
AFP (ng/mL)—no. (%)	
≤100	531 (84.7)
100< & ≤200	34 (5.42)
>200	62 (9.89)
DCP (mAU/ml)—no. (%)	
≤100	539 (87.4)
100< & ≤200	36 (5.83)
>200	42 (6.81)
AFP-L3分画—no. (%)	
≤15%	557 (88.8)
>15%	70 (11.2)

表 5. 糖尿病治療内容ごとのプロフィール(肝癌患者)

項目	糖尿病なし群	糖尿病あり群			
	n = 470	n = 157	食餌療法群 n = 29	経口薬服用群 n = 79	インスリン群 n = 49
年齢* (入院時)	69.0 (61.7 - 73.9)	67.6 (62.4 - 72.2)	68.7 (65.9 - 72.2)	68.4 (62.8 - 74.2)	65.7 (60.3 - 69.2)
性別, n (%)	441 (61.0)	110 (70.1)	18 (62.1)	58 (73.4)	34 (69.4)
BMI* (入院時)	23.1 (21.1 - 25.0)	23.3 (21.2 - 25.6)	23.6 (21.4 - 26.5)	23.6 (21.5 - 25.6)	22.8 (20.6 - 25.6)
飲酒量 > 50 g /day, n (%)	102 (21.7)	46 (29.3)	8 (27.6)	25 (31.6)	13 (26.5)
血小板- × 10 ⁴ /μL*	10.3 (7.7 - 14.1)	11.7 (± 5.1)	12.1 (6.6 - 15.4)	11.4 (8.4 - 16.1)	10.6 (8.1 - 12.4)
Alb 値* (g/dl)	3.7 (3.4 - 4.0)	3.8 (3.3 - 4.1)	3.4 (3.2 - 4.1)	3.8 (3.5 - 4.1)	3.8 (3.3 - 4.0)

GPT 值* (IU/l)	44 (29 - 64)	42 (28 - 70)	37 (28 - 58)	43.0 (28.0 - 73.0)	47 (28 - 78)
---------------	--------------	--------------	--------------	--------------------	--------------

* Expressed as median (25th - 75th percentiles).

図 10. 累積生存率

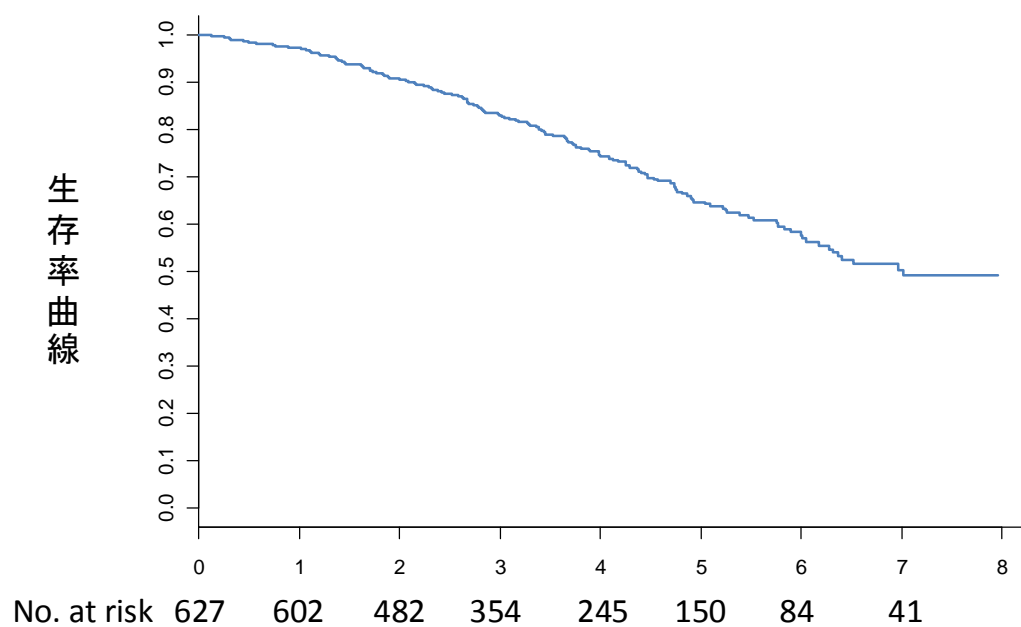


図 10. 累積生存率

平均観察期間は 3.37 年(範囲 0-8 年)であった。3、5、7 年での生存率は 83.0 %、64.7 %、50.3 %であった。

図 11. 累積生存率(糖尿病と健常群)

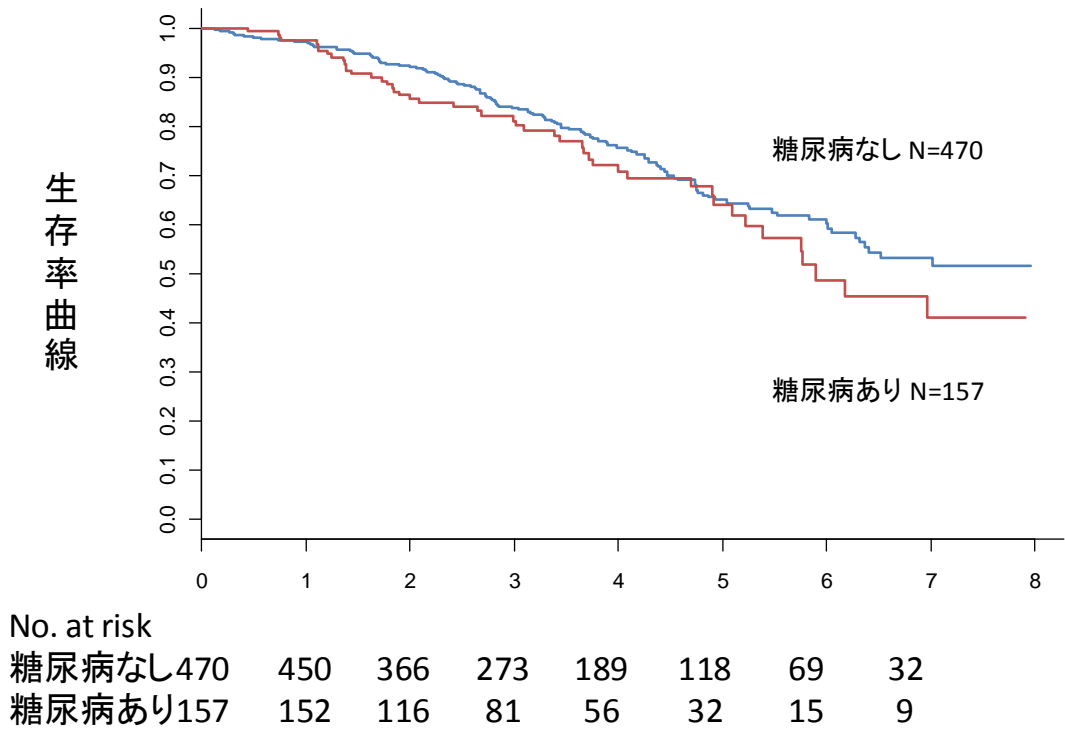


図 11. 累積生存率(糖尿病と健常群)

糖尿病の有無は、生存予後に関係しなかった(log-rank テスト、 $P=0.20$)。

図 12. 累積生存率(糖尿病の治療内容別)

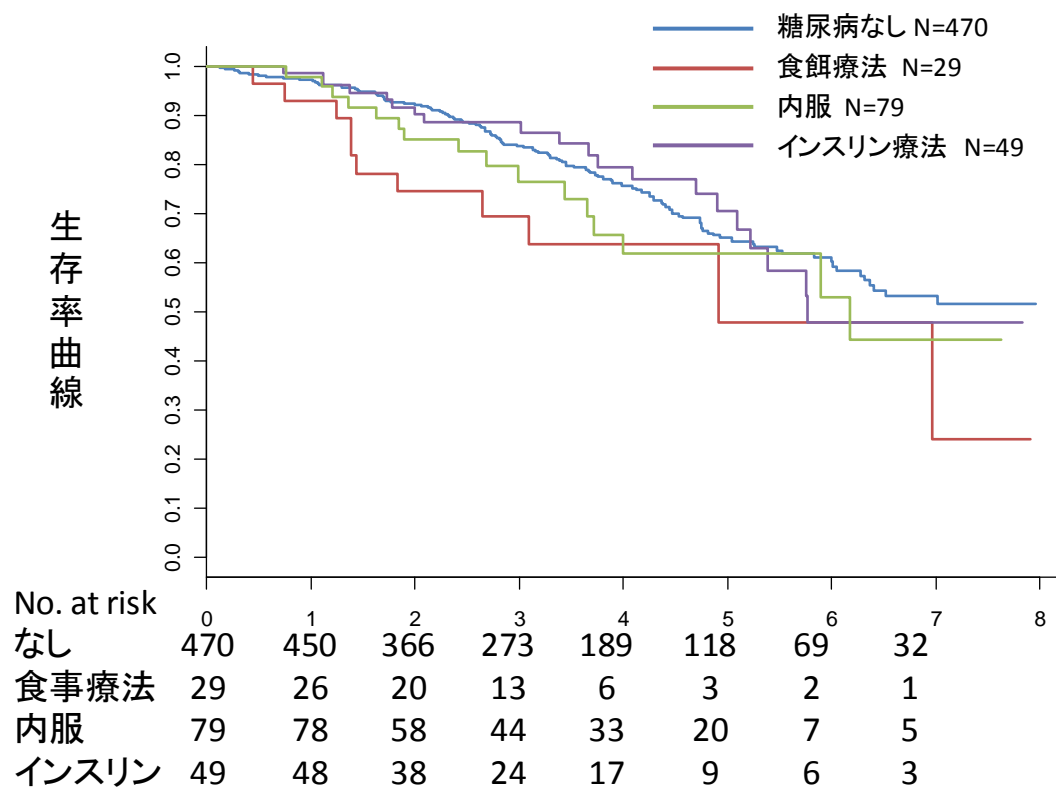


図 12. 累積生存率(糖尿病の治療内容別)

治療内容別に検討したところ、統計学的に有意ではなかった(log-rank テスト、 $P=0.12$)。

表 6. 累積生存率に関する単変量・多変量 Cox 回帰の結果

	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.05 (1.03–1.07)	<0.001	1.02 (1.00–1.05)	0.06
女性 vs 男性	0.92 (0.68–1.25)	0.59		
BMI > 25 kg/m ²	1.01 (0.69–1.47)	0.96		
BMI = 22 –24.9	0.89 (0.63–1.25)	0.49		
飲酒量 > 50g/日	1.21 (0.86–1.70)	0.27		
糖尿病なし	1			
糖尿病あり	1.24 (0.89–1.74)	0.20		
糖尿病(食事療法)	1.98 (1.07–3.67)	0.03	1.19 (0.62–2.30)	0.61
糖尿病(内服薬)	0.99 (0.62–1.58)	0.96	1.08 (0.67–1.74)	0.76
糖尿病(インスリン)	1.34 (0.79–2.25)	0.27	1.30 (0.76–2.22)	0.35
HCV抗体陽性	1.55 (1.07–2.26)	0.02		
HBs抗原陽性	0.40 (0.22–0.73)	0.003	0.58 (0.29–1.06)	0.07
血小板 < 10×10 ⁴ /μL	1.30 (0.96–1.74)	0.09		
Child-Pugh > 6 pts	1.51 (1.34–1.69)	<0.001	1.49 (1.32–1.67)	<0.001

表 6. Continue

	单变量		多变量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
腫瘍数 > 1個	1.29 (0.96–1.74)	0.10		
腫瘍最大径 > 20 mm	1.38 (1.02–1.86)	0.04	1.24 (0.91–1.70)	0.18
AFP > 200 ng/mL	1.60 (1.06–2.42)	0.03		
AFP = 100 –200 ng/mL	0.94 (0.46–1.92)	0.87		
DCP > 200 mAU/ml	2.29 (1.43–3.66)	<0.001	1.03 (0.51–2.06)	0.94
DCP = 100 –200 mAU/ml	1.03 (0.52–2.02)	0.94	1.92 (1.16–3.17)	0.01
AFP-L3分画 > 15 %	2.50 (1.68–3.72)	<0.001	2.15 (1.41–3.27)	<0.001

図 13. 累積再発率

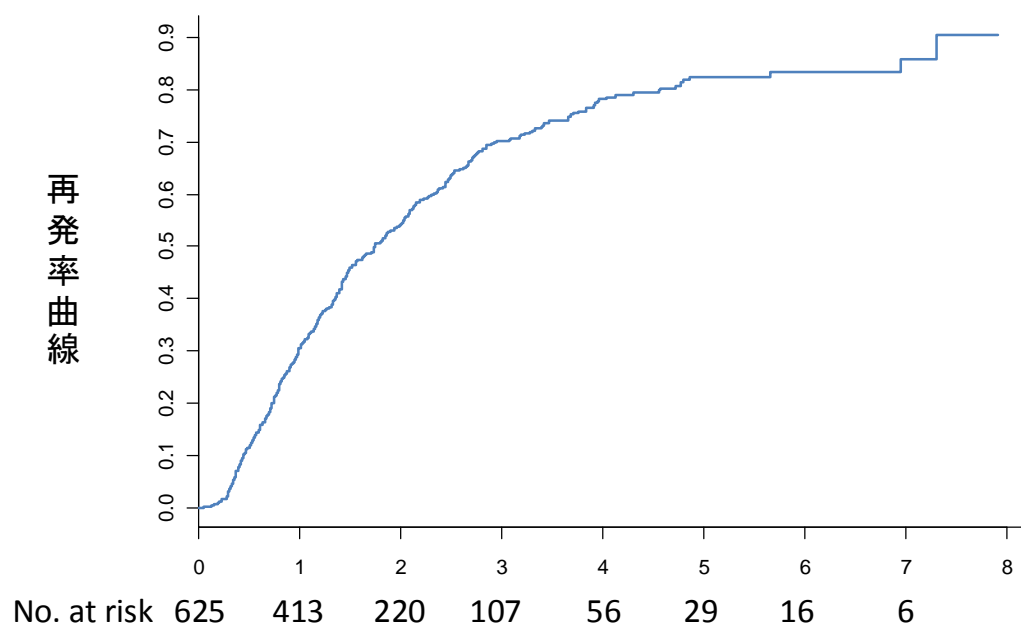


図 13. 累積再発率

平均観察期間は 3.37 年(範囲 0-8 年)であった。3、5、7 年での再発率は 70.3 %、82.4 %、85.7 %であった。

図 14. 累積再発率(糖尿病と健常群)

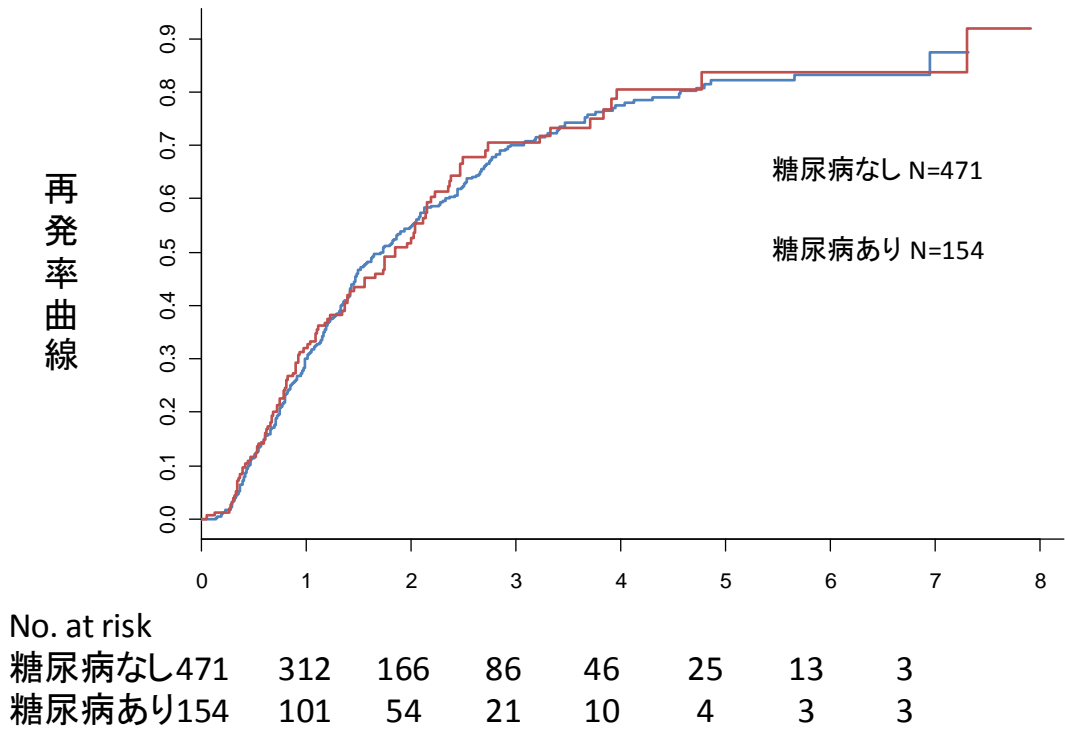


図 14. 累積再発率(糖尿病と健常群)

糖尿病の有無は、累積再発率に関係しなかった(log-rank テスト、 $P=0.85$)。

図 15. 累積再発率(糖尿病の治療内容別)

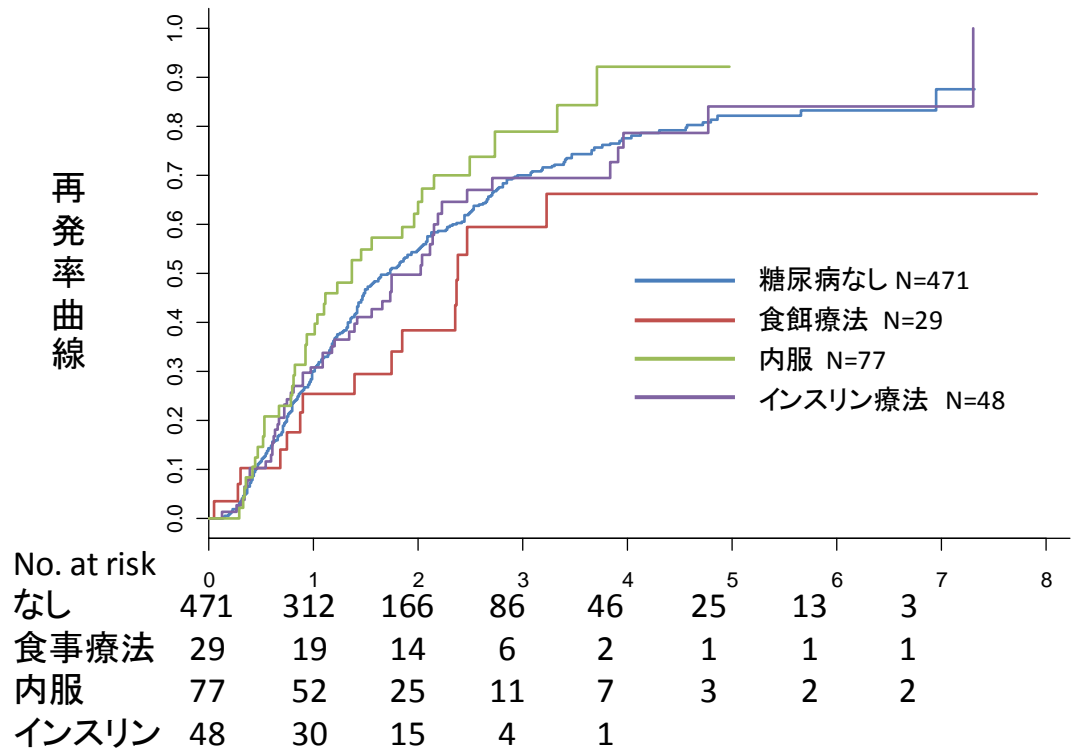


図 15. 累積再発率(糖尿病の治療内容別)

糖尿病の治療内容別に検討したところ、治療法間では有意な差は見られなかった(log-rank テスト、 $P=0.20$)。

表 7. 累積再発率に関する単変量・多変量 Cox 回帰の結果

	単変量		多変量	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
年齢 (歳)	1.01 (1.00–1.02)	0.09	1.01 (1.00–1.02)	0.18
女性 vs 男性	0.88 (0.72–1.07)	0.20		
BMI >25 kg/m ²	0.88 (0.69–1.12)	0.30		
BMI = 22 –24.9	0.75 (0.60–0.95)	0.01		
飲酒量 > 50 g/日	1.00 (0.87–1.14)	0.95		
糖尿病(食事療法)	0.70 (0.42–1.18)	0.18	0.64 (0.37–1.11)	0.11
糖尿病(内服薬)	0.99 (0.73–1.33)	0.93	0.98 (0.71–1.34)	0.89
糖尿病(インスリン)	1.32 (0.93–1.87)	0.12	1.15 (0.81–1.65)	0.43
HCV抗体陽性	1.40 (1.12–1.75)	0.004	1.36 (1.06–1.74)	0.02
HBs抗原陽性	0.71 (0.52–0.96)	0.03		
血小板 < 10×10 ⁴ /μL	1.21 (1.04–1.53)	0.02	1.08 (0.88–1.33)	0.47
Child-Pugh > 7	1.22 (1.11–1.32)	<0.001	1.21 (1.11–1.33)	<0.001

表 7. Continue

	单变量		多变量	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
腫瘍数 > 1個	1.62 (1.33–1.97)	<0.001	1.64 (1.34–2.00)	<0.001
腫瘍最大径 > 20 mm	1.34 (1.11–1.63)	0.003	1.32 (1.08–1.61)	0.006
AFP > 200 ng/mL	1.56 (1.15–2.10)	0.004		
AFP = 100 –200 ng/mL	1.20 (0.80–1.81)	0.38		
DCP > 200 mAU/ml	1.90 (1.31–2.74)	<0.001	1.49 (0.99–2.24)	0.055
DCP = 100 –200 mAU/ml	1.20 (0.80–1.81)	0.37	2.18 (1.48–3.19)	<0.001
AFP-L3分画 > 15%	1.65 (1.21–2.24)	0.001	1.61 (1.18–2.19)	0.002

図 16. 累積生存率(HbA1c を用いた)

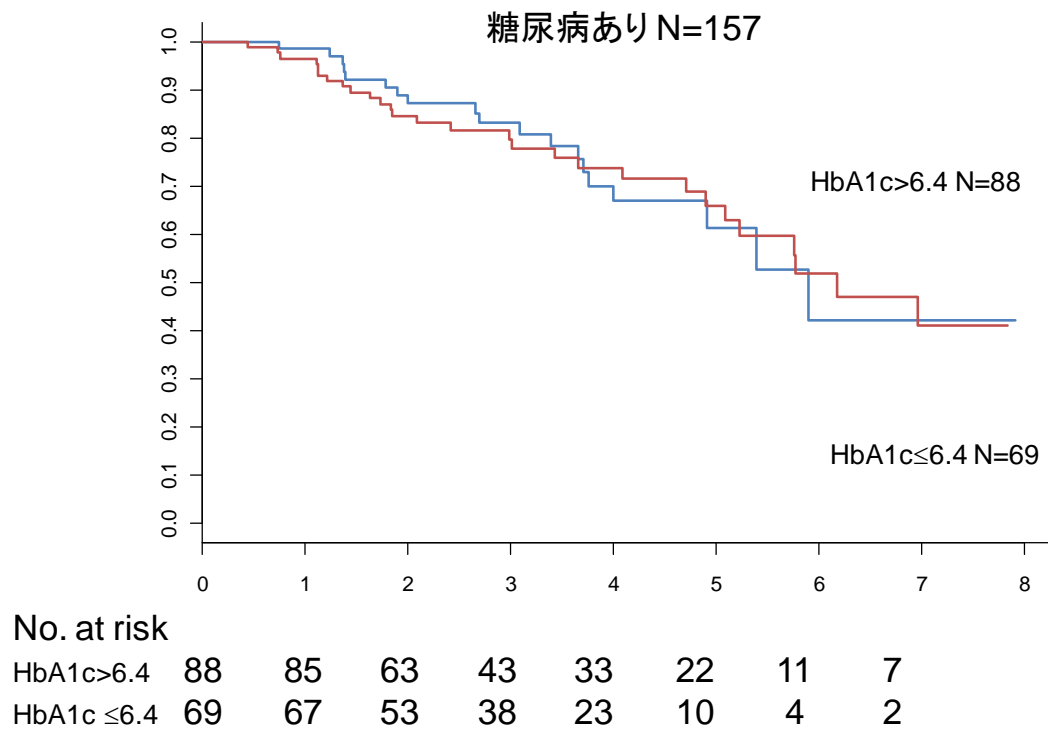


図 16 累積生存率(HbA1c を用いた)

累積生存率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.94)。

図 17. 累積再発率(HbA1c を用いた)

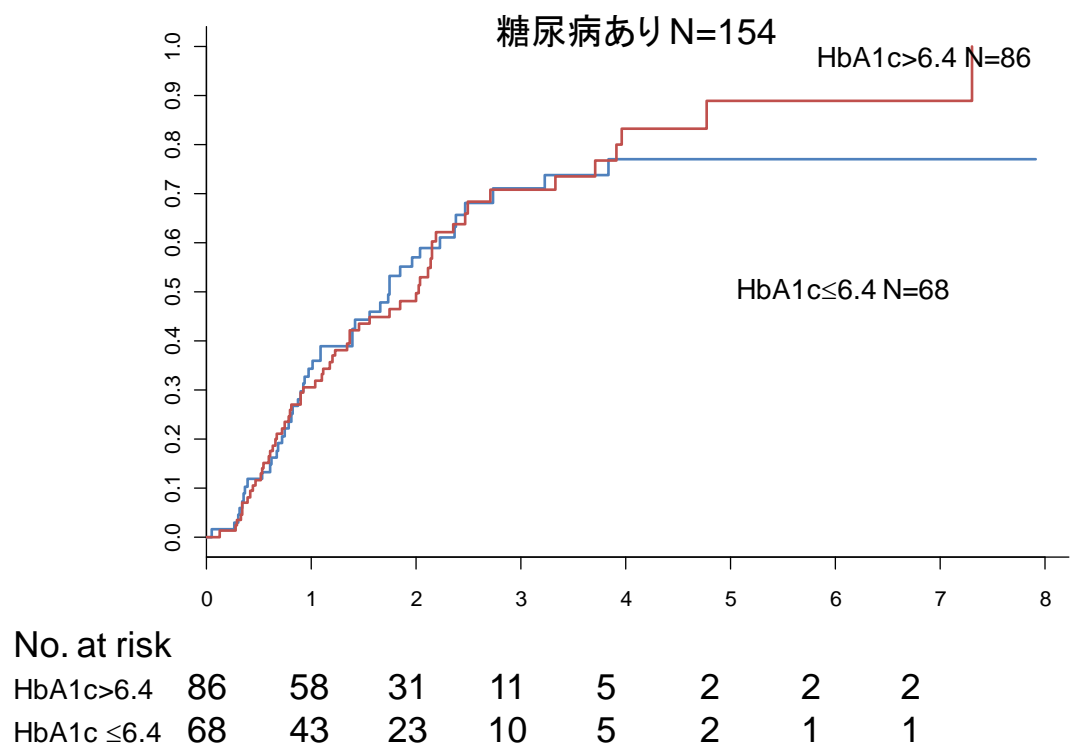


図 17. 累積再発率(HbA1c を用いた)

累積再発率に HbA1c の影響は認めなかった(log-rank テスト、P=0.86)。

表 8. 肝癌患者の死因

死因	糖尿病なし	糖尿病あり			
	n=141	n=53	食餌療法 n=13	内服 n=22	インスリン n=18
癌死—no. (%)	77 (54.6 %)	22 (41.5 %)	4 (30.8 %)	10 (45.5 %)	8 (44.4 %)
肝不全—no. (%)	24 (17.0%)	15(28.3 %)	5 (38.5 %)	4 (18.2 %)	6 (33.3 %)
消化管出血—no. (%)	1 (0.71%)	0	0	0	0
食道胃静脈瘤破裂—no. (%)	3 (2.1%)	0	0	0	0
腫瘍破裂—no. (%)	1 (0.71%)	0	0	0	0
手術関連死—no. (%)	0	0	0	0	0
その他—no. (%)	35 (24.8%)	16(30.2 %)	4 (30.8 %)	8 (36.4 %)	4 (22.2 %)

糖尿病の治療内容別に検討した。その他の死因は脳心血管イベント、感染症、
他臓器癌などであった。

全体の考察

肝発癌率について今回の解析対象となった慢性肝疾患 695 人の糖尿病有病率は 14.0 %であった。厚生労働省 2007 年国民健康栄養調査によると糖尿病が強く疑われる人(HbA1c が 6.1%以上または糖尿病治療中)は日本人成人の約 7%(890 万人)である。今回の解析は後ろ向き研究であり、必ずしも全例で 75 g OGTT 等の精査が行われているわけではなく、糖尿病なしとされた群にも軽症の糖尿病患者が含まれている可能性がある。したがって、本研究の対象としたウイルス肝炎を含む慢性肝疾患患者における糖尿病有病率は、少なくとも一般成人人口よりも高いと考えられる。全体の累積肝発癌率は、3 年で 10.2%、5 年で 19.1%であり、背景肝疾患ごとに見ると HCV-RNA 陽性者が最も高く、HBs 抗原陽性者と非 B 非 C 肝障害患者は、同程度であった。非 B 非 C 肝障害患者における 3 年、5 年発癌率は、それぞれ 6.1%、11.4%であり、既存の報告に比較し発癌率が高い。文献番号 16, 40, 41 高度医療機関である当院で非ウイルス性慢性肝障害として長期にわたり経過観察されている症例の特殊性が想定される。

また BMI については、やはり 2007 年国民健康栄養調査によると BMI 25 以上の肥満人口は 2300 万人(約 18 %)と言われているのに対し、本研究の対象患者では 23.0 %が BMI 25 以上である。したがって一般成人より高いと言える。今回の解析では血清アルブミン値や血小板数に対する補正後も糖尿病が発癌危険因子として残り、一方で肥満は発癌因子として残らなかった。飲酒量については 1 日 50 g から 80 g の間の中等度飲酒者が 8.2 %含まれていた。1 日 80 g 以上

の大量飲酒者は 6.6 %であった。平成 8 年健康づくりに関する意識調査(財団法人健康・体力づくり事業財団)によると、日本の成人全体でアルコールを 1 日 60g 以上消費する割合は、男性の 4.1 %、女性の 0.3 %と報告されている。今回の慢性肝障害症例群の解析では飲酒率が高めとなったが、1 日 50 g 以上の飲酒は発癌因子に至らなかった。アルコール性肝障害で医療機関を受診するケースのうち、大量飲酒者の他にもメタボリックシンドロームの因子を合併している患者には十分注意していく必要があるであろう。肝発癌は単一原因によるものではなく、糖尿病、肥満といった因子に加え、飲酒、加齢等が加わった複合的リスク因子を背景として発生しているためと考えられる。

糖尿病と肝臓についての海外における疫学的検討はいくつか存在する。糖尿病患者における肝臓の発生率はコントロール群と比較して、約 3 倍になるという報告もある。文献番号 11 18 42 また肥満は肝発癌の危険因子となり、BMI 35 以上の症例では発癌率が約 5 倍になるとの報告がある。文献番号 43-46 今回の解析では糖尿病と年齢や肝機能、肥満などの他の因子との関係が興味深かった。一方で糖尿病のコントロールの指標や耐糖能障害の有無が検討されておらず、血糖値や血中インスリン値等からのインスリン抵抗性評価は不十分であった。また本研究では脂肪肝の有無は検討されていない。マウスなどの動物実験の報告では脂肪肝と肝発癌に関して、脂肪肝が炎症や肝線維化を引き起こす機序としては **two-hit theory** が提唱されている。まず **1st hit** として肝への脂肪沈着があり、そこに **2nd hit** として酸化ストレスやアディポサイトカインの分泌異常、腸管由来のエンドトキシンによる炎症性サイトカインの誘導などがあり、肝が

線維化してゆくとされている。文献番号 47, 48 しかし今回糖尿病治療内容別に解析したことで症例数は少なくなったが、治療方法別の患者背景を明らかにし解析したことが新しい試みであった。

ウイルス性肝炎患者における糖尿病の肝発癌に与える影響は、HBV と HCV とで過去の報告に違いがある。文献番号 49-52 本研究では HBV と HCV を含めた慢性肝障害を対象とした。ウイルス性肝炎患者からの肝発癌が囲い込みされる一方で、非ウイルス性慢性肝障害患者からの肝発癌をハイリスクグループとして早期に拾い上げることが課題とされている。今後さらに肝発癌の包括的なスクリーニング方法の確立が求められている。たとえば慢性肝障害患者に糖尿病が合併して認められた場合には腹部エコー検査を年に 2 回以上施行するなどの対策が必要であろう。

また糖尿病と肝癌再発に関する論文や肝癌患者の予後に与える糖尿病の関与についての論文はまだ少ない。文献番号 39, 53, 54 本研究では肝細胞癌の進展に対する糖尿病の関与は認められなかった。肝細胞癌の再発形式としての肝内転移は糖尿病などの背景肝疾患の影響が少ないと考えられる。糖尿病の肝癌再発率に関する解析では、肝細胞癌の腫瘍因子として肝内転移の影響が強く出てしまい糖尿病の影響は小さくなったと考えられた。一方で肝細胞癌の再発形式としての多中心性発癌は糖尿病などの背景肝疾患の影響を受ける可能性があると考えられる。さらに症例数を増やし観察期間を延長した解析ができれば、肝細胞癌の多中心性発癌の側面から糖尿病の肝癌再発率に関する影響を検討できたのかもしれない。

生存予後に関しては死因の分類によって糖尿病の治療内容がどう影響したのかが関心がもたれた。しかし死因の多くは肝細胞癌の進行に伴う癌死が多かった。また糖尿病の治療内容は個々のケースで、ばらつきが大きく体系的な治療方法の選択ができないことも多く、糖尿病病勢の進行に生存予後解析の結果が合致しなかったのかもしれない。今回の解析では糖尿病による肝細胞癌治療方針の選択に腎機能などのバイアスが影響した可能性があるため、RFA を施行した腫瘍最大径 3 cm 以下、腫瘍数 3 個以下の症例のみでの生存予後解析を行った。肝癌患者に対する血糖管理は引き続き検討していく必要があるのだろう。

HbA1c 別の発癌率や肝癌患者の生存率と肝癌再発率解析では統計学的な有意差を認めなかった。HbA1c は、肝硬変の進行と共に赤血球寿命が短縮することに起因して、見かけ上改善する事が多い。そのため、血糖コントロール不良例を正しく検出出来ていない可能性が考えられた。今後はグリコアルブミンなど他の指標を用いて評価することが必要であると思われる。

今回の解析結果を肝癌診療に生かしつつ、今後も肝癌患者の予後改善を目指して臨床・研究・教育に取り組んでいきたい。

謝辞

本研究を進めるにあたり、ご指導を頂いた卒業論文指導教員の小池和彦教授に感謝致します。また、日常の議論を通じて多くの知識や示唆を頂いた東京大学消化器内科学研究室の皆様に感謝します。そして明るく暖かい家庭とともに築き私を支えてくれている家族や友人に感謝したい。

参考文献

1. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:S88-94.
2. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132:2557-76.
3. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118-27.
4. Siegel AB, Zhu AX. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer* 2009;115:5651-61.
5. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, Tanaka E. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. *Gastroenterology* 2004;127:S17-26.
6. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2004;127:S27-34.
7. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
8. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127:S87-96.
9. Loomba R, Yang HI, Su J, Brenner D, Ilse U, Chen CJ. Obesity and alcohol synergize to increase the risk of incident hepatocellular carcinoma in men. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:891-8, 898 e1-2.
10. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, Suehiro M, Kawanaka M, Yamada G. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1276-83.
11. Donadon V, Balbi M, Gheretti M, Grazioli S, Perciaccante A, Della Valentina G, Gardenal R, Dal Mas M, Casarin P, Zanette G, Miranda C. Antidiabetic therapy and increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009;15:2506-11.
12. Kawaguchi T, Taniguchi E, Morita Y, Shirachi M, Tateishi I, Nagata E, Sata M. Association of exogenous insulin or sulphonylurea treatment with an increased incidence of hepatoma in patients with hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2010;30:479-86.
13. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL, Beasley P, Patt YZ. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36:1206-13.
14. Yokoyama H, Hiroshi H, Ohgo H, Hibi T, Saito I. Effects of excessive ethanol consumption on the diagnosis of the metabolic syndrome using its clinical diagnostic criteria. *Intern Med* 2007;46:1345-52.
15. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, Guedj N, Degos F, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009;49:851-9.
16. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51:1820-32.
17. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8.
18. Hassan MM, Curley SA, Li D, Kaseb A, Davila M, Abdalla EK, Javle M, Moghazy

- DM, Lozano RD, Abbruzzese JL, Vauthey JN. Association of diabetes duration and diabetes treatment with the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2010;116:1938-46.
19. Donadon V, Balbi M, Mas MD, Casarin P, Zanette G. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients with chronic liver disease. *Liver Int* 2010;30:750-8.
20. Petrides AS, Vogt C, Schulze-Berge D, Matthews D, Strohmeyer G. Pathogenesis of glucose intolerance and diabetes mellitus in cirrhosis. *Hepatology* 1994;19:616-27.
21. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, Matsumoto K, Saeki A, Yanagi K, Abiru S, Nakagawa Y, Shigeno M, Miyazoe S, Ichikawa T, Ishikawa H, Nakao K, Eguchi K. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Cancer* 2003;97:3036-43.
22. Altomare DA, Testa JR. Perturbations of the AKT signaling pathway in human cancer. *Oncogene* 2005;24:7455-64.
23. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22 Suppl 2:3-10.
24. Eferl R, Ricci R, Kenner L, Zenz R, David JP, Rath M, Wagner EF. Liver tumor development. c-Jun antagonizes the proapoptotic activity of p53. *Cell* 2003;112:181-92.
25. Becker C, Fantini MC, Schramm C, Lehr HA, Wirtz S, Nikolaev A, Burg J, Strand S, Kiesslich R, Huber S, Ito H, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Galle PR, Blessing M, Rose-John S, Neurath MF. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 trans-signaling. *Immunity* 2004;21:491-501.
26. Maeda S, Kamata H, Luo JL, Leffert H, Karin M. IKKbeta couples hepatocyte death to cytokine-driven compensatory proliferation that promotes chemical hepatocarcinogenesis. *Cell* 2005;121:977-90.
27. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash S, Jonsson JR, Powell EE. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51:89-94.
28. Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-9.
29. Tazawa J, Maeda M, Nakagawa M, Ohbayashi H, Kusano F, Yamane M, Sakai Y, Suzuki K. Diabetes mellitus may be associated with hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2002;47:710-5.
30. Veldt BJ, Chen W, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, de Knegt RJ, Zeuzem S, Manns MP, Hansen BE, Schalm SW, Janssen HL. Increased risk of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C cirrhosis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2008;47:1856-62.
31. Jee SH, Yun JE, Park EJ, Cho ER, Park IS, Sull JW, Ohrr H, Samet JM. Body mass index and cancer risk in Korean men and women. *Int J Cancer* 2008;123:1892-6.
32. Wang CS, Yao WJ, Chang TT, Wang ST, Chou P. The impact of type 2 diabetes on the development of hepatocellular carcinoma in different viral hepatitis statuses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2054-60.
33. Takahashi H, Mizuta T, Eguchi Y, Kawaguchi Y, Kuwashiro T, Oeda S, Isoda H, Oza N, Iwane S, Izumi K, Anzai K, Ozaki I, Fujimoto K. Post-challenge hyperglycemia is a significant risk factor for the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2011;46:790-8.
34. Konishi I, Hiasa Y, Shigematsu S, Hirooka M, Furukawa S, Abe M, Matsuura B, Michitaka K, Horiike N, Onji M. Diabetes pattern on the 75 g oral glucose tolerance test is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus. *Liver Int* 2009;29:1194-201.
35. Tung HD, Wang JH, Tseng PL, Hung CH, Kee KM, Chen CH, Chang KC, Lee CM,

- Changchien CS, Chen YD, Lu SN. Neither diabetes mellitus nor overweight is a risk factor for hepatocellular carcinoma in a dual HBV and HCV endemic area: community cross-sectional and case-control studies. *Am J Gastroenterol* 2010;105:624-31.
36. Yu MW, Shih WL, Lin CL, Liu CJ, Jian JW, Tsai KS, Chen CJ. Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol* 2008;26:5576-82.
 37. Severi T, van Malenstein H, Verslype C, van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin* 2010;31:1409-20.
 38. Cavazza A, Caballeria L, Floreani A, Farinati F, Bruguera M, Caroli D, Pares A. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology* 2009;50:1162-8.
 39. Utsunomiya T, Okamoto M, Kameyama T, Matsuyama A, Yamamoto M, Fujiwara M, Mori M, Aimitsu S, Ishida T. Impact of obesity on the surgical outcome following repeat hepatic resection in Japanese patients with recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008;14:1553-8.
 40. Ascha MS, Hanounieh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972-8.
 41. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, Taniai M, Torii N, Tokushige K, Shiratori K. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:89-95.
 42. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, Dal Maso L, Crispo A, La Vecchia C, Serraino D, Franceschi S, Talamini R. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009;20:353-7.
 43. Chen CL, Yang HI, Yang WS, Liu CJ, Chen PJ, You SL, Wang LY, Sun CA, Lu SN, Chen DS, Chen CJ. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
 44. Saito K, Inoue S, Saito T, Kiso S, Ito N, Tamura S, Watanabe H, Takeda H, Misawa H, Togashi H, Matsuzawa Y, Kawata S. Augmentation effect of postprandial hyperinsulinaemia on growth of human hepatocellular carcinoma. *Gut* 2002;51:100-4.
 45. Tsugane S, Inoue M. Insulin resistance and cancer: epidemiological evidence. *Cancer Sci*;101:1073-9.
 46. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:369-80.
 47. Cacciatore L, Cozzolino G, Giardina MG, De Marco F, Sacca L, Esposito P, Francica G, Lonardo A, Matarazzo M, Varriale A. Abnormalities of glucose metabolism induced by liver cirrhosis and glycosylated hemoglobin levels in chronic liver disease. *Diabetes Res* 1988;7:185-8.
 48. Bando Y, Kanehara H, Toya D, Tanaka N, Kasayama S, Koga M. Association of serum glycated albumin to haemoglobin A1C ratio with hepatic function tests in patients with chronic liver disease. *Ann Clin Biochem* 2009;46:368-72.
 49. Sinn DH, Paik SW, Kang P, Kil JS, Park SU, Lee SY, Song SM, Gwak GY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Yoo BC. Disease progression and the risk factor analysis for chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008;28:1363-9.
 50. Di Costanzo GG, De Luca M, Tritto G, Lampasi F, Addario L, Lanza AG, Tartaglione MT, Picciotto FP, Ascione A. Effect of alcohol, cigarette smoking, and diabetes on occurrence of hepatocellular carcinoma in patients with transfusion-acquired hepatitis C virus infection who develop cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*

- 2008;20:674-9.
51. Lu SN, Su WW, Yang SS, Chang TT, Cheng KS, Wu JC, Lin HH, Wu SS, Lee CM, Changchien CS, Chen CJ, Sheu JC, Chen DS, Chen CH. Secular trends and geographic variations of hepatitis B virus and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Int J Cancer* 2006;119:1946-52.
 52. De Mitri MS, Bernardi M. Predicting the development of hepatocellular cancer in hepatitis B carriers. *Gut* 2008;57:12-5.
 53. Takuma Y, Nouse K, Makino Y, Saito S, Takayama H, Takahara M, Takahashi H, Murakami I, Takeuchi H. Hepatic steatosis correlates with the postoperative recurrence of hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007;27:620-6.
 54. Komura T, Mizukoshi E, Kita Y, Sakurai M, Takata Y, Arai K, Yamashita T, Ohta T, Shimizu K, Nakamoto Y, Honda M, Takamura T, Kaneko S. Impact of diabetes on recurrence of hepatocellular carcinoma after surgical treatment in patients with viral hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1939-46.