

当院における発症時に肝障害を認めなかった 糖尿病合併肝細胞癌患者の検討

小川 憲吾¹⁾ 松下 知路¹⁾ 杉江 岳彦¹⁾ 高橋 裕司¹⁾
 伊藤 陽一郎¹⁾ 名倉 一夫¹⁾ 林 昌俊²⁾ 栃井 航也²⁾
 小久保 健太郎²⁾ 丹羽 真佐夫²⁾ 高橋 啓²⁾ 後藤 裕夫³⁾

要旨:我々は以前に当院の糖尿病 (DM) 患者に発症した肝細胞癌 (HCC) について報告し、その中で発症時に肝障害 (AST or ALT>30) を認めない症例が散見された。DM患者において肝臓スクリーニング対象を絞り込む上で、これらの症例について検討を行った。当院で過去5年間に新規発症したDM合併HCC患者16名のうち、発症時に肝障害を認めなかったものは5名で、そのうち発症前1年以上の経過が把握できた4名について検討を行った。年齢74.6歳 (65-85)、全例が男性の2型糖尿病例。HBV/HCV感染例はなく、2例に飲酒歴あり。HCCはDM発症から62.3カ月 (15-141) で発症、HbA1c (NGSP) は全例6.5未満であった。Child-Pugh: A/B/C; 3/1/0と肝予備能も比較的保たれ、HCCのStage 1/2/3/4; 0/4/0/0と全例ともサイズの比較的大きな単発病変であった。4例中2例で発症前に慢性肝障害の既往を認め、ピーク値はAST/ALT; 74 (23-197) /54 (27-123) とAST優位で比較的低値であった。全例に画像上での脂肪肝の指摘があった。肥満やDMが肝発癌の危険因子であることが証明されており、これらを基盤として発症する非アルコール性脂肪肝炎では、ウイルス性肝炎からのHCC症例に比較して、AST/ALTが比較的低値の症例が多く注意を要するとされている。今回の検討でもDM合併HCC症例のうち発症時に肝障害を認めないものが31.3%存在したが、いずれもDM加療の経過中に慢性肝障害または脂肪肝の指摘を受けており、そうした症例を中心に肝発癌を想定した定期的スクリーニングが必要であると思われた。

【はじめに】

日本人を対象とした複数のコホート研究から、糖尿病 (DM) では発癌リスクが1.2~1.3倍程度高まり、とくに肝臓癌・膵癌・子宮体癌のリスク増加が著明であることが示されている¹⁾²⁾。我々は第40回日本肝臓学会西部会において、当院のDM患者に発症した肝細胞癌 (HCC) 患者について報告し、その中で2008年1月より2012年12月までの5年間に当院に入院した新規発症のHCC患者70名のうち、HCC発見時に食事運

動療法を含むDMの加療を行っていた18名について検討を行ったところ、発症時に肝障害を認めない症例が散見された。ここでの肝障害とは、ASTまたはALTのいずれかが30を超えた状態と定義した。そこで今回我々は、DM患者において肝発癌に対するスクリーニングを行うべき対象を絞り込む上で、これらの症例について検討を行った。

【対象と方法】

2010年1月より2014年12月までの5年間に、新規発症し当院に入院したDM合併HCC患者16名うち、発症時に肝障害を認めなかったものは5名で、そのうち発症前1年以上の経過が把握できた4名を対象とした。

1) 岐阜赤十字病院 消化器内科
 2) 岐阜赤十字病院 外科
 3) 岐阜赤十字病院 放射線科

糖尿病合併肝細胞癌症例

	DM発症年齢	HCC発症年齢	性別	DM型	成因	DM治療内容	転帰	生存期間(月)
1	63.8	78.4	F	2	HCV	インスリン	死亡	38
2	72.8	85.3	F	2	HCV	食事運動療法のみ	死亡	8
3	61.9	70.3	M	2	HBV	食事運動療法のみ	死亡	4
4	71.4	81.1	M	2		速効型インスリン分泌促進剤	死亡	2
5	58.5	75.8	M	2		SU剤+ α -GI	死亡	19
6	60.6	64.4	F	2	HCV	インスリン	死亡	26
7	63.5	65.9	M	2	飲酒	インスリン	死亡	6
8	64.7	64.8	M	2	飲酒	インスリン	死亡	26
9	83.9	85.2	M	2		食事運動療法のみ	転院	10
10	65.5	77.3	M	2		α -GI		31
11	72.4	83.9	M	2	HCV	SU剤+ α -GI	死亡	22
12	69.2	71.4	M	2	HCV	インスリン	死亡	24
13	74.9	74.8	M	2	HCV	食事運動療法のみ		20
14	64.5	69.8	M	2		SU剤+ α -GI+DPP4阻害剤		27
15	43.2	66.3	M	2	飲酒	α -GI+チアゾリン誘導体+DPP4阻害剤	死亡	13
16	66.9	66.9	M	2	飲酒	食事運動療法のみ		14

* 赤枠:発症時に肝障害を認めなかった症例

Table 1

発症時の肝障害(一)症例

	DM発症年齢	HCC発症年齢	性別	DM型	成因	診断契機	HCC治療内容	転帰	生存期間(月)
症例 1	63.5	65.9	M	2	飲酒	他疾患フォローアップ	分子標的薬	死亡	6
症例 2	83.9	85.2	M	2		他疾患フォローアップ	TACE	転院	10
症例 3	65.5	77.3	M	2		他疾患フォローアップ	肝切除		31
症例 4	64.5	69.8	M	2		定期フォローアップ	TACE+肝切除		27
症例 5	66.9	66.9	M	2	飲酒	他疾患フォローアップ	肝切除		14

Table 2

HBs抗原・Hbc抗体・HCV抗体測定によるB型およびC型肝炎ウイルス感染の有無, アルコール20g/日を超える飲酒歴の有無, DMの病型, DM発症または治療開始からHCC発症までの期間, HCC発症時のHbA1c (NGSP) 値・血小板数・Child-Pugh score・AFPおよびPIVKA-II

値・HCCの進行病期, HCC発症前のASTおよびALTの推移・慢性肝障害の有無・画像上での脂肪肝の指摘の有無について検討を行った. ここでの慢性肝障害とは, 肝障害が6か月以上続く状態と定義した.

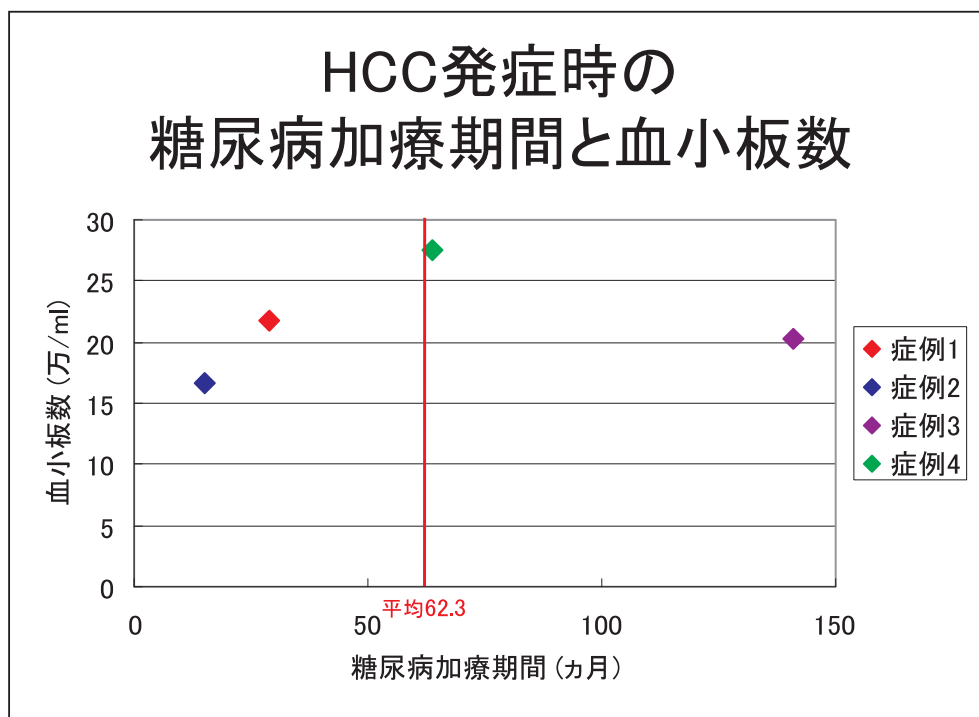


Fig 1

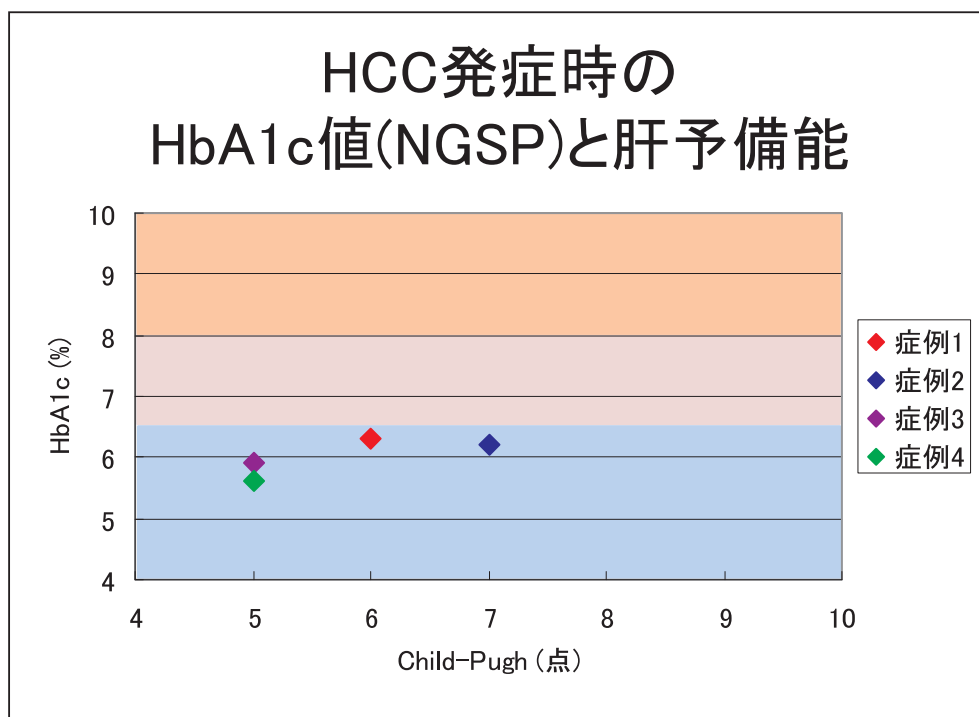


Fig 2

【結 果】

DM合併HCC症例：5年間に新規発症したDM合併HCC患者は16名であった (Table 1)。年齢は73.9±7.4歳 (64~85歳)，男性13名・女性3名で男性が多く，DMは全例が2型であっ

た。HCV抗体陽性例が6名，HBs抗原陰性であるがHBc抗体陽性の例が1名，多量飲酒歴を4名に認めた。DMの治療内容に一定の傾向は認めなかった。このうち，発症時に肝障害を認めなかった症例を5名 (31.3%) 認め (Table 2)，発症前の経過が1年以上把握できた4名につい

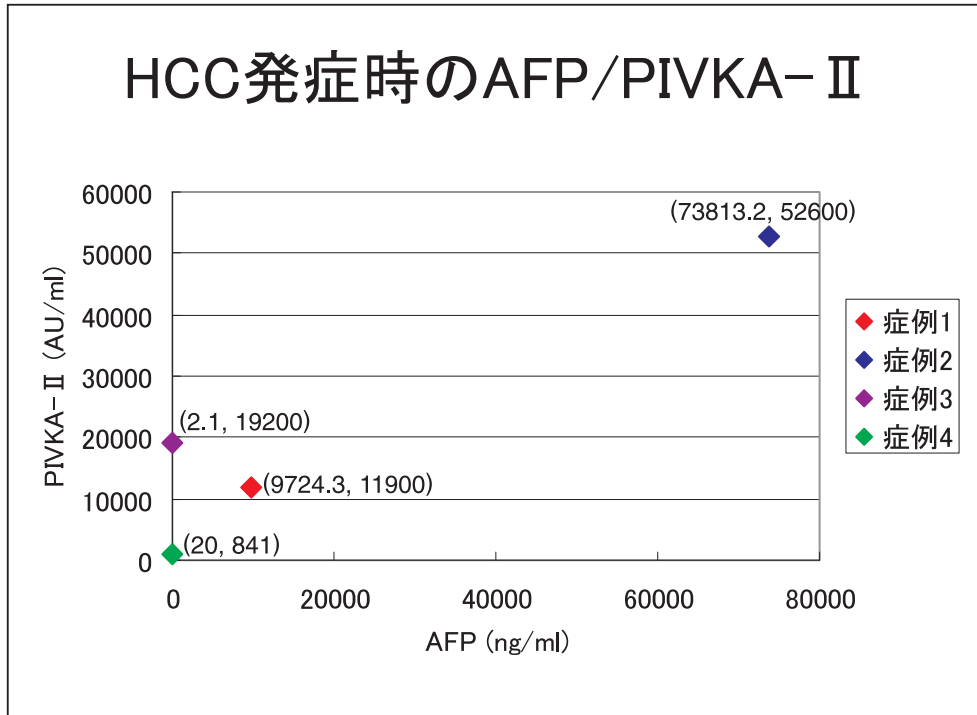


Fig 3

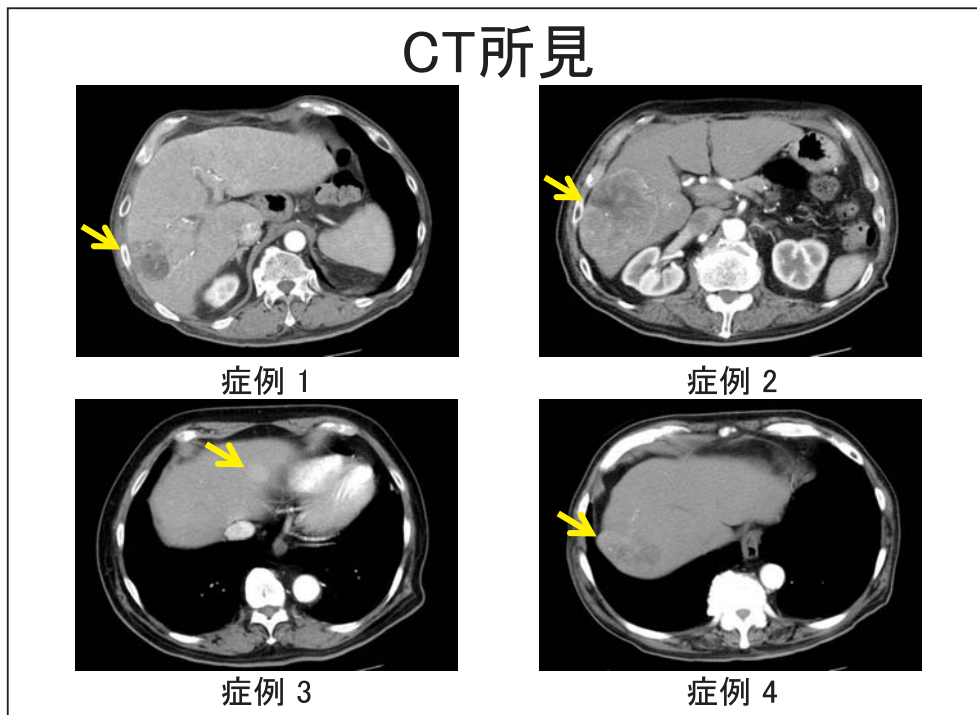


Fig 4

て、さらに検討を行った。年齢は 74.6 ± 8.5 歳 (65~85歳)、全例が男性の2型糖尿病例であった。HCV・HBV感染例はなく、多量飲酒歴を1名に認めた。

DM加療期間と血小板数 (Fig 1) : DM発症からHCC発症までの期間は、 62.3 ± 56.4 カ月 (15

~141カ月) であった。血小板数は 21.5 ± 4.5 万/ml (16.6~27.5万/ml) で、全例とも15万以上であった。

HbA1c (NGSP) 値と肝予備能 (Fig 2) : HbA1c値は $6.0 \pm 0.3\%$ (5.6~6.3%) で、全例が6.5%未満であった。Child-Pugh scoreは5~6

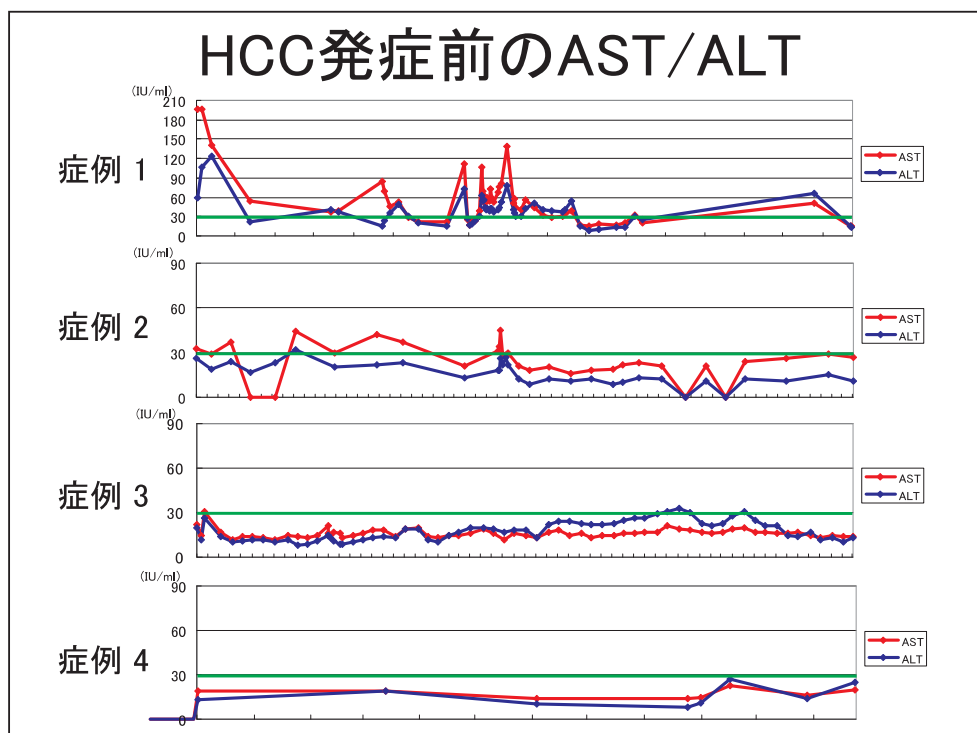


Fig 5

点のGrade Aが3名，7点のGrade Bが1名と，肝予備能は比較的保たれていた。

AFPおよびPIVKA-II値 (Fig 3) : HCC発症時のAFP値は 20889.9 ± 35578.1 ng/ml (2.1~73813.2 ng/ml)，PIVKA-II値は 21135 ± 22293 AU/ml (841~52600 ng/ml)で，一定の傾向を認めなかったが，2例でPIVKA-IIに比べAFPが低値の傾向がみられた。

画像所見およびHCC進行病期 : HCCの進行病期は全例がStage 2で，その最大径は 55 ± 26 mm (27~90 mm)とサイズの比較的大きな単発病変であった (Fig 4)。また全例で発症前に画像上での脂肪肝が指摘された。

HCC発症前のASTおよびALTの推移 (Fig 5) : 4例中2例で発症前に慢性肝障害の既往を認めた。ASTおよびALTのピーク値はASTが 74 ± 83 IU/ml (23~197 IU/ml)，ALTが 54 ± 46 IU/ml (27~123 IU/ml)とAST優位で比較的低値であった。

【考 按】

2型DM患者において発癌リスクが高まることが注目されており，そのメカニズムについて

はさまざまな因子が複雑に関与していると考えられる。インスリン抵抗性による高インスリン血症はinsulin-like growth factor-1 (IGF-1)受容体を活性化することで癌細胞の増殖やアポトーシスの抑制などをもたらし，高血糖状態は酸化ストレスの増加によりDNA損傷の原因となる¹⁾²⁾。糖尿病治療薬と発癌についてもさまざまな報告があるが，発癌リスクに応じてDM治療薬を選択するべきではないとされており，今回の検討でもDM治療内容に一定の傾向は認めていない。

DMは肝発癌の危険因子であることが証明されており，インスリン感受性の低下は肥満や脂肪肝の契機となり，肝線維化を促進させる可能性も示唆されている¹⁾。肥満人口の急増により，肥満やDMを基盤として発症する非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease : NAFLD) や非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis : NASH) からの肝発癌がさらに問題になると推測される。NASH/NAFLDからの肝発癌危険因子としては①高齢 (60歳以上。肝線維化進行例や複数の生活習慣病合併例では50歳以上)，②男性，③

肝線維化進行例 (F3 または F4), ④肥満・糖尿病など複数の生活習慣病を合併, ⑤飲酒などがあげられる³⁾⁴⁾. NASH/NAFLDを基盤としたHCCの特徴は, 肥満・糖尿病・高血圧を高率に合併し, AFP高値例がPIVKA-II陽性例より少ない, 単結節型が比較的多い, AST/ALTが低値で γ -GTPが高値の傾向などである³⁾⁴⁾. 今回の検討でも, 全例がサイズは比較的大きいものの単発病変であり, 4例中2例でPIVKA-IIに比べAFPが低値の傾向がみられ, 前述の特徴に合致していた.

NASH/NAFLDではウイルス性肝炎を基盤としたHCC症例に比較して, トランスアミナーゼ低値の症例が多く注意を要するとされており⁵⁾, 今回の検討でも全DM合併HCC症例のうち, 発症時に肝障害を認めないものが31.3% (16症例中5症例)存在した. その理由としては, 進行した肝硬変に発癌するため, 発癌時にはすでに活動性が低下したburned-out NASHに近い状態であることも考えられるが今後の検討が必要である⁵⁾. 肝線維化進行例からの発癌が多いものの, 背景肝の線維化軽度例からの発癌も認められ, 特に男性で比較的高頻度と言われている³⁾⁴⁾. 今回の検討でも, 全例が男性で肝予備能が比較的保たれた症例であったことは特筆すべき点である. NASH/NAFLDを基盤としたHCCは, 診断時の肝障害が軽微で根治治療後の予後が良好のため, 予後改善には定期的画像検査による早期発見が重要との報告もある⁴⁾.

DM患者における肝発癌スクリーニング対象の絞り込みは, 今後の重要な課題と考えられる. 今回検討を行った発症時に肝障害を認めなかったDM合併HCC患者は, いずれもDM加療の経過中に慢性肝障害または脂肪肝の指摘があった. DM患者において, そうした症例を中心にNASH/NAFLDからの肝発癌を想定して, 前述の危険因子を複数もつ症例や, 60~50歳以上の高齢者で特に男性例では高度線維化例はもちろん軽度線維化例に対しても, 重点的な肝癌の定期的画像スクリーニング検査が必要である.

【おわりに】

過去5年間に新規発症した, 当院における発症時に肝障害を認めなかったDM合併HCC患者について検討を行った. 肥満やDMは肝発癌の危険因子であり, DM加療の経過中に慢性肝障害または脂肪肝の指摘があった症例を中心に, 肝発癌を想定した定期的スクリーニングが必要である.

文 献

- 1) 津金昌一郎: 糖尿病と癌: 疫学研究からのエビデンス. 肝胆臓 65(5): 789-796, 2012
- 2) 能登 洋: わが国における非B非C型肝炎の実態 (4) 糖尿病と癌. 臨床消化器内科 27(5): 559-567, 2012
- 3) 安居幸一郎, 岡上 武: わが国における非B非C型肝炎の実態 (3) 非アルコール性脂肪肝における肝癌発生. 臨床消化器内科 27(5): 553-558, 2012
- 4) 谷合麻紀子, 橋本悦子: NAFLD/NASHにおける肝細胞癌発生の実態. 臨床消化器内科 28(4): 467-474, 2012
- 5) 財団法人日本消化器病学会: 肥満と消化器疾患, 134-148, 金原出版, 東京, 2010