

4 NASH と発癌

杉谷 想一

立川総合病院消化器センター

The Relationship between Hepatocarcinogenesis and NASH

Soichi SUGITANI

Division of Gastroenterology and Hepatology

Tachikawa General Hospital

要 旨

脂肪肝は、古くからアルコールや過栄養に関連した良性の代謝疾患と考えられてきた。しかし、1980年にNASHの概念が提唱されて以来、進行性の慢性肝疾患としての重要性が認識され、欧米では慢性肝疾患の最大の原因となっている。日本でもようやくメタボリック症候群の一つとしてその重要性が広く知られるようになった。さらに最近では死亡因子としての重要性、全身の合併症や発癌、肝硬変、肝不全のリスクなどが次第に明らかにされてきている。その一方で、有効な臨床マーカーがなく、確定診断を肝生検に頼らなければならない点や進行すると脂肪沈着が消失し、いわゆる「Burn out NASH」になり、組織による原因診断が困難になる点がNASHの研究をさらに難しくしている。そのため現状では、NASHと肝細胞癌（HCC）の発癌については、症例報告や後ろ向き研究がほとんどで、長期の前向き検討や大規模試験はほとんどなく、NASHと発癌についてはまだまだ不明な点が多い。

当院におけるHCCを解析すると非ウイルス性が30%を占めた。組織学的にNASHと確定診断できたものは、3例（10%）にすぎず、残りはアルコールと原因不明であった。次に、県内の多施設での非ウイルス性HCCを検討すると、2/3が原因不明で、NASHとNAFLDと診断できたものは、全体の5%、組織学的に検討が出来た症例の16%だった。県内多施設のNASHおよび、非ウイルス性肝硬変からのHCCを検討すると、いずれも、ウイルス性肝硬変と比較してBMIと血小板値、糖尿病頻度が有意に高く、きわめて近い特徴を示した。すなわち、原因不明の肝硬変からのHCCにNASHが多数例含まれていると推察された。NASHがHCCのリスクを増加させることは明らかであり、今後は大規模試験や前向き検討によりいっそう明らかになるものと考え、現状では、NAFLDを放置することなく定期的な画像検査を続ける必要があると考える。

キーワード：非アルコール性脂肪肝炎（NASH）、非アルコール性脂肪疾患（NAFLD）、肝細胞癌（HCC）、Burn out NASH, cryptogenic cirrhosis

Abstract

For many years, fatty liver not related to alcohol or hypernutrition has been considered to be benign. However, since the introduction of the concept of NASH in 1980, the importance of progressive chronic liver disease has been recognized. NASH has become one of the most common

causes of chronic liver disease in the West and the United States, and it is now widely acknowledged to be associated with metabolic syndrome in Japan.

It is known that NASH increases the risk of mortality associated with systemic complications, cancer and hepatic failure. Recently, the possibility for the progression of NASH to liver cirrhosis or HCC has become well-recognized. However, it has also been suggested that many cases of HCC resulting from NASH are attributed to cryptogenic cirrhosis. There are no effective clinical markers for NASH and a confirmed diagnosis depends on a liver biopsy. Additionally, fat deposition will disappear if NASH continues, resulting in so-called "burn-out NASH," which makes diagnosing and researching NASH more difficult. Continued screening for HCC in patients with NASH is therefore required.

Key words: NASH (nonalcoholic steatohepatitis), NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease), Hepatocellular carcinoma (HCC), Burn out NASH, cryptogenic cirrhosis

はじめに

1980年に、LudwigがNASHの概念を提唱して以来¹⁾、進行性の慢性肝疾患としての重要性がくり返し強調されてきた。わが国においては、欧米に先駆けて、日本肝臓学会が発足する以前の1950年代後半からすでに、奥平や三宅などの病理医を中心に、脂肪肝から肝硬変への進展を問題にしてきた。さらにNASHの概念の確立とほぼ時期を同じにして、肥満や過栄養による脂肪肝を慢性肝疾患とするか議論されていた。しかし、当時はアルコールによる脂肪肝と肝硬変が問題であり、B型、C型肝炎ウイルスが発見されてから脂肪肝に対する関心は薄れ、ほとんどの研究がウイルスにシフトしてしまい研究は進まなかった。さらに、欧米から報告されるNASHの大部分がBMI30以上、あるいはそれ以上の高度肥満の報告が多く、日本人の肥満の実情とは異なっていた点から、臨床医にとって、NASHは日本人には少ない特殊な疾患という印象を与え普及や研究は進まなかった。そのような背景の中、疾患の重要性はますます増し、NASHにとどまらず、すべての脂肪肝をNAFLDとまとめて研究解析されるケースが多くなっている。しかし、欧米でもNASHと発癌の関係については十分に研究がされているとは言い難く、詳細についてはいまだに不明な部分が多い。その理由としてNASHの診断の特殊性やBurn out NASHなど問題も多い。そこで「NASHと発癌」について、

現状と今後の課題について述べてみたい。

NASHと発癌に関する研究の変遷

わが国において、NASHに対する啓蒙がなかなか進まない一方、早くから発癌に注目した報告が相次いでされた。2002年に、金沢大学のZenらが、NASHからHCCがみられた事を報告し²⁾、久留米大学の田代らはNASHの剖検例に、多中心性発癌したHCCの2結節を組織学的に検討した³⁾。欧米からも、時期を同じくして、非飲酒者で非ウイルス性のHCCの背景に肥満と中性脂肪高値と糖尿病が高頻度に見られることから、NASHからの発癌の可能性を示唆するとする報告や、Michigan大のMarreroらは、原因不明の肝硬変、いわゆる「cryptogenic cirrhosis」では、原因の半分がNAFLDだったことを報告した⁴⁾。しかし、これらが後ろ向き研究であり、この当時のメタ解析では、NAFLDは組織学的には進展しないという結果が報告の半分を占めており、NASHの自然史について疑問視する論文もあり、欧米では、NASHの進展を証明する前向き研究の重要性と積極的な肝生検の必要性を述べるにとどまり⁵⁾、発癌について十分なコンセンサスはなかった。

しかし、2003年になって、相次いで肥満とその予後に関する大規模研究の結果が発表された。NEJMには全米50州の77000人の前向き研究で、少なくとも、前立腺癌とメラノーマ以外のほとん

どで、肥満がいろんな癌死のリスクになることが報告された。また、BMI 25 を境界にして高値群は低値群に対し癌死のリスクが高くなるが、肝臓癌においては4.5倍ととっても顕著だった⁶⁾。同様の結果は糖尿病でも報告された。Serag は、糖尿病群は非糖尿病群に比して、肝細胞癌のリスクが2.16倍で、さらに脂肪肝リスクも1.88倍と高いことからNASHやNAFLDが発癌因子になっている可能性を考察した⁷⁾。

NASH, NAFLDからの発癌に関する前向き研究としては、2005年のMinnesota州Olmstedでの住民検診から、420例のNAFLDを登録して、平均7.6年間追跡したAdamsらの研究がある⁸⁾。348例は画像診断、70例に肝生検にてNAFLDと診断し、2例は、診断時に脂肪性肝硬変であった。この420例から24例が肝硬変に進展し、HCCが2例に見られ、53例が死亡しており、NAFLDの死亡はMinnesota州全体の期待値に比して1.34倍のリスクを示した。また、Sanyalらは、152例のNASHの肝硬変を10年間追跡した。エントリー時に3例、経過中10例のHCC発癌を報告した⁹⁾。わが国では東京女子医大の橋本らが、肝生検で確定診断したNASH247例の15例にHCCを認め、そのうちの5例は2年8ヶ月の経過観察中における新規の発癌であり、NASHの肝硬変からの発癌リスクは、5年で20%程度と試算している¹⁰⁾。

最近になり、NASHからのHCC発癌に関し、HCV感染との比較による前向き検討が報告された。Aschaらは、NASH肝硬変195例とC型肝炎肝硬変315例を比較し、年率発癌がそれぞれ、2.6%と4%と報告した¹¹⁾。しかし、NASHの診断はメタボリックシンドロームの基準に当てはまるCryptogenic cirrhosisとしており確定診断にはやや問題がある。Oxford大学とMayo Clinicを中心とした多国施設の研究では、F₃以上のNASH症例247例とC型肝炎264例を前向きに検討し、それぞれ6例と18例にHCCの発癌を認め、NASHはHCVに比して発癌リスクは低いとしている。また、発癌以外に静脈瘤や腹水など肝臓関連イベントはHCVで有意に高いが、予後は差がないことを証明している¹²⁾。現状では、NASHの発癌は、C型

肝炎に比較して低リスクと思われるが、NASHがHCCの発癌を引き起こすことは明らかだが、その頻度や機序は今後の検討課題である。

新潟県内多施設および自験例の解析

当院でも、NASH, NAFLDにおいてHCCを経験しており、非飲酒者の非ウイルス性HCCの頻度は年々増加している。しかし、臨床において経験するNASHのHCCは決して多いわけではない。原因としては、NASHが進行して肝硬変となった際に、脂肪沈着がなくなりいわゆる、“Burn out NASH”の像を組織学的に呈するため、確定診断が困難となることが理由に挙げられる。

2007年に、当院における、非B非CのHCCの原因を解析した。1996年から2006年までの10年間で、92例中27例にみられほぼ30%を占めた。そのうち、NASHと診断できたものは、3例、非ウイルス性HCCの10%にすぎず、その他は約30%がアルコール、30%が原因不明であった。また、県内多施設の非ウイルス性肝疾患のHCCを検討したところ、2/3が原因不明で、NASHとNAFLDと診断できたものは、全体の5%、組織学的検討が出来た症例においても、16%に過ぎなかった。しかし、88%が肝硬変を含む慢性肝疾患で、半分に飲酒歴がなく、いわゆる正常肝からのHCCはほとんどないことを考えると、非ウイルス性肝硬変からの発癌のかなりがcryptogenic cirrhosisからであり、その中にBurn out NASHが相当数含まれていると推察される。

次に、2009年に、県内他施設で調査したNASHのHCC10例について示す。腫瘍径が大きく、進行した状態で発見され全例に糖尿病を認めた。ウイルス性肝硬変と比較すると、BMIと血小板値、糖尿病頻度が有意に高く、年齢もやや高い。これは、前述の非B非CHCCのデータと同じ結果だった。これらを踏まえて、当科では、2007年以降、NASH, NAFLD患者については、可能な限り画像検査を定期的に施行しているが、追跡症例からのHCCの発癌はみられておらず、肝細胞癌が見つかったからNASHと確定診断できた症例は、手術

例で1例, 内科的治療例で1例しかない。しかし, 非B非CのHCCは確実に増えており, 臨床的にNASHの疑診例やBurn out NASHと思われる肝硬変例は多数ある。確定診断のための肝生検が施行しされていないこともさることながら, HCCが進行して見つかるため手術適応となる症例が少ないことと, cryptogenic cirrhosisを組織学的にNASHが原因と証明することが困難であることが理由と思われる。

考 察

NASHのみならず, NAFLDはさまざまな発癌のリスク因子である。また, 最近では必ずしも基礎疾患や肥満を伴わない症例においても, インスリン抵抗性や予後の観点から, NAFLDは独立した危険因子であるとする研究も見受けられる。

NASHとHCC発癌リスクについては, 未だ十分に解明されておらず, 今後の課題であるが, 将来的にNASHにおける, HCCの早期診断や発癌抑制のためには, 肝生検に頼らないNASHの簡便な診断方法の開発と確実な治療法の確立が不可欠であろう。現状では, NAFLDであっても放置することなく, 基礎疾患の治療と画像followが必要であると考ええる。

文 献

- 1) Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB and Oh BJ: Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 55: 434 - 438, 1980.
- 2) Zen Y, Katayanagi K, Tsuneyama K, Harada K, Araki I and Nakanuma Y: Hepatocellular carcinoma arising in non-alcoholic steatohepatitis. *Pathol Int.* 51: 127 - 131, 2001.
- 3) 田口 順, 石井邦英, 梶原雅彦, 井上欣哉, 古賀裕之, 實藤俊昭, 安倍弘彦, 中島 収, 神代正道, 佐田通夫: NASH (非アルコール性脂肪性肝炎)による肝硬変に多中心性発生したと考えられる肝細胞癌の1剖検例. *肝臓* 44: 559 - 564, 2003.
- 4) Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM and Lok AS: NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology.* 36: 1349 - 1354, 2002.
- 5) Younossi ZM, Diehl AM and Ong JP: Nonalcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology.* 35: 746 - 752, 2002.
- 6) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K and Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 348: 1625 - 1638, 2003.
- 7) El-Serag HB, Tran T and Everhart JE: Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 126: 460 - 468, 2004.
- 8) Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A and Angulo P: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 129: 113 - 121, 2005.
- 9) Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Shiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ and Mills AS: Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 43: 682 - 689, 2006.
- 10) Hashimoto E, Yatsuji S, Kaneda H, Yoshioka Y, Taniai M, Tokushige K and Shiratori K: The characteristics and natural history of Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Res.* 33: 72 - 76, 2005.
- 11) Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF and Zein NN: The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 51: 1972 - 1978, 2010.
- 12) Bhalra N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA, Charatcharoenwithaya P, Topping JH, Bugianesi E, Day CP and George J: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology.* 54: 1208 - 1216, 2011.