<短 報>

NAFLD において血小板数 (PLT) と AST/ALT 比 (AAR) の組み合わせ (PAAR index) により線維化進展例を除外できる

角田 圭雄^{1)*} 大野 智之¹⁾ 酒井 恭子¹⁾ 金政 和之¹⁾ 今井 俊介²⁾

緒言：非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の診断に肝生検は gold standard であるが、国内に約 1,000 万人いるとされる非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) 全例に肝生検を施行することはコストやリスクの問題もあり非現実的である。現在のところ NAFLD における明確な肝生検の適応基準は存在しないが、肝線維化の進行度を非侵襲的に診断するスコアとして、FibroTest (FT), enhanced liver fibrosis (ELF) test, NAFLD fibrosis score (NFS)¹⁾, FIB4 index²⁾などが提唱されている。ところがいずれも計算の煩雑さや費用などの問題があり、簡便な指標の確立が期待されている。一方、従来から血小板数 (PLT) や AST/ALT ratio (AAR) は肝線維化の簡便な指標として臨床現場では用いられている。今回われわれは PLT, AAR の組み合わせにより、簡便に進行例を除外できることを見出したので報告する。

対象と方法：2002 年 4 月から 2011 年 3 月までの 9 年間に市立奈良病院消化器肝臓病センターで文書にて肝生検の同意が得られ、組織学的に NAFLD と診断した 259 例 (男：女 = 134 : 125, 年齢 54.0 ± 15.9 歳) を対象とした (Table 1)。診断に際し、飲酒量はエタノール換算で 20 g/day (or 140 g/wk) とし、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎など他の慢性肝疾患を除外した。線維化の程度は Brunt の分類により評価した。Stage 3 以上を線維化進展例とし、stage 0-2 と stage 3-4 の鑑別において ROC 曲線を作成し、ROC 曲線下面積 (AUROC) を算出した。最適な cutoff index (COI) の決定には Youden index を用いた。統計学的検討は 2 群間の比較は t 検定または χ^2 検定を用い、ロジスティック回帰分析により、stage 3-4 に寄与する因子を求めた。なお本研究は市立奈良病院倫理委員会の承認を得ている。

Table 1 Characteristics of study population and values of noninvasive fibrosis marker panels.

	Total (n = 259)	Fibrosis stage 0-2 (n = 230)	Fibrosis stage 3-4 (n = 29)	<i>p</i> -value
Age (yr)	54.0 ± 15.9	52.4 ± 16.0	66.0 ± 8.2	< 0.0001
Gender (female)	125 (48%)	101 (44%)	24 (83%)	0.0001
BMI (kg/m ²)	27.4 ± 4.7	27.3 ± 4.8	27.8 ± 4.3	0.6089
Platelet count (× 10 ⁴ /μL)	22.5 ± 7.1	23.4 ± 6.8	16.3 ± 5.7	< 0.0001
AST (IU/L)	55 ± 31	53 ± 30	68 ± 38	< 0.0001
ALT (IU/L)	84 ± 51	85 ± 52	78 ± 49	0.4805
AAR	0.73 ± 0.31	0.70 ± 0.30	0.96 ± 0.29	< 0.0001
Alb (g/dL)	4.35 ± 0.38	4.39 ± 0.36	4.09 ± 0.36	< 0.0001
PT (%)	101 ± 19	103 ± 18	88 ± 18	< 0.0001

BMI, body mass index; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; AAR, AST/ALT ratio; PT, prothrombin time. Values are mean ± SD, counts (%), as appropriate.

1) 市立奈良病院消化器肝臓病センター

2) 市立奈良病院病理部

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp

<受付日2011年4月17日><採択日2011年5月2日>

Fig. 1 Receiver operating characteristic curves of platelet count (PLT) and AST/ALT ratio (AAR) for the diagnosis of advanced fibrosis (stage 3 or 4).

Fig. 2 Distribution of hepatic fibrosis stages according to the combination of platelet count (PLT) and AST/ALT ratio (AAR)

成績：Brunt stageの内訳はstage 0/1//2/3/4：120/71/39/21/8. Stage 3以上が11% (29/259). Stage 3-4を鑑別するROC曲線を作成すると、AUROCはPLT：0.784, AAR：0.765, 年齢：0.747, プロトロンビン時間：0.712, アルブミン値：0.687, AST：0.648, body mass index (BMI)：0.560, ALT：0.540の順でPLT, AARの有用性が示唆された. PLT, AARにおけるCOIはそれぞれ $19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ (感度72%, 特異度75%), 0.80 (感度72%, 特異度74%)であった (Fig. 1). またロジスティック回帰分析では、 $\text{AAR} > 0.80$ (odds ratio [OR]：3.33, 95% confidence interval [CI]：1.23-8.99, $p=0.018$), $\text{PLT} < 19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ (OR：2.08, 95% CI：1.28-3.38, $p=0.003$)のいずれも有意な独立因子であった. そこでPLT, AARのCOIにより4群に分けて検討すると、 $\text{AAR} < 0.80$ かつ $\text{PLT} > 19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ の143例においてstage 3以上の陰性的中度 (NPV) 98%と良好であり、これらを肝生検の適応外とすると55.2% (143/259)が肝生検を回避できる (Fig. 2). 一方、 $\text{AAR} > 0.80$ かつ $\text{PLT} \leq 19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ においてはstage 3以上の陽性的中度 (PPV) 37%と他の3群に比して有意に高率であった ($P < 0.0001$).

考察：今回の検討で、 $\text{AAR} < 0.80$ かつ $\text{PLT} > 19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ のNAFLD例はstage 3以上の可能性は極めて低いことが明らかになった (NPV：98%). NFS¹⁾, FIB4 index²⁾はFTやELF testに比して日常的な臨床検査値から導き出せる利点があり validation studyによりその有用性が確認されているが、これらのindexは煩雑な計算を要する. 一方、本検討ではPLT, AARのCOIのみで決定される (PAAR index) ことから、健診や日常臨床のレベルで容易に適応できる利点がある. AARに関してはHarrisonらが提唱するBARD score (BMI $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ (1点), AAR (≥ 0.8) (2点), DM (1点))³⁾や、Palekarのスコア⁴⁾でもAAR 0.8以上のCOIが設定されており、その有用性は異論がない. BARD scoreは極めて簡便で期待されるが、日本人における有用性を疑問視する報告もあり⁵⁾, BMI値を含むスコアには限界があることが示唆される. 一方、PLTについては $19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ と比較的高い値がCOIとして選択され、NAFLDにおいてはPLTが正常範囲内であっても線維化進行例が存在し、注意を払う必要がある. 本研究の問題点としては、肝生検施行例における検討であり referral biasや selection biasの存在が懸念される. またstage 3以上のprevalenceが11%と低いため、PPVが低い点

に問題があり、進行例の拾い上げという点では課題が残る.

結語：NAFLDにおいてAAR, PLTを組み合わせることで進行例を除外できることから、健診施設などから専門医へ紹介する際の簡便で有用な基準となることが期待される. 今後、単一施設のみでなく、多施設共同による validation study が必要である.

索引用語：肝線維化,

非アルコール性脂肪肝疾患, 血小板

文献：1) Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. Hepatology 2007; 45: 846—854 2) Shah A, Lydecker A, Murray K, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 1104—1112 3) Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, et al. Gut 2008; 57: 1441—1447 4) Palekar NA, Naus R, Larson SP, et al. Liver Int 2006; 26: 151—156 5) Fujii H, Enomoto M, Fukushima W, et al. Gut 2009; 58: 1566—1567

英文要旨

Usefulness of combination of platelet count and AST/
ALT ratio (PAAR index) for excluding advanced
fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease

Yoshio Sumida^{1)*}, Tomoyuki Ohno¹⁾, Kyoko Sakai¹⁾,
Kazuyuki Kanemasa¹⁾, Shunsuke Imai²⁾

A reliable and inexpensive noninvasive marker of hepatic fibrosis is required in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). AST/ALT ration (AAR) and platelet (PLT) count have been expected to detect or exclude advanced fibrosis in chronic liver diseases. A total of 259 patients with biopsy-proven NAFLD were involved in the present study. ROC analysis revealed that the optimal cutoff values of PLT count and AAR to differentiate advanced stage (stage 3 or 4) from no or mild fibrosis (stage 0 to 2) were $19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ and 0.8, respectively. Patients with $\text{PLT} \geq 19.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ and $\text{AAR} < 0.8$ were more unlikely to have advanced stage of NAFLD (negative predictive value: 98%).

Key words: hepatic fibrosis,
nonalcoholic fatty liver disease, platelet
Kanzo 2011; 52: 383—386

1) Center for Digestive and Liver Diseases, Nara City
Hospital

2) Department of Pathology, Nara City Hospital

*Corresponding author: sumida@nara-jadecom.jp