<短 報>

糖尿病患者の簡易肝発癌予測スコア

狩山 和也¹⁾ 能祖 一裕^{1)*} 湧田 暁子¹⁾ 大西 理乃¹⁾ 豊田 秀徳²⁾
 多田 俊史²⁾ 平岡 淳³⁾ 辻 邦彦⁴⁾ 高口 浩一⁵⁾ 糸林 詠⁶⁾
 石川 達⁷⁾ 島田 紀朋⁸⁾ 熊田 卓²⁾

背景：近年、ウイルス性肝炎由来肝細胞癌(HCC)は減少する一方、糖尿病などを背景として発症する nonB-nonC HCC (NBNC-HCC) は次第に増加している。しかし、重点的にスクリーニングすべき集団の囲い込みが困難なため、進行癌として発見されることも少なくない。AFP は NBNC-HCC でも肝発癌の指標として有用とされるが¹⁾、糖尿病外来においては AFP の測定は通常行われていない。また、アルコール多量飲酒既往のない糖尿病患者において FIB-4 index と年齢で危険群を設定する試みも報告されているが、まだ有効なサーベイランス方法は確立していない²⁾。そこで、HCC スクリーニング開始の指標として、一般診療で測定している因子を用いた、簡易肝発癌予測スコア (DM-HCC score) を作成した。

方法：Real-Life Practice Experts for HCC (RELPEC) Study Group 9 施設より登録された HCC 5950 例より抽出した、2 cm 以下単発の NBNC-HCC 195 例 (HCC 群) と、コントロール群となる非発癌糖尿病患者 (DM 群) 82 例の臨床背景を比較し、スコア作成に用いた。目的変数として HCC の有無、説明変数として年齢、性別、AST、ALT、血小板数 ($\times 10^4 / \mu\text{L}$) を用いロジスティック回帰分析を施行。回帰係数と切片から算出された式より、AST と Plt の回帰係数比を使用し新規スコアを作成し、ROC 解析にてその診断能を検証した。

本研究は被験者からのインフォームドコンセント取得とともに、岡山市立市民病院倫理委員会にて承認を受けている。

結果：HCC 群での糖尿病合併は 96 例 (49.2%) であった。平均年齢は HCC 群 68.7 歳、DM 群 63.5 歳で HCC 群は有意に高齢であった ($p < 0.0001$)。性別は男性が HCC 群 69.2%、DM 群 54.9% と DM 群は有意に男性が少なかった ($p = 0.027$)。HCC 予測因子として血小板数 ($p < 0.001$)、AST ($p < 0.001$)、年齢 ($p = 0.028$)、ALT ($p = 0.036$) が抽出され、Bonferroni 検定で有意であった血小板数と AST を用い、DM-HCC スコア：AST (IU/L) $- 3 \times$ 血小板数 ($\times 10^4 / \mu\text{L}$) $+ 20$ を作成した。Youden index を用いて求めた最適なカットオフ値は 1.4 (感度 79%、特異度 89%、AUROC 0.875, 95%CI : 0.833-0.917) であり簡便のためにカットオフ値を近傍の 0 とすると感度・特異度はそれぞれ 79%・88% であった (Fig. 1)。これらは FIB4 index や aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) の感度・特異度 (それぞれ 80%・89%、82%・80%) と遜色がなかった (Table 1)。FIB4 index と APRI の AUROC はそれぞれ 0.889 と 0.875 であり、DM-HCC スコアと有意差は認めなかった。

考察：今回作成した DM-HCC スコアは一般外来でも日常的に測定されている AST、血小板数の 2 項目のみで構成され、FIB4 index のような複雑な計算を必要とせず、暗算で算出できる非常に簡便な指標である。また対象とした NBNC-HCC 症例は、原発性肝癌取り扱い規約 stage 1 の症例を解析対象としており、早期肝癌の絞り込みを視野に入れた指標となっている。FIB4-index、APRI についても同様の検討を行ったが、新規スコアはこれらと比較しても発癌予測において遜色なく、今後の NBNC-HCC 囲い込みにおいて一つの指標となりうると考えられた。ただし limitation として、今回の検討では validation set を設定できておらず、over fitting が生

1) 岡山市立市民病院消化器内科・肝疾患センター

2) 大垣市民病院消化器内科

3) 愛媛県立中央病院消化器内科

4) 手稲溪仁会病院消化器内科

5) 香川県立中央病院肝臓内科

6) 旭中央病院消化器肝臓内科

7) 済生会新潟第二病院消化器内科

8) おおたかの森病院消化器肝臓内科

*Corresponding author: kazunouso@gmail.com

<受付日2019年2月7日><採択日2019年3月1日>

Fig. 1 ROC curve of the DM-HCC score. AUROC was 0.875 (95% CI: 0.833-0.917). Sensitivity and specificity for predicting NBNC-HCC at a cut-off value of zero were 79% and 88%, respectively.

Table 1 Sensitivity and Specificity of DM-HCC score, FIB4 index, and APRI

	DM-HCC-score	FIB4 index	APRI
Cut off value	1.400	2.416	0.441
Sensitivity	78.5	79.5	82.1
Specificity	89.0	89.0	79.5

Abbreviation- APRI: aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index

じる可能性があることは否定できない。今後, validation study が必要である。

結論：一般外来診療において DM-HCC スコア：AST (IU/L) - 3 × 血小板数 (× 10⁴ /μL) + 20 は, 早期 NBNC-HCC の囲い込みに有用であり, このスコアが正の場合には積極的に画像スクリーニングを行うべきであると考えられた。

索引用語：NBNC 肝臓, 発癌予測スコア, 糖尿病医

文献：1) Nouse K, Furubayashi Y, Shiota S, et al. Simple screening method for the diagnosis of nonB-nonC hepatocellular carcinoma. Hepatoma Research 2019 (in press) 2) Hiraoka A, Ochi M, Matsuda R, et al. Ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with diabetes mellitus. J Diabetes 2016; 8: 640–646. doi: 10.1111/1753-0407.12340. Epub 2015 Nov 4. PubMed PMID: 26347476

本論文内容に関連する著者の利益相反：

熊田卓(ギリアドサイエンシズ, アッヴィ), 豊田秀徳(MSD, アッヴィ), 高口浩一(アッヴィ)

英文要旨

Simple scoring index for early detection of non-B, non-C hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus

Kazuya Kariyama¹⁾, Kazuhiro Nouso^{1)*}, Akiko Wakuta¹⁾, Ayano Oonishi¹⁾, Hidenori Toyoda²⁾, Toshifumi Tada²⁾, Atsushi Hiraoka³⁾, Kunihiro Tsuji⁴⁾, Koichi Takaguchi⁵⁾, Ei Itobayashi⁶⁾, Toru Ishikawa⁷⁾, Noritomo Shimada⁸⁾, Takashi Kumada²⁾

We examined the characteristics of patients with stage 1 non-B, non-C hepatocellular carcinoma (NBNC-HCC) (n = 195) and patients with diabetes mellitus (DM) without cancer (n = 82) and developed a new scoring index for the early detection of NBNC-HCC based on the common blood tests used in general practice. The formula for the new index, referred to as DM-HCC, was based on the results of logistic regression analysis and was $AST-3 \times Plt + 20$ (unit : $10^4/\mu L$). The area under the receiver operation curve was 0.88. The sensitivity and specificity for predicting NBNC-HCC at a cut-off value of zero were 79% and 88%, respectively. Thus, this new scoring index is useful for the early prediction of NBNC-HCC in patients with DM. Additionally, image

screening for HCC is recommended for patients with scores of greater than zero.

Key words: NBNC-HCC, prediction score, diabetic doctor

Kanzo 2019; 60: 156—158

- 1) Department of Gastroenterology and Liver Disease Center, Okayama City Hospital, Okayama
- 2) Department of Gastroenterology and Hepatology, Ogaki Municipal Hospital, Gifu
- 3) Gastroenterology Center, Ehime Prefectural Central Hospital, Ehime
- 4) Center of Gastroenterology, Teine Keijinkai Hospital, Hokkaido
- 5) Department of Hepatology, Kagawa Prefectural Central Hospital, Kagawa
- 6) Department of Gastroenterology, Asahi General Hospital, Chiba
- 7) Department of Gastroenterology, Saiseikai Niigata Daini Hospital, Niigata
- 8) Department of Gastroenterology and Hepatology, Otakanomori Hospital, Chiba

*Corresponding author: kazunouso@gmail.com