<原 著>

日本人の非アルコール性脂肪性肝疾患における
FibroScan-AST スコアの有用性：単施設後ろ向き研究齋藤 直人¹⁾ 畑中 健^{1)*} 中野 佑哉¹⁾ 中野 彩智¹⁾ 迫 陽一¹⁾
吉田佐知子¹⁾ 蜂巣 陽子¹⁾ 田中 良樹¹⁾ 吉永 輝夫¹⁾ 柏原 賢治²⁾
戸島 洋貴³⁾ 佐藤 賢³⁾ 柿崎 暁^{3,4)} 浦岡 俊夫³⁾

要旨：活動性の炎症(NAS $\geq$ 4)と進行した線維化(F $\geq$ 2)を伴う非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)症例を、非侵襲的に同定する方法として FibroScan-AST (FAST) スコアの有用性が近年報告された。これは AST と FibroScan で測定された肝硬度と CAP を用いて算出される。本研究では日本人における FAST スコアの有用性を後ろ向きに検討した。2018 年 4 月から 2020 年 3 月まで当院で経皮的肝生検で非アルコール性脂肪性肝疾患と診断した 34 例を対象とした。FAST スコアが 0.43 のとき、感度は 92.9%、特異度は 75.0% で、AUROC は 0.86 (95% CI 0.74-0.99) で、他の非侵襲的指標と比較して最も良好であった。FAST スコアは活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH 症例の拾い上げに有用なツールであった。さらなる症例の集積で日本人の最適なカットオフ値の確立が望まれる。

索引用語： FibroScan-ASTスコア 肝線維化 非アルコール性脂肪性肝疾患
非アルコール性脂肪性肝炎

背 景

非アルコール性脂肪性肝疾患(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)は全世界的に増加しており、欧米諸国の有病率は 20~46% とされる^{1)~4)}。非アルコール性脂肪性肝炎(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)に対する肝移植件数は増加しており^{5,6)}、米国では 2030 年には NAFLD と NASH 患者はそれぞれ 1 億 90 万人と 2700 万人となり、2015 年と比較して 21% と 63% 増加すると試算されている⁷⁾。本邦でも肥満人口の増加に伴い NAFLD の有病率は 9~30% と報告されている^{8)~10)}。NAFLD において、肝線維化が肝関連死と予後に寄与する因子とされており¹¹⁾¹²⁾、非侵襲的に肝線維化を評価する方法として NAFLD fibrosis score (NFS)¹³⁾、macro-

phage galactose-specific lectin-2 binding protein glycosylation isomer (M2BPGi)¹⁴⁾や、FIB-4 index¹⁵⁾¹⁶⁾、aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI)¹⁷⁾、transient elastography¹⁸⁾などがある。その一方で、活動性の炎症は肝線維化の進行のリスク因子とされており¹⁹⁾、活動性の炎症を抑制することで非代償性肝硬変への進行や肝発癌のリスクを減らすことが期待される²⁰⁾。近年 NASH に対する薬物療法の対象として、活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH 症例が挙げられ、非侵襲的に同定する方法として FibroScan-AST (FAST) スコアが報告された²¹⁾。これは AST と、FibroScan で測定された肝硬度(liver stiffness measurement, LSM)と controlled attenuation parameter (CAP)を用いて非侵襲的に算出される。しかし、日本人における FAST スコアの有用性は十分に検討されていない。今回我々は、当院における NAFLD 患者に対する FAST スコアの有用性について検討した。

方 法

2018 年 4 月から 2020 年 3 月まで、当院で経皮的肝生

1) 群馬県済生会前橋病院消化器内科
2) 群馬県済生会前橋病院病理診断科
3) 群馬大学大学院医学系研究科消化器・肝臓内科学
4) 国立病院機構高崎総合医療センター臨床研究部

*Corresponding author: hatanaka@qk9.so-net.ne.jp

<受付日2020年10月15日><採択日2021年1月28日>

検を実施し NAFLD と診断した 34 例を後ろ向きに検討した。経皮的肝生検は超音波ガイド下に行い、18 G の生検針を用いて約 20 mm の検体を 1 症例につき 2 検体以上採取した。病理学的診断は、全て同じ病理専門医が行った。NAFLD の定義は、脂肪肝を認めたもののうち飲酒量がエタノール換算で男性 30 g/日未満、女性 20 g/日未満で、他の肝疾患(ウイルス性肝炎、自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎など)を除外したものとした²²⁾²³⁾。また、5% 以上の肝細胞の脂肪化を認める症例のうち、風船様肝細胞腫大と小葉内炎症を認める症例を NASH と診断した²²⁾²³⁾。NASH と診断した症例のうち、NAFLD activity score (NAS) が 4 以上で肝線維化が F2 以上の症例を、活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH と定義した²¹⁾。対象症例は全例 FibroScan を実施し、肝硬度と CAP を測定した。M プローブと XL プローブの使い分けは、FibroScan のプローブ自動推奨ツールに従った。FAST スコアは以下の計算式で算出した²¹⁾。FAST = $(e^{-1.65} + 1.07 \times \ln(\text{LSM}) + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1}) / (1 + e^{-1.65} + 1.07 \times \ln(\text{LSM}) + 2.66 \times 10^{-8} \times \text{CAP}^3 - 63.3 \times \text{AST}^{-1})$ 。FIB-4 index¹⁵⁾、NFS¹³⁾、APRI¹⁷⁾は、既報に従って以下の計算式で算出した。FIB-4 = 年齢 $\times$ AST / (血小板数 $\times \sqrt{\text{ALT}}$)。NFS = $-1.675 + 0.037 \times \text{年齢} \times 0.094 \times \text{BMI}(\text{kg/m}^2) \times 1.13 \times \text{耐糖能異常または糖尿病}(\text{有}=1, \text{無}=0) + 0.99 \times \text{AST} / \text{ALT 比} \times 0.013 \times \text{血小板数} - 0.66 \times \text{血清アルブミン}$ 。APRI = $100 \times (\text{AST} / \text{AST の正常上限値}) / \text{血小板数}$ 。Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を作成し、活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH に対する血小板数、FIB-4 index、APRI、M2BPGi、肝硬度、FAST スコアそれぞれのカットオフ値、感度、特異度を Youden index を用いて算出した。また、感度 90% 以上のときのカットオフ値を rule-out zone、特異度 90% 以上のときのカットオフ値を rule-in zone とした。2 群間の連続変数の比較はマン・ホイットニーの U 検定を、カテゴリー変数はカイ二乗検定もしくはフィッシャーの正確確率検定を用いた。相関係数はスピアマンの順位相関係数を用いた。本研究は、「世界医師会ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、当院の臨床研究に関する倫理委員会の承認を得て行った(倫理委員会承認番号 2019-018)。研究の目的と方法をオプトアウトで公開し、対象者の希望で医学情報の利用を拒否できる機会を設けた。

結 果

患者背景を表 1 に示す。年齢の中央値が 68(interquartile range [IQR] 55-73) 歳で、男性が 16 例 (47.1%)、BMI は 25.9 (IQR 22.9-28.3) kg/m^2 であった。BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の患者は 21 例 (61.8%) であった。高血圧を 16 例 (47.1%)、糖尿病を 9 例 (26.5%)、脂質異常症を 17 例 (50.0%) に認めた。皮膚-肝表距離 (skin-capsule distance, SCD) の中央値は 20 (17-25) mm であった。FibroScan で M プローブを使用した症例は 26 例 (76.5%) であった。各検査項目の中央値は、血小板数 19.6 (IQR 18.0-23.3) 万/ μL 、AST 46 (IQR 30-68) U/L、ALT 55 (IQR 32-78) U/L、 γ -GTP 54 (IQR 37-113) U/L、総ビリルビン 0.8 (IQR 0.7-1.0) mg/dL 、アルブミン 4.3 (IQR 4.1-4.6) g/dL 、空腹時血糖 103 (IQR 97-112) mg/dL 、HbA1c 6.0 (IQR 5.7-6.7) %、中性脂肪 133 (IQR 103-163) mg/dL 、総コレステロール 192 (IQR 168-204) mg/dL 、LDL コレステロール 105 (IQR 88-126) mg/dL 、HDL コレステロール 51 (IQR 40-60) mg/dL 、FIB-4 index 2.00 (IQR 1.25-3.10)、NFS -1.18 (-2.11 to -0.19)、APRI 0.80 (IQR 0.48-1.03)、M2BPGi 0.95 (IQR 0.62-1.47) C.O.I であった。肝硬度、CAP の中央値はそれぞれ 8.1 (IQR 6.3-11.9) kPa、284 (IQR 264-323) dB/m であり、FAST スコアの中央値は 0.45 (IQR 0.22-0.63) であった。NASH 診断例は 29 例 (85.3%) であった。病理組織像で、肝細胞の脂肪化は 0/1/2/3 点の症例がそれぞれ 2 例 (5.9%)/17 例 (50.0%)/13 例 (38.2%)/2 例 (5.9%)、肝実質の炎症病期は 0/1/2/3 点の症例がそれぞれ 3 例 (8.8%)/27 例 (79.4%)/4 例 (11.8%)/0 例 (0.0%)、風船様肝細胞腫大は 0/1/2 点の症例がそれぞれ 9 例 (26.5%)/14 例 (41.2%)/11 例 (32.4%) であった。NAS の中央値は 4 (IQR 2-5) で、NAS ≥ 4 は 18 例 (52.9%) であった。肝線維化は F0/F1/F2/F3/F4 の症例がそれぞれ 5 例 (14.7%)/10 例 (29.4%)/12 例 (35.3%)/3 例 (8.8%)/4 例 (11.8%) で、F2 以上の肝線維化は 19 例 (55.9%) に認めた。活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH と分類した NAS ≥ 4 かつ F2 以上の症例は 14 例 (41.2%) であった。NAS ≥ 4 かつ F ≥ 2 の NASH 症例は、それ以外の NASH 症例 15 例 (44.1%) と比較して、AST と ALT は有意に高く ($p=0.005$, $p=0.046$)、総ビリルビンは有意に高かった ($p=0.033$)。また、肝硬度と FAST スコアは有意に高く ($p=0.002$, 0.001)、病理組織像で風船様肝細胞腫大の点数が高い症例が有意に多かった ($p=0.001$, 表 2)。NAS ≥ 4 かつ F ≥ 2 の NASH 症例に

表 1 患者背景

変数	All patients (n = 34)
年齢	68 (55-73)
男性, n (%)	16 (47.1)
Body mass index (kg/m ²)	25.9 (22.9-28.3)
≥25, n (%)	21 (61.8)
高血圧, n (%)	16 (47.1)
糖尿病, n (%)	9 (26.5)
脂質異常症, n (%)	17 (50.0)
皮膚 - 肝表距離 (mm)	20 (17-25)
M プローブ使用例, n (%)	26 (76.5)
血小板 (10 ⁴ /μL)	19.6 (18.0-23.3)
AST (U/L)	46 (30-68)
ALT (U/L)	55 (32-78)
γ-GTP (U/L)	54 (37-113)
総ビリルビン (mg/dL)	0.8 (0.7-1.0)
血清アルブミン (g/dL)	4.3 (4.1-4.6)
空腹時血糖 (mg/dL)	103 (97-112)
HbA1c (%)	6.0 (5.7-6.7)
中性脂肪 (mg/dL)	133 (103-163)
総コレステロール (mg/dL)	192 (168-204)
LDL コレステロール (mg/dL)	105 (88-126)
HDL コレステロール (mg/dL)	51 (40-60)
FIB-4 index	2.00 (1.25-3.10)
NFS	-1.18 (-2.11 to -0.19)
APRI	0.80 (0.48-1.03)
M2BPGi (C.O.I)	0.95 (0.62-1.47)
肝硬度 (kPa)	8.1 (6.3-11.9)
CAP (dB/m)	284 (264-323)
FAST スコア	0.45 (0.22-0.63)
NASH, n (%)	29 (85.3)
肝細胞の脂肪化 0 / 1 / 2 / 3, n (%)	2 (5.9) / 17 (50.0) / 13 (38.2) / 2 (5.9)
肝実質の炎症病期 0 / 1 / 2 / 3, n (%)	3 (8.8) / 27 (79.4) / 4 (11.8) / 0 (0.0)
風船様肝細胞腫大 0 / 1 / 2, n (%)	9 (26.5) / 14 (41.2) / 11 (32.4)
NAS	4 (2-5)
NAS of ≥4, n (%)	18 (52.9)
F 0 / 1 / 2 / 3 / 4, n (%)	5 (14.7) / 10 (29.4) / 12 (35.3) / 3 (8.8) / 4 (11.8)
F ≥2, n (%)	19 (55.9)

カテゴリー変数は中央値（四分位範囲）で表記した。

ALT, alanine aminotransferase ; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index ; AST, aspartate transaminase ; CAP, controlled attenuation parameter ; F, fibrosis stage ; FAST, FibroScan-aspartate transaminase ; γ-GTP, gamma-glutamyl transpeptidase ; M2BPGi, macrophage galactose-specific lectin-2 binding protein glycosylation isomer ; NAS, non-alcoholic fatty liver disease activity score ; NASH, non-alcoholic steatohepatitis ; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

対する各項目の the area under the receiver operating characteristic (AUROC) は、血小板 0.36 (95% confidential interval [CI] 0.17-0.56, p=0.18), FIB-4 index 0.71 (95% CI 0.53-0.89, p=0.042), NFS 0.61 (95% CI

0.41-0.80, p=0.29), APRI 0.78 (95% CI 0.62-0.95, p=0.006), M2BPGi 0.55 (95% CI 0.35-0.76, p=0.60), 肝硬度 0.84 (95% CI 0.70-0.97, p=0.001), FAST スコア 0.86 (95% CI 0.74-0.99, p<0.001) であり, FAST スコアが

表 2 患者背景

変数	NASH pts with NAS of ≥ 4 and F ≥ 2 (n = 14)	NASH pts with NAS of < 4 or F < 2 (n = 15)	P-value
年齢	66 (60-71)	73 (61-74)	0.27
男性, n (%)	5 (35.7)	6 (40.0)	0.81
Body mass index (kg/m ²)	25.7 (23.6-28.3)	25.9 (22.4-28.3)	0.78
≥ 25 , n (%)	9 (64.3)	9 (60.0)	0.81
高血圧, n (%)	8 (57.1)	7 (46.7)	0.57
糖尿病, n (%)	5 (35.7)	3 (20.0)	0.43
脂質異常症, n (%)	7 (50.0)	8 (53.3)	0.86
皮膚 - 肝表距離 (mm)	20 (17-24)	20 (17-25)	0.78
M プローブ使用例, n (%)	11 (78.6)	11 (73.3)	1.00
血小板 (10 ⁴ / μ L)	19.2 (16.9-19.8)	20.6 (19.0-24.2)	0.16
AST (U/L)	66 (53-85)	33 (26-46)	0.005
ALT (U/L)	71 (59-101)	39 (27-64)	0.046
γ -GTP (U/L)	81 (49-110)	44 (28-97)	0.093
総ビリルビン (mg/dL)	1.0 (0.7-1.2)	0.7 (0.6-0.8)	0.033
血清アルブミン (g/dL)	4.3 (4.0-4.5)	4.3 (4.2-4.6)	0.45
空腹時血糖 (mg/dL)	100 (96-106)	106 (103-116)	0.046
HbA1c (%)	6.2 (5.6-6.6)	6.1 (6.0-6.5)	0.75
中性脂肪 (mg/dL)	136 (100-162)	135 (108-154)	0.69
総コレステロール (mg/dL)	177 (164-198)	194 (168-202)	0.43
LDL コレステロール (mg/dL)	104 (83-119)	106 (89-122)	0.81
HDL コレステロール (mg/dL)	49 (40-63)	55 (39-59)	0.98
FIB-4 index	2.61 (1.85-3.33)	1.91 (1.11-2.26)	0.085
NFS	-0.55 (-1.99 to -0.40)	-1.30 (-2.23 to -0.32)	0.54
APRI	1.09 (0.86-1.24)	0.54 (0.37-0.70)	0.010
M2BPGi (C.O.I)	1.00 (0.63-1.60)	1.10 (0.87-1.23)	0.88
肝硬度 (kPa)	11.6 (8.2-13.6)	6.7 (5.2-8.5)	0.002
CAP (dB/m)	282 (267-323)	303 (272-328)	0.62
FAST スコア	0.62 (0.47-0.79)	0.26 (0.18-0.47)	0.001
肝細胞の脂肪化 0 / 1 / 2 / 3, n (%)	0 (0.0) / 6 (42.9) / 7 (50.0) / 1 (7.1)	2 (13.3) / 6 (40.0) / 6 (40.0) / 1 (6.7)	0.56
肝実質の炎症病期 0 / 1 / 2 / 3, n (%)	0 (0.0) / 11 (78.6) / 3 (21.4) / 0 (0.0)	2 (13.3) / 12 (80.0) / 1 (6.7) / 0 (0.0)	0.22
風船様肝細胞腫大 0 / 1 / 2, n (%)	0 (0.0) / 4 (28.6) / 10 (71.4)	5 (33.3) / 9 (60.0) / 1 (6.7)	0.001
NAS	4.5 (4.0-5.0)	3.0 (2.5-3.5)	<0.001
NAS of ≥ 4 , n (%)	14 (100.0)	4 (26.7)	0.001
F 0 / 1 / 2 / 3 / 4, n (%)	0 (0.0) / 0 (0.0) / 8 (57.1) / 3 (21.4) / 3 (21.4)	0 (0.0) / 10 (66.7) / 4 (26.7) / 0 (0.0) / 1 (6.7)	0.002
F ≥ 2 , n (%)	14 (100.0)	5 (33.3)	<0.001

カテゴリ変数は中央値（四分位範囲）で表記した。

ALT, alanine aminotransferase ; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index ; AST, aspartate transaminase ; CAP, controlled attenuation parameter ; F, fibrosis stage ; FAST, FibroScan-aspartate transaminase ; γ -GTP, gamma-glutamyl transpeptidase ; M2BPGi, macrophage galactose-specific lectin-2 binding protein glycosylation isomer ; NAS, non-alcoholic fatty liver disease activity score ; NASH, non-alcoholic steatohepatitis ; NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score ; pts, patients.

数値として最も高かった(表 3)。有意差を示した FIB-4 index, APRI, 肝硬度, FAST スコアの ROC 曲線を図 1 に示す。また, FAST スコアとの相関は, FIB-4

index は $r=0.425$ ($p=0.012$), APRI は $r=0.829$ ($p<0.001$), LSM は $r=0.693$ ($p<0.001$) といずれも有意な正の相関を認めた(図 2)。また, Youden index を用いて算出し

表3 本研究における各非侵襲的指標と FAST スコアのカットオフ値

	カット オフ値	AUROC	P-value	95% CI	感度 (%)	特異度 (%)	陽性 的中率 (%)	陰性 的中率 (%)
血小板	14.9	0.36	0.18	0.17-0.56	100.0	15.0	45.2	100.0
FIB-4 index	2.31	0.71	0.042	0.53-0.89	64.3	80.0	69.3	76.2
NFS	0.73	0.61	0.29	0.41-0.80	57.1	70.0	57.1	70.0
APRI	0.93	0.78	0.006	0.62-0.95	71.4	85.0	76.9	80.9
M2BPGi	1.46	0.55	0.60	0.35-0.76	42.9	85.0	66.7	68.0
肝硬度	7.5	0.84	0.001	0.70-0.97	92.9	65.0	65.0	92.9
FAST スコア	0.43	0.86	<0.001	0.74-0.99	92.9	75.0	72.2	93.8

APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index ; AUROC, area under the receiver operating curve ; CI, confidence interval ; FAST, FibroScan-aspartate transaminase ; FIB-4, fibrosis-4 ; M2BPGi, macrophage galactose-specific lectin-2 binding protein glycosylation isomer. NFS, non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score.

図1

活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH 症例に対する FIB-4 index, APRI, 肝硬度, FAST スコアの AUROC 曲線. AUROC は, FIB-4 index 0.71 (95% CI 0.53-0.89), APRI 0.78 (95% CI 0.62-0.95), LSM 0.84 (95% CI 0.70-0.97), FAST スコア 0.86 (95% CI 0.74-0.99).

AUROC, the area under the receiver operating characteristic ; APRI, aspartate aminotransferase to platelet ratio index ; CI, confidential interval ; FAST, FibroScan-aspartate transaminase ; NASH, non-alcoholic steatohepatitis ; ROC, the receiver operating characteristic.

たカットオフ値, 感度, 特異度を表3に示す. Youden index から算出した FAST スコアのカットオフ値は 0.43 で, このとき感度は 92.9%, 特異度は 75.0%, 陽性的中率は 72.2%, 陰性的中率 93.8% であった. また, rule-out zone および rule-in zone のカットオフ値は, それぞれ 0.43 と 0.66 であった (表4).

6 カ月後の FAST スコアの変化と体重変化の関係について図3に示す. 全 34 例中 6 カ月後に FAST スコアが評価できたのは 22 例で, このうち 6 カ月後に体重が測定されたのは 21 例あった. FAST スコアと体重の変化量は, それぞれ -0.14 (IQR -0.25 to -0.04) と -0.4 (IQR -2.6 to 0.7) kg で, 正の相関を認めた ($r=0.449$, $p=0.021$).

活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH と分類した NAS ≥ 4 かつ F2 以上の症例 14 例中 (観察期間中央値 12.9 [7.8-22.0] カ月) で, 非代償性肝硬変に進展した症例はなかった. また, 7 カ月後に 1 例, 肝細胞癌を発癌した症例を認め, この症例は NAS 4 点, F4 の症例で FAST スコアは 0.70 と比較的高値であった.

考 察

今回の検討で, 活動性の炎症 (NAS ≥ 4) と進行した線維化 (F ≥ 2) を伴う NASH の症例では, AST と ALT が有意に高く, また, APRI, 肝硬度は有意に上昇していた. これは, 病理組織検査における活動性の炎症と肝線維化を反映しているものと考えられる. また, FAST スコアは他の非侵襲的指標と相関性を示しつつも, AUROC が 0.86 と拾い上げに最も良好な結果を示した. この理由として非侵襲的指標は主に肝の線維化を評価しているが, FAST スコアは AST, CAP, 肝硬度を用いることにより肝の線維化だけではなく肝の炎症も含めて評価しているためと考えられる. 本症例と既報とのカットオフ値, 感度, 特異度を表4に示す. Newsome ら²¹⁾は, FAST スコア 0.35 以下を rule-out zone, 0.67 以上を rule-in zone として報告しており, rule-out zone では感度 90%, 特異度 53%, 陰性的中率 85% であり,

図 2

FibroScan-AST (FAST) スコアと各非侵襲的指標との相関。(a) FIB-4 index (b) aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) (c) 肝硬度。

rule-in zone では特異度 90%, 感度 48%, 陽性的中率は 83% であった。Oeda ら²⁴⁾の報告では, Youden index から算出したカットオフ値は M probe で 0.57, XL probe で 0.56 とされている。M probe ではカットオフ値 0.35 のとき感度 90.9%, 特異度 40.0%, 陽性的中率 35.7%, 陰性的中率 92.3% であり, カットオフ値 0.66 のとき感度 50.0%, 特異度 90.0%, 陽性的中率 64.7%, 陰性的中

率 83.1% であった²⁴⁾。XL probe ではカットオフ値 0.32 のとき感度 90.9%, 特異度 35.0%, 陽性的中率 33.9%, 陰性的中率 91.3% であり, カットオフ値 0.63 のとき感度 40.9%, 特異度 90.0%, 陽性的中率 60.0%, 陰性的中率 80.6% であった²⁴⁾。本研究での rule-out zone および rule-in zone のカットオフ値は既報と概ね一致しており, FAST スコアは日本人においても活動性の炎症と進行

表 4 既報と本研究の FAST スコアにおける Youden index 最小値, Rule-out zone, Rule-in zone

著者	AU-ROC	NASH pts with NAS $\geq$ 4 and F $\geq$ 2, n (%)	Youden index 最小値					Rule-out zone					Rule-in zone				
			カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)	カットオフ値	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
Newsome et al. ²¹⁾	0.80	350	NA	NA	NA	NA	NA	0.35	90 (157/174)	53 (93/176)	NA	85 (93/110)	0.67	48 (84/174)	90 (159/176)	83 (84/101)	NA
Oeda et al. ²⁴⁾ (M probe)	0.76	82	0.57	68.2 (15/22)	78.3 (47/60)	53.6 (15/28)	87.0 (47/54)	0.35	90.9 (20/22)	40.0 (24/60)	35.7 (20/56)	92.3 (24/26)	0.66	50.0 (11/22)	90.0 (54/60)	64.7 (11/17)	83.1 (54/65)
Oeda et al. ²⁴⁾ (XL probe)	0.76	82	0.56	68.2 (15/22)	73.3 (44/60)	48.4 (15/31)	86.3 (44/51)	0.32	90.9 (20/22)	35.0 (21/60)	33.9 (20/59)	91.3 (21/23)	0.63	40.9 (9/22)	90.0 (54/60)	60.0 (9/15)	80.6 (54/67)
本研究	0.86	34	0.43	92.9 (13/14)	75.0 (15/20)	72.2 (13/18)	93.8 (15/16)	0.43	92.9 (13/14)	75.0 (15/20)	72.3 (13/18)	93.8 (15/16)	0.66	42.9 (6/14)	90.0 (18/20)	75.0 (6/8)	72.0 (18/25)

AUROC, area under the receiver operating curve; F, fibrosis stage; FAST, FibroScan-aspartate transaminase; NA, not available; NAS, non-alcoholic fatty liver disease activity score; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; pts, patients

図 3

肝生検時と6カ月後のFibroScan-AST (FAST) スコアの変化と体重の変化量との相関。

した線維化を伴う NASH を拾い上げるのに有用なツールと考えられる。

FibroScan の測定において標準体型の患者には M プローブの使用を, 肥満体型の患者には XL プローブの使用が推奨されている。肥満患者に M プローブを使用すると, XL プローブの測定値と比較して, 肝硬度は高く, CAP は低く測定されてしまうとされる²⁵⁾²⁶⁾。日本人の NAFLD 患者で M プローブと XL プローブの違いについて検討した Oeda らの報告²⁴⁾によると, M プローブ使用例では, FAST スコアのカットオフ値 0.57 のとき, AUROC 0.76, 感度 68.2%, 特異度 78.3%, 陽性的中率 53.6%, 陰性的中率 87.0% であり, XL プローブ使用例ではカットオフ値 0.56 のとき, AUROC 0.76, 感度 68.2%, 特異度 73.3%, 陽性的中率 48.4%, 陰性的中率 86.3% であった。いずれのプローブを使用しても良好な AUROC であり, プローブによる FAST スコアの違いはないと考えられる。また, 近年 FibroScan にはプローブ自動推奨ツールが搭載されており, これに従ってプローブを選択した FibroScan の測定結果は病理組織所見と良好に一致していることが知られている²⁷⁾。Newsome ら²¹⁾も我々の検討でも, プローブ自動推奨ツールに従ってプローブを使用しておりいずれも良好な結果であった。

本研究では, FAST スコアと体重の変化量の間には有意な正の相関を認めており ($r=0.449$, $p=0.021$), 食事・運動療法による生活習慣への介入が FAST スコアを低下させる可能性が示唆された。本研究は6カ月間

の短期間での評価であり症例数に限られている。今後は多数例における十分な観察期間をもった研究で、食事・運動療法及び薬物療法がどのように FAST スコアへ影響を与えるか、更なる検討が望まれる。

非代償性肝硬変への進行や肝細胞癌の発癌の長期的な予測に FAST スコアが有用かどうかは明らかではない。Ogawa ら²⁸⁾によると、C 型慢性肝炎でウイルス学的著効 (SVR) が得られた 290 例において、FAST スコア < 0.35 の症例では 5 年後の肝細胞癌の発癌率が 3.5% に対して、FAST スコア ≥ 0.35 の症例では 27.9% と有意に高かったと報告している。SVR 後にトランスアミラーゼの上昇が約 10-30% の症例に認め、脂肪肝との関連が指摘されており^{29,30)}、SVR 後症例でも脂肪肝の因子による発癌のリスク評価に FAST スコアが有用であると考えられている。本研究では、経過中に非代償性肝硬変へ進展した症例はなく、また肝発癌を認めた症例は 1 例のみであった。本研究では、症例数が少なく観察期間が短いため、今後は NAFLD 症例においても多数例における長期的な観察において、FAST スコアが非代償性肝硬変や肝細胞癌の発癌の予測因子となりうるか検討が望まれる。

本研究ではいくつかの限界がある。一つは症例数が少なく観察期間が短く、単施設の後ろ向き検討である。もう一つは病理医による診断が 1 名でなされており、NAFLD の組織学的診断には観察者間のばらつきがあることが指摘されている^{31),32)}。

結 語

FAST スコアは、日本人においても、活動性の炎症と進行した線維化を伴う NASH を拾い上げるのに有用であった。日本人のより最適なカットオフ値の確立、治療介入が FAST スコアに与える影響、FAST スコアが非代償性肝硬変や肝発癌の予測因子となりうるかなど、さらなる知見が明らかになることが望まれる。

文 献

- Williams CD, Stengel J, Asike MI, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011; 140: 124—131
- Radu C, Grigorescu M, Crisan D, et al. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients. *J Gastrointest Liver Dis* 2008; 17: 255—260
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 274—285
- Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 883—889
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141: 1249—1253
- Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019; 71: 313—322
- Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018; 67: 123—133
- Komeda T. Obesity and NASH in Japan. *Hepatol Res* 2005; 33: 83—86
- Jimba S, Nakagami T, Takahashi M, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with impaired glucose metabolism in Japanese adults. *Diabet Med* 2005; 22: 1141—1145
- Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol* 2011; 46 (Suppl 1): 63—69
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015; 61: 1547—1554
- Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011; 53: 1874—1882
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846—854
- Abe M, Miyake T, Kuno A, et al. Association between *Wisteria floribunda* agglutinin-positive Mac-2 binding protein and the fibrosis stage of non-

- alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol* 2015; 50: 776—784
- 15) Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006; 43: 1317—1325
- 16) Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1104—1112
- 17) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518—526
- 18) Wong VW, Vergniol J, Wong GL, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 454—462
- 19) Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, et al. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2009; 51: 371—379
- 20) Nouredin N, Alkhouri N, Brown KA, et al. Driving nonalcoholic steatohepatitis forward using the FibroScan aspartate aminotransferase score, but obey the traffic lights. *Hepatology* 2020; 72: 2228—2230
- 21) Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 362—373
- 22) 日本消化器病学会・日本肝臓学会編, 「NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020」第2版, 南江堂, 東京, 2020
- 23) Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018; 67: 328—357
- 24) Oeda S, Takahashi H, Imajo K, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan-AST score to identify non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: Comparison between M and XL probes. *Hepatol Res* 2020; 50: 831—839
- 25) Caussy C, Brissot J, Singh S, et al. Prospective, same-day, direct comparison of controlled attenuation parameter with the M vs the XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease, using magnetic resonance imaging-proton density fat fraction as the standard. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 1842—1850.e1846
- 26) Wong GL, Vergniol J, Lo P, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis with transient elastography (FibroScan®): applying the cut-offs of M probe to XL probe. *Ann Hepatol* 2013; 12: 570—580
- 27) Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, et al. Accuracy of FibroScan controlled attenuation parameter and liver stiffness measurement in assessing steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2019; 156: 1717—1730
- 28) Ogawa E, Takayama K, Hiramane S, et al. Association between steatohepatitis biomarkers and hepatocellular carcinoma after hepatitis C elimination. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52: 866—876
- 29) Welsch C, Efinger M, von Wagner M, et al. Ongoing liver inflammation in patients with chronic hepatitis C and sustained virological response. *PLoS ONE* 2017; 12: e0171755
- 30) Tacke F, Boeker KHW, Klinker H, et al. Baseline risk factors determine lack of biochemical response after SVR in chronic hepatitis C patients treated with DAAs. *Liver Int* 2020; 40: 539—548
- 31) Younossi ZM, Gramlich T, Liu YC, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: assessment of variability in pathologic interpretations. *Mod Pathol* 1998; 11: 560—565
- 32) Gawrieh S, Knoedler DM, Saeian K, et al. Effects of interventions on intra- and interobserver agreement on interpretation of nonalcoholic fatty liver disease histology. *Ann Diagn Pathol* 2011; 15: 19—24

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

Usefulness of FibroScan-AST (FAST) score in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A single-center retrospective experience

Naoto Saito¹⁾, Takeshi Hatanaka^{1)*}, Yuya Nakano¹⁾, Sachi Nakano¹⁾, Yoichi Hazama¹⁾, Sachiko Yoshida¹⁾, Yoko Hachisu¹⁾, Yoshiki Tanaka¹⁾, Teruo Yoshinaga¹⁾, Kenji Kashiwabara²⁾, Hiroki Tojima³⁾, Ken Sato³⁾, Satoru Kakizaki³⁾⁴⁾, Toshio Uraoka³⁾

FibroScan-AST (FAST) score, which is calculated based on aspartate transaminase, controlled attenuation parameter, and liver stiffness measurement, was recently reported to be useful as a non-invasive assessment for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients with significant activity [non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score of ≥ 4] and advanced fibrosis ($F \geq 2$). The aim of this retrospective study was to investigate the usefulness of FAST score for Japanese patients with NAFLD. A total of 34 patients who received liver biopsy between April 2018 and March 2020 at Gunma Saiseikai Maebashi Hospital were included. The cut-off value for FAST score was 0.43, with 92.9% sensitivity, 75.0% specificity, and area under the receiver operating characteristic curve (95% confidence interval) of 0.86 (0.74-0.99). In conclusion, FAST score is a useful tool for identifying NAFLD patients with significant activity and advanced fibrosis. Further study is warranted to establish the optimum cut-off value of FAST score in Japanese patients.

Key words: FibroScan-AST score liver fibrosis non-alcoholic fatty liver disease
non-alcoholic steatohepatitis

Kanzo 2021; 62: 393—402

1) Department of Gastroenterology, Gunma Saiseikai Maebashi Hospital

2) Department of Pathology, Gunma Saiseikai Maebashi Hospital

3) Department of Gastroenterology and Hepatology, Gunma University Graduate School of Medicine

4) Department of Clinical Research, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

*Corresponding author: hatanaka@qk9.so-net.ne.jp