

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 小川 雅裕
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 978 号
学位授与の日付 令和3年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Screening and follow-up of chronic liver diseases with understanding their etiology in clinics and hospitals.
(1次医療機関や専門医療機関での、病因に基づいた慢性肝疾患のスクリーニングとフォローアップ)

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 高塚 尚和
副査 准教授 坂田 純

博士論文の要旨

【目的】肝硬変の病因は、アルコール性 (ASH) および非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) に移行してきている。ASH または NASH の患者は、B・C 型肝炎患者のように定期的にフォローアップされない傾向があり、これらの患者の肝細胞癌 (HCC) の診断は遅れやすい。これらの状況から、一次医療機関および専門医療機関それぞれにおいて、HCC などを早期に検出するための、効果的なスクリーニングおよびフォローアップシステムが重要と考える。本研究では、近年利用可能になった血清マーカー M2BPGi、autotaxin (ATX)、血小板数と fibrosis-4 (FIB-4) index、次に超音波を用いたエラストグラフィデータと MRI を用いたエラストグラフィデータにつき、側副血行路の有無や病因に応じた HCC 発生との関係につき調査することを目的とした。

【方法】M2BPGi 検査を受けた患者 (n = 272)、磁気共鳴エラストグラフィ (MRE) を受けた HBV および HCV、NASH、および ASH 患者 (n = 119) を抽出した。MRE を受けた患者は、超音波エラストグラフィ (USE) (n = 80)、M2BPGi (n = 97)、ATX (n = 62)、血小板数 (n = 119)、Fib-4 index (n = 119) も計算し検討した。肝硬度と MRE および USE の相関に関する研究では、HCC の手術を受けた患者 (n=23) またはエコーガイド下針生検を受けた患者 (n=8) の肝組織の線維化段階を比較検証した。

【結果】M2BPGi、ATX、FIB-4 index、血小板数などの一般的な線維化マーカーを評価した。HBV だけは、HCV、NASH、ASH と比較して、HCC を伴っていても M2BPGi、ATX、FIB-4 index のレベルは低く、血小板数はほぼ同じだった。この結果より、HBV 患者に関しては、M2BPGi、ATX、FIB-4 index などの線維化マーカーが低値の段階でも、肝発がんの発生を予測しフォローアップする必要があることが明らかになった。また、HBV 患者を除くと、HCC 予測の線維化マーカーとして FIB-4 index > 2、M2BPGi > 1、ATX > 1、血小板数 < 20 × 10⁴ / μL を指標とし、画像検査および腫瘍マーカーの測定を考慮すべきと考えられた。ただし、1) M2BPGi > 0.5 または 1) ATX > 0.5 を呈する HCC 患者の頻度は低いものの一定数おり、NASH および ASH 患者では、定期的なフォローアップがなされなかったために、大きくなった状態で診断された例があり、糖尿

病や75歳以上などの特徴を有していた。また、MREと線維化段階の比較検証では、線維化段階の増加とともにMREレベルが増加することが分かった。NASH、ASH患者群では肝硬度が高い傾向がみられた。次に、F3、F4の線維化段階を予測する上で、MREは、他の線維化マーカーM2BPGi、ATX、FIB-4 index、血小板数と比較して高いAUROCを示した。続いて、AUROC分析を用いて、側副血行路とMRE、ほか線維化マーカーを検証した。MREは側副血行路を最も強く予測することができ、ほか線維化マーカーも側副血行路の予測できることが示された。MREでカットオフを4006Paに設定した場合、側副血行路の予測の感度と特異度はそれぞれ80.6%と83.6%だった。最後に、HCC患者の肝硬度を分析するとHBV、HCV、NASH、およびASH患者の肝硬度の平均レベルは、それぞれ3643±1306 Pa、3224±689 Pa、4780±2474 Pa、および5417±2744Paであり、NASHおよびASH患者群で、肝硬度の範囲が広い傾向があった。また、MREで4000Paを超える患者の頻度はHBV(15.8%)、HCV(25.0%)、NASH(57.9%)、およびASH(67.7%)であった。この結果から、NASHおよびASH患者は、側副血行路のリスクが高い可能性が示唆された。

【結論】慢性肝疾患の病因に基づいて、適切なマーカーとツールを使用することで、一次医療機関および専門医療機関のレベルで早期発見のためのスクリーニングとフォローアップができることを示した。一次医療機関の医師や、専門病院の専門医が、利用可能なスクリーニング法を理解し、病因に応じて慢性肝疾患をフォローするための適切な役割を共有することは重要である。

審査結果の要旨

【目的】本研究は、血清マーカーM2BPGi、autotaxin(ATX)、血小板数とfibrosis-4(FIB-4) index、超音波エラストグラフィ(USE)データと磁気共鳴エラストグラフィ(MRE)データにつき、側副血行路の有無や病因に応じたHCC発生との関係につき調査することを目的とした。【方法】M2BPGi検査を受けた患者(n=272)、MREを受けたHBVおよびHCV、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、およびアルコール性肝炎(ASH)患者(n=119)を抽出した。MREを受けた患者はUSE(n=80)、M2BPGi(n=97)、ATX(n=62)、血小板数(n=119)、Fib-4 index(n=119)も計算し検討した。【結果】HBVは、HCV、NASH、ASHと比較して、HCCを伴っていてもM2BPGi、ATX、FIB-4 indexのレベルは低く、血小板数はほぼ同じだった。また、HBV患者を除くと、HCC予測の線維化マーカーとしてFIB-4 index > 2、M2BPGi > 1、ATX > 1、血小板数 < 20×10⁴/μLを指標とし、画像検査および腫瘍マーカーの測定を考慮すべきと考えられた。MREと線維化段階の比較検証では、線維化段階の増加とともにMREレベルが増加することが分かった。NASH、ASH患者群では肝硬度が高い傾向がみられた。F3、F4の線維化段階を予測する上で、MREは、他の線維化マーカーM2BPGi、ATX、FIB-4 index、血小板数と比較して高いAUROCを示した。MREは側副血行路を最も強く予測することができ、ほか線維化マーカーも側副血行路の予測できることが示された。MREでカットオフを4006Paに設定した場合、側副血行路の予測の感度と特異度はそれぞれ80.6%と83.6%だった。MREで4000Paを超える患者の頻度はHBV(15.8%)、HCV(25.0%)、NASH(57.9%)、およびASH(67.7%)であった。この結果から、NASHおよびASH患者は、側副血行路のリスクが高い可能性が示唆された。

本研究は、慢性肝疾患の病因に基づいて、適切なマーカーとツールを使用することで、一次医療機関および専門医療機関のレベルで早期発見のためのスクリーニングとフォローアップができることを明らかにした社会的価値の高い研究であると評価した。本研究成果をJGH Open. 2020;4(5):827-837に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断した。