

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 廣瀬 奏恵
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 706 号
学位授与の日付 平成 28 年 9 月 20 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 Formulation for effective screening and management of nonalcoholic steatohepatitis *Noninvasive NAFLD management strategy*
(非アルコール性脂肪肝炎の効果的なスクリーニングとマネジメント、非侵襲的な NAFLD 管理の方法)

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 味岡 洋一
副査 教授 寺井 崇二

博士論文の要旨

[背景と目的]

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は世界中で増加しており、中でもその一亜型である非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) は線維化を進行させ、肝硬変や肝細胞癌にまで進展する危険な病態である。NASH の診断には肝生検が必須とされているが、NAFLD 症例全員から肝生検を行ったり、経過観察のために肝生検を繰り返したりする事は非現実的であり、NAFLD が多数認められる健康診断などで NASH が疑われる症例を見極め、専門機関の受診を勧奨する効果的で実践的な方法の確立が求められている。

肝硬度 (肝内せん断弾性波速度) は、肝線維化の程度を非侵襲的に評価できる指標として近年その活用が広まっており、申請者らも NASH 患者で肝線維化と予備能の定量評価における有用性を報告してきた。しかし、肝硬度測定器は高価であり、検査にある程度の時間を要するため、健診現場への流布には制限がある。

本研究は、健康診断などで一般的に行われる検査項目のみを用いて、多数の NAFLD 症例の中から NASH が疑われる症例を拾い上げる方法の確立と、NASH 患者管理における肝硬度測定の有用性の検証を目的とする。

[方法]

肝硬度として Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 値を測定した 158 人の中で NAFLD 患者の 138 人を VTTQ+群、正常コントロール群の 20 人を Normal 群とした。また、4865 人の健康診断受診者の中から申請者らが定めた条件を満たす 30 歳から 74 歳までの 679 人を Healthy 群、腹部エコーで脂肪肝を認めた 387 人を NAFLD 群とした。更に、独立した群として肝生検で診断された単純性脂肪肝 22 例と、NASH 116 例は生検群とした。年齢、性別、BMI (body mass index)、2 型糖尿病の有無、アルブミン値、AST 値、ALT 値、血小板数値など日常診療で行われる検査項目と VTTQ 値に関して統計学的に比較検討した。

VTTQ は4つの肝区域（外側区域、内側区域、前区域、後区域）でそれぞれ3回、合計12回測定し、その中央値を代表値とした。VTTQ+の中の25例に関しては372日（365日 - 903日）の間隔をあけて複数回、肝硬度を評価した。

[結果]

VTTQ 値は組織学的な線維化の進行と有意な正の相関を示し ($p < 0.001$, $r = 0.72$)、線維化ステージが1段上がるごとに 0.42 m/sec 上昇した。また、VTTQ+群ではVTTQ 値が年齢と有意に相関したのに対し (0.012 m/sec/year , $p = 0.0011$, $r = 0.27$)、Normal 群では有意な相関を示さなかった ($p = 0.088$)。VTTQ 値と年齢との相関図でNormal 群の示すVTTQ 値の99%信頼区間上限をカットオフ値として、VTTQ+群を若年群、NASH 疑い群、単純性脂肪肝疑い群、判別不能群に群分けしたところ、NASH 疑い群ではVTTQ 値が年齢と有意に相関したのに対し (0.020 m/sec/year)、単純性脂肪肝疑い群では有意な相関を示さなかった ($p = 0.11$)。

また、NASH 疑い群では血清アルブミン値は年齢と有意な負の相関を示したが、Normal 群と単純性脂肪肝群では加齢に伴う有意な変化は認められなかった。健康診断や日常診療で行われる検査項目から一般的に肝病態の進展とメタボリック疑い群を判別するためのロジスティック解析を行った5項目の有意因子が抽出され、NASH 拾い上げの判別式を作成し、GAP-M と命名した。

$F = 0.027 \times \gamma\text{GTP} + 0.01 \times \text{ALP} - 0.251 \times \text{Plt} + 0.496 \times \text{BMI} + 2.043 \times \text{2型糖尿病の有無 (あり, 1; なし, 0)} - 13.064$

$\text{GAP-M} = \text{exponential}(F) / (1 + \text{exponential}(F))$

この判別式によるNASH 疑い症例の拾い上げ感度は90.5%、特異度は71.4%、ROC 曲線下面積は86.4%であった。これに対し既報のFib-4 index、AP index、NAFLD fibrosis score、BARD score はそれぞれ、76.6%、65.7%、75.3%、63.3%のROC 曲面下面積を示した。またGAP-M は生検群においてNASH を単純性脂肪肝から感度73.3%、特異度86.4%、ROC 曲面下面積84.1%で判別した。オステオポンチンは肝病態の組織学的な進展に伴い ductular reaction 部、さらには肝実質内へと発現が増強する因子で、VTTQ と正の、アルブミン値、並びにコリンエステラーゼ値と負の、有意な相関性を示した。また、ALP 値、特に総ALP 値から骨型ALP 値を減じたALP 値は血清のオステオポンチン濃度と有意に相関していた。

継続的に肝硬度を測定した25例のVTTQ 値は、8例で上昇 (0.23 m/sec/year)、9例で低下 (0.22 m/sec/year)、8例で不変 ($0.0043 \text{ m/sec/year}$)、それぞれ時間との間に有意な相関を示し、上昇群と低下群間に有意な差異が認められた ($p < 0.0001$)。また、血清アルブミン値とVTTQ 値は負の相関関係を示し、VTTQ 値上昇群と低下群でそれぞれ低下と上昇を示した。またVTTQ 値を肝区域間で比較すると、9例の低下群では外側区域で低下 ($p = 0.0039$) し年齢と相関していたのに対し、8例の上昇群では右葉で上昇し年齢と相関していた ($p = 0.0078$)。

[考察]

申請者らが作成したGAP-M は特殊検査を含まず、汎用性が高い。また、GAP-M に含まれるALP 値はヘッジホッグ回路を介して肝再生に関与するオステオポンチンの代替指標となっている可能性が示唆される。

選別されたNASH 候補は、適切なVTTQ 値の測定により1年程度の間隔で病態の悪化、あるいは改善を確認することが可能と考えられ、GAP-M を活用したNASH の拾い上げとVTTQ 値測定により、効果的なNAFLD マネジメントが達成されるものと期待される。

審査結果の要旨

本研究の目的は、健康診断などで一般的に行われる検査項目のみを用いて、多数の非アルコール性脂肪

性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) 症例の中から非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis: NASH) が疑われる症例を拾い上げる方法の確立と、NASH 患者管理における肝硬度測定の有用性の検証である。肝硬度として Virtual Touch Tissue Quantification (VTTQ) 値を測定し、年齢、性別、BMI (body mass index)、2 型糖尿病の有無、アルブミン値、AST 値、ALT 値、血小板数値など日常診療で行われる検査項目と VTTQ 値に関して統計学的に比較検討した。VTTQ 値は組織学的な線維化の進行と有意な正の相関を示し ($p < 0.001$, $r = 0.72$)、線維化ステージが 1 段上がるごとに 0.42 m/sec 上昇した。NASH 疑い群では VTTQ 値が年齢と有意に相関したのに対し (0.020 m/sec/year)、単純性脂肪肝疑い群では有意な相関を示さなかった ($p = 0.11$)。健康診断や日常診療で行われる検査項目から一般的に肝病態の進展とメタボリック疑い群を判別するためのロジスティック解析を行った 5 項目の有意因子が抽出され、NASH 拾い上げの判別式 $F = 0.027 \times \gamma \text{GTP} + 0.01 \times \text{ALP} - 0.251 \times \text{Plt} + 0.496 \times \text{BMI} + 2.043 \times 2 \text{ 型糖尿病の有無 (あり, 1 ; なし, 0)} - 13.064$ を作成し、GAP-M と命名した。この判別式による NASH 疑い症例の拾い上げ感度は 90.5% 、特異度は 71.4% 、ROC 曲線下面積は 86.4% であった。また GAP-M は生検群において NASH を単純性脂肪肝から感度 73.3% 、特異度 86.4% 、ROC 曲面下面積 84.1% で判別した。

GAP-M は特殊検査を含まず、汎用性が高い。選別された NASH 候補は、適切な VTTQ 値の測定により 1 年程度の間隔で病態の悪化、あるいは改善を確認することが可能と考えられ、GAP-M を活用した NASH の拾い上げと VTTQ 値測定により、効果的な NAFLD マネジメントが達成される可能性が示唆された。

GAP-M を活用した NASH の拾い上げと VTTQ 値測定により、効果的な NAFLD マネジメントの臨床的意義を Gastroenterology Research and Practice 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ました。