

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	柁木 慶一
学位授与の要件	学位規則第4条第①・2項該当		
論 文 題 目			
Utility of controlled attenuation parameter measurement for assessing liver steatosis in Japanese patients with chronic liver diseases (本邦の慢性肝疾患患者における CAP(Controlled Attenuation Parameter)を用いた非侵襲的肝脂肪化評価の有用性について)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	大 段	秀 樹 印
審査委員	教 授	田 中	信 治
審査委員	講 師	仙 谷	和 弘
〔論文審査の要旨〕			
<p>肥満患者や非アルコール性脂肪性肝疾患患者 (NAFLD) は急増しており、それに伴い本邦の肝細胞癌の病因として非 B 非 C (NBNC) 型の肝細胞癌の割合が増加傾向にある。また近年肝移植の普及に伴い、ドナー肝の脂肪化を評価する必要性が生じている。現在肝組織学的検査の gold standard は肝生検であるが、サンプリングエラー、観察者間での診断のばらつき、そして侵襲性や出血・胆汁漏・死亡といった重篤な合併症などの問題がある。近年 Fibroscan502 で、Controlled Attenuation Parameter (CAP)が開発され、プローブより発生するせん断波の減衰速度を計算し、その減衰速度から肝臓に沈着した脂肪量の測定を行うことが可能となり、2010 年 Sasso らによりフィブロスキャンによる非侵襲的な肝組織内脂肪沈着度測定が報告された。以後新しいモダリティである CAP を用いた非侵襲的な肝組織内脂肪沈着の測定に注目が集まっている。本検討では、慢性肝疾患における CAP の非侵襲的肝脂肪定量化の有用性について検討し、肝疾患の非侵襲的検査法を確立することを目的とした。</p> <p>対象は、2012 年 4 月から 12 月までに慢性肝疾患に対して肝生検と CAP の測定を行い、同時に血液検査と画像検査を施行した患者 155 例 (病因 : B 型慢性肝炎/C 型慢性肝炎/非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) /others17 例/58 例/40 例/40 例)。年齢 median (range) 歳 ; 55 (24-91)、男性 93 例/女性 62 例。BMI median (range) kg/m² ; 24.4 (15.4-39.2)、CAP 値 median (range) dB/m ; 231.0 (100-400)、LSM median (range) kPa ; 10.7 (2.60-75.0)、Liver/Spleen(L/S)比 median (range) dB/m ; 1.05 (-0.144-2.03)。Fibroscan502 で CAP を測定し、Kleiner の分類に準じた組織所見 (Steatosis grade を S0 : 5%未満、S1 : 5-33%、S2 : 34-66%、S3 : 67%以上)、CT による L/S 比と血液検査所見を比較検討した。</p>			

Fibroscan502 は M プローブ使用、10 回測定した中央値、IQR は 30%以下を採用した。

結果は以下のように要約される。CAP 値は median (range) dB/m ; S0 : 202.1 (100-298)、S1 : 279.5 (179-400)、S2 : 297.7 (162-367)、S3 : 323.0 (290-345) であった。S0 vs S1-3 の cut off 値は 232.5dB/m で AUROC 0.878 であり、感度 87%、特異度 77.2%、陽性的中率 75.2%、陰性的中率 87%であった。S1 以上の肝組織内脂肪沈着に寄与する因子として、単変量解析では BMI、ChE、CAP 値、L/S 比 ($p < 0.0001$)、ALT ($p = 0.0001$)、TG ($p = 0.002$)、HbA1c ($p = 0.002$)、ALP ($p = 0.007$)、WBC ($p = 0.020$)、Plt ($p = 0.020$)、 γ -GTP ($p = 0.028$)、FBS ($p = 0.036$)、T-cho ($p = 0.043$) が抽出され、多変量解析では CAP 値 ≥ 232.5 dB/m (odds 比(OR) : 27.656、95%信頼区間 : 4.762-160.622、 $p = 0.0002$) と L/S 比 < 1.1 (OR : 10881、95%信頼区間 : 2.101-56.361、 $p = 0.004$) が抽出された。このことから、CAP は非侵襲的に、かつ簡便に肝脂肪化を繰り返し定量することが可能なツールであり、組織学的肝脂肪化と高い相関を示し、肝脂肪化の有無の評価が可能であった。

以上の結果から、本論文は慢性肝疾患患者における CAP を用いた非侵襲的肝脂肪評価が有用であることを、本邦で初めて明らかにした点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。