



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	肝弾性度と肝脂肪量を組み合わせた慢性肝疾患患者の肝細胞癌発生リスク評価 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	出水, 孝章
Description	配架番号 : 2361
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12982号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70383
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takaaki_Izumi_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 出水 孝章

審査担当者	主査	教授	平野	聡
	副査	准教授	神山	俊哉
	副査	教授	山下	啓子
	副査	教授	本間	明宏

学 位 論 文 題 名

肝弾性度と肝脂肪量を組み合わせた慢性肝疾患患者の肝細胞癌発生リスク評価

(Assessing the risk of hepatocellular carcinoma in chronic liver disease patients by combining liver stiffness measurement and the controlled attenuation parameter by FibroScan)

本研究で、申請者は肝弾性度 (LSM) と肝脂肪量 (CAP) を組み合わせた慢性肝疾患患者の肝細胞癌 (HCC) 発生リスクを検討した。申請者は 2012 年 1 月から 2017 年 8 月までに北海道大学病院と JCHO 北海道病院にて初回 FibroScan を実施された 1520 症例を集積した。その内、除外基準に基づき 396 症例を除いた 1124 症例を本研究の検討対象とし、C 型肝炎 (HCV) 群、B 型肝炎 (HBV) 群、非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 群と区分し、各群における発癌に関連する因子の検討を行った。まず、FibroScan 実施時に初発 HCC を有する症例を検討した。HCV 群では LSM が 8.0kPa より高値でオッズ比が有意に上昇し、CAP が 221dB/m 未満でオッズ比が有意に上昇した。Alb 低値、AFP 高値も有意な因子であった。HBV 群では LSM が 6.2kPa より高値でオッズ比が有意に上昇した。NAFLD 群では LSM が 5.4kPa より高値で、CAP が 265dB/m 未満でオッズ比が有意に上昇した。初発 HCC 患者においては全群 LSM 上昇で、HCC 発症リスクが高まることが示された。また HBV 群を除く 2 群では、CAP 低下で HCC 発症リスクが高まるという結果であった。次に初発・既往・再発例を含む全 HCC 症例を検討した。HCV 群では LSM が 9.9kPa より高値でオッズ比が有意に上昇した。HBV 群では LSM が 6.2kPa より高値で有意にオッズ比の上昇を認めた。NAFLD 群では LSM が 10.8kPa より高値、CAP が 281dB/m 未満でオッズ比が有意に上昇した。さらに、検査時に HCC を有していない 966 人の患者を新規 HCC 発症について追跡調査し、初発 HCC 症例より算出した各群における LSM および CAP のカットオフ値を用いて発癌率を検討した。HCV 群では LSM が 8.0kPa より高値で CAP が 221dB /m 未満を満たす患者群が、その他の患者群より有意に発癌率が高かった。HBV 群では LSM が 6.2 kPa より高値の患者群で、それ以外よりも有意に発癌率が高かった。NAFLD 群では LSM が 5.4kPa より高値で CAP が 265dB/m 未満を満たす患者群で有意に発癌率が高かった。以上の結果により、HCV 群と NAFLD 群では LSM と CAP は HCC 発症に関連する因子であると考えられ、HBV 群では LSM が HCC 発症の関連因子であると考えられた。

審査にあたり副査の山下教授より、「全員肝針生検をしているのか、組織を検討しているか」と質問があり、申請者は「行っていない」と回答した。また「FibroScan の測定値が実際の肝組織を反映しているか」と質問があり、申請者は「既報に基づいた測定値のみでの検討とした」と回答した。また、「非 HCC 症例に肝硬変と慢性肝炎の患者が含まれるのか」と質問があり、申請者は「含まれるがその違いについて検討はしていない」と回答した。「C 型肝炎、B 型肝炎で治療を行うと線維化と発癌が抑制できるか」と質問があり、申請者は「抑制効果があることが報告されており、FibroScan の測定値の推移については前向きに測定値の蓄積を行っている」と回答した。次に副査の本間教授より、「スクリーニングにおけるエコーの位置づけ」につき質問があり、申請者は「HCC の拾い上げ診断に有用である」と回答した。「FibroScan の一般化」について質問があり、申請者は「一般の開業医レベルまでは広まっていない」と回答した。「LSM が高く CAP が高い症例のリスクはどうか」と質問があり、申請者は「その患者群も発癌リスクはある」と説明した。次に副査の神山准教授より、通常のエコーで脂肪量を検討する方法はあるのか」と質問があり、申請者は「通常のエコーで検討する方法も研究されている」と回答した。「HBV において CAP が関係なかった理由、LSM が低かった理由」について質問があり、申請者は「HBV の発癌に関してこれまでも肝の脂肪化は関係がないと報告されており、今回の結果もそれと同様のものであると考えている。LSM が低かったのは、核酸アナログ製剤の内服症例が多かったためと考えている」と回答した。最後に主査の平野教授より、「脂肪化と発癌に関して」質問があり、申請者は「HCV については、ウイルスが増殖のために肝脂肪化を促進することを説明し、NAFLD においては肝硬変が進むと血流低下、また脂肪合成系が抑制され脂肪沈着の消失がみられるようになる病態が存在する」と説明し、「HCV においても NAFLD 同様の病態が存在する可能性があり、そのため LSM が上昇すると CAP が低下する」と説明した。「LSM と肝臓内部の脂肪沈着の関係」について質問があり、「LSM と CAP は独立した測定系である」と説明した。「初発 HCC と全 HCC 症例を検討した理由」について質問があり、「初発 HCC を検討することで、HCC が発生してくる状況に近似した結果が得られると考えた」と回答した。「高血圧が因子として残った理由」について質問があり、「既報でも NAFLD の HCC 症例には、高血圧の合併が多いと報告されている」と回答した。

本研究は今後の慢性肝疾患の発癌高危険症例のサーベイランスにつながることを期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。