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

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

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えた。

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が期待される。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充分な資格を有するものと判定した。