



Title	心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ法を用いた肝硬度測定 of 臨床的有用性に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	加藤, 喜哉
Description	配架番号 : 2517
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14053号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77968
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshiya_Kato_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 加藤 喜哉

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 本間 明宏
副査 教授 廣瀬 哲郎

学 位 論 文 題 名

心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ法を用いた
肝硬度測定 of 臨床的有用性に関する研究

(Clinical usefulness of liver stiffness measured by magnetic resonance elastography
in patients with heart failure)

申請者は、心不全患者における磁気共鳴エラストグラフィ法（MRE）を用いた肝硬度測定の臨床的有用性に関する研究について発表した。

審査にあたり、まず副査の廣瀬教授から超音波エラストグラフィ法で測定した肝硬度と右心房圧（RAP）の関連についての報告は過去にあるが MRE による測定の報告が無かったのは何故かとの質問があり、申請者は超音波エラストグラフィ法と比較すると撮像時間が長く、測定に必要な装置が普及していないことが原因と考えられると回答した。続いて、MRE の改良点は何かとの質問があり、申請者は撮像機器としての質は問題なく、解析法としても既に既報により確立しているが、passive driver の設置法や息止めのさせ方などにはある程度の learning curve が必要であり、改良の余地がある、と回答した。

次に、副査の神山准教授より、測定を肝右葉のみから行った理由について質問があり、申請者は、肝左葉は近傍に大血管があり測定に誤差が生じやすいことが既報より明らかとなっているため測定部位から予め除外したと回答した。続いて、本論文に B 型肝炎を 1 例除外したとあるが、登録症例について HBs・e・c 抗体の陽性率についての記載が無いとの指摘があり、申請者は追記して再提出すると回答した。更に NT-proBNP と RAP の相関はあったのかと質問があり、申請者は今回の検討では相関は無く NT-pro BNP は RAP のみならず心拍出量などの他のパラメータや心不全の原疾患によっても値が影響されることがあるため妥当と考えられると回答した。加えて試験群と検証群で RAP の値に有意差が出ているが、このような RAP の値が異なる cohort で validation することは正しいのかという質問があり、申請者は、試験群で作成した予測式での予測 RAP と、実際の RAP で検証群、全体とともに同様の相関関係が得られており問題ないと考えている、と回答した。また本文中の図 8 と図 9 に予測 RAP と実測 RAP の plot に外れ値が存在しているが、これはどのような症例であったのかという質問があり、申請者は、カルテで確認したところ正確な罹病期間は不明だが比較的心不全の罹病期間が長い例や、慢性心房細動等による三尖弁逆流により持続的な圧負荷・容量負荷が肝静脈を介して肝臓にかかっており、肝線維化が比較的進行した症例であったと考えられると回答した。この内容に関連し、外れ値が生じる可能性がある旨を記載したほうが良いとの指摘があり、「本研究の限界」項目に付け加えると回答した。

次に、副査の本間教授より、試験群の 40 例と検証群の 68 例との割合はどのような理由

で決定されたものなのかとの質問があり、申請者はご指摘の通りの解析手順であり、割合については既報の検討で用いられていた 3:5 を用いて検討した、と回答した。続けて、学位審査発表スライドには対象患者にどのような検査を行ったかが含まれていたが、本論文に実施した検査に関する項目の記載が不十分であることについて確認があり、申請者は本論文に検査項目に関する項目を追記して再提出すると回答した。また、本文中の図 8 および図 9 中に外れ値が認められるが、この結果からは MRE は完全にカテーテル検査に置き換わる検査法ではないのではないかととの質問があり、申請者は、MRE は代理指標であり、RAP の直接計測法であるカテーテル検査と完全に置き換わることは困難であると考えられるが、広く用いられている下大静脈径等よりも良好な RAP 高値予測能を有し、背景肝の線維化も推定可能であることから診断の補助としては有用であると考えたと回答した。

次に、主査の平野教授から、登録母集団は連続している心不全患者であるが全例でカテーテル検査は行うのかという質問があり、申請者は急性・慢性心不全の何れでも全例でカテーテル検査を行い、RAP を含むパラメータを測定していると回答した。続いて、今回の方法は現時点で臨床での実用化には難しく、改良の余地があるではないかととの指摘があり、申請者は治療の参考値としては使用可能であるが、改善点については論文に追記すると回答した。さらに ROC の比較は MRE と他のモダリティ全てとの多重比較であるのかという質問があり、申請者は ROC の多重比較であると回答した。

最後に副査の神山准教授より、ROC 曲線のカットオフ値について記載が無いとの指摘があり、申請者は 2.5kPa であり本論文に追記すると回答した。

この論文は、米国心臓協会学術集会（2019）において高く評価され、今後のさらなる研究の発展が期待される。

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十分な資格を有するものと判定した。