

氏 名	岩 田 一 也
(ふ り が な)	(い わ た か ず な り)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平 成 28 年 7 月 13 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 2 項 該 当
学 位 論 文 題 名	Serum zinc value in patients with hepatitis virus-related chronic liver disease: association with the histological degree of liver fibrosis and with the severity of varices in compensated cirrhosis (肝炎ウイルス関連慢性肝疾患患者における血清亜 鉛値：肝線維症の組織学的程度と、代償性肝硬変に おける静脈瘤の重症度との関連)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 岡 田 仁 克 教授 前 村 憲 太 朗

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

門脈圧亢進症による静脈瘤からの出血は、肝硬変の重篤な合併症の一つで、出血による死亡率は治療成績の進歩にも関わらず未だ高率である。現在、内視鏡検査が食道静脈瘤に対する標準的な検査であるが、比較的高費用、高侵襲の検査と言える。いくつかの非侵襲的バイオマーカーが肝硬変患者の静脈瘤の存在や出血のリスク予測に有用であることが報告されており、内視鏡検査より低費用で低侵襲の検査の開発が期待される。亜鉛は体内で

約 300 種類の酵素の活性化に必要であり、その欠乏はタンパク合成や免疫反応、骨格の成長、生殖腺の発達、妊娠、食欲に影響を及ぼすとされている。慢性肝疾患では血中と肝内の亜鉛減少が報告されているが、血清亜鉛値と食道静脈瘤との関連は未だ十分に検討されていない。本研究では、肝炎ウイルス感染に伴う肝線維症の組織学的程度と血清亜鉛値との関連を検討すると同時に、食道静脈瘤の内視鏡的重症度と血清亜鉛値の関係を分析し、血清亜鉛値が食道静脈瘤形成と重症度の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性について検討した。

《対象と方法》

2008 年 1 月から 2012 年 6 月までに肝生検を受けたウイルス性慢性肝炎 576 症例と代償性肝硬変 75 症例を対象とし、肝線維症の程度と食道静脈瘤の重症度、および血清亜鉛値を評価した。慢性 HBV 感染、慢性 HCV 感染の診断は直近の 6 ヶ月以内の HBs 抗原あるいは HCVRNA 測定で行った。肝生検は標準的な方法で行い、肝の炎症と線維化の程度は METAVIR スコアシステムを用いて評価した。食道静脈瘤の程度は Paquet グレードシステム I-IV の段階に評価し、Red color サイン陽性もしくはグレード III 以上の静脈瘤を有する患者群を高リスク群とした。また同期間内に食道静脈瘤治療を受けたウイルス性代償性肝硬変患者も高リスク群に登録した。高リスク群を除いた代償性肝硬変 (Child-Pugh class A) 患者群を食道静脈瘤の程度でさらに非静脈瘤群と低リスク群の 2 群に分けた。肝生検前もしくは食道静脈瘤治療前に血清亜鉛値を測定し 3 群で比較した。

また肝線維化マーカーとして APRI (the AST-to-platelet count ratio index) 値と FIB-4 値を計算し、BTR (the branched-chain amino acids to tyrosine ratio) も測定した。2 群の比較には Student' *t* 検定もしくは Mann-Whitney 検定を用い、多群間の比較は非反復測定分散分析 (non-repeated measurements ANOVA) と Bonferroni 法を用いて JMP9 ソフトウェアで解析した。

《結 果》

肝生検施行 576 症例の平均血清亜鉛値は、線維症の進行とともに減少（METAVIR スコア; F0～1 : 71.3 ± 11.3 、F2 : 68.9 ± 11.7 、F3 : 66.3 ± 11.8 、F4 : 63.9 ± 15.0 ）した。次に肝生検で肝硬変（F4）と診断された 109 症例と治療適応がある食道静脈瘤を有する肝硬変 49 症例から Child-Pugh class A の代償性肝硬変症例を拾い上げ、食道静脈瘤の有無および重症度で分類した結果、非静脈瘤群が 31 症例、低リスク群が 24 症例、高リスク群が 20 症例であった。これらの代償性肝硬変 75 症例の平均血清亜鉛値($\mu\text{g/dl}$)は、静脈瘤の重症度が増すに伴い減少（非静脈瘤群 : 66.3 ± 12.6 、低リスク群 : 62.5 ± 13.7 、高リスク群 : 55.6 ± 13.0 ）した。また、血清亜鉛値($\mu\text{g/dl}$)は非静脈瘤群に比べて静脈瘤を有する群で有意に低値（ 59.3 ± 13.6 対 66.3 ± 12.6 、 $p < 0.05$ ）であった。静脈瘤を有する患者の中でも低リスク群に比べ高リスク群では亜鉛値($\mu\text{g/dl}$)はさらに有意に低値（ 55.6 ± 13.0 対 64.6 ± 13.1 、 $p < 0.01$ ）であった。食道静脈瘤が存在する症例では、血清 ALP が高値を示し、AST、ALT、アルブミン、PT、ヘモグロビンおよび BTR 値が有意に低値を示したが、線維化マーカーの APRI と FIB-4 は有意差を認めなかった。

《考 察》

これまでいくつかの肝線維化バイオマーカーが食道静脈瘤の存在や重症度の予測に有用であると報告されてきているが、代償性肝硬変での有用性が証明されたバイオマーカーは極めて少ない。今回の検討で血清亜鉛値は肝線維化の進行とともに低下し、代償性肝硬変患者における食道静脈瘤の内視鏡的重症度にも関連して低下することが明らかになった。これらの結果より、内視鏡検査より安価で低侵襲である血清亜鉛値測定が、肝線維化の程度や代償性肝硬変に伴う食道静脈瘤の重症度を予測する有用なバイオマーカーになり得ることが示唆された。

論文審査結果の要旨

慢性ウイルス性肝炎と肝硬変を含む肝線維症では、門脈圧亢進症による食道静脈瘤からの出血は、約 20%で発生すると報告されており、肝線維症例では静脈瘤の状況を慎重かつ的確に評価する必要がある。現在、上部消化管内視鏡検査が食道静脈瘤に対する標準的な検査方法であるが、患者にとってはより低費用、低侵襲の検査が望ましい。いくつかの肝線維化バイオマーカー候補が食道静脈瘤の重症度の予測に有用であると報告されているが、代償性肝硬変での食道静脈瘤重症度予測に有用なバイオマーカーは未だ明らかになっていない。

申請者は、肝炎ウイルス感染患者の肝線維症の程度と血清亜鉛値との関係を調べ、また食道静脈瘤の内視鏡的重症度と血清亜鉛値の関係も併せて評価し、血清亜鉛値が肝線維化の程度と食道静脈瘤の重症度の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性を検討した。その結果、血清亜鉛値は、線維症の進行とともに低下し、さらに代償性肝硬変患者における食道静脈瘤の内視鏡的重症度にも関連して低下することを明らかにした。本研究により、血清亜鉛値は、肝線維化の進行度および食道静脈瘤の重症度の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性が示唆された。また、本検査は内視鏡検査より低費用かつ低侵襲であるため、今後の肝線維症あるいは食道静脈瘤の診療において、内視鏡検査との併用あるいはそれに代用するなどの臨床応用が期待される。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of clinical biochemistry and nutrition 55(2): 147-152, 2014