

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
藤原 新也	主査 教授 勝 健 一 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 花 房 俊 昭 副査 教授 田 窪 孝 行 副査 教授 芝 山 雄 老
主論文題名 Relationship Between Liver Fibrosis Noninvasively Measured by Fibro Scan and Blood Test (フィブロスキャンによって非侵襲的に測定した肝線維化と血液検査との関連性)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>現在、肝の線維化を評価するのに最も信頼性の高い方法は肝生検とされているが、合併症がある侵襲的な検査で頻回に繰り返しての評価は困難である。また生検組織は肝臓全体の約5万分の1にすぎず、生検部位や得られた組織の長さによって診断が異なる可能性と診断が半定量的であることなどが問題点として挙げられる。そのため肝線維化を非侵襲的かつ定量的に評価する方法として肝線維化マーカーが臨床に使用されるようになり、欧米では複数の生化学検査を組み合わせてスコア化(間接的線維化スコア)することにより線維化を評価しようとする試みもなされている。又、肝生検における肝線維化と線維化マーカーや血小板数、間接的線維化スコアとの相関関係が検討され、その有用性が多く報告されている。最近、非侵襲的かつ簡便に肝の線維化を評価する装置としてフランスのEchoSens社よりtransient elastography技術を用いたFibro scanが開発された。肝の線維化の進展とともに測定値(Elasticity,単位kPa)が上昇する性質を応用して、2005年にZiolらによってC型肝炎における有用性が示され、現在ではその他の肝疾患でも検討がなされている。今回、我々はFibro scanで得られたElasticityと血液検査結果及び間接的線維化スコアとの比較をC型肝炎を中心とした各種肝疾患に対し行い、その検討結果より肝の線維化診断の現状と今後の課題について考察した。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>1. 対象</p> <p>2005年8月から2006年6月において当科でインフォームドコンセントが得られ腹部エコー検査、血液検査、Fibro scan検査を施行した患者303例を対象とした。対象を正常肝群、C型肝炎群、B型肝炎群、非アルコール性脂肪性肝障害(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)(NAFLD)群、自己免疫性肝炎(AIH)群、原発性胆汁性肝硬変(PBC)群、アルコール性肝障害(ALCLD)群、急性肝炎(AH)群、原因不明群、肝移植群の計10群に分類した。正常肝群は血液検査にてHBs antigen(HBsAg)、HCV antibody(HCVAb)陰性で肝・胆道系酵素に異常なく、腹部エコー検査で肝実質に異常がないものとした。C型肝炎群はHCVAb陽性のものをB型肝炎群はHBsAg陽性のものとし、血液検査及び腹部エコー検査での異常の有無は問わないものとした。NAFLD群は腹部エコー検査にて脂肪肝を認め、飲酒歴なく(機会飲酒群は含む)、血液検査にてHBsAg、HCVAb陰性のものとした。AIH群は自己免疫性肝炎国際基準に基づいて疑診以上とし、PBC群は抗ミトコンドリア抗体陽性で胆道系酵素の変動を認</p>	

めているものとした。ALCLD 群はアルコール多飲者(エタノール換算で一日 60g 以上を 5 年間以上の常習飲酒家)で肝障害を認めるものとした。原因不明群は肝酵素の異常を認めるが原因が不明なものとした。AH 群は原因を問わず、急性肝障害を認めたものとした。また肝移植群は当院の一般・消化器外科で行った生体肝移植例で拒絶反応を認めないものとした。さらに我々は C 型肝炎群において Ziolora が肝硬変のカットオフ値としている Elasticity 14.6kPa 以上と以下の 2 群に分け、以上の群を肝硬変群、以下の群を非肝硬変群として検討を行った。

2. 方法

1) 腹部エコー検査

全例に腹部エコー検査を行い、肝臓、胆嚢、膵臓、腎臓、脾臓を画像的に確認した。

2) 血液検査

WBC,PLT,Alb,T-Bil,GOT,GPT,LDH,ALP, γ -GTP,Ch-E,Fe,T-chol,TG,Glu,PT,NH₃,PIIP,Collagen type IV,Hyaluronic acid,ZTT,TTT を測定した。

3) 間接的線維化スコア

今回我々が血液検査した内容の組み合わせで比較的簡便に評価可能な以下の 3 項目を検討した。

① Forns の数式

Fornらは C 型慢性肝炎患者 351 例の検討において肝線維化が PLT, γ -GTP,age,T-chol と密接に関連していることを報告した。

② Wai の数式

Waiらは C 型慢性肝炎患者 192 例の検討において GOT の正常上限の倍数と血小板数の比が肝線維化の評価に有用であることを報告した。

③ HALT-C study

Lokらは肝硬変患者 429 例を含む C 型慢性肝炎患者 1145 例の検討において肝硬変の予知式を報告した。

4) Fibro scan

全例、背臥位で右肋間より測定した。計 10 回測定し、その中央値を測定結果とした。

5) 病理組織学的検討

C 型肝炎に関しては 21 症例で病理組織学的検討を行った。その内訳は、インターフェロン治療を前提として肝生検を行った 16 例と肝細胞癌切除の際に得られた手術症例の 5 例である。肝生検は 14G の生検針を用い経皮的に行った。肝組織診断は 2 人の経験ある病理学者によって行った。線維化は METAVIR の分類にて評価した。

6) 統計解析

検査結果は平均値±標準偏差にて表現した。統計学的分析は、男女差や各疾患群の比較ではマン・ホイットニーの検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。各種血液検査、年齢、BMI(body mass index) と Elasticity との比較はスぺアマンの順位相関係数の検定を用い、 $p < 0.05$ で相関係数 δ が 0.40 以上を有意な相関関係ありとした。

《結 果》

正常肝群での Elasticity の平均値は $4.6 \pm 1.9(2.6-12.4)$ kPa であった。Elasticity と年齢、BMI、各種血液検査において有意な相関関係は認められず、男女間にも差はなかった。C 型肝炎群では Elasticity の平均値は $14.7 \pm 12.0(2.8-59.3)$ kPa であった。有意な相関関係を示した検査項目は肝胆道系酵素、線維化マーカー、間接的線維化スコアであった。Elasticity によって非肝硬変群と肝硬変群に分けて検討したところ非肝硬変群においては肝酵素や線維化マーカーとの相関関係が認められたが、肝硬変群においてはそれら項目との相関はなく、PT や NH₃ との相関が得られた。肝生検組織が得られた 21 例の Elasticity は Ziolora のデータと酷似していた。B 型肝炎群では Elasticity と有意に相関するものは C 型肝炎群と同様で肝胆道系酵素、線維化マーカー、間接的線維化スコアであった。その他の肝疾患群

ではウイルス性肝炎と同様の項目で相関係数は高値であったが有意ではなかった。各疾患群のElasticityの比較では非アルコール性脂肪性肝障害群、肝移植群が正常肝群に比し高値を呈した。

《考 察》

海外の研究において肝生検における肝の線維化とElasticity、線維化マーカー、血小板との相関関係が示されている。Ziol や CasteraらはC型慢性肝炎において肝線維化とElasticityとの比較検討を行っており、密接に相関していることを示している。Ziol は F0-1:5.5(4.7-7.1)kPa; F2:6.6(4.8-9.6)kPa;F3:10.3(7.6-12.9)kPa;F4:30.8(16.3-48)kPa(fibrosis の分類は METAVIR scoring system に基づく)と報告している。しかしインターフェロン治療における肝生検が必須ではなくなった現在では不必要な侵襲的な検査は敬遠されている。そのため非侵襲的な検査である Fibro scan や線維化マーカーの測定で病状の把握が可能ならば非常に有用である。我々は Fibro scan での弾性度の測定(Elasticity)を軸にして各種血液検査、線維化マーカーとの比較を行いその有用性について検討した。C型肝炎群全体の検討では Elasticity と有意な相関関係を認めた項目は肝胆道系酵素、線維化マーカー、間接的線維化スコアであった。Elasticity によって非肝硬変群と肝硬変群に分けて検討したところ非肝硬変群においては肝酵素や線維化マーカーとの相関関係が認められたが、肝硬変群においてはそれら項目との相関はなく、PT や NH₃ との相関が得られた。この相関関係の結果より慢性C型肝炎において肝の炎症が線維化の進展に影響すること、Elasticity が線維化進展の評価に有用であることが確認できた。また肝硬変に至るとElasticityと肝の炎症、線維化マーカーの相関ははっきりしなくなり、むしろ Elasticity の上昇は凝固因子合成能やアンモニア代謝といった肝機能の低下と関係があると考えられた。非アルコール性脂肪性肝障害群で Elasticity が正常肝群に比し高値を示したが、肝の脂肪化がElasticityの上昇に関与している可能性が示唆され、薬物やダイエット治療前後の評価などの今後のさらなる検討が必要であると考えた。また移植肝群でElasticityが正常肝群に比し高値を示したが、今回の検討症例は移植後のウイルス感染や拒絶反応が認められていない術後経過良好な症例のみであるため術中または術後の肝への負担が影響していたのかもしれないと考察した。各疾患群間の比較検討では特記すべき所見は得られず、肝障害の原因検索性目的での Fibro scan の有用性は示すことは出来なかった。

《結 語》

Fibro scanによるElasticityの測定は非侵襲的に線維化を評価するのに有用であることが確認された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	藤原 新也
論文審査担当者		主 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 花 房 俊 昭 副 査 教授 田 窪 孝 行 副 査 教授 芝 山 雄 老	
主論文題名 Relationship Between Liver Fibrosis Noninvasively Measured by Fibro Scan and Blood Test (フィブロスキャンによって非侵襲的に測定した肝線維化と血液検査との関連性)			
論文審査結果の要旨			
<p>慢性肝炎、肝硬変では肝臓病の進展を評価し、治療方針を決定するためには肝の線維化を評価することが重要である。肝の線維化を評価するのに最も信頼性の高い評価法は肝生検とされているが侵襲的であり、繰り返し評価することは倫理的にも困難である。そのため非侵襲的に肝の線維化を評価することが可能ならば臨床的に非常に有用である。近年、非侵襲的に肝の線維化を評価する装置としてフランスの EchoSens 社により Transient elastography 技術を用いた Fibro scan が開発された。肝の線維化の進展とともに測定値(Elasticity)が上昇することが報告されている。また欧米では複数の生化学検査の組み合わせでスコア化(間接的線維化スコア)して線維化を評価する試みもなされている。</p> <p>本研究は、C 型肝炎を中心に種々の肝疾患に対し Fibro scan を施行し、Elasticity と線維化マーカーを含めた各種血液検査、間接的線維化スコアと比較検討したものである。</p> <p>申請者は、本研究において、以下の事を明らかにしている。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① B 型肝炎群、C 型肝炎群において Elasticity と有意な相関関係を示した検査項目は肝胆道系酵素、線維化マーカー、間接的線維化スコアであった。 ② C 型肝炎群において Elasticity によって非肝硬変群と肝硬変群に分けて検討したところ、Elasticity は非肝硬変群においては肝酵素や線維化マーカーとの相関関係が認められたが、肝硬変群においてはそれら項目との相関はなく、プロトロンビン時間や NH₃ との相関が認められた。 ③ ウイルス性肝炎以外の肝疾患群においても Elasticity はウイルス性肝炎と同様の項目で相関係数が高値を示した。 ④ 各疾患群の Elasticity の比較では非アルコール性脂肪性肝障害群、肝移植群が正常肝群に比し高値を呈した。 <p>申請者は、Fibro scan による Elasticity の測定は非侵襲的に肝の線維化を評価するのに有用であることを確認し、肝硬変に至ると Elasticity の上昇は凝固因子合成能やアンモニア代謝といった肝機能の低下を反映することを明らかにした。</p> <p>以上により、本論文は本学大学院学則第 9 条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。</p> <p><主論文公表誌> BULLETIN OF THE OSAKA MEDICAL COLLEGE 53(2): 000-000, 0000 (published online)</p>			