

氏 名 ・ (本籍)	藤原 純一 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博甲第 940 号
学位授与の日付	平成 29 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Non-Invasive Method for Predicting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatic Disease by Measuring the Shear Wave Velocity (せん断弾性波速度を用いた慢性肝疾患患者における肝細胞癌予測の 非侵襲的方法)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 明輝 (副査) 教授 橋本 学 教授 河谷 正仁

学位論文内容要旨

論文題目 (論文題目の和訳)

Non-Invasive Method for Predicting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatic Disease by Measuring the Shear Wave Velocity
(せん断弾性波速度を用いた慢性肝疾患患者における肝細胞癌予測の非侵襲的方法)

申請者氏名 藤原 純一

研究目的

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) は死亡原因として世界的に多く、その原因として肝線維化の進行が重要であることが知られている。現在肝の線維化を測定する方法としては肝生検が標準的な方法となっている。しかし肝生検は侵襲的検査であり肝線維化を評価するスクリーニング法としては適切ではない。近年音響放射圧を用いた肝硬度を測定する方法 (acoustic radiation force impulse: ARFI) が開発された。ARFI は超音波を利用してせん断弾性波 (shear wave velocity: SWV) を測定することにより肝硬度を評価することができる非侵襲的方法である。今回我々は慢性肝疾患患者に対してせん断弾性波速度を用い、肝細胞癌を有する患者と有さない患者の肝硬度を比較し HCC 予測の有用性を評価した。

研究方法

2009 年 9 月から 2014 年 1 月までに当院で SWV 測定による肝硬度測定を行った 230 例を対象とした。超音波装置は Siemens ACUSON S2000 を使用した。HCC を合併している患者群を「HCC 群」、HCC を今まで合併していない患者を「non-HCC 群」として割つけ両群での結果を比較した。肝線維化の指標として The aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio (AAR)、aspartate-aminotransferase-to-platelet ratio (APRI)、Fibrosis 4 score (FIB-4) を用いそれぞれを SWV と比較した。

研究成績

230 症例中男性は 132 名、女性は 98 名、平均年齢は 61.6 歳、HCV 感染患者は 98 例 (HCV 症例)、HBV 感染患者は 68 例 (HBV 症例)、HCV、HBV 非感染患者は 64 例 (nBnC 症例) であった。HCC 群は 47 例だった。HCC 群と non-HCC 群を比較した場合平均 SWV は HCC 群で有意に高値であった。SWV と AAR, APRI, FIB-4 でそれぞれ相関をみた場合いずれも有意な相関がみられたが特に APRI, FIB4 がよく相関していた。HCC の有無において両群を最良に識別するカットオフ値は 1.36 (m/s) であり AUROC は 0.807 であった。APRI, FIB4 の AUROC はそれぞれ 0.780、0.728 であった。HCC を有する独立危険因子は SWV と年齢であった。さらに両群を HCV 症例、HBV 症例、nBnC 症例で割り付けて解析したところ HCV 症例と nBnC 症例においては HCC 群が non-HCC 群より SWV が有意に高値であった。

結論

HCC 群と non-HCC 群とで比較した場合、SWV は HCC 群で有意に高値であった。さらに肝線維化の指標である APRI, FIB-4 と SWV はよく相関していた。HCC の有無において APRI、FIB-4、SWV それぞれの AUROC を比較すると SWV が最も有用であると考えられた。ARFI は非侵襲的な検査であり簡単に肝硬度を測定できる装置である。今回の研究より ARFI を用いて SWV 測定により肝硬度を測定することは慢性肝疾患患者の HCC 予測に有用であり、特に HCV 症例、nBnC 症例において有用であることが示唆された。

学位(博士一甲) 論文審査結果の要旨

主 査： 後藤 明輝

申請者： 藤原 純一

論文題名： Non-Invasive Method for Predicting Hepatocellular Carcinoma in Patients with Chronic Hepatic Disease by Measuring the Shear Wave Velocity

要旨

本研究は慢性肝疾患患者に対し、音響放射圧を用いた肝硬度の測定（ARFI: acoustic radiation force impulse）を行い、その測定値による肝線維化の程度の推定を行い、既存の各種推定法の結果との対比をおこなうとともに、肝細胞癌患者と非肝細胞癌患者との比較を行い、肝細胞癌の存在を予測しうるかを検討した。230例の慢性肝疾患患者でARFI測定値は他の肝線維化マーカーであるAAR (aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase ratio), APRI (aspartate aminotransferase to platelet ratio), FIB-4 (fibrosis 4 score)とよく一致し、また、肝細胞癌患者でARFI測定値は有意に高値であった。本研究の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下のとおりである。

1) 斬新さ

慢性肝疾患、とくにウイルス性肝炎においては肝線維化の進行と肝細胞癌の発生が相関することは良く知られている。そこで、肝線維化の程度を各種の血液性化学検査結果をもとに推定する方法が各種考案されているが、ARFIによる線維化の推定や肝細胞癌の発生予測方は未だ十分確立されておらず、この点を検討する本研究は斬新である。

2) 重要性

慢性肝疾患では、肝細胞癌の発生が患者予後に関わる最大のリスクと言え、したがって肝細胞癌発生の予測とその早期治療が重要である。言い換えれば、肝細胞癌の発生と深くかかわる肝線維化の進行を正確に評価することが重要である。本研究の結果はARFIによる肝硬度の測定が肝線維化の評価法として信頼性が置けることを明確に示しており、十分な臨床上の重要性を有している。同時に、ARFIによる肝硬度の測定は、通常の肝超音波検査と同様で非侵襲的であり、この点でも臨床上のメリットがあるものと考えられる。

3) 実験方法の正確性

本研究で用いられたARFIの理論的根拠は十分なものであり、また、臨床病理学的解析に用いられた統計手法も適切なものである。したがって、本研究の実験方法の正確性には疑問の余地がない。さらに、ARFI測定を行う肝区域を特定の領域に絞るなど、測定の精度を高めるための配慮も十分になされており、研究の信頼性、正確性は高いものとなっている。

4) 表現の明瞭さ

本研究の研究目的、方法、実験結果、考察が簡潔、明瞭に記載されている。また、図表は質の高いものであり、その意味するところは明瞭である。

以上から、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。