

【結論】

AITD 患者において GAD 抗体が高率に陽性を示し、陽性者では高率に糖尿病を有すこと、GAD 抗体陽性 AITD 患者の糖尿病は臨床的、遺伝的に 1 型糖尿病の特徴を有することが示された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、自己免疫性甲状腺疾患(AITD)患者における膵島自己免疫の有病率を明らかにし、膵島関連自己抗体陽性者の臨床的、遺伝的特徴を検討したものである。多数例の AITD 患者を対象とした詳細な解析により、AITD 患者において膵島自己免疫を有する患者が有意に高率であること、膵島関連自己抗体陽性者における糖尿病有病率が有意に高いこと、抗体陽性糖尿病患者は臨床的・遺伝的に 1 型糖尿病の特徴を有すること、AITD 患者で膵島関連自己抗体が高値の場合にはインスリン治療を必要とする糖尿病へ発展する傾向があることが示された。以上より、本論文は、AITD 患者における膵島関連自己抗体の陽性率と、抗体陽性者における臨床的、遺伝的特徴を明確に示し、AITD 患者における膵島自己免疫の診断と 1 型糖尿病の発症・進展への対応の重要性を示す研究内容であるといえる。

審査委員は論文内容の審査ならびに公聴会(平成 22 年 2 月 8 日)での審査を行った結果、本論文を博士(医学)学位論文に値するものと認めた。

氏名	辰 巳 千 栄
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第 1026 号
学位授与の日付	平成 22 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規程第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis Using Serum Fibrotic Markers, Transient Elastography (FibroScan) and Real-Time Tissue Elastography (血清線維化マーカー、FibroScan、Real-Time Tissue Elastography を用いた肝線維化の非侵襲的測定法)
論文審査委員 (主査)	教授 工 藤 正 俊
(副主査)	教授 伊 藤 浩 行
(副主査)	教授 村 上 卓 道

【背景】

肝線維化を測定する方法としては、現在経皮的肝生検が gold standard とされているが、身体的・精神的に侵襲的であり、サンプリングエラーや、出血等の合併症の危険性を伴い、それに代わる非侵襲的肝線維化測定法である Fibroscan や Real-time Tissue Elastography といった方法が開発されてきた。

【目的】

慢性肝疾患における肝線維化を測定する方法として、非侵襲的測定法である血清線維化マーカー、Fibroscan、Real-time Tissue Elastography がどの程度経皮的肝生検と相関するか、比較検討する。

【対象および方法】

2005年11月から2007年8月まで、経皮的肝生検を施行した慢性肝疾患患者125人に対し、同時に血清線維化マーカーの測定（ヒアルロン酸、4型コラーゲン、4型コラーゲン7S、3型プロコラーゲンNペプチド）、Fibroscan、Real-time Tissue Elastography を施行した。

【結果】

採取した肝組織標本の新犬山分類による Fstage と血清線維化マーカーとの比較では、F3/F4 間でヒアルロン酸、4型コラーゲン、4型コラーゲン7S で有意差を認めた。Fstage と Fibroscan の測定値との比較では、F2/F3 間、F3/F4 間で有意差を認めた。AST・血小板数から算出される APRI と Fstage との比較ではどの Fstage 間でも有意差を認めなかった。Fibroscan と APRI における肝硬変 (F4) 診断の精度は、Fibroscan が優れていた。Fibroscan と Real-time Tissue Elastography との測定値での比較においては、症例数が少なく、詳細な検討が行えなかったが、逆相関する傾向が見られた。

【考察および結語】

Fibroscan や Real-time Tissue Elastography といった非侵襲的肝線維化測定法は簡便であり、経皮的肝生検に代替する方法である。ただ、それぞれ欠点・利点もあり、各症例に合わせた測定法を選択することや、さらに症例数をかさね、比較検討を行っていく必要がある。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2008年6月10日 公 表	出版物名
	公 表 内 容	Intervirolgy Vol. 51 No. 1 p.27-33
	全 文	2008年6月10日 発 行

【背景】

慢性肝疾患における肝線維化の指標としては、現在もなお経皮的肝生検が gold standard である。しかし、肝生検は合併症の危険性を伴い、サンプリングエラーなど精度に欠け、また、精神的・身体的に侵襲性も高く、それに代わる非侵襲的測定法である Fibroscan、Real-time Tissue Elastography といった方法が開発されてきた。

【目的】

血清線維化マーカー、Fibroscan、Real-time Tissue Elastography などの非侵襲的肝線維化測定法の精度を比較し、経皮的肝生検に代替する測定法となりえるかを検討する。

【対象および方法】

2005年11月から2007年8月までに経皮的肝生検を行った125人の患者に対し、ヒアルロン酸・4型コラーゲン・4型コラーゲン7S・3型プロコラーゲン N ペプチドの血清線維化マーカー、アルブミン・ビリルビン・コリンエステラーゼ・プロトロンビン時間・血小板数を測定、肝生検時に Fibroscan、Real-time Tissue Elastography を同時に施行した。

【結果】

血清線維化マーカーと Fstage との比較では、ヒアルロン酸・4型コラーゲン・4型コラーゲン7S で F3/F4 間に有意差を認めた。3型プロコラーゲン N ペプチドと Fstage の比較では有意差を認めなかった。他の血清データと Fstage との比較では、アルブミン・コリンエステラーゼで F3/F4 間に有意差

を認めた。プロトロンビン時間・血小板とFstageの比較では有意差を認めなかった。FibroscanとFstageの比較ではF2/F3間、F3/F4間に有意差を認めた。Fibroscan・APRI・AARの比較(ROC)では、慢性肝炎と肝硬変の判別にはFibroscanが最も有用であるという結果であった。Fibroscanと血清線維化マーカーとの比較では、各々相関性がみられたが、3型プロコラーゲンNペプチドではやや相関性が低いという結果であった。Fibroscanと他の血清データでは、逆相関がみられた。Real-time Tissue ElastographyとFstage、FibroscanとReal-time Tissue Elastographyとの比較では、逆相関を認めた。

【考察および結語】

血清線維化マーカーのうち、ヒアルロン酸・4型コラーゲン・4型コラーゲン7Sでは有意差をもってF3/F4間の判別に有用であった。Fibroscanは血清線維化マーカーよりも肝硬変の診断に有用であった。ただ、Fibroscanには施行困難・不可能症例も存在し、血清線維化マーカーのみでの肝線維化の評価も困難であるため、FibroscanやReal-time Tissue Elastographyを組み合わせて診断することが有用であると思われる。Real-time Tissue Elastographyは今後、有用な非侵襲的肝線維化測定法として期待される方法であるが、より精度の高い診断をするため、改良が必要である。

【論文全体の評価】

この研究によって経皮的肝生検に代替する非侵襲性肝線維化測定法の有用性が示された。本論文はIntervirolgyの2008年6月に掲載され、学位

授与に値する論文と考えられる。