

学位授与番号：乙 3 1 0 8 号

氏 名：会田 雄太

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 1 月 28 日

学位論文名：

非アルコール性脂肪性肝炎の非侵襲的マーカーとしての血清サイトケラチン 18
フラグメント

主論文名：

**Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for
non-alcoholic fatty liver disease**

（非アルコール性脂肪性肝炎の非侵襲的マーカーとしての血清サイトケラチン
18 フラグメント）

学位審査委員長：教授 松浦知和

学位審査委員：教授 吉田清嗣 教授 吉田博

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	会田 雄太	指導教授名 田尻 久雄
<p data-bbox="215 416 459 454">主論文題名</p> <p data-bbox="193 472 1420 562">Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease</p> <p data-bbox="405 580 1224 672">(非アルコール性脂肪性肝炎の非侵襲的マーカーとしての血清サイトケラチン 18 フラグメント)</p> <p data-bbox="248 696 1390 775">Yuta Aida, Hiroshi Abe, Yoichi Tomita, Tomohisa Nagano, Nobuyoshi Seki, Tomonori Sugita, Munenori Itagaki, Haruya Ishiguro, Satoshi Sutoh, and Yoshio Aizawa</p> <p data-bbox="215 786 1426 819">雑誌名 : <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> 2014; 7(11): 4191-4198</p> <p data-bbox="181 831 1426 1189">背景 : 非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の有病率は世界的に増加している。NAFLD の病態が進行する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝硬変、肝不全、肝細胞癌に発展し得る。したがって、臨床的に NASH と非アルコール性脂肪肝 (NAFL) を区別することが重要である。肝生検は、NASH を診断するための現在のゴールドスタンダードであるがリスクがある。肝生検の代わりに、特殊な超音波装置、MRI などがあるが、これらは、特化した研究センターでの使用に限定される。通常一般的な血液検査や線維化マーカーの組み合わせは、NASH の肝線維化の程度の推定はある程度可能となってきたが、活動性について非侵襲的な方法で診断するのは困難である。NASH および NAFL を区別するための非侵襲的バイオマーカーとしての血清 CK18-F の有用性を評価した。</p> <p data-bbox="181 1211 1426 1570">方法 : 2010 年 1 月から 2013 年 12 月に東京慈恵会医科大学葛飾医療センターに入院し肝生検を施行した NAFLD 患者 116 症例を対象とした。NAFLD は、以下の基準を用いて診断した : (1) 異常アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル (>30 U/ L) 6 ヶ月以上の持続。(2) アルコール摂取や肝毒性の薬物の内服無し。(3) 超音波検査で現在の脂肪肝の存在あるいは、肝生検で過去に脂肪変性が示唆されるが、脂肪変性がない肝硬変。(4) HBs 抗原・HCV 抗体陰性かつ HBc 抗体の高力価がない。(5) 血清セルロプラスミンあるいはトランスフェリン飽和率の異常値なし。組織学的所見は、非アルコール性脂肪性肝炎の臨床研究ネットワークによって提案された NAFLD 活動性スコア (NAS) に応じて分類した。組織学的所見および血清 CK18-F との相関を調べた。</p> <p data-bbox="181 1592 1426 1906">結果 : 血清 CK18-F は組織学的な脂肪化、炎症、肝細胞風船用変性および NAS と正の相関を示した。血清 CK18-F は NAFL (NAS≤2) がボーダーライン NASH (NAS が 3, 4) あるいは NASH (NAS≥5) よりも有意に低かった。CK18-F はボーダーライン NASH よりも NASH で有意に高値であった。CK18-F による NAFL および NASH を予測するための AUROC はそれぞれ、0.762, 0.757 であった。NAFL および NASH の最適なカットオフ値はそれぞれ 230, 270 であった。CK18-F の NAFL における感度、特異性は、陽性的中率、陰性的中率は 0.89, 0.65, 0.34, 0.97、であり、同様に NASH においては 0.64, 0.76, 0.72, 0.67 であった。NAFL および NASH の診断精度はともに 0.70 であった。</p> <p data-bbox="181 1928 1426 1962">考察 : 血清 CK18-F は、NAFL と NASH を鑑別するための臨床的に有用なバイオマーカーであることが示唆された。</p>		

論文審査の結果の要旨

会田雄太氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、主論文の原題は「Serum cytokeratin 18 fragment level as a noninvasive biomarker for non-alcoholic fatty liver disease」、日本語原題は「非アルコール性脂肪性肝炎の非侵襲的マーカーとしての血清サイトケラチン 18 フラグメント」であり、2014 年に International Journal of Clinical and Experimental Medicine 誌に発表された。以下、論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

背景：非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、慢性肝疾患の一つであり、その有病率は世界的に増加している。NAFLD の病態が進行する非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) は肝硬変、肝不全、および肝細胞癌に発展し得る。したがって、臨床的に NASH と非アルコール性脂肪肝 (NAFL) を区別することが重要である。肝生検は、NASH を診断するための現在のゴールドスタンダードであるがリスクなどにより同意されない患者がいる。肝生検の代わりに、特殊な超音波装置、MRI などがあるが、これらのツールは、特化した研究センターでの使用に限定される。通常の一般的な血液検査や線維化マーカーの組み合わせは、NASH の肝線維化の程度を推定はある程度可能となってきたが、活動性について非侵襲的な方法で診断するのは容易ではない。NASH および NAFL を区別するための非侵襲的バイオマーカーとしての血清 CK18-F の有用性を評価した。

方法：2010 年 1 月から 2013 年 12 月に東京慈恵会医科大学葛飾医療センターに入院し肝生検を施行した NAFLD 患者 116 症例を対象とした。NAFLD は、以下の基準を用いて診断した：(1) アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) レベル >30 U/L の 6 ヶ月以上の持続。(2) アルコール摂取や肝毒性の薬物の内服無し。(3) 超音波検査で現在の脂肪肝の存在あるいは、肝生検で過去に脂肪変性が示唆されるが、脂肪変性がない肝硬変。(4) HBs 抗原・HCV 抗体陰性かつ HBc 抗体が高力価ではない。(5) 血清セルロプラスミンあるいはトランスフェリン飽和率の異常値なし。組織学的所見は、非アルコール性脂肪性肝炎の臨床研究ネットワークによって提案された NAFLD 活動性スコア (NAS) に応じて分類した。組織学的所見および血清 CK18-F との相関を調べた。

結果：血清 CK18-F は組織学的な脂肪化、炎症、肝細胞風船変性および NAS と正の相関を示した。血清 CK18-F は NAFL (NAS ≤ 2) がボーダーライン NASH (NAS が 3,4) あるいは NASH (NAS ≥ 5) よりも有意に低かった。CK18-F はボーダーライン NASH よりも NASH で有意に高値であった。CK18-F による NAFL および NASH を予測するための AUROC はそれぞれ、0.762, 0.757 であった。NAFL および NASH の最適なカットオフ値はそれぞれ 230, 270 であった。CK18-F の NAFL における感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は 0.89, 0.65, 0.34, 0.97 であり、同様に NASH においては 0.64, 0.76, 0.72, 0.67 であった。NAFL および NASH の診断精度はともに 0.70 であった。

結語：血清 CK18-F は、NAFL と NASH を鑑別するための臨床的に有用なバイオマーカー

であることが示唆された。

学位審査委員会は2015年1月13日、吉田清嗣教授と吉田博教授のご臨席のもとに公開で行われた。席上以下の質問があり、会田氏はこれらの質問に的確に回答した。

質問1. NAFLD から NASH に進行するとのことだが、戻ることはあり得るのか？

—reversible であるが、両者の診断の gold standard は肝生検による病理診断である。このため、NAFLD→NASH、NASH→NAFLD の過程を複数回にわたって評価することは難しい。

質問2. NASH と NAFLD の肝組織をそれぞれオミックスで比較すれば、両者を判別したり、経過観察のためのバイオマーカーが発見できるのではないか？

— そのような試みも現在行われている。

質問3. CK18-F は CK18 が Caspase3 で切断されて生成されるフラグメントのため、apoptosis と関連があるようだが、NASH 肝組織で Caspase3 の活性化は観察しているか？また、CK18 そのものは検出されないのか？

—ともに、確認していない。

質問4. 今回解析した NASH/NAFLD 患者には、高血圧、糖尿病の患者も含まれているか？

—包含されている。

質問5. NASH の cut off 値が 270 U/L 以上、NAFLD の cut off 値が 230U/L とのことだが、230 - 270 の間はどうのように考えるのか？ これらの値は臨床で利用できるか。

— 230 - 270U/L はボーダーラインとして扱うのが良いと考える。臨床的には有用と考える。

質問6. CK18-F について、治療介入などで変化するのか？

—何症例か経過観察しているが、改善効果の評価が可能である。

質問7. 他の非侵襲マーカーとの相関はどうか？

— Fibroscan による線維化評価、MRI による脂肪化と、CK18-F を比較した臨床研究は存在する。文献的にある程度関連がみられる。

質問8. 対象症例で TG や HOMA-IR が高値で、空腹が守られていないと思われる症例がはいっており、除外してもよかったのではないか？

— 除外の上検討する。

質問9. CK18 とは？

—細胞骨格成分で、中間系フィラメントのひとつである。肝細胞には CK8 と 18 が存在する。

コメント：近年日本でも増加している NAFLD と NASH を非侵襲的に診断し、治療するためのバイオマーカーとして、CK18-F が有用であることを示し、血中の cut off 値を定めた臨床論文。NASH を早期に診断し、治療する目安となることが示唆され、臨床的に有意義

な論文である。

その後、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位審査論文として十分価値あるものとして認めた次第である。