

学位授与番号：乙 3 1 1 5 号

氏 名：杉田 知典

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 3 月 25 日

学位論文名：

各種肝疾患における血清胆汁酸分画の分析

主論文名：

**Analysis of the serum bile acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease**

（各種肝疾患における血清胆汁酸分画の分析）

学位審査委員長：教授 本間定

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	杉田 知典	指導教授名	田尻 久雄
--------	-------	-------	-------

## 主論文題名

### **Analysis of the serum bile acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease**

(各種肝疾患における血清胆汁酸分画の分析)

Tomonori Sugita, Katsushi Amano, Masanori Nakano, Noriko Masubuchi, Masahiro Sugihara, Tomokazu Matsuura

雑誌名 : Gastroenterology Research and Practice  
Published Ahead-of-Print

背景 : 本研究では、各種肝疾患患者および健常者の血清胆汁酸分画を詳細に測定し比較検討することにより、肝疾患の成因と胆汁酸代謝の関連性を明らかにすることを目的とした。

方法 : 2011年3月から2013年3月までに東京慈恵会医科大学附属病院を受診した計150例の肝疾患患者および46例の健常人ボランティアを対象とした。血清胆汁酸は計16種の分画を液体クロマトグラフィー質量分析法(LC-MS/MS法)を用いて測定し、肝疾患の成因別に重回帰モデルを用いて比較検討した。

結果 : 肝疾患患者150例の内訳は、C型肝炎44例、B型肝炎23例、アルコール性肝障害(ALD)21例、胆道疾患20例、非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)13例、自己免疫性肝炎(AIH)6例、原発性胆汁性肝硬変(PBC)8例、その他の肝疾患15例であった。各胆汁酸分画は最小二乗幾何平均値で求めた。ウイルス型肝炎群と比較し、ALD群ではUDCAとGUDCAが有意に高値を示した。一方、ウイルス型肝炎群と比較し、胆道疾患群ではDCAとUDCAが有意に低値を示した。UDCA投与による影響を排除するため、UDCA投与有無別にサブグループ解析を行った。UDCA非投与群では、ウイルス型肝炎群と比較し、ALD群ではTLCAが有意に低値を示し、胆道疾患群ではCDCA, DCA, GLCAが有意に低値を示した。

考察 : 計150例と比較的多くの肝疾患患者を対象とし、肝疾患成因別に血清胆汁酸分画値を比較検討したという報告は過去にない。本研究において、血清胆汁酸分画値は肝疾患成因別にそれぞれ異なるという結果を得られたことから、胆汁酸分画の詳細な解析が肝疾患の鑑別の一助となる可能性が示唆された。今後さらなる知見の蓄積により、血清胆汁酸分画が肝疾患の鑑別・早期診断・早期治療効果などの一助となるバイオマーカーとして確立されることが期待される。

## 論文審査の結果の要旨

杉田知典氏の学申請論文は主論文1編からなり、英文題名は「Analysis of the serum bile acid composition for differential diagnosis in patients with liver disease」、テーシスの日本語題名は「各種肝疾患における血清胆汁酸分画の解析」である。この論文は田尻久雄教授の御指導のもと2015年のGastroenterology Research and Practice (impact factor 1.502) に掲載された。

公開学位審査会は平成27年3月13日、審査委員長 本間定教授、審査委員 吉田清嗣教授、吉田博教授のご臨席のもと行われた。杉田氏の研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。

席上、

1. 各種肝疾患の血中胆汁酸の測定方法である LC/MS/MS は定性的な方法であり、定量解析の原理、精度はどうか？測定値のばらつきの程度が測定精度に影響しないか？また、測定においてサンプルの回収率は問題とならなかったか？
2. ウイルス肝炎の症例数が多いため、これをコントロールとして用いているが、解析はこの方法で良いか？
3. 急性肝障害、慢性肝障害の鑑別、さらに慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんの鑑別にこの解析は有用か？
4. 測定コストと結果を得るまでの時間は臨床応用に可能な範囲か？
5. ウルソ服用の有無で症例を区別しているが、ウルソの服用量の影響はないか？ウルソ服用症例では鑑別診断が困難ではないか？また、ウルソの投与で2次胆汁酸が上昇しない機序はなにか？
6. 脂質異常症に対する薬剤を服用している症例の解析では、その影響が出ないか？
7. 非アルコール性脂肪性肝障害の解析結果は BMI の影響を受けないか？
8. 肝障害の鑑別診断の今後の方向性はどうか？

などの多くの質問があったが、杉田氏は的確に回答した。

その後、吉田清嗣教授、吉田博教授と慎重に審議した結果、本論文は各種肝疾患の鑑別に血中胆汁酸の解析が有用であることを示した数少ない貴重な研究の報告であり、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。