

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 石 破 博

主論文 1 編

The novel cutoff points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study.

Journal of Gastroenterology 2018 May 9. Epub ahead of print

## 審 査 結 果 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) の予後は、肝臓の脂肪化よりも高度線維化 (stage 3 以上) に規定されることがわかってきた。現在、肝線維化の拾い上げに血液生化学的検査から非侵襲的に肝線維化を評価するため NAFLD fibrosis score や FIB4 index (FIB4) などのスコアリングシステムが開発され、アメリカ肝臓学会やヨーロッパ肝臓学会の NAFLD の診断ガイドラインにも採用されている。本邦では FIB4 が有用であるとの報告があり、その算出方法の簡便さから人間ドックなどで広く採用されている。FIB4 のカットオフ値は、低カットオフ値 (LCO) 1.30、高カットオフ値 (HCO) 2.67 と固定されているが、その算出式中に変数として“年齢”を含んでおり、若年者と高齢者ではそのカットオフ値が、年齢に応じて変化する可能性がある。

申請者は、NAFLD 患者における FIB4 の診断能について肝生検組織と比較検討を行い、年齢調整した新規カットオフ値を提案、有用性を検討した。方法は、多施設共同研究において肝生検を施行した NAFLD 患者 1,050 名を対象とし、50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上の 4 群に分け、各群での FIB4 の従来のカットオフ値 (1.30-2.67) の診断能を評価した。さらに年齢群毎に ROC 解析を行い、感度 90%、特異度 90%の値を年齢補正カットオフ値として FIB4 の有用性の再検討を行った。FIB4 の線維化診断能について各年齢群で ROC 解析を行ったところ、AUROC は、50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上でそれぞれ 0.917, 0.849, 0.855, 0.779 であり、70 歳以上では FIB4 の診断能は大幅に低下することが判明した。また各年齢群での年齢補正カットオフ値を算出したところ、50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上ではそれぞれ 1.05-1.21, 1.24-1.96, 1.88-3.24, 1.95-4.56 (LCO-HCO) であった。従来のカットオフ値と比較して、この年齢補正カットオフ値では、低カットオフ値の目的である除外診断能は各年齢群で改善を認めた。一方、高カットオフ値の目的である確定診断能は、年齢補正により 59 歳以下では改善したが、60 歳以上では改善しなかった。以上を踏まえ、申請者は FIB4 の新規カットオフ値として、50 歳未満では 1.05-1.21、50-59 歳では 1.24-1.96、60-69 歳では 1.88-2.67、70 歳以上では 1.95-2.67 (LCO-HCO) を提案した。この新規カットオフ値により除外診断、確定診断の診断能については、50-59 歳の群では低下したが、それ以外の群では改善を認め、さらに診断決定できない LCO と HCO の中間域の割合も改善を認めた。

以上が本論文の要旨であるが、肝線維化診断に FIB4 index は簡便で有用なスコアであるが、各年齢層に応じた新規カットオフ値を再設定することでさらに診断能が改善することを明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成30年10月18日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊦

審査委員 教授 高 山 浩 一 ㊦

審査委員 教授 黒 田 純 也 ㊦