

論文内容の要旨

論文提出者氏名 石破 博

論文題目

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

論文内容の要旨

非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD) は、先進国において増加しており、高血糖、脂質代謝異常、高血圧などメタボリックシンドロームと強く関係している。また最近の報告では、NAFLD の予後は、肝臓の脂肪化よりも高度肝線維化 (stage 3 以上) に規定されることがわかってきた。現在、肝線維化の診断には肝生検が必須だが、侵襲性、費用、サンプリングエラーなどの問題をはらんでおり、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 などのスコアリングシステムが開発され、これらのスコアは高度肝線維化の拾い上げに有用であり、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た。日本では、これらのスコアリングシステムのうち、FIB4 index が有用であるとの報告があり、また、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 index 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。しかし、その算出式にはその変数に“年齢”を因子と含み、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。そこで本研究では、NAFLD 患者における FIB4 index の年齢調整した際の診断能について、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、多施設共同研究から得られた肝生検を施行された NAFLD 患者 1,050 名を対象とし、その患者群を、50 歳未満、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上の 4 群に分け、FIB4 の従来のカットオフ値 (cLCO: 1.30、cHCO: 2.67) の診断能の評価を行った。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 (mLCO、mHCO) として、FIB4 の有用性の再検討を行った。

年齢群毎に、高度線維化進展例 (stage; F3,4) と非進展例 (stage; F0-2) について FIB4 index の分布を検討したところ、年齢が上がるにつれて、

FIB4 は上昇し、50 歳未満では偽陰性、70 歳以上では偽陽性が増加することが判明した。また各年齢群において 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。また各年齢群における感度 90%、特異度 90% の点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 (mLCO-mHCO) であった。各年齢群での年齢補正カットオフ値について、従来のカットオフ値と比較したところ、低カットオフ値では、59 歳以下では偽陽性が増加したが、偽陰性は差がなかった。60 歳以上では偽陽性は大幅に低下し、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、高カットオフ値では、59 歳以下では偽陰性は減少したが、60 歳以上では偽陽性が減少したが、偽陽性は増加した。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。

以上の結果をふまえ、FIB4 index 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。これらのカットオフ値の妥当性について、10-Fold cross validation 法を用いて Kappa 値を算出し、従来のカットオフ値との比較検討を行った。新規カットオフ値の平均 Kappa 値は、50-59 歳の群で 0.464 から 0.411 若干低下したが、それ以外の群では、49 歳以下で 0.331 から 0.367、60-69 歳で 0.389 から 0.411、70 歳以上で 0.279 から 0.338 と改善を認めた。また除外診断、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。

以上より、FIB4 index は簡便で有用な非侵襲的スコアリングシステムであるが、年齢の上昇に連れてその診断能が低下し、また従来のカットオフ値は、若年層、高齢者層では、それぞれ偽陰性、偽陽性が増加し有用でないことが判明した。そのため各年齢層に応じた新規カットオフ値の設定が必要である。ただし、FIB4 index は 70 歳以上ではその診断能は大幅に低下するため、今後より診断能の高い非侵襲的スコアリングシステムの検討が必要であると考えられた。