

## 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	山崎智生
論文審査担当者	主査 関島良樹 副査 花岡正幸・平塚佐千枝
論文題目	Association of Serum Autotaxin Levels with Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C.  (C型慢性肝炎患者における血清 Autotaxin の肝線維化マーカーとしての有用性)
(論文の内容の要旨)	<p>【目的】 Autotaxin(ATX)は血清中に存在する脂質分解酵素であり、肝の類洞内皮細胞で代謝される。このため、肝線維化に伴う代謝低下で血中 ATX 濃度が上昇すると予測され、新規肝線維化マーカーとしての可能性が示唆されている。本研究では、C型慢性肝炎および肝硬変患者を対象に、ATX の肝線維化予測マーカーとしての有用性を検討することを目的とした。</p> <p>【方法】 1982 年から 2015 年までに当院において C 型慢性肝疾患と診断された 1030 症例のうち、経皮的および腹腔鏡下肝生検を施行し、かつ、生検時の血清が保存されている 593 例を対象とした。肝生検施行時の凍結保存血清を用い、ラット抗 ATX 抗体を用いたサンドイッチ EIA 法により ATX 濃度を測定した。肝の組織学的評価は METAVIR scoring system を用いて行った。また健常人 160 名についても同様に測定し、患者群と比較検討した。ATX は性別による差異が報告あり、本研究においては全て男女別に統計学的解析を行った。</p> <p>【結果】 患者背景は男性 292 名、女性 301 名で年齢中央値はそれぞれ 56 歳、60 歳であった。ATX は健常人 (0.76 mg/L) と比較し、患者群 (1.40) で有意に高かった (<math>p&lt;0.001</math>)。男性での健常人および肝線維化ステージ F1、F2、F3、F4 の ATX 中央値はそれぞれ 0.70、0.90、1.33、1.56、2.17 であり、女性ではそれぞれ 0.82、1.33、1.96、2.21、2.16 であり、線維化の進行とともに ATX が上昇することが分かった (男性：<math>r=0.77</math>、<math>p&lt;0.001</math>、女性：<math>r=0.73</math>、<math>p&lt;0.001</math>)。ATX は既存の肝線維化マーカーである WFA+-M2BP、APRI、FIB-4 index、Forn' s index と正の相関関係にあり、中でも WFA+-M2BP との相関係数は男性 0.829 (<math>p&lt;0.001</math>)、女性 0.710 (<math>p&lt;0.001</math>) と高い値を示した。肝線維化の診断精度について ATX の ROC 曲線下面積を計算すると、男性では F1 以上 (0.910)、F2 以上 (0.861)、F3 以上 (0.834)、F4 (0.862)、女性では F1 以上 (0.930)、F2 以上 (0.801)、F3 以上 (0.782)、F4 (0.739) と早期線維化診断において高い診断能を有していた。また ATX は組織学的活動性 (男性：<math>r=0.71</math>、<math>p&lt;0.001</math>、女性：<math>r=0.67</math>、<math>p&lt;0.001</math>)、ALT (男性：<math>r=0.44</math>、<math>p&lt;0.001</math>、女性：<math>r=0.38</math>、<math>p&lt;0.001</math>)、AFP (男性：<math>r=0.64</math>、<math>p&lt;0.001</math>、女性：<math>r=0.55</math>、<math>p&lt;0.001</math>) と正の相関関係にあった。</p> <p>【結論】 C 型慢性肝炎および肝硬変患者において、性別の考慮は必要であるものの、ATX は肝線維化予測マーカーとして有用であることが示唆された。</p>