

2018.9

特集号



(題字：櫻井克年学長)

国立大学法人 高知大学学報

高知大学学位授与記録第九十六号

総務課広報係発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第14条に基づきその論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

*
*
*
高知大学学報
*
*

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲総医博第68号	羽柴 基	Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (血糖日内変動はNAFLDにおける肝線維化進展の独立した予測因子である)	1
甲医博第164号	入野 了士	A Method for Deriving Quasi-healthy Cohorts From Clinical Data (医療データから準健康常集団を抽出する方法)	6

氏名(本籍)	羽柴 基 (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲総医博第68号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成30年7月3日
学位論文題目	Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease (血糖日内変動はNAFLDにおける肝線維化進展の独立した予測因子である)
発表誌名	PLoS One 8(11):e76161, 2013. 2013年11月6日
	審査委員
	主査 教授 藤本 新平
	副査 教授 花崎 和弘
	副査 教授 山口 正洋

論文の内容の要旨




論文審査の結果の要旨

学位論文要旨

論文題目	<p>氏名 羽柴 基</p> <p>Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. (血糖日内変動は NAFLD における肝線維化進展の独立した予測因子である。)</p>
<p>(論文要旨)</p> <p>【目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)は、組織診断あるいは画像診断で脂肪肝を認め、アルコール性肝障害などの他の肝疾患を除外した病態である。NAFLD は、病態が進行することの稀な非アルコール性脂肪肝と肝硬変や肝癌に進行することのある非アルコール性脂肪肝炎 nonalcoholic steatohepatitis (NASH)からなり NAFLD 全体の 1-2 割を占めている。近年、肥満や耐糖能異常を基礎疾患として発症する NAFLD や、その進行性病態の NASH の重要性が認知されるようになった。また NAFLD や NASH の発症における背景病態としての耐糖能異常のみならず、NAFLD や NASH の病状進展による糖尿病悪化においても注目されるようになってきた。NASH における肝線維化進展は肝硬変のみならず肝癌発症への重大なリスク因子であるため、肝線維化進展抑制は重要な治療目標の一つである。一方、耐糖能異常は NASH 発症の重要な背景病態であるが、日本人患者の約 3 分の 1 がインスリン抵抗性を有さないなど、耐糖能異常の病態の詳細については明らかではない。今回私は、NAFLD の肝線維化進展に関連のある耐糖能異常について 75g 経口グルコース負荷試験 (oral glucose tolerance test; OGTT)および 24 時間血糖測定 (continuous glucose monitoring system; CGMS)を用いて詳細な検討を行った。【方法】肝生検を行った NAFLD 患者のうち、OGTT を含む耐糖能異常の各項目 (HbA1c, 1,5-AG など)および血液生化学検査を施行した 169 名について、肝線維化進展に影響を及ぼす耐糖能異常の病態・因子について検討を行った。また、肝線維化非進展群 (F0-2)と線維化進展群 (F3-4)のそれぞれ 10 名ずつについて CGMS を用いて 24 時間血糖測定を行い、肝線維化進展と血糖日内変動との関連を検討した。【結果】肝線維化別に NGT (normal glucose tolerance; 正常耐糖能), IGT/IFG (impaired glucose tolerance; 耐糖能異常/ impaired fasting glucose; 空腹時高血糖), DM (diabetes mellitus; 糖尿病)患者割合を検討したところ、線維化進展群ほど DM と診断された NAFLD 患者の割合が増加していた。また、線維化進展群ほど HbA1c が高値で、homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR)も上昇する傾向であった。さらに、</p>	

75gOGTT による血糖値、インスリン値の変動パターンにおいては、血糖値 (PG)、インスリン分泌 (IRI) とともに糖負荷前から糖負荷後 180 分までの AUC (AUC-PG, AUC-IRI) はともに線維化進展群ほど高値であった。また、1,5-AG は肝の線維化が進展するに従って有意に低下していただけでなく、血糖変動の指標の一つである 1,5-AG は肝の線維化進展に寄与する唯一の独立した因子であることが多変量解析で明らかとなった。さらにその詳細を確認する目的で、CGMS にて 24 時間の血糖日内変動を検討したところ、肝線維化軽度群に比べ肝線維化進展群の方が血糖の日内変動が大きかった。血糖の日内変動の大きさが NAFLD 肝線維化進展に重要な影響を与えていることが CGMS の結果からも明らかとなった。【結論】耐糖能の悪化、特に DM への進展が NAFLD 患者における肝線維化進展に影響を与えていることが明らかになった。さらに、血糖の日内変動の大きさが肝線維化進展に強く影響を与えている事が明らかとなった。血糖変動を緩やかにし、インスリン分泌抑制および DM への進展を抑制することで NAFLD 患者の肝線維化進展に好影響を与える可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

	氏 名	羽柴 基
審 査 委 員	主 査 氏 名	藤本 新平 
	副 査 氏 名	花崎 和弘 
	副 査 氏 名	山口 正洋 

題 目 Glycemic variability is an independent predictive factor for development of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease
(血糖日内変動はNAFLDにおける肝線維化進展の独立した予測因子である)

著 者 Hashiba M, Ono M, Hyogo H, Ikeda Y, Masuda K, Yoshioka R, Ishikawa Y, Nagata Y, Munekage K, Ochi T, Hirose A, Nozaki-Fujimura Y, Noguchi S, Okamoto N, Chayama K, Suganuma N, Saibara T

発表誌名、巻(号)、ページ(~), 年 月
PLoS One 8(11):e76161, 2013.

要 旨

【背景・目的】非アルコール性脂肪性肝疾患(nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD)の中で非アルコール性脂肪肝炎(nonalcoholic steatohepatitis: NASH)は肝硬変や肝癌に進行する可能性があり、その予測因子として肝線維化が最も重要である。肝線維化進行の予測因子を明らかにすることはNASHにおける肝線維化抑制に重要である。NAFLD・NASHにおいてはしばしばインスリン抵抗性や2型糖尿病がみられ、2型糖尿病はNASH及びNAFLDの病態進行の独立した危険因子と考えられている。高血糖や血糖変動は酸化ストレスの増加、炎症性サイトカインの活性化、炎症を介して動脈硬化の進展に関与することが報告されている。またNAFLD患者において酸化ストレスは、炎症と肝線維化進展の重要な因子の一つであることはよく知られている。しかしながら、食後高血糖や血糖変動はNAFLD患者において十分に評価されておらず、NASHやNAFLD患者における耐糖能障害と肝線維化進展の関連は明らかでない。本研究では、NAFLDにおける肝線維化進展のグルコース代謝における予測因子を経口グルコース負荷試験(oral glucose tolerance testing: OGTT)や持続血糖モニター(continuous glucose monitoring: CGM)を用いて明らかにすることを目的とした。

【対象・方法】肝生検を行ったNAFLD患者のうち、75g-OGTTを含む耐糖能異常の指標および血液生化学検査を施行した169名について、肝線維化進展に影響を及ぼす臨床的因子について検討を行った。肝線維化は生検検体を病理組織学に検討し、Brunt分類によりF0~F4の5段階で評価した。肝線維化進展因子の探索においては、肝線維化非進展群(F0-2)(n=132)と線維化進展群(F3)(n=37)に区分し、両群に差異のある因子の抽出、多重ロジスティック回帰分析による検討を行った。また、肝

線維化非進展群 (F0-2) と線維化進展群 (F3-4) のそれぞれ 10 名ずつについて CGM を用いて 24 時間血糖モニターを行い、肝線維化進展と血糖日内変動との関連を検討した。

【結果】肝線維化の進展に伴い、糖尿病を有する患者の割合の増加、HbA1c・インスリン抵抗性指標 (HOMA-IR) の上昇、食後高血糖を鋭敏に反映する血糖コントロール指標である 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG) の低下を認めた。線維化進展群は、線維化非進展群と比較して、年齢、BMI、HbA1c、空腹時インスリン値、OGTT におけるインスリン値・グルコース値推移の曲線下面積は有意に高く、1,5-AG は有意に低かった。多重ロジスティック回帰分析においては、1,5-AG は肝線維化に関連する唯一の独立した因子 ($P=0.008$) であり、血糖変動の重要性が示唆された。CGM における検討において、血糖変動の指標である平均標準偏差、最高値、最高値・最低値の差はいずれも、線維化非進展群と比較して線維化進展群では高値であった。

【結論】NAFLD における肝線維化進展の耐糖能異常における最も重要な予測因子は血糖変動である。

本論文では、非アルコール性脂肪性肝疾患における肝線維化進展の新たな予測因子を明らかにし、病態の進展抑制に大いに示唆を与えると考えられる。よって本論文は、高知大学博士 (医学) に値すると判断した。

氏名(本籍)	入野 了士 (愛媛県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第164号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成30年9月4日
学位論文題目	A Method for Deriving Quasi-healthy Cohorts From Clinical Data (医療データから準健康集団を抽出する方法)
発表誌名	Biomedical Informatics Insights 10:1~102018年5月29日

審査委員	主査	教授	奥原	義保
	副査	教授	菅沼	成文
	副査	教授	松村	敬久

論文の内容の要旨

論文審査の結果の要旨

学位論文要旨




論文題目	氏名	入野 了士
<p>A Method for Deriving Quasi-healthy Cohorts From Clinical Data (医療データから準健常集団を抽出する方法)</p>		
<p>(論文要旨)</p> <p>【研究背景】2000年代に入り医療データの二次利用が進んでいるが、疾病の進行や臨床治療の理解等の後ろ向き研究が主流である。本研究は、医療データベース上での前向き研究の可能性に向け、何らかの健康障害をもちつつも、概ね健常な準健常集団を一定の条件を加えて医療データから抽出する方法を提案したものである。</p> <p>【研究方法】高知大学総合医療情報システムの医療データを研究対象とし、病院での手術や投薬等の治療効果除外を図り、外来初回受診者に限定した。また、抽出した準健常集団の健康状態の妥当性を評価するため、対照データには医療データと同地域の高知県住民健康診査データを用いた。データ分析対象期間は、臨床検査施設が異なる両データの精度管理の同等性、検査値数や統計分析に耐えうるデータ量確保を考慮し、2003年から2007年の5年間とした。</p> <p>最初に、貧血がない指標にヘモグロビン(Hb)、腎機能に異常がない指標にクレアチニン(CRN)、肝機能に異常がない指標に alanine aminotransferase (ALT) の3条件(3Ts)を用い、施設検査基準値範囲内を条件に健診データから概ね健常な対照集団を抽出した。次に、医療データから準健常集団を抽出するため、この3Tsに感染症がない指標として白血球(WBC)を抽出条件に加えた4条件(4Ts)で抽出した。最後に、外来受診後1ヵ月(1M)、3ヵ月(3M)後の未入院を条件に加えた。これら抽出条件ごとに準健常集団と対照集団との間で、抽出条件に用いた検査Hb、ALTと用いなかった検査総コレステロール(TC)、γ-glutamyl transferase(γ-GTP)の4種を統計的に評価した。集団の中心分布をMann-Whitney(M-W)検定、全体分布および形状をKolmogorov-Smirnov(K-S)検定、統計的誤差をブートストラップ法で男女別、年代別(40、50、60、70歳代)に評価した。</p> <p>分析したデータ数は、医療データ10,917件、健診データ262,961件だった。</p> <p>【倫理的配慮】研究対象の医療および健診データは、匿名化された状態で提供を受け、使用にあたって高知大学医学部倫理委員会の審査を受けた。</p> <p>【研究結果】抽出条件毎のデータ抽出率は、3Tsだけでは対照集団は69~81%、準健常集団は43~65%だった。4Ts+3Mの条件では、準健常集団は10~28%に減少した。また、4Ts+3Mの条件では、準健常集団と対照集団の各年代の平均年齢、標準偏差、中央値は類似していた。</p> <p>3Tsでは、統計的に有意差がなかったのは40歳代男女だけだった。抽出条件を順次追加し、4Ts+3Mで抽出すると、準健常集団と対照集団との間で有意差がほぼ消失し、有意差が見られたのは40歳代女性のHb(M-W検定)、60歳代男性のALT(M-W検定)とγ-GTP(K-S検定)の3項目だけだった。この3項目は、ブートストラップ法では誤差範囲内に収まっていた。また、準健常集団の各年代の25、50、75パーセンタイルの値を図に示すと、男性は40歳代から70歳代にかけて検査値が緩やかに低下し、女性は40歳代から50歳代にかけて検査値の上昇が再現されていた。</p>		

【考察】4Ts+3Mの条件で抽出した準健常集団は、生化学検査値の性や年齢依存性の傾向も現せており、対照集団と比較して良好に抽出できていた。特に、抽出条件に入院期間を追加することは、準健常集団を抽出するには重要な点だった。他方、3項目で有意差が消失しなかった原因として、抽出条件増加に伴う対象数減少や高知県におけるアルコール消費量の多さの影響が考えられた。

1 施設のデータ利用では最終的に使用できた対象数に制限があり、評価できた生化学検査は4種に留まった。この課題は、医療施設間のデータセット連動が進むことで解決しうると考えられる。

本研究は、抽出条件を適切に設定することで、同地域の概ね健常な集団と統計的な特性がほぼ同等な準健常な集団を医療データから得られることを示すことができた。

論文審査の結果の要旨

	氏 名
	入野 了士
審 査 委 員	主 査 氏 名 奥原 義保 
	副 査 氏 名 菅沼 成文 
	副 査 氏 名 松村 敬久 

題 目 A Method for Deriving Quasi-healthy Cohorts From Clinical Data
 (医療データから準健康集団を抽出する方法)

著 者 Satoshi Irino, Yukio Kurihara

発表誌名、巻(号)、ページ(~)、年 月
 Biomedical Informatics Insights 10:1~10
 2018年5月29日

要 旨

公開の審査は平成30年7月24日14時より行われた。以下研究の要旨と審査結果を記す。

【背景と目的】

2000年代以降、病院情報システム等に蓄積された電子化診療データの二次利用が進んでいるが、疾病の進行の理解や臨床治療の効果評価など、蓄積されたデータを後ろ向き研究に利用することが主流である。

本研究は、電子化診療データを前向き研究に活用することを目指し、電子化診療データに一定の条件を課すことによって、何らかの健康上の問題を持ちつつも概ね健康な、「準健康集団」を抽出する方法を提案したものである。

【対象と方法】

高知大学医学部附属病院総合医療情報システムの電子化診療データを研究対象とし、病院での手術や投薬等の治療効果による影響を除外するために、外来初回受診者に限定した。

抽出した準健康集団の妥当性を評価するために、附属病院と同一地域の高知県住民健康診査データをコントロールデータとした。

データ分析対象期間は、異なる臨床検査施設のデータの精度管理の同等性、用いる検査項目、統計分析に耐えうるデータ量確保を考慮し、2003年から2007年の5年間とした。

データ抽出の条件として、まず、電子化診療データ、コントロールデータ共通に、貧血の無い指標としてヘモグロビン(Hb)、腎機能に異常のない指標としてクレアチニン(CRN)、肝機能に異常がない指標に alanine aminotransferase(ALT)の3条件(以降3Tsと呼ぶ)を用い、検査基準値範囲内であ

ることを課した。

続いて、電子化診療データに対しては、3Tsに加えて感染症が無い指標として白血球（WBC）を抽出条件に加え、4条件（4Ts）とした。さらに、癌など一般の検査値には目立った変化が現れないが重篤である疾患を有する患者を除外するために、外来受診後1か月（1M）、

3か月（3M）後も入院していないことを条件に加えた。

コントロールデータから3Tsの条件により抽出した「概ね健常なコントロール集団」と、電子化診療データからそれぞれ3Ts, 4Ts, 4Ts+1M, 4Ts+3Mの条件で抽出した「準健常集団」との間で、抽出条件に用いた検査Hb, ALTと、用いなかった総コレステロール（TC）、 γ -glutamyl transferase（ γ -GT）の4種類について統計的に違いがあるか否かを評価した。評価の方法として、集団の分布の位置の違いについてはMann-Whitney（M-H）検定、形状を含む分布全体の違いについてはKolmogorov-Smirnov（K-S）検定を用いた。また、統計的誤差はブートストラップ法で男女別、年齢別（40、50、60、70歳台）に評価した。

分析したデータ数は、電子化診療データ 10,917 件、検診データ 262,961 件だった。

【結果】

抽出条件毎のデータ抽出率は、3Tsだけの場合、「概ね健常なコントロール集団」は69～81%、「準健常集団」は43～65%だった。4Ts+3Mの条件では、「準健常集団」は10～28%に減少した。また、4Ts+3Mの条件では、「準健常集団」と「概ね健常なコントロール集団」との間で有意差がほぼ消失し、有意差が見られたのは40歳台女性のHb（M-W検定）、60歳台男性のALT（M-W検定）と γ -GT（K-S検定）の3項目だけであった。この3項目はブートストラップ法では誤差範囲に収まっていた。また、「準健常集団」の各年齢層の25、50、75パーセントイルの値を図に示すと、男性は40歳台から70歳台にかけて検査値が緩やかに低下し、女性は40歳代から50歳台にかけて検査値の上昇が見られ、「概ね健常なコントロール集団」の傾向を良く再現していた。

【考察】

4Ts+3Mの条件で抽出した「準健常集団」は、生化学検査の性による違いや年齢依存性の傾向も現わしており、「概ね健常なコントロール集団」と比較して良好に抽出できていた。特に、抽出条件に入院期間を追加することは、準健康集団を抽出するために重要な点であった。他方、3項目（3Ts）で有意差が消失しなかった原因として、抽出条件増加に伴う対象数減少や高知県におけるアルコール消費量の多さの影響が考えられる。

1施設のデータ利用では最終的に使用できた対象数に制限があり、評価できた生化学検査は4種類にとどまった。この課題は、医療施設間のデータセット連動が進むことで解決し得ると考えられる。

【審査結果】

本論文は、我が国で最初に構築された病院情報システムである本学の総合医療情報システムの電子化臨床データの膨大な蓄積を利用したユニークな研究であり、抽出条件を適切に設定することで、対象となる患者集団と同地域の概ね健常な集団と統計的な特性がほぼ同等な準健常な集団を電子化診療データから得られることを示しており、今後、医療施設間のデータセット連動が進めば、大規模コホートをコストや手間をかけずに構築し臨床研究や疫学研究に大きく貢献することが期待される。よって、審査員一同は本論文が高知大学博士（医学）に相応しい価値あるものと判断した。