審 査 結 果 の 要 旨

論文題目　「Nineteen-year prognosis in Japanese patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease: Lean versus overweight patients」
（肝生検で診断された非アルコール性脂肪性肝疾患の日本人患者の 19 年間に及ぶ予後調査：非肥満患者と肥満患者の比較）

学位申請者　　広瀬　俊治

本論文では、組織学的に非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）と診断された患者の予後を、約 19 年にわたって調査し、NAFLD の予後およびその予後に影響する因子について解析が行われた。

具体的には、1975 年から 2012 年までの間に、東海大学病院で肝生検を受けた 4,095 例から、肝生検施行 6 ヶ月以上の観察例を対象とし、この中から他疾患による肝疾患症例を除外し、また情報が不足する症例に対し新たなアンケートを行って、最終的に NAFLD と診断された 223 例(NAFL56 例、NASH167 例）を対象としている。これに対し、BMI 25.0 以上(Overweight NAFLD)と未満(Lean NAFLD)の比率、肝生検所見における脂肪化や線維化の程度、糖尿病や高血圧症の合併頻度、肝臓外あるいは肝関連死亡率と死因を検討しており、この分野における本邦での最長の追跡調査である。

結果として 223 例のうち 23 例が死亡し、そのほとんどが NASH（非アルコール性脂肪肝炎）の患者であった。死因としては肝外悪性腫瘍、心血管疾患、肝関連死が多いことが明らかとなった。重篤な肝疾患イベントの発生については、糖尿病群、脂肪化が少ないこと（Steatosis grade2 未満）、繊維化が進んでいること（線維化スコア 3 以上）で有意に高い発生率が示された。さらに Cox 比例ハザードモデルを行いた死亡に関連する因子の検討では、年齢と糖尿病が、また重篤な肝疾患イベント発症については、年齢、糖尿病に加えて、Steatosis grade2 未満の群、線維化スコア 3 以上が有意に関連していることを示した。

本論文は NAFLD の予後、ならびに予後に関与する因子を明らかにした点で臨床的に極めて重要であり、博士論文に十分値するものと考えられる。

本論文につき、以下の点について質疑応答が行われた。

１．糖尿病が予後に関与する因子として抽出されているが、糖尿病の程度、治療薬により差はあるのか。
２．Lean NAFLD（BMI 25 未満）と Overweight NAFLD（BMI 25 以上）は何が違うのか？病態が異なるのか？
３．今後、本研究をどのように発展させていくのか？
４．アンケートが回収できない症例については、最終外来受診時を打ち切りとしたのか。
５．Cox 比例ハザードモデルの変数選択はどのように行ったか。
６．重篤な肝疾患イベント発症因子として、Steatosis grade2 未満の群があったがこの結果をどのように解釈しているのか。
７．肝生検の結果診断された肝疾患の分類の頻度は多施設と同じ程度であったのか。
８．最長で 41 年にわたる臨床経過を検討する中で明らかになった課題や限界、ならびにそれに対してどのような対応を行ったか。
９．保存血清が残されていない場合には、C 型肝炎ウイルスの感染をどのように除外したか。
１０．　時代背景により、初期の症例と近年の症例とで Lean もしくは Overweight NAFLD の相対的割合に変化はないか。

１１．　人種間での差異を論じる場合に、Lean もしくは Overweight NAFLD の違いを規定する遺伝的要因としては、どのような報告がなされているか。
１２．　最近になって提唱された Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD)について、飲酒歴の有無にかかわらず単一疾患概念として病態を理解しようとすることへの申請者の見解はいかがか。
１３．　死因・死亡者数と NASH に関する質問について
１４．　糖尿病と線維化進行との関連性、とくにメカニズムについて
１５．　アンケート調査方法の詳細
１６．　問診票で聴取したコーヒー摂取の意義
１７．　未回収分には死亡例が多く含まれていた可能性があり報告の結果より悪くなると考えられるがどう考えるか。
１８．　糖尿病が有意因子となっているが死因との関係は？

これらの質問に対して、自らの研究成果と文献的考察を含めて的確に回答し、本論文が NAFLD の自然史に関して極めて価値のある論文内容であることを明確に示した。
本論文を土台にして、さらに詳細な NAFLD 研究を推進することが期待される。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 広瀬　俊治 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査　博士（医学）	西﨑　泰弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員　医学博士	稲垣　　豊	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員　博士（医学）	加川　建弘	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員　博士（医学）	古屋　博行	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員　博士（医学）	豊田　雅夫	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）