

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 小林 利彦

〔題名〕

Exploration and time-serial validation of logistic regression models composed of multiple laboratory tests for early detection of HCV-associated hepatocellular carcinoma

(C型肝炎関連肝細胞癌の早期発見を目的とした臨床検査による最適ロジスティック診断モデルの探索と遡り検証からみた臨床的有用性)

〔要旨〕

C型慢性肝炎・肝硬変から発症する肝細胞癌(HCC)の定期サーベイランスにおける腫瘍マーカーを含む日常臨床検査、およびその時系列変化の臨床的有用性を明らかにするため、長期の経過観察中にHCCを発症した129例(HCC群)と未発症例323例(非HCC群)を対象に日常臨床検査による診断モデルの開発とその時系列変化を検討した。

対象症例から年齢、性別とFIB-4 indexを変数とした傾向スコアマッチングにより抽出された各102例を解析対象とし、AFP、PIVKA-II、および日常臨床検査項目について、その経時的变化を基準日より3ヶ月毎に1年間遡って検討した。2群間で有意であった検査項目を用いたHCC診断のロジスティック回帰モデル(LRM)を作成後、遡り期間の検査値にモデルを適用し得られたHCC予測値の経時的变化からHCCの早期診断への寄与について検討した。

AFP、AFP/(AST×ALT)、ASTを説明変数としたLRMが最適であり、式は以下の通りであった。

$$\text{肝細胞癌確率} = 1 / (1 + \exp(-19.514 + 22.084 \times \text{AFP}^{-0.3} - 1.698 \times [\text{AFP}/(\text{AST} \times \text{ALT})]^{-0.3} + 4.238 \times \ln(\text{AST})))$$

このLRMでの1年前、6ヶ月前、3ヶ月前、診断時におけるROC曲線下面積(AUC)は、0.654、0.786、0.834、0.849と1年前から診断時に向けて経時的な上昇を認め、診断時のAUCは6ヶ月、9ヶ月、1年前のAUCと比べ、また、3ヶ月前のAUCは9ヶ月、1年前のAUCと比べ有意に高値であった。このLRMで偽陽性率が20%となるHCC予測値を閾値としそれを超える場合を陽性とした時、1年前から診断時にかけて18%の陽性率の単調かつ漸増的な上昇変化を認めた。この陽転時点において詳細な画像検査を実施することで数ヶ月の早期発見に寄与できる可能性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和3年8月3日

報告番号	甲 第 1626 号	氏 名	小林 利彦
論文審査担当者	主査教授	北原 隆志	
	副査教授	田邊 剛	
	副査教授	石田 博	
学位論文題名 (題名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Exploration and time-serial validation of logistic regression models composed of multiple laboratory tests for early detection of HCV-associated hepatocellular carcinoma (C型肝炎関連肝細胞癌の早期発見を目的とした臨床検査による最適ロジスティック診断モデルの探索と遡り検証からみた臨床的有用性)			
学位論文の関連論文題名 (題名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Exploration and time-serial validation of logistic regression models composed of multiple laboratory tests for early detection of HCV-associated hepatocellular carcinoma (C型肝炎関連肝細胞癌の早期発見を目的とした臨床検査による最適ロジスティック診断モデルの探索と遡り検証からみた臨床的有用性)			
掲載雑誌名 Clinica Chimica Acta 第 521 巻 第 号 P.137 ~ 143 (2021 年 6 月 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p>C型慢性肝炎・肝硬変から発症する肝細胞癌 (HCC) の定期サーベイランスにおける腫瘍マーカーを含む日常臨床検査、およびその時系列変化の臨床的有用性を明らかにするため、長期の経過観察中に HCC を発症した 129 例 (HCC 群) と未発症例 323 例 (非 HCC 群) を対象に日常臨床検査による診断モデルの開発とその時系列変化を検討した。</p> <p>対象症例から年齢、性別と FIB-4 index を変数とした傾向スコアマッチングにより抽出された各 102 例を解析対象とし、AFP、PIVKA-II、および日常臨床で頻用される血液検査項目について、その経時的変化を基準日より 3 ヶ月毎に 1 年間遡って検討を行った。2 群間の比較で有意であった検査項目を用いた HCC 診断のロジスティック回帰モデル (LRM) を作成後、遡り期間の検査値にモデルを適用し得られた HCC 予測値の経時的変化から HCC の早期診断への寄与について検討した。</p> <p>HCC 群において有意な経時的上昇を認めた検査項目は AFP、PIVKA-II、AFP/(AST×ALT) であり、これらの検査項目を含む最適 LRM は以下の通りであった。</p> $\text{肝細胞癌確率} = 1 / (1 + \exp(-19.514 + 22.084 \times \text{AFP}^{-0.3} - 1.698 \times [\text{AFP}/(\text{AST} \times \text{ALT})]^{-0.3} + 4.238 \times \ln(\text{AST})))$ <p>この LRM での 1 年前、6 ヶ月前、3 ヶ月前、診断時における ROC 曲線下面積 (AUC) は、0.654、0.786、0.834、0.849 と 1 年前から診断時に向けて経時的な上昇を認め、診断時の AUC は 6 ヶ月、9 ヶ月、1 年前の AUC と比べ、また、3 ヶ月前の AUC は 9 ヶ月、1 年前の AUC と比べ有意に高値であった。この LRM で偽陽性率が 20% となる HCC 予測値を閾値としそれを超える場合を陽性とした時、1 年前から診断時にかけて 18% の陽性率の単調かつ漸増的な上昇変化を認めた。この陽転時点において詳細な画像検査を実施することで数ヶ月の早期発見に寄与できる可能性が示唆された。</p> <p>本研究は、C 型慢性肝炎/肝硬変由来の肝細胞癌における日常検体検査を用いた診断モデルの開発と、時系列データへ適用による肝細胞癌早期発見の可能性を明らかにしたものであり、学位論文として価値のあるものであると認められた。</p>			
備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。			