

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：鈴木 達也

専攻分野：内科学(消化器内科)

指導教授：立石 敬介

主論文の題目：

Accuracy of Carbohydrate-deficient Transferrin as a Biomarker of Chronic Alcohol Abuse During Treatment for Alcoholism

(アルコール依存症治療中における慢性アルコール中毒のバイオマーカーとしての糖鎖欠損トランスフェリンの精度)

共著者：

Akiko Eguchi, Ryuta Shigefuku, Saeko Nagao, Masayuki Morikawa, Kazushi Sugimoto, Motoh Iwasa, Yoshiyuki Takei

緒言

アルコール性肝障害において、飲酒量の把握は問診によるほかなく、飲酒量を客観的に診断するバイオマーカーは十分に確立されていない。欧米では、血清糖鎖欠損トランスフェリン (Carbohydrate-deficient Transferrin: CDT) 値が飲酒量の評価法として使用されているが、本邦でのデータは少ない。今回我々はアルコール依存症治療患者 (常用飲酒者や断酒者) の血清を用いて、飲酒マーカーとしての CDT の意義を明らかにすることを目的とした。

方法・対象

アルコール疾患診療施設で加療中の患者 126 例 (男性 107 例、女性

19例、年齢 55±13歳)を対象として、同意のもと採取保存された血清199検体を使用した。なお、本研究は、アルコール疾患診療施設と三重大学生命倫理委員会(承認番号 H2020-043)の承認を得て実施した。CDTはN-ラテックス CDT (Siemens K. K.) を用いたネフエロメトリー法により測定し、総トランスフェリン量に対する CDT 存在比(%CDT)にて評価した。飲酒量は依存症治療プログラムから得られた情報を用いた。飲酒量と各血清飲酒マーカー[%CDT, gamma-glutamyl transferase (GGT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), 平均赤血球容積 (MCV), ビリルビン, AST/ALT 比]の相関関係をスピアマンの順位相関係数で、%CDT に影響する因子を重回帰分析で検討した。各飲酒量(少量飲酒:男性≤ 30g/日、女性≤ 20g/日、中等量飲酒:男性30-60g/日、女性20-40g/日、常用飲酒:男性≥ 60g/日、女性≥ 40g/日)における診断能を、受信者動作特性 (ROC) 分析を用いて飲酒マーカー毎に比較検討した。また、30日以上断酒入院した際の、同一患者における各飲酒マーカーの変化については t 検定を用いて比較検討した。

結果

%CDT は飲酒量と有意に相関していた($r=0.66$, $P<0.0001$)。他の飲酒マーカーも飲酒量との間に相関関係を認めたが、%CDT と比較し相関係数は 0.20-0.38 と低値であった。飲酒をしても GGT が上昇しない(男性≤ 50IU/L, 女性≤ 30IU/L) GGT ノンレスポnderにおいて、%CDT は飲酒量と有意な相関を認めた($r=0.41$, $P<0.0029$)。以上より、%CDT は最も正確に飲酒量を反映するバイオマーカーであると考えられた。

さらに、%CDT の変動には飲酒量が有意に影響したが($P<0.0001$)、年齢($P=0.8966$)、Albumin-Bilirubin (ALBI) score($P=0.1782$)、性別($P=0.1456$)、Body Mass Index (BMI) ($P=0.337$)の影響は受けなかった。以上より、%CDT は年齢や肝機能に影響されない飲酒量に特異的なマーカーであることがわかった。

過去 30 日間の飲酒量別における診断能については、断酒群対飲酒

群、断酒+少量飲酒群対中等量+常用飲酒群、断酒-中等量飲酒群対常用飲酒群のいずれの比較においても、%CDT の曲線下面積（AUC）は 0.87, 0.85, 0.84 と高く、また、GGT、MCV、AST と比較して高値であった。

次に、%CDT が個人における断酒の指標になり得るかを評価するために同一患者における飲酒時と断酒時の飲酒マーカーの変化を比較した。飲酒時と比較し、断酒時は%CDT、GGT、MCV のいずれも有意に低下した ($P<0.0001$, $P<0.0001$, $P=0.0002$)。しかし、少量飲酒時と断酒時を比較すると%CDT は有意に低下 ($P=0.0009$) したのに対し、GGT ($P=0.0785$) と MCV ($P=0.4629$) は変化を認めなかった。

考察

今回の研究により、%CDT は年齢や肝機能に影響されない飲酒量の正確なバイオマーカーであることや、臨床現場で汎用されている GGT 値よりも診断に優れていることが示された。また、%CDT は少量飲酒集団においても断酒の指標として使用できることが示され、%CDT が少量飲酒集団を特定するための有用なマーカーであることを示した最初の研究である。

海外のプライマリケア領域では、アルコール依存症患者の治療プロセスに使用されている認知行動療法/動機付け面接を含む心理学的介入と%CDT 値のフィードバックを組み合わせた介入戦略により、飲酒量と%CDT 値が減少することが示されている。

本邦においても、%CDT の測定は、アルコール依存症を含むアルコール関連問題の対策の一助となり得ると考えられた。

結論

本研究は、本邦においても%CDT が飲酒量における正確かつ特異的なバイオマーカーであることを示した。さらに、%CDT は、少量飲酒集団においても断酒を検出する手段として有用であることも示した。