

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1035 号	氏 名	関 口 智 裕
論文審査担当者	主 査 宮 川 眞 一 副 査 本 田 孝 行 ・ 菅 野 祐 幸		

(論文審査の結果の要旨)

原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は中年の女性に多く、自己免疫学的機序が想定される慢性進行性の胆汁うっ滞性肝疾患である。病理組織学的に慢性非化膿性破壊性胆管炎と肉芽腫の形成を特徴とし、胆管上皮細胞の変性・壊死によって小葉間胆管が破壊されることにより慢性進行性に胆汁うっ滞を呈し、無治療の場合は肝不全に至る。

上皮系細胞でアポトーシスやネクロシスが起きるとサイトケラチン 18 (CK-18) が細胞から放出される。またアポトーシスの場合カスパーゼ 3 により CK-18 が 3 つに切断される。M65 と M65 Epideath (M65ED) は M5 または M6 抗体により CK-18 およびその断片を捕捉するためアポトーシスとネクロシスをともに検出する。M30 では M5 または M6 抗体で捕捉し、カスパーゼ 3 により切断された epitope を M30 抗体で特異的に認識するためアポトーシスのみを検出する。これら細胞死マーカーは非アルコール性脂肪性肝炎や急性肝不全などの病態評価に有用と報告されている。

慢性肝疾患の線維化の評価は肝生検によって行われるが、侵襲を伴うことやサンプルエラーなどの問題点があり、肝生検に代わる非侵襲的肝線維化診断法の開発が試みられている。本研究では細胞死マーカー (M30, M65, M65ED) が PBC における肝線維化の非侵襲的マーカーとして有用であるか、さらには肝不全進行といった予後と関連があるか検討を行った。肝生検で肝線維化ステージを評価することが可能であった 130 例 (年齢中央値 57 歳, 女性 111 例) と健常者 90 例で検討した。

その結果、関口は次の結果を得た。

1. 細胞死マーカーはいずれも PBC 患者群で健常者群よりも有意に高値であった。
2. 細胞死マーカーはいずれも肝線維化ステージと有意な相関を示した。
3. 多変量解析では、低アルブミン血症と M65ED 高値は肝線維化において独立した危険因子であった。
4. ROC 解析では、細胞死マーカーは特に F4 の識別に有用であった。
5. 肝不全発症の危険因子を Cox 比例ハザード回帰分析で解析すると、M65ED が 672 U/L 以上と肝線維化が F3 または 4 であることが独立した危険因子であった。
6. Kaplan-Meier 法による解析では、M65ED が 672 U/L 以上の症例では未満の症例と比較して有意に累積生存率が低かった。

これらの結果より細胞死マーカーと PBC における肝線維化と関連が示され、中でも M65ED は肝線維化の非侵襲的マーカーとして有用であり、さらに肝不全発症の予測因子となりうることを明らかにした。よって主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。