

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Serum Cell Death Biomarkers for Prediction of Liver Fibrosis and Poor Prognosis in Primary Biliary Cirrhosis (原発性胆汁性肝硬変における肝線維化と予後不良の予測のための血清細胞死マーカー)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景と目的】</p> <p>原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は中高年の女性に好発し、慢性肝内胆汁うっ滞を主徴とする疾患で、肝内小葉間胆管を標的とする自己免疫性疾患と考えられている。ウルソデオキシコール酸 (UDCA) の治療により PBC の予後は改善したとされているが、治療抵抗性で、肝硬変から肝不全に至る症例が少なからず存在する。このため、肝硬変の診断やその予後を予測することは臨床的に重要である。本研究では血清細胞死マーカーに注目し、PBC における線維化進行度や予後との関連を検討した。</p> <p>【対象と方法】</p> <p>肝生検で肝線維化を評価することが可能であった PBC 患者 130 人を対象とし、UDCA 投与前の血清を用いて細胞死マーカーを測定した。また、比較対照として、健常者 90 人の血清を用いた。細胞死マーカーは、カスパーゼにより切断されたサイトケラチン 18 (CK-18) の断片のみを捕捉し、アポトーシスによる細胞死を検出する M30 と、CK-18 と切断された断片の両者を捕捉し、すべての細胞死を検出する M65 を ELISA 法で測定した。また M65 の測定については、既存の ELISA 法に加え、高感度測定系として新しく開発された M65 Epideath (M65ED) ELISA も加えて評価した。肝線維化は Metavir スコアで F0 から 4 (肝硬変) の 5 段階で評価した。PBC 患者 130 人の観察期間中央値は 8.1 年であり、この間の肝不全発症と関連する因子を Cox 比例ハザード回帰分析で検討した。</p> <p>【結果】</p> <p>M30, M65, M65ED はいずれも PBC 患者群で健常者群よりも有意に高値であり、さらに肝線維化ステージと有意な相関を示した。M65 と M65ED を用い、F0-1, F2-3, F4 の 3 つの線維化ステージの予測について ROC 解析を行うと、AUC はそれぞれ 0.66 と 0.76, 0.66 と 0.73, 0.74 と 0.82 となり、特に F4 の識別に有用であることが示された。さらに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 (ハザード比 6.13 ; 95%信頼区間 1.18-31.69 ; P=0.031)、肝線維化が F3 or F4 (ハザード比 7.45 ; 95%信頼区間 1.82-30.51 ; P=0.005) であることが独立した危険因子であった。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 (log-rank test ; P=0.001)。</p> <p>【結論】</p> <p>細胞死マーカーは PBC の肝線維化ステージの予測に有用であった。また、M65ED は肝不全に至る予後不良群を特定する血清マーカーになりうる可能性が示唆された。</p>