

審査の結果の要旨

氏名 渡邊 健雄

原発性硬化性胆管炎（PSC, primary sclerosing cholangitis）は慢性胆汁うっ滞性疾患であり、肝硬変に至る難病である。本邦の PSC 発症年齢の分布は二峰性であることが知られており、欧米では認められない特徴である。この発症年齢分布から本邦の PSC には異なる病態が混在している可能性が指摘されている。特徴のある本邦の PSC に関して、136 例という PSC にとっては多数症例で、発症年齢別・免疫学的検査所見と予後との関連の検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 観察期間の平均は 7.7 年で、男性が 53%であった。IBD の合併は 38%に認められ、ほとんどが潰瘍性大腸炎であり、クローン病は認めなかった。
2. 136 例中、経過中に胆道癌を発癌した症例を 10 例認めた。内訳は、肝内胆管癌 5 例、肝外胆管癌 4 例、胆嚢癌 1 例であった。非移植生存期間中央値は 11.8 年（95%信頼区間：8.4～15.6 年）であった。
3. 発症年齢の平均は 39 歳であり、最も若年の発症は 11 歳、最も高齢の発症は 79 歳であった。20 歳台のピークと 60 歳台のピークの間に、40 歳台にもピークを持つ三峰性の分布となった。50 歳未満発症の若年発症群は 97 例（71%）、50 歳以上発症の中高年発症群は 39 例（29%）であった。男性は 25 歳をピークとする単峰性の分布となり、若年での発症症例が多くみられた。一方女性は各年齢層に万遍なく分布していた。
4. 若年発症群では性差が男性：女性＝3：2 と男性の比率が中高年発症群より高く、IBD 合併も約半数と多く、既報と同様に欧米型 PSC の特徴によく似ていた。若年発症群で、AST・ALT はより高値であり、肝障害が高度であった。ALP も若年群でより高い傾向であった。MELD score は若年発症群で有意に高値であった。中高年発症群で IgE 高値を約半数に認め、既報と同様に若年発症群よりも有意に高率であった（若年 31% vs. 中高年 52%、 $p = 0.049$ ）。
5. 胆道癌の合併は 10 例に認めたが、すべて若年発症群からであり、中高年発症群からの発癌は 1 例もなかった。ログランク検定では有意差とならなかったが（ $p = 0.103$ ）、若年発症群で発癌が多い傾向を認めた
6. 若年発症群と中高年発症群とで非移植生存率でみた予後に差は認めなかった（非移植生存期間中央値：若年 11.67 年 vs. 中高年 11.92 年、 $p = 0.853$ ）。
7. IgA 高値群（11.58 年 vs. 12.00 年、 $p = 0.006$ ）および IgG4 高値群（5.83 年 vs. 12.67 年、 $p = 0.023$ ）では、正常群と比較して非移植生存期間が有意に短かった。IgG 高値群でも、非

移植生存期間が短い傾向を認めた (10.42 年 vs. 17.33 年、 $p = 0.055$)。性別や IBD 合併の有無は、非移植生存期間に影響を与えなかった。

8. IBD 合併有群では有意に発癌率が高値であった (ハザード比 3.8、 $p = 0.037$)。中高年発症群からの発癌は 1 例もなかったが、有意差には至らなかった (ハザード比 N.A、 $p = 0.103$)。IgE 高値群からも発癌は 1 例もなかったが、有意差には至らなかった (ハザード比 N.A、 $p = 0.127$)。IgA 高値群で発癌率が高い傾向を認めた (ハザード比 3.7、 $p = 0.071$)。性別、その他の免疫学的検査所見と発癌率との間には関連は認められなかった。

以上、本論文は本邦の PSC において、50 歳未満の若年発症群と 50 歳以上の中高年発症群とを比較し、臨床像特に予後の相違について検討を行った。若年発症群は、性差や IBD 合併などの点で欧米型の PSC と同様の臨床像を呈していたが、中高年発症群では、欧米型に比べて男性の比率が少なく、IBD の合併率も低く、若年発症群とは異なる臨床像であった。予後については、非移植生存率については両群で差を認めなかったが、胆道癌の合併は若年発症群に多い傾向を認めた。

免疫学的検査所見と予後および胆道癌合併との関係についても検討を行った結果、IgG・IgG4・IgA の高値例では予後が不良であることが示された。胆道癌合併については、若年発症・IBD 合併・IgA 高値が危険因子と考えられ、IgE 高値例では発癌率が低い傾向を認めた。

本研究は、原因不明の難病である PSC に対し、病態に迫る研究につながることを期待されると同時に、予後不良症例を絞り込むことにより患者の検査・治療に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。