

## 論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	吹上 綾美
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Clinical Usefulness of Serum Autotaxin for Early Prediction of Relapse in Male Patients with Type 1 Autoimmune Pancreatitis (1型自己免疫性膵炎の男性患者における早期再燃予測に血清オートタキシンが有用である)			
論文審査担当者			
主査教授	大段 秀樹	印	
審査委員 教授	杉山 英二		
審査委員 准教授	上村 健一郎		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>1型自己免疫性膵炎（AIP）は、免疫応答のターゲットとなる分子は不明であるものの、ステロイドに対する反応性が良好な自己免疫性疾患である。しかしながら、寛解導入後の20～30%が3年以内に再燃することが知られており、維持療法を含めサーベイランスのあり方が臨床的課題となっている。一方、オートタキシン（ATX）は炎症や線維化で上昇するマーカーとして知られており、慢性肝疾患ではすでに臨床応用されている。AIPにおいても、その病態形成に炎症や線維化が関与すると考えられており、ATXが病勢を反映するマーカーとなる可能性が想定されるものの、これまでにAIPを対象とした検討については報告が無い。本研究では、AIPにおけるATXの臨床的意義を明らかにするとともに、ステロイド治療終了後のAIPの再燃予測マーカーとしての有用性を検討することを目的とした。</p> <p>2000年～2015年の間に広島大学病院とその関連病院でAIPと診断された70例から肝疾患を合併する3例を除いた67例のうち、診断時（ステロイド導入前）の血清が得られた56例を解析対象として、血清オートタキシン値を測定した。血清の保存については文書による同意を得た。さらに、治療経過中の血清も得られた35例から、自然寛解例、手術例、ステロイド不耐例、自己中止例を除くと、26例が残った（男性24例、女性2例）。血清オートタキシン値は男性よりも女性で有意に高いことが知られていることから、本研究では性別の影響を排除するため、以後の解析を男性だけの24例に絞って行った。これらの症例は、ステロイドによる寛解導入療法後、1年以上の経過観察が行われている。血清オートタキシン値の測定は、AIA-360 system（東ソー社製）を用いて蛍光酵素免疫測定法で行い（結果は中央値 mg/L）、測定した時点は、ステロイド導入前（Pre-ATX）、寛解導入療法中（Induction-ATX、診断後1～3ヶ月）、維持療法導入後（Maintenance-ATX、診断後9～12ヶ月）とした。統計解析には、IBM SPSS Statistics（IBM社製）を用いた。2群間の比較は、連続変数をMann-Whitney U検定で、カテゴリ変数をFisherの正確検定で行った。2つの時点のATXおよびIgG4の比較は、データの正規性（Shapiro-Wilk検定）に応じて、対応のあるt検定</p>			

または Wilcoxon 符号順位検定で行った。再燃予測のカットオフ値は、ROC 解析で決定した。いずれも両側検定で、 $P < 0.05$  を有意水準とした。

全 56 例の Pre-ATX の検討では、既報通り男女間で有意差を認めた ( $P=0.002$ )。続いて、男性 24 例の検討では、Pre-ATX に比較して、Induction-ATX および Maintenance-ATX が有意に低下していた。AIP を含む IgG4 関連疾患の診断に有用なマーカーとして臨床応用されている IgG4 でも、ATX と同様の有意な低下が見られた。一方、Maintenance-ATX は Induction-ATX と比較して、有意に増加していた ( $P=0.019$ ) が、IgG4 では寛解導入療法中と維持療法導入後との間に有意な差は認められなかった。男性 24 例のうち、半数にあたる 12 例で臨床的再燃を認めた (再燃群)。再燃群と非再燃群の比較では、Pre-ATX、Induction-ATX では有意な差は認めなかったが、Maintenance-ATX は再燃群で有意に高かった ( $P=0.024$ )。これに対して、IgG4 では、いずれの時点でも両群間に有意差を認めなかった。最後に、ATX を含む臨床因子について、各因子の再燃予測能を ROC 解析で評価したところ、エラスターゼ 1 が最も高い AUC (0.87) を示し、Maintenance-ATX が次に高い AUC (0.77) を示した。エラスターゼ 1 (カットオフ値 236.5ng/dL) と Maintenance-ATX (カットオフ値 0.909mg/L) を組み合わせると、再燃予測の AUC は 0.98、正診率は 95%となった。

以上の結果から、本論文は血清 ATX が、AIP に対するステロイド療法の効果のモニタリング、および、再燃予測のバイオマーカーとなり得る可能性を示した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。