

## 審査の結果の要旨

氏名 岸 康二

本研究は、生体肝移植後の急性拒絶反応(ACR)の診断における、末梢血液中及び肝グラフト組織中の好酸球增多が果たす役割について解析し、以下の結果を得ている。

1. 肝生検施行 3 日前及び当日の、末梢血液中の好酸球数(AEC)及び白血球中の割合(REC)の、それぞれ  $400\text{cells/mm}^3$  及び 4%以上の增多が ACR を予測する感度は 20–33%と低いものの、特異度は 93–97%と非常に高かった。ROC 曲線から生検 3 日前、当日の AEC の best cut-off value はそれぞれ 68, 82  $\text{cells/mm}^3$  で、ACR を予測する感度は 53%, 64%、特異度は 77%, 79%であった。

一方、肝組織中の好酸球浸潤は、Em:検体内で 1 グリソンあたりの最多好酸球数、Er:好酸球浸潤を認めるグリソンの割合にて定量化し、それぞれの best cut-off value、 $\text{Em} \geq 2$ 、 $\text{Er} \geq 8\%$  が ACR を予測する感度は 54%, 72%、特異度は 84%, 65%であった。

以上より、好酸球增多が ACR を予測する感度は低いものの、末梢血好酸球增多及び  $\text{Em} \geq 2$  が ACR を予測する特異度は高く、ACR 診断確定に補助的な役割を果たす可能性が示唆された。

2. AEC, REC 及び、Em, Er とも、ACR の重症度が高いほど高値を呈し、有意に相関することが示された。
3. ACR に対する、ステロイドリサイクル療法に反応した症例と反応しなかった(治療後 1 ヶ月以内に拒絶反応が再燃した)症例とを比較すると、AEC は有意にステロイド不応例で高値であったが、REC, Em, Er には有意差を認めなかった。また、ステロイド投与後 1 週間後の AEC, REC が減少した頻度は、ステロイド反応例、不応例とも 50%前後で有意差はなく、AEC, REC 減少がステロイド治療への反応を予測する感度は 50%, 45%、特異度は 43%, 50%にとどまった。ステロイドによる好酸球抑制効果が強く、ACR そのものをにおいても好酸球增多が抑えられるためと考えられた。
4. 組織診断における、P(門脈周囲のリンパ球浸潤の程度)、B(胆管上皮の変性の程度)、V(中心静脈内皮炎の程度)の各スコアとともに、Em, Er が ACR の予測因子になるか単変量、多変量解析を行ったところ、単変量解析では、5 項目すべて有意な因子となったが、多変量解析では、P,B,V スコアのみが有意な予測因子であるという結果が得られた。

以上より、抹消血液中、組織の好酸球增多は、ACR 診断において、感度の低さすなわち偽陰性の多さが問題ではあるが、特異度の高さ、及び ACR 重症度との相関の高さから、ACR の診断確定、重症度診断に少なくとも補助的な役割を果たすことが明らかにされた。

上記4については、考察にも述べられているが、本研究では、前提として、ACR 診断が P,B,V スコアに基づいてされており、これらが有意な予測因子になるのは当然で、C 型肝炎再燃など組織診断で鑑別が困難な病態もあることから、むしろ、P,B,V スコアの予測効果が過大評価されている可能性がある。Em, Er の予測効果が否定されたとは言い切れない。

本研究は、組織診断が唯一の方法で、ときに C 型肝炎再燃など他の病態との鑑別が困難な、生体肝移植後 ACR の診断において、新たな鑑別手段とその有用性を示唆するものであり、学位の授与に値すると考えられる。