

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3028 号	氏名	坂口 廣高
審査担当者	主査	加治 建	(印)
	副主査	矢野 博久	(印)
	副主査	川口 巧	(印)
主論文題目： Serum matrix metalloproteinase-7 in biliary atresia: a Japanese multicenter study (胆道閉鎖症におけるマトリックスメタロプロテアーゼ-7：日本多施設研究)			

### 審査結果の要旨 (意見)

本研究は胆道閉鎖症 (Biliary atresia: BA) の診断マーカーとして血清 metalloproteinase-7 (MMP-7) の本邦における有用性、さらに、肝移植に至る予測因子として活用できるかについて多施設共同研究で検討した。胆道閉鎖症 (BA 群) 27 例、黄疸を有するが非胆道閉鎖症 (non-BA 群) 20 例、正常コントロール (NC) 29 例を対象として、血清 MMP-7 を測定した。血清 MMP-7 において、BA 群は non-BA 群、NC より有意に高値を示した。ROC 解析では、BA 群 vs. Non-BA 群のカットオフ値は 18.6ng/ml、感度 100%、特異度 90%、陽性的中率 93.1%、陰性的中率 100%であった。サブ解析として、葛西手術群 (BA-KP 群) と葛西手術後 1 年以内に肝移植を必要とした (BA-LT 群) の診断時、術後 1 週間、術後 4 週間の MMP-7 値は両群間に有意差を認めなかった。葛西手術後 1 年以内の肝移植の予測因子として有意差を認めなかったが、BA 診断のマーカーとしての有用性は極めて高いと考えられた。さらに、将来的な MMP-7 をターゲットとした治療法への応用も期待できる点で博士論文として評価できる研究内容であると考えられた。

### 論文要旨

胆道閉鎖症 (Biliary Atresia: BA) は世界最多の小児肝移植適応疾患である。生後 60 日以内に葛西手術 (Kasai Portoenterostomy: KP) を行う必要があり、早期診断が重要である。2017 年に北米から血清 matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) が BA の診断に有用であることが報告された。しかし、日本人の BA 患者を対象とした血清 MMP-7 の研究はない。本研究では、血清 MMP-7 が本邦における BA の診断にも有用か、KP 前後の血清 MMP-7 が 1 年以内の肝移植を予測できるか、以上に関して全国多施設で検討した。

対象は、2017~2020 年に共同研究 8 施設を受診した、生後 6 か月未満の BA、非 BA 胆汁うっ滞児 (Non-BA)、肝疾患のない健常児 (NC)。BA は診断時に加えて、KP 後 1 週と 4 週で血清を採取した。

登録は、BA 27 例、Non-BA 20 例、NC 29 例の計 76 例。血清 MMP-7 値 (中央値, ng/mL) は、BA 89.1、Non-BA 11.0 ( $P < 0.001$ )、NC 10.3 ( $P < 0.001$ ) で、BA が有意に高かった。BA と Non-BA における ROC 解析は 0.99 で、カットオフ値 18.6ng/mL での BA 診断の感度は 100%、特異度は 90%であった。KP 前後の血清 MMP-7 値は、KP 後 1 年以内の肝移植例と非肝移植例の間で有意差はなかった。

血清 MMP-7 は本邦の BA 診断にも有用であるが、KP 後 1 年以内の肝移植の予測はできなかった。