




審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3061 号	氏名	加藤 健
審査担当者	主査	川口 巧	(印) 
	副主査	矢野 博久	(印) 
	副主査	加治 建	(印) 
<p>主論文題目：Clinicopathologic Features, Genetics, Treatment, and Long-Term Outcomes in Japanese Children and Young Adults with Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis: A Multicenter Study</p> <p>(日本人小児および若年成人における良性反復性肝内胆汁うっ滞症の臨床病理学的特徴、遺伝、治療および長期予後：多施設共同研究)</p>			

審査結果の要旨 (意見)

本論文は、良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC) 患者の特徴を検討したものである。解析の結果、発症は12歳までにみられ、性差は認めず、間欠性胆汁うっ滞発作は1回から8回であることを報告している。また、*ATP8B1* および *ABCB11* 遺伝子ともにヘテロ接合体で発症すること、リファンピシンが有効な治療薬であること、さらに肝硬変へと進展した症例は認められなかったことを明らかにしている。本論文は東アジアにおいて希少な BRIC 患者の臨床病理学的特徴および遺伝学的特徴特徴を明らかにしただけでなく、治療や長期予後を含めて初めて報告するものであり学位に値する。

論文要旨

良性反復性肝内胆汁うっ滞症 (BRIC) について、東アジアの患者を対象とした報告はほとんどない。本邦の BRIC 患者の臨床病理学的特徴、遺伝学的特徴、治療、長期予後について述べる。

方法は2007年4月から2022年3月までに5施設で治療を受けた BRIC 1型 (BRIC-1) または2型 (BRIC-2) 患者を対象とした。患者背景、臨床経過、*ATP8B1* および *ABCB11* 遺伝子に関する分子遺伝学的所見、病理像、および治療反応を後方視的に検討した。

結果は7名の BRIC 患者が登録された (男性4名、女性3名、BRIC-1が4名、BRIC-2が3名)。発症年齢の中央値は BRIC-1 は12歳、BRIC-2 は1か月。11年間の追跡期間中、間欠性胆汁うっ滞発作は1回から8回であった。6名の患者は普通教育を受け、1名だけが特別教育を受けた。肝硬変を発症した患者はいなかった。BRIC-1 患者の3名は *ATP8B1* 遺伝子の複合ヘテロ接合体を認め、1名はヘテロ接合体であった；BRIC-2 患者の2名は *ABCB11* 遺伝子の複合ヘテロ接合体を認め、1名はヘテロ接合体であった。胆汁うっ滞発作時の肝生検組織像は、線維化は無から中等度まで様々であり、炎症は無か軽度であった。リファンピシンは胆汁うっ滞発作時に3名の患者に投与され全員に有効であった、コレステラミンは3名に投与され2名に有効であった。

我々の知る限り、今回の研究は、東アジアからの初めての BRIC 患者に関する多施設研究である。発症年齢と胆汁うっ滞発作の回数は様々であった。リファンピシンとコレステラミンが発作に有効であった。肝硬変を発症した患者はなく、ほとんどが正常な成長と発育を示した。長期予後は良好であった。