

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Relation Between Post-partum Liver Dysfunction and Anti-cytochrome 2D6 Antibodies   |
| Author(s)    | 泉, 由紀子  |
| Citation     | 大阪大学, 2004, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/44684">https://hdl.handle.net/11094/44684</a>   |
| rights       |   |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。 |

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|            |   |
|------------|---|
| 氏名         | 泉 由紀子   |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士 (医学)   |
| 学位記番号      | 第 18272 号   |
| 学位授与年月日    | 平成 16 年 1 月 28 日  |
| 学位授与の要件    | 学位規則第 4 条第 2 項該当  |
| 学位論文名      | Relation Between Post-partum Liver Dysfunction and Anti-cytochrome 2D6 Antibodies<br>(出産後肝機能障害と抗 CYP2D6 抗体の関連性) |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 網野 信行<br><br>(副査)<br>教授 林 紀夫 教授 荻原 俊男  |

#### 論文内容の要旨

[目的] 出産後に様々な自己免疫性疾患が発症あるいは増悪することを我々は解明しつつある。機序は出産後の免疫系の亢進によるものと考えている。なかでも甲状腺においては出産後自己免疫性の甲状腺機能異常が生じ我々はこれを出産後甲状腺機能異常症と提唱した。他にも慢性関節リウマチ、自己免疫性心筋炎などで同様な現象がみられることを我々は発見しさらに他の疾患でも起こり得ると考えている。肝臓においては一般出産後女性の 8.1%に肝機能障害がみられるが、その現象は十分知られておらず、まだ原因も分かっていない。自己免疫性肝炎 (AIH) の診断は現在、International Autoimmune Hepatitis Group により提案された国際診断基準が用いられている。自己抗体としては抗核抗体 (ANA)、抗平滑筋抗体 (ASMA) などが用いられているが、最近肝臓特異的な抗体である抗チトクローム抗体 (抗 CYP2D6 抗体) も用いられるようになった。抗 CYP2D6 抗体の測定では ELISA 法が一般的に用いられているが、最近我々はラジオリガンドアッセイ法にて高感度に測定する方法を開発した。この測定法を用いると AIH 患者の 42%が抗体陽性となり臨床上有用である。今回この測定法を用いて、出産後肝機能障害が自己免疫性の機序により起こるかどうかを検討したので報告する。

[方法] 原因不明の肝機能障害が出現した出産後 1 年以内の女性 17 例、流産後の女性 1 例を対象とした。肝機能障害は AST、ALT の高値をもって診断した。全例、アルコール歴、薬剤歴、輸血歴、肝疾患の既往歴、家族歴をもたなかった。コントロールとして非妊娠健常女性 31 例と出産後健常女性 77 例を用いた。抗 CYP2D6 抗体はラジオリガンドアッセイ法にて測定した。

[成績] 出産後 (流産後) 肝機能障害をおこした 18 例中 10 例は経時的に検索することができた。この 10 例の肝機能障害は出産後 (流産後) 1 年以内に出現した。1 例を除き肝機能障害は一過性で軽度であり、食欲不振、嘔気、全身倦怠感などの症状は無かった。AIH の国際診断基準を用いると 1 例が確診例、8 例が疑診例であった。ANA は 8 例が陽性、ASMA は 3 例が陽性であった。抗ミトコンドリア抗体は全例陰性であった。9 例は抗 CYP2D6 抗体が陽性であった。抗 CYP2D6 抗体はアミノトランスフェラーゼの上昇にわずかに遅れて上昇した。1 例は HCV 抗体が陽性であった。6 例はバセドウ病を 2 例は特発性血小板減少性紫斑病を合併していた。抗 CYP2D6 抗体インデックスは、出産後 (流産後) 肝機能障害をおこしたすべての症例 18 例で、非妊娠健常女性 31 例、出産後健常女性 77 例に

比し、有意に高値を示した。健常女性における抗体インデックスの平均+2SD をカットオフとすると出産後肝機能障害を起こした 18 例で 15 例 (83.3%) が抗体陽性であり、一方出産後健常女性では 77 例中 3 例 (3.9%) のみが陽性であった。以上のことから出産後女性にみられる肝機能障害は出産後増悪した自己免疫性肝炎が原因と考えられた。従ってこれらを出産後自己免疫性肝炎と名付けその特徴を 6 つの項目にまとめ提唱した。

1. 肝障害は出産後 1 から 12 ケ月の間に発症する。
2. 肝臓特異的抗体、特に抗 CYP2D6 抗体が陽性となる。
3. 多くの場合肝障害は一過性で軽度である。
4. 他の自己免疫性疾患特に出産後自己免疫性甲状腺疾患を合併する頻度が高い。
5. 薬剤性肝障害を除外診断する必要がある。
6. C 型肝炎が出産後自己免疫性肝炎に関連することがある。

[総括] 出産後の肝機能障害は高頻度に見られるが、ラジオリガンドアッセイ法による抗 CYP2D6 抗体測定法により抗体陽性率が 83.3%であることが判明し、原因が自己免疫性肝炎によるものと考えられた。この病態を出産後自己免疫性肝炎と名付けその特徴を 6 項目にまとめ提唱した。

#### 論文審査の結果の要旨

出産後には様々な自己免疫性疾患が発症あるいは増悪する。出産後甲状腺機能異常症はそのひとつである。また出産後に肝機能異常が 8.1%に見られるが原因は明らかではない。肝臓においても自己免疫性疾患が産後増悪している可能性がある。自己免疫性肝炎の診断は国際診断基準を用いているが、最近肝臓特異的抗体である抗 CYP2D6 抗体も用いられるようになった。我々はラジオリガンドアッセイ法による高感度な抗 CYP2D6 抗体の測定法を開発し、出産後肝機能障害が自己免疫性の機序によりおこるものかどうかを研究した。出産後肝機能障害をきたした 18 例において 15 例 (83.3%) に抗 CYP2D6 抗体の高値を認めコントロールと有意差を認めた。これより出産後にみられる肝機能障害は産後増悪した自己免疫性肝炎が原因と考えられた。今後産後自己免疫性肝炎と提唱していきたいと考えている。

この研究は学位に値するものと認める。