

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
星本 真弘	主査 教授 勝 健 一 副査 教授 谷 川 允 彦 副査 教授 植 林 勇 副査 教授 河 野 公 一 副査 教授 古 谷 榮 助
主論文題名 糞便中ラクトフェリンと糞便中ヘモグロビンの大腸疾患診断における有用性の検討 (Fecal lactoferrin and fecal hemoglobin for the detection of colorectal disease)	
学位論文内容の要旨	
<p>《研究目的》</p> <p>大腸癌は米国においては癌死亡原因の第2位であり、本邦においても、近年その罹患率および癌病死に占める割合は増加の傾向にある。大腸癌の予後は診断時の進行度に左右されるため、早期診断のためのスクリーニング検査が必要とされてきた。米国ではグアヤック法での便潜血検査が大腸癌のスクリーニング検査として行われており、その randomized study では大腸癌死亡率を減少させたと報告されている。一方、本邦ではヘモグロビン(Hb)を標的とした免疫学的便潜血検査が大腸癌のスクリーニング検査として広く行われている。しかし糞便中 Hb は安定性が悪く、そのことが偽陰性の原因になる。また出血を伴わない病変の検出には役立たない。そのために感度や特異度の高い糞便中マーカーの開発が求められている。好中球の特殊顆粒から放出されるラクトフェリン(Lf)は糞便中でも安定であり潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患の活動性を反映する優れたマーカーである。さらに炎症性腸疾患のみならず大腸の腫瘍性疾患においても糞便中 Lf は健常人に比して高値であると報告されている。今回、糞便中 Lf と糞便中 Hb の定量的評価の大腸疾患診断に対する有用性を比較検討すること、そして両者の組み合わせの有用性を検討することを目的に検討を行った。</p> <p>《対象と方法》</p> <p>対象は大阪医科大学附属病院第二内科で大腸内視鏡検査を受ける患者で、文書による同意書を提出した 872 例である。重篤な肝障害や胆・膵疾患のある患者は除外した。大腸内視鏡検査前日の糞便を採便容器に患者自身が採取し、検査当日に持参した。採便容器はスティック型で、糞便を数カ所突き刺すことで約 10mg の糞便が 1ml の緩衝液中に採取されるようになっている。内視鏡では全大腸を観察し、必要に応じて生検も行った。採便容器内の糞便を検体として、Lf 値と Hb 値を 96 ウェルのマイクロプレートを用いたサンドイッチ ELISA で測定した。統計には McNemar の検定を用い、$P < 0.05$ を有意差ありとした。</p> <p>《成績》</p> <p>対象 872 例のうち、大腸内視鏡検査でなんらかの異常を指摘されたのは 554 例、一方異常なしと診断されたのは 318 例であった。疾患としては、大腸癌 36 例、大腸ポリープ 157 例、潰瘍性大腸炎 62 例、クローン病 40 例、大腸憩室 73 例、内痔核 142 例、非特異性大腸炎 20 例、その他の疾患 24 例(陳旧性腸結核 4 例、粘膜下腫瘍 4 例、虚血性腸炎 2 例、直腸カルチノイド 2 例、バーチエット病 2 例、直腸</p>	

粘膜脱症候群 2 例, Cronkhite-Canada 症候群 2 例, Cowden 病 2 例, MALT(mucosa associated lymphoid tissue)リンパ腫1例, 虫垂周囲膿瘍 1 例)であった。

糞便中 Lf と Hb の cut off 値は 65 ng/ml, 100 ng/ml とした。異常なし群 318 例において糞便中 Lf は 29 例が陽性で特異度は 90.9%, 糞便中 Hb は 15 例が陽性で特異度は 95.3%であった。特異度は Hb の方が Lf よりも有意に高かった。一方, 異常あり群 554 例において糞便中 Lf は 164 例が陽性で感度は 29.6%, 糞便中 Hb は 86 例が陽性で感度は 15.5%であった。感度は Lf の方が Hb よりも有意に高かった。

大腸癌, 大腸ポリープ, 潰瘍性大腸炎, クロウン病の Lf 陽性率は, 18/36, 25/157, 29/62, 25/40, Hb 陽性率は 18/36, 19/157, 25/62, 13/40 であった。クロウン病では糞便中 Lf の感度は糞便中 Hb に比較して有意に高かった。大腸癌, 大腸ポリープ, 潰瘍性大腸炎では Lf の感度と Hb の感度との間に有意な差は認められなかった。

Hb と Lf のいずれかが高値の場合 (Hb > 100 あるいは Lf > 65) を陽性と判定すると, 大腸癌, 大腸ポリープ, 潰瘍性大腸炎, クロウン病では感度はそれぞれ 61.1%, 25.5%, 51.6%, 67.5%, にまで上昇した。また Hb と Lf のいずれもが高値の場合 (Hb > 100 および Lf > 65) を陽性と判定すると, 大腸癌, 潰瘍性大腸炎, クロウン病の陽性的中率はそれぞれ 21.2% (14/66), 33.3% (22/66), 16.7% (11/66) で Hb の場合の 18/101 (18%), 25/101 (25%), 13/101 (13%) よりも上昇した。

大腸癌 36 例 (年齢 36 歳 ~ 81 歳) の内, Lf と Hb の両者ともに cut off 値未満であった症例は 14 例で, その 14 例中 12 例は癌の深達度が粘膜下層までにとどまる早期大腸癌であった。Hb は左側大腸の進行癌に対しては 13 例中 12 例と高い陽性率を示した。一方 Lf は左側大腸の進行癌に対しては 13 例中 8 例と Hb よりも陽性率は劣ったが, 早期大腸癌や右側大腸の進行癌において少しずつ Hb を上回る陽性率を示した。

《考案および結論》

大腸疾患の発見には糞便中の Lf 測定は Hb 測定と同等の有用性があると考えられた。また Lf と Hb の両者を測定することにより, 組み合わせ判定が可能となり従来の便潜血検査に比べ検出感度を上げることや検出効率を高めることが可能であると考えられた。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	星本 真弘
論文審査担当者		主 査 教授 勝 健 一 副 査 教授 谷 川 允 彦 副 査 教授 楢 林 勇 副 査 教授 河 野 公 一 副 査 教授 古 谷 榮 助	
主論文題名 糞便中ラクトフェリンと糞便中ヘモグロビンの大腸疾患診断における有用性の検討 (Fecal lactoferrin and fecal hemoglobin for the detection of colorectal disease)			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は糞便中のラクトフェリン(Lf)と糞便中ヘモグロビン(Hb)の大腸疾患診断における有用性を比較検討した。大腸内視鏡検査を受ける病院受診患者 872 例を対象とし、糞便中 Lf と糞便中 Hb を同時測定した。その結果、大腸癌 36 例、大腸ポリープ 157 例、潰瘍性大腸炎 62 例、クローン病 40 例の Lf 陽性率はそれぞれ 18/36, 25/157, 29/62, 25/40, Hb 陽性率はそれぞれ 18/36, 19/157, 25/62, 13/40 であった。大腸癌、大腸ポリープ、潰瘍性大腸炎ではほぼ同等の陽性率であり、クローン病では Lf 陽性率は Hb 陽性率よりも有意に高いことを示した。更に Lf と Hb のいずれかが高値の場合 (Lf > 65ng/ml, Hb > 100ng/ml) を陽性とする、大腸癌、潰瘍性大腸炎、クローン病の陽性率は 22/36, 32/62, 27/40 に上昇することや、Lf と Hb のいずれもが高値の場合 (Lf > 65ng/ml, Hb > 100ng/ml) を陽性とする、大腸癌、潰瘍性大腸炎、クローン病の Lf の陽性的中率は Hb よりも上昇することを示した。本研究は大腸疾患診断におけるスクリーニング検査として糞便中 Lf は糞便中 Hb すなわち免疫学的便潜血検査とほぼ同等の有用性を示すことを証明し、両者を同時測定することで組み合わせ判定が可能となり従来の便潜血検査に比べ検出感度を上げることや検出効率を高め得ることを示唆しており、その臨床的意義は大きいと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>論文公表誌 大阪医科大学雑誌 64(3): 1-10, 2005</p>			