

氏 名	青 松 友 槻
(ふ り が な)	(あおまつ ともき)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 27 年 1 月 14 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 名	Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with inflammatory bowel disease (便中カルプロテクチン濃度は小児炎症性腸疾患患者における有用な疾患活動性指標である)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 樋 口 和 秀 教授 内 山 和 久 教授 廣 瀬 善 信

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《 目 的 》

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) とクローン病 (Crohn's disease ; CD) から成る炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) は難治性の慢性腸炎であり、小児や若年者に好発する。増悪と寛解を繰り返すため、適切に治療するには疾患活動性を正確に把握することが不可欠である。現在、IBD の疾患活動性評価の gold standard は内視鏡検査とされているが、小児での内視鏡検査は成人以上に困難を伴うため簡便で信頼性の高いバイオマーカーの確立が急務とされている。カルプロテクチンは主に好中球の細胞質に含まれる S100 蛋白の 1 種であり、好中球が活性化されると細胞外へ放出される。近年、便中カルプロテクチン濃度 (fecal calprotectin ; FC) が腸管炎症を反映することが報告され注目されているが、本邦小児では未検討である。今回、我々は本邦の小児 IBD 患者にお

いて、疾患活動性評価のバイオマーカーとしての FC の有用性を検討した。

《対象と方法》

2007 年 4 月から 2009 年 11 月にかけて、大阪医科大学附属病院小児科に通院中の 18 歳未満の IBD 患者（UC：17 人、CD：18 人）を対象とし、便を採取した（UC：101 検体、CD：94 検体）。28 人の健常児から採取した便（28 検体）を対照群とした。FC を ELISA 法で測定し、大腸内視鏡所見や臨床活動性、血液検査所見（白血球数、CRP、赤沈）と比較した。UC の内視鏡所見は Matts' score（1～4）で評価したが、病変面積も反映させるために、大腸を盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸の 6 つの区域に分け、それぞれの Matts' score を合計したものを The sum of Matts' score（6～24）として用いた。CD の内視鏡所見は Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD、0～56）で評価した。小腸型 CD の小腸病変は、超音波（ultrasonography；US）で恒常的な血流シグナルを伴う 3mm 異常の壁肥厚を陽性と評価した。臨床活動性は、Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index（PUCAI、0～85）と Pediatric Crohn's Disease Activity Index（PCDAI、0～100）で評価し、両者とも＜10 を臨床的寛解とした。

《結 果》

UC では、FC は内視鏡所見と強い正の相関を認めた（ $r=0.838$ 、 $p<0.01$ 、 $n=38$ ）。内視鏡的活動群の FC（中央値 $1562.5\mu\text{g/g}$ 、 $n=34$ ）は、内視鏡的寛解群（中央値 $38.9\mu\text{g/g}$ 、 $n=4$ ）、健常児群（中央値 $19.9\mu\text{g/g}$ 、 $n=28$ ）より有意に高値であるとともに（ともに $p<0.01$ ）、内視鏡的寛解群の FC は健常児群と有意差なく低値であった。臨床的寛解群において、内視鏡的活動群の FC（中央値 $155.0\mu\text{g/g}$ 、 $n=10$ ）は内視鏡的寛解群（中央値 $40.0\mu\text{g/g}$ 、 $n=3$ ）よりも有意に高値であった（ $p<0.05$ ）。CD でも、FC は内視鏡所見と強い正の相関を認めた（ $r=0.760$ 、 $p<0.01$ 、 $n=22$ ）。内視鏡的活動群の FC（中央値 $2037.5\mu\text{g/g}$ 、 $n=20$ ）は、内視鏡的寛解群（中央値 $172.5\mu\text{g/g}$ 、 $n=5$ ）、健常児群より有意に高値であった（ともに $p<0.01$ ）。UC と異なり、内視鏡的寛解群の FC は、健常児群より軽度であるが有意

に高値であった ($p < 0.05$)。臨床的寛解群において、内視鏡的活動群の FC (中央値 1312.5 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=5$) は内視鏡的寛解群 (中央値 172.5 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=5$) より有意に高値であった ($p < 0.01$)。小腸型 CD では、US 活動群の FC (中央値 2225.0 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=12$) は、US 正常群 (中央値 17.5 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=5$)、健常児群より有意に高値であり (ともに $p < 0.01$)、US 正常群の FC は健常児群と有意差なく低値であった。臨床的寛解群において、US 活動群の FC (中央値 737.5 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=4$) は US 正常群 (中央値 17.5 $\mu\text{g/g}$ 、 $n=4$) より有意に高値であった ($p < 0.05$)。

《 考 察 》

FC は、UC と CD の両方で内視鏡所見と強い相関を認めたことから、非侵襲的に測定できる腸管炎症を反映する優れたバイオマーカーと考えられる。UC では、内視鏡的寛解群の FC は健常児と有意差なく低値であったことから、腸管炎症だけでなく粘膜寛解の判定にも有用であることが示唆された。CD では、内視鏡的寛解群の FC は軽度であるが健常児より有意に高値であった。この結果は、内視鏡で観察できていない小腸病変、もしくは粘膜下の組織学的な炎症を反映していると推察される。小腸型 CD の病変を US で評価して FC の有用性を検討したのは本研究が初めてである。小腸型 CD では FC は腸管炎症の検出に有用でないとの既報告もあるが、本研究では FC は小腸型 CD を含めて病型を問わず腸管炎症の評価に有用である可能性が示された。FC の測定方法や小腸病変の評価方法による違いかもしれないが、今後も症例を蓄積して検討が必要である。本研究では臨床的寛解例における FC の検討も行い、UC と CD の両方で潜在的な腸管炎症を認める場合は FC が有意に高値であることを明らかにした。臨床的には寛解でも、FC が高値であれば腸管炎症が存在する可能性が高いため注意深い経過観察が必要であると考えられる。

《 結 語 》

FC は小児 IBD の腸管炎症を鋭敏に反映する優れたバイオマーカーであり、臨床的寛解例における潜在的な腸管炎症の検出や粘膜治癒の判定にも有用である。今後、FC を指標と

した長期的な IBD の予後の検証が必要である。

論文審査結果の要旨

炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) は増悪と寛解を繰り返す難治性の慢性腸炎である。疾患活動性評価の gold standard は内視鏡検査とされているが、特に内視鏡検査が困難な小児では簡便で鋭敏なバイオマーカーの確立が望まれている。

申請者はカルプロテクチンに着目し、便中カルプロテクチン濃度 (fecal calprotectin ; FC) と小児 IBD 患者で内視鏡所見や超音波 (ultrasonography ; US) 所見を比較検討した。カルプロテクチンは好中球細胞質に含まれる S100 蛋白の 1 種であり、好中球の活性化とともに細胞外へ放出され局所で濃度が上昇する。潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis ; UC) とクローン病 (Crohn's disease ; CD) の両者において、FC は内視鏡スコアと強い正の相関を認め、腸管炎症がある群は腸管炎症がない群や健常児群より有意に高値であった。また、UC では腸管炎症がない群の FC は健常児と有意差なく低値であることと、UC と CD の両者において臨床的には寛解でも潜在的に腸管炎症がある場合は FC が高値であることが示されている。

申請者は、これらの結果から FC は小児 IBD の腸管炎症を鋭敏に反映する優れたバイオマーカーとなり、臨床的寛解例における潜在的な腸管炎症の検出にも有用と考えている。便は腸管から直接排出される検体であるため、FC は腸管の炎症を直接的に反映している可能性が高い。本邦の小児 IBD における FC の有用性に関する報告は本研究が初めてであり、小腸型 CD の腸管病変を US で評価して FC の有用性を検討した点も興味深い。また、臨床的寛解例の潜在的な腸管炎症の検出における FC の評価の可能性も指摘しており、有意義な結果を示したといえる。

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。

(主論文公表誌)

Digestive Diseases and Sciences 56(8): 2372-2377, 2011