

【結論】低用量療法は標準投与療法と比べ副作用が少なく同程度の抗腫瘍効果が認められた。低用量療法は標準投与療法と比べ副作用が少なく、長期間にわたり投与が可能であり、特にPSが悪い患者や高齢者に対して有用であると示唆された。

以上をふまえ、主査と副主査は規定の各種審査試験、ならびに博士学位論文公聴会(平成18年2月8日)を実施し、慎重に審査した結果、本論文は医学博士学位論文として十分に値すると判断された。尚、本論文はImpact Factor1.21のJournal of gastroenterologyNo40, Vol13に掲載された。

氏名	梅原 泰
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第894号
学位授与の日付	平成18年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Serum Proinflammatory Cytokines and Adhesion Molecules in Ulcerative Colitis (潰瘍性大腸炎における炎症性サイトカインおよび接着因子-活動性との相関-)
論文審査委員(主査)	教授 工藤 正俊
(副主査)	教授 伊藤 浩行
(副主査)	教授 奥野 清隆

論文内容の要旨

【目的】

潰瘍性大腸炎の成因は未だ明らかにはされていないが、免疫異常が関与していることが知られている。特に炎症性サイトカインである interleukin-6 (IL-6)、interleukin-8 (IL-8)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) や接着因子である intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) などが炎症の惹起に重要な役割をする。今回我々はこれらの血清マーカーを測定し、潰瘍性大腸炎の臨床的活動性との相関を検討した。

【方法】

2003年4月から2004年6月まで当院で加療を受けた潰瘍性大腸炎患者19例において血清中のIL-6、IL-8、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1を治療前後で測定し臨床的活動性との相関を検討した。また10人の健康者から同様のマーカーを測定し潰瘍性大腸炎患者と比較した。

【結果】

IL-6とIL-8は治療によって活動性が改善するとともに有意に減少した ($p<0.05$)。しかし、TNF- α はほとんどのケースにおいて治療前後で正常範囲内にとどまった。ICAM-1、VCAM-1においても治療前後で有意な減少は認めなかった。一方、IL-6とVCAM-1は健康者との比較において緩解期でも有意に高い値を示した (IL-6: $p<0.001$, VCAM-1: $p<0.05$)。

【考察】

血清中のIL-6、IL-8は潰瘍性大腸炎の臨床的活動性と相関することが示された。IL-6はB-cellからの抗大腸抗体産生に寄与しており、この抗体が抗体依存性細胞障害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) により大腸粘膜を傷害すると考えられる。一方、IL-8は好中球遊走の重要な因子であり、それらを活性化し大腸粘膜を傷害すると考えられる。またIL-6は緩解期でも健康者に比べ有意に高い値を示し活動性を評価、予測する上でより有用なマーカーであることが示唆された。

【結論】

炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8は潰瘍性大腸炎の臨床的活動性と相関することが認められた。それらを測定することが活動性の評価、予測する上で有用であることが示された。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2006年8月 日 公表予定	出版物名 Hepato-gastroenterology
	公 表 内 容	
	全 文	2006年8月 H 発行予定

論文審査結果の要旨

◆目的

潰瘍性大腸炎(UC)の大腸粘膜ではリンパ球や好中球、単球・マクロファージの浸潤が著明となり、サイトカインなどのメディエーターが放出されて粘膜傷害を惹起している。粘膜傷害として①抗大腸抗体を介するADCCによる傷害機序、②上皮細胞上の抗原とそれに対するIgG抗大腸抗体とからなる免疫複合体によって誘導された補体の活性化による傷害機序、③上皮細胞抗原やこれと共通抗原性を有する enterobacterial common antigen で感作された cytotoxic T cell によるMHC拘束性の細胞傷害機序、④マクロファージ、リンパ球などから産生される種々の炎症メディエーターが直接的、間接的に作用して生じる傷害機序が考えられる。マクロファージなどが提示した抗原ペプチドを認識した活性化T細胞はマクロファージから分泌されたIL-1やIL-6によりTh2に、またIL-12などによりTh1に分化する。Th2からはIL-4、5、6、10が分泌されB細胞を活性化しB細胞から抗大腸抗体が分泌される。また、Th1で産生されたIL-2やIFN- γ などにより cytotoxic T cell やNK細胞が刺激される。さらにマクロファージから分泌されるIL-8は好中球に対し強力な化学物質遊走作用をもち、TNF- α などによりICAM-1やVCAM-1などの接着分子が発現される。過去の報告では大腸粘膜より採取した組織からサイトカインを測定し、それらがUCの活動性と相関があることが報告されている。しかし、本来サイトカインは産生局所で働くことが多いため、一般に血中のそれらの濃度は極めて低いとされている。今回、非侵襲的で簡便に行える静脈採血から治療前後でサイトカインを測定し、それらが活動性を反映するかを検討した。

◆方法

2003年4月から2004年12月まで当院で入院治療を受けたUC患者19人を対象とした。初回発作が8人、再燃が11人であった。直腸炎型が3人、左半結腸型が5人、全結腸型が11人であった。全例にメサラジンが、2人にステロイドが投与され、9人に白血球除去療法が施行された。活動期と治療後緩解期に採血を行いIL-6、IL-8、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1を測定した。IL-6はchemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA)法で、IL-8、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1はenzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA)法で測定した。活動性の評価は Clinical Activity Index (CAI) score を用い4点以下を緩解とした。治療前後での比較は Wilcoxon test で、健常者(10人)との比較は Mann-Whitney test で検定を行い、P 値が0.05 未満を有意差ありとした。

◆結果

19 例中 3 例が内科治療に奏功せず(non-responders)、そのうち 1 人は手術に至った。IL-6 は緩解導入ができた(responders)16 例中 12 例(75.0%)で有意に減少し($p<0.05$)、non-responders のうち 2 例で上昇した。また活動期でも IL-6 は健常者に比べ有意に高かった。IL-8 も治療により 16 例中 15 例(93.8%)で有意に減少し($p<0.05$)、non-responders では全ての例で上昇していた。TNF- α は responders においても有意な減少は認めず、16 例中 12 例(75.0%)で感度以下であった。ICAM-1 と VCAM-1 も治療前後で有意差は得られなかった。VCAM-1 は健常者との比較において緩解期でも有意に高い値を示した。

◆考察

Arai らは腸粘膜で、Mahida らは血清での IL-6 が UC よりもクローン病で上昇していたと報告している。しかし、IL-6 により刺激された B cell から産生される抗大腸抗体がもたらす ADCC のメカニズムにより大腸粘膜が傷害されると考えられ、また生体に対する侵襲が大きいほど IL-6 は高値であることが過去の術式別にみた検討から示されており、IL-6 は UC の活動性を評価する上で有用なマーカーであると考えられた。IL-8 は強力な好中球走化性因子である。炎症粘膜では IL-8 の発現が増強しており、UC 発症に関与しているということは異論のないところと考えられるが、血中では局所に比べ低値であると報告がある。しかし、今回の検討から血清中の IL-8 は病勢を示すマーカーとなり得ることが示唆された。炎症においては食細胞が大きな役割を担っているが、TNF- α は食細胞の質と量に大きな影響を与えている。その際の TNF- α の autocrine 的、paracrine 的作用により、炎症が拡大すると考えられ、UC 患者の大腸粘膜でも発現が増強していると報告されている。Sakamoto らは食道癌術後の血清と胸腔ドレーン滲出液中の TNF- α を測定

したところ血清中では感度以下であったにもかかわらず胸腔ドレーン滲出液中では高値を示した報告している。局所で産生された TNF- α は大腸粘膜においては高値を示すが血清中では感度以下であり活動性との関連は認めないと考えた。ICAM-1 は Goggins や Jones らのも UC において活動性を示す有用なマーカーではないと報告している。血中の ICAM-1 は血中の単球や血管内皮細胞から由来すると考えられているがそれを示すデータが得られていない。また、Koizumi らは腸粘膜での VCAM-1 の発現はリンパ球の腸粘膜へのホーミングに関与するが炎症に直接的には影響されないとしている。さらに Jones らも VCAM-1 は正常な大腸粘膜のリンパ組織に表現されており炎症により明らかな発現の増強は見られないと報告している。今回の検討からも ICAM-1、VCAM-1 は病勢を示すマーカーとはならなかった。しかし、VCAM-1 は健常者に比べ緩解期でも有意に上昇しており注目すべきマーカーであると考えられた。

また、論文中には記載していないが、我々の経験で治療により CRP や CAI score が改善してもサイトカインが上昇している症例があり、本症例は約 3 週間後に再燃した。つまり、血清中のサイトカインを測定することにより活動性の評価だけでなく再燃の予測に役立つ可能性が示唆された。

◆結語

血清サイトカインを測定し IL-6 と IL-8 は病勢とパラレルに推移し、治療後有意差をもって低下した。また、血清サイトカインの推移をみることにより再燃予測の可能性が示唆された。

本論文は局所で産生されるサイトカインを血中で測定しそれらが UC の病勢と相関を示したことが臨床的に非常に価値の高い研究と考える。なお、本論文は Impact Factor 0.7 の Hepato-Gastroenterology、2006 年 8 月に掲載予定である。