授与番号　　乙第750号

論文内容の要旨

Serial changes of cytokines in steroid-refractory
ulcerative colitis patients treated with tacrolimus
(難治性潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスによる治療時の血中サイトカインの動態)
(春日井聡, 千葉俊美, 鈴木一幸)
(Journal of Gastroenterology and Hepatology Research 21巻, 2号
平成25年10月掲載)

Ⅰ. 研究目的

潰瘍性大腸炎 (UC) は細菌や食物抗原等に対する過剰な免疫反応によって起こると考えられているが,その詳細は不明である.近年難治性潰瘍性大腸炎に対して免疫調節剤であるタクロリムスの有効性が示されつつあるが,その効果を血中サイトカインレベルの観点から解析した報告はない.そこでタクロリムス投与前後で血清サイトカインプロファイルの変化を解析することを目的とした.

Ⅱ. 研究対象ならびに方法

岩手医科大学消化器肝臓内科で2009年11月から2012年5月までの間に加療した潰瘍性大腸炎124症例のうち,難治性潰瘍性大腸炎の患者に対してタクロリムスを投与した13例を対象とした.

タクロリムスの投与方法については,初回投与量は0.025mg/kgを１日２回投与とした.最初の２週間の目標血中トラフ濃度を 10～15ng/mL とし, 血中トラフ濃度をモニタリングしながら投与量を調節した. 以後は目標血中トラフ濃度を５～10ng/mL に設定し投与量の調節を行った. タクロリムスの有効性を, 投与前と投与開始 12 週後の Disease Activity Index(DAI)スコアおよびCRPで評価した. DAIスコアすべての項目で改善し,合計4点以上改善した症例をタクロリムス有効例とした.血清サイトカインについてはタクロリムス投与前後の 17 種類のサイトカインをサスペンジョンアレイシステム(Bio-plex,Bio Rad 社)を用いて測定した.統計学的解析は paired t test および Wilcoxon signed-ranks test で比較し,相関は Spearman の順位相関係数として求めた.いずれも $p<0.05$ を有意とした.

Ⅲ. 研究結果

1.DAIスコアはタクロリムス投与前11.3±4.1から12週後に5.5±4.1と有意な低下を認めた($p<0.05$). タクロリムス有効例は13例中11例だった.

2.CRP値はタクロリムス投与前2.5±2.3mg/dLから12週後に0.3±0.3mg/dLと有意な

低下を認めた(p<0.05).

3.タクロリムス投与前後で有意な変化を示したサイトカインは G-CSF のみで(7.4［2.1-16.0］pg/mL vs 2.0［2.0-4.9］,p<0.05),全例で低下した.

4.IL-８はタクロリムス有効例 11 例で有意な低下を認めた(20.6［8.8-26.6］pg/mL vs 9.0［5.1-11.9］,p<0.05).

Ⅳ. 結語

難治性潰瘍性大腸炎患者に対するタクロリムスによる治療は重症度を改善し,血清 G-CSF, IL-８を減少させた. 血清 G-CSF, IL-８は潰瘍性大腸炎の活動性の指標になり得る.

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査　教授　滝川康裕（内科学講座：消化器内科肝臓分野）

副査　教授　松本主之（内科学講座：消化器内科消化管分野）

副査　教授　菅井　有（病理診断学講座）

潰瘍性大腸炎は厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業の対象疾患で，しかも近年 20 才台を中心に患者数が急増しており，病態の解明と治療法の確立が急がれている．発症機序として，外来抗原あるいは自己抗原に対する過剰な免疫・炎症反応が想定されているが，詳細は明らかにされていない．本研究論文では，潰瘍性大腸炎の中でも特に難治性例に着目し，カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスの効果と血中のサイトカイン動態との関連を検討した．その結果，タクロリムスは 85%に有効で，投与により G-CSF が有意に低下すること，および有効例において IL-8 が有意に低下することを初めて見出した．以上の結果は，難治性潰瘍性大腸炎の病態にこれらのサイトカインが関わっていることを示すものである．

本論文は，難治性潰瘍性大腸炎の病態解明の方向性を示す研究といえる．学位に値する論文である．

試験・試問の結果の要旨

潰瘍性大腸炎の基本的病態や合併症．患者を研究対象とすることの臨床的意義，臨床研究の手法，データ解析とその解釈について試問を行い，適切な解答を得た．学位に値する学識を有していると考える．また，試問の結果，英語試験に合格した．

参考論文

1. Serial Changes of Cytokines in Expression in Irritable Bowel Syndrome Patiants Following Treated with Calcium Polycarbophil（IBS に対するポリカルボフィルカルシウム投与時の血中サイトカインの動態）（春日井聡，他 10 名と共著）
Hepato-Gastroenterology,58 巻(2011):p1527-1530
2. Unusual Manifestation of Gastric Helicobacter pylori Infection(びまん性肥厚性胃炎に対するヘリコバクター・ピロリ感染のかかわり)(春日井聡,他 15 名と共著)
Case Rep Gastroenterol 6 号(2012)