

# 橋口慶一 論文内容の要旨

## 主 論 文

### Advantages of Fecal Lactoferrin Measurement during Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis Therapy in Ulcerative Colitis

潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法における  
便中ラクトフェリン測定の有用性

橋口慶一、竹島史直、赤澤祐子、松島加代子、南ひとみ、町田治久、山口直之、  
塩澤健、大場一生、大仁田賢、市川辰樹、磯本一、中尾一彦

(Digestion, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：中尾一彦教授)

## 緒 言

潰瘍性大腸炎に対する顆粒球除去療法(GMA)の寛解導入効果は多くの研究で報告されており、ステロイド療法に代表される既存の薬物療法と比べ、副作用の頻度が少ないという利点がある。しかしながら、GMAは高価で比較的長期間にわたる治療であることから、有用な効果予測因子が望まれる。GMAに比較的反応しやすい因子として、病期期間の短い潰瘍性大腸炎患者、顆粒球の増加した症例、若年者、ステロイド未使用患者などが報告されている。これらの因子はGMAを開始するか否かの判断には有用であるものの、治療開始後早い時期に有効・無効を予測し、治療継続を判断するには役立たない。

近年、いくつかのバイオマーカーが炎症性腸疾患の診断および病勢評価に有用であると報告されている。便中バイオマーカーであるラクトフェリン(Lf)は、分子量80kDaの鉄結合性蛋白であり、白血球(好中球)の特殊顆粒に存在する。炎症反応により放出されることから、腸管の炎症を鋭敏に反映し、定量の簡便さと安定性から最も汎用されている。炎症性腸疾患の臨床的・内視鏡的・組織

学的なパラメーターとよく相関し、臨床的な再燃の予測にも有用であるとされている。さらにバイオマーカーは内視鏡や生検検査など侵襲的な処置の機会を減らす可能性も備えている。

これまで、GMA と便中 Lf の関連について検討した報告はなく、このたび、我々は、潰瘍性大腸炎に対する GMA 療法において、便中 Lf 測定が効果予測や効果判定に有用となりうるか検討を行った。

## 対象と方法

2011年11月から2014年1月に長崎大学病院および5つの関連病院にてGMA治療が導入された潰瘍性大腸炎患者を対象とした。治療前、GMA治療1週間後、2週間後、治療終了後の便中Lfを測定した。DAIスコアを用いて有効群（寛解：DAIが2以下に低下、有効：DAIが3点以上低下）と無効群（寛解・有効を満たさないもの）に分類し、Lf値の推移を比較検討した。また、GMAの有効性に寄与しうる臨床病理学的因子について、ROC解析によりカットオフ値を算出し、単変量／多変量解析を行った。

## 結 果

全21症例のGMA有効率は61.9%(13/21)であった。有効群において、GMA導入前Lf中央値 $1335.7 \pm 380.6 \text{ ng/ml}$ は、GMA導入1週間後 $2676.1 \pm 676.0$ へ有意に上昇し、GMA終了後 $149.5 \pm 287.1 \text{ ng/ml}$ へ有意に低下した( $P < 0.05$ )。無効群では有意な変動はみられなかった。有効群と無効群の比較では、GMA導入1週間後と2週間後において有効群Lf値は有意に高値であった( $2676.1 \pm 676.0$  vs  $998.8 \pm 189.6 \text{ ng/ml}$ ,  $1531.5 \pm 455.1$  vs  $556.8 \pm 184.2 \text{ ng/ml}$ )。

ROC解析により算出されたカットオフ値をもとに単変量解析を行い、さらに多変量解析を行ったところ、GMA導入1週間後Lf値 $\geq 1767.0 \text{ ng/ml}$ (オッズ比29.8、95%CI 2.5-1153.3、 $P < 0.01$ )、44歳以下(オッズ比15.2、95%CI 1.09-628.7、 $P < 0.05$ )がGMAの有効性に寄与する因子として抽出された。

## 考 察

便中Lf値はGMA有効群におけるGMA治療前後で有意に低下しており、効果判定の指標となりうる可能性が示唆された。

また、GMA導入1週間後のLf値が高値であることは、導入直後の効果予測因子になりうると考えられた。