

研究結果報告書

下山 貴寛 (30歳) 四日市羽津医療センター 外科・IBDセンター・医員

受賞の感想と今後の抱負

この度は私のような若輩者がこのような栄えある賞をいただき、誠に感謝申し上げます。当院では古くから便中炎症マーカーに注目して研究を続けてきました。本研究は私が初期研修医時代から臨床研究として携わらせていただきました。本研究をもとにクローン病患者においても便中マーカーを臨床応用することで、疾患活動性の評価や内視鏡検査の代替検査として普及することを期待し、引き続き研究を続けていきたいと考えております。最後に、研究指導医である当院外科部長の山本隆行先生に心から感謝申し上げます。

受賞テーマ

炎症性腸疾患における新しい便中バイオマーカーの腸管炎症評価法としての有用性の研究 ～クローン病小腸病変のスクリーニング法としての観点からの検証

研究の概要と将来展望

潰瘍性大腸炎やクローン病は炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease; IBD)と呼ばれ、本邦では患者数が急増している。IBDは若年期に発症して慢性的な経過をたどることが多いため、適切な治療が行われないと患者のQOLが大きく障害される。IBDの治療目標は、これまでステロイド治療を中心に臨床症状を改善させることに主眼が置かれてきた。しかし、最近では生物学的製剤のような効果的な薬剤が出現し、腸管病変、とくに粘膜の炎症を治癒させることが治療目標になりつつある。したがって、日常診療において腸管病変の評価が極めて重要になる。その評価法は内視鏡検査がGold standardとされてきたが、患者への侵襲性が高く時間的制約もあるため、日常診療ではIBD病変のモニタリング法として繰り返して行うことは難しい。また、内視鏡検査によるクローン病の小腸病変の評価は一般的には難しい。CTや超音波検査などの横断的画像診断法にも進歩は認められるが、その診断精度については十分とは言えず、あくまで内視鏡検査の補助診断として用いられているのが現状である。このような背景から、簡便で非侵襲的なバイオマーカーの出現が求められてきた。近年、便中のカルプロテクチンやラクトフェリンという物質が腸管炎症のバイオマーカーとして有用であるとの報告が海外から散見されるようになった。カルプロテクチンやラクトフェリンは、主に好中球から分泌される蛋白の一種で、糞便中でも安定化しているため、腸管粘膜の炎症を高い精度で検出することができる。当院では十数年来、本邦では先駆けて、IBDにおけるカルプロテクチンやラクトフェリンの腸管炎症マーカーとしての有用性やその臨床的意義を多数の臨床試験により検証してきた。その結果、IBDの様々な病態において、これらの便中バイオマーカーが、腸管粘膜の炎症程度を評価するのに有用であることや、それらのバイオマーカーの測定値の推移をみることで患者の病態を早期に予測することができることが明らかになった。これらの研究成果は、国内外の学会や論文で報告され、高い評価を受けている。

今回、一連の研究の中で、クローン病患者における小腸病変のスクリーニング法としての上記便中バイオマーカーの有用性について検証を行った臨床試験の概要について述べたい。本試験以前に小腸にクローン病変を有すると診断された患者を対象に、採便を行い便中バイオマーカーを測定した。本試験では、上記のカルプロテクチンとラクトフェリン値に加えて、本邦でもこれまで大腸癌検診で用いられてきた便中ヘモグロビン値も測定した。採便後に、全患者に腸管洗浄液を内服させ小腸を拡張させた後に造影CT検査を行い、小腸病変の有無や分布について評価した。また、各患者の小腸病変の包括的な炎症評価には、既存のスコアリングシステム(CTE Score; CTE 0=正常、CTE 1=軽症、CTE 2=中等症、CTE 3=重症)を用いた。CT検査が終了し排便後に直ちに大腸内視鏡検査を行い、大腸に病変を有する患者はすべて今回の研究から除外した。大腸病変により便中バイオマーカーの測定値が影響を受ける可能性があるからである。その結果、大腸病変を有しなかった患者70人が今回の解析の対象となった。CT検査によって評価された小腸病変と便中カルプロテクチン、ラクトフェリン、ヘモグロビン値との相関を詳細に検証した。主要評価項目では、包括的な小腸炎症スコア(CTE)とこれらの三つの便中バイオマーカーの測定値の間には、極めて強い正の相関が認められた。すなわち、便中バイオマーカーにより小腸病変の存在(CTE 1-3)が診断できることが明らかとなった。その診断精度は、最適なカットオフ値を設定すると、便中カルプロテクチン(140 ng/mL)は、感度 69%、特異度 82%、ラクトフェリン(6 ng/mL)は、感度 69%、特異度 79%、ヘモグロビン(9 ng/mL)は、感度 71%、特異度 39%であった。カルプロテクチンとラクトフェリンの診断精度は、ヘモグロビンより高かった。また、副次評価項目では、いずれの便中バイオマーカーにおいても、各小腸病変(Mucosal irregularity, Mucosal hyperdensity, Prestenotic dilatation, Comb sign, Stenosis)を有する症例では、有しない症例よりも上昇していることが明らかになった。本研究結果から、便中カルプロテクチンやラクトフェリンがクローン病患者における小腸病変のスクリーニング法として有用であることが明らかとなった。

関連分野における本研究の特筆すべき点

クローン病の小腸病変の評価は、日常臨床において困難であるとされてきた。今回の研究結果から、便中カルプロテクチンやラクトフェリンを測定することで、小腸病変の存在やその炎症程度が診断可能であることが示された。これらの便中バイオマーカーの測定は、侵襲がなく安価であることから、今後、内視鏡検査を含む画像診断の代用マーカーとして、日常診療で用いられる可能性が高いと思われる。

本研究の将来期待される点

本研究結果を基にさらに大規模な臨床研究が行われ、便中バイオマーカーの有用性が確認されれば、本邦におけるクローン病の検査法として保険収載される可能性がある。そうなれば、本検査が簡便で非侵襲なことから、クローン病患者や医師に大きなメリットをもたらすことになる。私どもは、さらにエビデンスレベルの高い研究結果を示すために、多施設との前向き共同研究を計画している。

本研究に関連する代表的な原著学術論文(1篇)

1. Shimoyama T, Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal biomarkers for screening small bowel inflammation in patients with Crohn's disease: a prospective study. Therap Adv Gastroenterol 2017; 10(8): 577-587.(IF:3.961 Citation 3回)

略歴

2014年3月 三重大学医学部医学科 卒業
2014年4月 四日市羽津医療センター 初期研修医
2016年3月 四日市羽津医療センター 初期研修修了

2016年4月 四日市羽津医療センター 専修医
2019年3月 四日市羽津医療センター 専修終了
2019年4月 四日市羽津医療センター 医員

専門分野

炎症性腸疾患、消化器疾患、消化器癌、消化器外科、一般外科