

氏 名（本籍）	くま 熊 がい 谷 ゆう 裕 じ 司
学位の種類	博 士 （ 医 学 ）
学位記番号	医 第 2 3 4 8 号
学位授与年月日	平 成 3 年 9 月 11 日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項該当
最 終 学 歴	昭 和 57 年 3 月 25 日 東北大学医学部医学科卒業
学位論文題目	炎症性腸疾患におけるコラーゲン代謝

（主 査）

論文審査委員	教授 豊田隆謙	教授 名倉 宏
	教授 松野正紀	

# 論 文 内 容 要 旨

## 【目 的】

クローン病は、再燃緩解を繰り返すうちに腸管の線維化や狭窄が進行し、腸閉塞を合併することが多く、易再燃性と相まってこの疾患の予後を不良にしている。そこで、クローン病の腸管の線維化の機序を明らかにする目的で、同じく腸管に病変を有しながら狭窄をきたすことのない潰瘍性大腸炎を疾患対象とし、両疾患におけるコラーゲン代謝を検討した。即ち、1) *de novo*のⅢ型コラーゲン産生量を反映する血中Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド(P-Ⅲ-P)濃度の測定による合成面からの検討、2) コラーゲン線維の主要な分解酵素の一つである好中球コラゲナーゼ活性の測定による分解面からの検討を行った。

## 【対 象 ・ 方 法】

1) 血中P-Ⅲ-P濃度の測定は、クローン病35例、潰瘍性大腸炎14例、健常者16例を対象とし、Rohdeらの方法に準じてRIA法により行った。2) 好中球コラゲナーゼ活性の測定は、クローン病21例、潰瘍性大腸炎23例、健常者18例を対象とした。好中球はBöyumの方法により分離し、 $2 \times 10^6$ /mlの濃度に調整し、凍結融解により抽出したものをactive collagenase activity (ACA)測定用に、トリプシンにより潜在型酵素を活性化したものをtotal collagenase activity (TCA)測定用に供した。コラゲナーゼ活性は、蛍光標識コラーゲンを基質とする永井らの方法により測定した。

## 【成 績】

1) 血中P-Ⅲ-P濃度：両疾患を活動期・緩解期に分けて比較すると、潰瘍性大腸炎、クローン病の活動期は、それぞれ $9.1 \pm 3.1$ ng/ml、 $10.3 \pm 3.9$ で、健常者の $13.3 \pm 2.3$ よりも有意に低下していた( $p < 0.05$ )。クローン病緩解期では、 $17.9 \pm 10.6$ と、活動期に比較して有意に高かったが( $p < 0.01$ )、健常者とは有意差を認めなかった。経時的に測定すると、栄養療法を単独で施行したクローン病症例では、治療開始直後より血中P-Ⅲ-P濃度が上昇し、緩解導入後も引き続き上昇していたが、prednisoloneを併用した症例では、このような上昇はみられなかった。また、潰瘍性大腸炎症例の経時的測定では明らかな変動は認められず、低い値で推移していた。そこでクローン病緩解期でprednisolone非使用群を、便宜的に緩解導入から3か月前後に分けて比較すると、緩解導入から3か月以内の群が $29.9 \pm 11.4$ と著明に亢進しており、3か月以降の群の $12.8 \pm 3.1$ や、健常者よりも有意に高値を示した( $p < 0.01$ )。2) 好中球コラゲナーゼ活性：クローン

活動期のACAは $426.5 \pm 170.9$  mU/10<sup>6</sup>好中球で、緩解期の $280.8 \pm 69.5$ や健常者の $279.6 \pm 70.5$ に比べ有意に高かった ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ )。TCAは、活動期が $608.9 \pm 153.8$ でACAと同様に緩解期の $376.7 \pm 68.4$ や健常者の $377.4 \pm 61.5$ に比べ有意に高かった ( $p < 0.01$ )。またクローン病のTCAは、血沈とは正の、血清アルブミンとは負の有意の相関を認めた ( $p < 0.05$ )。潰瘍性大腸炎における好中球コラゲナーゼ活性もクローン病とほぼ同様で、ACAが活動期に $380.1 \pm 130.7$ で健常者よりも有意に高く ( $p < 0.05$ )、TCAは $586.1 \pm 280.5$ で、緩解期及び健常者よりも有意に高かった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ )。

### 【結 論】

1) クローン病及び潰瘍性大腸炎における血中P-Ⅲ-P濃度は、両者ともに活動期には健常者よりも低下していた。このことより、炎症の強い時期には、コラーゲン合成に対する何等かの抑制のあることが示唆された。2) クローン病緩解期の血中P-Ⅲ-P濃度は、活動期に対して有意に高値を示した。経時的に測定すると、栄養療法単独で治療された症例では、緩解導入から数カ月にわたり著明な上昇を認め、栄養療法がクローン病腸管の線維化を促進する傍証が得られた。これに対して、prednisoloneの併用された症例では明らかな変動を認めなかった。3) 潰瘍性大腸炎では、血中P-Ⅲ-P濃度の経時的変動はみられず、病期による差もみられなかった。4) 好中球コラゲナーゼ活性は、両疾患ともに活動期には亢進していたが、緩解期にはいずれも健常者のレベルで推移していた。5) 両疾患のコラーゲン代謝の最も異なる点は、クローン病において治癒に伴い合成量が増加していることであり、このことがクローン病の腸管狭窄に強く関与しているものと思われた。6) クローン病急性期の治療には、栄養療法単独よりもprednisoloneを併用したほうが腸管狭窄の進行をある程度軽減する可能性が示唆され、今後prospectiveな検討が必要と思われた。

## 審査結果の要旨

クローン病は若年者の回腸・右半結腸に好発する難治性炎症性腸疾患である。その罹患腸管は慢性の経過にしたがい肥厚、狭窄をきたし、外科的処置を必要とし、易再燃性とあいまって本症の予後を不良にしている。本研究は、クローン病腸管にみられる肥厚、狭窄を臓器線維症に類似の病態として捉え、慢性難治性炎症性腸疾患でありながら、狭窄を呈することがまれな潰瘍性大腸炎を疾患対照として、コラーゲン代謝をコラーゲンの合成・分解の両面から比較検討したものである。

コラーゲン合成は、de novoのⅢ型コラーゲンの産生量を反映するといわれている血中Ⅲ型プロコラーゲンN末端ペプチド濃度（血中P-Ⅲ-P濃度）の経時的測定により、コラーゲン分解は、主要酵素のひとつである好中球コラゲナーゼ活性の測定により検討した。血中P-Ⅲ-P濃度はクローン病および潰瘍性大腸炎ともに活動期では健常者よりも低下していたが、クローン病緩解期では活動期に比し有意に高値を示した。経時的に測定すると、栄養療法単独で治療されたクローン病では緩解導入から数か月にわたり血中P-Ⅲ-P濃度の著明な上昇を認めた。これに対しprednisoloneを併用された群では明らかな変動を認めなかった。潰瘍性大腸炎では経時的変化や病期による差はみられなかった。好中球コラゲナーゼ活性からみたコラーゲンの分解は、両疾患とも活動期に有意に亢進しており、緩解期にはいずれも健常者のレベルで推移していた。

以上の成績より、両疾患とも炎症の強い時期にはコラーゲン合成に対する何らかの抑制があることが示唆された。またクローン病に対する栄養療法は腸管の線維化を促進しており、prednisoloneの併用はこの線維化を抑制している傍証が得られた。分解面では両疾患ともほとんど差がなく、したがって、両疾患におけるコラーゲン代謝の最も異なる点は、クローン病において治癒に伴い合成量が増加していることであり、このことがクローン病腸管の狭窄形成に強く関与しているものと推察した。さらにprednisoloneを併用することにより、栄養療法によるクローン病緩解導入期の罹患腸管での過剰なコラーゲン合成が抑制され、線維化や狭窄をある程度軽減しうる可能性を示唆した。

本研究は、炎症性腸疾患、つまりクローン病と潰瘍性大腸炎におけるコラーゲン代謝の差異を明らかにしたばかりでなく、現在本邦のクローン病の治療に際して第一選択で行なわれている栄養療法の問題点である治癒に伴う狭窄の増悪の機序を明らかにし、それがprednisolone併用によりある程度軽減させうる可能性を具体的に示した論文である。その内容は基礎的、臨床的にも重要なものであり、学位に値すると判断する。