

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 諏訪 雄亮
横浜市立大学大学院医学研究科 消化器・腫瘍外科学専攻

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	田村智彦
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	斉藤 聡
副査	横浜市立大学大学院医学研究科教授	上村博司

博士の学位論文審査結果の要旨

IL-7 and procalcitonin are useful biomarkers in the comprehensive evaluation of the severity of acute cholangitis

IL-7 とプロカルシトニンは急性胆管炎における重症度判定に有用なバイオマーカーである
..... 本 文
.....

【序論】

急性胆管炎は敗血症など重篤な感染症に進展しやすいことが知られているが、重症度や予後予測バイオマーカーの報告は少数である。

【対象と方法】

急性胆管炎で入院治療を要した 46 患者、61 検体を対象にした。血液検体は来院時に採取し、Endotoxin Activity Assay (以下 EAA), プロカルシトニン (以下 PCT), 17 種類のサイトカインの測定を行った。EAA, PCT は採取後速やかに測定し、サイトカインは凍結血漿を用いて BioPlex で測定した。

【結果と考察】

28 日死亡率は 6 例 (9.8%) であった。多くのサイトカイン同士が互いに相関関係を示していたが EAA, PCT, IL-7 に相関関係はほとんど認めなかった。血液培養陽性は陰性症例と比較し有意に IL-7 が低値であった。また DIC 併存症例も非併存症例と比較して有意に IL-7 が低値であった。血液培養陽性、また DIC 併存胆道感染症は重症度が高いと報告されており、予後不良因子として IL-7 低値は有用である。Tokyo Guidelines 2013 (以下 TG13) での重症胆管炎は軽症・中等症と比較し有意に PCT が高値であり、PCT 高値も予後不良因子として有用であると考えられた。28 日死亡の予測因子を検討し、IL-7 が 6.0pg/ml 以下かつ PCT が 0.5ng/ml より高値の症例がその他の症例と比較して有意に死亡率が高かった。

【結語】

IL-7 と PCT は急性胆管炎において重症度を反映する有用なバイオマーカーである。さらに IL-7 と PCT を用いることで 28 日死亡の予測因子となりえる。IL-7 は予後不良例で低値である原因は免疫抑制状態を反映している可能性がある。

以上の論文要旨の説明後、以下の質疑応答がなされた。

まず斎藤副査より以下の質問がなされた。

- 1) 胆管癌等では肝臓機能が悪い症例もあると思うが IL-7 との関係性はあるか。
- 2) TG13 診断のタイミングと EAA や PCT, サイトカイン測定時期は同時か。
- 3) IL-7 の急性胆管炎の重症予知の意義は TG13 と比較するとどうか。
- 4) EAA や IL-7 は胆管炎患者と非胆管炎患者とを比較するとどうか。

以上の質問に対して以下の回答がなされた。

- 1) 今回の検討では肝機能との比較はされていない。IL-7 は肝臓から分泌されるものも多いことから今後さらに測定する機会に検討する意義がある。
- 2) EAA, PCT, サイトカインは入院時に採血した血液を用いて測定している。TG13 の診断も入院時に診断しているためタイミングは同時である。
- 3) 死亡例はほとんどが重傷胆管炎に分類されるが 2 次的日和見感染で死亡した症例も IL-7 低値であり IL-7 測定は有用である可能性がある。
- 4) IL-7 は胆管炎時のみの測定であるため不明である。EAA に関しては現在まで当教室で測定した経験から非細菌感染時は高値にはならない。

次に上村副査から以下のような質問があった。

- 1) BioPlex の測定で血清を用いた時と血漿を用いた時の差はあるか。
- 2) 死亡例は胆癌患者が多いか。
- 3) PCT と IL-7 のカットオフ値の設定根拠はなにか。
- 4) IL-7 とリンパ球数との相関はあるのか。
- 5) 腫瘍免疫の面では N/L 比 (好中球数/リンパ球数比) が有用であると言われているが、IL-7 は腫瘍学的な意義はあるか。

以上の質問に対し以下のような回答があった。

- 1) 今回は検討していない。
- 2) 胆癌患者がほとんどであるが、癌死は死亡例から除外している。
- 3) PCT は一般的な敗血症のカットオフ値である 0.5 に設定した。IL-7 のカットオフ値は共同研究者である統計学者と協議した結果から設定した。
- 4) IL-7 値とリンパ球数との相関はなかった。
- 5) IL-7 と腫瘍学的な意義は今回検討していない。EAA は好中球の活性であり、IL-7 はリンパ球の分化、成熟、維持に必要不可欠なサイトカインであるため検討の意義があると思う。

最後に田村主査から以下の質問がなされた。

- 1) 今までのバイオマーカーと比較して今回の優位性は何か。

- 2) 胆管炎の症例が多い原因は何か.
- 3) 抗菌薬大量投与など胆管炎にならない工夫はないか.
- 4) PCT 高値で IL-7 高値の症例が少ない. これは PCT が IL-7 を抑制しているとも考えられるが関係はどう考えるか.
- 5) Th1 がどのサイトカインに働きどのように働くか, 獲得免疫との関係は.
- 6) EAA とサイトカインの値にほとんど相関がないのはなぜか.
- 7) 胆管炎にならなかった患者や胆管炎になる前の値の検討はあるのか.

以上の質問に対し以下の回答がなされた.

- 1) 今回の検討の優位性は胆管炎症例のみでバイオマーカーを検討したことに意義がある. 胆管炎に限っての検討はほとんど報告がない.
- 2) 近年は胆道癌, 膵癌に対し広く術前化学療法がおこなわれておりその間の胆管狭窄や胆管ステントの留置が原因と考えられる.
- 3) 現在内視鏡的なドレナージが一般的に行われているがそれでも頻発することから, 免疫的な介入が有用であると考ええる. 抗生剤投与による腸内細菌減少よりむしろ腸内細菌叢を整え自己免疫活性を促すことが現在は行われている.
- 4) 結果の EAA や PCT と各サイトカインとの関係において, PCT と IL-7 の相関係数は高くはなかったが詳細に再検討する意義があると思う.
- 5) これに関しては明確な回答ができなかった.
- 6) EAA はエンドトキシンの間接的な測定のため相関しなかった可能性はあるが疑問が残る.
- 7) サイトカインは胆管炎発症時のみの測定であるため, 今後発症前に測定をすることで免疫状態の指標になる可能性があると考えている.

以上のように、ほぼ的確な応答がなされた.

本研究から、急性胆管炎のバイオマーカーとして IL-7 と PCT は臨床的に有用性が高いことが示唆された. 今後はこれが病態に及ぼす影響や分子機構を検討することで, 当該分野の今後の研究にさらに寄与するものと考えられた.

総合的に、本研究は医学博士の学位に値するものと判定された.