

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 坂本 薫
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 557 号
学位授与の日付 平成 25 年 9 月 20 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 **Serum Intestinal Fatty Acid Binding Protein in Patients with Small Bowel Obstruction.**
(腸閉塞患者における血中ヒト腸型脂肪酸結合蛋白濃度推移に関する検討)
論文審査委員 主査 青柳 豊
副査 若井 俊文
副査 鈴木 健司

博士論文の要旨

背景と目的

腸型脂肪酸結合蛋白 (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein: I-FABP) は小腸粘膜上皮細胞に特異的に存在する蛋白質であり、組織の損傷により速やかに血中に漏出することから小腸疾患、特に虚血性疾患の診断マーカーとして有用である可能性が高い。

先に行なわれた、急性腹症患者を対象とした I-FABP に関する多施設共同臨床研究において、小腸虚血を有する患者群の血中 I-FABP 濃度は、虚血を有さない患者群および小腸疾患のない患者群と比較して有意に高値であった。

I-FABP は腸閉塞症例の中でも早急な対応が必要な絞扼性腸閉塞や上腸管動脈閉塞症といった小腸虚血疾患の診断マーカーとしての有用性が期待される。前述の試験での腸閉塞症例 75 例中、基準値以上の陽性例は 34 例、陰性例は 41 例で、陽性例のうち 6 例 (17.6%)、陰性例のうち 13 例 (31.7%) に手術が行われた。この結果からは腸閉塞症における重症度の判断に関する I-FABP の有用性は不明であった。また、絞扼性腸閉塞症例の中で I-FABP 濃度が上昇しない症例も 5 例 (18.6%) 存在した。しかし、同試験では受診後のワンポイントの測定のみでの評価であり、虚血の進行に伴う血中 I-FABP 濃度の経時的推移やそれに基づいた示適な採血タイミングなどについての検討が必要であると考えられた。

腸閉塞症患者における血中 I-FABP 値を測定し、閉塞の改善に伴う経時推移および重症度との相関関係を明らかとし、小腸傷害マーカーとしての有用性を検討した。

患者

2007 年 4 月から 2008 年 10 月までに新潟大学医歯学総合病院を受診し、腹部 X 線、腹部 US、腹部 CT のいずれかの画像所見で、明らかな小腸拡張所見を有し、腸閉塞症と診断され入院治療を受け、かつ試験に関する同意の得られた 37 人の患者 (男性 21 名、女性 16 名、年齢中央値 67 歳 : 22-93 歳) を対象とした。

方法

前述の条件を満たし、本研究の対象となりうる患者に対し、担当医より研究内容について十分な説明

を行い、同意を得た後、FABP 専用スピッツに採血を行った。翌日にも採血を行い、以後は連日あるいは1日おきに1日1回の採血を経口摂取開始日もしくは処置後7日目まで行った。胃管挿入、イレウス管挿入、手術がなされた場合は、その8時間以内に同様の採血を1回追加した。

採取された検体は、当院検査室で血清分離を行ない -20°C で冷凍保存された後、DS ファーマバイオメディカル株式会社に郵送され、同社研究室で抗ヒト I-FABP 特異抗体を用いて構築した sandwich ELISA 法により血中 I-FABP 濃度を測定した。腸管虚血の診断については手術所見により判定し、手術を行わずに腸閉塞症が改善した患者については虚血なしとした。統計学的な解析については Mann-Whitney の U 検定を用いて $p < 0.05$ を有意とした。

結果

腸管虚血の有無により虚血群 ($n=10$)、非虚血群 ($n=27$) に分け血中 I-FABP 濃度を比較すると、虚血群では中央値 9.2ng/ml ($3.3-871.1$)、非虚血群は 1.9ng/ml ($0.1-9.2$) で虚血群が有意に高値であった ($p < 0.0001$)。

37 症例のうち、血中 I-FABP 濃度の正常値 2.0ng/ml より高値であったのは 22 例で、術後に血液透析を要した 1 例を除いた 21 例について血中 I-FABP 濃度の経時的推移を解析した。I-FABP の血中濃度は、減圧処置を施行されることにより、速やかに減少し、72 時間後には全例で正常値以下となった。

24 例に開腹手術が施行され 10 例に腸管切除が行われた。虚血腸管の長さと言中 I-FABP 濃度について Pearson の相関係数を用いて解析すると、正の相関を認めた ($y = 2.527x - 7.660$, $r = 0.604$, $p = 0.0018$)。

ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) を用いて腸管虚血の cut off 値を 7.2ng/ml とすると、感度 70.0%、特異度 92.6%、正診率 86.5%、陽性的中率 9.45、陰性的中率 0.32 であった。

結論

腸閉塞患者においても虚血群は非虚血群と比較して、血清 I-FABP 濃度が有意に高値であった。血中 I-FABP 濃度は、減圧処置が施行されることにより、速やかに減少した。血清 I-FABP 濃度は小腸傷害の広がりや相関することが示唆された。I-FABP は小腸疾患、特に小腸虚血疾患の診断マーカーとして有用であると思われる。

審査結果の要旨

腸閉塞症患者における血中腸型脂肪酸結合蛋白 (Intestinal Fatty Acid-Binding Protein: I-FABP) 値を測定し、閉塞の改善に伴う経時推移および重症度との相関関係を明らかにし、小腸傷害マーカーとしての有用性を検討した。

2007 年 4 月から 2008 年 10 月までに新潟大学医歯学総合病院を受診し、各種画像所見で腸閉塞症と診断され入院治療を受け、かつ試験に関する同意の得られた 37 人の患者 (男性 21 名、女性 16 名) を対象とした。I-FABP 濃度は特異抗体を用いた sandwich ELISA 法により測定した。

腸管虚血の有無により虚血群、非虚血群に分け血中 I-FABP 濃度を比較すると、虚血群では中央値 9.2ng/ml 、非虚血群は 1.9ng/ml で虚血群が有意に高値であった。10 例に腸管切除が行われたが、虚血腸管の長さと言中 I-FABP 濃度は正の相関を認め、ROC 曲線より腸管虚血有無の cut off 値を 7.2ng/ml とすると、感度 70.0%、特異度 92.6%、正診率 86.5%、陽性的中率 9.45、陰性的中率 0.32 であった。

本研究は I-FABP は小腸疾患、特に小腸虚血疾患の診断マーカーとして有用である事を示した物であり、この点に学位としての価値を認めた。