

論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	中澤 英之
論文審査担当者	主 査 田中 榮司 副 査 中山 淳 ・ 宮川 眞一
<p>論 文 題 目</p> <p>Screening Tests Using Serum Tissue Transglutaminase IgA May Facilitate the Identification of Undiagnosed Celiac Disease among Japanese Population (血清抗組織トランスグルタミナーゼ IgA 抗体をスクリーニング検査に用いた日本におけるセリアック病の潜在患者同定の可能性)</p>	
<p>(論文の内容の要旨)</p> <p>【背景】 セリアック病は遺伝的素因を背景に小麦に含まれるグルテンの経口摂取を契機に発症する炎症性腸疾患である。小腸粘膜病変に伴って生じる慢性の下痢や吸収不良が主な消化管症状であるが、いずれもグルテン制限で改善する可逆的変化であることが特徴である。鉄欠乏性貧血や骨粗鬆症などの消化管外症状も知られる。さらに腸症型 T 細胞リンパ腫(EATL)合併のリスクを高め、一旦リンパ腫を発症すると予後を規定する因子となる。グルテン制限でこれらの症状・合併症の発症リスクを軽減できるとする報告も多く、セリアック病は予防医学の観点からも重要である。近年、血清学的スクリーニング検査を用いた疫学調査が進み、欧米では罹患率が約 1%であることが明らかになった。しかし本邦では、セリアック病の遺伝的素因として知られる HLA-DQ2/DQ8 の頻度が低いことから疫学調査は実施されていない。今回我々は血清学的スクリーニング法を用いて、本邦におけるセリアック病の疫学調査を試みた。</p> <p>【対象・方法】 対象は 1980 年から 2007 年に信州大学病院血液内科、消化器内科、腎臓内科に受診歴がある患者 710 人と、新たに募集した健常者 239 人である。セリアック病の血清学的スクリーニングとして、凍結保存血清中の抗組織トランスグルタミナーゼ IgA 抗体(tTG-IgA)の抗体価を測定した。測定には tTG-IgA ELISA キット(American Product 社)を用い、製造元の推奨する 10.0U/ml をカットオフ値とした。tTG-IgA\geq10.0U/ml となった陽性患者については、十二指腸粘膜生検を実施した。粘膜生検ができない場合は過去の手術検体などを用いて病理学的検討を行った。粘膜病変の評価は、セリアック病の病理診断基準である Marsh-Oberhuber 分類に沿って、上皮内リンパ球浸潤、陰窩過形成、絨毛萎縮の有無を評価し、陽性所見が認められた患者をセリアック病の疑いがあると判断した。結果はカイ二乗検定と Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。</p> <p>【結果】 健常者に tTG-IgA 陽性者を認めなかった。患者群 710 人中 20 人(2.8%)で tTG-IgA が陽性となった。20 人の基礎疾患の内訳は、悪性リンパ腫(8 人)、胃腸炎(2 人)、急性白血病(以下 1 人)、多発性骨髄腫、肝硬変などだった。tTG-IgA 陽性 20 人のうち 11 人において小腸粘膜の病理検討が可能であり、そのうち 7 人において Marsh-Oberhuber type3 相当の粘膜病変が認められ、セリアック病が疑われた(0.98%)。診療録を用いてセリアック病関連の症状の有無を確認したところ、4 人に下痢症状があり、2 人はグルテン制限食で下痢の改善を認めていた。鉄欠乏性貧血を 1 人に認めた。家族歴が疑われる患者も 1 人存在した。また、7 人中 5 人は悪性リンパ腫患者で、いずれも消化管にリンパ腫病変を有していた。しかし EATL は認めなかった。悪性リンパ腫患者の割合は、tTG-IgA 陽性群と陰性群との間で統計学的有意差を認めなかった(p=0.055)。悪性リンパ腫の 5 人のうち 1 人はグルテン制限食を継続して生存、3 人は悪性リンパ腫で腫瘍死、1 人は anasarca で死亡した。</p> <p>【考察】 本研究は、血清学的スクリーニングでセリアック病の疫学調査を試みた本邦初の報告で、セリアック病患者が稀ながらも存在する可能性を示した。しかし、本研究には HLA 検索が含まれていない点や、セリアック病様の粘膜病理をきたす鑑別疾患である悪性リンパ腫が対象患者に多く含まれる点、後ろ向き研究であるためグルテン制限の効果が十分評価できていない点など、この 7 例をセリアック病と確定診断するためには、さらなる検討が必要である。</p>	