



Title	低亜鉛血症を伴う炎症性腸疾患患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤投与の有効性 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	桜井, 健介
Description	配架番号 : 2761
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15443号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89947
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAKURAI_Kensuke_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 桜井 健介

主査 教授 本間 明宏
審査担当者 副査 准教授 七戸 俊明
副査 教授 清野 研一郎

学位論文題名

低亜鉛血症を伴う炎症性腸疾患患者に対する

酢酸亜鉛水和物製剤投与の有効性

(Effectiveness of administering zinc acetate hydrate to patients with inflammatory bowel disease and zinc deficiency)

本研究において、申請者は低亜鉛血症を伴う炎症性腸疾患（inflammatory bowel disease）患者に対する酢酸亜鉛水和物製剤（zinc acetate hydrate; ZAH）投与の有効性に関して検討を行った。2017年3月から2021年11月の期間中に、低亜鉛血症を呈しZAHが投与され、かつZAH投与後4週または20週後に血清亜鉛濃度と疾患活動性が評価されたクローン病（Crohn's disease; CD）患者が82例、潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis; UC）患者が38例、計120例が解析対象となった。CD症例においてはZAH投与後4週、20週いずれにおいても血清亜鉛濃度と疾患活動性の有意な改善が認められた。UC症例においてはZAH投与後4週、20週いずれにおいても血清亜鉛濃度の有意な改善が認められ、疾患活動性はZAH投与後4週において有意な改善が認められた。CD、UC症例いずれにおいてもZAH投与前後で内視鏡的重症度の有意な改善が認められ、ZAH投与前の血清亜鉛濃度とCDAI、CRP、アルブミンには軽度～中等度の相関を認めた。CD、UC症例いずれにおいても血清亜鉛濃度と疾患活動性に寄与する因子に関して解析を行い、ZAH投与前の血清亜鉛濃度や、ZAHの投与量等が各種目的変数に寄与する因子として抽出されたが、症例数が少ないこともあり一定の傾向は認められなかった。内視鏡下に採取された腸管粘膜上皮検体に対し免疫染色を行い、ZAH投与前後のTight Junctionを構成するタンパク（Occludin、ZO-1、Claudin 1、E-cadherin）と、M1/M2マクロファージ（CD80/CD163）、およびIL-17の染色率の変化を解析したところ、有意差は認めなかったもののZAH投与後にTight Junctionを構成するタンパクの染色率が上昇し、IL-17の染色率が低下する傾向が認められた。ZAH投与によりIBD患者における血清亜鉛濃度と疾患活動性の改善が得られる可能性や、その病態改善機序にTight Junctionの構造修復や、炎症性サイトカインの抑制などが関与している可能性が示唆された。

審査において、先ず副査の清野研一郎教授より「ZAH投与前後の血清亜鉛濃度や疾患活動性の改善に関して、血清亜鉛濃度が改善したことが疾患活動性改善の要因、とまで結論付けることは出来ないのではないか」と質問があった。申請者は「背景因子やZAH以外の治療の影響により疾患

活動性が改善した可能性や、疾患活動性が改善したことで血清亜鉛濃度が改善した可能性なども否定できない。今回、観察期間中 ZAH 以外の治療変更が施行されていない群における検討でも ZAH 投与後に有意な疾患活動性の改善が得られたものの、いずれにしても前向き観察研究にて他の因子による影響を排除した上で ZAH の有効性を検討する必要がある」と回答した。「基礎論文が中間審査前に執筆されているが、その後に動物実験などは行わなかったのか」と質問があった。申請者は「今回の研究では動物実験は施行できておらず、今後動物実験などで病態改善機序に関しても追求する必要がある。また、中間審査から追加した検討としては、観察期間の延長による症例数の増加と、中間審査にて指摘を頂いていた内視鏡的重症度の変化に関する解析を加え、内視鏡下に採取し得た検体を用いた病理学的検討を追加した。」と回答した。

次に、副査の七戸俊明准教授より「患者登録において人工肛門造設後の症例や、服薬コンプライアンスが悪い症例が除外されているが、それにより病勢コントロールが悪い症例を除外する選択バイアスが生じている可能性はないか。今後前向き研究を施行する際に対照群を設定しランダム化を行うかプラセボを用いた二重盲検試験を行うことで解決できるのではないか。」と質問があった。申請者は「今回の検討ではやはり選択バイアスとなり Limitation としてあげられる。今後、対照群を設定した前向き研究を計画したい」と回答した。「ZAH 以外の治療変更が無い群において、ZAH 投与 4 週前から治療変更が無い症例を対象としているが、4 週以前に投与された薬剤が遅効性に効果発現をしてきた可能性は無いか」と質問があった。申請者は「delayed response の影響は否定できない。今後前向き研究を施行する際には治験などで用いられている基準である 8 週間程度の間隔を空けることを検討したい」と回答した。「今回 ZAH 投与後の評価時期を 4 週、20 週と設定した根拠を述べよ」と質問があった。申請者は「一般的に IBD 領域における生物学的製剤などの治験では短期成績として投与後 4~8 週、長期成績として投与後 52~60 週に評価を行う。今回も同様のタイミングでの評価を検討したが、血清亜鉛濃度の正常化後に ZAH の内服が中止となる症例も多く、長期成績の解析は困難であったため、中期成績として投与後 20 週における解析を行った。今後は症例を蓄積し長期成績に関しても検討していきたい」と回答した。「亜鉛欠乏は、腸内細菌叢にどのような影響を与えるのか」と質問があった。申請者は「亜鉛欠乏状態においては Firmicutes 門の細菌が減少することで酪酸などの短鎖脂肪酸の産生が減少し、ムチンや抗菌ペプチドなど炎症に対し防御的に働く物質の産生が低下することが報告されている。しかし、亜鉛補充を行った際の腸内細菌叢の変化は未だ報告されておらず、今後検討していきたい。」と回答した。

主査の本間明宏教授より、本研究を基にした前向き研究にて科研費を獲得した旨が学位論文に記載されているが、学位論文には不要な内容につき修正する様、ご指摘を頂き修正を行った。「症状の増悪にて受診し、生物学的製剤などと同時に ZAH の投与が開始された症例はどの程度組み込まれているか」と質問があった。申請者は「正確には不明だが、1 割程度と考えられる。複数の薬剤を同時に開始した場合、有害事象が発生した際に原因薬剤の特定が難しくなるため、日常臨床では緊急性がない限り複数の薬剤を同時に開始することは避けられる事が多い」と回答した。「病理学的検討に関して、検討すること自体は有益だが、UC 症例、CD 症例共に非常に症例数が少なく、ZAH 投与による変化として結論付けることは難しいだろう」とご指摘を頂いた。「今回、ZAH 投与により IBD 患者における疾患活動性の改善が得られたが、あくまで後方視的検討であり、患者背景も統一されていない。今後は是非前向き研究を進めて行くことを期待したい」とご指摘を頂いた。

本研究は IBD 領域における今後の治療選択、症状緩和、予後改善の一助となる可能性が期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。