

平成30年 2月

岩本拓 学位論文審査要旨

主 査 藤 原 義 之
副主査 日 野 理 彦
同 磯 本 一

主論文

Association of clinical features with human leukocyte antigen in Japanese patients with ulcerative colitis

(日本人の潰瘍性大腸炎患者におけるヒト白血球抗原と臨床的特徴の関連)

(著者：岩本拓、八島一夫、森尾慶子、上田直樹、池淵雄一郎、河口剛一郎、原田賢一、磯本一)

平成30年 Yonago Acta Medica 掲載予定

参考論文

1. 当院における大腸憩室出血に対する内視鏡的バンド結紮術の検討

(著者：岩本拓、河口剛一郎、森尾慶子、八島一夫、磯本一)

平成30年 日本高齢消化器病学会誌 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Association of clinical features with human leukocyte antigen in Japanese patients with ulcerative colitis

(日本人の潰瘍性大腸炎患者におけるヒト白血球抗原と臨床的特徴の関連)

炎症性腸疾患 (IBD) は、消化管の自己免疫疾患 (AD) であり、クローン病 (CD) および潰瘍性大腸炎 (UC) の2つの臨床形態からなる。IBDは、複数の遺伝的および環境的要因を含む複雑な病因により発症する。いくつかのゲノムワイド研究において、UCとCDに関連するIBD3と呼ばれる染色体領域6p21. 1-23が同定され、同部にはヒト白血球抗原 (HLA) 領域が存在している。以前の研究では、HLAアレルがUC感受性および表現型と関連していることが報告されている。しかし、日本人のUC患者における臨床表現型に対するHLAアレルの寄与を評価した報告は少ない。本研究では、日本人のUC患者においてHLAアレルがUCに対する感受性に関与するかどうかを確認し、臨床表現型に関連するかどうか検討した。

方 法

臨床的、放射線学的、内視鏡的および組織学的特徴に基づいて消化器内科医によって診断された、日本人UC患者45例を対象とした。患者・臨床背景では性別、発症年齢、喫煙、病変範囲、腸管合併症、腸管外症状および治療法を、検査データでは白血球数、ヘモグロビン、血小板、赤血球沈降速度 (ESR) およびC反応性タンパク (CRP) を調査した。PCR-配列特異的オリゴヌクレオチドを用いてHLAアレルタイピングを行い、以前に報告された日本人の対照と比較した。さらにUCに関連するHLAアレルタイプにおける、患者・臨床背景および検査データの特徴を検討した。

結 果

UC患者45例の平均年齢は45.8±14.5歳であり、25例が女性であった。発症の平均年齢は32.1±13.7歳であり、発症時34例が40歳未満であった。5例の患者にUCの家族歴があり、喫煙歴がある患者は8例であった。最も多い疾患範囲は全大腸炎型であり、続いて左側大腸炎型、直腸炎型の順であった。7例の患者にUCの大腸切除術の既往があり、虫垂切除歴は認めなかった。検査データは、白血球数8527±4117 / μ L、ヘモグロビン12.8±2.0 g/dL、血小板31.0±12.4×10⁴ /mm³、ESR31.0±30.1 mm/時間およびCRP1.2±2.5 mg/dLであった。治

療法に関しては、ステロイド投与歴32例、免疫調整剤15例、生物学的製剤は9例であった。

クラスIアレル (HLA-A、B) では、HLA-B*52の頻度は、対照よりもUC患者において有意に高かった (31.1%対10.7%、オッズ比 (OR) 3.79、 $p<0.0001$)。クラスIIアレル (HLA-DRB1) では、HLA-DRB1*15の頻度は、対照よりもUC患者において有意に高かった (36.4%対17.4%、OR 2.72、 $p<0.0001$)。

HLAタイピングと患者および臨床的特徴との関連では、腸管外症状の発生率がHLA-B*52陽性UC患者 (3.6%) で、HLA-B*52陰性患者 (25.5%) と比べ低く ($P=0.039$ 、OR 0.12)、結腸切除歴の頻度は、HLA-B*52陽性患者 (7.1%) で、HLA-B*52陰性患者 (29.4%) より低かった ($P=0.046$ 、OR 0.18)。白血球数は、HLA-DRB1*15陽性患者 ($9430\pm 4592/\mu\text{L}$) で、HLA-DRB1*15陰性患者 ($6729\pm 2160/\mu\text{L}$) より有意に高かった ($P=0.049$)。リンパ球数は、HLA-DRB1*15陽性患者 ($1958\pm 745/\mu\text{L}$) ではHLA-DRB1*15陰性患者 ($1371\pm 428/\mu\text{L}$) より有意に高かったが ($P=0.006$)、これら2群間で好中球・リンパ球比 (NLR) の差は認めなかった。他の臨床背景の特徴については、アレル頻度に差は認めなかった。

考 察

これまでのHLA関連研究では、HLAタイピングは人種や地域によって異なるが、UC患者でHLAのいくつかの関連するアレルとハプロタイプが示されている。今回、UC患者のHLA-B*52、DRB1*15アレル頻度は、日本人における先行研究の対照よりも高く、今までの日本人のUC患者を対象とした報告と一致することが確認できた。以上より、HLAタイピングはUC診断のみならず、CDとの鑑別の補助にもなり得る。

HLA-B*52アレル頻度は、腸管外症状を有する群および大腸切除術の既往歴のある群において、それらを伴わない群よりも低く、白血球数は、HLA-DRB1*15アレル陽性群ではHLA-DRB1*15アレル陰性群よりも高い特徴を認めた。したがって、HLAタイピングはUCの疾患経過予測にも有用であると考えられる。

結 論

HLA-B*52およびHLA-DRB1*15が、UC感受性全体に関連するだけでなく日本人患者の臨床表現型とも関連があり、UC患者の感受性および臨床的特徴の両方がHLAアレルによって部分的に制御されていることが示唆された。