

学位授与番号：乙3082号

氏名：板垣 宗徳

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成26年2月26日

学位論文名：

潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛、カルノシンを含有したポラプレジンク注腸治療の有効性についての検討

主論文名：

**Efficacy of zinc-carnosine chelate compound, Polaprezinc, enemas in patients with ulcerative colitis.**

（潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛、カルノシンを含有したポラプレジンク注腸治療の有効性についての検討）

学位審査委員長：教授 相羽恵介

学位審査委員：教授 岡部正隆 教授 大草敏史

## 論文要旨

論文提出者名	板垣 宗徳 指導教授名 田尻 久雄
<p data-bbox="228 506 416 544">主論文題名</p> <p data-bbox="228 580 1369 663">Efficacy of zinc-carnosine chelate compound, Polaprezinc, enemas in patients with ulcerative colitis</p> <p data-bbox="228 674 1369 757">(潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛、カルノシンを含有したポラプレジンク注腸治療の有効性についての検討)</p> <p data-bbox="469 819 1131 947">雑誌名: Scandinavian Journal of Gastroenterology, Published Ahead of Print, DOI: 10.3109/00365521.2013.863963</p> <p data-bbox="228 1010 1369 1283">背景;潰瘍性大腸炎(以下 UC)では、炎症が消退しても粘膜の改善が乏しければ症状の改善は乏しいことから、粘膜の炎症消失とともに速やかに修復させることが重要である。亜鉛は損傷粘膜に対しての粘膜修復の効果が実証され、胃潰瘍をはじめとした胃粘膜損傷部位に特異的に付着し、薬理効果を発揮することがラットを用いた研究でも証明されている。そこで、我々は創傷治癒促進作用、抗炎症作用、抗酸化作用などの生理活性を有する亜鉛と L-カルノシンの錯体であるポラプレジンク(以下 PZ)に注目し、UC 粘膜の修復を促進しうるかを検討した。</p> <p data-bbox="228 1294 1369 1568">方法;当院で 2009 年 2 月から 2011 年 10 月の間に中等度から重症 UC の診断で入院となった患者 28 人を対象に無作為に、18 人の 150mgPZ 注腸群と 10 人のプラセボ(生理食塩水)注腸群の 2 群に振り分けた。全症例でステロイドや免疫抑制剤などの通常の寛解治療を行ったうえで注腸治療を併用し、PZ 注腸の上乗せ効果を評価した。評価は、注腸治療開始前と治療 1 週間後の臨床症状(Mayo スコア)、内視鏡所見(6 段階評価で行う改定版 Matts' 内視鏡分類)、病理所見(Matts' 病理学的分類)にて行った。</p> <p data-bbox="228 1579 1369 1852">結果;Mayo スコアによる臨床評価では、PZ 群では <math>9.1 \pm 1.6</math> から <math>5.8 \pm 2.7</math> (<math>P=0.00004</math>)と、プラセボ群で <math>8.9 \pm 1.7</math> から <math>7.4 \pm 2.1</math> (<math>P=0.009</math>)に比較して、両群で有意な改善が認められたが、Mayo スコアによる臨床的改善および寛解の割合は PZ 群で有意に高かった(PZ 群:プラセボ群=71%:10%)。治療開始前後の内視鏡所見では、プラセボ群で S 状結腸のみ有意に改善した(<math>P=0.03</math>)のに対し、PZ 注腸群では直腸(<math>p=0.004</math>)、S 状結腸(<math>p=0.03</math>)、下行結腸(<math>p=0.04</math>)の全ての領域において有意な改善を認めた。病理学的評価では、両群で有意差は認めなかった。</p> <p data-bbox="228 1863 1369 2002">考察;中等症から重症 UC 患者に対して、通常の寛解導入療法に加え、亜鉛と L-カルノシンの錯体であるポラプレジンク注腸治療を行うことは、粘膜修復促進における新しい上乗せ治療として有用であると考えられた。</p>	

## 論文審査の結果の要旨

板垣宗徳氏の学位申請論文は主論文 1 編、1 冊、参考論文 1 編、1 冊よりなり、主論文の題名は「Efficacy of zinc-carnosine chelate compound, Polaprezinc, enemas in patients with ulcerative colitis (潰瘍性大腸炎患者に対する亜鉛、カルノシンを含有したポラプレジンク注腸治療の有効性についての検討)」と題するもので、インパクトファクター:2.16 の英文誌 *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 誌に発表されたもので、田尻久雄教授のご指導によるものです。

次に論文要旨と審査内容をご報告致します。

潰瘍性大腸炎では、炎症が消退しても粘膜上皮の改善が乏しければ症状の改善は得られにくいことから、粘膜の炎症消失と同時に速やかに粘膜を修復させることが重要です。亜鉛は損傷粘膜に対する修復効果を有しています。ラットを用いた実験胃潰瘍でも胃粘膜損傷部位に亜鉛が特異的に付着して薬理効果を発揮することが証明されています。板垣氏は、亜鉛が創傷治癒促進作用、抗炎症作用、抗酸化作用などの生理活性を有していることから、亜鉛と L-カルノシンの錯体であるポラプレジンクの薬効薬理に注目し、ポラプレジンクを注腸にて局所投与することにより、潰瘍性大腸炎粘膜の修復を促進しうるか否かを臨床的に検討しました。

対象症例は、当院で 2009 年 2 月から 2011 年 10 月の間に中等症から重症の潰瘍性大腸炎の診断で入院となった患者 28 人で、無作為に 18 人の 150mgPZ ポラプレジンク注腸群と 10 人のプラセボ（生理食塩水）注腸群の 2 群に振り分けました。全症例でステロイドや免疫抑制剤などの通常の寛解治療を行い、さらに注腸治療を併用することで、ポラプレジンク注腸の上乗せ効果を評価しました。評価は、注腸治療開始前と治療 1 週間後の臨床症状（Mayo スコア）、内視鏡所見（6 段階評価で行う改定版 Matts' 内視鏡分類）、病理所見（Matt's 病理学的分類）にて行いました。

結果；Mayo スコアによる臨床評価では、ポラプレジンク注腸群では  $9.1 \pm 1.6$  から  $5.8 \pm 2.7$  ( $P=0.00004$ ) と、プラセボ群で  $8.9 \pm 1.7$  から  $7.4 \pm 2.1$  ( $P=0.009$ ) に比較して、両群で有意な改善が認められましたが、Mayo スコアによる臨床的改善および寛解の割合は、ポラプレジンク注腸群で有意に高値でした (PZ 群:プラセボ群=71%:10%)。治療開始前後の内視鏡所見では、プラセボ群で S 状結腸のみ有意に改善した ( $P=0.03$ ) のに対し、ポラプレジンク注腸群では直腸 ( $p=0.004$ )、S 状結腸 ( $p=0.03$ )、下行結腸 ( $p=0.04$ ) の全ての領域において有意な改善を認めました。病理学的評価では、両群で有意差は認めませんでした。

考察；中等症から重症潰瘍性大腸炎患者に対して、通常の寛解導入療法に加え、亜鉛と L-カルノシンの錯体であるポラプレジンク注腸治療を行うことは、粘膜修復を促進させる新しい治療方法として有用であると考えられました。

このような研究成果について平成 26 年 2 月 5 日、岡部正隆教授、大草敏史教授、田尻久雄教授ご臨席の下、公開論文審査委員会を開催致しました。席上、多くの質問がなされました。

- 今回病理所見では差異が認められなかった理由は何か？
- 亜鉛による粘膜修復作用の機序はいかなるものか？
- 粘膜は細胞増殖が盛んであり、核酸代謝酵素活性には亜鉛の補因子作用が重要である。ポラプレジンクはそうした作用も増強するのか？
- 潰瘍性大腸炎による新鮮な粘膜障害面と寛解導入療法後の粘膜面ではポラプレジンクの作用に違いがあるのか？
- 血清亜鉛値と粘膜障害の修復には関連性があるのか？
- 潰瘍性大腸炎では、なぜ血清亜鉛値が低下するのか？
- 亜鉛やポラプレジンクの経口投与は有効か？
- 内視鏡的評価方法の Matts' 内視鏡分類改訂版の出所は何か？
- 血清亜鉛値はポラプレジンク注腸によりどの程度上昇するのか？
- 今回の検討では、ポラプレジンク注腸群の方が潰瘍性大腸炎の罹病期間が長いにもかかわらず良好な効果が得られている。一般臨床への展開における期待度はいかなるものか？
- 100cc の薬液注腸では S 状結腸から下行結腸くらいまでしか届かない。何か技術的な工夫は行ったか？

など多くの質疑・討議がなされましたが、板垣氏からは極めて的確かつ明快な回答がなされました。

その後、両教授と慎重審議の結果、本論文は有用な治療法が少ない潰瘍性大腸炎において、寛解導入化学療法に引き続くポラプレジンク注腸療法を併用した新しい治療モダリティの有用性を示唆した有用な研究であり、今後の治療法開発研究のさらなる展開を期待し得るものと判断されました。ここに学位論文として十分価値あるものと認めた次第であります。