

潰瘍性大腸炎の活動性を最も鋭敏に反映する臨床検査法の探索

インフュージョンクリニック 内科

原 あずさ

1. 諸言

免疫炎症性難病の1つである潰瘍性大腸炎やクローン病といった炎症性腸疾患は、慢性・再発性の疾患で近年増加の一途をたどっている。抗腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor : TNF） α 製剤の導入により治療成績が向上し、内視鏡的な粘膜治癒も達成できるようになった。現在の治療指針では、薬物治療により粘膜治癒をもたらすことが、病勢のコントロールと再燃予防に重要とされる。大腸内視鏡検査は活動性を正確に評価することが可能ではあるが、侵襲が高くまた疾患増悪のリスクもあり頻回に行うことが難しく、実臨床においては白血球や C 反応性蛋白（C-reactive protein : CRP）、赤血球血沈速度（erythrocyte sedimentation rate : ESR）等の血液検査結果と、臨床症状をもとにした臨床的活動性指数を組み合わせる総合的に活動性評価を行っている。しかし血液検査は必ずしも粘膜病変の活動性を正確に反映しないことが知られており、特に潰瘍性大腸炎においては、重症例でもない限り CRP も ESR も変動しない。さらに臨床的活動性指数は患者の自覚症状を医師側からみた重症度をもとに算出され、客観性に乏しく内視鏡所見との乖離があるのが問題である。

このような背景から、正確で客観性がありかつ簡便な粘膜病変の活動性を把握できるバイオマーカーが求められ、2017年には再燃時に腸管上皮の好中球が放出するカルプロテクチンを ESIA 法や蛍光酵素免疫測定法で測定する便中カルプロテクチン検査が保険適応となり、ロイシンリッチリポートをもつ血性糖蛋白をはかる血清ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン（Leucine-rich alpha 2 glycoprotein : LRG）が承認され、大腸内視鏡検査による疾患活動性と相関するといわれている^{1),2)}。

今回われわれは、潰瘍性大腸炎の患者を対象とし、血清 LRG、便中カルプロテクチン、血清 IL-6、血清プレアルブミン、血清高感度 CRP、血清 CRP の6種類のバイオマーカーを、潰瘍性大腸炎における疾患活動性と経時的相対的に比較し、最も鋭敏な指標となりうるものを検討した。

2. 方法

当院通院中の潰瘍性大腸炎の患者を対象とし、同意取得後に初回および8週間以上の間隔をあけた時点、の計2回血液検査と糞便検査を行い、臨床的活動性の指数と各バイオマーカーとの相関を検討した。バイオマーカーは①LRG、②便中カルプロテクチン、③IL-6、④プレアルブミン、⑤高感度CRP、⑥CRPとした。

主要評価項目は、臨床的活動性 (Rachmilewitz index : CAI) と各バイオマーカーとの相関とした。また副次評価項目は、2時点における臨床的活動性の変化量と、各バイオマーカーの変化量との相関とした。臨床的寛解は、CAI : 5以下と定義した。

3.結果

3.1 患者背景

患者は47例 (男性24例、女性23例)、年齢中央値は43 (32-53) 歳、罹病期間中央値は12 (7-19) 年、罹患範囲は全大腸炎型29例、左側結腸型18例であった。治療は5ASA製剤の使用が1回目2回目ともに87.2%、ステロイドは1、2回目とも2.1%、イムランなどの免疫調整薬は1、2回目ともに14.9%で使用されていた。生物学的製剤は1回目で51% (インフリキシマブ21.2%、アダリムマブ6.4%、ゴリムマブ8.5%、トファシチニブ4.3%、ベドリズマブ8.5%、ウステキヌマブ2.1%)、2回目で48.9% (インフリキシマブ14.9%、アダリムマブ6.4%、ゴリムマブ10.6%、トファシチニブ6.4%、ベドリズマブ8.5%、ウステキヌマブ2.1%) で使用されていた。CAIの中央値は1回目2 (1-5)、2回目2 (1-4) であった。各バイオマーカーを測定した2時点の間隔は、中央値59 (56-78) 日であった。

3.2 臨床的活動性と各バイオマーカーとの相関

検査1回目、2回目 (いずれもn=47)、および合計 (n=94) の検体を用いて、潰瘍性大腸炎の臨床的活動性と各バイオマーカーとの相関を検討した (表1)。検査1回目、2回目ともにCAIと有意な相関を認めたのは、LRG、IL-6、高感度CRPであった。便中カルプロテクチン、プレアルブミン、CRPは、いずれか片方の検査ではCAIと有意な相関を認めていた。全94検体をまとめて解析したところ、6種類のバイオマーカーは、いずれもCAIと有意に相関していた (P<0.05)。LRG、便中カルプロテクチン、IL-6の相関係数はそれぞれr=0.434、0.522、0.434であり、CRP (r=0.286) よりも高かった。プレアルブミン、高感度CRPの相関係数は低 (それぞれr=-0.262、0.23)、CRPと同等であった。

	1回目		2回目		合計	
	r	P	r	P	r	P
LRG	0.323	0.0237	0.562	<0.0001	0.434	<0.0001
便中カルプロテクチン	0.502	0.0002	0.257	0.0807	0.522	<0.0001
IL-6	0.53	<0.0001	0.326	0.0252	0.434	<0.0001
プレアルブミン	-0.211	0.1457	-0.354	0.0145	-0.262	0.0098
高感度CRP	0.332	0.0198	0.341	0.0189	0.23	0.024
CRP	0.231	0.1098	0.327	0.0247	0.286	0.0047

表1 潰瘍性大腸炎の臨床的活動度と各バイオマーカーとの相関

3.3 臨床的寛解・非寛解における各種バイオマーカーの比較

全 94 検体を用いて、潰瘍性大腸炎の臨床的寛解および非寛解における各バイオマーカーの値を比較検討した。図 1 に示す様に、非寛解例の LRG は 14.2 (11-18.7) $\mu\text{g/dL}$ であり、寛解例 11.1 (9.4-13.8) $\mu\text{g/dL}$ と比較して有意に高値であった ($P<0.01$)。同様に、便中カルプロテクチンは非寛解例 522 (119.7-1935) mg/dL であり、寛解例 92.5 (31-367) mg/dL よりも有意に高値であった ($P<0.01$)。IL-6 は非寛解例 1.26 (1.01-1.96) pg/dL であり、寛解例 0.835 (0.65-1.27) pg/dL と比較して有意に高値であった ($P<0.01$)。プレアルブミンは、非寛解例において 21.9 (18.5-26.0) mg/dL であり、寛解例 25 (20.9-29.6) mg/dL より有意に低値であった ($P<0.01$)。一方、高感度 CRP においては、寛解例 0.038 (0.013-0.099) mg/dL と非寛解例 0.046 (0.014-0.173) mg/dL において有意差を認めなかった ($P=0.45$)。また CRP においても、寛解例 0.1 (0-0.11) mg/L と非寛解例 0.03 (0-0.16) mg/L において有意差を認めなかった ($P=0.62$)。

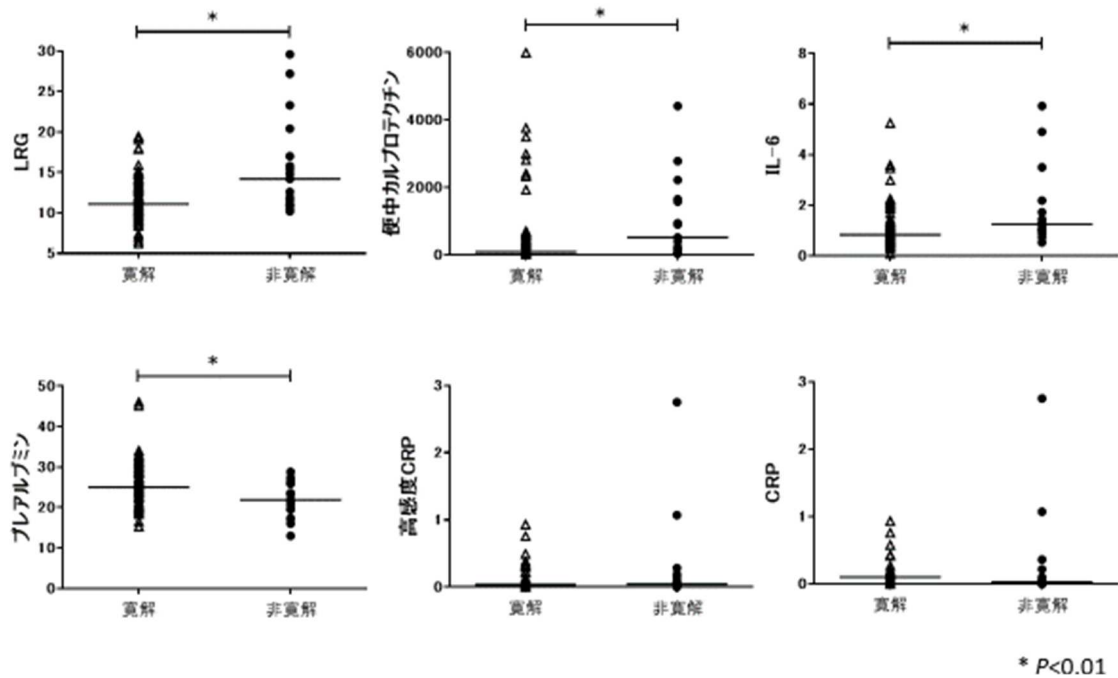


図 1 寛解期と非寛解期におけるバイオマーカーの比較

3.4 臨床的寛解に対する各種バイオマーカーの診断精度

次に、潰瘍性大腸炎の臨床的寛解に対する、各バイオマーカーの診断精度を検討した。ROC 曲線にて各バイオマーカーの感度と特異度を算出し、AUC を比較した。LRG、便中カルプロテクチン、IL-6、プレアルブミンの AUC は、CRP の area under the curve (AUC) と比較して有意に高かった (AUC:0.73、0.74、0.71、0.69 対 0.46; $P=0.0003$ 、0.0012、0.0092、0.0078) (図 2)。高感度 CRP の AUC : 0.56 であり、CRP と同等であった ($P=0.1536$)。これらの結果より、LRG、便中カルプロテクチン、IL-6、プレアルブミンは、CRP と比較してより高

い感度と特異度で UC の臨床的寛解を診断できることが明らかとなった。

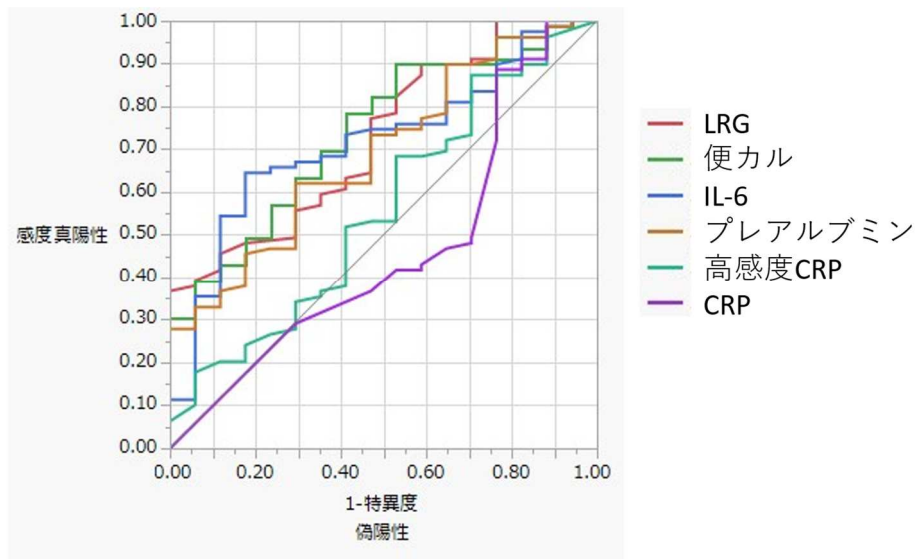


図 2 各バイオマーカーの ROC 曲線

さらに、CRP が陰性 (<0.3 mg/dL) であった 86 検体において、どのバイオマーカーが UC の臨床的寛解をより正確に反映するか検討した。最も AUC が高いのは LRG であり、次に IL-6、便中カルプロテクチン、プレアルブミンの順であった (AUC : 0.72, 0.71, 0.70, 0.67) (図 3)。高感度 CRP の AUC は最も低く (AUC : 0.48)、LRG と比較して有意に低値であった (P=0.024)。これらの結果より、CRP が陰性の UC 症例においても、LRG、IL-6、便中カルプロテクチン、プレアルブミンは高い診断精度で臨床的寛解を反映することが示唆された。

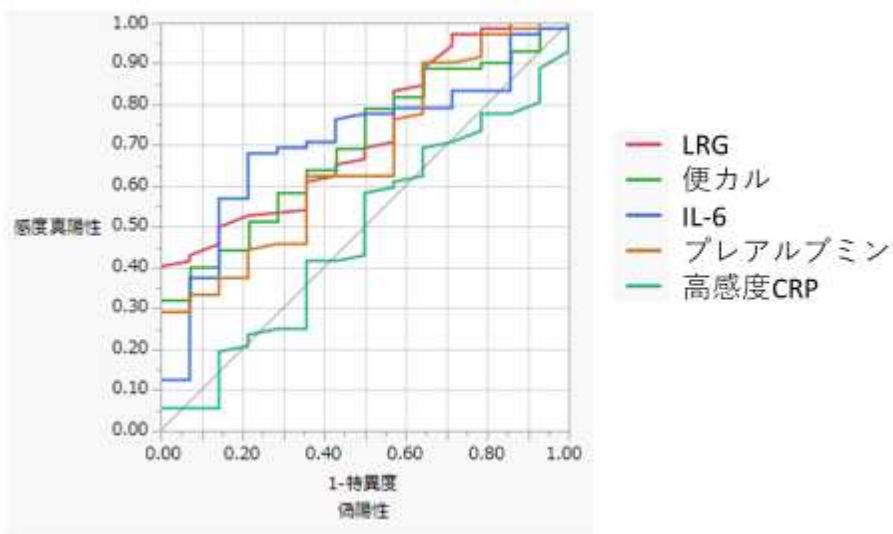


図 3 CRP 陰性例における各バイオマーカーの ROC 曲線

3.5.2 時点における CAI 変化と、各バイオマーカーの変化との相関

同一症例における 2 時点での臨床的活動性の変化と、各バイオマーカーの変化との相関性を検討した(図 4)。CAI の変化量と最も強く相関していたのは LRG であり、相関係数 $r=0.73$ であった。便中カルプロテクチンと IL-6 にも CAI 変化量と相関を認めた(それぞれ $r=0.68$ 、 0.69)。CRP、高感度 CRP、プレアルブミンと CAI 変化との相関は非常に弱かった(それぞれ $r=0.49$ 、 0.49 、 -0.35)。これらの結果より、LRG、IL-6 および便中カルプロテクチンは潰瘍性大腸炎の臨床経過を反映する優れたバイオマーカーであることが示唆された。

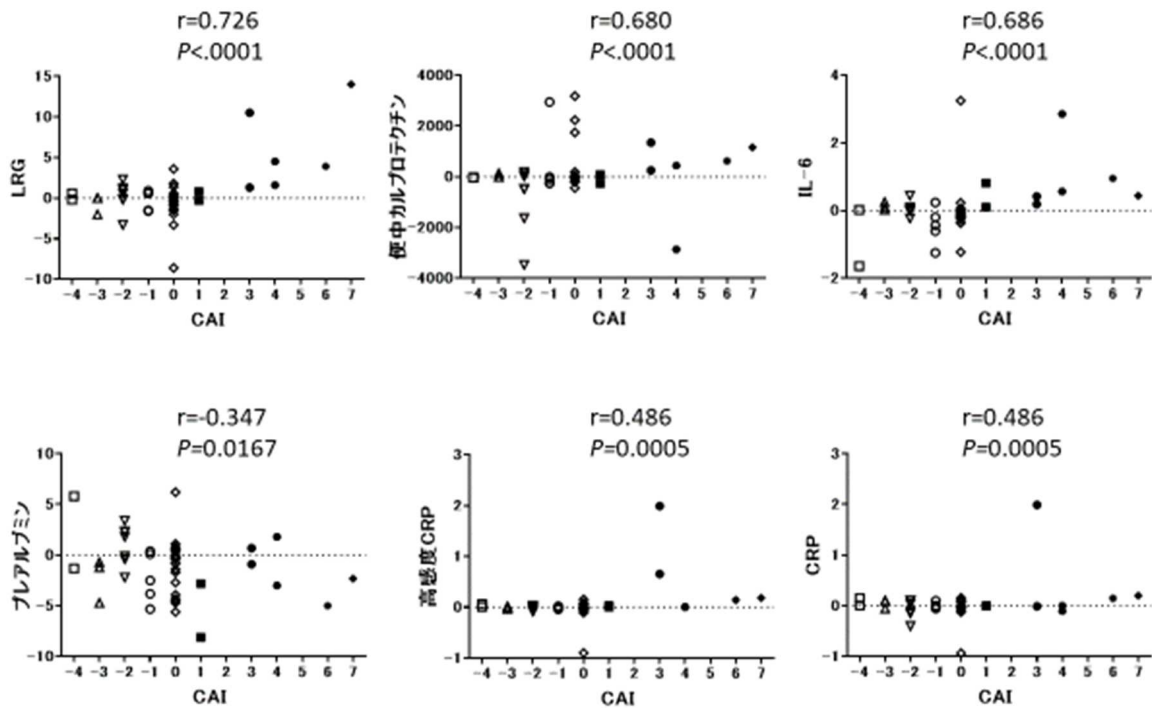


図 4 2 時点での臨床的活動性変化と各バイオマーカーの変化の相関

4. 考察

本研究では潰瘍性大腸炎の臨床的活動性を把握するのに有用と報告されている、6 種類のバイオマーカーを比較検討した。結果として、特に血清 LRG、血清 IL-6 および便中カルプロテクチンが臨床的活動性をよく反映しており、臨床的寛解に対する診断精度も高かった。さらに、これらのマーカーは臨床的活動性の変化とも相関しており、実臨床においても有用なバイオマーカーがあることが示唆された。

便中カルプロテクチンは潰瘍性大腸炎において臨床的あるいは内視鏡的活動性を反映する優れたマーカーであることは数多く報告されているが、患者は採便が必要であり、利便性の面で課題が残る。一方、日本において新しく保険収載された LRG は血清にて簡便に、また短時間で測定することができる。本研究において、LRG は便中カルプロテクチンと同等の診断精度をもつことが明らかとなったが、その簡便性を鑑みると、実臨床において

LRG はより有用性の高いバイオマーカーであると考えられた。

5.結語

潰瘍性大腸炎における疾患活動性を特に鋭敏に反映するのは、血清 LRG、血清 IL-6 および便中カルプロテクチンであった。

6.文献

- 1) Shinzaki S, Matsuoka K, Iijima H, et al. Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017 11(1):84-91.
- 2) Shinzaki S, Matsuoka K, Tanaka H, et al. Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a potential biomarker to monitor disease activity in inflammatory bowel disease receiving adalimumab: PLANET study. *J Gastroenterol*. 2021 May 3.

7.成果発表

未定