

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

**潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、
便潜血反応と中長期予後との関連の検討**

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究協力者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 講師

研究要旨：本研究では便中カルプロテクチンを用いて日本人潰瘍性大腸炎における既存マーカーとの比較、および長期予後との関連を明らかにし便中カルプロテクチンの臨床的有用性を明らかにする。本研究は便中カルプロテクチンと便潜血反応、血中炎症反応、大腸内視鏡活動度との関連を検討する研究、および得られた便中カルプロテクチン値と潰瘍性大腸炎長期予後の関連を検討する研究の2つから構成される。平成26年度はプロトコール作成をおこなっており、平成27年3月より試験開始予定である。

共同研究者

久松理一（慶應義塾大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、松岡克善（東京医科歯科大学）、竹内健（東邦大学佐倉医療センター）、鈴木康夫（東邦大学佐倉医療センター）

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎の病勢の判断には下部消化管内視鏡検査が多用されており、これまで粘膜治癒は主に内視鏡活動度で評価されてきたが、内視鏡検査は検査に伴う苦痛や偶発症のリスクを伴うことや内視鏡施行者間による内視鏡スコアのインターオブザーバー（観察者間変動）問題がしばしば指摘されている。そこで、内視鏡検査に代わるより安全で簡便な粘膜治癒を評価する代替検査（サロゲートマーカー）の登場が期待されている。

カルプロテクチンは s100 蛋白に属する 36kDa のカルシウム・亜鉛結合蛋白であり、主に好中球の細胞質の主要成分である。腸管局所に炎症が起こると、白血球が腸管壁を通じて移行するため、糞便中の白血球由来物質であるカルプロテクチン量を測定することにより腸管炎症度を把握することが可能となる。また、カルプロテクチンは

非常に安定した物質であり、便中カルプロテクチンは室温で少なくとも3日間保存が可能である。潰瘍性大腸炎においては、炎症を有する活動期には便中カルプロテクチン値は高値となり、炎症が治まっている寛解期には便中カルプロテクチン値は低値となる。さらに、内視鏡的活動度と便中カルプロテクチン値は相関することが報告されている。

このような性質を利用して、便中カルプロテクチン ELISA 検査は欧米において腸管器質的疾患と腸管機能的疾患の鑑別や、潰瘍性大腸炎患者の病勢のモニタリングに有用な安価で簡便な検査として広く用いられている。しかし現在までのカルプロテクチンに関する研究の対象症例は200例以上の報告例はなく、また日本人での有用性を示したデータは少ない。また現在症状以外で疾患活動性を評価する方法として血液検査（CRP、血小板値、ヘモグロビン値、アルブミン値）、便潜血反応、大腸内視鏡検査などがあるが、カルプロテクチンと既存のマーカーとを比較した研究は多くない。さらにカルプロテクチンと潰瘍性大腸炎長期予後との関連について検討した報告はない。

本研究により便中カルプロテクチン測定の有

用性が明らかになれば、将来的に大腸内視鏡の回数の軽減やより侵襲の少ないカルプロテクチンを用いた治療計画が可能になると考える。

B. 研究方法

1) 便中カルプロテクチンと内視鏡活動度との関係の検討

大腸内視鏡検査の施行、内視鏡活動度の評価を行う。内視鏡施行後 3 日～1 か月以内に便中カルプロテクチンおよび血液検査・便潜血検査を施行する。通常外来施行日に便潜血検査および血液検査は行い、また便中カルプロテクチン測定のための糞便は約 1g を採取し、3 日以内に提出する。その後カルプロテクチンの測定を行う

2) 便中カルプロテクチンと長期予後との関係の検討

臨床的寛解患者を対象に、1)と同様に同意および登録をおこない、便中カルプロテクチン便潜血反応、採血検査を行う。検査後 1 年間の臨床的再燃の有無を前向きに調査し、カルプロテクチン値と再燃との関係を検討する。

(倫理面への配慮)

本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。研究協力者には被験者識別コードをつけることで匿名化を行う(連結可能匿名化)。登録、症例報告書の取り扱いは被験者識別コードで特定し、イニシャル、生年月日等の個人特定可能な情報は用いない事とする。符号化された ID と個人名の対応表は、個人情報管理者が施錠できる部屋にて管理する

C. 研究結果

平成 26 年度はプロトコール作成を行った。またカルプロテクチン測定業者の選定を行い共同研究締結の手続きを行っている。

D. 考察

カルプロテクチンと炎症性腸疾患に関する研究は海外を中心に行われており、また本邦でも山本らがカルプロテクチンと予後との関連の研究をおこなっている。しかし既存報告例は 200 例以内の報告例であり、これまで本邦で大規模症例を対象とした研究はされていない。また近年便潜血定量が簡便で内視鏡的活動度と相関関係があることが報告されているが、内視鏡活動性、カルプロテクチン値、便潜血検査、CRP などの血液マーカーなどとの関連および予後について大規模に解析した報告は多くない。本研究は多施設で大規模な対象症例を解析することにより、潰瘍性大腸炎に対するバイオマーカー・予後因子としてのカルプロテクチンの意義について明らかにすることを目的としてプロトコール作成を行い、臨床試験を開始する予定である。

E. 結論

平成 26 年度は潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後との関連の検討するためのプロトコール作成を行った。今後早急にプロトコールを固定させ、臨床研究を開始予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease Seminars in Immunopathol.2014;37:44

Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Inflamm Bowel Dis.2014 ; 20:1820

Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T,

Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M,
Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R,
Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Inflamm
Bowel Dis.2014 ; 20 : 1426

2.学会発表

南木康作 久松理一, 金井隆典 当院における
クローン病に対するアダリムマブの治療成績
- 抗 TNF 抗体製剤の使用歴からみた有効性に
関する検討 - JDDW2014

長沼 誠, 奥田茂男, 久松理一, 金井隆典, 緒
方晴彦 クローン病生物学的製剤 2 次無効例に
対する画像評価の有用性 第 52 回小腸研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他
特になし