

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
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消化器内科 専任講師

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28年12月までに約850例の登録が終了している。

共同研究者

佐々木誠人（愛知医科大学）、城卓志（名古屋市立大学）、渡辺憲治（大阪市立総合医療センター）、山本博徳（自治医科大学）、小林拓（北里大学北里研究所病院）、本谷聡（札幌厚生病院）、飯島英樹（大阪大学）、横山純二（新潟大学）、松岡克善（東京医科歯科大学）、遠藤豊（大船中央病院）、市川仁志（東海大学八王子病院）、穂苅量大（防衛医科大学）、山上博一（大阪市立大学）、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）

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。

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

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効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27年9月のより慶應義塾大学病院において臨床試験が開始されたのを皮切りに、平成28年12月までにプロジェクト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については平成27年12月の段階で382例、2 便中カ

ルプロテクチンと長期予後との関係の検討については461例の登録(12施設)が行われている。

本試験は一部研究参加施設の倫理委員会承認通過が遅れたこともあり、登録期間を平成29年1月まで延長した。その後解析を行い、平成29年度中には成果を報告予定である。

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っている。現在登録状況は順調であるが、今後さらなる登録数の増加を目指している。

E. 結論

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と中長期予後との関連の検討するため、症例登録を平成27年9月より開始し、順調に登録数を伸ばしている。平成29年度には成果を報告予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saigusa K, Matsuoka K, Sugimoto S, Arai M,

Kiyohara H, Takeshita K, Mizuno S, Mori K, Nanki K, Takeshita T, Nakazato Y, Yajima T, Naganuma M, Hisamatsu T, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. Ulcerative colitis endoscopic index of severity is associated with long-term prognosis in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Endosc.* 2016; 28:665-670.

2. Arai M, Naganuma M, Sugimoto S, Kiyohara H, Ono K, Mori K, Saigusa K, Nanki K, Mutaguchi M, Mizuno S, Bessho R, Nakazato Y, Nakazato Y, Hosoe N, Matsoka K, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T. The Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) is useful to predict medium to long-term prognosis in ulcerative colitis patients with clinical remission. *J Crohn Colitis* 2016 *J Crohns Colitis.* 2016;10:1303-1309

2.学会発表

本研究に関連した学会発表はなし

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