

CEAS とクローン病の鑑別における尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物の有用性について

研究協力者 梅野 淳嗣 九州大学大学院病態機能内科学 助教

研究要旨：遺伝学的に確定診断された CEAS 20 例とクローン病 98 例より尿検体を収集し，尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（PGE-MUM）を測定した．PGE-MUM 濃度は CEAS 患者において有意に高値であり，その相関は交絡因子で調整しても同様であった．適切なカットオフ値は $48.9\mu\text{g/g}\times\text{Cre}$ であり，その際の感度は 95%，特異度は 79.6% で，AUC は 0.90 であった．以上より PGE-MUM 測定は CEAS のスクリーニング検査として有用と考えられた．

共同研究者

松野 雄一（九州大学大学院病態機能内科学）

冬野 雄太（九州大学大学院病態機能内科学）

江崎 幹宏（佐賀大学光学医療診療部）

平井 侑仁（福岡大学筑紫病院消化器内科）

細見 周平（大阪市立大学消化器内科）

渡辺 憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）

細江 直樹（慶應義塾大学内視鏡センター）

久松 理一（杏林大学医学部第三内科学）

藏原 晃一（松山赤十字病院胃腸センター）

八尾 恒良（佐田厚生会佐田病院）

梁井 俊一（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科 消化管分野）

松本 主之（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科 消化管分野）

SLCO2A1 遺伝子変異を伴う肥厚性皮膚骨膜症患者において尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（PGE-MUM）濃度は高値であると報告されている．CEAS 患者においても健常人と比較して PGE-MUM 濃度は有意に高値であることも判明した¹⁾．CEAS を臨床徴候のみでクローン病と鑑別することは時に困難なことがあり，遺伝子診断よりも簡便なスクリーニング検査としての PGE-MUM 検査の有用性を検討した．

B. 研究方法

九州大学病態機能内科学および研究協力施設において臨床徴候と経過から CEAS が疑われ，当科で実施した遺伝子診断で CEAS と確定診断された症例と，過去の研究の遺伝子診断で CEAS が否定された当科通院中のクローン病患者のうち尿検体を収集可能であった症例を対象とした．対象患者の尿検体を収集し，PGE-MUM 濃度を測定した．CEAS 群とクローン病群の 2 群間で PGE-MUM 濃度を比較検討した．

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学病院および研究協力施設の倫理委員会の承認を得たうえで行った．全て

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は，病理学的に肉芽腫等の特異的炎症所見を伴わない小腸潰瘍が多発する稀な疾患である．近年我々は全エクソーム解析によって本症がプロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の変異を原因とすることを明らかに

し，“chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene” (CEAS) という新たな呼称を提唱した¹⁾．同遺伝子変異は肥厚性皮膚骨膜症の原因としても知られており²⁾，

の試料についてはインフォームド・コンセントを行い、文書での同意を得た上で採取または使用した。また「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

20例のCEAS患者と98例のクローン病患者が対象となった。CEASでは女性が多く、罹病期間は有意に長かった。PGE-MUM濃度と相関する臨床因子について検討したところ、肺疾患の既往と腸管手術歴、罹病期間は有意にPGE-MUM濃度と相関し、CRP濃度は相関する傾向があった(表1)。

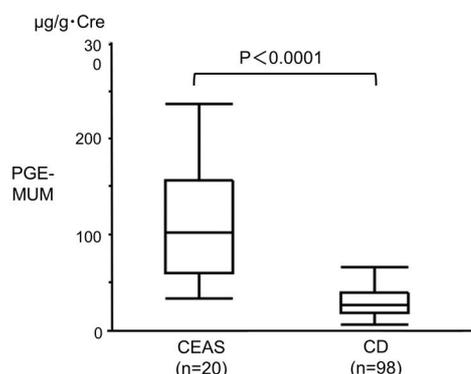
表1. 臨床背景

	CEAS (n = 20)	CD (n = 98)	P値†
年齢*	56 (41-63)	44 (38-54)	0.098
性別			
男性	5 (25)	66 (67)	0.0008
女性	15 (75)	32 (33)	
喫煙歴			
喫煙歴なし	16 (80)	68 (69)	0.42
現在喫煙	1 (5)	13 (13)	
過去喫煙	3 (15)	17 (18)	
肺疾患の既往	1 (5)	5 (5)	1
手術歴	13 (65)	59 (60)	0.80
CRP, mg/dL	0.30 (0.11-0.53)	0.13 (0.03-0.58)	0.26
罹患部位			
L1, ileal		34 (35)	
L2, colonic		14 (14)	
L3, ileocolonic		50 (51)	
罹病期間(年)	33 (19-42)	20 (13-29)	0.0055

*検体採取時の年齢。†Mann-Whitney U test あるいは Fisher's exact test
Data: number (%) or median (IQR)

CEAS患者のPGE-MUM濃度はクローン病患者と比較して有意に高値であり【中央値(四分位範囲): 102.7 (62.0-155.0) $\mu\text{g/g}\times\text{Cre}$ vs 27.9 (19.6-40.0) $\mu\text{g/g}\times\text{Cre}$, $p<0.0001$ 】(下図), その相関は上記の交絡因子で調整後も有意であった。

PGE-MUM濃度の比較(CEAS vs CD)



適切なカットオフ値は 48.9 $\mu\text{g/g}\times\text{Cre}$ と算

出され、感度は95%、特異度は79.6%であり、AUCは0.90であった。

今回検討したクローン病患者は過去の研究で主要な6つのSLC02A1遺伝子変異を認めないことは確認されているが、SLC02A1遺伝子変異のうち9.8%は見逃している可能性があるため、さらにPGE-MUMが著明高値($>100 \mu\text{g/g}\times\text{Cre}$)であった6例についてはSanger法でシーケンスを行い、CEASである可能性を除外した。

D. 考察

遺伝学的に確定診断されたCEAS 20例とクローン病 98例から尿検体を収集し、PGE-MUM濃度を検討した。PGE-MUM濃度はCEAS群で有意に高値であり、今回の検討では適切なカットオフ値は48.9 $\mu\text{g/g}\times\text{Cre}$ と算出され、感度は95%、特異度は79.6%であり、AUCは0.90であった。PGE-MUMはCEASとクローン病の鑑別において有用な検査であると考えられた。CEASの可能性のある小腸疾患患者の拾い上げにPGE-MUM測定は有用であるが、確定診断はSLC02A1遺伝子変異の検索が必須と考えられた。

E. 結論

PGE-MUMの測定は簡便で非侵襲的であり、CEASとクローン病の鑑別において有用であると考えられた。

参考文献

- Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet 11:e1005581, 2015
- Zhang Z, Xia W, He J, et al. Exome sequencing identifies SLC02A1 mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. Am J Hum Genet 90:125-

132,2012

F. 健康危険情報

なし

G. 1.論文発表

Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, Hirakawa Y, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, and Matsumoto T Measurement of prostaglandin metabolites is useful in diagnosis of small bowel ulcerations World J Gastroenterol 25(14) 1753-1763 2019

Yanai S, Yamaguchi S, Nakamura S, Kawasaki K, Toya Y, Yamada N, Eizuka M, Uesugi N, Umeno J, Esaki M, Okimoto E, Ishihara S, Sugai T, Matsumoto T. Distinction between Chronic Enteropathy Associated with the SLC02A1 Gene and Crohn's Disease. Gut Liver 13(1) 62-66 2019

Eda K, Mizuochi T, Takaki Y, Ushijima K, Umeno J, Yamashita Y. Successful azathioprine treatment in an adolescent with chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: A case report. Medicine 97(41) e12811 2018

Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of

chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol 53(8) 907-915 2018

Umeno J, Matsumoto T, Hirano A, Fuyuno Y, Esaki M. Genetic analysis is helpful for the diagnosis of small bowel ulceration. World J Gastroenterol 24(28) 3198-3200 2018

Yamaguchi S, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Eizuka M, Uesugi N, Sugai T, Umeno J, Esaki M, Matsumoto T. Immunohistochemical differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene and other inflammatory bowel diseases. Intest Res 16(3) 393-399 2018

江崎 幹宏, 鳥巢 剛弘, 梅野 淳嗣, 平野 敦士, 岡本 康治, 冬野 雄太, 前畠 裕司, 河野 真一, 膳所 圭三, 原田 英, 保利 喜史, 藤原 美奈子, 松本 主之 出血を主徴とする小腸非腫瘍性病変の診断と治療 胃と腸 53(6) 838-846 2018

梁井 俊一, 梅野 淳嗣, 江崎 幹宏, 松本 主之 非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene:CEAS) IBD Research 12(2) 93-97 2018

2.学会発表

Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, Hirakawa Y, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Watanabe K, Hosoe N, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, and Matsumoto T. Usefulness of Prostaglandin E-major urinary metabolite measurement for the

differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS) and Crohn's disease Asian Pacific Association of Gastroenterology Cebu, Philippine 2018年9月21日

Matsuno Y, Umeno J, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Watanabe K, Hosoe N, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T, and Esaki M
Usefulness of Prostaglandin E-major urinary metabolite measurement for the differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS) and Crohn's disease
Crohn's & Colitis Congress Las Vegas, USA 2018年1月19日

松野 雄一, 梅野 淳嗣, 鳥巢 剛弘, 平川 洋一郎, 冬野 雄太, 岡本 康治, 安川 重義, 平井 郁仁, 渡辺 憲治, 細江 直樹, 河内 修司, 藏原 晃一, 八尾 恒良, 北園 孝成, 松本 主之, 江崎 幹宏
CEAS と Crohn 病の鑑別における尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物濃度測定の有用性に関する検討
第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2018年11月22日

梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘, 江崎 幹宏, 梁井 俊一, 大宮 直木, 久松 理一, 渡辺 憲治, 細江 直樹, 緒方 晴彦, 平井 郁仁, 松井 敏幸, 八尾 恒良, 松本 主之, CEAS study group
非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候について - 全国調査報告 - 第 10 回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2018年11月22日

梁井 俊一, 中村 昌太郎, 川崎 啓祐, 永塚 真, 上杉 憲幸, 梅野 淳嗣, 菅井 有, 松本 主之
非特異性多発性小腸潰瘍症とクローン

病の上部消化管粘膜における SLC02A1 蛋白発現 日本小腸学会 東京 2018年10月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし