

バイオマーカーと創薬に関するプロジェクト
新たな潰瘍性大腸炎バイオマーカーの尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物
(PGE-MUM)の有用性評価と実用化にむけて

研究分担者 猿田雅之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎（UC）の治療を行う上で活動性を適切に評価することは重要であるが、大腸内視鏡検査は比較的侵襲的な検査である。近年、非侵襲性検査として便中カルプロテクチン（FC）、便潜血検査（FIT）の有用性が報告されているが、採便の必要があり簡便性に劣っている。そこで、炎症に関連する Prostaglandin E₂（PGE₂）に注目し、その尿中主要代謝物（PGE-MUM）が臨床活動（SCCAI）、内視鏡活動（Mayo score）、および組織学的活動（Matts）の全てにおいて、CRP よりも高い AUC を示し、内視鏡的寛解の判別において感度 81%、特異度 81%を報告した。今回、寛解期 UC の内視鏡検査結果と PGE-MUM の関連性、他のバイオマーカーFC や FIT と寛解予測の精度につき比較検討を行った。

共同研究者

猿田雅之、櫻井俊之、有廣誠二、宮崎亮佑、
丸山友希、秋田義博、宮下春菜
東京慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科

いて比較検討を行うことを目的に本研究を計画した。

B. 研究方法

1. 対象

・2017年8月～2019年3月にUCと診断され臨床的寛解（SCCAI <2）で大腸内視鏡検査を施行する予定の患者。

2. 方法

・大腸内視鏡検査日のFCとFITを測定し、検査前後いずれかの受診日に採尿しPGE-MUMを測定した。

3. 評価項目

1) 主要評価項目

内視鏡検査所見とPGE-MUMの比較および、PGE-MUMとFCとFITの内視鏡的寛解予測の精度について比較検討を行った。病理組織所見も同様の検討を行った。

4. 評価方法

1) 3人の医師が臨床情報を伏せたまま、独立して内視鏡所見を評価し、以下のスコアの測定を行った。

A. 研究目的

UCの治療を行う上で活動性を適切に評価することは重要であるが、日常臨床で行われる大腸内視鏡検査は比較的侵襲的な検査である。近年、非侵襲性検査として、FC、FITの有用性が報告されているが、採便の必要があり簡便性に劣っている。そこで我々は、炎症に関連する Prostaglandin E₂ の尿中主要代謝物（PGE-MUM）は、臨床活動（SCCAI）、内視鏡活動（Mayo score）、および組織学的活動（Matts）の全てにおいて、CRP よりも高い AUC を示し、より優れた検査であることが判明し、さらに内視鏡的寛解の判別において感度 81%、特異度 81%と2014年に報告した。今回、寛解期 UC の内視鏡検査結果と PGE-MUM との関連を調べること、さらに FC、FIT と寛解予測の精度につ

Mayo Endoscopic Score (MES) 0 point (完全粘膜治癒)、MES ≤ 1 point (粘膜治癒)、Modified MES (M-MES) 0 point (完全粘膜治癒)、M-MES ≤ 1 point (粘膜治癒)、Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) 0 point (完全粘膜治癒)、UCEIS ≤ 2 points (粘膜治癒)

で粘膜治癒の達成群と未達成群の PGE-MUM の比較を Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。

- 2) 粘膜治癒達成の判定について、PGE-MUM、FC、FIT の 3 種類の検査精度を ROC 曲線/AUC を用いて比較した。
- 3) 組織学的な粘膜治癒の達成群と未達成群の PGE-MUM の比較を Mann-Whitney U 検定を用いて解析した。

4. 選択基準

- 1) 2017 年 8 月～2019 年 3 月に、UC と診断され臨床的寛解 (SCCAI <2) で大腸内視鏡検査を施行する予定の患者。
- 2) 文書による説明を受けた上で、自由意志により参加意思を文書で得られた患者。
- 3) 登録時の年齢が 16 歳～80 歳

5. 除外基準

- 1) PGE-MUM 測定日と大腸内視鏡検査日とで活動性が変化した患者
- 2) NSAIDs 頻回使用者

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

C. 研究結果 (進捗状況: 1)、2) のみ解析済)

- 1) 対象者 118 名のうち、尿検体未提出 11 名、便検体不良 6 名、NSAIDs 使用者 10 名、活動性が明らかに変化した 3 名を除く 88 名 (平均年齢 48.6 歳、男性 52 名、全大腸炎型 54 名) を解析対象とした。
- 2) ~ について、達成群/未達成群の PGE-MUM 値 (中央値、単位 $\mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$) は
MES 0: 14.6/17.2, $p=0.106$

MES≤1: 14.9/20.5, $p=0.039$

M-MES 0: 14.5/17.4, $p=0.059$

M-MES≤1: 14.8/20.8, $p<0.001$

UCEIS 0: 14.5/17.4, $p=0.059$

UCEIS≤2: 14.7/22.2, $p=0.003$

3) ~ について、達成の判定における PGE-MUM/FC/FIT の AUC は、

MES 0: 0.597/0.664/0.681, NS

MES≤1: 0.692/0.74/0.824, NS

M-MES 0: 0.613/0.686/0.692, NS

M-MES≤1: 0.794/0.82/0.786, NS

UCEIS 0: 0.599/0.693/0.677, NS

UCEIS≤2: 0.778/0.824/0.825, NS

3) 病理組織との関連性は検討中。

D. 考察: 現在解析進行中。

E. 結論 (現段階):

UC の内視鏡的寛解達成の判定において PGE-MUM は FC、FIT に対して劣らない有用性がある。

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表:

Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, Kato T, Matsuoka M, Saruta M, Mitsunaga M, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Tajiri H. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* Jul;20(7):1208-16, 2014.

Arai Y, Matsuura T, Matsuura M, Fujiwara M, Okayasu I, Ito S, Arihiro S. Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite as a Biomarker for Inflammation in Ulcerative Colitis:

Prostaglandins Revisited. Digestion.
2016;93(1):32-9. Review.

2.学会発表：

Saruta M. PGE-MUM: Potential urinary
disease activity. Crohn's & Colitis
Foundation: IBD biomarker Summit.
Newark, USA. 2019.11.19

Sakurai T, Akita Y, Miyashita H,
Miyazaki R, Maruyama Y, Saito T,
Shimada M, Yamazaki T, Saruta M.
Comparison of prostaglandin E-major
urinary metabolite (PGE-MUM) with fecal
calprotectin and fecal immunochemical
tests for evaluating the endoscopic
scores of patients in the remission
phase of ulcerative colitis. ECCO2020.
Vienna, Austria. 2020.2.14

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

- 1 . 特許取得：該当なし
- 2 . 実用新案登録：該当なし
- 3 . その他：該当なし