

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

所属施設：東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 役職：主任教授

研究要旨：潰瘍性大腸炎(UC)診療において、疾患活動性を評価するバイオマーカーとしてプロスタグランジン E₂ (PGE₂)の尿中主要代謝物(PGE-MUM)は臨床的、内視鏡的、および組織学的活動性の全てにおいて、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% と非常に有用であることを以前報告した。今回、寛解期の UC に限り、内視鏡的粘膜治癒(EMH)、組織学的治癒(HMH)、両者を達成した完全粘膜治癒 (CMH) 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。128 例が解析対象となり、PGE-MUM 値は、EMH 達成群(14.5 vs.16.7, p=0.028)、HMH 達成群(14.2 vs.17.4, p=0.004)、CMH 達成群(14.3 vs.16.7, p=0.021)と、いずれも非達成群に比較して有意に低かった。FC 値も FIT 値も、同様に全ての項目において達成群が非達成群に比較して有意に低かった。ROC 下面積は、EMH 診断において PGE-MUM、FC、FIT の順に 0.619、0.629、0.654 (p=0.636)、HMH 診断において 0.665、0.735、0.726 (p=0.818)、CMH 診断において 0.630、0.668、0.681 (p=0.782)と有意差は認めなかった。また UC の病型にもよらず、炎症に反映することも確認された。PGE-MUM は、FC および FIT と同等の診断能を有することが確認された。

共同研究者

猿田雅之、櫻井俊之、秋田義博、宮崎亮佑、丸山友希、齋藤知子、嶋田真理子、山崎琢士、有廣誠二、加藤智弘（東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科）

松浦知和(同臨床検査医学講座)

池上雅博(同病理学講座)

寛解の判別において感度 81%、特異度 81%と報告した。今回、寛解期 UC に限って、内視鏡検査所見と PGE-MUM との関連を調べ、さらに FC、FIT と寛解予測の精度につ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

- ・前向き観察研究
- ・2017年8月～2021年1月に当院で大腸内視鏡検査予定の寛解期 UC を対象とした。
- ・内視鏡直前に便、内視鏡前後に尿を採取し、PGE-MUM、FC、FIT を測定した。
- ・内視鏡検査にて、MES、病理所見 Matts grade を評価し、内視鏡的粘膜治癒(EMH: MES 0)、組織学的治癒(HMH: Matts grade ≤2)、完全粘膜治癒(CMH: EMH かつ HMH)の達成群・非達成群の中央値を比較した。

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎(UC)診療において、活動性を適切に評価するうえで、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る。我々の 2014 年の既報では、プロスタグランジン E₂ の尿中主要代謝物(PGE-MUM)は、臨床的活動度、内視鏡活動度、組織学的活動度の全てで CRP よりも高い AUC を示し、内視鏡的

・EMH、HMH、CMH、それぞれの達成の診断における各マーカーのROC曲線下面積を測定し比較した。

・UC病型別の各マーカー値を比較した。
(倫理面への配慮)

・倫理委員会承認を得て本研究を行った

C. 研究結果

・NSAIDs使用やUC病勢変化した計15例を除く128例を解析対象とした。

・PGE-MUM値は、EMH達成群(14.5 vs.16.7, $p=0.028$)、HMH達成群(14.2 vs.17.4, $p=0.004$)、CMH達成群(14.3 vs.16.7, $p=0.021$)と全て有意に低かった。

・FC値は、EMH達成群(21.7 vs.70.7, $p=0.02$)、HMH達成群(17.9 vs.121, $p<0.001$)、CMH達成群(20.0 vs.68.3, $p=0.003$)と全て有意に低かった。

・FIT値は、EMH達成群(0 vs.2, $p=0.002$)、HMH達成群(0 vs.6, $p<0.001$)、CMH達成群(0 vs.3, $p<0.001$)と全て有意に低かった。

・各マーカーのROC下面積は、EMH診断においてPGE-MUM、FC、FITの順に0.619、0.629、0.654 ($p=0.636$)、HMH診断において0.665、0.735、0.726 ($p=0.818$)、CMH診断において0.630、0.668、0.681 ($p=0.782$)と有意差は認められなかった。

・全大腸炎型、左側結腸炎型、直腸炎型それぞれにおけるPGE-MUM中央値は15.7、15.0、15.1 ($p=0.911$)、FC中央値は54.3、29.9、8.7 ($p=0.002$)、FIT中央値は0、0、0 ($p=0.079$)であった。

D. 考察

・PGE-MUMは、寛解期においても内視鏡学的、組織学的治癒の診断が可能で、両者達成した完全粘膜治癒の診断も可能であった。

・PGE-MUMは、既存のFCやFITと同等の診断能力を有することが確認された。

・UCの病型にもよらず、炎症を鋭敏に反映することが確認された。

・血液や便よりも非侵襲的かつ簡便に採取でき、有用なバイオマーカーと考えられた。

E. 結論

PGE-MUMは、寛解期UCにおいて、既存の便バイオマーカーと同様に有用で、病型によらずMHを診断可能なマーカーである。

F. 健康危険情報・：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sakurai T, Saruta M, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite diagnoses mucosal healing in patients with ulcerative colitis in remission phase. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 Jan 22. doi: 10.1111/jgh.15782.

2. 学会発表

①櫻井俊之、宮下春菜、猿田雅之. 寛解期潰瘍性大腸炎患者の内視鏡的・組織学的粘膜治癒診断における尿中プロスタグランジンE主要代謝産物(PGE-MUM)の有用性. *JDDW 2021.* 神戸(ハイブリッド開催). 2021.11.6.

②櫻井俊之、宮下春菜、猿田雅之. 寛解期潰瘍性大腸炎患者の粘膜治癒達成の診断における尿中プロスタグランジンE主要代謝産物(PGE-MUM)の有用性. 第107回日本消化器病学会総会. 東京(ハイブリッド開催). 2021.4.16.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし