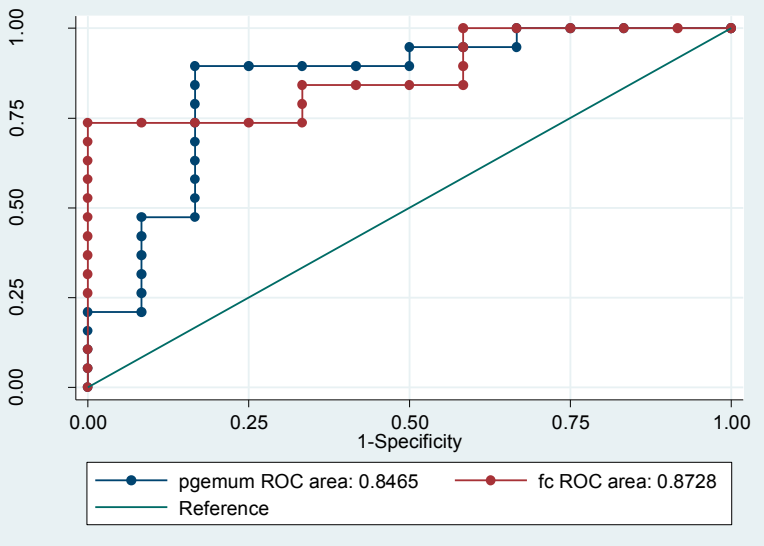
181　小児潰瘍性大腸炎診療における尿中PGE-MUMの有用性	萩原　真一郎

【目的】潰瘍性大腸炎（以下 UC）の最終治療目標は、内視鏡的に炎症所見が認められない状態、いわゆる「粘膜治癒」を達成することである。粘膜治癒を確認するには大腸内視鏡による大腸粘膜の観察が必要であるが、小児患者にとっては大腸内視鏡は負担である。内視鏡にとって替わるバイオマーカーとして、便中カルプロテクチン（便 Cal）が UC の粘膜病勢を反映することが明らかとなったが、便 Cal の測定には採便が必要である。思春期前後の患児は、採便に対して心理的に抵抗感をもつことがあり、タイミングよく排便ができないことも多いため臨床現場では便 Cal の検査をすることができないことがある。以前我々は、尿で測定可能な尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（以下 PGE-MUM）が小児潰瘍性大腸炎の大腸粘膜炎症を反映することを報告した。本研究の目的は、小児 UC における PGE-MUM が、便 Cal と比較して大腸粘膜の状態を鋭敏に反映しているかどうかを多施設共同研究によって明らかにすることである。

【方法】本研究参加施設（19 施設）で、UC と既に診断がついている 6 歳から 16 歳以下の患者のうち、日常診療において担当医が大腸内視鏡が必要と判断された患者のエントリーを行った。同意が得られた後、内視鏡検査の 4 週間前に尿検体（午前中に採取された尿）・便検体を採取した。尿検体より PGE-MUM（化学発光酵素免疫測定法）を、便検体から便 Cal（酵素免疫測定法）を測定し、小児 UC 患者の内視鏡活動性（Mayo）を、PGE-MUM と便 Cal が反映しているかどうか比較検討を行った。

【結果】8 施設から 34 例が登録された。患者背景は、平均年齢 12.7 歳、男児 10 例、女児 24 例、病型は全結腸型が 28 例、広範囲型が 2 例、左側結腸型が 3 例、直腸炎型が 1 例であった。臨床的寛解（PUCAI＜10）は、14 例、軽症（PUCAI≧10、＜35）は 6 例、中等症以上（PUCAI≧35）が 14 例であった。PGE-MUM 値と便 Cal 値は有意に正の相関を示した（ρ＝0.60、p＜0.001）。PUCAI＜10（臨床的寛解）と PUCAI≧10（軽症以上）で分けた時、PGE-MUM 値と便 Cal 値はそれぞれ、有意差をもって PUCAI≧10 の群で高かった。Mayo≦1（粘膜治癒群）と Mayo≧2（粘膜炎症群）で分けた時、PGE-MUM 値と便 Cal 値はそれぞれ、有意差をもって Mayo≧2 の群で高かった。粘膜炎症群における PGE-MUM と便 Cal の Area Under Curve（AUC）は、それぞれ 0.84、0.87 で、診断能に統計学的有意差は認めなかった（P＝0.76）。PGE-MUM のカットオフ値を 23.1 μg/g・Cr とすると、粘膜炎症群の診断能は、感度 90%、特異度 83%であった。

粘膜炎症群（vs.粘膜治癒群）の診断における PGE-MUM・便 Cal（fc）の ROC 曲線



181. 小児潰瘍性大腸炎診療における尿中 PGE-MUM の有用性

萩原　真一郎

大阪母子医療センター 消化器・内分泌科

Key words：粘膜活動性，尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物，便中カルプロテクチン，バイオマーカー

緒　言

潰瘍性大腸炎（以下 UC）は、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる大腸の炎症性疾患である。先進国と同じく、日本においても成人 UC 患者数は増加しており、小児でも増加傾向にある。治療目標は、臨床症状（血便、下痢、腹痛）を改善させ、症状がない状態（寛解：PUCAI 10 未満）を維持し、さらには内視鏡的あるいは組織学的に炎症所見が認められない状態，いわゆる「粘膜治癒」を達成することである［1，2］。粘膜治癒を確認するために定期的な大腸内視鏡による大腸粘膜の観察が必要である。また臨床的に無症状であっても大腸内視鏡を行うと、大腸粘膜に炎症所見を認めることがあるため、無症状であっても定期的な内視鏡検査が必要であるが、頻回な検査は患者にとって負担となるため、大腸内視鏡にとって替わるバイオマーカーが長年研究されてきた。

カルプロテクチンは好中球細胞質に豊富に含まれ、その便中カルプロテクチン（便 Cal）濃度は UC の病勢を反映することが明らかとなった。便 Cal は、小児 UC 患者においても UC の病勢と相関しており、定期的に便 Cal を測定することで症状が出現する前に大腸粘膜の炎症を把握し治療介入することが提唱されている［3］。平成 29 年より便 Cal が 3 ヶ月に一度、UC の病態把握目的として保険収載された。便 Cal の測定には採便が必要であるが、思春期前後の患児は、採便に対して心理的に抵抗感をもつことがあり、ちょうどタイミングよく排便ができないことも多いため臨床現場では便 Cal の検査をすることができないことがある。

プロスタグランジン E（PGE）はシクロオキシゲナーゼにより産生される炎症メディエーターであり、その濃度は生体の炎症を反映する。PGE の代謝速度は速く、血中濃度の測定は困難であるが、尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（PGE-MUM）である 7αヒドロキシ-5,11-ジケトテトラノルプロスタン-1,16-二酸は尿中に排泄され、安定しているため、非侵襲性の炎症マーカーとして各種癌での増加が報告されている。0.3 ml の尿で測定が可能であり、幼児期から検尿に慣れ親しんでいる小児患者にとっては、採便と比べて心理的負担が少ない。我々は世界に先駆けて、PGE-MUM が小児潰瘍性大腸炎の大腸粘膜炎症を反映することを報告した［4］。

課題として、2018 年 12 月時点で PGE-MUM は保険収載されていないため、自己負担である。また PGE-MUM と便 Cal との相関性や、便 Cal と比較して内視鏡的・組織学的所見をより鋭敏に反映しているのかは不明である。PGE-MUM が便 Cal と比較して、UC の病勢反映のバイオマーカーとして同等もしくは優れているならば、保険収載に向けて質の高いエビデンスを提供することで保険収載される可能性が高まる。また非侵襲的に測定可能な PGE-MUM を UC の病勢フォローとして使用できれば、不必要な内視鏡検査を減らすことが可能であり、小児患者にとって福音となる。

上記理由により小児 UC において、PGE-MUM が便 Cal と比較して、鋭敏に内視鏡所見と相関しているのかを明らかにするために本研究を計画した。

方　法

1.　対象患者

対象患者：6 歳以上 16 歳以下の下記疾患患者で、性別は問わず、前治療の有無も問わない。

1）潰瘍性大腸炎と診断され、臨床的に大腸内視鏡が必要と判断された小児患者。

2）初発の潰瘍性大腸炎が疑われ、臨床的に大腸内視鏡が必要と判断された小児患者。

2. 除外基準

1）主治医が本試験への参加が不適切と判断した者。
2）大腸全摘手術を施行された者、6ヵ月以内に腸管切除手術を施行された者。
3）採尿時に、大腸刺激性下剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、プロスタグランジン関連製剤を服用している者。
4）PGE2 の代謝異常のある者。
5）腎機能障害、糖尿病を合併している患者（腎機能障害、糖尿病が基礎疾患にあると PGE-MUM が上昇するため）。

3. 研究デザイン

多施設共同研究観察研究

4. 評価項目

PGE-MUM と便 Cal の内視鏡所見に対する相関性の比較

5. 研究アウトライン

本研究参加施設で、潰瘍性大腸炎（以下 UC）と既に診断がついている 6 歳から 16 歳以下の患者のうち、日常診療において担当医が大腸内視鏡が必要と判断された患者のリクルートを行う。同意が得られた後、内視鏡検査前に尿検体（午前中に採取された尿）・便検体を採取する。尿検体は匿名化した上で冷凍保存する。その後、各施設にて PGE-MUM を測定もしくは各施設から富士レビオ社（臨床検査薬会社）に検体を送付し、PGE-MUM 測定を実施する。便検体は受託臨床検査会社である株式会社エスアールエル（SRL）が各施設から回収し、便 Cal 測定を実施する。本研究費で測定された便 Cal の検査結果は大阪母子医療センターに送付する。また得られた検査結果は各施設にフィードバックする。自施設の日常診療内で便 Cal を測定する場合は、匿名化したうえでその結果を、大阪母子医療センターへ送付する。研究期間内に得られた、PGE-MUM と便 Cal を用いて、小児 UC 患者の内視鏡活動性の相関性を比較検討する。

尿検体：原則大腸内視鏡実施前の 4 週間以内に、午前中に採尿したものを測定する。PGE-MUM は下剤の影響を受けるため、下剤内服前に採尿したものを測定する。尿検体は、遠沈（1,000 G、10 min）し、その上清 2 mL を tube に入れて、－20℃で保存とする。保存検体は各施設から富士レビオ社に送付し、化学発光酵素免疫測定法もしくは放射免疫測定法（RIA 法）による PGE-MUM 測定を実施する。RIA 法による PGE-MUM 測定および尿濃度補正に用いる尿中クレアチニン測定については、富士レビオ社から SRL に外部委託される。測定後、尿検体は大阪母子医療センターに送付され、2 次利用の承諾を得た検体は保存し、承諾を得られなかった検体は破棄される。

便検体：原則大腸内視鏡実施前の 4 週間以内に、採尿と同じ日（もしくは 2 週間以内）に採便し、便 Cal 測定用の専用容器で保存とする。検体は SRL が各施設から回収し、酵素免疫測定法（サーモフィッシャーダイアグノスティックス株式会社）で測定する。便検体は測定後速やかに破棄される。

6. 統計学的解析方法

1）収集した情報はコード化を実施し疫学研究に付する。
2）研究対象の背景因子の要約を行う。
3）カテゴリカル変数は実数で要約統計量を示し、連続変数は平均±標準偏差もしくは、中央値（範囲）で示す。
4）PGE-MUM と便 Cal の相関係数。
5）ROC 曲線を用いた PGE-MUM と便 Cal の粘膜活動性（Mayo≧2）の診断能比較。

結　果

1.　患者背景

8 施設から 34 例が登録された。患者背景は、平均年齢 12.7 歳、男児 10 例、女児 24 例、病型は全結腸型が 28 例、広範囲型が 2 例、左側結腸型が 3 例、直腸炎型が 1 例であった（表 1）。臨床的寛解（PUCAI＜10）は、14 例、軽症（PUCAI≧10、＜35）は 6 例、中等症以上（PUCAI≧35）が 14 例であった。

表 1. 患者背景

	潰瘍性大腸炎
合計（n）	34
年齢，mean±SD	12.7 ± 2.5
罹患範囲	
直腸	1
左側	3
広範囲	2
全結腸	28
PUCAI	25.1 ± 25.6
Mayo	1.75 ± 0.8
PGE-MUM（μg/g・Cr）	39.9 ± 38.8
便中カルプロテクチン（mg/kg）	4088 ± 8092
CRP（mg/dl）	1.19 ± 3.6
ESR1時間値（mm）	22.4 ± 18.8

PUCAI：pediatric ulcerative colitis index、

PGE-MUM：尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物。

2.　PGE-MUM と便 Cal の相関関係

PGE-MUM 値と便 Cal 値は有意に正の相関を示した（ρ=0.60、P＜0.001）。

3.　潰瘍性大腸炎の臨床症状（PUCAI）の重症度・粘膜所見（Mayo）の重症度と PGE-MUM、便 Cal の相関

PUCAI＜10（臨床的寛解）と PUCAI≧10（軽症以上）で分けた時、PGE-MUM 値と便 Cal 値はそれぞれ、統計学的に有意差をもって PUCAI≧10 の群で高かった（P=0.0001、P=0.0087）（図 1）。Mayo≦1（粘膜治癒群）と Mayo≧2（粘膜炎症群）で分けた時、PGE-MUM 値と便 Cal 値はそれぞれ、統計学的に有意差をもって PUCAI≧10 の群で高かった（P=0.0014、P=0.0004）（図 2）。

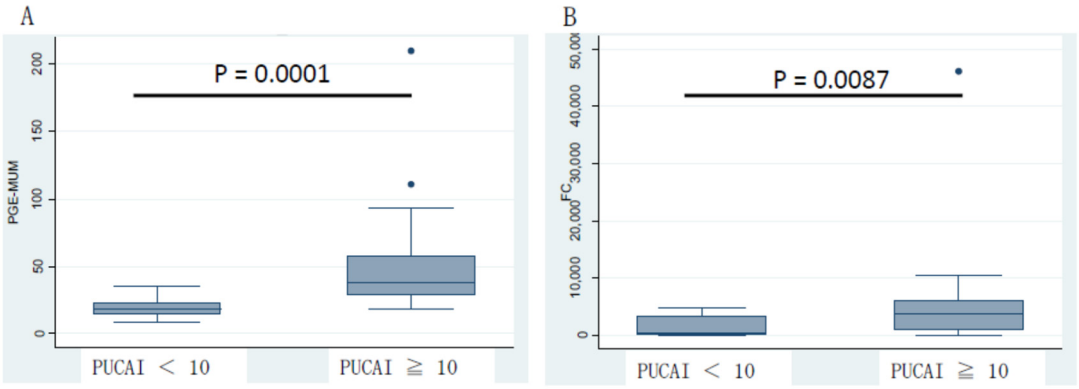


図 1. 潰瘍性大腸炎の臨床症状（PUCAI）の重症度と PGE-MUM、便 Cal の相関を示した箱ひげ図

A）　PUCAI＜10（臨床的寛解）と PUCAI≧10（軽症以上）における PGE-MUM 値。
Mann-Whitney's *U*test を用いて評価し、統計学的有意差を認めた（P=0.0001）。

B）　PUCAI＜10（臨床的寛解）と PUCAI≧10（軽症以上）における便 Cal 値。
Mann-Whitney's *U*test を用いて評価し、統計学的有意差を認めた（P=0.0087）。

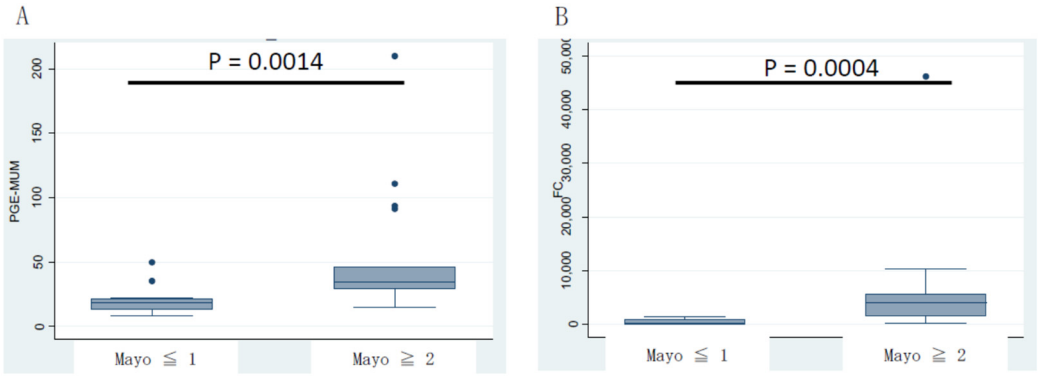


図 2. 潰瘍性大腸炎の粘膜所見（Mayo）の重症度と PGE-MUM、便 Cal の相関を示した箱ひげ図

A） Mayo≦1（粘膜治癒群）と PUCAI≧2（粘膜炎症群）における PGE-MUM 値。
Mann-Whitney's *U* test を用いて評価し、統計学的有意差を認めた（P=0.0014）。

B） P Mayo≦1（粘膜治癒群）と PUCAI≧2（粘膜炎症群）における便 Cal 値。
Mann-Whitney's *U* test を用いて評価し、統計学的有意差を認めた（P=0.0004）。

4. 粘膜炎症群（vs. 粘膜治癒群）の診断における PGE-MUM・便 Cal の ROC 曲線

粘膜炎症群の診断における PGE-MUM と便 Cal の Area Under Curve（AUC）は、それぞれ 0.84、0.87 で、診断能に統計学的有意差は認めなかった（P=0.76）（図 3）。PGE-MUM のカットオフ値を 23.1 μg/g・Cr とすると、粘膜炎症群の診断能は、感度 90%、特異度 83%であった。便 Cal のカットオフ値を 1,370 mg/kg とすると、粘膜炎症群の診断能は、感度 75%、特異度 92%であった。

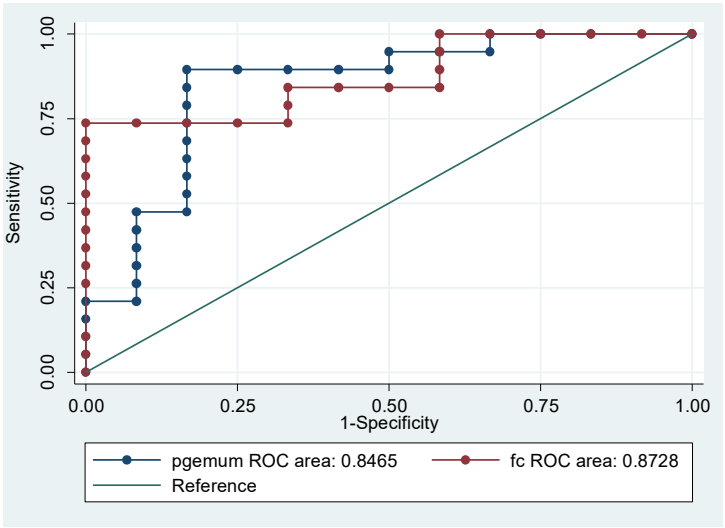


図 3. 粘膜炎症群（vs. 粘膜治癒群）の診断における PGE-MUM・便 Cal の ROC 曲線
粘膜炎症群における PGE-MUM と便 Cal の Area Under Curve（AUC）は、それぞれ 0.84、0.87 で、診断能は同等であった。各群間の AUC の比較は DeLong 検定で行ない、PGE-MUM と便 Cal で AUC に有意差は認めなかった（P=0.76）。

考　察

本研究の目的は、小児潰瘍性大腸炎（UC：ulcerative colitis）において、尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物（PGE-MUM）が便中カルプロテクチン（便 Cal）と比較して、鋭敏に内視鏡所見と相関しているのかを明らかにすることである。

本研究により、1. PGE-MUM が、便 Cal と正の相関をしている。2. 臨床症状と内視鏡所見の悪化により PGE-MUM は上昇する。3. 内視鏡活動性の診断能として、PGE-MUM は便 Cal と比較して非劣勢である。ことを明らかにした。

潰瘍性大腸炎は大腸に慢性的な炎症が起きることで、腹痛や下痢、血便を引き起こす。治療目標は臨床的寛解を達成したあと、内視鏡的に炎症所見が認められない状態、いわゆる「粘膜治癒」を目指すことが提言されている［1，2］。粘膜治癒を達成することで再発が抑えられることが知られており、小児においても臨床的寛解に加え、粘膜治癒を目指して治療を行っている［5］。しかし、粘膜に炎症が起きているかどうかを評価するためには、大腸内視鏡が必須である。以前、我々は小児内視鏡検査を受けた小児患者とその保護者にアンケートを行い、内視鏡検査が小児患者にとって、負担になっていることを明らかにした［6］。内視鏡の代替となるバイオマーカーとして開発された便 Cal が保険収載され、臨床現場で使用されている。便 Cal 測定のためには、便の採取が必要であり、血液検査や尿検査と比べ、簡便ではない。一方尿検査は、痛みもなく採取が可能であり、学校検診等で慣れ親しんだ検査方法であるため小児においても受け入れやすい検査である。以前、我々は世界に先駆けて、PGE-MUM が小児潰瘍性大腸炎の大腸粘膜炎症を反映することを報告した［4］。その研究は、単施設での研究であり、便 Cal との比較検討を行っていなかったため、今回、多施設共同研究で、小児 UC において、PGE-MUM が便 Cal と比較して内視鏡所見と相関しているかどうかを調べることとした。PGE-MUM は便 Cal と正の相関をしており、PGE-MUM は小児 UC の病勢、特に大腸粘膜の炎症を反映していることが明らとなった。PGE-MUM は先行研究と同様に臨床症状と内視鏡所見の悪化により有意差をもって上昇していた。また内視鏡活動性の診断能として、PGE-MUM は便 Cal と比較して非劣勢であり、粘膜治癒の予測として便 Cal と遜色がないことが明らかとなった。本研究で PGE-MUM は、小児 UC の「粘膜治癒」を判別するバイオマーカーとして有用であることが示され、今後日常診療での活用が期待される。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、大阪母子医療センター消化器・内分泌科の惠谷ゆり先生、本間仁先生、桐生大学の岡安勲先生、玉川病院病理診断科の藤原睦憲先生、東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科の猿田雅之先生、信州大学小児科の中山佳子先生、東京慈恵会医科大学小児科の平野大志先生、埼玉県立小児医療センター消化器・肝臓科の岩間達先生、東京都立小児総合医療センター消化器科の村越孝次先生、近畿大学医学部奈良病院小児科の近藤宏樹先生、大阪急性期・総合医療センター小児科の高野智子先生、久留米大学小児科の水落建輝先生、群馬大学小児科の石毛崇先生、あいち小児保健医療総合センター感染免疫科の岩田直美先生、筑波大学附属病院小児科の田川学先生、国立成育医療研究センター消化器科の清水泰岳先生、宮城県立こども病院消化器科の角田文彦先生、慶應義塾大学小児外科の藤村匠先生、消化器内科の長沼誠先生、横浜市立大学附属市民総合医療センター炎症性腸疾患（IBD）センターの国崎玲子先生、富士市立中央病院の秋山直枝先生、大阪大学小児科の木村武司先生、東京慈恵会医科大学柏病院小児科の高畠典子先生、佐賀大学小児科の垣内俊彦先生、富士レビオ株式会社の森山和重先生である。

文　献

1）　Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian populationbased cohort. Gastroenterology. 2007 Aug;133(2):412-22. Epub 2007 Jun 2. PMID: 17681162 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.051

2) Ardizzone S, Cassinotti A, Duca P, et al. Mucosal healing predicts late outcomes after the first course of corticosteroids for newly diagnosed ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011 Jun;9(6):483-489.e3. Epub 2010 Dec 31. PMID: 21195796 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.12.028
3) Heida A, Park KT, van Rheenen PF, et al. Clinical Utility of Fecal Calprotectin Monitoring in Asymptomatic Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Practical Guide. Inflamm Bowel Dis. 2017 Jun;23(6):894-902. PMID: 28511198 DOI: 10.1097/MIB.0000000000001082
4) Hagiwara SI, Okayasu I, Fujiwara M, et al. Prostaglandin E-major Urinary Metabolite as a Biomarker for Pediatric Ulcerative Colitis Activity. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2017 Jun;64(6):955-961. PMID: 27906804 DOI: 10.1097/MPG.0000000000001477
5) Ruemmele FM, Hyams JS, Otley A, et al. Outcome measures for clinical trials in paediatric IBD: an evidence-based, expert-driven practical statement paper of the paediatric ECCO committee. Gut. 2015 Mar;64(3):438-46. Epub 2014 May 12. PMID: 24821616 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307008
6) Hagiwara S, Nakayama Y, Tagawa M, et al. Pediatric Patient and Parental Anxiety and Impressions Related to Initial Gastrointestinal Endoscopy: A Japanese Multicenter Questionnaire Study. Scientifica (Cairo). 2015;2015:797564. Epub 2015 Aug 31. PMID: 26417474 DOI: 10.1155/2015/797564