

授与番号	甲第 1787 号
------	-----------

論文内容の要旨

Practical fecal calprotectin cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis

(日本人潰瘍性大腸炎患者における臨床的便中カルプロテクチンカットオフ値)

(漆久保順, 梁井俊一, 中村昌太郎, 川崎啓祐, 赤坂理三郎, 佐藤邦彦, 鳥谷洋右, 朝倉謙輔, 郷内貴弘, 菅井有, 松本主之)

(World Journal of Gastroenterology 24 巻, 38 号 2018 年 10 月掲載)

I. 研究目的

近年, 炎症性腸疾患の疾患活動性と関連するバイオマーカーとして便中カルプロテクチン (Fecal calprotectin : FC) が注目されている. 欧米では, FC 値が潰瘍性大腸炎の内視鏡・組織学的活動性と相関すること, 粘膜治癒・再発予測の指標となることが報告されている. しかしながら, その至適カットオフ値はいまだ統一されていない. また, 本邦においては FC に関する研究報告は少ない. 本研究では, 潰瘍性大腸炎患者の FC 値と臨床症状, 検査データおよび内視鏡的活動度, 病理組織学的所見との関連性を解析し, 粘膜治癒・再燃を予測できる至適カットオフ値を明らかにすることを目的とした.

II. 研究対象ならび方法

2015 年 12 月～2017 年 7 月に本施設で診療した潰瘍性大腸炎患者のうち, FC を測定した 131 例を対象とした. 対象患者の臨床・検査データを抽出し, FC 値と臨床的活動度, 炎症反応, 内視鏡的活動度, 病理組織学的所見との関連を遡及的に解析した. FC は fluorescence enzyme immunoassay (FEI, Phadia EliA™ Calprotectin2) 法で測定した. 臨床的活動度の指標には partial Mayo score (PMS) を用い, 臨床的寛解を PMS=0 とした.

FC 値と内視鏡スコア, 病理スコアとの関連を明らかにするため, FC 測定の前各 8 週以内に下部消化管内視鏡検査を施行し, かつ PMS の変動がなかった 50 例 (内視鏡施行群) を解析した. 内視鏡スコアには, Mayo endoscopic subscore (MES), Rachmilewitz endoscopic index (REI), ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) を用い, 内視鏡的寛解を MES=0, REI=0, UCEIS=0 とした. 病理スコアには Riley score, Matts grade を用い, 組織学的寛解を Riley score=0, Matts grade=1 とした. 病理スコアは内視鏡的最重症部位での生検で検討し, 生検未施行例は除外した.

臨床的寛解，内視鏡的寛解，組織学的寛解を予測する FC のカットオフ値を算出するため ROC 解析を行った。再燃を予測する FC のカットオフ値を算出するため ROC 解析を行った。FC 測定時に PMS が 0 点であり，かつ直近 3 ヶ月間にステロイドを使用していない症例で 6 ヶ月以内に再燃した症例を対象とした。その際，PMS の排便回数，血便のいずれかで 2 点以上増加した場合を再燃とし，内服自己中断，途中で治療変更した症例は除外した。

III. 研究結果

対象症例 131 例の臨床的特徴をまとめると，年齢の中央値は 41 歳 (Interquartile range : IQR 28-52) で男性が 67 例であった。罹患期間の中央値は 3.6 年 (IQR 2.0-10.1) であった。病型は全大腸炎型が 76 例 (58.0%)，左側大腸炎型が 24 例 (18.3%)，直腸炎型が 29 例 (22.2%)，区域性大腸炎型が 2 例 (1.5%) であった。FC 測定時の使用薬剤については，経口 5ASA 製剤が 112 例 (85.5%)，免疫調整薬が 47 例 (35.9%)，抗 TNF- α 製剤が 21 例 (16.0%)，ステロイドが 17 例 (13.0%) であった。

FC 値と臨床的活動度には正の相関がみられた (Spearman' s rank correlation coefficient $r=0.548$, $P<0.001$)。CRP ($r=0.467$, $P<0.001$)，赤沈 ($r=0.355$, $P=0.0003$) は FC 値と正の相関がみられたが，WBC ($r=0.157$, $P=0.104$) では相関はみられなかった。内視鏡スコアにおいて，MES ($r=0.574$, $P<0.001$)，REI ($r=0.628$, $P<0.001$)，UCEIS ($r=0.613$, $P<0.001$) いずれでも FC 値と正の相関がみられた。病理スコアに関しては，生検未施行例 4 例を除外し，46 例で検討した。Matts grade ($r=0.586$, $P<0.001$)，Riley score ($r=0.400$, $P=0.006$) いずれでも FC 値と正の相関がみられた。

臨床的寛解を予測する FC のカットオフ値は， $289 \mu\text{g/g}$ (感度 72%，特異度 84%) であった。内視鏡的寛解を予測する FC のカットオフ値は，MES, REI, UCEIS のそれぞれで $490 \mu\text{g/g}$ (感度 100%，特異度 62%)， $288 \mu\text{g/g}$ (感度 100%，特異度 70%)， $288 \mu\text{g/g}$ (感度 88%，特異度 71%) であった。組織学的寛解を予測する FC のカットオフ値は，Riley score, Matts grade のそれぞれで $125 \mu\text{g/g}$ (感度 80%，特異度 86%)， $123 \mu\text{g/g}$ (感度 88%，特異度 87%) であった。再燃の検討の対象となったのは 88 例で，その内 19 例で再燃をきたした。再燃を予測する FC のカットオフ値は $175 \mu\text{g/g}$ (感度 68%，特異度 61%) であった。

IV. 結 語

欧米では FC の有用性は概ね確立されているが，粘膜治癒や再燃を予測しうる至適カットオフ値は研究者間で一致していない。また，多数ある報告では FC は Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法で測定されているものが主流であるが，本研究では，FEI 法で FC が測定され，対象が日本人患者で限定されている。従来の ELISA 法での報告データと FEI 法での結果を検証することで両者の測定法での差異や再現性などが確かめられ，本研究の結果が日本人の潰瘍性大腸炎患者における実臨床での FC の内視鏡的・組織学的活動度，寛解を予測する上での一助になると考えられる。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 村木 靖 (微生物学講座：感染症学・免疫学分野)

副査 教授 菅井 有 (病理学講座：分子診断病理学分野)

副査 教授 前門戸 任 (内科学講座：呼吸器・アレルギー・膠原病内科分野)

炎症性腸疾患の活動性と関連するバイオマーカーとして便中カルプロテクチン (Fecal calprotectin, FC) があるが、本邦における研究は少なく、また治癒や再発のための至適カットオフ値は統一されていない。本研究では、潰瘍性大腸炎患者の FC 値と臨床症状、検査値、内視鏡的活動度、病理組織学的所見との関連を解析し、さらにカットオフ値を求めた。2015年12月～2017年7月に診療した131例のFCをfluorescence enzyme immunoassay (FEI)法で測定し、臨床的活動度、炎症反応、内視鏡的活動度、病理組織学的所見と比較した。その結果、臨床的活動度、CRP、赤沈、内視鏡スコア (MES, REI, UCEIS)、病理スコア (Matts grade, Riley score) はFC値と正の相関を示すことが明らかとなった。また、臨床的寛解、内視鏡的寛解、組織学的寛解を予測するFCのカットオフ値は、123～490 $\mu\text{g/g}$ と求められた。再燃を予測するFCのカットオフ値は175 $\mu\text{g/g}$ であった。

本論文は、潰瘍性大腸炎患者のFC値に関する有益な知見を示した研究といえる。学位に値する論文である。

試験・試問の結果の要旨

FCの生理学的機能、FEI法の感度と意義、本研究の有用性と限界などについて試問を行い、適切な解答を得た。学位に値する学識を有していると考えられる。また、学位論文の作成にあたって、剽窃・盗作等の研究不正は無いことを確認した。

参考論文

- 1) Clinicopathological features and magnifying chromoendoscopic findings of non-ampullary duodenal epithelial tumors (鳥谷洋右 他12名と共著)
Digestion, 97巻 (2018) : p219-227.
- 2) Diffuse cystic malformation with early gastric cancer (鳥谷洋右 他5名と共著)
Journal of Gastrointestinal Surgery, 22巻 (2018) : p1130-1131.