

氏 名	辰巳 賀泰
(ふ り が な)	(た つ み よ し ひ ろ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 76 号
学 位 審 査 年 月 日	令和 6 年 1 月 24 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Biomarkers for Monitoring of Changes in Disease Activity in Ulcerative Colitis (潰瘍性大腸炎の疾患活動性の変化をモニタリング するバイオマーカー)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 小倉 健 教授 武内 徹 教授 芦田 明

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》 潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis: UC)は主として大腸粘膜に炎症を起こす原因不明の慢性炎症性腸疾患である。近年、UC に対する様々な新規バイオマーカーが登場し、大腸内視鏡検査を施行しなくても、粘膜病変の疾患活動性を客観的に評価することができるようになってきた。特に注目されているのが leucine-rich alpha-2 glycoprotein (LRG)と fecal calprotectin (FC)である。LRG は、ロイシンリッチモチーフの繰り返し配列を持つ血漿糖タンパク質であり、TNF- α 、インターロイキン (IL)-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカインの刺激により肝臓などで産生される。FC は便を用いて炎症時に腸管へ集積する好中球に局在する calprotectin を測定し、内視鏡的活動性を高い感度で推測することができる。その他、IL-6、prealbumin (pre-Alb)、high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)なども、UC の疾患活動性を反映することが報告されている。しかしながら、これらのバイオ

マーカーが疾患活動性の変化をいかに正確にモニタリングできるかという前向き臨床試験はこれまで行われていない。

また、LRG は炎症性サイトカイン TNF α などにより誘導されるため、抗 TNF α 抗体製剤投与中の UC 患者においては、LRG 値は上昇しにくくなる可能性がある。しかし、これまで抗 TNF α 抗体製剤投与中の LRG の反応性に関して検討した報告はない。

《目 的》 主要評価項目:UC の疾患活動性の変化と、6 種類のバイオマーカー(LRG、IL-6、pre-Alb、hs-CRP、CRP、FC)の変化との相関性を明らかにする。副次的評価項目:①UC の臨床的寛解に対する各バイオマーカーの診断精度を明らかにする。②抗 TNF α 抗体製剤投与中の UC において、血清 LRG が疾患活動性を正確に反映しているか検討する。

《方 法》 2020 年 5 月から 2021 年 4 月までに錦秀会インヒュージョンクリニックに通院中の UC 患者 48 例を対象とした。全ての患者より血液と糞便を同じ時期に採取した。初回の検査より 8 週間以上の間隔をあけて、2 回目の血液と糞便を採取し、同時に臨床的疾患活動性を評価した。同一の患者から計 2 回の血清と糞便 (96 検体ずつ) を用いて、LRG、IL-6、pre-Alb、hs-CRP、CRP、FC を測定した。LRG は latex turbidimetric 法、IL-6 は chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA)法、pre-Alb は turbidimetric immunoassay (TIA)法、CRP は latex agglutination turbidimetric immunoassay 法、hs-CRP は nephelometry 法、FC は fluorescence enzyme immunoassay (FEIA)法を用いて測定した。

(定義) 臨床的疾患活動性の評価には partial Mayo (pMayo) score を用いた。臨床的寛解は pMayo が 2 以下、かつ各サブスコアが 1 以下と定義した。

《結 果》 患者は 48 例 (男性 24 例、女性 24 例)、年齢(中央値)は 43.5 歳、罹患範囲は全大腸炎型 30 例、左側結腸炎型 18 例であった。pMayo(中央値)は 1 回目 1 (0-3)、2 回目

1 (0-2.3)であり、臨床的に寛解していた患者は 1 回目に 35 名(72.9%)、2 回目に 36 名(75%)であった。各バイオマーカーを測定した 2 時点の間隔は、中央値 60.5 日であった。

【臨床的寛解・非寛解における各種バイオマーカーの比較】

全 96 検体を用いて、潰瘍性大腸炎の臨床的寛解群および非寛解群における各バイオマーカーの値を検討した。FC(中央値)は非寛解群 522mg/dL であり、寛解群 65.8 mg/dL と比較して有意に高値であった($P<0.0001$)。同様に、非寛解群の LRG(中央値)は $14.2 \mu\text{g/dL}$ であり、寛解群 $11.1 \mu\text{g/dL}$ より有意に高値であった($P=0.004$)。IL-6(中央値)は非寛解群 1.29pg/dL であり、寛解群 0.79pg/dL より有意に高値であった($P=0.0001$)。pre-Alb(中央値)は非寛解群 21.9mg/dL であり、寛解群 25mg/dL と比較して有意に低値であった($P=0.016$)。一方、hs-CRP、CRP では両群に有意差を認めなかった($P=0.650, 0.997$)。

【臨床的寛解に対する各バイオマーカーの診断精度】 UC の臨床的寛解に対する、各バイオマーカーの診断精度を検討した。Receiver operating characteristic curve (ROC 曲線)にて各バイオマーカーの最適な cut off 値および感度、特異度を算出し、さらに area under the curve (AUC)を比較検討した。AUC が最も高いのは FC、次に IL-6 であり、これら 2 つは CRP の AUC と比較して有意に高値であった (AUC:0.81, 0.76 vs 0.50; $P=0.001, 0.005$)。一方、LRG は AUC=0.70 と CRP の AUC よりも高かったが、有意な差は認めなかった($P=0.105$)。pre-Alb、hs-CRP の AUC も CRP と比較して有意な差はなかった (AUC:0.66, 0.63 vs 0.50; $P=0.141, 0.333$)。

【臨床的活動性と各バイオマーカーとの相関性】 全 96 検体を用いて、UC の臨床的疾患活動性と各バイオマーカーとの相関関係を検討した。LRG と IL-6 において pMayo と比較的強い相関を認めた($r=0.442, 0.405$)。hs-CRP、FC、CRP、pre-Alb も相関関係を示したが、これらの相関は比較的弱かった($r=0.361, 0.354, 0.310, -0.231$)。

【2 時点における pMayo 変化量と、各バイオマーカーの変化量との相関性】 同一症例における 2 時点での臨床的活動性の変化と、各バイオマーカーの変化との相関性を検討した。

2 時点における pMayo の変化量 (Δ pMayo) と最も強く相関していたのは Δ LRG であり、相関係数 $r=0.686$ ($P<0.0001$) であった。次いで、 Δ IL-6 にも Δ pMayo と強い相関を認めた ($r=0.635$, $P<0.0001$)。 Δ FC、 Δ pre-Alb、 Δ hs-CRP、 Δ CRP にも Δ pMayo との相関を認めたが、強くはなかった (それぞれ $r=0.487$, -0.368 , 0.483 , 0.407 , $P<0.01$)。 Δ CRP の相関係数と、他のバイオマーカーの相関係数を比較したところ、 Δ LRG と Δ IL-6 の相関係数は Δ CRP の相関係数よりも有意に高かった ($p=0.0052$, 0.0292)。

【抗 TNF α 抗体製剤投与中の LRG 反応性】

抗 TNF 抗体製剤を投与されている UC 患者では、LRG の反応性が鈍くなるかどうか検討するために、同じ臨床的疾患活動性の患者において、抗 TNF 抗体製剤を投与の有無により LRG の数値に差があるかどうか比較した。pMayo: 0, 1-2, >3 のいずれの疾患活動性群においても、抗 TNF 抗体製剤の投与と LRG に関連性は認めなかった。

《考 察》 本研究では UC の疾患活動性の変化と、6 種類のバイオマーカーの変化との相関性を検討したところ、LRG と IL-6 が特に強く疾患活動性の変化と関連していた。これは、UC において治療の効果判定や、再燃のモニタリングに LRG、IL-6 が有用であることを示唆している。一方で、臨床的寛解と非寛解を最も正確に判定できるのは FC であった。FC は粘膜の微小な炎症に対する感度が高いため、臨床的寛解に対してより高い精度で判定できたと考えられる。しかしながら FC は数値にバラつきが出やすいことが報告されており、2 時点における疾患活動性の変化との相関性は LRG、IL-6 と比較して高くなかった。以上の結果より、実臨床においては、何を判断したいのかによって用いるバイオマーカーを選択すべきであることが示唆された。また、抗 TNF 抗体製剤投与中の患者に対しても、LRG は疾患活動性を反映していることが示唆された。

《結論》 UC 患者における疾患活動性の変化と 6 種類のバイオマーカー(LRG、IL-6、pre-Alb、hs-CRP、CRP、FC)との相関関係を明らかとした。また抗 TNF 抗体製剤投与中の UC 患者においても、LRG は疾患活動性を反映していた。

論文審査結果の要旨

近年、日本では LRG や FC といった新規バイオマーカーが保険収載され、現在広く使用されている。UC の診療におけるバイオマーカーを測定は、「治療の効果判定」、「寛解後の再燃のモニター」、「粘膜病変の疾患活動性の推測」といった様々な意義がある。実臨床においてバイオマーカーを「治療の効果判定」や「寛解後の再燃のモニター」に用いる際には、治療前や寛解期に患者個々のベースラインの数値を測定し、以後の数値の変動を検討することが重要となる。しかしながら、LRG や FC をはじめとする様々なバイオマーカーが、疾患活動性の変化をどれだけ正確に反映しているかという前向き研究は、これまで行われていなかった。今回、申請者は 6 種類のバイオマーカーにおいて、疾患活動性の変化 ($\Delta p Mayo$) との相関性を検討した。

結果として、特に LRG と IL-6 が $\Delta p Mayo$ と強く相関しており、疾患活動性をモニタリングする客観的指標として有用であることが示唆された。一方、臨床的寛解と非寛解を最も正確に判断できるのは FC であった。さらに、抗 TNF 抗体製剤を投与中の UC 患者においても、LRG が疾患活動性を正確に表していることを明らかとした。これらの研究結果により、UC の診療においてバイオマーカーを測定することの意義がより明確となった。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Medicine 2023,12(22):7165.