



Prostaglandin E-major urinary metabolite predicts relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石田, 夏樹 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004108

博士（医学） 石田 夏樹

論文題目

Prostaglandin E-major urinary metabolite predicts relapse in patients with ulcerative colitis in clinical remission

（尿中プロスタグランジン E 主要代謝産物は臨床的寛解にある潰瘍性大腸炎患者の再燃を予測する）

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

潰瘍性大腸炎（UC）において内視鏡的活動性を反映する便中カルプロテクシン（FC）や免疫学的便潜血検査（FIT）をはじめとしたバイオマーカーが登場し臨床において用いられている。さらにこれらのバイオマーカーは臨床的寛解にある UC 患者の再燃を予測しうることも報告された。大腸の炎症により生じた prostaglandin E2 (PGE2) が、尿中に放出された安定した代謝産物である prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) も UC において内視鏡的活動性および組織学的所見を反映することが報告されていたが、臨床的再燃予測に関する報告はこれまでになかった。本研究では臨床的寛解にある UC 患者において PGE-MUM が再燃予測し得るか検討を行った。

〔患者ならびに方法〕

浜松医科大学において診療が行われている臨床的寛解にある 70 名の UC 患者を対象とした。これらの患者に対して登録時に PGE-MUM の測定と大腸内視鏡検査を施行した。内視鏡スコアは Mayo Endoscopic Subscore (MES) を用いて評価した。12 ヶ月間フォローアップが行し、臨床的症状の増悪により治療の上乗せや修正が必要となった症例を再燃として評価した。主要評価項目はフォローアップの期間中に臨床的再燃の発生と登録時における PGE-MUM の値との関係性、副次的評価項目は罹病期間と PGE-MUM による臨床的再燃の予測との関連性であった。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得ている（研究番号: 18-228）。

〔結果〕

12 ヶ月間のフォローアップで 70 名中 16 名 (22.9%) が臨床的再燃を来した。登録時の PGE-MUM 値は、臨床的寛解が維持されていた群よりも臨床的再燃を来した群で有意に高値であった ($P = 0.008$)。再燃を予測するための PGE-MUM の cut-off 値を ROC (receiver-operating characteristic) 解析により算出したところ、 $25.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{クレアチニン (Cr)}$ であり、曲線下面積は 0.721 (95%信頼区間: $0.556-0.886$) であった。次いで $\text{PGE-MUM} \geq 25.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ と $\text{PGE-MUM} < 25.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ の患者群に分けて、Kaplan-Meier 解析により無再燃率の評価を行ったところ、 $\text{PGE-MUM} \geq 25.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 群は $\text{PGE-MUM} < 25.2 \mu\text{g/g} \cdot \text{Cr}$ 群よりも有意に低かつ

た (log-rank test: $P < 0.001$)。同様に MES 0 群と MES 1 群において Kaplan-Meier 解析により評価を行ったところ、無再燃率は MES 0 群よりも MES 1 群の方が有意に低値であった (log-rank test: $P = 0.013$)。MES 1 群は 26 人中 10 人 (38.5%) が再燃したのに対して、PGE-MUM $\geq 25.2 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ 群は 18 人中 10 人 (55.6%) で再燃を来していた。さらに Cox 比例ハザード解析においても UC において PGE-MUM $\geq 25.2 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ は独立したリスク因子であることが示された。さらに罹病期間長期群として罹病期間 1~8 年以上の患者に限定して各群で sub-group 解析を行った。この ROC 解析では、罹患期間が 5 年以上の群 ($n = 43$) において、曲線下面積が 0.821 (95%信頼区間: 0.583-1.000) と最大であり、PGE-MUM の cut-off 値は $26.3 \mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ であった。

[考察]

UC におけるバイオマーカーとして FC や FIT の有用性が報告されていたが、PGE-MUM は尿検体を用いるため、FC や FIT のような便検体を用いる検査で下痢などの際に生じうる検体採取不良が起りにくい。また便検体を採取し、外来診療の際にそれを持参する手間や患者側の抵抗感も省かれることが長所と考えられる。FC や FIT は臨床的寛解にある UC 患者で、その後の臨床的再燃を予測し得ることが示されていたが、PGE-MUM においてこの臨床的再燃に関する報告はこれまでなかった。本研究により PGE-MUM も臨床的再燃を予測しうるバイオマーカーであることが示された。PGE-MUM は罹病期間が長期の UC 患者において、内視鏡的活動性を反映する正確性が高くなることを我々は報告した。本研究でも罹病期間が長期である群に分けて解析を行ったところ、罹病期間 5 年以上の群での ROC 解析において曲線下面積が最大値となり、内視鏡スコアとの関連性のみならず、再燃予測に関しても PGE-MUM は罹病期間長期の患者群においてその正確性が高くなりうることが本解析により示された。本研究は他の FC や FITI を含めた他のバイオマーカーとの比較がなされていないことや腸粘膜の組織学的評価が行われておらず、これらが今後の研究課題である。

[結論]

PGE-MUM は臨床的再燃を予測しうるバイオマーカーであり、特に罹病期間が長期の患者において再燃予測の正確性が高い可能性が示された。