

潰瘍性大腸炎の炎症評価マーカー尿中PGE-MUM

Urinary PGE-MUM, an inflammation evaluation marker for ulcerative colitis

まつ うら とも かず
松 浦 知 和
Tomokazu MATSUURA

はじめに

潰瘍性大腸炎は、本邦において約 25 万人が罹患しているといわれ、毎年 1 万人ずつ患者数が増加している。診断は、大腸内視鏡所見・病理診断で行われる。また、潰瘍性大腸炎の治療法は急速に進歩し、5-アミノサリチル酸製剤 (5-Aminosalicylic acid:5-ASA) と、免疫を抑制するステロイド (プレドニン®)・アザチオプリン、抗 TNF- α 抗体 (インフリキシマブなど)・抗 $\alpha 4 \beta 7$ インテグリン抗体 (ベドリズマブ)・抗 IL-12/23 p 40 モノクローナル抗体 (ウステキスマブ) などの抗体製剤、JAK 阻害剤 (トファシチニブなど)、カルシニューリン阻害剤 (タクロリムス、シクロスポリン) などが、中等症・重症症例に使用されるようになった。診断後の治療経過観察でも、大腸内視鏡検査は主な検査手段ではあるが、非侵襲で炎症の状態を評価するために、バイオマーカーとして血清 CRP や便中カルプロテクチン、ロイシンリッチ $\alpha 2$ グリコプロテイン (LRG) が使われている。

2024 年 1 月に、尿中プロスタグランジン (PG) E 主要代謝物である PGE-MUM の測定が保険収載され、潰瘍性大腸炎の病態把握の補助検査としての新たなバイオマーカーとして加えられた¹⁾。本稿では、尿中 PGE-MUM 測定法と測定の意義、今後のバイオマーカーとしての発展性について概説する。

I. 炎症評価マーカーとしての尿中PGE-MUM

潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患では、炎症巣から放出される炎症性サイトカインなどによって

cyclooxygenase-2 (COX-2) が誘導され、PG シンターゼを介して PG 産生が亢進する。PGE₂ は、炎症の促進や抑制にかかわる主要なメディエーターで、その濃度は生体の炎症を反映する。血中へ放出された PGE₂ は速やかに代謝され、その半減期が 30 秒と短いため、PGE₂ 自体の血中濃度測定は困難である。しかし、尿中に排出される PGE 主要代謝物 (Prostaglandin E-major urinary metabolite : PGE-MUM) は血中 PGE₂ よりも安定している。このため、尿中 PGE-MUM は生体内の炎症に伴う微弱な PGE₂ 産生の指標になる^{2,3)}。

特に、潰瘍性大腸炎において PGE-MUM は、内視鏡的活動性や臨床的活動度を反映しており、病態把握を行ううえで初期の疾患活動性の変化、治療後の炎症の変化を鋭敏に感知することができるバイオマーカーである⁴⁻⁷⁾。また、侵襲のある大腸内視鏡検査・生検を繰り返し行うことを回避でき、治療法の選択にも役立つことができる。尿を検体としていることから、検査による身体的負担を低減することができる。

II. 尿中PGE-MUMの測定法

PGE₂ は、炎症反応や免疫応答において、重要な役割を果たす白血球、気道上皮細胞、血管内皮細胞などで、細胞膜リン脂質由来のアラキドン酸から産生され、血液中に放出され炎症反応を増強する。血中では速やかに代謝されるため、半減期が短く、炎症のマーカーとして測定することはできない。PGE₂ の代謝物である PGE-MUM は比較的安定で、尿中に排出されるため、尿中の PGE-MUM を潰瘍性大腸炎の炎症マーカーとして測定する (図 1)。

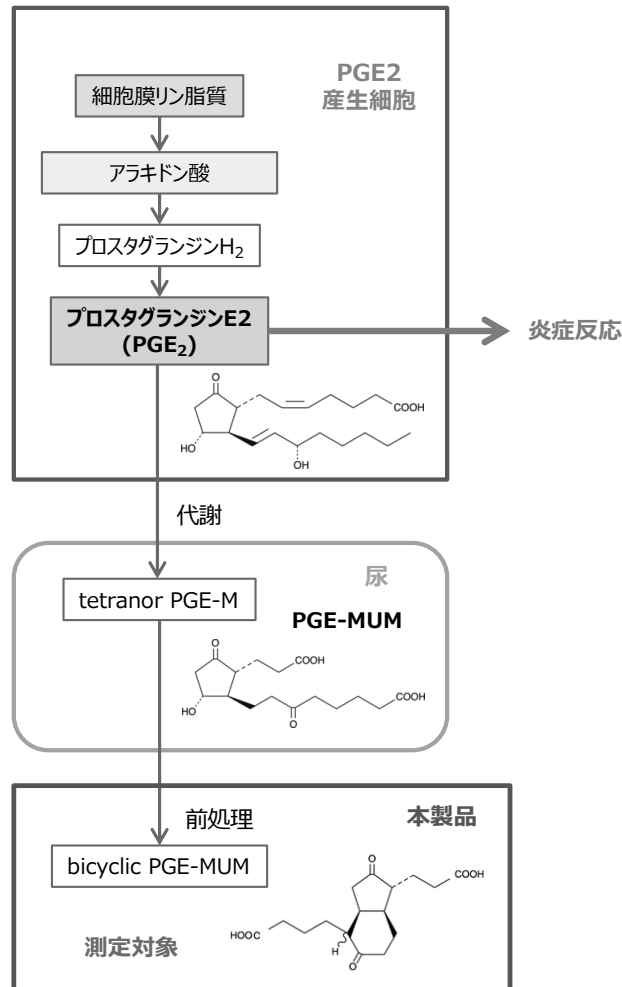


図1 尿中 PGE-MUM の測定

半減期が短い PGE2 そのものをバイオマーカーとして測定することは困難なため、比較的安定な PGE2 の尿中代謝物 PGE-MUM を bicyclic PGE-MUM に変換して、CLEIA で測定する。

測定は、全自動化学発光酵素免疫測定システム（ルミパルス® L2400、富士レビオ株式会社）で、迅速測定が可能である。まず、患者の尿を検体として採取し、前処理として尿をアルカリ処理することで、PGE-MUM を bicyclic PGE-MUM に変換し、そのモノクローナル抗体を用いた化学発光酵素免疫測定法（Chemiluminescent enzyme immunoassay:CLEIA）で測定（競合法）する。キット試薬として、bicyclic PGE-MUM をあらかじめ結合させたフェライト粒子（抗原結合粒子）・酵素標識したモノクローナル抗体（酵素標識抗体）が準備されている。これらの試薬と、アルカリ処理をして PGE-MUM を bicyclic PGE-MUM に変換した尿検体とを混合する。尿中の PGE-MUM 含有量が多いと、酵素標識抗体に多くの bicyclic

PGE-MUM が結合し、抗原結合粒子の抗原 bicyclic PGE-MUM と競合するため、洗浄後のフェライト粒子に結合した酵素標識抗体が減る。抗原結合粒子を回収し、そこに結合した標識抗体量を CLEIA 法で測定する。発光量が少ないほど、患者検体尿中の PGE-MUM が多いことになる。試薬キット中の標準 PGE-MUM 溶液（6 濃度）で検量線を作成し、定量化する。

Ⅲ. 従来のバイオマーカーとの比較

荒井らは、従来法（RIA 法）による評価結果ではあるが、尿中 PGE-MUM の感度・特異度は血清 CRP と比較して有意に高く、特に活動性が低い時期において、臨床的活動度（Simple Clinical Colitis Activity

Index :SCCAI)、内視鏡的活動度 (Mayo スコア)、病理組織学的活動度 (Matts スコア) を高い感度・特異度を鋭敏に評価することができた (図2)。また、多変量ロジスティック回帰モデルにおいて、PGE-MUM

のカットオフ値を $17\mu\text{g/g Cr}$ とすると、PGE-MUM は組織学的寛解の有意な独立因子であった (感度 0.82, 特異度 0.82)。一方、便中カルプロテクチンは、内視鏡的重症度との関連が強い。潰瘍性大腸炎において、

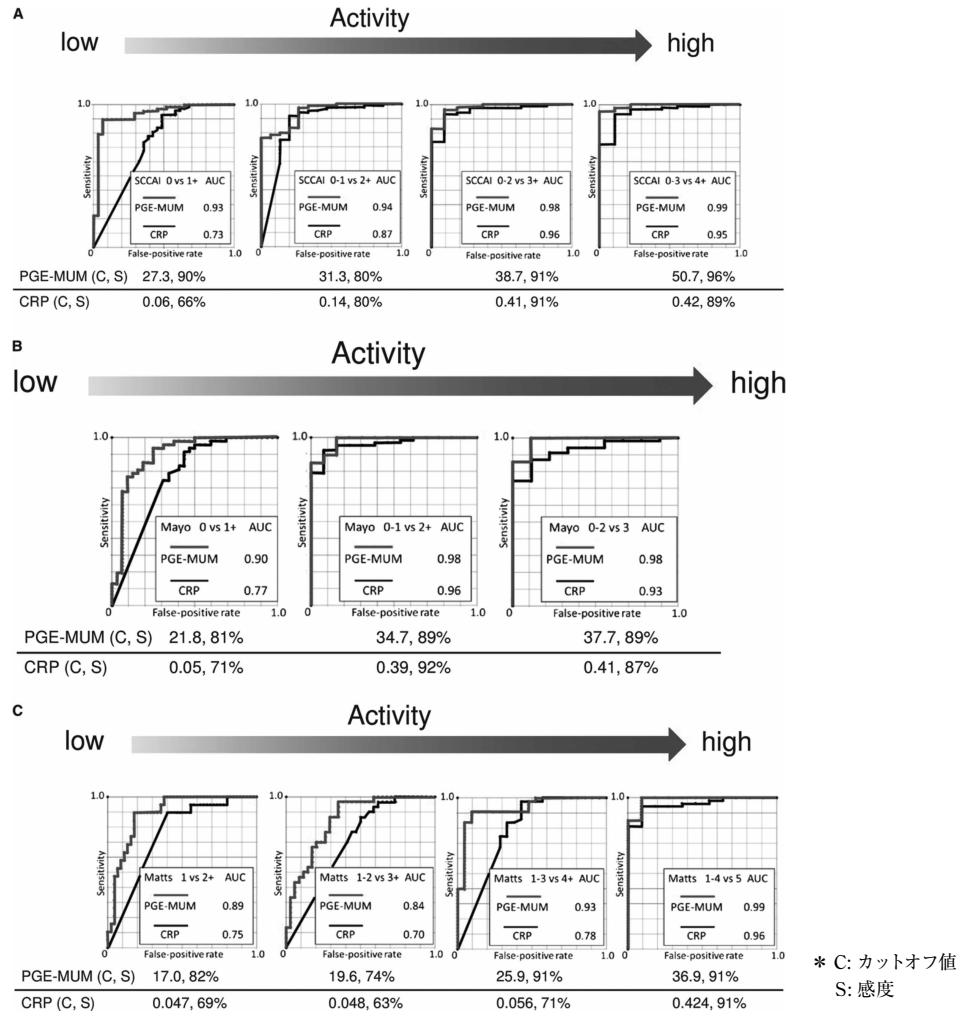


図2 潰瘍性大腸炎における尿中 PGE-MUM 測定の意義

尿中 PGE-MUM は潰瘍性大腸炎の活動度を高感度に検出でき、経過のフォローアップに有用なマーカーである。SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) は、潰瘍性大腸炎の臨床的活動度を評価するための指標である (A)。排便回数・夜間の排便の有無・血便の有無・腹痛の有無・発熱や体重減少などの全身症状をスコア化して、スコアが高いほど臨床的活動度が高い。Mayo Score は、排便回数、血便の有無に加え、大腸粘膜所見、医師による全般的評価をスコア化した指標で、活動度評価に内視鏡所見が加えられている (B)。スコアの合計が高いほど、活動度が高いことを示す。Matts Score は、病理組織所見で、Grade 1 (正常粘膜) から Grade 5 (びらん、潰瘍、粘膜壊死、著明な細胞浸潤) まで 5 段階で、潰瘍性大腸炎の病理組織学的活動度を評価するための指標である (C)。

A,B,C いずれにおいても、低スコアの段階での比較で、尿中 PGE-MUM の感度・特異度の ROC 曲線の AUC は、CRP の AUC に比較して高く、臨床的活動度が低い時点から潰瘍性大腸炎の活動性を高感度にとらえることができる。C 左側の低活動性 (Matts Score 1 vs 2) の ROC 曲線から求めた尿中 PGE-MUM $17\mu\text{g/gCr}$ を潰瘍性大腸炎の炎症の有無のカットオフ値とすれば、PGE-MUM $17\mu\text{g/gCr}$ 未満でのコントロールが重要であることが示唆される。なお、今回実用化された自動測定法では、独自に行った Mayo Score 1 以下の内視鏡的寛解群と 2 以上の活動期群のカットオフ値 $23.6\mu\text{g/gCr}$ 未満に維持することが推奨される。

出版元の許諾を得て文献 5) の図 2 より転載

(図 2 は巻末にカラーで掲載しています)

炎症が継続することは、発がんリスクを上昇させることになる。炎症の観察のため大腸内視鏡や生検を繰り返すことは、患者の身体と精神的負担が大きい。また、病理組織検査のため、複数か所の生検をしても、炎症部位が採取できない可能性もある。尿中 PGE-MUM の測定は容易で、治療によって寛解に至り、尿中 PGE-MUM のカットオフ値 $17\mu\text{g/g Cr}$ 未満で維持すれば、潰瘍性大腸炎の再燃や発がんリスクを減らすことができる可能性もある。

IV. 実際の臨床での運用

2023年5月に、プロスタグランジンE主要代謝物キット・ルミパルスプレスト PGE-MUM は、体外診断用医薬品として承認された。さらに、2024年1月に、尿中プロスタグランジンE主要代謝物の測定（潰瘍性大腸炎の病態把握の補助）として保険収載された。潰瘍性大腸炎の経過観察・炎症の把握のため、3か月に1回の測定が可能である。保険点数は実施料187点・判断料34点で、カルプロテクチンと比較して安価に抑えられている。治療によって症状が安定した潰瘍性大腸炎症例において、大腸内視鏡検査の間を埋める経過観察に役立つと期待される。全自動化学発光酵素免疫測定システム・ルミパルス® L2400 が稼働している施設では、迅速検査が可能で、診療当日に検査結果をみてから、次の検査や治療にその結果を反映させることができる。潰瘍性大腸炎のフォローアップに高感度便潜血検査を用いることもある。しかし、発症から4年経過すると、偽陰性も多くなることから、尿中 PGE-MUM などの他のバイオマーカーと組み合わせ経過観察を行うと有用である⁸⁾。このため、健康診断のオプション検査としても役立つと考える。また、血液検査を繰り返すことが難しい、乳幼児の腸疾患での炎症の評価にも利用できると思う。

V. 尿中PGE-MUM測定の応用

1990年代より岡安らは、病理学的検討において、特定の臓器では慢性炎症病変から腫瘍が発生することに注目して、「慢性臓器炎-リモデリング-発がん系」について提唱してきた⁹⁾。その発がんモデルとして、潰瘍性大腸炎を慢性炎症モデルとした研究を継続している。このため、鋭敏な炎症性マーカーの開発が必要

となり、藤原・伊藤を中心として、尿中 PGE-MUM 測定法が開発された⁶⁾。近年、大腸がんはがん死の原因として男性で2位、女性で1位となっており、急速に増加している。このため、健診において便潜血検査で陽性反応がでると、大腸内視鏡検査を行うことが必要である。しかし、実際に消化器内科にかかる健診受診者は多いとはいえない。尿中 PGE-MUM 濃度での大腸の炎症状態の評価と便潜血検査との組み合わせで、受診率を向上させ、大腸ポリープ・大腸がんの診断確率を上げることができるかもしれない。今後の臨床研究の発展が期待される。また、特発性肺線維症を含む間質性肺炎においても、尿中 PGE-MUM が上昇することが臨床研究で示された¹⁰⁾。さらに、肺腺がんにおいて尿中 PGE-MUM のカットオフ値を $14.9\mu\text{g/Cr}$ 未満に設定すると、感度 70.4%・特異度 67.7%で、肺腺がんの診断、特に stage III/IV の経過観察や治療効果の評価に役立つ可能性が示されている¹¹⁾。

おわりに

尿は有用な臨床サンプルであるが、血液と比較して、臨床検査に利用できるバイオマーカーの開発は十分とはいえない中、尿中 PGE-MUM は、臓器の炎症状態を簡便で高感度に判定することができる優良な尿中バイオマーカーである。今回、保険収載され、潰瘍性大腸炎の病態把握（特に炎症状態の判定）に利用することができるようになった。臨床現場において多くの症例で利用され、有用なバイオマーカーとして認知されていくことを期待する。

謝 辞

尿中 PGE-MUM 測定に関してご教示いただき、図の作成に助力いただいた那須英和氏（富士レビオ株式会社）に、深謝いたします。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業・潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和5年度分担研究報告書. 令和5年度 改訂版(令和6年3月31日改訂).
<http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf>
(引用 2024年4月8日)

- 2) 岡安勲. 新規炎症バイオマーカー PGE-MUM. SRL宝函. 2015;36(2): 4-12.
- 3) Okayasu I, Ohnishi H, Sarandi I, et al. Significant increase of prostaglandin E-major urinary metabolite in male smokers: a screening study of age and gender differences using a simple radioimmunoassay. *J Clin Lab Anal.* 2014 Jan;28(1):32-41.
- 4) Fujiwara M, Okayasu I, Oritsu M, et al. Significant increase in prostaglandin E-main urinary metabolite by laxative administration: comparison with ulcerative colitis. *Digestion.* 2000;61(3):201-206.
- 5) Arai Y, Arihiro S, Matsuura T, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite as a reliable surrogate marker for mucosal inflammation in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Jul;20(7):1208-1216.
- 6) Arai Y, Matsuura T, Matsuura M, et al. Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite as a Biomarker for Inflammation in Ulcerative Colitis: Prostaglandins Revisited. *Digestion.* 2016;93(1):32-39.
- 7) Sakurai T, Akita Y, Miyashita H, et al. Prostaglandin E-major urinary metabolite diagnoses mucosal healing in patients with ulcerative colitis in remission phase. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022 May;37(5):847-854.
- 8) Ishida N, Matsuura T, Asai Y, et al. Predicting Ulcerative Colitis Relapse in Clinical Remission With Fecal Immunochemical Occult Blood Test or Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite. *Clin Transl Gastroenterol.* 2022 Jul 1;13(7):e00501.
- 9) Okayasu I, Yoshida T, Mikami T, et al. Mucosal remodeling and alteration of stromal microenvironment in ulcerative colitis as related colorectal tumorigenesis. *Ulcerative colitis-Epidemiology, Pathogenesis and Complications.* Edited by O' Conner MB, et al. In Tech 2011, 241-256.
- 10) Horikiri T, Hara H, Saito N, et al. Increased levels of prostaglandin E-major urinary metabolite (PGE-MUM) in chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2017 Jan;122:43-50.
- 11) Kawamoto H, Hara H, Araya J, et al. Prostaglandin E-Major Urinary Metabolite (PGE-MUM) as a Tumor Marker for Lung Adenocarcinoma. *Cancers (Basel).* 2019 Jun 3;11(6):768.

臨床検査アップデート100
潰瘍性大腸炎の炎症評価マーカー尿中 PGE-MUM 松浦知和

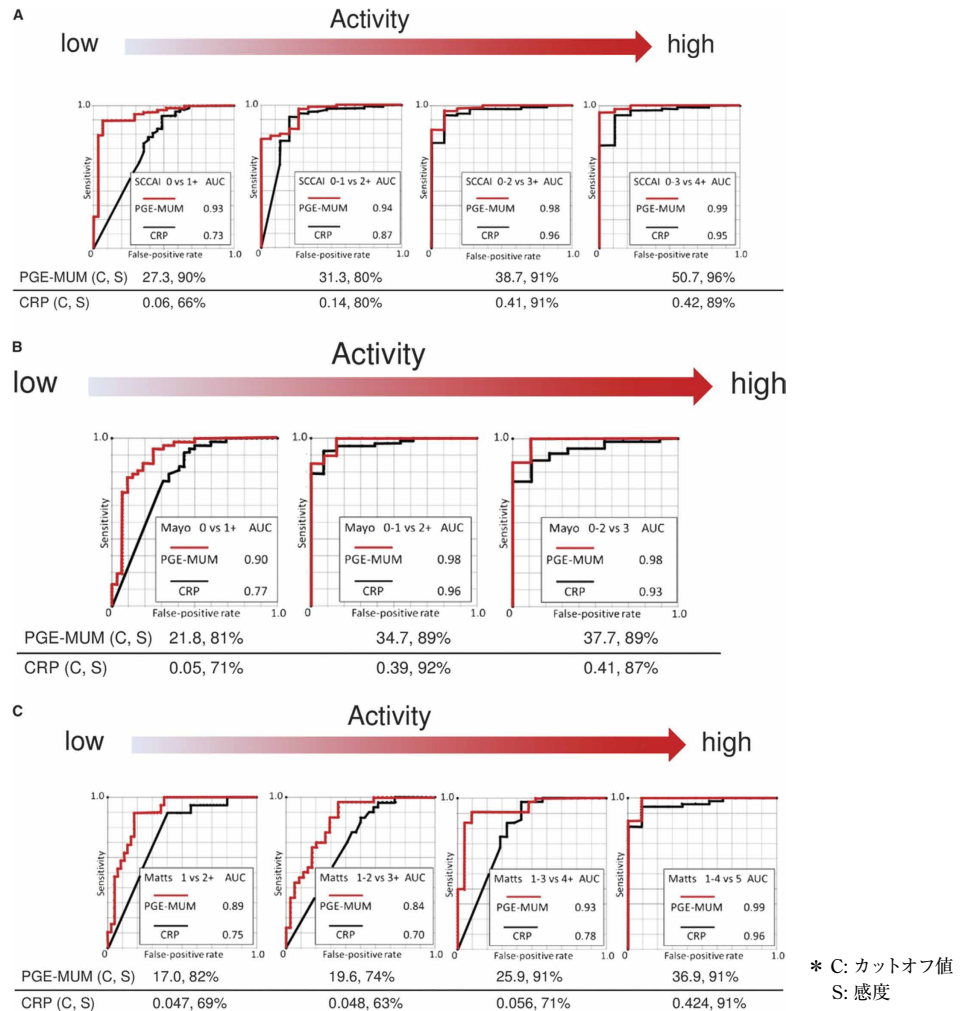


図2 潰瘍性大腸炎における尿中 PGE-MUM 測定の意義

尿中 PGE-MUM は潰瘍性大腸炎の活動度を高感度に検出でき、経過のフォローアップに有用なマーカーである。SCCAI (Simple Clinical Colitis Activity Index) は、潰瘍性大腸炎の臨床的活動度を評価するための指標である (A)。排便回数・夜間の排便の有無・血便の有無・腹痛の有無・発熱や体重減少などの全身症状をスコア化して、スコアが高いほど臨床的活動度が高い。Mayo Score は、排便回数、血便の有無に加え、大腸粘膜所見、医師による全般的評価をスコア化した指標で、活動度評価に内視鏡所見が加えられている (B)。スコアの合計が高いほど、活動度が高いことを示す。Matts Score は、病理組織所見で、Grade 1 (正常粘膜) から Grade 5 (びらん、潰瘍、粘膜壊死、著明な細胞浸潤) まで5段階で、潰瘍性大腸炎の病理組織学的活動度を評価するための指標である (C)。

A,B,C いずれにおいても、低スコアの段階での比較で、尿中 PGE-MUM の感度・特異度の ROC 曲線の AUC は、CRP の AUC に比較して高く、臨床的活動度が低い時点から潰瘍性大腸炎の活動性を高感度にとらえることができる。C 左側の低活動性 (Matts Score 1 vs 2) の ROC 曲線から求めた尿中 PGE-MUM $17\mu\text{g/gCr}$ を潰瘍性大腸炎の炎症の有無のカットオフ値とすれば、PGE-MUM $17\mu\text{g/gCr}$ 未満でのコントロールが重要であることが示唆される。なお、今回実用化された自動測定法では、独自に行った Mayo Score 1 以下の内視鏡的寛解群と 2 以上の活動期群のカットオフ値 $23.6\mu\text{g/gCr}$ 未満に維持することが推奨される。