

炎症性腸疾患患者におけるロイシンリッチ α 2グリコプロテイン測定について

Measurement of Leucine-Rich Alpha-2-Glycoprotein (LRG) in Inflammatory Bowel Disease Patients

かわもと あみ たけ なか けん と おか もと りゅう いち
河本 亜美 : 竹中 健人 : 岡本 隆一
Ami KAWAMOTO Kento TAKENAKA Ryuichi OKAMOTO

はじめに

潰瘍性大腸炎やクローン病を含む炎症性腸疾患 (IBD) の患者数は増加しており、現在潰瘍性大腸炎の推定患者数は約 22 万人、クローン病は約 7 万人とされている¹⁾。近年では治療選択肢の充実により、従来の治療法で維持困難とされてきた難治例にも対応できるようになってきた。一方で、IBD の診療においてはよりの確で綿密な疾患管理が求められている。そのような状況の中で、新たに IBD の活動性の判定を補助する血中バイオマーカーとして、ロイシンリッチ α 2 グリコプロテイン (LRG) が 2020 年 6 月に保険適用された。本稿ではこの新しい IBD の検査について、開発の背景から臨床応用に至るまで概説する。

I. 炎症性腸疾患 (IBD) について

IBD は潰瘍性大腸炎とクローン病を含む慢性の消化管疾患であり、厚生労働省に指定される難病である。発症要因は不明であるが、その病態としては遺伝的、免疫学的、環境的要因、またそこに腸内細菌叢が関与することが明らかにされつつある。未だ根治的な内科治療は開発されていないものの、適切な治療により寛解状態へと持ち込む事で健常者と変わらぬ日常生活を送り、良好な予後を望むことが可能である。

近年では、特に様々な炎症経路を標的とした治療の開発が目覚ましく、新規薬剤の承認が相次いでな

されている。また、これに伴い症状の改善 (臨床的寛解) だけでなく、粘膜治癒 (内視鏡的寛解) を達成することで発癌リスクの低下や予後の改善が望めることが理解されつつあり、専門医はより一層綿密な疾患管理が求められている。しかし、日常診療において内視鏡などの画像検査は患者への身体的、また医療経済的な負担を伴うため、内視鏡の代用となるような簡便なバイオマーカーの開発が求められてきた。

2017 年に保険収載された便中カルプロテクチンは、IBD において内視鏡的活動度とよく相関することが示されているが、患者は自宅で便検体を採取し病院まで持参することが求められるため、検査の敷居は比較的高い。また、血液検査では CRP、赤沈、血小板などが日常診療で使用されることが多いが、内視鏡の活動性とは必ずしも相関しないことが知られている。特に、潰瘍性大腸炎では様々な炎症性サイトカインが亢進するにも関わらず、CRP の上昇が伴いにくいことが報告されている²⁾。その理由として、潰瘍性大腸炎ではクローン病と比較し IL-6 が上昇しにくいことや、炎症が腸管壁全層にわたるクローン病と比較し炎症が粘膜に限局することなど、様々な理由が推測されてはいるものの、実際のところは不明である³⁾。

II. LRG の特徴

LRG は LRG1 遺伝子によりコードされる、ロイシンリッチリピート (LRR) を 8 個有する糖蛋白であり、主に肝臓で産生されることが知られていた。

その後、好中球による産生も確認され⁴⁾、急性期の炎症に関わることが示唆された。IL-6のみならずTNF- α 、IL-1 β 、IL-22によって発現が亢進することが報告された^{5,6)}。また、LRGは気道上皮や腸管上皮など、炎症部位の上皮細胞での発現亢進も報告されている^{6,7)}。LRGの機能は長らく不明であったが、Wangらは、LRGが血管内皮細胞においてTGF- β シグナルによる血管新生促進作用を増強することを報告しており、炎症下において機能する分子であることが示されている⁸⁾。

2010年に世良田、仲らは関節リウマチ患者の抗TNF- α 抗体製剤での治療前後の血清を用いて定量プロテオーム解析(iTRAQ法)を行い、LRGが疾患活動期に上昇し、治療後に減少することを同定した⁹⁾。またELISA法で検証したところ関節リウマチだけでなく、クローン病やベーチェット病でも炎症マーカーとして有望であることを報告した⁹⁾。

Ⅲ. IBDにおける炎症マーカーとしての有用性

IL-6依存的に誘導されるCRPと違い、幅広い炎症性サイトカインによって誘導されるLRGは、IBDにおける炎症マーカーとしての有用性が期待された。そこで世良田、仲らは潰瘍性大腸炎患者における血中LRG濃度について検討を行った⁶⁾。健常者と潰瘍性大腸炎患者の血清を用いて、それぞれLRGを測定し比較したところ、潰瘍性大腸炎患者で有意にLRGの上昇が見られた。臨床的寛解期の潰瘍性大腸炎患者でもこの差は見られたが、活動期の潰瘍性大腸炎患者で差はより顕著であった。潰瘍性大腸炎患者の活動性予測において、LRGのAUC値が0.901であったのに対しCRPは0.845であり、LRGはCRPよりも鋭敏に疾患活動性と相関することが示された。またCRP陰性群においてもこの相関は確認された。その後の報告ではさらにLRGが内視鏡的活動度とも相関することが示された¹⁰⁾。また、クローン病患者でも疾患活動性(CDAI)とLRGが相関することが分かっている(未発表データ、積水メディカル)。当院の検討では、さらに小腸内視鏡を施行したクローン病患者における小腸または大腸の潰瘍性病変とLRGが相関することを確認しており、クローン病の潰瘍性病変においてもバイオマー

カーとしてLRGが有効な可能性を見出している。

ただし、憩室炎患者と虫垂炎患者でもLRGが上昇することが報告されており、幅広く炎症を反映するタンパクであるためIBDにおける疾患特異性は無いと考えられる⁶⁾。

Ⅳ. 臨床での実際

LRGは2020年6月に「炎症性腸疾患の活動期の判定の補助」として保険適用された。測定方法はラテックス免疫比濁法であり、保険点数は便中カルプロテクチンと同様の276点である。3月に1回を限度として算定できるが、便中カルプロテクチンまたは大腸内視鏡検査を同一月に行った場合には、主たるもののみの算定となる点に注意が必要である。当院でも院内検査可能となっており、すでに日常診療で頻用している。他の採血項目と一緒に測定でき、結果は同日判明するため、非常に利便性が高い検査である。また、既報でもあったようにCRP陰性の患者でもLRG陽性となる症例が散見され、症状が軽度～無症状であり内視鏡での精査を行うかどうか悩むような症例で大変有用である。一方で、幅広い疾患での上昇が見られるため、臨床医として問診と診察と併せてその後の精査の必要性を判断することが重要と考える。具体的には、有症状時だけでなく無症状であったとしても外来受診時に定期的に血液検査や便検査を行い、いずれかの検査で陽性であれば、他症状や侵襲リスクとも兼ね合わせて画像検査で精査を進める。症状がなくとも画像検査で活動性が見られた場合には治療強化を検討する(図1)。画像検査とは、潰瘍性大腸炎の場合は大腸内視鏡、クローン病の場合はこれに加えMR enterocolonography (MREC)、カプセル内視鏡、小腸内視鏡が含まれる。MRECとは、経口腸管造影剤を用いて小腸と大腸を拡張させた状態でMRIを撮像することにより、クローン病の消化管病変と腸管外病変を同時に評価することができる画像検査法である。

おわりに

LRGは、IBDにおける活動性の評価を行うにあたりバイオマーカーとして有用な検査である。今後はIBDだけでなく、例えばIL-6阻害薬を使用するよ

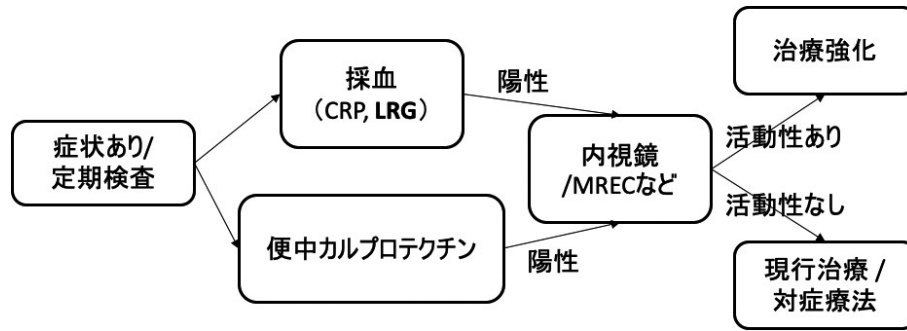


図1 IBDの日常診療における検査の進め方 (MREC = MR enterocolonography)

うな関節リウマチの診療においても、炎症の評価に役立つことが期待され、様々な疾患における適応拡大が望まれるところである。

文 献

- 1) 厚生労働省 潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査 調査結果報告/西脇祐司他 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201610043A>(引用2021/1/13)
- 2) Saverymuttu, S. H., Hodgson, H. J., Chadwick, V. S. & Pepys, M. B. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* **27**, 809-813(1986).
- 3) Vermeire, S., Assche, G. V. & Rutgeerts, P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? *Gut* **55**, 426-431(2006).
- 4) O'Donnell, L. C., Druhan, L. J. & Avalos, B. R. Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich α 2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation. *Journal of Leukocyte Biology* **72**, 478-485(2002).
- 5) Shirai, R., Hirano, F., Ohkura, N., Ikeda, K. & Inoue, S. Up-regulation of the expression of leucine-rich α 2-glycoprotein in hepatocytes by the mediators of acute-phase response. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **382**, 776-779(2009).
- 6) Serada, S. *et al.* Serum Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Disease Activity Biomarker in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* **18**, 2169-2179(2012).
- 7) Honda, H. *et al.* Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma. *PLOS ONE* **11**, e0162672(2016).
- 8) Wang, X. *et al.* LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- β signalling. *Nature* **499**, 306-311(2013).
- 9) Serada, S. *et al.* iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich α -2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* **69**, 770-774(2010).
- 10) Shinzaki, S. *et al.* Leucine-rich Alpha-2 Glycoprotein is a Serum Biomarker of Mucosal Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* **11**, 84-91(2017).