

アルフレッサ ファーマ株式会社・株式会社JIMRO  
共催セミナー (Web開催) 記録集

2020年12月23日 (水) 19:00~20:15

# バイオマーカーによる UC治療を考える



[総合司会・座長]

**竹内 健** 先生

辻仲病院 柏の葉  
消化器内科部長 兼 IBD センター長

## 第1部 「基調講演」

### GMA治療中のUC患者における 便中カルプロテクチンのモニタリング



[演者]

**山本 隆行** 先生

四日市羽津医療センター  
主任外科部長 兼 IBDセンター長

## 第2部 「パネルディスカッション」

### UC治療における バイオマーカーと測定フローの検討



[パネリスト]

**奥山 祐右** 先生

京都第一赤十字病院  
消化器内科副部長 (下部消化管内視鏡治療部門長)



[パネリスト]

**村山 洋子** 先生

市立伊丹病院  
消化器内科 主任部長

## GMA治療中のUC患者における 便中カルプロテクチンのモニタリング

便中カルプロテクチンの有用性

GMA治療中の便中カルプロテクチンのモニタリング

便中カルプロテクチンによる再燃予測・モニタリング

便中カルプロテクチンの問題点

## UC治療における バイオマーカーと測定フローの検討

### 1. 便中カルプロテクチンの位置付けは？

#### 1-1. 各施設での測定状況

#### 1-2. 従来法と現測定法の相関性は？

#### 1-3. 測定結果が即日に出ないときの運用は？

### 2. 測定結果を見て、どうするか？

#### 2-1. 測定結果をどう評価するのか？

#### 2-2. 測定結果によって治療を強化するのか？

#### 2-3. 測定結果による治療薬の減量はできるのか？

便中カルプロテクチン 診療報酬点数(令和2年12月23日時点)

・カルプロテクチン(糞便)

検査実施料: 276点(区分D0039)

検査判断料: 34点(尿・糞便等検査判断料D0261)

ア「9」のカルプロテクチン(糞便)を慢性的な炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎やクローン病等)の診断補助を目的として測定する場合は、FEIA法又はLA法により測定した場合に算定できる。ただし、腸管感染症が否定され、下痢、腹痛や体重減少などの症状が3月以上持続する患者であって、肉眼的血便が認められない患者において、慢性的な炎症性腸疾患が疑われる場合の内視鏡前の補助検査として実施すること。また、その要旨を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

イ 本検査を潰瘍性大腸炎の病態把握を目的として測定する場合は、ELISA法、FEIA法、金コロイド凝集法、免疫クロマト法又はLA法により測定した場合に、3月に1回を限度として算定できる。ただし、医学的な必要性から、本検査を1月に1回行う場合には、その詳細な理由及び検査結果を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載すること。

ウ 慢性的な炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎やクローン病等)の診断補助又は潰瘍性大腸炎の病態把握を目的として、本検査及び区分番号「D313」大腸内視鏡検査を同一月中に併せて行った場合は、主たるもののみ算定する。

## GMA治療中のUC患者における 便中カルプロテクチンのモニタリング

演者：山本 隆行 先生

### 便中カルプロテクチンの有用性

便中炎症マーカーはいくつか存在しますが、代表的なものはカルプロテクチンとラクトフェリンです。いずれも主に好中球から分泌される蛋白の一種で、便中でも比較的安定化しており、少量の便検体を用いてELISA法などによって測定することができます。これらのマーカーは、消化管に炎症が起こり、好中球が腸管壁に浸潤して、腸管腔に放出される際に分泌されるため、粘膜の炎症所見と有意に相関しており、腸管炎症のマーカーとして有用です。また、これらのマーカーは非侵襲で安価に測定でき、室温で数日間は便検体を保存できます。

本邦では便中カルプロテクチン検査は2017年から保険適用され、現在ではUCの病態把握の補助およびIBD診断補助を目的に行うことができます。UCの病態把握には、ELISA法、FEIA法、金コロイド凝集法、イムノクロマト法、LA法いずれの測定法も行うことができ、IBDの診断補助については、FEIA法とLA法のみが認められています(令和2年12月23日時点)。UCの病態把握の保険適用においては検査が3ヶ月に1回に制限されており、大腸内視鏡検査を行った月は行えません。また、病態把握の目的としてCDでは使用できません。

これまでのエビデンスと自身の経験から、IBDにおける便中炎症マーカーの有用性で最も重要と考えられる3項目は、「IBDと機能的疾患の鑑別」と、本日お話しさせていただく「内視鏡的炎症の補助診断」「将来の再燃予測」です。

これまで便中カルプロテクチンとIBDの内視鏡的炎症との関連を検証した臨床試験は多数行われてきました。既存研究の系統的レビュー<sup>1)</sup>において内視鏡スコアが高いほど便中カルプロテクチン測定値は高値を示し、便中カルプロテクチン測定値と内視鏡的炎症の間には強い正の相関が見られることが判明しました。また、便中カルプロテクチン検査により高い感度と特異度で内視鏡的炎症を検出できることが示され、さらに検査の精度はUCの方がCDよりも高いことが明らか

となりました。内視鏡的炎症検出の至適カットオフ値は研究間で異なりますが、250 μg/g前後でした。このように便中カルプロテクチンはIBD、特にUCの内視鏡的炎症の検出に有用であることが明らかとなりました。

また、UCの各種治療における粘膜治癒達成と、その後の寛解維持率や手術回避率との関連を検証した臨床試験のメタ解析<sup>2)</sup>では、臨床寛解に至り、最初に行われた大腸内視鏡検査で粘膜治癒を達成した患者は、達成しなかった患者よりも有意にその後の寛解維持率や、手術回避率が高いことが証明されました。

これまでの研究結果から2つの重要な事実が明らかとなりました。1つはUCの内視鏡所見、すなわち粘膜治癒達成の有無がその後の臨床経過と関連していること、もう1つは便中マーカーの測定値と内視鏡的スコアとの間に強い相関が認められることです。これらの事実を関連づけると、大腸内視鏡検査を行わなくとも便中マーカーの測定により、臨床経過を予測できるのではないかと考えられます。

便中カルプロテクチン検査により、IBDの再燃予測が可能かを検証する試験はいくつか行われており、既存試験のメタ解析<sup>3)</sup>によると、便中カルプロテクチン検査により、感度78%、特異度73%という高い精度で将来1年間のIBDの再燃予測が可能であることが明らかとなりました。

### GMA治療中の 便中カルプロテクチンのモニタリング

ここからはGMA治療中の便中カルプロテクチン検査についてお話をさせていただきます。図1に当院で行われた臨床試験<sup>4)</sup>の概要をお示しします。

#### 図1 GMA治療中の便中カルプロテクチンの有用性： 当院臨床試験

**目的：** GMA治療中のUC患者において、便中カルプロテクチン検査は内視鏡的炎症の検出に有用か、また、GMA後の臨床経過の予測に有用かを検証する

**適応基準：**

- 臨床的中等症例  
Mayo score 6-9
- 内視鏡的中等症および重症例  
Mayo endoscopic subscore(MES) 2 or 3
- 以下の薬剤治療にもかかわらず症状や活動性の病変を認める  
5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫調整薬、バイオ製剤

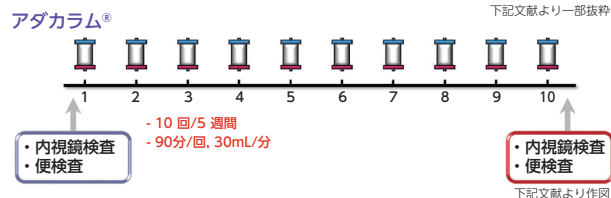
Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120.  
(<https://doi.org/10.1186/s12876-018-0853-4>)  
© 2018 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

対象患者は184人で試験開始時に図2にお示しする薬剤治療が行われていました。内視鏡的活動性は86%がMES2の中等症、14%がMES3の重症でした。これらの患者において、週2回の頻度で5週間、合計10回、アダカラム®によるGMA治療が行われました。1回の治療時間は90分間で、初回のGMA前1週間以内および10回目のGMA後2週間以内に臨床的な評価に加え、大腸内視鏡検査と便中カルプロテクチン検査が行われました。

図2 患者背景・研究プロトコール

臨床的中等症例 184人

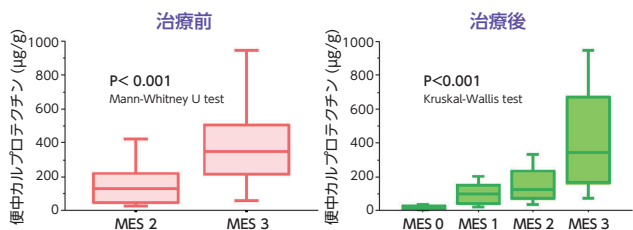
薬剤治療	
メサラジン 4g/day	174 (95%)
プレドニゾン 30-60 mg/day	149 (81%)
アザチオプリン 50-100 mg/day	39 (21%)
カルシニューリン阻害薬・バイオ製剤	0
内視鏡的炎症	
MES 2 : 3	158 (86%) : 26 (14%)



Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120. (https://doi.org/10.1186/s12876-018-0853-4)  
© 2018 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

GMA治療前後においてMESと便中カルプロテクチン測定値は有意な正の相関を示しました(図3)。さらに、粘膜治癒をMES0あるいは1と定義すると、粘膜治癒達成例では治療後に便中カルプロテクチン測定値は有意に低下していましたが、非達成例では治療前後で有意な変化は見られませんでした。

図3 GMA前後における便中カルプロテクチンと内視鏡的炎症との相関



粘膜治癒達成例では、便中カルプロテクチンはGMA後に有意に減少しましたが、非達成例では有意な変化は示さなかった

粘膜治癒 = MES 0 or 1

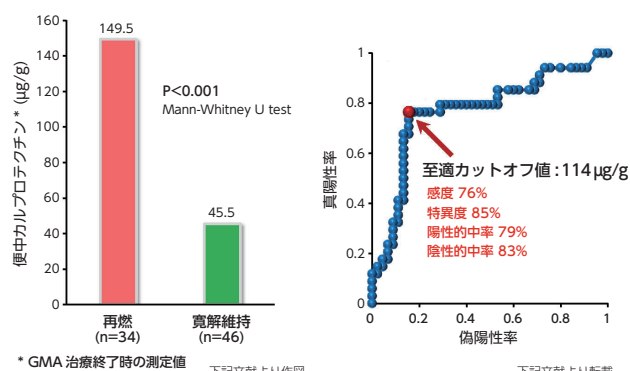
Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120. (https://doi.org/10.1186/s12876-018-0853-4)  
© 2018 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

我々はこれまでGMAに粘膜治癒効果が認められることを経験してきました。今回の臨床試験ではGMA治療前にMES2であった症例は治療後に32%で粘膜治癒が達成されましたが、治療前にMES3であった症例では粘膜治癒達成は見られませんでした。全症例の検討では184例中51例(28%)に粘膜治癒達成が認められました。

GMA治療により排便回数が正常となり血便が消失する、いわゆる臨床的寛解を達成した80症例については、62症例がメサラジン、18症例がアザチオプリンによる寛解維持療法を受けましたが、GMA終了時に粘膜治癒を達成した45症例では達成しなかった35症例と比較すると、累積寛解維持率が有意に高いことが判明しました。

GMA治療後1年間の経過観察中に再燃した34例と寛解を維持した46例との間で治療終了時の便中カルプロテクチン測定値を比較すると、再燃群で有意に高値を示しました(図4左)。便中カルプロテクチン検査の再燃予測能をROC曲線より検討したところ、至適カットオフ値は114 μg/g、感度は76%、特異度は85%で、比較的高い精度で将来の再燃を予測できることが判明しました(図4右)。

図4 便中カルプロテクチンによる臨床経過の予測

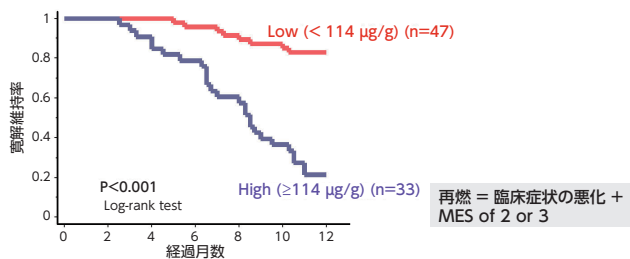


Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120. (https://doi.org/10.1186/s12876-018-0853-4)  
© 2018 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

さらに便中カルプロテクチン測定値が114 μg/g未満の症例ではそれ以上の症例と比較して、有意に累積寛解維持率が高いことが確認されました(図5)。

このように当院での臨床研究の結果から、便中カルプロテクチンは、GMA治療中のUC患者の内視鏡的活動性と測定値が有意に相関しており大腸内視鏡検査のsurrogate markerとして有用であること、もう一つは

図5 便中カルプロテクチンと寛解維持率との関連



寛解維持療法

GMAで寛解導入(排便回数正常・血便消失)した80人の患者において、62人がメサラジン、18人がアザチオプリンによる維持療法を受けた

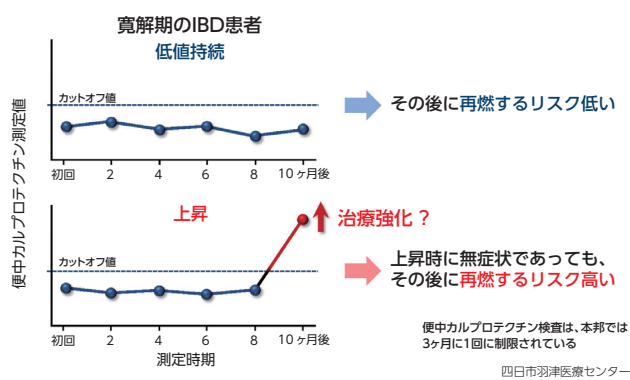
Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120. (https://doi.org/10.1186/s12876-018-0853-4)  
© 2018 The Author(s); Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) より改変

GMA治療で臨床的寛解に至った患者において、将来の再燃を予測するバイオマーカーとして有用であるという2つの事実が明らかとなりました。これらはGMAのみならず、各種薬剤治療中のIBD患者においても確認されています<sup>3)</sup>。

### 便中カルプロテクチンによる再燃予測・モニタリング

便中カルプロテクチンによるIBDの再燃予測について私の見解をお示します(図6)。寛解期のUC患者において、2ヶ月ごとに便中カルプロテクチンを測定していると、低値を維持している症例ではその後に再燃することは少ないのに対し、上昇した症例では上昇時に無症状でも、その後に再燃するリスクが高いことが確認されました。このように便中カルプロテクチンを定期的に測定していると、その上昇により将来の再燃

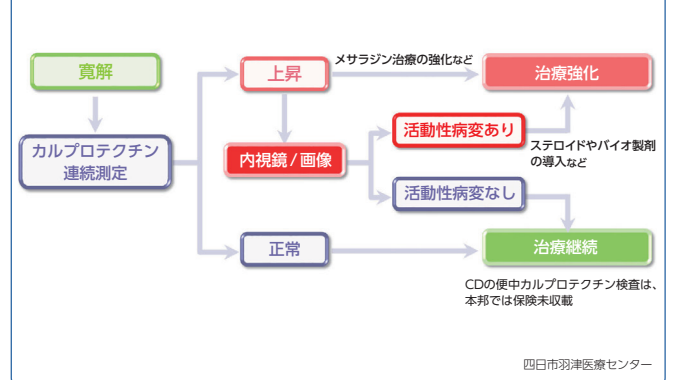
図6 便中カルプロテクチンによるIBD再燃予測



を予測することができ、早期に治療強化を行うことが可能です。一方、低値を維持している症例では不必要な大腸内視鏡検査を避けることができます。

私が考えている便中カルプロテクチンを用いたIBD管理のアルゴリズムをお示します(図7)。寛解期の患者に対して、便中カルプロテクチンを定期的に、一般では通院ごとに測定します。便中カルプロテクチンが上昇した際は2つの対処方法があり、1つ目は大腸内視鏡検査や画像検査を行わずに、そのまま治療強化を行う方法です。これはメサラジン治療にて寛解維持療法を行っている難治性が比較的低い患者が対象です。治療へのアドヒアランスを確認し、薬剤が適切に投与されているかを評価した上で、メサラジン局所治療の追加や内服用量の増量などの治療強化を行っています。治療強化は原則、メサラジン製剤内にとどめ、ステロイドやバイオ製剤の導入や治療強化は行っていません。2つ目の対処方法はUCでは大腸内視鏡検査、CDでは内視鏡検査および横断的画像診断を行い、活動性病変が確認された際にはステロイドやバイオ製剤などで治療を強化します。活動性病変がない場合にはこれまでの治療を継続します。また、便中カルプロテクチンが低値を維持している際は、画像検査を行わず治療を継続します。このような戦略で管理を進めると、便中カルプロテクチンの上昇により早期に治療を強化することで、治療成績を向上できる可能性があります。また、低値を維持する症例では不必要な大腸内視鏡検査を回避することができます。侵襲性が高く、時間的制約の大きな大腸内視鏡検査を避けることは患者にとってもメリットとなります。このように便中カルプロテクチン検査は寛解期のIBD患者のモニタリングにおいて大きな意義があると考えています。

図7 便中カルプロテクチンを用いたIBD管理



## 便中カルプロテクチンの問題点

ここからは便中カルプロテクチンの問題点や今後の課題に視点を移します。便中カルプロテクチンは高い精度でUCの内視鏡的炎症を検出できることをお示してきました。しかし、本検査には偽陽性や偽陰性が存在します。我々が日常診療で用いている金コロイド凝集法による検査では、UCにおけるMES1以上の炎症を検出する至適カットオフ値は142 $\mu\text{g/g}$ です(図8)。

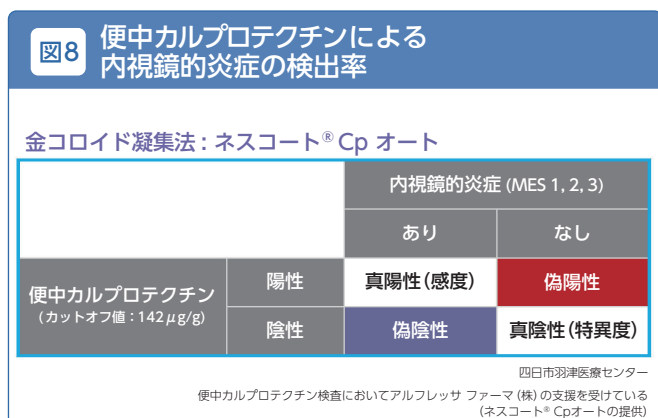
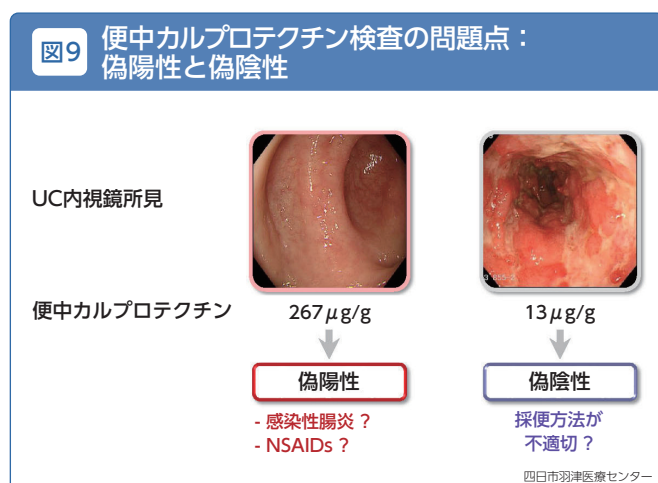
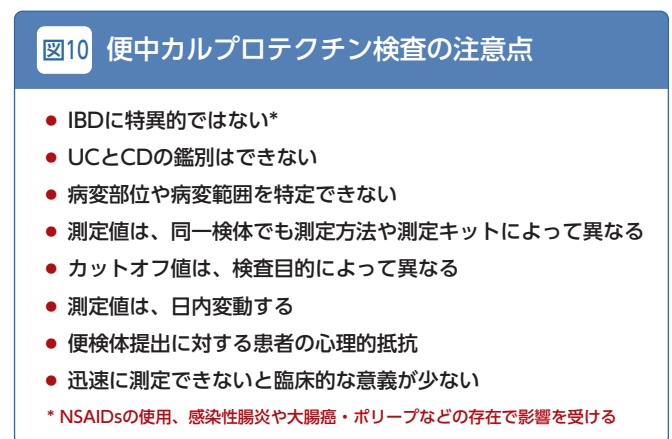


図9は我々が経験した症例です。左側の症例では内視鏡的には炎症が存在しないにも関わらず、便中カルプロテクチン測定値は上昇していた偽陽性のケースですが、このような場合は感染性腸炎の存在やNSAIDsの使用などで測定値が上昇した可能性があります。また、右側の症例では高度な内視鏡炎症が存在するにも関わらず、便中カルプロテクチンが上昇していない偽陰性のケースです。このような症例は下痢便などが理由で、採便が上手くできなかった可能性が考えられます。



また、我々の施設で大腸内視鏡検査を行ったUC患者141人を対象に、便中カルプロテクチンの内視鏡的炎症(MES1以上)の検出率を再検証しました。測定法は金コロイド凝集法で、カットオフ値142 $\mu\text{g/g}$ での感度は88%と高い値、特異度は65%とやや低い値で、正診率は75%でした。内視鏡的炎症が存在した60人において、偽陰性が12%に認められました。偽陰性例では、下痢が高度で採便が適切でなかったと考えられる症例が存在しましたが、明確な要因を特定することは困難でした。一方、内視鏡的に炎症を認めなかった81人において、偽陽性が35%に認められました。その要因については腸炎・憩室炎やNSAIDsの使用の影響が考えられる症例が存在しましたが、多くの症例で要因を特定することは困難でした。便中カルプロテクチン測定値が臨床所見と乖離している場合はその理由を検討する必要がありますが、明らかな理由が分からないこともしばしばあります。このように便中カルプロテクチン検査の精度には限界があるため、臨床所見を考慮せずに本検査の測定値のみで診療を進めることは避けるべきです。

さらに、便中カルプロテクチン検査を日常診療で使用する際の注意点を図10にお示しします。現在でも便中カルプロテクチンは有用な検査として認識されていますが、それほど広く実臨床で使用されていないのはこれらの問題点が解決されていないからだと思われます。



そこで、便中カルプロテクチン検査が今後もっと広く日常臨床で行われるようになるためにはどのようにすれば良いのかを考えてみました。

測定方法やキットによって測定値が異なることに関しては、各種検査法の測定値には相関があるので、相関係数などで補正し、測定値を標準化できれば良いで

すが、実現させるのは難しいかもしれないです。

カットオフ値が検査目的によって異なることに関しては、IBSとの鑑別が $50\mu\text{g/g}$ 、内視鏡的炎症の検出では $250\mu\text{g/g}$ 前後が推奨されていますが、特に再燃予測に関しては疾患の病態によって、また寛解維持療法の内容によって再燃のリスクは変わるためカットオフ値を一律に設定することは難しく、値よりも各患者において測定値の経時的な推移を観察することが重要です。

測定値が日内変動することに関しては、私どもは排便量が最も多いと考えられる起床後、最初の排便時に採便するように指導しています。

便検体提出に対する心理的抵抗については、採便容器の中身を外から見えないようにしたり小型にしたりするなど、採便容器の工夫により改善できると考えています。

迅速測定ができなければ意義が少ないという点に関しては現在、金コロイド凝集法のように迅速測定法も開発されているため、検査結果を速やかに臨床にフィードバックできるようになるでしょう。ただし、迅速測定法が開発されても、測定装置が各施設に設置されていないと、直ちに測定できないため、これも問題点の1つです。将来、これらの問題点が解決され、便中カルプロテクチン検査がもっと広くIBDの日常診療に取り入れられることを期待しています。

#### 【参考文献】

- 1) Mosli MH, et al. Am J Gastroenterol. 2015;110(6):802-19.
- 2) Shah SC, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(9):1245-55.
- 3) Mao R, et al. Inflamm Bowel Dis. 2012;18(10):1894-9.
- 4) Shimoyama T, et al. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):120.

## 第2部「パネルディスカッション」

# UC治療における バイオマーカーと測定フローの検討

## 1. 便中カルプロテクチンの位置付けは？

### 1-1. 各施設での測定状況

**竹内先生**：奥山祐右先生と村山洋子先生から、各ご施設においての症例数と便中カルプロテクチンをどのように活かしているのか、山本先生のご講演をもとに今の状況をご提示ください。

**奥山先生**：現在、当院でのIBD患者はUCが210例、CDの患者が92例です。

便中カルプロテクチン検査については、明らかな活動期の患者にはあえて施行せず、どちらかという寛解状態から再燃の確認を行うための指標ですとか、あるいは再燃した後もう一度それが寛解に導入できたかどうか確認する指標で使う症例が多いです。あとは小児科から小児患者の相談を受ける場合には、小学生や中学生、高校生まで含め、UCの活動性の評価はもちろん、IBDの診断補助にも使っています。

2020年5月から金コロイド凝集法のキットを使用していますが、それまではFEIA法を使用していました。UCの活動性評価として従来のFEIA法を今現在も継続して使用している症例はありません。その理由は当日その場で結果を出せる金コロイド凝集法のメリットをできるだけ活かしていきたいからです。

モニタリング頻度は、基本は2、3ヶ月に1回、患者の外来通院期間に測定しており、現在は新型コロナウイルス感染症が流行ってくる中で、不要な採血はできるだけ避けようと、便中カルプロテクチンだけでモニタリングしている症例も増えています。

では、どのような症例で大腸内視鏡検査を行うかという点については、山本先生のご講演にもあったように臨床症状と便中カルプロテクチン測定値が乖離しているような症例には、患者に説明をした上で大腸内視鏡検査を行うというのが現状です。

**村山先生**：当院のIBD患者はUCが約150例、CDが約40例です。従来は3割弱の患者に対し便中カルプロテクチン検査を外注していましたが、外注でオーダーした分に関しては中止し、現在、金コロイド凝集法の迅速測定装置を導入して自施設内で検査しています。

モニタリングに関して、新型コロナウイルス感染症の流行により2020年3月～5月は必要な患者以外への大腸内視鏡検査を控えるようにと病院内で指示があり、1年に1回など定期的にフォローしている患者の大腸内視鏡検査は6月以降に変更となりました。2020年6月以降は、当院では現在上部消化管内視鏡検査・大腸内視鏡検査とも通常どおりの形で行なっています。便中カルプロテクチンの迅速測定装置を導入して以降は外来の寛解期の患者は3ヶ月に1回測定し、私自身が検査の感触をより知りたいということもあり寛解期以外の患者にも少なくとも一度は測定しているのが現状です。大腸内視鏡検査自体は今のところ通常どおり行っていますが、コロナ禍で今後控えるように再度病院内で指示が出てくる中においては、山本先生のご発表にもあったように、便中カルプロテクチンが低値から急上昇してきた症例、あるいは本人の下痢・血便などの自覚症状が出てきた症例などに関しては緊急で大腸内視鏡検査を行う形をとっていきます。

**竹内先生**：奥山先生のご施設では活動期の患者には便中カルプロテクチンは使わず、寛解期のモニタリング、つまり再燃の確認に使われているということですが、これは予測因子として使っているというより、確実に再燃している場合や、あるいは臨床症状が出た場合に大腸内視鏡検査で確認する代わりに便中カルプロテクチンを用いるという意味づけですか。

**奥山先生**：そういう意味づけで使用しています。

**竹内先生**：あとは治療後に粘膜治癒を達成されているか確認のために使用していると。

**奥山先生**：はい。

**竹内先生**：モニタリングはほぼ3ヶ月ごとに一度、保険の範囲内で行われていますか。

**奥山先生**：基本的に3ヶ月に1回測定していますが、通院のタイミング等で前回から3ヶ月未満での測定になった場合は、算定条件の通知どおり、症状詳記を記載しています。

**竹内先生**：村山先生のご施設では、基本的に今まではモニタリングを大腸内視鏡検査を中心に行われていましたが、コロナ禍では大腸内視鏡検査を行うことが難しくなったため、今は便中カルプロテクチンによるモニタリングを中心に行われていると。

**村山先生**：その通りです。

**竹内先生**：大腸内視鏡検査が簡単にできない小児科患者の診断補助あるいは活動性の評価に関して村山先生はどうされていますか。

**村山先生**：小児科のUC患者においては大腸内視鏡検査を頻繁に行うことは実際のところ難しいため便中カルプロテクチンで状態を把握しています。

## 1-2. 従来法と現測定法の相関性は？

**竹内先生**：奥山先生のご施設では、現在便中カルプロテクチンの測定は迅速測定装置のみを使用しているということですが、以前使用されていた外注キットとの相関性についてお聞きしたいです。

**奥山先生**：以前はFEIA法の外注キットで測定していましたが、金コロイド凝集法を導入するにあたり、一度だけ同じ患者に金コロイド凝集法と従来のFEIA法の両方を測定してみました。乖離している症例が10%程度ありましたが、それを除くと両者の相関は比較的良好であったため、スムーズにFEIA法から金コロイド凝集法に移行できました。

**竹内先生**：村山先生のご施設では移行に関する工夫は何かされましたか。

**村山先生**：2つの測定法の比較は我々の施設では行っておらず、他施設からお聞きした状況などから、ほぼ平行であろうと考えました。

**山本先生**：従来のELISA法と金コロイド凝集法の測定値について検討したところ強い正の相関があり、値は平行になるということが分かっています。異なる検査方法や測定キット間では、測定値自体は違うかもしれないですが、相関は十分あると考えています。

**竹内先生**：私もそのデータを拝見したところ、非常に相関性が高く、我々が現在使っている他メーカーのもので金コロイド凝集法と相関性が高くスムーズに移行できると思っています。

## 1-3. 測定結果が即日に出ないときの運用は？

**竹内先生**：先生方のご施設のようにIBD患者がある程度多いところでは、すぐに結果が出る迅速キットの意義は非常に高いと思われますが、IBD患者が数人程度の一般クリニックでこの迅速キットを導入することは難しいのではないのでしょうか。その場合、すぐに結果が出てこない状況ではどのように便中カルプロテクチンを使えば良いですか。

**奥山先生**：以前、外注検査に出していた時には外注先で週2回しか測定されなかったため、患者に受診日の1、2週間前に便を持ってきていただき、受診日に結果



を間に合わせるようにしていました。つまりそれだけ来院回数を増やしていました。検体の郵送は我々の病院では一切行っておらずそれが限界でした。

**村山先生**：我々の施設でも診察日に結果が分かるように1、2週間前に来院し、便を提出していただくか、もしくは診察日当日に便を提出した場合は後日電話をして別日に来院していただく方法を取っていました。

**竹内先生**：検体数が多く出ないクリニックでは、迅速測定装置を一式備えることはハードルが高いと思います。山本先生のご施設ではご紹介も多く、様々な医療施設と病診連携をとっておられると思いますが、その辺りどのようにお考えですか。

**山本先生**：皆様が言われるように、即日に結果が出ないと再来院の必要があるため、それに対してどのように対応してゆくかを検討する必要があります。現状では、奥山先生と村山先生が言われたように高値の患者に電話をして再来院していただいているのではないかと思います。将来的には、測定装置を設置している施設としていない施設間で、病診連携システムを利用して、データ交換などができれば理想的です。すなわち、中央施設で便中マーカーを測定しその値を各施設にフィードバックできるような連携体制がとれば良いと考えています。

**竹内先生**：私の施設では迅速キットと従来のキットを使用しており患者ごとに使い分けています。その理由は、両方の測定キットの間の相関性を確認することと、可能な限り近隣のご施設やクリニックの方に患者をお返しした後も同じ測定キットでモニタリングできることを考慮しているためです。

## 2. 測定結果を見て、どうするか？

### 2-1. 測定結果をどう評価するのか？

**竹内先生**：次の議題は、迅速キットの測定結果を見てどう判断するかということです。寛解状態で測定した値が、どのように今後の臨床症状と結びついていくかを予想しないと、次の対応策を選べないと思います。山本先生のご発表の中で、便中カルプロテクチン測定値が上昇傾向にあると再燃するというお話がありましたが、それ以外に例えばカットオフ値を明確に決めるなど、具体的な便中カルプロテクチン測定値をみて対処法を判断するなど、その辺りの先生方の意見をお聞

きしたいです。

**村山先生**：明確というわけでは無いですが、寛解状態の患者が1年に1回、定期フォローの終わりに、測定値が300 $\mu\text{g/g}$ を超えてきたりすると早めに大腸内視鏡検査をするようにお勧めしています。中には急に1,000 $\mu\text{g/g}$ 近く上がってくるような、もちろんそのような患者は臨床症状も悪い場合が多いですが、そのような患者に対してはどちらかという大腸内視鏡検査で実際見て次の治療強化という流れにしています。

**竹内先生**：絶対値で考えるより、前値からの動きを重視し判断されると。

**村山先生**：絶対値よりも同一患者での推移を見ながらという形にしています。

**奥山先生**：私も村山先生と同じで前のデータとの比較が大事だと思っています。まだ2,3回しか測定していませんが、金コロイド凝集法の測定結果はよく動く印象があるので、測定値が100 $\mu\text{g/g}$ から200 $\mu\text{g/g}$ 後半あるいは300 $\mu\text{g/g}$ を超えるような状況になったとしても、それだけですぐに治療介入することは少なく、寛解期から再燃の場合、臨床症状がそれほど強いものではないことも多いため、あまり治療介入は急いでいないという現状です。

**竹内先生**：山本先生のご講演でもトレンドが大事だと言われていましたが、定期的な測定を行う中で値をみてどのように対応されていますか。ご講演の中で250 $\mu\text{g/g}$ が内視鏡的な活動性を表す1つのカットオフ値であるとお話されていました。つまり250 $\mu\text{g/g}$ という絶対値を重視するのか、それよりも例えば前値が50 $\mu\text{g/g}$ 位で、次のデータが200 $\mu\text{g/g}$ 位で臨床症状がなければ250 $\mu\text{g/g}$ を超えるまで待つのか、それ以外の方法を考えるのかという辺りをお聞かせいただきたいです。

**山本先生**：我々の臨床研究から、再燃予測に関しては臨床経過や寛解維持療法が異なる患者において、一律に再燃リスクのカットオフ値を定めることは難しいと感じています。そのため、絶対値そのものよりも測定値の変化が重要であると考えています。したがって、内視鏡的な活動性を示すとされる250 $\mu\text{g/g}$ という値にはこだわっておらず、例えば測定値が低値から200 $\mu\text{g/g}$ にまで上昇した際も再燃のリスクが高いと判断して対処法を考えるようにしています。250 $\mu\text{g/g}$ という値は、内視鏡的炎症が存在する目安として、患者に説明するのに用いています。

## 2-2. 測定結果によって治療を強化するのか？

**竹内先生**：次の議題は、測定結果を見て具体的にどのような対応をされるのか、即ち大腸内視鏡検査を行うのか、それとも治療介入するのか、その辺りをお聞きしたいです。

**山本先生**：便中カルプロテクチンを測定するのなら、検査結果を診療にフィードバックさせたいと考えています。まず重要なのは、薬剤治療のアドヒアランスが守られているかということです。特にメサラジンなどの局所製剤や内服薬は、患者が自己判断で止めているケースをしばしば経験します。例えば、症状はないのに便中カルプロテクチン測定値が上昇している患者では、よく聞いてみると坐剤や注腸薬の局所療法を止めていたりするケースは稀ではないので、その点はしっかり確認するようにしています。アドヒアランスを十分に確認した上で、メサラジン治療中の患者であれば、測定値が上昇した際は大腸内視鏡検査をスキップして、局所製剤を再開したり、内服薬を増量するように指導します。そのような治療調整により、実際に再燃が抑えられているかどうかは分かりませんが、便中カルプロテクチンを測定する意義は、このような点に存在するのではないかと考えています。さらに付け加えたいのは、我々は便中カルプロテクチンの測定結果だけで、ステロイドやバイオ製剤の導入や強化は行っていない点です。これらの薬剤に関しては大腸内視鏡検査などの画像診断を行った上で、治療を調整するようにしています。

**竹内先生**：まずアドヒアランスを確認することは非常に大事なポイントです。先生方のご施設では、測定値を見て治療介入あるいは大腸内視鏡検査を行うというようなことは実際されていますか。

**奥山先生**：治療介入については、臨床症状において増悪所見がなくても、便中カルプロテクチンのマーカーが徐々に右肩上がりになってきているような症例の場合は、メサラジンの増量や局所投与はそれほど抵抗なく行っています。

**村山先生**：便中カルプロテクチンが上昇しているだけでなく排便回数が増えたり排便の性状が少し軟便になってきたりしている症例については外来でできる範囲でのメサラジンの増量、もしくはかなり排便回数が上がってきたというような症例についてはブデソニドの注腸なども導入する場合があります。

**竹内先生**：メサラジンであれば投与量の増量あるいは

局所製剤の導入、ステロイドに関しても局所製剤くらいは導入するというのですが、ステロイドの全身投与やバイオ製剤も含めた治療を行うには、やはり大腸内視鏡検査によるチェックが必要ということで良いですか。

**先生方**：その通りだと思います。

**竹内先生**：山本先生のご講演で最後にまとめていただいた便中カルプロテクチンの問題点の中に、便中カルプロテクチンの測定値だけでは病変の範囲を特定できないという点は大事なことだと思います。全身的な治療を行う場合は、やはり大腸内視鏡検査による確認が必要ではないかなと思いますが、村山先生が何度も強調されているように、コロナ禍では大腸内視鏡検査をすぐに行いたくても出来ない状況になるかもしれないです。そうなると場合によっては臨床症状+便中カルプロテクチン測定値だけで、ステロイドの導入もあり得ますか。

**山本先生**：原則、臨床症状が再燃すると、治療強化の必要性が高いため、大腸内視鏡検査を速やかに行い、治療強化を検討します。確かにコロナ禍において症状がなければ大腸内視鏡検査は行わなくても良いかもしれませんが、便中マーカーを測定することで少しでも再燃リスクの高い患者に先述したような早期の治療調整ができるのであれば、測定意義は大きいと考えます。臨床症状と便中カルプロテクチン測定値のみで、大腸内視鏡検査をスキップしてステロイド治療を開始できるかについては、ステロイド治療は新型コロナウイルス感染症の重症化の要因の1つとされるため、注意深く判断する必要があります。また、コロナ禍における便中カルプロテクチン検査のもう1つのメリットについて述べたいです。実臨床では、大腸内視鏡検査を行わなくてよいと聞くと喜ぶ患者が多い反面、これまで毎年1回大腸内視鏡検査を行っていたのに、コロナ禍においては定期的な大腸内視鏡検査はしなくていいのかと不安がる患者も少なからず存在します。そのような際に便中カルプロテクチンの測定値が低値を維持していることを見せて、測定値と内視鏡所見が相関していることを説明すると患者の不安も解消することができます。このような点からも、コロナ禍において便中カルプロテクチンの測定は有用な検査であると考えています。

**竹内先生**：また、先ほどアドヒアランスの点をご指摘いただきましたが、患者教育においても便中カルプロテクチン測定値が上昇している患者には、その値を患

者に見せて薬をきちんと飲んでいるかを確認し適確な服薬指導することができると思います。

### 2-3. 測定結果による治療薬の減量はできるのか？

**竹内先生**：最後に、山本先生のご講演にもありましたように、便中カルプロテクチン測定値は粘膜の状態と相関していることから粘膜治癒も予測できるとするいくつかのデータも出ています。治療の強化と逆に、安定している患者において薬剤の投与量を減量する判断にも使えるのではないかと考えられますが、この辺りについてご意見をお聞きたいです。

**奥山先生**：便中カルプロテクチンは、どちらかと言うと単一でわかりやすい測定値を示すので、患者に「この数値が下がってくれば粘膜の炎症も落ち着いてくると思うので、この状況が半年から1年続けばメサラジンの内服量を減らしましょう」というような説明を行い、患者と認識を共有することができれば減量も可能だと思えます。

**村山先生**：私も同意見で、患者自身も便中カルプロテクチンの測定値を見ると、自分の状態を反映しているCRP以外のマーカーであるという認識ができており、その値を見ながらメサラジンを減量するという提案は、患者と医療側との合意がスムーズに行えるという印象をもっています。そういう意味での使い方はこれから十分できるのではと考えています。

**竹内先生**：私も同意見で、最近は医療費が無視できない問題となっており、受給者証の発行が軽症例の方には難しくなっています。特に軽症例では、メサラジン製剤の患者自身の負担額が大きくなっており、従来我々は寛解導入に必要な同剤の投与量が最適な維持量であると考え処方していましたが、患者も医療費の負担が増えてくると勝手に薬を減らしてしまうことがあります。便中カルプロテクチンの測定値を参考にしながら投与量を減らせる患者を見極め減量する、逆に減量後に臨床的に再燃してしまう患者を事前に予測するという意味でも、便中カルプロテクチンの測定値は非常に参考になるとは思っていますがいかがですか。

**山本先生**：奥山先生、村山先生が言われたようにメサラジン内服治療中において、4グラムなどの高用量から減量する適切なタイミングを決定するのは容易ではありません。我々の施設では、無症状な患者では、便中カルプロテクチンが低値を持続している際は大腸内視鏡検査をスキップして減量することがあります。大

腸内視鏡検査は患者にとって侵襲性、時間的制約やコストなどの観点からも負担が少なくないため、非侵襲、簡便で比較的成本が低い便中カルプロテクチン検査により代用できれば、患者にとっても我々にとっても非常に有用であると考えています。

### まとめ

**竹内先生**：本日は、まず前半に山本先生から便中カルプロテクチンの基本から実臨床への活かし方を様々な研究データとともにご教示いただくとともに、便中カルプロテクチンの問題点もご説明いただきました。

後半の奥山先生、村山先生のお二人をまじえたディスカッションでは、実際に便中カルプロテクチンを臨床現場でどのように活かしていくのか、特にこの迅速キットをどのように活かしていけば良いのかをご議論いただきました。その場ですぐ検査結果が分かることは患者の通院頻度を減らすことができ、次の対応が即座にできるというお話をいただきました。また、定期的に便中カルプロテクチンを測定することにより、患者の状態を正確に把握することで寛解維持に活かせるとのことでした。

次に、便中カルプロテクチンの測定結果を見て、我々はどう対応したらいいのかという問題ですが、測定値の評価はカットオフ値からの判断も重要ですが、それ以上に個々の患者において便中カルプロテクチンの測定値がどのように動いているのかを重視すべきとのことでした。具体的に測定値からどのように治療を行うかですが、大腸内視鏡検査がコロナ禍で難しい現在の状況では、便中カルプロテクチン測定値からメサラジン製剤の増量やステロイド局所製剤の導入までは現在でも可能だと考えられますが、その前に服薬アドヒアランスを確認することが重要です。また、便中カルプロテクチンの測定値の動きを見ながら、薬剤の増量だけでなく減量にも活かせるかもしれないというご意見でした。

本日のセミナーの内容が聴講いただいた先生方のIBD診療の一助になれば幸いです。

### 用語

IBD (Inflammatory Bowel Disease)：炎症性腸疾患

MES (Mayo endoscopic subscore)：Mayo内視鏡所見サブスコア

GMA (Granulocyte-monocyte apheresis)：顆粒球単球吸着除去療法

UC (Ulcerative colitis)：潰瘍性大腸炎

CD (Crohn's disease)：クローン病

**【禁忌・禁止】**

〈使用方法〉

●再使用禁止

**使用目的又は効果**

**【効能・効果】**

- 潰瘍性大腸炎の活動期における寛解促進のための顆粒球吸着用白血球除去カラム(但し、重症度による分類が重症の患者)
- 本品は、栄養療法及び既存の薬物治療が無効又は適用できない、大腸の病変に起因する明らかな臨床症状が残る中等症から重症の活動期クローン病患者の寛解促進に使用する
- 本品は、全身治療における既存内服療法が無効又は適用できない、中等症以上の膿疱性乾癬の臨床症状の改善に使用する
- 本品は、複数の生物学的製剤等の既存の全身治療が無効、効果不十分又は適用できない関節症性乾癬の臨床症状の改善に使用する

**【使用目的又は効果に関連する使用上の注意】**

関節症性乾癬では、本品を使用する前に作用機序の異なる生物学的製剤の切替え等、既存の全身治療適用の可能性が残されていないか十分検討し、他の治療選択肢がない場合に使用すること。また、関節症性乾癬の知識、治療経験を持つ皮膚科医とリウマチ科医が十分な連携をとり、本品での治療による有益性が期待できる患者のみに使用すること。

**使用上の注意**

**【使用注意】(次の患者には慎重に適用すること)**

- 顆粒球数2000/mm<sup>3</sup>以下の患者[顆粒球減少を起こすおそれがある]
- 感染症を合併している患者及び合併が疑われる患者[増悪させるおそれがある]
- 肝障害、腎障害のある患者[症状を増悪させるおそれがある]
- アレルギー素因のある患者
- 抗凝固剤(ヘパリン、低分子ヘパリン、ナファモスタットメシル酸塩)に対し、過敏症の既往歴のある患者
- 赤血球減少(300万/mm<sup>3</sup>以下)、極度の脱水(赤血球600万/mm<sup>3</sup>以上)、凝固系の高度亢進(フィブリノーゲン700mg/dL以上)のある患者[増悪させるおそれがある]
- 重篤な心血管系疾患のある患者[増悪させるおそれがある]
- 体温38℃以上の患者[増悪させるおそれがある]

**【重要な基本的注意】**

- 本品は全血を直接カラムに流して使用する直接血液灌流型の体外循環用カラムでありシャントの作成は不要である。
- 患者の状態を良く観察し、体外循環に必要な血管や血液流量を確保できることを確認してから使用すること。
- 治療中に顆粒球数が2000/mm<sup>3</sup>以下に減少した場合、その後の経過を注意深くモニターし、副作用が疑われる際には速やかに治療を中止すると共に適切な処置を行うこと。[顆粒球減少を悪化させるおそれがある]
- 膿疱性乾癬、関節症性乾癬における再治療時の有効性・安全性は確立されていない。
- 瘻孔のあるクローン病での有効性・安全性は確認されていない。
- クローン病での本機器単独治療における効果は確立されていない。
- 外科的処置が適用となる強度の狭窄のあるクローン病での有効性・安全性は確認されていない。
- クローン病に使用する場合、治療効果が得られず悪化する場合がありますので、病状に十分注意しながら使用すること。
- 限局型膿疱性乾癬での有効性・安全性は確立されていない。
- 膿疱性乾癬における生物学的製剤が無効又は適用できない患者に対する有効性・安全性は確立されていない。
- 1クルールの治療はアダカラム5回までの使用を上限とする。
- 治療効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。

**【相互作用】**

●併用注意(併用に注意すること)

降圧剤としてアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACE阻害剤)服薬中の患者は処置に先立って休薬すること。[ACE阻害剤服薬中の患者に体外循環を行いショックを起こしたとの報告がある]

**【不具合・有害事象】**

承認時までの臨床試験(潰瘍性大腸炎、クローン病、膿疱性乾癬および関節症性乾癬)および市販後の使用成績調査(潰瘍性大腸炎、クローン病)における総症例数1651例中、本製品との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は120例(7.3%)に認められた。主な副作用は、頭痛36例(2.2%)、嘔気/悪心16例(1.0%)等であった。以下、本製品での副作用は上記の試験、調査あるいは自発報告等に基づくものである。

●重大な有害事象

- 凝固能が高度に亢進している患者の場合、脳梗塞を偶発することがあるので注意すること。
- クインケ浮腫などの神経血管性浮腫、深部静脈血栓症、血栓性静脈炎、肺塞栓症の報告がある(頻度不明)。
- ショック・アナフィラキシー様症状等の兆候あるいは症状の報告がある(頻度不明)。
- 播種性血管内凝固症候群(DIC)の報告がある(頻度不明)。

●その他の有害事象

以下の副作用が報告されている。

分類	頻度	0.1%以上~5%未満	0.1%未満	頻度不明
精神・神経系		頭痛、めまい、立ちくらみ、ふらつき、気分不良	飛蚊症様眼症状	知覚異常、振戦
血液		貧血、ヘモグロビン減少、白血球数減少、単球比率増加、血小板数減少、血小板数増加、フィブリノーゲン上昇	白血球数増加、顆粒球比率増加、リンパ球比率減少、赤血球数減少、ヘマトクリット減少	
循環器系		動悸	血圧低下	血圧上昇
呼吸器系		胸痛、胸部不快感、呼吸困難	鼻閉、肺陰影、咳込み	
消化器系		嘔気/悪心、嘔吐、腹痛	下痢、肛門周囲膿瘍、しぶり腹	
肝臓		GOT上昇、GPT上昇、肝機能異常、AI-Pの異常変動、LDHの異常変動、γ-GTPの異常変動		
腎臓		尿蛋白増加、BUNの異常変動	クレアチニン減少	血尿
筋骨格系			腰痛、関節痛	背部痛、筋痙攣
皮膚		皮疹、発赤	水疱性類天疱瘡の悪化、掻痒感、冷汗	蕁麻疹、発汗
眼				眼充血
臨床検査		α1-グロブリン上昇、α2-グロブリン上昇、総蛋白の異常変動、CH50上昇、C3上昇、C1q上昇、アルブミン減少、カリウム減少、クローラール減少、血清鉄減少、β-グロブリンの異常変動、γ-グロブリンの異常変動	トランスフェリン減少、総コレステロール上昇、IgG上昇、C4上昇、ナトリウム減少、カルシウム減少	
その他		発熱、熱感、倦怠感	悪寒、脱力感、疼痛、血管痛、感冒症状	灼熱感、アレルギー、浮腫

上記以外に体外循環による一般的な副作用としては、穿刺部周辺発赤、穿刺部痛、血管迷走神経性反応、溶血、流涙が報告されている。

**【高齢者への適用】**

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、使用にあたっては観察を充分に行うこと。[高齢者への使用に関する安全性は確立していない]

**【妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への適用】**

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。  
[妊娠中の使用に関する安全性は確立していない]
- やむを得ず授乳婦に使用する場合には授乳を避けさせること。  
[授乳婦に対する使用経験はなく、安全性は確立していない]
- 小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

**【臨床検査結果に及ぼす影響】**

本品を用いた体外循環中あるいは循環直後に、一過性に顆粒球/単球が減少する場合がある。

その他、製品の詳細等については添付文書をご参照ください。

2019年11月改訂の添付文書に基づき作成