

IBD 診療における 便中カルプロテクチン検査の活用法

— 大規模病院からクリニックまで —

JDDW2021 ブレックファーストセミナー 12(2021年11月5日開催)の講演内容を抜粋し、紹介いたします。

司会

渡辺 憲治 先生

兵庫医科大学
炎症性腸疾患センター 内科

演者

岩本 史光 先生

いわもと内科おなかりクリニック



便中カルプロテクチンとは

カルプロテクチンは S100 蛋白に属する 36kD のカルシウム - 亜鉛結合蛋白で、好中球の細胞質の主要成分です。腸管に炎症が起こると白血球が浸潤し、腸管壁より管腔に移行するため、炎症に伴って便中のカルプロテクチン値が上昇すると言われています。この特徴により、便中カルプロテクチンは IBD (炎症性腸疾患) のバイオマーカーとして活用されています。

IBD の早期診断

IBD は発症から診断まで非常に時間がかかる疾患として報告されています¹⁾。IBD 診断が遅れる理由として患者側・医師側の問題点が挙げられます。患者側の問題点として、① 若年者が多い点：すぐに受診に来られない場合や、多忙のため検査などがなかなか進まない、② 過敏性腸症候群 (IBS) との overlap：ストレス性によるものと思いきや見えてしまう、③ NSAIDs の使用：市販の痛み止めを服用し、受診に来られないまま様子を見てしまう、等が挙げられます。一方で医師側の問題点としては、① 症状が弱く、疾患に気が付けない、② 下痢症状のみで内視鏡検査に至らない、ということが挙げられるかと思えます。これらの理由により、初診から確定診断までに長い時間を要することも多くあります。

また、IBD の確定診断のためには内視鏡検査が必須となりますが、内視鏡検査では患者さんの身体への侵襲性が高いことや、時間・コストがかかるという問題点が挙げられます。特に CD (クローン病) においては狭窄により内視鏡の挿入が困難な例が存在することや、バルーン内視鏡などでは術者の技術などの要素も大きくなるため、診断後のモニタリングにおいて内視鏡検査を頻回に施行することは困難です。

IBD における理想的なバイオマーカー

IBD における理想的なバイオマーカーとは、① 簡便 ② 実施しやすい ③ 侵襲性が低い ④ 安価 ⑤ 迅速 ⑥ 良好な再現性、などの性能に加え、① 疾患特異的である ② 疾患活動性を客観的に評価できる ③ 再燃や再発を予測できる ④ 治療効果をモニターできる ⑤ 予後を評価できる、などの性質が条件として求められます。便中カルプロテクチン検査は、低侵襲かつ安価な検査であり、結果の迅速性については外注検査のため若干遅めです。また、採便の方法によって多少のばらつきが生じる可能性はありますが、一定の再現性は得られています。

IBD の診断補助

エリアカルプロテクチン 2 は、IBD の診断補助として参考基準値 50 mg/kg 以下を設定しており、臨床性能試験における臨床的感度は 100%、臨床的特異度は 74% となります²⁾。

自験例を紹介します。長期に及び下痢・腹痛を主訴に当院に紹介された 10 代の患者さんで、他院で実施した血液検査は異常がなかったため、IBS として加療されていました。その後症状が良くなり当院に紹介され、内視鏡検査の実施を提案しましたが主訴が腹痛と下痢のみだったため拒否をされました。そのため、便中カルプロテクチン検査を実施したところ 367 mg/kg と高値であり、この結果をもって内視鏡検査の必要性を説明し同意を得て実施したところ、結果的に左側大腸炎型の UC (潰瘍性大腸炎) と診断することが出来ました。

この方は軽症だったため 5-ASA 製剤での治療で寛解に至り、半年後には便中カルプロテクチン値は 43 mg/kg まで低下を認めました。本症例は下痢・腹痛の症状が出てから約 3 カ月の経過を診ており、初診から確定診断に至るまでは約 5 カ月が経過しています。当院初診から便中カルプロテクチン検査・大腸内視鏡検査・病理組織生検の結果が出るまでに 1.5 カ月を要したため、IBS として様子を見ていた 3.5 カ月は、早期に便中カルプロテクチン検査を実施していたら短縮し得た期間であると考えられます。(図 1)

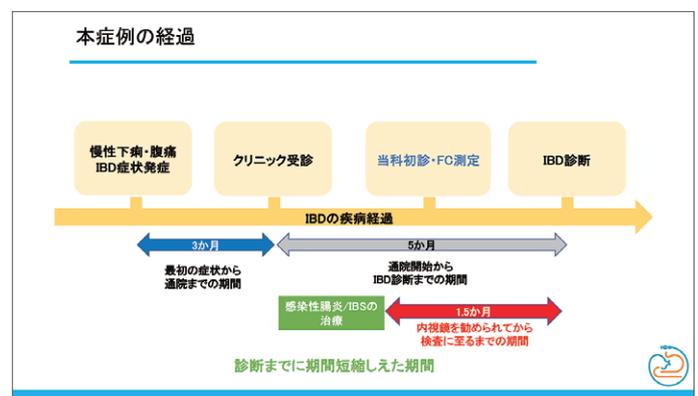


図 1

このような症例が存在するため、便中カルプロテクチン検査を用いて早期に IBD の診断を進めるといった使用法は重要であると考えられます。診断フローとしては、IBD が疑われ、一時的な腸管感染症が否定され肉眼的な血便が認められない、下痢・腹痛などが長期に続いている患者さんに対して便中カルプロテクチン検査を実施し、陽性 (50 mg/kg を超える) であれば内視鏡検査を誘得、陰性 (50 mg/kg 以下) であれば、IBS もしくはそれ以外の疾患を考えて他の検査を進めるか、IBS の治療をしていくという流れが考えられます。

UC の病態把握の補助

エリアカルプロテクチン 2 は、UC の病態把握の補助としてカットオフ値を 300 mg/kg と設定しており、Mayo endoscopic subscore 0-1 を内視鏡的非活動群、2-3 を内視鏡的活動群とした臨床性能試験における臨床的感度は 97%、臨床的特異度は 64% となります。

便中カルプロテクチン値は、臨床症状がみられなくても再燃する前の 3 カ月前から上昇するという報告もされているため³⁾、寛解期であっても定期的にモニタリングを行い、ベースラインよりも急に数値が上昇した場合は内視鏡検査の実施の検討や、場合によっては治療の変更について相談する必要があると考えます。

自験例を紹介します。左側大腸炎型の UC の 40 代の女性で、インフリキシマブで臨床的な寛解維持と粘膜治癒をしていました。残念ながら途中で休業せざるを得ない状況となり経過観察としました。その際も臨床的寛解は維持していましたが便中カルプロテクチン値は 670 mg/kg と高値だったため内視鏡を実施したところ、内視鏡的に中等度の再燃が認められました。そのため追加治療について誘得し、ゴリムマブの投与を開始しました。半年後の内視鏡所見では便中カルプロテクチン値は 17 mg/kg まで下がり粘膜治癒が獲得されていました。その後も定期的に便中カルプロテクチンを測定して低い値を維持しています。1 年後の内視鏡でも、粘膜治癒が継続できました。

UC 診療における便中カルプロテクチン検査の活用方法ですが、寛解導入を経て寛解期に至った場合は粘膜治癒の予測や長期予後予測として便中カルプロテクチンを定期的にモニタリングします。また、確定診断後に軽度な下痢や腹痛などの再燃のような症状が出てきた場合には便中カルプロテクチンを測定し、活動性が生じているのかを確認します(カットオフ値 300 mg/kg)。一方で明らかな血便が認められた場合は、便中カルプロテクチンは測定せず速やかに内視鏡検査、もしくは治療の変更を行うというのが望ましいと考えます。便中カルプロテクチンはあくまでも IBD の診断の補助、モニタリングツールであるため、寛解期から血便を伴わない軽症の内視鏡的再燃を捉える補助検査として用います。(図 2)

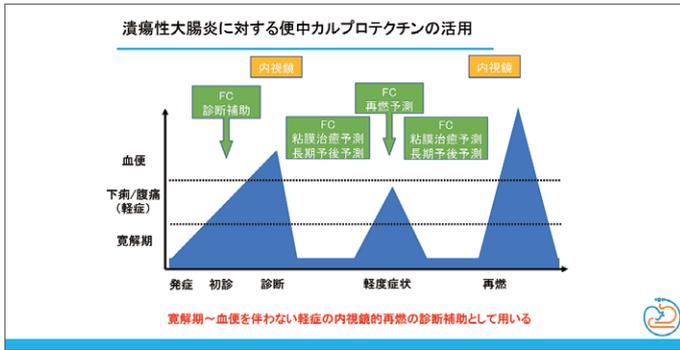


図 2

CD の病態把握の補助

CD の病態把握の補助において、内視鏡的重症度と便中カルプロテクチン値の相関を検討した報告を紹介します⁴⁾。小腸バルーン内視鏡を経肛門的に行い、改訂 SES-CD (空腸を含み、かつ狭窄スコアを除外したスコアリング) の合計値を算出しています。内視鏡検査実施日の前 1 カ月以内に便中カルプロテクチンを測定し、その結果、CD 全体 70 例に対しても、小腸型のみ 39 例に対しても有意な相関を得ました。改訂 SES-CD = 0 を目標にして ROC 解析を行ったところ、カットオフ値は全体、小腸型のどちらも 92 mg/kg^{*} となりました。92 mg/kg における CD 全体での感度は 94%、特異度は 88%、小腸型だけで見ても感度 87%、特異度 88% と良好な結果でした。これらのことより、便中カルプロテクチンを測定することによって CD の粘膜治癒の予測に有用であると考えられました。(図 3)

その他にも CD の短期的再燃予測に関する報告があります⁵⁾。この報告におけるカットオフ値は 327 μg/g 以上と設定されており、CD144 名の 6 カ月の寛解維持率を後ろ向きに検討しています。327 μg/g 以上の値の方に関しては 3 カ月から半年以内に有意に再燃を認める = 短期的に再燃する可能性が高い、という報告です。

このような報告から、便中カルプロテクチンは粘膜治癒の予測以外に、再燃の可能性というも判断することができる可能性があるといえます。

参考文献 1) Vavricka SR, et al. Inflamm Bowel Dis. 18(3) 496-505, 2012. 2) 松岡克善ら. 医学と薬学. 74(6) 717-726, 2017. 3) Inflamm Bowel Dis Volume 19, Number 10, September 2013. 4) Iwamoto F, et al. J Gastroenterol Hepatol. 2018. 5) SCANDINAVIAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY <https://doi.org/10.1080/00365521.2018.1549683>

Information

主な使用目的	測定結果の判定法	保険点数	判断料
糞便中のカルプロテクチンの測定 ● 炎症性腸疾患 (IBD) の診断補助 ● 炎症性腸疾患 (IBD) の病態把握の補助	IBD の診断補助 ● 炎症性腸疾患 (IBD) の診断補助における参考基準値として: 50 mg/kg 以下 IBD の病態把握の補助 ● 潰瘍性大腸炎 (UC) の内視鏡的非活動状態の指標として: 300 mg/kg 以下 ● クロウン病 (CD) の内視鏡的非活動状態の指標として: 80 mg/kg 以下	276 点	34 点 (尿・糞便検査)

【保険上の留意事項(令和 3 年 11 月 30 日一部改正 保医発 1130 第 1 号)】

(2021 年 12 月現在)

- ア) 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、ELISA 法、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的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又はクローン病の病態把握を目的として測定する場合、潰瘍性大腸炎については ELISA 法、FEIA 法、金コロイド凝集法、イムノクロマト法又は LA 法により、クローン病については FEIA 法により測定した場合に、それぞれ 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)の診断補助又は病態把握を目的として、本検査及び区分番号 ID313 大腸内視鏡検査を同一月に併せて行った場合は、主たるもののみ算定する。

Learn more at thermofisher.com/calpro-dr

thermo scientific

サーモフィッシャーダイアグノスティクス株式会社

〒108-0023 東京都港区芝浦 4-2-8 住友不動産三田ツインビル東館

☎ 0120-489-211 受付時間 9:00~17:30(土日祝日、年末年始を除く) ✉ info-jp.idd@thermofisher.com

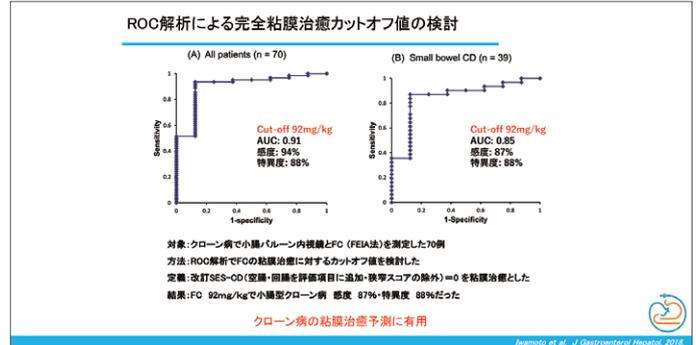


図 3

まとめ

便中カルプロテクチンは IBD 診断補助マーカーとして有用で、内視鏡を推奨する根拠となり得ます。IBD のモニタリングにおいて、便中カルプロテクチン検査によって寛解期の粘膜治癒の予測や予後予測、定期的な測定による内視鏡的再燃の早期発見が可能であると考えられ、通常診療における治療目標のひとつにもなり得ます。

質疑応答より

渡辺先生 IBD の診断補助についての位置づけという点で、CRP や LRG などの血液検査が測定できる中で便中カルプロテクチンを用いる意義というのはどのようにお考えでしょうか？

若本先生 IBD の診断補助においては、腸管に特異的であることが非常に重要です。合併症が多い方もいらっしゃいますが、そのような場合に腸管の炎症だけをみるという意味で、便検査で引っかかるとその後の検査について患者さんも納得することが多いです。血液検査は風邪でも上昇するため、「たまたま風邪をひいていた」と言って内視鏡を避ける方もいらっしゃいます。モニタリングにおいては、血液検査よりは感度は少し高いという印象です。一方で便中カルプロテクチン検査の弱点は結果が出るまで少し時間が掛かる点だと思います。

渡辺先生 CD において、特にプライベートクリニックでは小腸の検査がしにくいという事もあると思いますが、その場合は小腸病変の活動性をみる上で便中カルプロテクチンは有用だと思われませんか？

若本先生 有用だと思います。画像検査ができない施設や予約枠の問題がある施設も多いと思いますが、便中カルプロテクチンは簡単に測定ができるため、UC よりも CD の方が汎用性は高いのではないかと考えております。

渡辺先生 例えば大腸内視鏡は自施設で実施し、そこまで炎症が見受けられないのに便中カルプロテクチン値が上昇してきた場合に、小腸を調べるために小腸内視鏡ができる施設に患者さんをご紹介するという活用はできませんでしょうか。

若本先生 はい。早めに医療連携をしていくことが可能になると思います。

* エリアカルプロテクチン 2 (FEIA) の添付文書では、内視鏡スコアとして SES-CD スコアを用いているため、「クローン病の内視鏡的非活動状態の指標として 80 mg/kg 以下」と記載されています。