

(症 例)

便中カルプロテクチンが診断に寄与した 直腸炎型潰瘍性大腸炎の1例

加藤 耕平 木下 朋絵 松下 詠治

鳥取赤十字病院 小児科

Key words : 小児, 潰瘍性大腸炎, 便中カルプロテクチン

はじめに

便中カルプロテクチン (Fecal calprotectin) は腸管炎症を鋭敏に検出することが可能な検査であり, 炎症性腸疾患の診断, 治療効果判定, 再発の予測などに利用されてきている。

このたび小児での症状初発の潰瘍性大腸炎に対し便中カルプロテクチン高値が診断に寄与した症例を経験し, 文献的な考察を踏まえて報告する。

症 例

患者: 9歳女児

主訴: 血便

現病歴: 当院受診の1か月前に排便時に小指頭大の血塊がみられた。受診の2~3週間前にも父が便を確認したところ血液の混入がみられた。内科医院を受診し痔核はなく経過観察となったが, その後小児科医院にも受診し当院紹介受診となった。血便のエピソードは今回の経過が初めてである。便通は普段は大体毎日出ているが出にくい。下痢はない。繰り返す発熱のエピソードはない。

基礎疾患/既往歴: 4歳時 川崎病 心合併症なし。

家族歴: 両親の既往に特記すべき事項なし。

炎症性腸疾患の家族歴なし。

身体所見:

身長124.7cm (-1.4SD) 体重24.5kg (-1.0SD) 体温36.8℃

活気はあり, 恥ずかしがるが応答はしっかりしている。

咽頭発赤なし, 扁桃腫大なし, 口腔内アフタは認め

ず。頸部リンパ節腫脹なし。

胸部 肺胞呼吸音, 左右差なし。心音整, 心雑音を認めず。

腹部 平坦, 軟。腸蠕動は減弱していたが, 圧痛は認めず。

肛門部 裂肛は認めず。肛門皮垂なし。

各種検査:

初診時白血球, 血小板数の上昇はなく貧血もみられなかった。生化学検査でもCRPは0.11mg/dlと基準範囲内であった。他に特記すべき血液検査の異常は見られなか

表1 血液・便検査結果

初診時		3週間後	
WBC	6,500 / μ l	WBC	8,430 / μ l
好酸球	9.0 %	Hb	12.4 g/dl
好中球	43.0 %	PLT	33.2 $\times 10^3$ / μ l
リンパ球	38.5 %	ESR	9 /hr
Hb	12.8 g/dl	SAA	15.1 μ g/ml
PLT	36.3 $\times 10^3$ / μ l	便潜血	-/-
TP	7.7 g/dl	便中カルプロテクチン	
ALB	4.4 g/dl		2,550 mg/kg
AST	28 IU/l		
ALT	20 IU/l		
LDH	199 IU/l		
CRP	0.11 mg/dl		
BUN	12 mg/dl		
Cr	0.39 mg/dl		
Na	137 mEq/l		
K	4.3 mEq/l		
Cl	101 mEq/l		
便潜血	+/+		
便培養	陰性		

ったが、便潜血検査は陽性であった（表1）。

腹部レントゲンでは腸管ガス像に異常はなく、腹部超音波検査でも腸管壁肥厚、直腸内のポリープ様の所見は確認できなかった。便培養は陰性であった。

経過（表1，図1，2）

初診時は身体所見に目立った異常はなく、各種臨床検査でも有意な所見は見られなかった。炎症反応の上昇がみられず、消化管炎症に伴う血便の可能性については不明であった。若年性ポリープや直腸粘膜脱症候群などの消化管出血をきたす疾患の鑑別を要すると考え、ご家族と相談の上大腸内視鏡検査を施行した（図2）。内視鏡では回盲弁にわずかにアフタを認めたものの、回腸末端からS状結腸までびらんや潰瘍、腫瘍性病変は認められなかった。直腸は内視鏡を反転した範囲に粘膜浮腫、びらん、粘液附着を認めた。回盲弁のアフタ、直腸のびらを生検し検査を終了した。内視鏡検査の前後から顕血便は消失していたが、病理所見では直腸の生検組織から粘膜面の微少出血、陰窩炎、粘膜固有層浅層での所見ではあるが、リンパ球、形質細胞、好中球主体の炎症細胞浸潤を認めた。直腸粘膜脱症候群に特徴的なfibromuscular obliterationは認められなかった。非特異的所見ながらも直腸炎の所見が得られ、初診時から約3週間後に再度血液検査、便検査とともに便中カルプロテクチンの検査を行った（表1）。血液検査では血清アミロイドA蛋白の軽度上昇を認め、便検査では便潜血は

陰性となっていたものの便中カルプロテクチンは2,550 mg/kgと著明な増加がみられた。諸検査を合わせ直腸炎型の潰瘍性大腸炎の可能性を疑い、臨床症状は消失していたが、ご家族と相談の上メサラジン注腸 500mg（20 mg/kg）の使用を開始した。しかし、メサラジン投与から2か月程度の経過で腹部症状は見られないものの経時的に炎症反応の上昇が認められ、メサラジン注腸を成人量の1,000mgまで増量した。その後病変範囲の確認、治療内容の再考のため再度内視鏡検査を施行したが病変範囲の拡大なく、下部直腸に軽度の浮腫、ごく浅いアフタを認めるのみであった。以降炎症反応の改善がみられ、メサラジンの増量により病勢が抑えられているものと考えられた。

考 察

便中カルプロテクチンについて

カルプロテクチンは顆粒球の細胞質の60%に発現しているカルシウム結合蛋白で¹⁾、S100A8 (calgranulin A, MRP8) とS100A9 (calgranulin B, MRP 14) の二つの蛋白のヘテロ複合体である²⁾。カルプロテクチンは、主に炎症部位に浸潤あるいは腸管壁に移動した顆粒球や腸管上皮細胞が細胞死などにより崩壊した際に放出され、抗菌作用、抗炎症作用、抗分化作用を有している³⁾。腸管炎症時には好中球の管腔への移行に比例して便中のカルプロテクチン濃度が上昇し²⁾、CRPなどの血中炎症マーカーに比較し軽度の粘膜障害を鋭敏に感知する

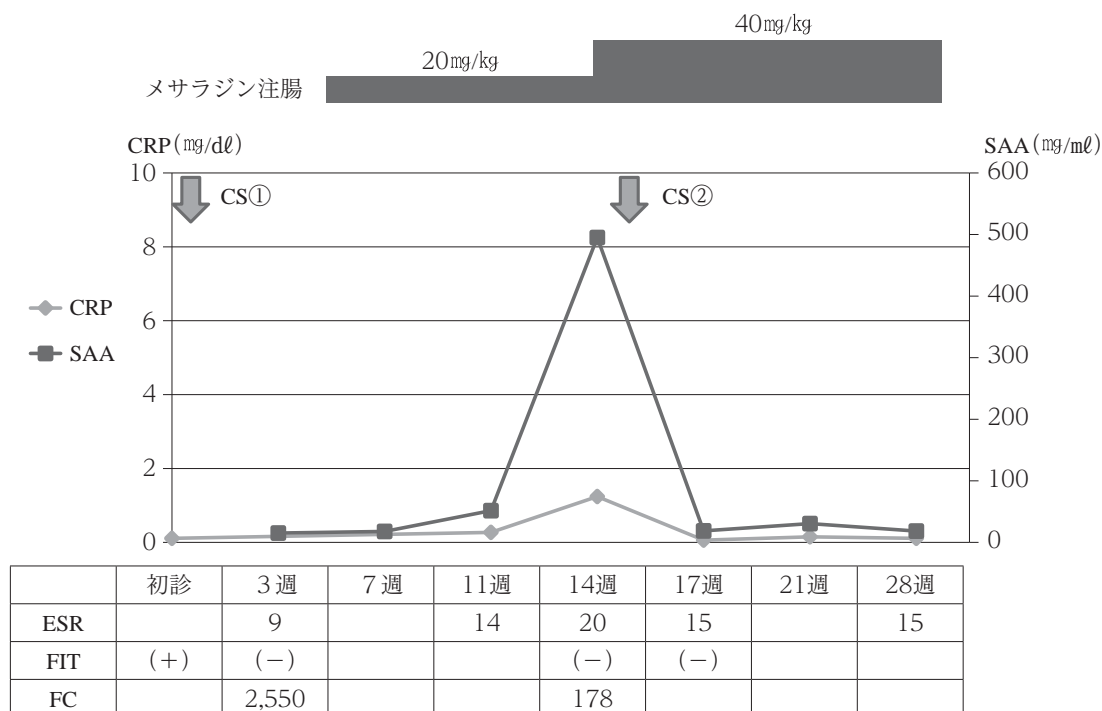


図1 臨床経過

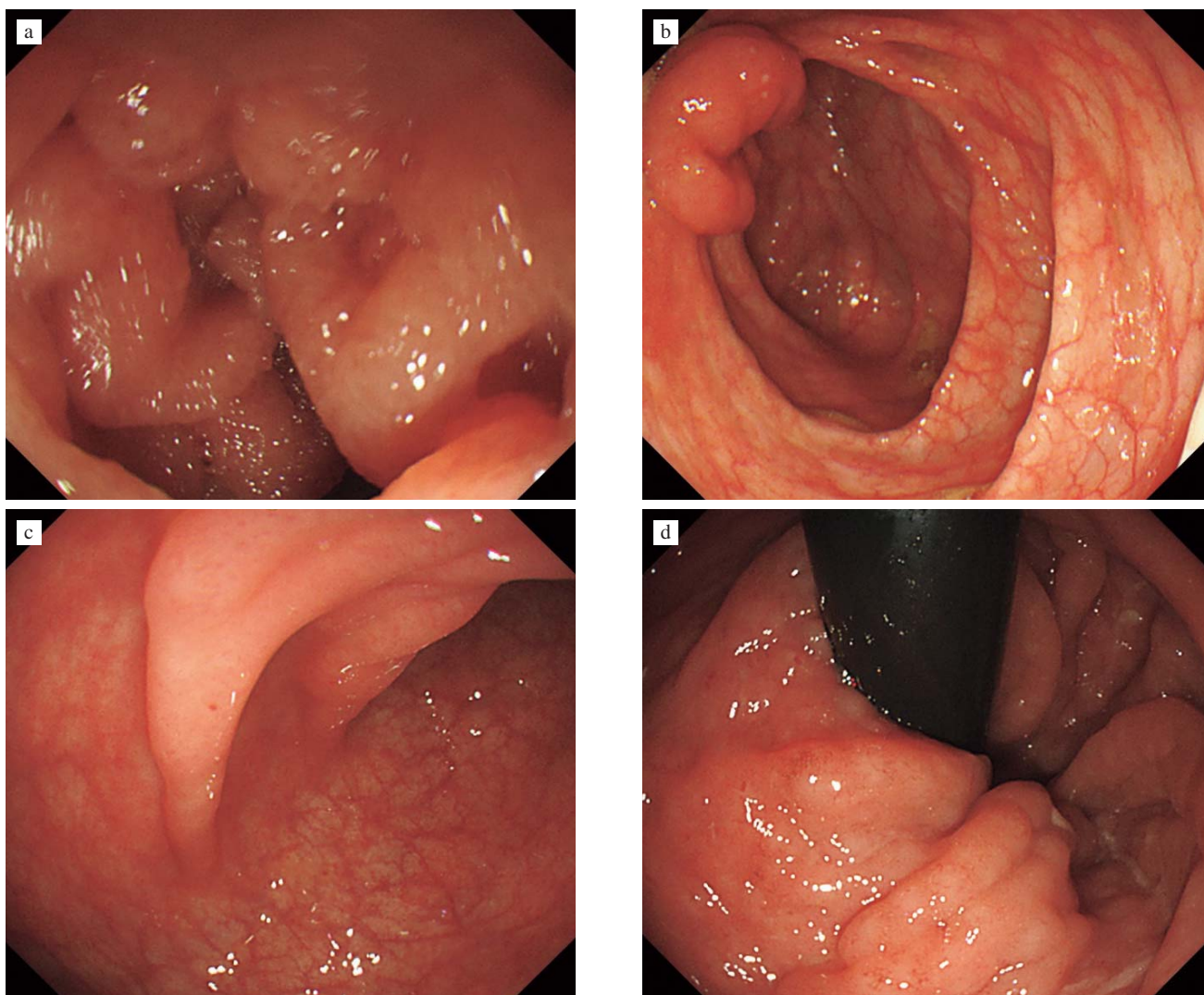


図2 内視鏡検査

- a) 回腸末端：アフタ、潰瘍の形成は見られない。
 b) 回盲弁にアフタを認めるが、結腸粘膜は正常。
 c) 下部直腸：肛門側は軽度粘膜浮腫がみられる。
 d) 下部直腸（内視鏡反転）：浮腫、うっ血、粘液附着を認める。

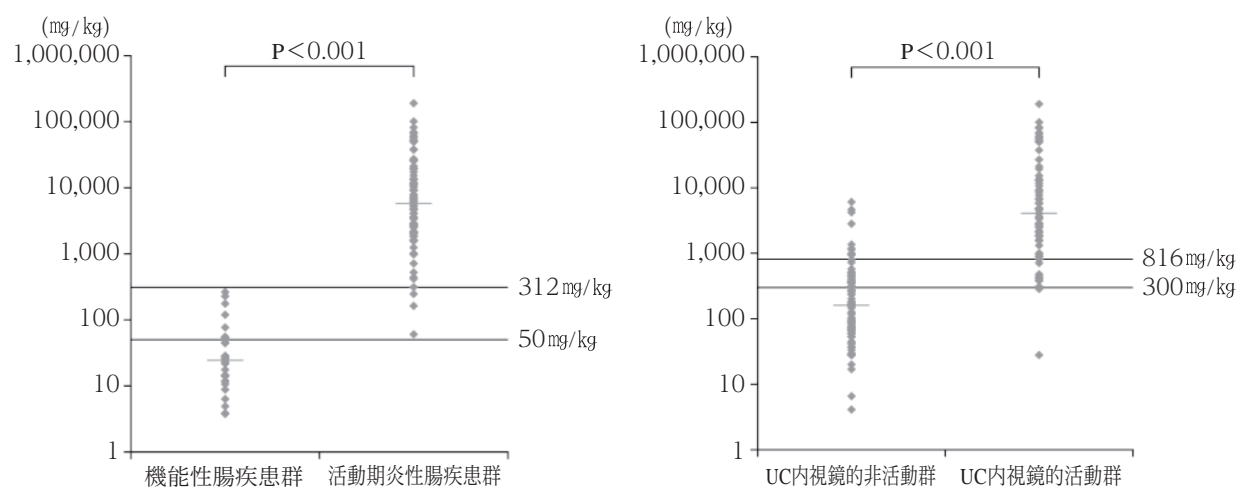


図3 便中カルプロテクチンによる評価（文献5より引用）

左：活動期炎症性腸疾患患者と機能性腸疾患患者における便中カルプロテクチン値の分布
 右：潰瘍性大腸炎内視鏡的活動群と非活動群における便中カルプロテクチン値の分布

ことができるとされる。一方で便中カルプロテクチン値は腸管洗浄、食事、運動、便中に含まれる粘液や血液量に影響を受ける可能性があり、炎症性腸疾患以外の腸管炎症（感染性腸炎、癌、NSAID腸炎、憩室炎など）による上昇との判別は困難であるとされる。また、小児においては特に消化管粘膜のバリア機能の未熟な新生児期においては便中カルプロテクチンが高値になると言われており、生後1か月以降も経時的に数値の低下がみられるため、4歳未満では成人のカットオフとは異なる基準が必要である⁴⁾。便中カルプロテクチンの臨床への応用は欧米ではすでに15年ほど前から行われており、「内視鏡的活動性・粘膜治癒検出能」「治療効果予測マーカー」「再燃予測マーカー」としての有用性を示す論文が多数ある。炎症性腸疾患については日本では2017年6月に「カルプロテクチン モチダ」が「潰瘍性大腸炎の病態把握」として保険適応となり、また同12月に「エリアカルプロテクチン2」が「炎症性腸疾患の診断補助」にも適応拡大され発売された。

便中カルプロテクチンの臨床応用について（図3）

エリアカルプロテクチン2を利用した日本人での施設共同研究⁵⁾では、活動期炎症性腸疾患群と機能性腸疾患群との比較において、便中カルプロテクチンの値は有意に活動期炎症性腸疾患群で高値であった（それぞれ中央値5,774mg/kg, 24.5mg/kg, $p < 0.001$ ）。両者の鑑別能は、ROC曲線の解析で曲線下面積0.997と非常に良好な値であることが示された。カットオフ値は50mg/kgで陰性的中率が最大となり、同カットオフでの臨床的感度および陰性的中率はともに100.0%であった。また潰瘍性大腸炎の患者において、内視鏡的に活動性があると判断された群と内視鏡的非活動性群との比較においては、活動性を有する群において便中カルプロテクチンの値は有意に高値であった（それぞれ4,079mg/kg, 161mg/kg, $p < 0.001$ ）。鑑別能は同じくROC曲線において曲線下面積0.930と良好な数値を示した。カットオフ値300mg/kgで陰性的中率が最大となり、このカットオフ値における臨床的感度は97.1%、陰性的中率は96.3%であった。上記より、実臨床においてもエリアカルプロテクチン2による炎症性腸疾患の診断補助としてのカットオフ値は50mg/kg、潰瘍性大腸炎の病態把握のカットオフ値は300mg/kgに設定されている。

小児におけるカルプロテクチンの有用性について

小児における便中カルプロテクチンの利用に関しては、本邦ではIBDの初期診断における便中カルプロテ

チンの利用について言及された報告は検索した限りでは確認できなかった。海外ではプライマリーケアの場面（一般開業医、小児科医の診察）において警告症状（血便、炎症性腸疾患の家族歴、体重減少、成長障害、腸管外症状、肛門周囲病変）をきたしている児でのIBDの診断について、便中カルプロテクチンの検査を加味することにより疾患可能性を有意に引き上げることができたが、警告症状にCRPを加味したものでは有意な疾患可能性の上昇は認められなかったという報告がある⁶⁾。また、炎症性腸疾患と診断された小児での治療経過においては、本邦でも便中カルプロテクチンの評価が内視鏡的活動性との強い相関があることが報告されている⁷⁾。

便中カルプロテクチンは上記のように軽微な腸管炎症を鋭敏に感知できる利点から、遷延する消化管症状を示す患者に対しての炎症性腸疾患の可能性を判断する、あるいは炎症性腸疾患の診断がついた患者において治療の効果判定、再発の予測を判断する有用な検査として位置づけられている。いずれにしても最終的に内視鏡的な粘膜評価や組織所見が重要であり完全に代替されるものではないが、侵襲的な内視鏡検査を行うべき適切なタイミングを非侵襲的な便検査によって確認できることは、慢性疾患である炎症性腸疾患の患者負担を大きく軽減することにつながるものと考えられる。それは体格においても精神的にも内視鏡検査がより負担となりうる小児患者においてより重要性が高いと言える。小児の消化管疾患については、腹痛、下痢などを主体とする機能性消化管障害が学童期より徐々に見られはじめるが、同時にそれは炎症性腸疾患の頻度が増え始める年齢でもある。症状自体で炎症性腸疾患との確実な判別は困難であり、比較的頻度の多い機能性消化管障害の児の中から、内視鏡検査を行うべき症例をできる限り厳密に絞り込む努力が必要となる。その点で報告にもある通り血液検査での炎症マーカーの評価は問診や身体所見で判断した疾患可能性を有意に引き上げるものではなく、便中カルプロテクチンは内視鏡を行うべきかどうかの判断に重みづけをできるものと考えられる。ただ、便中カルプロテクチンが上昇しうる他の病態もあり、そのうち小児では感染性腸炎による上昇の可能性が特に問題となる。消化管症状が急性、一過性の症状なのか、周囲の感染の流行の確認や便培養等の検査も怠らない姿勢は重要であると考えられる。本症例においては、時折見られる血便の病歴が警告症状に一致するものの、他に腹痛や下痢、発熱、血液検査上の炎症反応の上昇などは見られず、便中カルプロテクチンの測定が診断に非常に大きな意味を持った。

文 献

- 1) Summerton C. B. et al : Faecal calprotectin : a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14 (8) : 841–845, 2002.
- 2) 平岡佐規子 他 : 炎症性腸疾患の活動性と粘膜治癒評価におけるバイオマーカーの有用性. *日本消化器病学会雑誌* 115 : 262–271, 2018.
- 3) 松岡祐介 他 : 潰瘍性大腸炎における便中カルプロテクチンの役割. *医学のあゆみ* 263 : 1043–1049, 2017.
- 4) Mumolo M. G. et al : From bench to bedside : Fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol* 24 (33) : 3681–3694, 2018.
- 5) 松岡克善 他 : 日本人患者における便中カルプロテクチン検査の臨床的有用性. *医学と薬学* 74 : 717–726, 2017.
- 6) Holtman G. A. et al : Diagnostic test strategies in children at increased risk of inflammatory bowel disease in primary care. *PLoS One* 12 (12) : e0189111, 2017.
- 7) Inoue K. et al : Usefulness of a novel and rapid assay system for fecal calprotectin in pediatric patients with inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 29 (7) : 1406–1412, 2014.