



Title	潰瘍性大腸炎における腹部超音波検査の有用性を検討した研究
Author(s)	木下, 賢治
Description	配架番号 : 2377
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12998号
Issue Date	2018-03-22
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k12998
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/70276
Type	doctoral thesis
File Information	Kenji_Kinoshita.pdf



学 位 論 文

潰瘍性大腸炎における腹部超音波検査の

有用性を検討した研究

(Studies on usefulness of Transabdominal
Ultrasonography in assessing Ulcerative Colitis)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

木 下 賢 治

Kenji Kinoshita

学 位 論 文

潰瘍性大腸炎における腹部超音波検査の

有用性を検討した研究

(Studies on usefulness of Transabdominal
Ultrasonography in assessing Ulcerative Colitis)

2018 年 3 月

北 海 道 大 学

木 下 賢 治

Kenji Kinoshita

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
研究方法	5 頁
研究結果	16 頁
考察	24 頁
総括および結論	28 頁
謝辞	29 頁
引用文献	30 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部を下記の雑誌に投稿中である。

1. Kenji Kinoshita, Takehiko Katsurada, Mutsumi Nishida, Satomi Omotehara, Reizo Onishi, Katsuhiko Mabe, Aki Onodera, Mami Sato, Kazunori Eto, Mitsutoshi Suya, Atsuo Maemoto, Toru Hasegawa, Junji Yamamoto, Daiki Mitsumori, Shinji Yoshii, Kota Ono, Naoya Sakamoto

Usefulness of Transabdominal Ultrasonography in assessing Ulcerative Colitis: A prospective, multicenter study

Journal of Gastroenterology

本研究の一部は以下の学会に発表した

1. Kenji Kinoshita
Usefulness of Transabdominal Ultrasonography in assessing Ulcerative Colitis
第 102 回消化器病学会総会 2016/4/21～4/23 東京

本研究の一部を下記で発表予定である

1. Kenji Kinoshita
Usefulness of Transabdominal Ultrasonography in assessing Ulcerative Colitis: A prospective, multicenter study
13th Congress of ECCO, February 14-17, 2018, Vienna, Austria

緒言

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC) とは、主として大腸粘膜を侵し、しばしば糜爛や潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異的炎症である^{1, 2}。炎症は直腸から起こり、口側にびまん性に広がる。病変の広がりには罹患範囲とされ、直腸に局限した直腸炎型 (proctitis type)、病変の範囲が直腸～脾臓彎曲部までの左側大腸炎型 (left-sided colitis type)、全大腸に病変を有する全大腸炎型 (extended colitis type) に分類される。症状としては、腹痛、頻回の水様便、血便、発熱がみられるが、これらの症状は、炎症の強さや罹患範囲により出現の程度が異なる。重症例では、消化管穿孔や中毒性巨大結腸症を発症して手術となるため、適切な内科治療が必要となる。治療法としては、5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、免疫抑制剤、抗 TNF- α 抗体製剤、カルシニューリン阻害薬などがあるが、これらの治療法は個々の症例における腸管の活動性や罹患範囲を考慮して選択する必要がある。また、治療効果判定についても、治療後の腸管における炎症の改善の有無を評価する必要がある。以上のことから、UC への診療に対しては、腸管に対しての画像検査が必須である。

下部消化管内視鏡 (colonoscopy; CS) は、腸管粘膜の炎症を直接観察し、炎症の程度を評価する。炎症の程度を表すものとしては、粘膜の色調、浮腫の程度、びらんや潰瘍の有無、易出血性や自然出血の有無などがある。また病変の広がりも確認することができる。これらのことから、UC の炎症の程度と罹患範囲を検査する画像検査としては、CS は gold standard とされている¹。一方で CS は検査前に大量の下剤内服が必要となる。また、しばしば検査には疼痛伴う。さらに、検査による病勢の増悪、腸管穿孔、中毒性巨大結腸症の誘発などが報告されている^{3, 4}。そのため、低侵襲の画像検査法が求められている。

Computed tomography (CT) は腹部をスキャンし、断層的に画像評価することができ、さらに経静脈的造影剤投与を合わせて用いることで、腸管壁の厚さや血流の程度を詳細に評価することができる。その低侵襲性と有用性から、特に UC と同じ慢性炎症性疾患であるクローン病に対しては、多く報告がある^{5, 6}。その一方で放射性被曝が問題となる。UC には若年患者も多いため、疾患活動性を評価する目的で頻回の CT を撮像することは、発癌リスクにもつながる⁷。MRI 検査はその点、被曝はなく、近年の機器の進化や解像度の向上により炎症性疾患に対する疾患活動性評価に用いられるようになった⁸。一方で、MRI を持

つ限られた施設でしか施行できないこと、コストが高いこと、UC に対しては報告例が少なく、まだまだ検査法が確立していないことが問題点として指摘されている⁹。

体外式腹部超音波検査 (Transabdominal Ultrasonography; US) は消化器疾患をはじめ、多くの疾患に対して日常臨床で広く用いられる検査である。簡便で低侵襲であり、安価で被曝の問題がないことが利点とされる。US はガスや便が貯留している消化管の評価には不向きとされてきたが、近年の技術革新による装置機能の向上に伴い、画像分解能が高まり、腸管の評価が可能となった。UC では、腸管に炎症が起これば大腸の腸管壁が肥厚する。炎症が高度になると、腸管壁の層構造が不明瞭化する。炎症が重症化し、腸管に潰瘍が形成されると、US では腸管の内腔の凹凸として描出される。また、活動性のある UC の場合は、カラードプラによる血流信号の亢進が描出される。これらの所見から¹⁰、US が UC の活動性評価に対して有用である可能性が示唆され、近年 UC において US の有用性を検討した報告が散見される¹¹⁻¹⁶。Maconi らは UC において、US で描出された腸管壁の壁肥厚の程度と内視鏡的重症度は相関していると報告した¹⁵。一方、UC において腸管壁の壁肥厚の程度と、臨床疾患活動性は相関しなかったという報告もある¹⁶。Civitelli らは、腸管壁肥厚の程度に加えて、層構造の不明瞭化やドプラによる血流信号亢進の有無を US の評価項目に加えることで、内視鏡的重症度との高い一致率を報告している¹¹。これらのように、UC における US の評価法は様々であり、確立したものはない。またこれらの報告は、すべて単施設における検討であり、US 施行者は限られたエキスパートのみとなっているため、UC の活動性評価としての US の有用性は施行者依存性が高く、限られた施設の一部のエキスパートにより施行されるべきという風潮になっている。そのため UC に対する US は、まだまだ広く普及していないことが現状である。今回私たちは、UC に対する US の評価項目を確立させること、また US の系統的走査法や評価法を統一することにより、一部の検者だけでなく、多数の検者でも US が UC の評価に有用であることを検討するため、CS と US を比較した多施設前向き共同研究を行った。

本研究では後に示すように、US と CS の重症度を 1-4grade に分類して¹⁷、その一致率を κ 係数を用いて検討した。全体の一致率は、重み付け $\kappa = 0.55$ と中等度に一致していた。このことから、UC の評価において、US は多施設の検討においても有用である可能性が示唆された。一方、一致率は中等度にとどまったことから、US の評価項目については、さらなる検討が必要と考える。

略語表

本文中および図表に記載した略語は以下の通りである。

clinical activity index	CAI
colonoscopy	CS
computed tomography	CT
transabdominal ultrasonography	US
ulcerative colitis	UC

研究方法

1. UC に対する US の評価法について

消化管の壁構造は通常、粘膜層 (mucosa, m 層)、粘膜下層 (submucosa, sm 層)、筋層 (muscularis propria, mp 層)、漿膜下層 (subserosa)、漿膜 (serosa) に分かれる。比較的層構造が US で明瞭に見えやすい胃を US で描出すると、下記の様に消化管の粘膜の層構造は、通常粘膜層 (mucosa, m 層)、粘膜下層 (submucosa, sm 層)、筋層 (muscularis propria, mp 層)、漿膜 (serosa) の 4 層構造に見える (漿膜下層と漿膜層は高エコーの 1 層の層として描出される)。腸管内腔から、低エコー (粘膜層)、高エコー (粘膜下層)、低エコー (筋層)、高エコー (漿膜層) として描出される (図 1)。これが、正常な腸管を US で描出したときの、腸管の壁構造の見え方である。

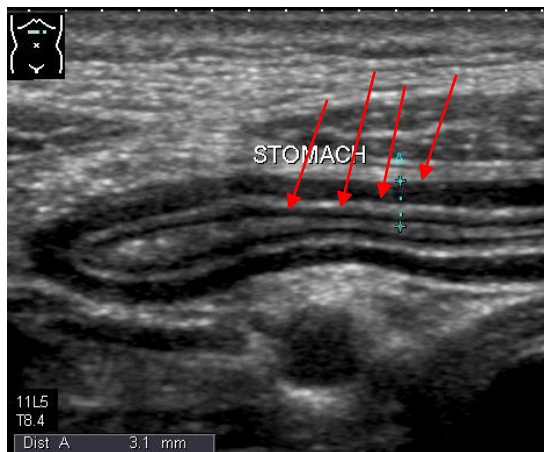


図 1 胃壁のエコー像

胃壁のエコー像は、腸管内腔から、低エコー (粘膜層)、高エコー (粘膜下層)、低エコー (筋層)、高エコー (漿膜層) として描出される。赤矢印は、腸管の内腔側より、低エコーの粘膜層、高エコーの粘膜下層、低エコーの筋層、高エコーの漿膜層を表したものである。

一方大腸を US で描出すると、胃のように明瞭に壁の層構造がみえることは少ない。その理由としては、胃壁よりも大腸の腸管壁は薄いことや、腸管内腔に便やガスが貯留し、そのアーチファクトにより壁の層構造の評価が難しくなるためである。下図 (図 2) が正常の大腸の US 像である。赤矢印の部位が腸管壁厚であり、黄矢印で示している部位が腸管内腔面から、粘膜層 (低エコー)、粘膜下層 (高エコー)、筋層 (低エコー) としてみえる。また腸管内腔にガスと便の貯留がみられ、結腸膨起 (ハウストラ) がみえることも特徴である。

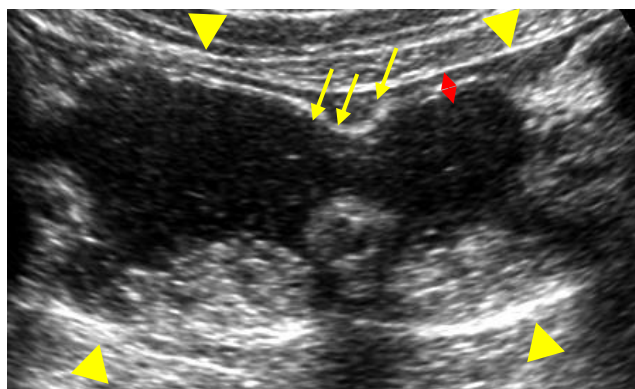


図 2 大腸のエコー像

黄矢頭で示した範囲が、正常の大腸である。赤矢印の部位が腸管壁厚を表し、黄矢印で示している部位が腸管内腔面から、それぞれ、粘膜層（低エコー）、粘膜下層（高エコー）、筋層（低エコー）の所見である。

UC を発症すると、粘膜層、粘膜下層を中心として腸管壁が肥厚する。肥厚した粘膜層、粘膜下層、筋層により腸管の壁構造は、下図（図 3）のように明瞭となる。腸管内腔より粘膜層（低エコー）、粘膜下層（高エコー）、筋層（低エコー）が US により明瞭に描出される。またハウストラも消失していることがわかる。活動期の UC では、このようなエコー像が直腸から連続してびまん性に見られることが特徴になる。

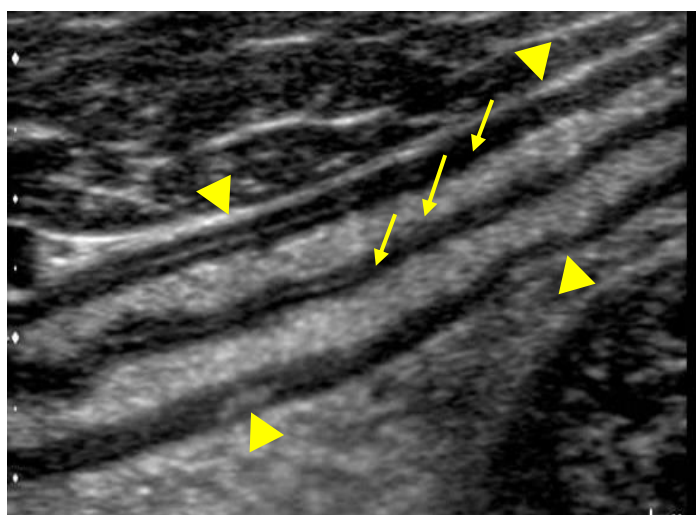


図 3 UC のエコー像

UC によって大腸の腸管壁は肥厚する。黄矢頭で示された部位が、腸管壁に肥厚を呈した大腸のエコー像である。黄矢印は腸管の内腔から低エコーの粘膜層、高エコーの粘膜下層、低エコーの筋層を示している。

さらに UC の活動性が高くなると、高エコーだった粘膜下層が低エコー化し、層構造の境界が不明瞭となるため、下記（図 4）のように描出される。腸管壁は赤矢印で示したように肥厚し、腸管の層構造は不明瞭となる。

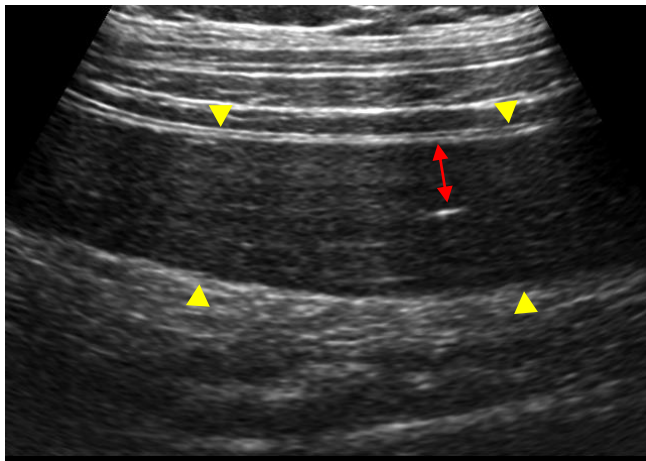


図 4 重症 UC のエコー像

粘膜下層が低エコー化し、粘膜層と粘膜下層の境界が不明瞭になったもの。黄矢頭で示された部位が重症 UC のエコー像で、赤矢印が腸壁漿膜層から腸管内腔までの、腸管壁肥厚を呈した部位である。

また、活動性のある UC において、腸管壁内の血流が豊富なときは、それをドプラエコーによって、亢進した血流信号としてとらえることができる¹⁸。下図（図 5）は炎症が高度な UC をドプラにて評価したもので、腸管壁内に高度な血流信号の亢進を認める。

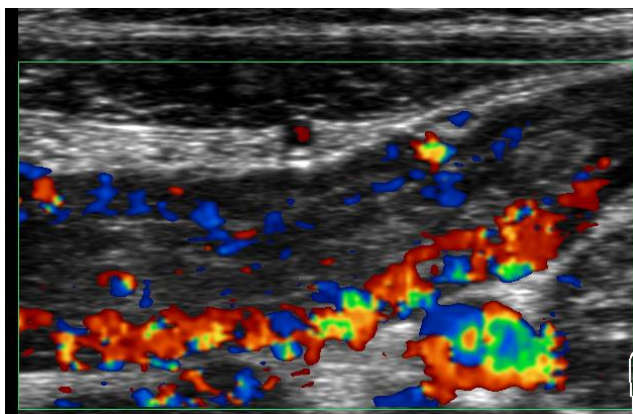


図 5 UC のドップラー像

腸管壁内にドプラによる血流信号の亢進を認める。

さらに、腸管に潰瘍を形成する重症 UC では、下図（図 6）に示すような、腸管内腔の凹凸病変と高輝度エコーが描出される。

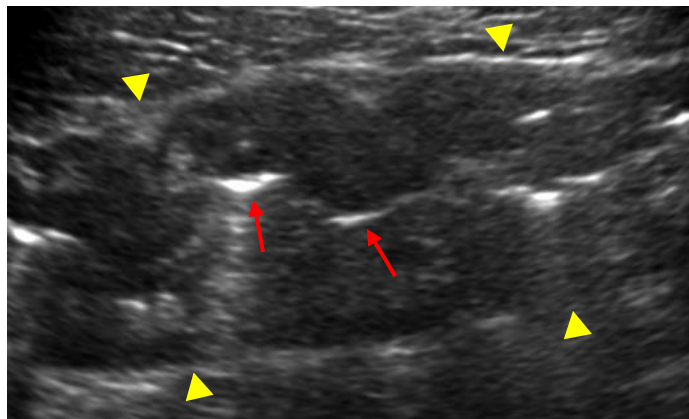


図 6 潰瘍を有する UC のエコー像

黄矢頭で示す部位が潰瘍を有する UC のエコー像。赤矢印で示された部位が腸管内腔の凹凸を表している。

2. 本研究に先立って施行した preliminary 研究について

以上より、我々は UC の活動性を US にて上記のように評価できると考え、UC の活動性を US で評価する後ろ向き研究を行った¹⁷。UC 患者 28 人に対し、UC に対する画像検査の gold standard とされる CS と US を比較したものである。比較に際しては、US と CS をその重症度によって 4grade に分類した。まず、CS の重症度には Matts grade 分類¹⁹という日常診療でも比較的よく用いられる分類を用い、CS grade を設定した。内視鏡的な重症度によって Grade1-4 まで分類される（図 7）。また、上述のような UC に対するエコー像を参考にして、我々は既報を参考に US grade 分類を作成した（図 8～11）²⁰。28 人の UC 患者を対象とし、北大病院で前後 2 日以内に US と CS を行った。US は検査技師 8 名（経験年数中央値 5 年 2-29 年）によって施行され、使用超音波診断装置は東芝社製 AplioXG/500 を用いた。患者毎に US, CS grade を検討し、両者の症例毎の最大 grade の相関を Spearman の相関係数を用いて後ろ向きに検討した。US, CS grade の相関係数は 0.67 ($p < 0.001$) と有意に相関しているという結果であった。しかしこの研究は、単施設後ろ向きの検討であるということに加え、症例数が少ないことが limitation としてあった。そのため、私たちは UC において US と CS を比較する多施設前向き観察研究を行った。

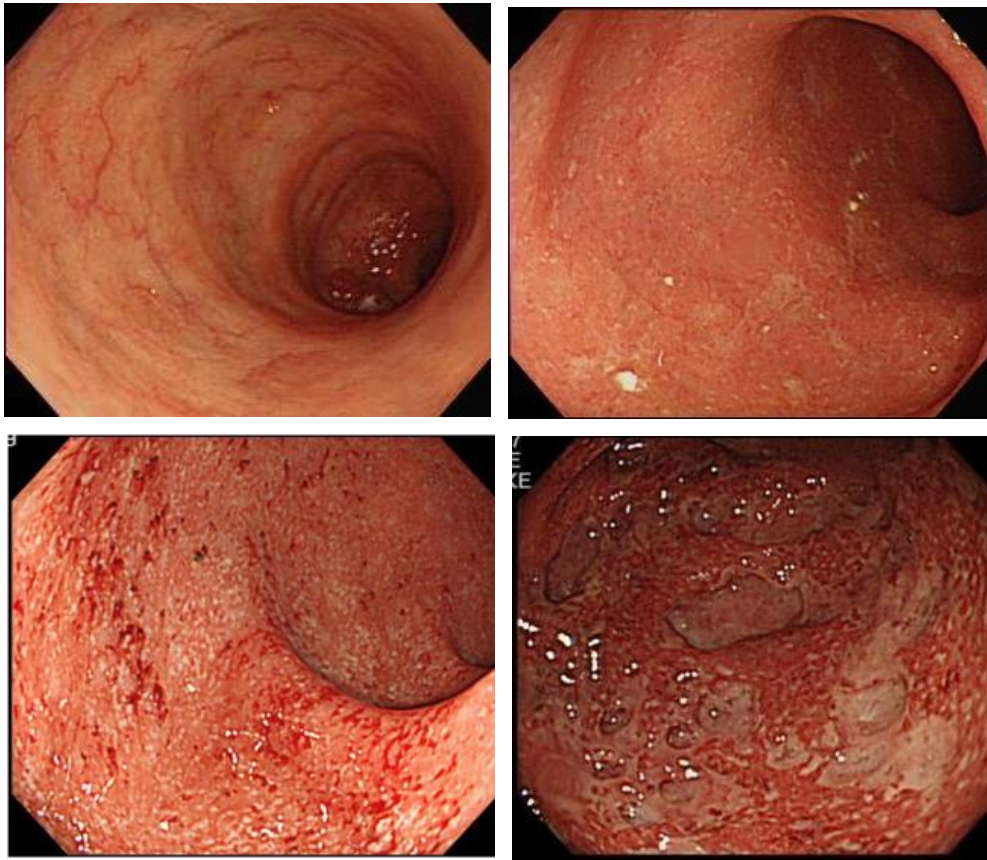


図7 左上：Matts grade1 は正常な大腸 右上：Matts grade2 は血管透見像低下、細顆粒状粘膜、軽度の粘膜発赤を認めるもの 左下：Matts grade3 はびらん、易出血性粘膜、膿汁付着を認めるもの 右下：Matts grade4 潰瘍形成、自然出血を認めるもの

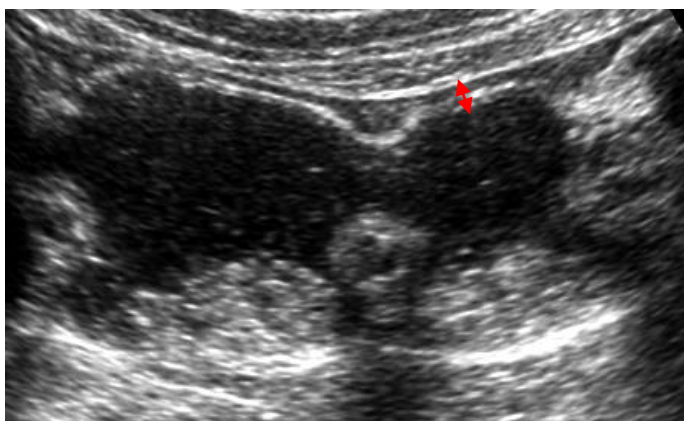


図8 US grade1 腸管壁肥厚はない。腸管内腔に便とガスの貯留がみられる。ハウストラが明瞭である。赤矢印は腸管壁厚を示している。

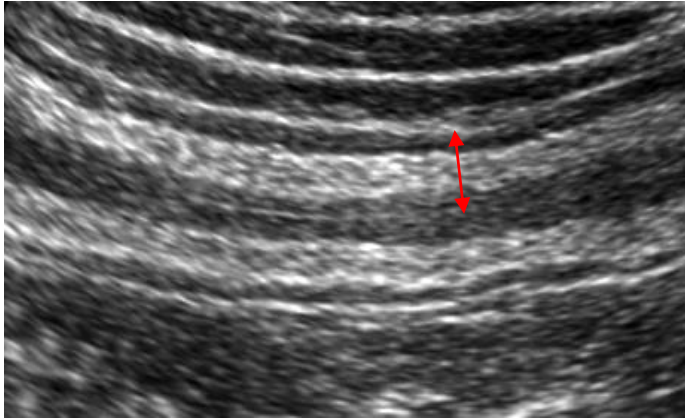


図 9 US grade2 粘膜、粘膜下層の肥厚を認める。粘膜下層の低エコー化はなく、層構造の境界は明瞭である。ハウストラは消失している。赤矢印は腸管壁厚を示している。

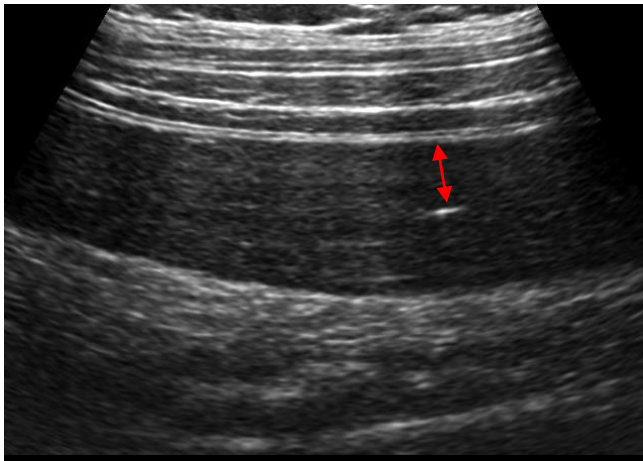


図 10 US grade3 粘膜、粘膜下層の肥厚を認める。粘膜下層は低エコー化し層構造の境界は不明瞭である。漿膜層から腸管内腔を示す高エコーまでの赤矢印で示した部位が腸管前壁の壁厚である。

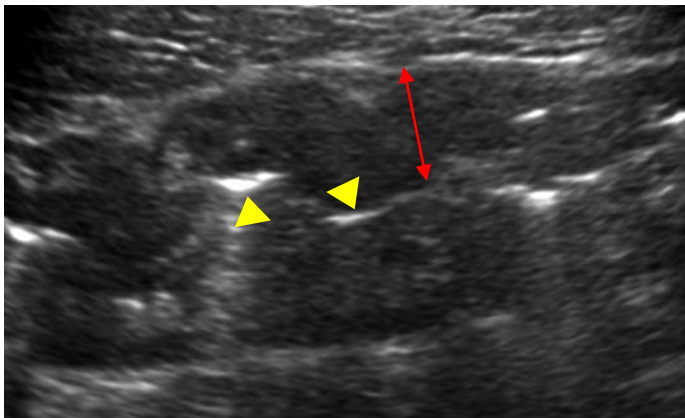


図 11 US grade4 粘膜、粘膜下層の肥厚を認める。粘膜下層は低エコー化し層構造の境

界は不明瞭である。腸管内腔に潰瘍を示唆する粘膜の凹凸(黄矢じり)と高輝度エコーを認める。赤矢印は壁厚を示している。

3. UC に対する US と CS を比較した多施設前向き研究

3. 1 本研究の目的

これまでの既報のように、UC における画像検査としての US の有用性は報告されてはいるが、未だに多施設前向き研究の報告はない。今回我々は多施設、前向きに US と CS を比較することにより、UC に対する US の有用性を検証することを目的とした。さらに、US grade と UC の臨床疾患活動性指数や病理検査所見との相関についても検討した。また、US による病変の描出率についても検討した。本研究は各施設の倫理審査委員会に承認され、UMIN Clinical Trial Registry に UMIN 番号 000012354 として登録された。

3. 2 対象患者

2014 年 4 月～2016 年 9 月までにすでに潰瘍性大腸炎と診断されている患者を対象とした。除外基準として 20 歳以下の若年者、大量出血や中毒性巨大結腸症などを合併した重症 UC 患者、サイトメガロウィルスウィルスを合併した患者を除外した。北海道大学病院、苫小牧市立病院、札幌東徳州会病院、NTT 東日本札幌病院、太黒胃腸内科病院の 5 施設にて症例をリクルートした。すべての患者において 2 日間以内に US と CS を施行した。患者は、問診や診察、血液生化学的検査が施行され、臨床疾患活動性指数 (clinical activity index; CAI) が測定された(表 1)²¹。なお CAI は 0-2 点：寛解、3-4 点：軽症、5-7 点：中等症、8 点以上：重症と定義した。さらに CS 施行時に病理組織学的検査を施行した。

表 1 臨床疾患活動性指数²¹ (Rachmilewitz clinical activity score : CAI)
臨床的な活動度を 0-20 点で評価。

1. 一週間の排便回数	スコア	4. 腹痛/腹痙攣	スコア
<18	0	なし	0
18~35	1	軽度	1
35~60	2	中等度	2
>60	3	高度	3
2. 血便の有無（一週間平均）	スコア	5. 大腸炎に起因する体温上昇	スコア
なし	0	37~38	0
少量	2	38<	3
多量	4	6. 腸管外合併症	スコア
3. 一般状態	スコア	関節炎、結節性紅斑、虹彩炎	各3
良好	0	7. 臨床検査所見	スコア
普通	1	ESR > 50mm/h	1
不良	2	ESR > 100mm/h	2
かなり不良	3	Hb < 10g/dL	4

3. 3 US の方法

US は 5 施設 24 名の検査技師により施行された。使用超音波装置は、東芝社の Xario XG, Aplio 400, Aplio 500, Aplio XG を用いた。検査技師の US 検査年数中央値は 8 年（1~38 年）であった。US 検者は CS 結果については blind とし、検査を行った。US の検査前処置としては、CS が同日に施行される症例は絶食と腸管洗浄剤の内服が施行され、US と CS が同日でない症例は、US 検査 8 時間前に絶食とした。US 際に使用するエコープローブは 3.5-6MHz のコンベックス型プローブと、7.5MHz のリニアプローブを用いた。大腸を図 12 のように、盲腸、上行結腸、右側横行結腸、左側横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸の 7 部位にわけて、それぞれの腸管部位について、US にて撮像した。撮像法については、全ての施設で統一された系統的走査を行った。まず横行結腸肝彎曲を同定しそこから腸管の連続性を確認しながら、口側の上行結腸から盲腸までを描出し、さらに回盲部弁と回腸末端を同定する。その後プローブを縦にし、横行結腸を同定する。プローブを横向きにし、右側横行結腸から左側横行結腸まで描出する。続いて体表の左外側にプローブをあて、下行結腸を同定し、腸管の連続性をみながら S 状結腸までを描出する。最後に膀胱を window として直腸を観察する。US の評価項目として腸管壁肥厚（ $\geq 4\text{mm}$ ）、腸管壁の層構造の有無、腸管内腔の潰瘍の有無が検討され、US 施行者によって、前述の US grade が腸管部位毎に 1-4 点で grading がなされた（1 次読影）。US を施行した際に撮像したすべての静止画

像と動画は、臨床情報、1次読影結果、CS結果をblindにした2名の北海道大学病院の検査技師に送られ、新たに読影し直されたのち最終的なUS gradeが決定された（コンセンサス読影）。なお、本研究開始前に、USの走査法や、US gradeについて、5施設合同での勉強会を4回行った。

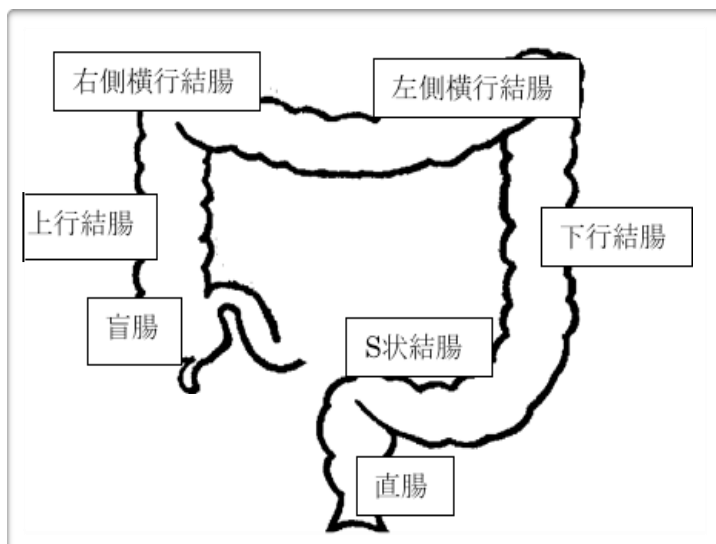


図 12：大腸を盲腸、上行結腸、右側横行結腸、左側横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸の 7 部位にわけて検討した。

3. 4 CS の方法

CS は 5 施設 9 名の内視鏡医によって施行された。使用スコープとしては PCF-Q260AI、PCF-Q260AZI、CF-H260AI、CF-H260AZI、CF-Q240I、CF-HQ290I（すべて Olympus 社）が用いられた。原則 CS 施行前には、経口腸管洗浄剤としてポリエチレングリコール製剤が使用されたが、重症度が高い場合には、腸管洗浄剤内服による病状の悪化や、腸管穿孔を回避するために、内視鏡医の判断により腸管洗浄剤なしで行われた。CS は全大腸観察を原則としたが、重症例で CS に際しての腸管穿孔のリスクがある症例、腸管洗浄剤が内服できず挿入が困難な症例、疼痛が強い症例などは、内視鏡医の判断により、CS が挿入できる範囲までの観察とした。US と同様に大腸を 7 部位（盲腸、上行結腸、右側横行結腸、左側横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）にわけ、それぞれの部位について、前述の Matts grade 分類に従って 1-4grade (CS grade) で評価した。すべての内視鏡画像は、臨床情報や US 所見を blind にした 3 名の北海道大学病院消化器内科医にて読影された。

3. 5 病理組織学的検討

CS 施行の際に、すべての腸管部位より組織生検が施行され、病理組織学的 Matts grade 分類¹⁹にて評価された（表 2）。

表 2 病理組織学的 Matts grade 分類

所見	グレード
正常所見	1
円形細胞または好中球の粘膜または粘膜固有層への浸潤	2
粘膜、粘膜固有層、粘膜下組織への多量の細胞浸潤	3
粘膜全ての層に多量の細胞浸潤を伴い、陰窩膿瘍を認める	4
潰瘍、びらん、壊死のいずれかを粘膜に認める	5

3. 6 目標症例設定数

内視鏡検査による grade 評価は 1 から 4 の 4 段階で行われるが、各 grade の症例数の分布割合をこれまでの診療実績などから 0.70、0.15、0.10、0.05 と仮定された。有意水準 0.05 (両側) で閾値一致率 0.7、期待一致率 0.9 とした場合に症例数と検出力は下記の表のようになった（表 3）。検出力 90% を確保しようとする 110 例が必要となるが、脱落例およびこれまでの診療実績など実現可能性を考慮し、目標症例数を 130 例と設定した。

表 3 目標症例数の検出力

症例数	80	90	100	110	120	130	140
検出力	75.9	82.7	87.9	91.7	94.4	96.3	97.6

3. 7 評価項目ならびに統計解析方法

主要評価項目として US と CS grade の一致率を検討した。すべての腸管部位における、US と CS の一致率として、全腸管部位（症例数×7 部位）における US と CS grade の一致率を検討した。また個々の症例内での US と CS の重症度を比較するという意味で、症例毎の最も高い US grade (US max grade) と CS grade (CS max grade) について比較した。上記は重み付け κ 係数を用いて検討した。なお、 κ 係数の定義としては、既報のごとく²²、 $\kappa \leq 0.20$ = slight agreement; 0.21-0.40 = fair agreement; 0.41-0.60 = moderate agreement; 0.61-0.80 = substantial agreement; 0.81-1.00 = almost perfect とした。

副次評価項目として、症例毎の US grade, CS grade と CAI スコア、病理組織学的 Matts grade スコア (1-5 分類) との相関を Spearman の相関係数を用いて検討した。さらに US にて大腸の各部位が同定され、病勢評価が可能な病変が撮像出来ていた場合を描出可能、大腸各部位が描出できず、病勢評価可能な画像を撮像できなかった場合を描出不能と定義し、US の大腸描出率を検討した。また、CS においては、全大腸まで挿入し観察可能であった場合を描出可能、重症例や疼痛が強い症例などで、全大腸観察が出来なかった場合を描出不能と定義し、CS の大腸描出率を検討した。US と CS の大腸描出率について、McNemar 検定を用いて比較した。また US grade が再現性を持って UC を評価できているかを評価するために、24 名の US 検者によって評価された US grade (1 次読影) と、コンセンサス読影者により評価された US grade (2 次読影) との間の検者間一致率を、重み付け κ 係数を用いて検討した。なお統計解析ソフトには SPSSTM software (version 23.0 SPSS Inc, Chicago, IL, USA) と Bell Curve for Excel (version 2.11 Social Survey Research Information Corp. Tokyo, Japan) を用いた。

研究結果

1 患者背景

2014 年 4 月～2016 年 9 月にかけて 5 施設において 173 名の UC 患者が登録された。16 名は US と CS を 2 日以内に受けておらず、20 歳以下の症例が 1 名いたため、計 156 名が研究の対象となった。患者背景を下記（表 4）に示す。平均年齢は 43.9 歳、男性の割合が 62.8%、病型は直腸炎型が 21.1%、左側大腸炎型が 29.5%、全大腸炎型が 49.4%であった。臨床的重症度は、寛解期にあるものが 59.2%を占め、軽症例が 17.9%、中等症が 12.9%、重症が 10.0%と半数例以上が寛解期にある患者群で、疾患活動性が高い症例は、比較的少ない割合だった。併用薬としては、一般の UC の治療と大きな差異はない結果であった。なお、US と CS を同時に施行したのは、136 名（92.9%）で、他は前後 2 日以内に施行していた。

表 4 患者背景

年齢(years), mean (SD)	43.9 (17.0)
男性, n (%)	98 (62.8)
病型	
直腸炎型, n (%)	33 (21.1)
左側大腸炎型, n (%)	46 (29.5)
全大腸炎型, n (%)	77 (49.4)
臨床疾患活動性指数 : CAI, median (range) ‡	2 (0-20)
寛解, n (%)	83 (59.2)
軽症, n (%)	25 (17.9)
中等症, n (%)	18 (12.9)
重症, n (%)	14 (10.0)
併用薬 n (%)	
5-アミノサリチル酸	148 (94.9)
ステロイド	28 (17.9)
アザチオプリン	32 (20.5)
抗 TNF- α 抗体	9 (5.8)
カルシニューリン阻害薬	9 (5.8)
血球成分除去療法	4 (2.6)
C reactive protein (mg/dl), median (range)	0.06 (0.01-14.03)

‡ 16 症例について欠損値

2 US と CS の腸管描出率についての検討

CS については、全大腸観察が施行可能であったのは 145 症例 (92.9%) で、11 例 (7.1%) は内視鏡操作による腸管穿孔のリスクがあり深部挿入ができなかった。US については、盲腸～S 状結腸までの観察率は 98.7-100% と高い描出率であったが、直腸の描出率は 93.6% と低かった。各腸管部位別に US と CS の描出率を MacNemar 検定で比較すると、盲腸～下行結腸までは US のほうが有意に描出率が高いという結果になった (表 5)。S 状結腸は US, CS とともに描出ができているため有意な差はなかった。直腸においては、CS のほうが、US よりも描出率が高いという結果になった。また全腸管部位における描出率は、US98.4%、CS95.2%で有意に US の描出率が高い結果になった。

表 5 US と CS の腸管部位別の描出率と、全腸管部位の描出率を比較した MacNemar 検定結果

腸管部位	CS, n, (%)	US, n, (%)	p-value
盲腸	145 (92.9)	153 (98.1)	0.039
上行結腸	145 (92.9)	154 (98.7)	0.022
右側横行結腸	145 (92.9)	156 (100)	0.001
左側横行結腸	146 (93.9)	154 (98.7)	0.008
下行結腸	148 (94.9)	156 (100)	0.008
S 状結腸	155 (99.4)	156 (100)	1
直腸	156 (100)	146 (93.6)	0.002
全腸管部位	1040 (95.2)	1075 (98.4)	<0.0001

3. US grade と CS grade の一致率についての検討

3. 1 症例毎と全腸管部位における US grade と CS grade の一致率

156 症例における最大 US grade と CS grade の一致率は重み付け $\kappa=0.50$ (標準誤差 0.072、95% 信頼区間: 0.36-0.65、両側 p 値<0.0001)であった (表 6)。また、156 症例の全腸管部位において US と CS が両者とも描出できており、比較可能であった 1026 部位における US grade と CS grade の一致率は重み付け

$\kappa=0.55$ （標準誤差 0.026、95% 信頼区間：0.50–0.60、両側 p 値<0.0001）であった(表 7)。症例毎と全腸管部位における US grade と CS grade は、中等度の一致 (moderate agreement)であった。

表 6 患者毎の最大 US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	2	18	1	0	21
2	7	67	21	8	103
3	0	1	5	10	16
4	0	2	5	9	16
Total	9	88	32	27	156
statistics	Value	平均誤差	95% CI		
Weighted kappa	0.50	0.072	0.56–0.65		

表 7 全腸管部位における US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	434	155	13	4	606
2	115	167	47	21	350
3	1	15	12	18	46
4	0	4	9	11	24
Total	550	341	81	54	1026
statistics	Value	平均誤差	95% CI		
Weighted kappa	0.55	0.0026	0.50–0.60		

3. 2 腸管部位別にみた US grade と CS grade の一致率

腸管部位別に US grade と CS grade を検討した。一致率は盲腸：重み付け $\kappa=0.44$ （標準誤差 0.12、95% 信頼区間：0.19–0.68）(表 8)、上行結腸：重み付け $\kappa=0.44$ （標準誤差 0.09、95% 信頼区間：0.19–0.68）(表 9)、右側横行結腸：重み付け $\kappa=0.45$ （標準誤差 0.09、95% 信頼区間：0.28–0.62）(表 10)、左側横行結腸：重み付け $\kappa=0.51$ （標準誤差 0.08、95% 信頼区間：0.35–0.67）(表 11)、下行結腸：重み付け $\kappa=0.54$ （標準誤差 0.06、95% 信頼区間：0.41–0.67）(表 12)、S 状結腸：重み付け $\kappa=0.55$ （標準誤差 0.05、95% 信頼区間：0.44–0.66）(表 13)、直腸：重み付け $\kappa=0.32$ （標準誤差 0.06、95% 信頼

区間：0.19-0.45) (表 14)、両側 p 値は全部位で $p < 0.0001$ であった。盲腸～下行結腸までは中等度の一致率 (moderate agreement) であったのに対し、直腸では低い一致率 (fair agreement) であった。

表 8 盲腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	91	23	1	0	115
2	13	10	4	0	27
3	0	0	0	0	0
4	0	0	0	1	1
Total	104	33	5	1	143
statistics	Value	平均誤差		95% CI	
Weighted kappa	0.44	0.12		0.19-0.68	

表 9 上行結腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	92	27	2	0	121
2	8	5	5	2	20
3	0	1	0	0	1
4	0	0	0	1	1
Total	100	33	7	3	143
statistics	Value	平均誤差		95% CI	
Weighted kappa	0.44	0.09		0.24-0.63	

表 10 右側横行結腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	86	19	0	1	106
2	18	5	5	3	20
3	1	5	0	1	1
4	0	0	0	1	1
Total	105	29	5	6	145
statistics	Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa	0.45		0.09		0.28-0.62

表 11 左側横行結腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	85	15	2	2	104
2	16	12	1	4	33
3	0	2	1	2	5
4	0	1	2	1	4
Total	101	30	6	9	146
statistics	Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa	0.51		0.08		0.30-0.67

表 12 下行結腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	47	17	2	1	106
2	30	28	1	3	20
3	0	5	5	1	1
4	0	1	1	1	1
Total	77	51	11	9	148
statistics	Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa	0.54		0.06		0.41-0.67

表 13 S 状結腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	29	23	4	0	56
2	19	39	17	4	79
3	0	1	2	8	11
4	0	2	2	5	9
Total	48	65	25	17	155
statistics	Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa	0.55		0.05		0.44-0.66

表 14 直腸での US grade と CS grade の一致率

	CS grade				Total
	1	2	3	4	
US grade 1	4	31	2	0	37
2	12	67	14	6	99
3	0	1	3	3	7
4	0	0	2	1	3
Total	16	99	21	10	146
statistics	Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa	0.32		0.06		0.19-0.45

3. 3 CAI スコア、病理組織学的スコアについての相関率の検討

患者毎の最大 US, CS grade と臨床疾患活動指数 (CAI) との相関を、Spearman の相関係数を用いて検討した (表 15)。US grade と CAI で有意に相関していた ($r=0.40$, $p<0.0001$)。CS grade と CAI の相関係数は ($r=0.65$, $p<0.0001$) で中等度に相関していた。また、全患者のすべての腸管部位 (1026 部位) における病理組織学的 Matts grade 分類 (1-5 grade) と US grade、CS grade の相関を検討した。US grade と病理組織スコアと間には弱い相関を認めた ($r=0.35$, $p<0.0001$)。また CS grade と病理組織スコアとあいだには、中等度の相関を認めた ($r=0.51$, $p<0.0001$)。

表 15 US grade, CS grade と CAI score、Histological score との相関係数

	Correlation rate	p
US grade vs CAI score	0.40	<0.0001
CS grade vs CAI score	0.65	<0.0001
US grade vs Histological score	0.35	<0.0001
CS grade vs Histological score	0.51	<0.0001

3. 4 検者間一致率についての検討

検者間一致率を検討するために、5 施設の US 施行検者 24 名が 1 次読影した US grade と、北海道大学病院のコンセンサス読影者 2 名が読影した US grade との一致率を算出した。腸管全部位の US grade の一致率は高度に一致していた (重み付け κ 係数=0.73; 95% 信頼区間: 0.65-0.80, $p<0.0001$) (表 16)。さらに北大症例を除いた他 4 施設での中央読影者と US 検者の一致率は、 κ 係数=0.71; 95% 信頼区間: 0.63-0.79, $p<0.0001$) であった (表 17)。

表 16 中央読影者と US 検者との検者間一致率

		US 検者				
		1	2	3	4	Total
読影者	1	432	46	0	0	478
	2	158	254	34	5	451
	3	0	21	58	15	94
	4	0	3	12	18	54
Total		590	99	104	10	1056
statistics		Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa		0.73		0.06		0.65-0.80

表 17 北大症例を除いた多施設における中央読影者と US 検者間の一致率

		US 検者				
		1	2	3	4	Total
読影者	1	154	17	0	0	171
	2	56	88	12	2	158
	3	0	7	20	5	32
	4	0	1	4	6	11
Total		210	113	104	10	372
statistics		Value		平均誤差		95% CI
Weighted kappa		0.71		0.09		0.63-0.79

考察

今回我々は、UCにおいて、USとCSを比較した多施設前向き研究を行った。USとCSは中等度に一致したという結果であり、多施設においても、USはUCの活動性評価に有用である可能性が示唆された。これまでの研究では、UCについてUSの有用性を多施設で報告した論文はなく、本研究はUCにおいてUSの有用性を多施設で前向きに検討した初めての研究になる。

UCについて、前向きにUSとCSを比較した論文は2つある。Parenteらは、中等症～重症の潰瘍性大腸炎74名に対し、ステロイド投与後、3ヶ月、9ヶ月、15ヶ月においてUSとCSを施行し、それぞれを前向きに比較している¹²。CSの重症度を0-3 grade、USの重症度を腸管壁肥厚の程度と、ドプラによる血流亢進の程度により0-3 gradeにわけて、両者について κ 係数を用いて比較したところ、重み付け κ 係数は0.76-0.90であり高度に一致したと報告している。Civitelliらは小児UC患者50例を対象としてCSとUSを比較している¹¹。USの重症度は、腸管壁肥厚の有無、腸管壁の層構造の有無、ドプラによる血流亢進の有無、ハウストラ消失の有無、の4項目を評価し、0-4点でスコアリングした。USのスコアとCSの重症度との相関をみたところ、USとCSには強い相関があった($r=0.94$)と報告している。しかし、これらの研究は、単施設で行われた研究であり、US施行者についても、腸管エコーに習熟した1名あるいは2名の消化器内科医によって施行されている。これらの研究もlimitationとして、単施設における限られた、UCのエコー評価に習熟したUS検者による結果であることを述べており、再現性の有無や一般の施設でも汎用性があるかについては、多施設研究が待たれるとしている。また海外のガイドラインでも同様に、USはUCの評価に有用であるが、その有用性は限られたUSのエキスパートによるものの報告しかいないため、前向きの多施設臨床研究が必要、としている²³。

そのため我々は多施設での前向き観察研究を行った。参加施設は北海道大学病院、苫小牧市立病院、札幌東徳州会病院、NTT東日本札幌病院、太黒胃腸内科病院で、施設としてUCを100名以上みている施設は、北海道大学病院と、札幌東徳州会病院で、他の3施設は、普段診療しているUC患者が100名未満の、いわゆるlow volume centerである。本研究のUSは5施設24名の技師にて施行された。US経験年数は、経験年数中央値8年(1~38年)であり、US施行者としては、あまり経験豊富でない技師から習熟したUS技師まで、様々な経験年数からなる集団と考える。すべての参加施設5施設のUS施行検者24名が1次読影したUS gradeと、北海道大学病院のコンセンサス読影者2名が読影したUS gradeとの一致率は、重み付け κ 係数=0.73~0.81と高度に一致して

いた。

高い検者間一致率が得られた理由としては、以下のことが考えられる。本研究では、全施設の UC に対する US 走査法を系統化し、統一した。また US grade は、腸管壁肥厚、腸管層構造の有無、潰瘍の有無について評価し、1~4 grade で重症度を定義した。カラードプラによる血流信号亢進の有無は UC の活動性評価には有用だが¹¹⁻¹³、カラードプラは、ドプラの流速レンジ(ドプラ法で表示できる範囲)や感度をそれぞれのエコー装置にて設定・調節する必要がある。多施設研究の場合、複数のエコー装置を用いているため、施設や装置ごとにドプラの見え方が異なってしまう可能性がある。私たちは、US grade の汎用性や客観性を重視し、ドプラによる血流信号の亢進の有無については評価しなかった。本研究では、研究開始前に、大腸の描出についての系統的な走査法や、US grade の定義、さらには US grade の解釈の仕方などについて 4 回の勉強会を全施設合同で行った。このように、US は系統的な走査を行い、汎用性のある US grade を用い、その検査法や評価法を統一することで、高い検者間一致率になったと考えられる。このことは、本研究の US の評価法が、様々な施設でも再現性をもって UC を評価できる可能性を示している。

また今回、US は大腸を良好に描出できていた。特に重症例や前処置不良例、疼痛が強い症例などで、右側結腸以深に CS が挿入できなかった症例は 11 症例 (7.1%) あったが、US では右側結腸以深について、2 例 (1.3%) を除き、描出が可能であった。そのため重症例では、低侵襲に全大腸を観察するという点で特に US は有用と考える。また、たとえば CS で無理な挿入を行わずある程度の腸管範囲を撮像し、それより以深の腸管は US で描出するなど、CS に対して US を相補的に用いることによって、より効果的に低侵襲な評価ができうると考える。

以上のことから、US は UC に対する簡便で低侵襲な検査として、日常診療に広く使用できる画像検査法になりうる可能性が示唆された。

本研究にはいくつか問題点がある。本研究での UC 評価における US と CS の一致率は中等度であり、同じ前向き研究の既報と比較すると低い結果になった¹¹⁻¹³。その原因の一つとしては、直腸における US と CS の一致率の低さ(重み付け κ 係数=0.33)がある。直腸は骨盤内深くに位置するため体表からの走査では超音波が届きづらく、正確な評価は難しい。そのため、海外では直腸は US による評価は困難とされ²⁴、上記既報では直腸は評価対象から除外されている。直腸は、UC においては最も初期に炎症が起こる部位であり、活動性の評価には重要な部位と考え評価対象としたが、結果としては既報通りに低い一致率となった。また、US grade は CS grade よりも重症度を低く評価していた。たとえば患者毎の最大 grade では CS grade3 と grade4 の症例は 59 症例であった

のに対し、US grade 3 と 4 の症例は 32 症例であった。全腸管部位では CS grade3 と 4 の腸管部位が 135 部位であったのに対し US grade3 と 4 の腸管部位は 70 部位であった。その原因としては、まず、浅い潰瘍は US では粘膜に凹凸のある所見としては、描出しづらいことがあげられる。そのため、浅い潰瘍があり CS grade4 となっている症例では、US で grade4 と評価することが難しく、重症度を低く評価してしまうと考える。また、US で重症度を低く評価していた症例の中には、腸管内腔の便や腸管洗浄剤によって腸管が拡張し、腸管壁が引き伸ばされてしまうため、腸管壁の壁構造の評価が困難な症例もあった。これらが、US が重症度を低く評価してしまう原因と考えられる。

今回の検討では、US grade と CS grade が US grade1、CS grade4 のように極端に乖離した症例もあった。右側横行結腸や左側横行結腸を US で描出する際は、しばしば肋間からの走査が必要になり、患者の体型や周囲臓器との位置関係により描出が難しいときがある。右側横行結腸や左側横行結腸で grade が大きく乖離した症例があり、この部位において US の評価が難しい症例があることが分かった。また、US と CS で別な腸管部位を評価したため grade が大きく乖離していた症例もあった。下行結腸において US grade1、CS grade4 と乖離していた症例では、長い罹病期間のために大腸が短縮したことにより、CS 評価者は S 状結腸を下行結腸と評価していたと考えられる。画像を解析すると、実際は S 状結腸においては US、CS grade 共に grade4 で一致し、さらには下行結腸では共に grade1 で一致していた。このように、US と CS の評価者が異なる腸管部位を評価していた場合は、grade が大きく乖離する可能性があると考えられる。

今回の結果から、本研究で用いた US grade では重症度を低く評価してしまうため、今後改善する余地があると考えられる。まずはドプラによる血流信号の亢進について評価項目に加えることを検討する必要がある。これまでの既報からも、US で腸管内腔の凹凸など明らかな潰瘍の所見がなくても、腸管壁構造が不明瞭化し、腸管壁内に豊富な血流信号が見られた場合は、重症の UC である可能性が高いと報告されている¹²。一方カラードプラは、US 装置の感度設定等によりドプラの見え方が異なってしまうため、定量的な評価ができない。近年、UC に対して、経静脈性造影剤を用いた造影超音波検査の有用性が報告されている^{18, 25}。造影剤はマイクロバブルからなり、超音波をあてると乱反射を起こすため、これを血管内に投与し、US で撮像すると、血管が高信号として造影される。炎症が強い部位では血流が多くなるため、より強く造影される。UC に対しては最も炎症が強い腸管部位を US で確認し、造影剤投与下にリアルタイムにシグナル強度の測定や、シグナル最高値に達するまでの時間を評価することで、病変部位の血流評価を定量的に評価することができる。このような造影超

音波検査についても今後検討を行う必要がある。また、今回腸管壁肥厚については 4mm 以上の肥厚を有意ととり、US grade の基準に取り入れたが、腸管壁肥厚の程度は検討しなかった。これまでの報告では、腸管壁肥厚が 8-10mm 以上であるような高度に壁肥厚を認める例では有意に内視鏡的な重症度や、血中の C 反応性蛋白と相関があったとしている^{14, 15}。このように高度に腸管壁が肥厚した症例では、US で明らかな潰瘍の所見を認めなくても、重症例と判断できる可能性がある。これらについても、今後検討する必要があると考える。

総括および結論

本研究から得られた新しい知見

- ・多施設前向き観察研究においても US は CS と中等度に一致しており、US は UC の評価に有用であることが示された。
- ・重症例など CS にて全大腸観察ができない症例などは、US を相補的に用いることで、非侵襲的に評価できる可能性がある。
- ・本研究には様々な US 経験年数を持った技師が参加し、高い検者間一致率を認めた。US の系統的な走査法や、汎用性のある評価法を用いることで、UC 対する US は、限られたエキスパートしかできない検査ではなく、広く一般の施設でも日常診療に使える可能性が示唆された。

本研究の意義

本研究によって、UC に対する US が、通常の US と同様、広く一般臨床で普及することに寄与すること。

本研究の展望や課題

US grade がより正確に UC の重症度を評価できるように改善を図ること。具体的には、ドプラによる血流信号の亢進や、造影超音波、腸管壁肥厚の程度を評価項目にいれることについて検討する。

本研究に entry した症例は、臨床疾患活動性が寛解期にある症例が 83 例 (59.2%) おり、症例全体の半数以上が寛解期にある軽症の症例であった。今後の展望としては、より重症度の高い、中等症～重症例での症例蓄積が望まれる。

今回の検討では UC 患者 156 症例の 1 時点での US と CS の比較を行った。US が治療効果判定にも有用であることを示すには、今後症例毎に治療前と治療後の経過を US で評価していくような研究も必要と考える。

謝辞

本研究の機会を与えてくださった北海道大学大学院医学研究院内科学分野
消化器内科学教室 坂本直哉教授に深く感謝いたします。また直接ご指導いた
だいた、北海道大学病院光学医療診療部助教 桂田武彦先生に感謝申し上げま
す。北海道大学病院検査・輸血部、超音波センター 西田睦先生、表原里実先
生には研究の立案から目合わせ会の取りまとめ、さらにはデータの収集など、
実務的な部分を行っていただきました。最後に本研究に御協力いただいた、下
記の消化器内科の先生方、エコー技師の方々に心から感謝申し上げます。国立
病院機構函館病院：間部克裕先生、東苗穂病院：大西礼造先生、太黒胃腸内科
病院：山本純司先生、長谷川徹先生、苫小牧市立病院：江藤和範先生、高橋亜
希先生、NTT 東日本札幌病院：吉井新二、三森太樹先生、札幌東徳州会病院：
前本篤男先生、酢谷充寿先生。また統計解析については北海道大学臨床研究セ
ンター 大野浩太先生に御協力いただきました。

引用文献

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* **365**, 1713-25 (2011).
2. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *The Lancet* **380**, 1606-19 (2012).
3. Damore LJ, 2nd, Rantis PC, Vernava AM, 3rd, Longo WE. Colonoscopic perforations. Etiology, diagnosis, and management. *Diseases of the colon and rectum* **39**, 1308-14 (1996).
4. Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* **123**, 1786-92 (2002).
5. Raptopoulos V, Schwartz RK, McNicholas MM, Movson J, Pearlman J, Joffe N. Multiplanar helical CT enterography in patients with Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology* **169**, 1545-50 (1997).
6. Booya F, Fletcher JG, Huprich JE, Barlow JM, Johnson CD, Fidler JL, Solem CA, Sandborn WJ, Loftus EV, Jr., Harmsen WS. Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* **241**, 787-95 (2006).
7. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, Giles GG, Wallace AB, Anderson PR, Guiver TA, McGale P, Cain TM, Dowty JG, Bickerstaffe AC, Darby SC. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *Bmj* **346**, f2360 (2013).
8. Horsthuis K, Bipat S, Bennink RJ, Stoker J. Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* **247**, 64-79 (2008).
9. Ordas I, Rimola J, Garcia-Bosch O, Rodriguez S, Gallego M, Etchevers MJ, Pellise M, Feu F, Gonzalez-Suarez B, Ayuso C, Ricart E, Panes J. Diagnostic accuracy of magnetic resonance colonography for the evaluation of disease activity and severity in ulcerative colitis: a prospective study. *Gut* **62**, 1566-72 (2013).
10. Hata J, Haruma K, Suenaga K, Yoshihara M, Yamamoto G, Tanaka S, Shimamoto T, Sumii K, Kajiyama G. Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* **87**, 443-7 (1992).
11. Civitelli F, Di Nardo G, Oliva S, Nuti F, Ferrari F, Dilillo A, Viola F, Pallotta N, Cucchiara S, Aloï M. Ultrasonography of the colon in pediatric ulcerative colitis: a prospective, blind, comparative study with colonoscopy. *J Pediatr* **165**, 78-84 e2 (2014).
12. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, Sampietro G, Foschi D, Gallus S. Are colonoscopy and bowel ultrasound useful for assessing response to

- short-term therapy and predicting disease outcome of moderate-to-severe forms of ulcerative colitis?: a prospective study. *Am J Gastroenterol* **105**, 1150-7 (2010).
13. Parente F, Molteni M, Marino B, Colli A, Ardizzone S, Greco S, Sampietro G, Gallus S. Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis. *Dig Dis* **27**, 285-90 (2009).
 14. Antonelli E, Giuliano V, Casella G, Villanacci V, Baldini V, Baldoni M, Morelli O, Bassotti G. Ultrasonographic assessment of colonic wall in moderate-severe ulcerative colitis: comparison with endoscopic findings. *Dig Liver Dis* **43**, 703-6 (2011).
 15. Maconi G. Ultrasonography in the Evaluation of Extension, Activity, and Follow-up of Ulcerative Colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology* **34**, 1103-7 (2009).
 16. Dietrich CF. Significance of abdominal ultrasound in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* **27**, 482-93 (2009).
 17. Wada T, Nishida M, Kudo Y, Omotehara S. Comparison Between Transabdominal Ultrasound and Colonoscopy in Evaluating Disease Activity of Ulcerative Colitis (in Japanese). *Japanese journal of medical ultrasound technology* **40**, 141-9 (2015).
 18. Girlich C, Schacherer D, Jung EM, Klebl F, Huber E. Comparison between quantitative assessment of bowel wall vascularization by contrast-enhanced ultrasound and results of histopathological scoring in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* **27**, 193-8 (2012).
 19. Matts SG. The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *The Quarterly journal of medicine* **30**, 393-407 (1961).
 20. Hata J, Haruma K, Yamanaka H, Fujimura J, Yoshihara M, Shimamoto T, Sumii K, Kajiyama G, Yokoyama T. Ultrasonographic evaluation of the bowel wall in inflammatory bowel disease: comparison of in vivo and in vitro studies. *Abdom Imaging* **19**, 395-9 (1994).
 21. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *Bmj* **298**, 82-6 (1989).
 22. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* **33**, 159-74 (1977).
 23. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, D'Haens G, D'Hoore A, Mantzaris G, Novacek G, Oresland T, Reinisch W, Sans M, Stange E, Vermeire S, Travis S, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis* **6**, 991-1030 (2012).
 24. Parente F, Greco S, Molteni M, Cucino C, Maconi G, Sampietro GM, Danelli PG, Cristaldi M, Bianco R, Gallus S, Bianchi Porro G. Role of early ultrasound in detecting

inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Aliment Pharmacol Ther* **18**, 1009-16 (2003).

25. Yamaguchi T, Yoshida S, Tanaka S, Takemura Y, Oka S, Yoshihara M, Yamada H, Chayama K. Predicting the clinical response to cytapheresis in steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis using contrast-enhanced ultrasonography. *Scandinavian journal of gastroenterology* **44**, 831-7 (2009).