HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	クローン病の腸管活動性病変に対する体外式腹部超音波検査とダブルバルーン内視鏡検査との相関［全文の要約］
Author(s)	山梨, 香菜
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2565 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14099号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78104
Type	doctoral thesis
File Information	Kana_Yamanashi_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文（要約）

クローン病の腸管活動性病変に対する体外式腹部超音波検査とダブルバルーン内視鏡検査との相関

（Crohn’s disease activity evaluation by transabdominal ultrasonography: correlation with double balloon endoscopy）

2020 年 3 月

北 海 道 大 学

山 梨 香 菜

【背景と目的】クローン病（Crohn's disease; CD)は、下痢や腹痛、発熱を主症状として、10 代から 20 代の若年者に好発する慢性炎症性腸疾患である。病変は、6 割以上が回腸を中心とした小腸領域にあり、非連続性病変を生じ、特徴的な潰瘍病変、腸管狭窄、瘻孔を呈する。未だ原因不明な疾患であるため治療に難渋することが多く、本邦の厚生労働省難治性疾患克服研究事業の特定疾患に指定されている。寛解と再燃を繰り返すため、治療に抵抗して社会的生活が損なわれることも少なくない。そのため、日常診療で定期的な画像評価が重要である。Computed tomography (CT)や Magnetic resonance imaging (MRI)は、断層的に腹腔内の病変を評価でき、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。しかし CT は放射線被爆のリスクがあり、MRI は非侵襲的だが、限られた施設でしか施行できず、コストが高いことも問題として挙げられる。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画像検査である。簡便かつ低侵襲で、低コストで被曝の問題がないことが利点である。近年の機器の進化や解像度の向上により腸管の評価が可能となり、CD 患者の評価方法として、利用されるようになっている。さらに、内視鏡検査による活動性病変と比較検討され、その有用性が広く報告されてきている。しかし CD は小腸に病変を多く有する疾患にも関わらず、回腸末端までの評価しかできない内視鏡検査がしばしば施行されており、小腸領域全体の評価が十分にされていない可能性がある。また、US における CD の活動性評価に関しての報告は散見されるものの、US の評価項目は統一されていない。本研究では US による 5 項目の炎症所見をスコアリングした（Ultrasonographic scoring system for Crohn's disease; US-CD)を設定し、小腸と大腸の広範囲を評価できるダブルバルーン内視鏡(Double balloon endoscopy; DBE)の確立された内視鏡的スコア(Simple endoscopic score for Crohn's disease; SES-CD)を用いて検討した。US-CD と SES-CD との相関を明らかとし、US-CD が臨床的な疾患活動性の評価として有用であるかを検証することを目的とした。
【対象と方法】2015 年 11 月-2019 年 7 月、北海道大学病院にて CD の診断が既に確定している、もしくは、診断確定目的に DBE と US を施行する患者を対象とした。44 例で同意を取得し、血清 hemoglobin (Hb)、albumin (Alb)、C-reactive protein (CRP)値を、診療及び臨床的活動性スコア（Crohn's disease activity index; CDAI)の評価のため測定した。評価範囲腸管は DBE を用いた SES-CD と、本検討で考案した US スコアリングシステム（US-CD）で評価した。また、評価後に治療強化が必要となった症例の治療強化前の US-CD と SES-CD を検討し、治療強化の必要性が予測可能であるか検討した。なお、治療強化の定義は、①治療薬である抗 TNF-α 抗体製剤（インフリキシマブあるいはアダリムマブ)の倍量投与や短縮投与などの投与方法の変更、または抗 TNF-α 抗体製剤の種類の変更を要した場合、②ステロイドの投与を要した場合、いずれか 1 つ以上該当した場合を「治療強化を要した」とした。37 例の登録症例のうち除外基準に該当した 12 症例（評価範囲外に活動性病変を認めた 2 例、高度狭窄で内視鏡の評価が不十分だった 3 例、経口的 DBE で評価範囲腸管を評価できなかった 4 例、手術歴が不明で評価が困難だった 3 例)を除き、最終的に 25 例で検討を行った。使用した超音波装置は、Canon 社製の Canon XG、東芝社製の Aplio 500、Aplio i800 を用いた。使用探触子は、それぞれ 375 BT、604 BT、705 BT を用いた。US 検

査は超音波認定検査士 4 名と消化器内科専門医 2 名で行ったが、術者間のばらつきを無くすため、最終的には固定の認定超音波検査士と認定指導超音波検査士の計 2 名のダブルチェックを全例で行った。US 検者の経験年数中央値は 9 年（2～32 年）であった。US 検者は DBE 所見については盲検化し、DBE 検者は US 所見を盲検化した。両検査を全ての症例で 10 日以内に施行した。US の検査前処置としては、DBE 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 DBE が同日でない症例は、US 検査の 8 時間前から絶食とした。検討方法は、腸管を回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸の 4 つの区域に区分し、US と DBE で各部位の画像を撮像した。US は、①壁肥厚（Bowel wall thickness; BWT)、②Color Doppler による血流信号の程度(Color Doppler signal)、③壁層構造消失の有無、④周囲脂肪織のエコーレベルの上昇(高エコー化)の有無、⑤狭窄の有無、の 5 つの項目をスコア化し(US-CD)、評価した。

DBE は、既報に基づいて、①潰瘍の大きさ、②潰瘍面積、③病変面積、④狭窄の有無、の 4 項目をスコア化し（SES-CD)、同様に各部位を撮像し評価した。

検討項目は 1)患者背景、2)評価範囲腸管全体での US-CD と SES-CD の相関、3)腸管部位別の US-CD と SES-CD の相関､4)臨床症状の評価となる疾患活動性指数（Crohn's disease activity index ; CDAI)と US-CD/SES-CD の相関、5)①～⑤の各 US 項目と SES-CD の関係（US-CD 項目のうち①, ②, ⑤は Spearman の相関係数, US-CD 項目のうち③, ④は Unpaired-t 検定を用いた)、6)評価後に治療強化が必要となった症例の治療前の画像スコアの検討、とした。

【結果】1)患者背景は男性 14 例、女性 11 例であり、年齢中央値は 35.4 歳(範囲 16-65 歳)であった。病型は小腸型が 12 例、小腸大腸型が 12 例、大腸型が 1 例であった。臨書的活動性スコアである CDAI の中央値は 128.1 (範囲 36-227)であった。2)評価範囲腸管全体での US-CD と SES-CD の相関は r=0.64 (P<0.01)であり中等度の相関を認めた。3)腸管区域ごとの US-CD と SES-CD の相関は回腸で r=0.53 (P<0.01）､右側結腸で r=0.44 (P<0.05)、横行結腸で r=0.42 (P<0.05)、左側結腸で r=0.49 (P<0.05)と、いずれにおいても相関を認めた。4）CDAI と US-CD は、r=0.78 (P<0.01)と強い相関を認め、CDAI と SES-CD は r=0.55 (P<0.05)の相関を示した。5)US-CD 項目と SES-CD との関係は､①BWT とは r=0.47 (P<0.05)、②Color Doppler signal とは r=0.42 (P<0.05)、③層構造の消失とは P=0.79、④周囲の脂肪織の高エコー化とは P=0.51、⑤狭窄の有無で r=0.19 (P=0.37)という結果で、US-CD の項目のうち、①BWT と②Color Doppler signal は SES-CD と有意な相関を示した。6)評価後に治療強化が必要となった症例の治療前スコアの検討では、治療強化が必要となった 9 例 (36%)のうち、US-CD スコア≧11 の 7 例中 6 例 (86%)、SES-CD スコア≧11 の 6 例中 4 例 (67%)で治療強化が必要となった。US-CD スコア≧11 の症例では、有意に治療強化が必要となるリスクを認めた(Risk ratio[RR] 5.14, 95% confidence interval [CI], risk difference 0.067-0.53, P=0.01)。一方で、SES-CD スコア≧11 は有意差を認めなかった([RR] 2.53, 95% [CI] ,risk difference 0.16-1.09, P=0.073)。

【考察】CD 患者における病変の評価として、この検討で用いた US-CD と内視鏡的活動性スコアである SES-CD は、評価範囲腸管全てにおいて中等度に正の相関を示した。US は

CD 患者の病変の評価方法として内視鏡的スコアと比較された検討が報告されているが、いずれも内視鏡は回腸末端までの評価であり、本研究のように DBE を用いて小腸を広く評価した SES-CD と US とを比較検討した報告はない。CD は、小腸領域に多くの病変を認める疾患でありながら、DBE は日常診療におけるスタンダードな検査には至っていない。侵襲的で深部挿入には技術を要し、比較的若い年齢で発症する CD 患者に頻回に行える検査ではない。CT は放射線被曝のリスクがあり、MRI もコストの面から定期的な評価には適さない。一方で US は侵襲なく施行することが可能であり、今回の検討では DBE による SES-CD とも相関したことから、内視鏡と同等の疾患活動性を評価できる可能性がある。
また、CDAI が SES-CD よりも US-CD スコアとより高い相関を示したことから、臨床症状に沿った評価が期待できる。特に、US-CD の項目のうち、BWT と Color Doppler signal はいずれも SES-CD と相関があり、後者は CDAI とも高い相関を示した。粘膜表面を直接視覚的に評価する DBE とは異なり、US は腸管断層の観察が可能であり、腸管粘膜より深部の炎症も評価できる可能性がある。そのほかに、評価後に病変や症状の悪化などで治療の強化が必要となった症例に注目すると、US-CD スコア≧11 の中等症の症例で割合は高くなり、US-CD スコア≧11 は治療強化が必要となるリスク因子であることが示唆された。一方、SES-CD ではリスクとしては有意差を認めなかった。以上から、US-CD は SES-CD と比較すると CD 患者の日常診療の評価としてより有用であると考えられた。これを踏まえ、日常診療における画像検査として、US および評価として用いた US-CD 項目は患者の病勢を評価できる可能性があり、特に BWT と Color Doppler signal は単独で SES-CD と有意差を認めた点から、検討した US 項目の中でも、CD 患者の活動性病変において、重要な評価項目の可能性が示唆された。しかし、本研究は単施設、後方視的検討であり、さらに多施設、症例数を増やして検討を行うことでより効果的な検討が行えると考えられた。
【結論】US-CD と SES-CD は有意な相関を認めた。US は非侵襲的かつ反復施行が可能であり、CD 患者の評価方法として優れ、さらに治療強化が必要な症例の予測因子になる可能性がある。