



Title	Crohn病の予後予測における体外式超音波検査の有用性についての検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	福島, 新弥
Description	配架番号 : 2848
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15914号
Issue Date	2024-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/92181
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	FUKUSHIMA_Shinya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 福島新弥

学位論文題名

Crohn 病の予後予測における体外式超音波検査の有用性についての検討

(Effectiveness of trans-abdominal ultrasonography in predicting long-term outcomes in patients with Crohn's disease)

【背景と目的】Crohn 病 (CD) は小腸と大腸を中心として消化管のあらゆる部位に全層性の炎症をきたす慢性炎症性腸疾患である。炎症が進行すると狭窄、瘻孔、穿孔をきたし、CD の診断後から 10 年以内に約半数の患者が手術を必要とするとされている。従って、疾患の活動性及び予後を適切に評価、推測することが診療上不可欠である。CD は約 80% の症例で小腸に病変を形成し、およそ 30% の症例は小腸に限局した病変を形成する。このため CD の病勢を適切に評価するためには、深部小腸を評価できる modality が必要である。CD の活動性を評価する検査方法としてバルーン式内視鏡検査 (Balloon assisted endoscopy: BAE) がある。BAE は従来の大腸内視鏡検査よりも深部の小腸病変を評価することが可能である。内視鏡検査で腸管に炎症が見られない状態は内視鏡的治癒 (Endoscopic healing) と呼ばれ CD の治療目標として知られている。一方で内視鏡検査は患者への侵襲が高く、より低侵襲かつ簡便な検査が求められている。近年 Magnetic Resonance Entero-colonography (MREC)、Ultrasonography (US) といった Cross-sectional imaging modality が CD 患者の病勢評価に有用であることが報告されている。Cross-sectional imaging modality は腸管全層の評価が可能であり Cross-sectional imaging modality における炎症が見られない状態 (healing) の達成が Endoscopic healing の達成と比較してより長期予後を改善するとの報告がある。また内視鏡と Cross-sectional imaging modality の両方で炎症が見られない状態である Transmural Healing は Endoscopic healing よりも高度な治療目標となりうるということが示唆されている。これまでに各 modality における治癒 (healing) を直接比較した報告は少なく、特に BAE による endoscopic healing と US 及び MREC での healing を比較した文献はない。US healing 達成が患者の予後を改善することが示唆される一方で、US を用いて CD の活動性をスコア化して評価し、CD 患者の予後を予測した研究はほとんどない。第一章で我々は複数の US 所見を用いたスコアリングシステムである US-CD を用いて、臨床的寛解状態の CD 患者の病勢をスコア化し予後予測を行った。第二章では BAE による Endoscopic healing、US healing、MRI healing を達成した患者の長期予後を検討した。

【対象と方法】第一章：2011 年 4 月～2021 年 4 月の間に北海道大学病院消化器内科に通院または入院し当院初回の US を施行された臨床的寛解期の CD 患者を対象とした単施設後方視的観察研究を行った。US 施行から 5 年以内の有害転帰の予測能を検討した。US のスコアリングには US-CD を用い、疾患活動性の評価には Crohn's Disease Activity Index (CDAI) を用いた。臨床的寛解を CDAI150 未満と定義し、臨床的再燃を CDAI150 未満の状態から 150 以上へ上昇することと定義した。有害転帰は臨床的再燃、内視鏡的バルーン拡張術、治療強化、手術と定義した。第二章：2011 年 4 月～2022 年 4 月の間に北海道大学病院消化器内科に通院または入院し当院で BAE、US、MREC を初めて施行された CD 患者を対象とした単施設後方視的観察研究を行った。BAE における endoscopic healing、US healing、MRI healing それぞれを達成した群といずれの modality でも炎症が見られた no healing 群について有害転帰の累積発生率を比較した。Endoscopic healing の定義は Modified Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (mSES-CD) ≤ 2 とした。US healing の定義は腸管壁厚が 4mm 未満かつ Color Doppler Signal の増強、腸管周囲脂肪織のエコーレベル上昇、層構造消失を認めないものと定義した。MRI healing の定義は腸管壁厚が 3mm 未満かつ腸管壁の造影効果増強がなく、かつ狭窄、瘻孔、膿瘍形成といった CD による合併

症を認めないものと定義した。疾患活動性の評価には CDAI を用いた。有害転帰は臨床的再燃、入院、治療強化、手術と定義した。

【結果】第一章：2011年4月から2021年4月の期間に当院初回のUSが施行されたCD患者178例が登録された。その内、CDAIが150以上であった96例、臨床情報が不足していた7例、観察期間が30日未満であった2例が除外され、73例に対して本検討を行った。観察期間中央値1441日の間に16.4% (12/73)が臨床的再燃、9.6% (7/73)が内視鏡的バルーン拡張術、58.9% (43/73)が治療強化、20.5% (15/73)が手術を経験した。多変量解析において、US-CDは臨床的再燃および治療強化の必要性と有意に関連していた(各 $P=0.038$ 、 $P<0.01$)。US-CD=11をカットオフ値とすると臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術の必要性を予測するReceiver operating characteristic (ROC)曲線下面積はそれぞれ0.77と0.81であった。US-CD=6をカットオフ値とすると治療強化の必要性を予測するROC曲線下面積は0.74であった。US-CDが11以上の患者は11未満の患者と比較して5年以内の累積臨床的再燃率と累積内視鏡的バルーン拡張術施行率が有意に高かった(各 $P<0.01$ 、 $P<0.01$)。またUS-CDが6以上の患者は6未満の患者と比較して5年以内の累積治療強化率が有意に高かった($P<0.01$)。第二章：2011年4月から2022年4月の期間に当院で3週間以内にBAE、US、MREC全てが初めて施行されたCD患者81例が登録された。その内、臨床情報が不足していた6例、観察期間が8週未満であった11例が除外され、64例に対して検討を行った。US healingを達成した症例は14例、MRI healingを達成した症例は24例、Endoscopic healingを達成した症例は14例、全てのmodalityで炎症を認めたNo healingは34例であった。US healingを達成した群はUSで炎症を認めた群と比較して有意に治療強化が行われず($P=0.005$)、同様にEndoscopic healingを達成した群もBAEで炎症を認めた群と比較して有意に治療強化が行われなかった($P=0.0006$)。MRI healingを達成した群はMRIで炎症を認めた群と比較して有意に臨床的再燃、治療強化、入院を経験しなかった(各 $P=0.013$ 、 $P=0.0019$ 、 $P=0.013$)。US healingを達成したもののMRIで炎症を認めた群とMRI healingを達成したもののUSで炎症を認めた群を比較すると、全ての有害転帰において累積発生率に有意差を認めなかった。USとMRI両方でhealingを達成した群とUSとMRIいずれかでhealingを達成した群の予後を比較すると、全ての有害転帰において累積発生率に有意差を認めなかった。Transmural healingを達成した群と、endoscopic healingを達成したもののcross-sectional imaging modalityで炎症を認めた群の予後を比較したところ、Transmural healing群が有意に治療強化、入院を経験しなかった(各 $P=0.0078$ 、 $P=0.014$)。また、Transmural healingを達成した群と、cross-sectional imaging modalityでhealingを達成したもののBAEで炎症を認めた群を比較したところ、Transmural healing群において有意に治療強化が行われなかった($P=0.027$)。

【考察】第一章：本研究ではUS-CDが臨床的寛解期にあるCD患者の臨床的再燃、内視鏡的バルーン拡張術、治療強化を予測できることを示した。US-CDが11以上の患者では、11未満の患者よりも臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術を経験する可能性が有意に高く、治療強化におけるカットオフである6よりも高かった。このカットオフの違いはより重篤な疾患活動性を反映したと考えられる。また、内視鏡的バルーン拡張術と臨床的再燃のカットオフがどちらも11であったことから、US-CDが11以上の患者は重度の炎症により臨床的再燃を経験し、治療により臨床的に改善した後も線維性狭窄をきたし最終的には内視鏡的バルーン拡張術を必要とすることが示唆された。第二章：本研究ではBAEにおけるendoscopic healing、US healing、MRI healingの達成がCD患者の予後を改善することを示した。US healingを達成した患者とMRI healingを達成した患者の比較では有害転帰の累積発生率に有意差を認めなかった。Transmural healingを達成した群はendoscopic healingのみを達成した群よりも予後が良好であり、endoscopic healingに加えてUSやMRIといったcross-sectional imaging modalityによるhealingを達成することがCD患者の予後をより改善することが示唆された。本研究の限界として症例数が少ないこと、上部小腸及び直腸を検討から除外したことが挙げられる。今後より多くの患者を対象に上部小腸と直腸の解析を含む多施設前向き研究を行い、本研究の結果を検証する方針である。

【結論】US-CDはCD患者の疾患活動性を評価しその後の有害転帰を予測する上で有用であり、US healingの達成はCD患者の長期予後を改善することが示された。