



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
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
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k15914">https://doi.org/10.14943/doctoral.k15914</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/92182">https://hdl.handle.net/2115/92182</a>
Type	doctoral thesis
File Information	FUKUSHIMA_Shinya.pdf



# 学位論文

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)

2024 年 3 月

北海道大学

福島 新弥



# 学位論文

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)

2024 年 3 月

北海道大学

福島 新弥

## 目 次

発表論文目録および学会発表目録 .....	1 頁
要旨 .....	2 頁
略語表 .....	5 頁
緒言 .....	6 頁
研究方法（第一章） .....	8 頁
研究結果（第一章） .....	12 頁
考察（第一章） .....	30 頁
緒言（第二章） .....	34 頁
研究方法（第二章） .....	35 頁
研究結果（第二章） .....	38 頁
考察（第二章） .....	55 頁
総括及び結論 .....	59 頁
謝辞 .....	61 頁
利益相反 .....	62 頁
引用文献 .....	63 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の雑誌にて発表/報告した。

Shinya Fukushima, Takehiko Katsurada, Mutsumi Nishida, Satomi Omotehara, Kensuke Sakurai, Kana Yamanashi, Reizo Onishi, Naoya Sakamoto.

Effectiveness of transabdominal ultrasonography in predicting clinical relapse of Crohn's disease.

Intestinal Research (in press)

本研究の一部は以下の学会にて発表した。

1. 福島 新弥、西田 睦、桜井 健介、山梨 香菜、桂田 武彦、坂本 直哉

クローン病の予後予測における体外式超音波検査を用いた後方視的検討  
第12回日本炎症性腸疾患学会、2021年11月26日～11月27日、東京

1. Shinya Fukushima, Takehiko Katsurada, Keiya Aoyama, Kensuke Sakurai, Kana Yamanashi, Satomi Omotehara, Reizo Onishi, Mutsumi Nishida, Naoya Sakamoto.

Retrospective study using ultrasonography in predicting clinical relapse of Crohn's disease.

18<sup>th</sup> European Crohn's and Colitis Organisation 2023、2023年3月3日～3月6日、コペンハーゲン（デンマーク）

3. 福島 新弥、西田 睦、表原 里実、青山 慶哉、桜井 健介、山梨 香菜、桂田 武彦、坂本 直哉

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

日本超音波医学会第96回学術集会、2023年5月27日～5月29日、埼玉

## 要 旨

### 【背景と目的】

Crohn 病 (CD)は小腸と大腸を中心とした消化管に全層性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。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%の症例は小腸に局限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を認めない状態を内視鏡的治癒 (Endoscopic healing) と呼び 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いため、より低侵襲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と報告されている。Cross-sectional imaging modality は腸管全層の評価が可能であり Cross-sectional imaging modality で炎症を認めない状態 (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で初回の 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。

Endoscopic healing、US healing、MRI healing それぞれを達成した群と全てのmodalityで炎症が見られた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)  $\leq 2$ 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、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。うち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和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月の期間に当院初回のBAE、US、MREC全てが3週間以内に施行されたCD患者81例が登録された。うち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、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しうることを示唆された。

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。

## 略 語 表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

ALB	albumin
AUROC	Area Under the ROC Curve
BAE	Balloon assisted endoscopy
BMI	Body Mass Index
CD	Crohn's disease
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CRP	C-reactive protein
CT	Computed Tomography
Hb	hemoglobin
HR	Hazard ratio
IBD	inflammatory bowel disease
MREC	Magnetic Resonance Entero-colonography
MRI	Magnetic Resonance Imaging
mSES-CD	Modified Simple Endoscopic Score for Crohn's disease
Plt	Platelet
ROC	Receiver operating characteristic
US	Ultrasonography
5ASA	5-aminosalicylic acid

## 緒 言

Crohn病 (Crohn's disease, CD) は小腸と大腸を中心として消化管のあらゆる部位に炎症をきたす慢性炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease, IBD) (Xia B et al., 1998)。近年、患者数は急増しており、現在本邦で約7万人と報告されている (図1)。

図1. CDの内視鏡像と、医療受給者証交付件数の推移。厚生労働省難病情報センターホームページ (<https://www.nanbyou.or.jp>) より引用。



消化管の炎症が進行すると狭窄、瘻孔、穿孔といった合併症をきたし、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 (Peyrin-Biroulet L et al., 2015)。このため、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 (Takebayashi K et al. 2021)。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はいくつかある。バルーン式内視鏡検査 (Balloon assisted endoscopy:BAE) はバルーンで腸管を把持し腸管を短縮しながら挿入することで、これまで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 (Yamamoto H et al., 2001)。内視鏡検査で腸管に炎症が見られない状態を内視鏡的治癒 (Endoscopic healing) と呼び、Endoscopic healing はCD患者の病勢悪化による入院や手術のリスクを減らすことができると報告されている (Baert F et al., 2010)。しかし、BAEには前処置として下剤の内服や検査による苦痛、鎮静・鎮痛薬投与が必要であること、検査による出血や穿孔といった合併症のリスクといったデメリットが存在する (Rondonotti E et al., 2018)。CDは再燃と寛解を繰り返す疾患であり症状が安定していても定期的に検査を受け病勢を評価することが必要である。内視鏡検査は患者への侵襲が高いため、より低侵襲かつ簡便な検査が求められている。

近年、磁気共鳴腸管撮影 (Magnetic Resonance Entero-colonography:MREC) や経腹超音波検査 (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 (Gomollon F et al., 2018)。MREC は Magnetic Resonance Imaging (MRI) を下剤の内服により腸管が拡張した状態で撮像する検査法であり、BAE で見られた炎症所見は MREC でも概ね良好に検出可能であったことが報告されている (Takenaka K et al., 2014)。CT と異なり被曝はないが、一方で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、検査時間が長いことなどが問題点として指摘されている。US は非侵襲的で安価かつ放射線被曝がないため繰り返し検査を行いやすいという利点がある (Kucharzik T et al., 2018)。一方で、検査の特性による検者間一致率の問題や、直腸など解剖学的に評価の難しい腸管部位があることがデメリットとして挙げられる (Yamanashi K et al., 2021)。CD は腸管の粘膜だけでなく、粘膜下層や固有筋層など、腸管全層にわたり炎症を起こし、しばしば腸管狭窄や腸管外への瘻孔形成をきたす。これらの Cross-sectional imaging modality は、腸管全層、そして腸管外も評価することができる。また、BAE では到達が困難な病変に対する評価も可能である。本研究は CD 患者を対象として、US を主とした cross-sectional imaging modality の有用性の検討を行うことを目的とした。

## 第一章

Goodsall らは壁肥厚が US の基本的な所見であり、炎症の重症度は層構造の消失や周囲脂肪織エコーレベルの上昇などの追加の所見によって評価されることを報告している (Goodsall TM et al., 2021)。しかしながら複数の US 所見を用いて 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。山梨らは、複数の US 所見を用いた US スコアリングシステムである US-CD を開発し、その有用性を報告している (Yamanashi et al., 2021)。CD 患者は臨床的寛解状態であっても、実際には疾患活動性があり、後に臨床的再燃、入院、手術等の有害転帰を経験しうるため、適切な病勢の評価が必要である。臨床的寛解状態の患者に限定して検討を行うことで、臨床上的 US の有用性がより明らかになると考えられる。そこで今回臨床的寛解期にある CD 患者を対象として、US-CD の予後予測能を後ろ向きに検討した。

## 方 法

### 1. 研究デザインと目的

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たCD患者を対象とし、US施行から5年以内の有害転帰の累積発生率について検討を行った。

### 2. 患者登録

#### 適格基準

- 1) 臨床所見、内視鏡所見、病理学的診断基準に基づきCDと診断された患者。
- 2) 2011年4月から2021年4月の期間に当院で初回のUSが施行された患者。
- 3) US施行時に臨床的寛解状態にあった患者。

#### 除外基準

- 1) 大腸全摘出術後の患者。
- 2) 人工肛門造設後の患者。
- 3) 臨床情報が取得不能の患者。
- 4) 観察期間が30日未満の患者

### 3. USの方法

USは12時間以上の絶食後に実施した。USは下記の装置を用いた(Aplio XG, 500, i800, Canon Medical Systems Corp., Otawara, Japan)。使用したプローブとその中心周波数(レンジ)は以下の通りであった(コンベックス3.75 MHz (4-6 MHz)、コンベックス6 MHz (4-9.5 MHz)、リニア7.5 MHz (6-9 MHz))。大腸を系統的に観察した後、回腸の末端を回盲弁で確認し、回腸を口腔方向に可能な限り追跡した(Nishida M et al., 2023)。腸管を4つの部位(回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸)に分け、各部位の画像を保存した。直腸は骨盤腔の深部に位置し、USによる評価が困難であるため、解析から除外した(Yamanashi K et al., 2021)。疾患活動性を評価するためにUSのスコアリングシステムであるUS-CDを用いた(表1)。スコアは部位ごとに算出、最終的に各部位の全スコアを合計し、0-52点の合計点で評価した。カルテ内に保存された静止画及び動画を用いてUS施行歴33年と11年の当院の認定超音波検査士2名が評価を行った。評価者はCDの診断を知っていたがその他の臨床情報については盲検化された。

表 1. US-CD。腸管を 4 つの区域（回腸、右結腸、横行結腸、左結腸）に分割し、各領域についてそれぞれ下記 5 項目で評価し、各領域のスコアを合計し算出する。

評価項目	0	1	2	3
壁厚 (mm), 各部位における最大値	<3	3 ≤、 <5	5 ≤、 <7	7 ≤
層構造消失	なし		あり	
狭窄病変	なし	1 箇所、口側腸管 拡張なし	多発、口側腸管 拡張無し	口側腸管 拡張あり
壁内血流信号の多寡	なし	Grade1	Grade2	Grade3
周囲脂肪織のエコーレベル上昇	なし	あり		

このうち壁内血流信号の多寡は Color Doppler Signal を半定量的に評価しスコアリングした(図 2)。

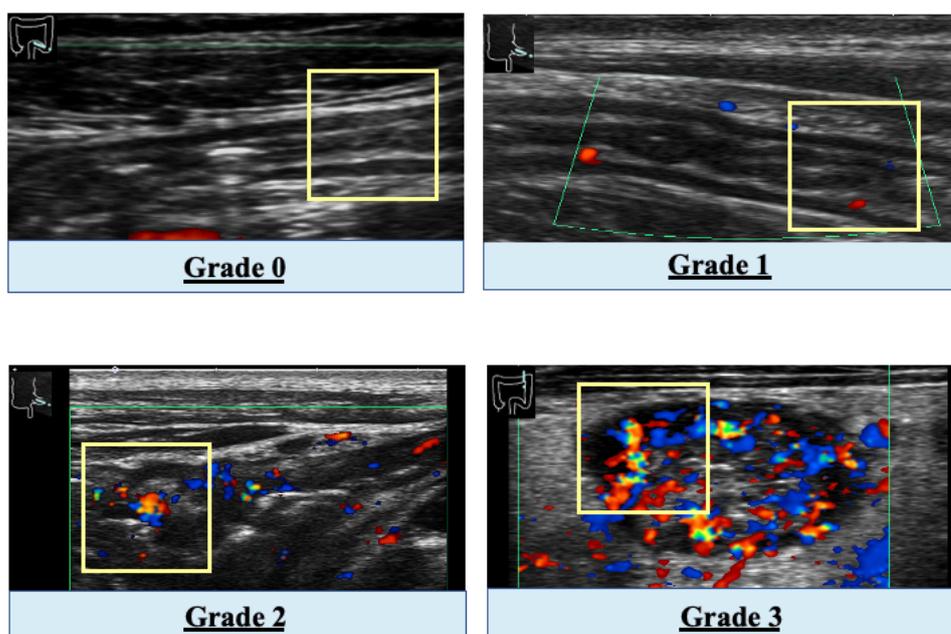
Grade 0 = Color Doppler Signal なし。

Grade 1 = 点状の Color Doppler signal を 1~3 ヶ認める。

Grade 2 = 1 cm<sup>2</sup> 角の半分未満に Color Doppler Signal を認める

Grade 3 = 1 cm<sup>2</sup> 角の半分以上に Color Doppler Signal を認める。

図 2. Color Doppler signal の grading system。



#### 4. 評価項目

##### 主要評価項目

臨床的寛解状態の CD 患者における US 施行後の有害転帰の累積発生率の検討。

##### 副次的評価項目

- 1) CD 患者における有害転帰の発生に寄与する因子の解析。
- 2) US 所見と有害転帰の発生の関連性の解析。

本研究において臨床的寛解状態とは Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (表 2) (Best WR et al., 1976) が 150 未満であることと定義した。

表 2. Crohn's Disease Activity Index (CDAI)。CDAI は各項目の数値の合計で算出する。

Variable	Scale	Weight
水様便または泥状便	過去 1 週間の水様便及び泥状便の回数	x 2
腹痛	過去 1 週間の腹痛評価の合計 0 = なし, 1 = 軽度, 2 = 中程度, 3 = 高度	x 5
一般状態	過去 1 週間の一般状態評価の合計 0 = 良好, 1 = やや不良, 2 = 不良, 3 = かなり不良, 4 = 非常に不良	x 7
合併症	腸管外合併症の出現	x 20
止痢薬の使用	止痢薬の使用 0 = なし, 1 = あり	x 30
腹部腫瘍	腹部腫瘍の触知 0 = なし, 2 = 疑い, 5 = あり	x 10
ヘマトクリット値	男性: (47-ヘマトクリット値), 女性: (42-ヘマトクリット値)	x 6
体重	$100 \times [1 - (\text{体重}/\text{標準体重})]$	x 1

本研究において有害転帰は以下のように定義した。

- ① 臨床的再燃、②内視鏡的バルーン拡張、③治療強化、④手術
- ① 臨床的再燃は臨床的寛解状態であった患者の CDAI が 150 以上へ上昇することと定義した。
- ② 内視鏡的バルーン拡張術は BAE で到達可能であった狭窄を対象として、スコープ通過の可否を問わず検査者の判断で必要と判断された症例に対して施行された。
- ③ 治療強化は 5-aminosalicylic acid (5-ASA) 製剤、ステロイド製剤、免疫調節薬、生物学的製剤の追加もしくは生物学的製剤の増量と定義した。
- ④ 手術は CD の悪化による手術と定義し、肛門病変による手術は除外した。

## 5. 統計解析

全ての統計解析には、JMP Pro v16.1.0 software package (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。すべての変数は中央値 (範囲) または数値 (%) として表記した。P 値は 0.05 未満を有意差ありとし、2 群間の比較にはカイ二乗検定、マンホイットニー U 検定を用いた。Kaplan-Meier 解析にはログランク検定を用いた。有害転帰を予測するための US-CD の至適カットオフ値は Receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析において Youden index が最大となるよう算出した。COX 比例ハザード解析を用いて各種目的変数に寄与する因子に関して評価を行った。多変量解析における説明変数の選択は単変量解析にて P 値が 0.05 未満であり、既報や臨床的に目的変数に寄与すると想定される項目について実施した。

## 7. 倫理的考慮事項

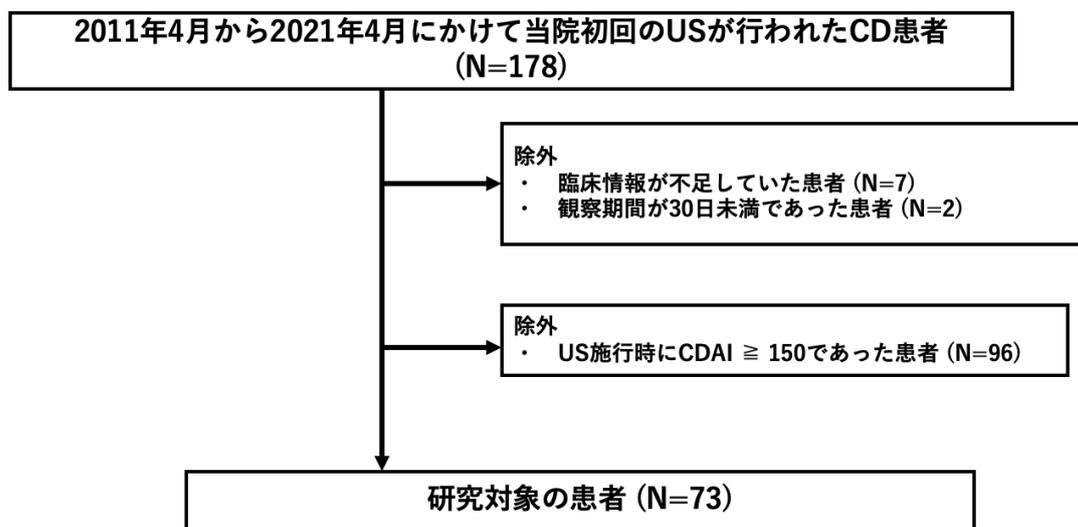
本研究は、北海道大学病院 (IRB-022-0241) における倫理審査委員会での承認を取得し、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施された。研究プロトコルは当院のウェブサイトに掲載されており、患者同意に関してはオプトアウトの形式をとった。

## 結 果

### 1. 患者登録

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例に対して本検討が行われた（図3）。

図3. 患者登録



#### 1) 患者背景

年齢中央値が33歳（13-68）、男性が56例（77%）、女性が17例（23%）、Body Mass Index (BMI)中央値は20.6 kg/m<sup>2</sup>（15-32.5）、罹病期間中央値は5年（0-36）、病型は炎症型が31例（42.5%）、狭窄型が27例（37%）、穿通型が15例（20.5%）であった。CDAI中央値は71（14-143）、血液検査結果はHemoglobin (Hb)中央値は13.3 g/dl（9.1-16.7）、Albumin (Alb)中央値は4 g/dl（2-5.1）、C-reactive protein (CRP)中央値は0.17 mg/dl（0.02-4.9）であった。併用薬に関しては経腸栄養剤が30例（40%）、5ASAが41例（54.7%）、ステロイド製剤が2例（2.7%）、免疫調節薬が13例（17.3%）、インフリキシマブが27例（36%）、アダリムマブが7例（9.3%）、ウステキヌマブが2例（2.7%）であった（表3）。

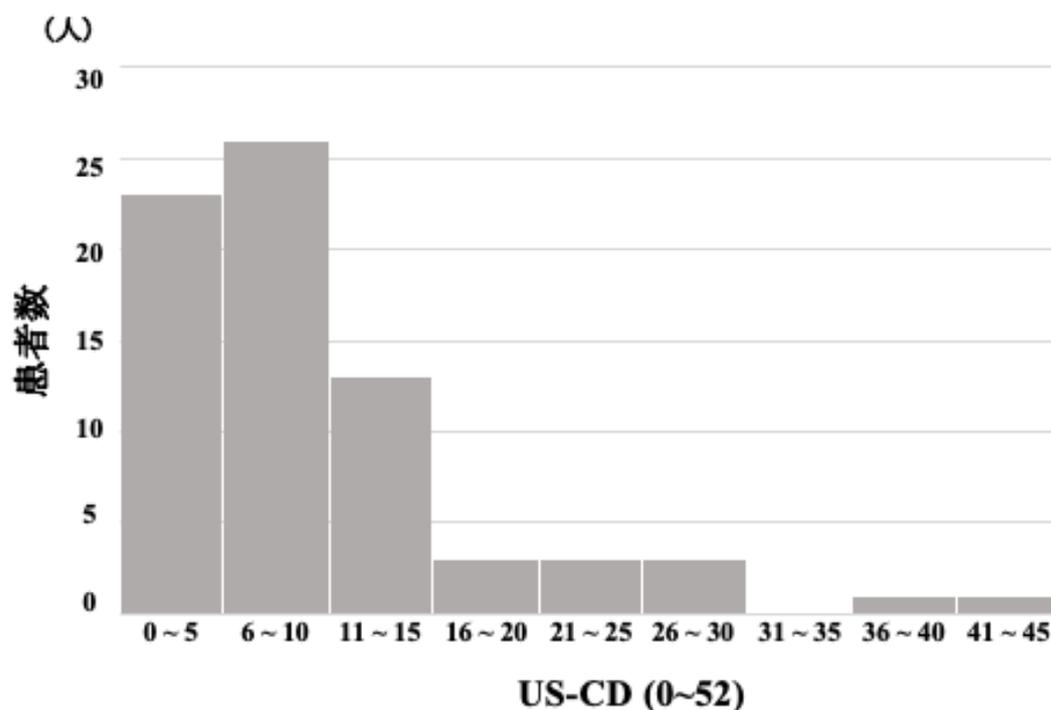
表 3. 患者背景 (N=73)。

	中央値 (範囲) / n (%)
年齢 (歳)	33 (13-68)
男性 / 女性	56 (77%) / 17 (23%)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 (15.0-32.5)
罹病期間 (年)	5 (0-36)
<b>罹患範囲</b>	
炎症型 / 狭窄型 / 穿通型	31 (42.5%) / 27 (37%) / 15 (20.5%)
CDAI	71 (14-143)
Hb (g/dl)	13.2 (9.1-16.7)
Alb (g/dl)	4 (2-5.1)
CRP (mg/dl)	0.18 (0.02-4.93)
<b>治療薬</b>	
経腸栄養	30 (40%)
5ASA	41 (54.7%)
ステロイド製剤	2 (0%)
免疫調節薬	13 (17.3%)
インフリキシマブ	27 (36%)
アダリムマブ	7 (9.3%)
ウステキヌマブ	2 (2.7%)

## 2) US-CD のスコア別患者数の内訳

US-CD のスコア別にみると、0～5 が 23 例、6～10 が 26 例、11～15 が 13 例、16～20 が 3 例、21～25 が 3 例、26～30 が 3 例、36～40 が 1 例、41～45 が 1 例であった。

図 4. US-CD スコア別の患者数内訳



## 3) US-CD の中央値及び各腸管部位別の内訳

US-CD の中央値は 9 (0-42) であった。各腸管部位に分けると、回腸の中央値は 6 (0-12)、右側結腸の中央値は 0 (0-11)、横行結腸の中央値は 0 (0-11)、左側結腸の中央値は 1 (0-13) であった(表 4)。

表 4. US-CD スコア 腸管部位別の内訳

US-CD	合計	回腸	右側結腸	横行結腸	左側結腸
中央値(範囲)	9 (0-42)	6 (0-12)	0 (0-11)	0 (0-11)	1 (0-13)

#### 4) 臨床的再燃

単変量解析では US-CD が臨床的再燃に関連する因子であった。多変量解析においても US-CD が臨床的再燃と関連する独立した因子であった (Hazard ratio:HR, 1.05; 95%CI, 1-1.09; p=0.038、表 5)。

表 5. 臨床的再燃に関連する因子の単変量及び多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
男性	3.64 (0.47-28.2)	P=0.22		
診断時年齢<30才	0.56 (0.18-1.75)	P=0.32		
穿通型 vs 炎症型	0.7 (0.07-6.77)	P=0.76		
狭窄型 vs 炎症型	3.92 (1.04-14.8)	P=0.044	3.16 (0.81-12.4)	P=0.099
喫煙	1.12 (0.3-4.14)	P=0.87		
腸管切除歴	0.52 (0.11-2.36)	P=0.4		
小腸大腸病変	0.56 (0.18-1.74)	P=0.32		
肛門病変	1.12 (0.35-3.52)	P=0.85		
生物学的使用歴	0.99 (0.32-3.08)	P=0.99		
US-CD	1.07 (1.01-1.12)	P<0.01	1.05 (1-1.09)	P=0.038

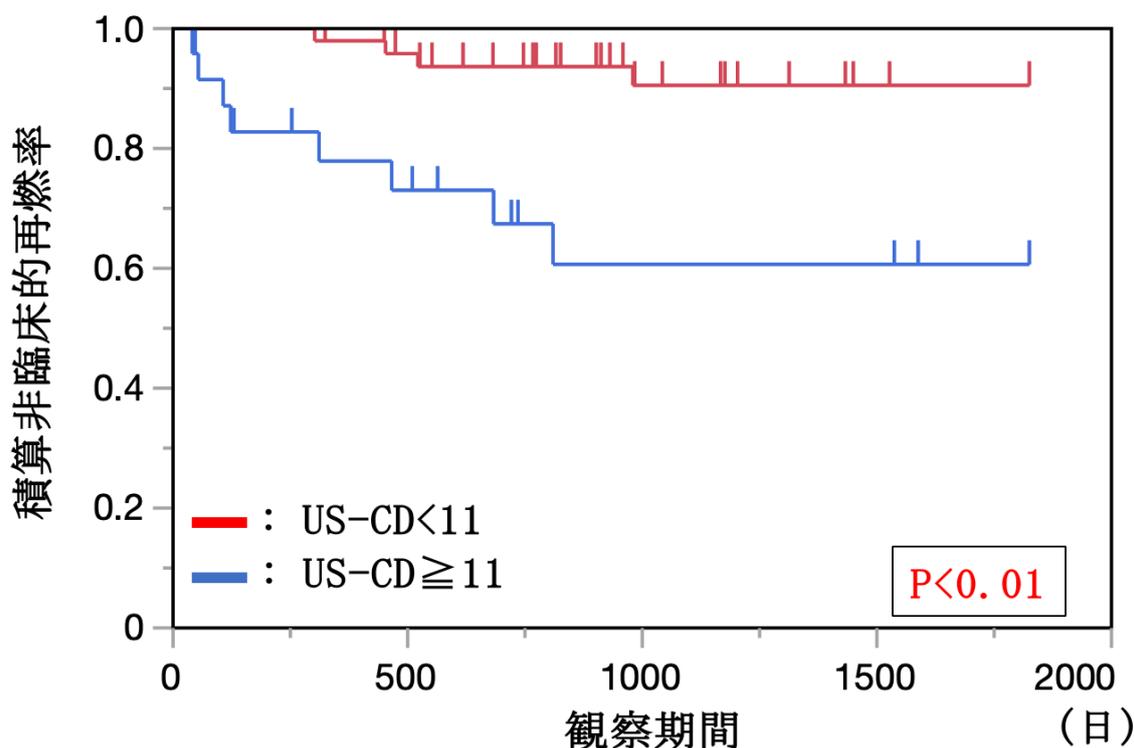
US-CD のサブスコアと臨床的再燃の関連について単変量解析を行ったところ壁厚、層構造消失、狭窄が臨床的再燃と有意に関連していた（各 HR, 1.25 ; 95% CI, 1.05-1.48, P<0.01 ; HR, 1.27 ; 95%CI, 0.98-1.57, P=0.044 ; HR, 1.94 ; 95%CI, 1.36-2.73, P<0.01、表 6）。

表 6. US-CD のサブスコアと臨床的再燃の単変量解析

	HR (95%CI)	P value
壁厚	1.25 (1.05-1.48)	P<0.01
壁内血流信号の多寡	1.19 (0.96-1.4)	P=0.06
周囲脂肪織のエコーレベル上昇	1.22 (0.97-1.47)	P=0.057
層構造消失	1.27 (0.98-1.57)	P=0.044
狭窄	1.94 (1.36-2.73)	P<0.01

US-CD の至適カットオフ値について ROC 曲線を用いて設定すると、US-CD=11 のカットオフ値で Area Under the ROC Curve (AUROC)=0.77、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々75%、66%、30%、93%であった。US-CD $\geq$ 11 であった患者の累積臨床的再燃率は、US-CD<11 であった患者よりも有意に高かった (P<0.01 図5)

図5. 累積非臨床的再燃率



対象患者 73 人のうち、61 人は観察期間中に臨床的寛解を維持し、12 人の患者は 5 年以内に臨床的再燃を経験した。再燃群では、臨床的再燃時の CDAI 中央値は 193 (165-288)、再燃までの期間中央値は 311 日 (41-980) であった。両群間でベースラインの CDAI に有意差は認めなかったが、US-CD、経腸栄養剤の使用、免疫調節剤の使用については、再燃群で寛解群より有意に高かった (各 P=0.022、P=0.049、P<0.01、表 7)。

表 7. 再燃群と寛解群の患者背景の比較

	寛解維持群 N=61	再燃群 N=12	P value
年齢 (歳)	31 (13-68)	35 (15-50)	0.76
男性 / 女性	45:16	11:1	0.22
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 (15-32.5)	20.2 (17-29.6)	0.98
罹病期間 (年)	6 (0-36)	5 (0-36)	0.93
腸管手術歴	17 (27.9)	2 (16.7)	0.41
肛門病変	25 (41)	5 (41.7)	0.96
喫煙	15 (24.6)	3 (25)	0.98
病型			
炎症型 / 狭窄型 / 穿通型	28 (45.9), 19 (31.1), 14 (23)	3 (25), 8 (66.7), 1 (8.3)	
CDAI	68 (14-143)	126 (44-143)	0.11
治療薬			
経腸栄養	22 (36.1)	8 (66.7)	0.049
5ASA	31 (50.8)	9 (75)	0.12
ステロイド製剤	2 (3.3)	0 (0)	0.52
免疫調節薬	7 (11.4)	6 (50)	< 0.01
インフリキシマブ	23 (37.7)	3 (25)	0.61
アダリムマブ	5 (8.2)	2 (16.7)	0.36
ウステキヌマブ	1 (1.6)	1 (8.3)	0.19
US-CD	8 (0-42)	12.5 (6-29)	0.022

### 5) 内視鏡的バルーン拡張

単変量解析では US-CD が内視鏡的バルーン拡張に関連する因子であった (HR, 1.07; 95%CI, 1.01-1.14; P=0.017、表 8)。

表 8. 内視鏡的バルーン拡張に関連する因子の単変量及び多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
男性	0.95 (0.18-4.92)	P=0.95		
診断時年齢<30 才	1.7 (0.33-8.79)	P=0.53		
穿通型 vs 炎症型	1.73 (0.11-28)	P=0.7		
狭窄型 vs 炎症型	5.78 (0.67-49.8)	P=0.11		
喫煙	4.57 (1.02-20.4)	P=0.047	3.05 (0.58-16)	P=0.19
腸管切除歴	1.01 (0.19-5.23)	P=0.99		
小腸大腸病変	1.56 (0.3-8.07)	P=0.6		
肛門病変	2.11 (0.47-9.41)	P=0.33		
生物学的使用歴	2.35 (0.46-12.1)	P=0.31		
US-CD	1.07 (1.01-1.14)	P=0.017	1.05 (0.98-1.12)	P=0.11

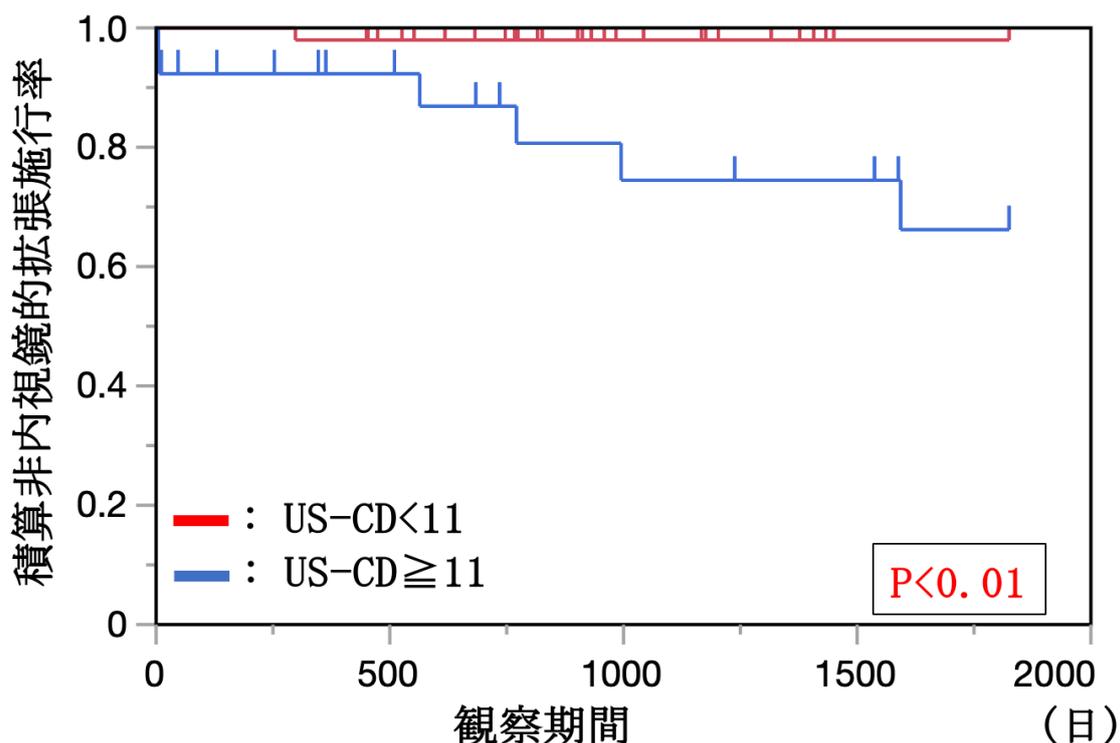
US-CD のサブスコアと内視鏡的バルーン拡張の関連について単変量解析を行ったところ周囲脂肪織のエコーレベル上昇、層構造消失が内視鏡的バルーン拡張と有意に関連していた(各 HR, 1.31 ; 95%CI, 0.99-1.67, P=0.034 ; HR, 1.56 ; 95%CI, 1.16-2.08, P<0.01、表 9)。

表 9. US-CD のサブスコアと内視鏡的バルーン拡張の単変量解析

	HR (95%CI)	P value
壁厚	1.19 (0.94-1.49)	P=0.12
壁内血流信号の多寡	1.24 (0.93-1.53)	P=0.07
周囲脂肪織のエコーレベル上昇	1.31 (0.99-1.67)	P=0.034
層構造消失	1.56 (1.16-2.08)	P<0.01
狭窄	1.30 (0.76-1.89)	P=0.23

US-CD の至適カットオフ値について ROC 曲線を用いて設定すると、US-CD=11 のカットオフ値で AUROC=0.81、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々 86%、73%、25%、98%であった。US-CD $\geq$ 11 であった患者の累積内視鏡的バルーン拡張率は、US-CD<11 であった患者よりも有意に高かった (P<0.01 図 6)。

図 6. 累積非内視鏡的バルーン拡張率



対象患者 73 人のうち、7 人は 5 年以内に内視鏡的バルーン拡張を経験した。拡張群において、US 施行から内視鏡的バルーン拡張が施行されるまでの期間中央値は 564 日 (7-1593) であった。喫煙割合、US-CD は拡張群で非拡張群より有意に高かった (各 P=0.036, P=0.036、表 10)。

表 10. 内視鏡的バルーン拡張群と非拡張群の患者背景の比較

	非拡張群 N=66	拡張群 N=7	P value
年齢 (歳)	32.5 (16-68)	34 (15-30)	0.33
男性 / 女性	51:15	5:2	0.75
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 (15-28.1)	21.5 (16.2-22.8)	0.78
罹病期間 (年)	5 (0-36)	13 (0-36)	0.081
腸管手術歴	17 (25.8)	2 (28.6)	0.87
肛門病変	25 (41)	4 (57.1)	0.36
喫煙	14 (21.2)	4 (57.1)	0.036
病型			
炎症型 / 狭窄型 / 穿通型	30 (45.5), 22 (33.3), 14 (21.2)	1 (14.3), 5 (71.4), 1 (14.3)	
CDAI	72 (14-143)	54 (45-99)	0.3
治療薬			
経腸栄養	26 (39.4)	4 (57.1)	0.36
5ASA	36 (54.5)	4 (57.1)	0.9
ステロイド製剤	2 (3)	0 (0)	0.64
免疫調節薬	12 (18.2)	1 (14.3)	0.8
インフリキシマブ	24 (36.4)	2 (28.6)	0.86
アダリムマブ	5 (7.6)	2 (28.6)	0.073
ウステクヌマブ	1 (1.5)	1 (14.3)	0.49
US-CD	8 (0-42)	13 (7-29)	0.036

## 6) 治療強化

単変量解析及び多変量解析では生物学的製剤使用歴がないことと US-CD が治療強化と関連する独立した因子であった (HR, 0.34; 95%CI, 0.18-0.64; P<0.01、HR, 1.04; 95%CI, 1.01-1.07; P<0.01、表 11)。

表 11. 治療強化に関連する因子の単変量及び多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
男性	1.4 (0.65-3.03)	P=0.39		
診断時年齢<30 才	1.08 (0.58-2)	P=0.81		
穿通型 vs 炎症型	0.9 (0.4-2.03)	P=0.81		
狭窄型 vs 炎症型	0.97 (0.49-1.94)	P=0.94		
喫煙	1.85 (0.97-3.5)	P=0.061		
腸管切除歴	0.61 (0.29-1.27)	P=0.19		
小腸大腸病変	0.96 (0.51-1.78)	P=0.89		
肛門病変	1.41 (0.77-2.57)	P=0.26		
生物学的使用歴	0.33 (0.17-0.62)	P<0.01	0.34 (0.18-0.64)	P<0.01
US-CD	1.07 (1.01-1.12)	P<0.01	1.04 (1.01-1.07)	P<0.01

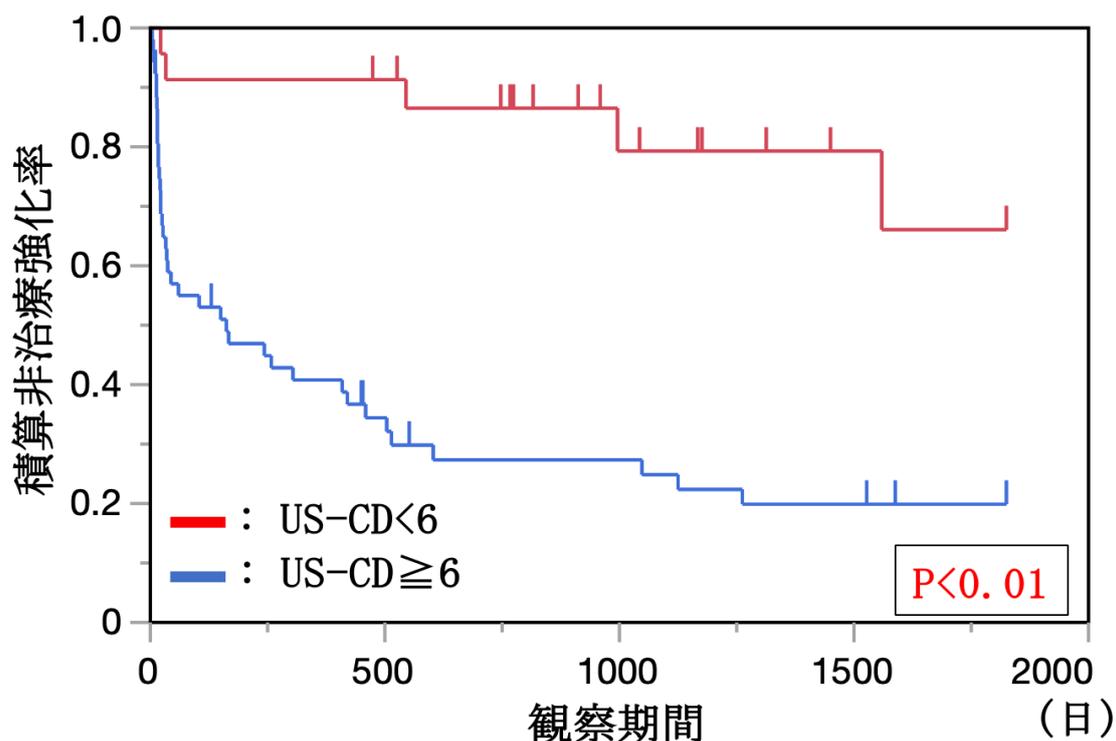
US-CD のサブスコアと治療強化の関連について単変量解析を行ったところ壁厚、壁内血流信号の多寡、周囲脂肪織のエコーレベル上昇、層構造消失が治療強化と有意に関連していた (それぞれ HR, 1.11; 95% CI, 1.02-1.22; P=0.02, HR, 1.13; 95% CI, 1.01-1.24; P=0.02, HR, 1.18; 95% CI, 1.05-1.31; P<0.01, and HR, 1.04; 95% CI, 1.04-1.34; P<0.01、表 12)

表 12. US-CD のサブスコアと治療強化の単変量解析

	HR (95%CI)	P value
壁厚	1.11 (1.02-1.22)	P=0.02
壁内血流信号の多寡	1.13 (1.01-1.24)	P=0.02
周囲脂肪織のエコーレベル上昇	1.18 (1.05-1.31)	P<0.01
層構造消失	1.19 (1.04-1.34)	P<0.01
狭窄	1.01 (0.77-1.25)	P=0.94

US-CD の至適カットオフ値について ROC 曲線を用いて設定すると、US-CD=6 のカットオフ値で AUROC=0.74、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々 89%、59%、75%、78%であった。US-CD $\geq$ 6 であった患者の累積治療強化率は、US-CD $<$ 6 であった患者よりも有意に高かった (P $<$ 0.01 図 7)。

図 7. 累積非治療強化率



対象患者 73 人のうち、43 人は 5 年以内に治療強化を経験した。治療強化群において、US 施行から治療強化が行われるまでの期間中央値は 36 日 (8-1559) であった。治療強化の内訳は生物学的製剤の新規導入が 27 例、生物学的製剤の増量が 7 例、ステロイド製剤の導入が 4 例、免疫調節薬の開始が 8 例、5-ASA の開始が 3 例だった。ベースラインの CDAI、CRP、US-CD は治療強化群において非強化群よりも有意に高かった (各 P=0.013, P=0.03, P=0.011、表 13)。罹病期間、Alb、インフリキシマブの使用は治療強化群において非強化群よりも有意に低かった (各 P=0.015, P=0.017, P=0.028、表 13)。

表 13. 治療強化群と非強化群の患者背景の比較

	非治療強化群 N=30	治療強化群 N=43	P value
年齢 (歳)	38 (14-47)	30 (13-68)	0.59
男性 / 女性	21:9	35:8	0.28
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21 (15.6-32.5)	20.4 (15-29.6)	0.67
罹病期間 (年)	11 (0-36)	3 (0-36)	0.039
腸管手術歴	10 (33.3)	(9) 20.9	0.23
肛門病変	10 (33.3)	(20) 46.5	0.26
喫煙	4 (13.3)	14 (32.6)	0.061
病型			
炎症型 / 狭窄型 / 穿通型	14 (46.7), 10 (33.3), 6 (20)	17(39.5), 17(39.5), 9 (20.9)	
CDAI	69 (14-143)	76 (15-143)	0.013
治療薬			
経腸栄養	13 (43.3)	17 (39.5)	0.75
5ASA	18 (60)	22 (51.2)	0.46
ステロイド製剤	1 (3.3)	1 (2.3)	0.8
免疫調節薬	6 (20)	7 (16.3)	0.68
インフリキシマブ	16 (53.3)	10 (23.3)	0.011
アダリムマブ	3 (10)	4 (9.3)	0.92
ウステキヌマブ	0 (0)	2 (4.7)	0.23
US-CD	4 (0-42)	10 (1-38)	0.011

## 7) 手術

単変量解析では診断時年齢 30 歳未満と穿通型 vs 炎症型が手術と関連する因子であった。多変量解析では穿通型 vs 炎症型が手術と関連する独立した因子であった (HR, 4.25; 95%CI, 1.01-17.9; P=0.049、表 14)。

表 14. 手術に関連する因子の単変量及び多変量解析

	単変量解析		多変量解析	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
男性	1.25 (0.35-4.49)	P=0.73		
診断時年齢<30 才	0.26 (0.09-0.77)	P=0.015	0.31 (0.08-1.25)	P=0.1
穿通型 vs 炎症型	4.37 (1.04-18.4)	P=0.044	4.25 (1.01-17.9)	P=0.049
狭窄型 vs 炎症型	3.57 (0.92-13.8)	P=0.066		
喫煙	1.8 (0.61-5.29)	P=0.28		
腸管切除歴	1.07 (0.34-3.36)	P=0.91		
小腸大腸病変	0.62 (0.22-1.71)	P=0.36		
肛門病変	1.4 (0.51-3.85)	P=0.52		
生物学的使用歴	0.97 (0.34-2.76)	P=0.95		
US-CD	1.03 (0.97-1.07)	P=0.28		

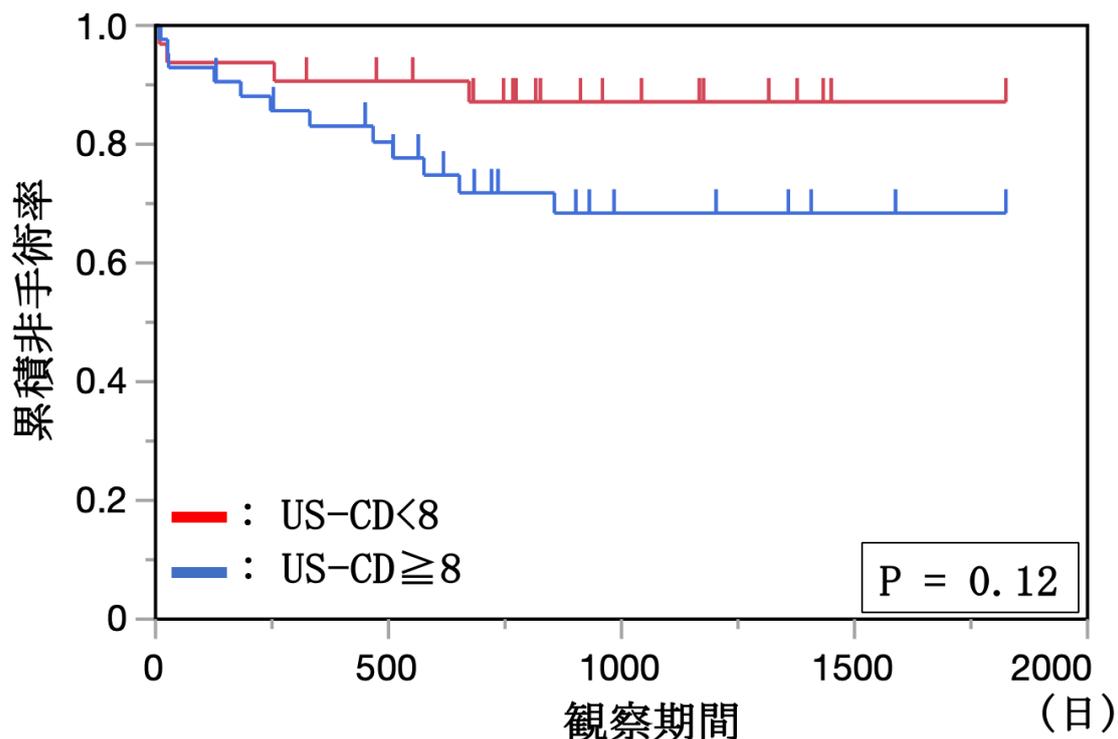
US-CD のサブスコアと手術の関連について単変量解析を行ったところいずれのサブスコアにおいても有意な関連は見られなかった (表 15)。

表 15. US-CD のサブスコアと手術の単変量解析

	HR (95%CI)	P value
壁厚	1.03 (0.86-1.21)	P=0.75
壁内血流信号の多寡	1.01 (0.78-1.23)	P=0.9
周囲脂肪織のエコーレベル上昇	1.09 (0.85-1.32)	P=0.43
層構造消失	1.09 (0.83-1.36)	P=0.48
狭窄	1.42 (0.94-2)	P=0.069

US-CD の至適カットオフ値について ROC 曲線を用いて設定すると、US-CD=8 のカットオフ値で AUROC=0.59、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率は各々 73%、48%、27%、88%であった。US-CD $\geq$ 8 であった患者累積治療強化率は、US-CD<8 であった患者と比較して有意差は見られなかった (P=0.12、図 8)。

図 8. 累積非手術率



対象患者 73 人のうち、15 人は 5 年以内に手術を経験した。手術群において、US 施行から手術が行われるまでの期間中央値は 255 日 (25-856) であった。手術の内訳は小腸部分切除が 4 例、回盲部切除が 7 例、結腸切除が 4 例であった。診断時年齢、ベースラインの CDAI は手術群において非手術群よりも有意に高かった (P=0.033、P<0.01、表 16)。BMI は手術群において非手術群よりも有意に低かった (P=0.021、表 16)。

表 16. 手術群と非手術群の患者背景の比較

	非手術群 N=58	手術群 N=15	P value
年齢 (歳)	30 (13-68)	38 (14-58)	0.033
男性 / 女性	44:14	12:3	0.71
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.4 (15-32.5)	19 (15.6-28.1)	0.021
罹病期間 (年)	8 (0-36)	4 (0-36)	0.39
腸管手術歴	15 (25.9)	4 (26.7)	0.95
肛門病変	23 (39.7)	7 (46.7)	0.62
喫煙	13 (22.4)	5 (33.3)	0.38
病型			
炎症型 / 狭窄型 / 穿通型	28 (48.3), 20 (34.5), 10 (17.2)	3 (20), 7 (46.7), 5 (33.3)	
CDAI	68 (14-143)	116 (32-129)	< 0.01
治療薬			
経腸栄養	39.7 (23)	46.7 (7)	0.62
5ASA	53.4 (31)	60 (9)	0.65
ステロイド製剤	1.7 (1)	6.7 (1)	0.3
免疫調節薬	15.7 (9)	26.7 (4)	0.31
インフリキシマブ	34.5 (20)	40 (6)	0.12
アダリムマブ	12.1 (7)	0 (0)	0.16
ウステキヌマブ	3.4 (2)	0 (0)	0.47
US-CD	8 (0-42)	10 (0-24)	0.58

## 考 察

本研究では US-CD が CD 患者の臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術の必要性を予測できることを示した。特に US-CD が 11 以上の患者は 11 未満の患者と比較して 5 年以内に臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術を有意に経験した。さらに、US-CD が 6 以上の患者は 6 未満の患者と比較して 5 年以内に治療強化を有意に経験した。単変量解析では US-CD と臨床的再燃、内視鏡的バルーン拡張術、治療強化の間に有意な関連が認められた。多変量解析では US-CD は臨床的再燃および治療強化と有意な関連を示した。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値よりも高かった (11 vs 6)。このカットオフ値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予測カットオフ値がどちらも 11 であったことから、US-CD=11 は重度の炎症を反映しており、患者は有意に臨床的再燃を経験し、治療によって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しうることを示された。

Vaughan らと Alloca らは、CD 患者において US で認められた炎症がその後の治療強化の必要性と関連することを示した (Vaughan R et al., 2022; Alloca M et al., 2022)。これらの報告と一致して、本研究でも多変量解析において US-CD と治療強化の必要性との間に有意な関連が示され、特に US-CD が 6 以上の患者では治療強化が有意に必要とされた。

CD の活動性を評価する US 所見として代表的なものはいくつもあり、Novak らは CD の疾患活動性を評価する上で必要な US 所見として、壁肥厚、Color Doppler Signal、腸管周囲脂肪織のエコーレベル上昇、層構造消失が必要であり、疾患の重症度を評価する上では壁肥厚と腸管周囲脂肪織のエコーレベル上昇が特に必要であることを示唆している (Novak KL et al., 2017)。US-CD は壁肥厚、血流信号、腸管周囲脂肪織のエコーレベル上昇、層構造消失、狭窄の 5 つの US 所見から構成されたスコアリングシステムであるが、それぞれの US 所見が疾患活動性をどのように反映しているのかは未だ議論されており、それを明らかにすることは US を CD の病勢モニタリングツールとして用いる上で大きな意義があると考えられる。以下に各 US 所見について本研究の結果について既報を交えて考察を行った。

Sevik らは壁肥厚が検者間の一致率が高い定量的な US 所見であることを示した (Sevik F et al., 2021)。Vaughan らは壁肥厚が治療の強化、入院、手術の必要性と有意に関連することを示した (Vaughan R et al., 2022)。本研究では壁肥厚は臨床的再燃および治療強化に有意に関連していた。壁肥厚は炎症に対す

る最も感度の高いUS所見と考えられているが、本研究においても壁厚が正常であった5例はいずれも観察期間中に臨床的再燃、治療強化、内視鏡的バルーン拡張を経験した症例はなかった。壁肥厚は炎症に対する感度が高い一方でSevikらは炎症のない線維化でも見られるため患者が過剰な治療強化を受けるリスクがあることを報告している(Sevik F et al., 2021)。本研究では68人の患者において壁肥厚が見られたがこのうち23人は観察期間中に有害転帰を経験しなかった。一方で壁肥厚が見られ、かつ他のUS所見も認めた患者53人において、有害転帰を経験しなかったのは10人であった。壁肥厚と他のUS所見を組み合わせることは患者の治療方針を正しく決定するのに有用であると考えられる。

Color Doppler Signalも定量的なUS所見である。検者間の一致率も高いが肥満患者(BMI>30 kg/m<sup>2</sup>)では深度が深くなるにつれエコー減衰が大きくなるため感度が低下する可能性が懸念される。本研究ではBMIの中央値は20.6であり本研究への影響は少なかったと思われる。Vaughanらは、Color Doppler Signalが治療強化やステロイドの使用率と有意に関連することを示したが入院や手術の必要性とは関連しなかったことを報告している(Vaughan R et al., 2022)。本研究でもColor Doppler Signalは治療強化と有意に関連していたが手術とは有意な関連を認めなかった。

Novakらは、腸管周囲脂肪織のエコーレベル上昇の一致度は $\kappa=0.51$ と中程度であり、層構造消失は $\kappa=0.39$ であったと報告している(Novak KL et al., 2017)。Sevikらは、検者間の一致が不十分であったため、腸間膜脂肪組織のエコーレベル上昇と層構造消失をUSの評価項目から除外した(Sevik F et al., 2021)。一方で、Vaughanらは、これらのUS所見は重度の炎症を反映し、治療の強化、入院、手術の必要性と有意に関連すると報告している(Vaughan R et al., 2022)。本研究でも、腸管周囲脂肪織エコーレベル上昇と層構造消失は治療の強化やEBDの必要性と有意に関連することが示された。これらの所見を有する患者は重度の炎症を伴い、その後の線維性狭窄形成により内視鏡的バルーン拡張が必要となる可能性があるため患者には治療に際して狭窄形成のリスクについて説明する必要があるかもしれない。Lichtensteinらは、狭窄形成の頻度が治療内容によって異なる可能性を示しており、本研究はUS所見が薬剤選択に影響を与える可能性を示唆している(Lichtenstein GR et al., 2006)。

Vaughanらは腸管脂肪織のエコーレベル上昇と層構造消失は、壁肥厚が見られた患者のみで観察されることを報告した。本研究でも、これらのUS所見は壁肥厚が見られた患者にのみ認められた(Vaughan R et al., 2022)。

狭窄はCDにおける合併症の一つであり、手術の原因となることが多い。

Allocaらは、USで狭窄、瘻孔、膿瘍などの合併症を認めた場合、1年以内に有

意に手術が施行されることを報告した (Alloca M et al., 2022)。本研究では US での狭窄所見は手術や内視鏡的バルーン拡張の必要性とは有意に関連しなかった。しかし手術理由を狭窄に限定した 9 例の患者において単変量解析を行うと US での狭窄所見が手術と有意に関連していた (HR, 1.72; 95% CI, 1.09–2.6; P=0.011)。Bettenworth らは、US における狭窄の診断には 3 つの所見 (管腔狭窄、壁肥厚、狭窄前拡張) のうち少なくとも 2 つが必須であり、より正確な診断を下すためには、3 つ全ての基準を満たすことが必要であると述べている (Bettenworth D et al., 2019)。つまり狭窄前拡張を認めない狭窄の検出には US の検出能力に限界があることが示唆されている。本研究で内視鏡的バルーン拡張の必要性が US の狭窄所見と有意な関連を示さなかった理由としては、実臨床においては狭窄前拡張の有無にかかわらず、内視鏡で認められた狭窄に対して内視鏡的バルーン拡張術が行われたことが理由であるかもしれないと考えている。一方で US の狭窄所見は臨床的再燃と有意に関連していた。これは腸管閉塞による症状に起因すると考えられ、症状をきたすような重度の狭窄は US でも検出可能であり、かつそのような狭窄は手術の原因となることを反映しているかもしれない。

ここまで述べたように、CD の US 所見にはさまざまな特徴があり、複数の US 所見を組み合わせることでより病勢の正確な把握に貢献する可能性がある。CD の疾患活動性を測定するための既存の US スコアリングシステムとしては、Novak らや Sevik らによって開発されたものがあり、いずれも壁肥厚と Color Doppler Signal の 2 つの US 所見から構成されている (Novak KL et al., 2017; Sevik F et al., 2021)。本研究では腸管周囲脂肪織エコーレベル上昇と層構造消失という US 所見をさらに組み合わせることで疾患活動性の重症度をより反映できる可能性を示した最初の研究である。

US は非侵襲的な検査法であり、繰り返しかつ簡便に実施が可能である。US を日常診療に組み合わせることによって患者は自身の病勢を客観的かつ逐次的にモニタリングすることができ、ひいては患者-医師関係の改善と患者の治療コンプライアンスの向上が期待できると期待している。当院では US による CD のモニタリングは日常診療に組み込まれているが IBD の専門施設においても未だ十分に普及していないのが現状である。本研究は CD 治療におけるモニタリングツールとして US が普及する一助となると考えている。

本研究には複数の limitation がある。

第一に本研究の参加者数が少なかったため、解析の頑健性に限界があった可能性がある。観察期間内で US を施行した CD 患者は 178 例であったが、うち 96 例は臨床的活動性を認めており、本研究から除外した。本研究結果を実証するにあたってはより大きなサンプルサイズでの研究が必要である。US-CD は

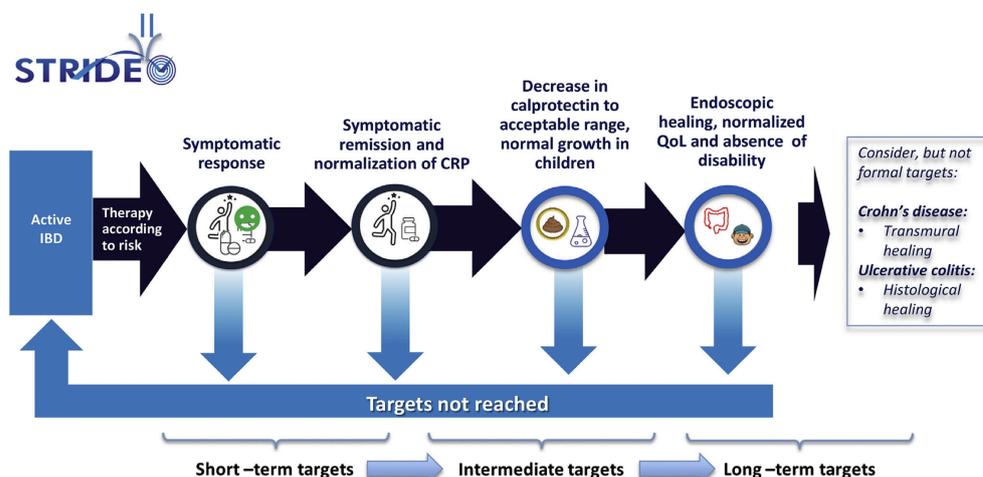
validate されたスコアリングシステムではなく本格的な臨床的使用の前に多施設による検証が必要である。本研究では US は経腹的にのみ評価され、直腸は深部に位置するため US での正確な評価が困難なため除外された。近年海外での報告がある経会陰超音波検査は直腸をより正確に評価できるが、日本では普及しておらず本研究では行っていない。上部小腸も本研究には含まれておらず、上部消化管病変の疾患活動性が反映されていない可能性がある。転院や追跡期間中のコンプライアンス不良のために複数の脱落症例がある。今後より多くの患者を対象とし、上部小腸と直腸の解析を含む多施設前向き研究によって、本研究の結果を検証することが期待される。また近年普及している新たな IBD のバイオマーカーである便中カルプロテクチンやロイシンリッチ  $\alpha$  グリコプロテインは本研究の対象患者に対して行われなかったため本研究には含めることができなかった。

結論として US-CD 高値は CD 患者のその後の有害な転帰、特に臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術の必要性と関連した。

## 第二章

第一章ではUSによるCDの活動性評価の有用性について検討を行い、良好な結果が得られた。現在CDの治療目標としては回腸末端部と大腸全域を評価可能な大腸内視鏡によるEndoscopic healingが広く知られている。一方で近年USやMRIといったcross-sectional imaging modalityにおいて、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いう報告がある。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全層性治癒(Transmural healing)の達成が長期予後の改善と関連し、Endoscopic healingの達成よりもさらに高度な治療目標となりうることが示唆されている(Fernandes SR et al., 2017 図9)。

図9. CDにおける治療目標



しかしながら Transmural healing を評価するにあたり cross-sectional imaging modality 同士を直接比較した報告はなく、どの modality での Transmural healing が適切な治療目標であるのかは明らかではない。また大腸内視鏡における Endoscopic healing と、Transmural healing の比較を行った研究はいくつか報告があるものの、小腸深部までの評価が可能な BAE による Endoscopic healing と MREC、US における healing を達成した症例の予後を比較した研究はこれまでにない。そこで今回我々は BAE、US、MREC それぞれで healing が達成された症例の予後を比較し各 modality における healing の治療目標としての有用性を評価した。

## 方 法

### 1. 研究デザインと目的

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たCD患者を対象とし、BAE、MRI、US全てが行われた患者の検査後の有害転帰を比較検討した。

### 2. 患者登録

#### 適格基準

- 4) 臨床所見、内視鏡所見、病理学的診断基準に基づきCDと診断された患者。
- 5) 2011年4月から2022年4月の期間に当院で初回のUS、MREC、BAEが施行された患者。
- 6) US、BAE、MREC全てが3週間以内に施行された患者。

#### 除外基準

- 5) 大腸全摘出術後の患者。
- 6) 人工肛門造設後の患者。
- 7) 臨床情報が取得不能の患者。
- 8) 観察期間が8週間未満の患者
- 9) 各検査の間に有害転帰が発生した患者

### 3-1. USの方法

USは12時間以上の絶食後に実施した。USは下記の装置を用いた(Aplio XG, 500, and i800, Canon Medical Systems Corp., Otawara, Japan)。使用したプローブとその中心周波数(レンジ)は以下の通りであった(コンベックス 3.75 MHz (4-6 MHz)、コンベックス 6 MHz (4-9.5 MHz)、リニア 7.5 MHz (6-9 MHz))。大腸を系統的に観察した後、回腸の末端を回盲弁で確認し、回腸を口腔方向に可能な限り追跡した(Nishida M et al., 2023)。腸管を4つの部位(回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸)に分け、各部位の画像を保存した。直腸は骨盤腔の深部に位置し、USによる評価が困難であるため、解析から除外した(Yamanashi K et al., 2021)。カルテ内に保存された静止画及び動画を用いてUS施行歴33年と11年の当院の認定超音波検査士2名が評価を行った。評価者はCDの診断を知っていたがその他の臨床情報については盲検化された。USで炎症のない状態を“US healing”とし、腸管壁厚が4 mm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、層構造消失の全てを認めないものと定義した(David T et al. Gastroenterology & Hepatology . 2023;19(2):101-103)。

### 3-2. BAE の方法

BAE は 7 名の消化器内科医によって施行された。BAE は下記の装置を用いた (EN450P5/20; Fujinon Inc, Saitama, Japan)。内視鏡的疾患活動性は Modified Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (mSES-CD、表 17) を用いて評価した。カルテ内に保存された静止画を用いて内視鏡施行歴 26 年と 8 年の当院の消化器内科医 2 名がコンセンサスリーディングを行った。評価者は CD の診断を知っていたがその他の臨床情報については盲検化された状態で評価を行った。Endoscopic healing は  $mSES-CD \leq 2$  と定義した (Daperno L et al., 2004)。

表 17. Modified Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (mSES-CD)。腸管を 5 つの区域 (回腸、右結腸、横行結腸、左結腸) に分割し、各領域をそれぞれ下記 4 項目で評価をし、各領域のスコアを合計する。

	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍 ( $\phi$ 0.1-0.5 cm)	潰瘍 ( $\phi$ 0.5-2 cm)	大潰瘍 ( $\phi$ > 2cm)
潰瘍面積	なし	< 10%	10-30%	> 30%
病変面積	なし	< 50%	50-75%	> 75%
狭窄の有無	なし	単発, 通過可能	多発, 通過可能	通過不能

### 3-3. MREC の方法

患者は MRI 施行 45 分前に 1L のポリエチレングリコールを経口摂取した。MRI は下記の装置を用いた (1.5 T GE Optima MR 450w; General Electric HealthCare, Fairfield, CT, USA)。カルテ内に保存された静止画を用いて当院の放射線科専門医 1 名が読影した。MREC で炎症のない状態を “MRI healing” とし、腸管壁厚が 3 mm 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 (Fernandes SR et al., 2017)。

### 3-4. その他の healing の定義

検討した modality のいずれにおいても炎症が見られた状態を No healing と定義した。

US healing かつ Endoscopic healing、もしくは MRI healing かつ Endoscopic healing の状態を Transmural healing と定義した。

#### 4. 評価項目

##### 主要評価項目

Endoscopic healing、US healing、MRI healing を達成した CD 患者における有害転帰の累積発生率。

##### 副次的評価項目

- 1) No healing の CD 患者における有害転帰の累積発生率。
- 2) Transmural healing を達成した CD 患者における有害転帰の累積発生率。
- 3) CD 患者における有害転帰の発生に寄与する因子の解析。

本研究において有害転帰は以下のように定義した。

①臨床的再燃、②治療強化、③入院、④手術

①臨床的再燃は臨床的寛解状態であった患者の CDAI が 150 以上へ上昇することと定義した。

② 治療強化は 5-ASA 製剤、ステロイド製剤、免疫調節薬、生物学的製剤の追加もしくは生物学的製剤の増量と定義した。

③ 入院は CD の悪化による入院

④ 手術は CD の悪化による手術と定義し、肛門病変による手術は除外した。

#### 5. 統計解析

全ての統計解析には、JMP Pro v16.1.0 software package (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。すべての変数は中央値 (IQR) または数値 (%) として表記した。P 値は 0.05 未満を有意差ありとし、2 群間の比較にはカイ二乗検定、マンホイットニー-U 検定を用いた。Kaplan-Meier 解析にはログランク検定を用いた。有害転帰を予測するための US-CD の至適カットオフ値は ROC 曲線分析において Youden index が最大となるよう算出した。COX 比例ハザード解析を用いて各種目的変数に寄与する因子に関して評価を行った。多変量解析における説明変数の選択は単変量解析にて P 値が 0.05 未満であり、既報や臨床的に目的変数に寄与すると想定される項目について実施した。

#### 7. 倫理的考慮事項

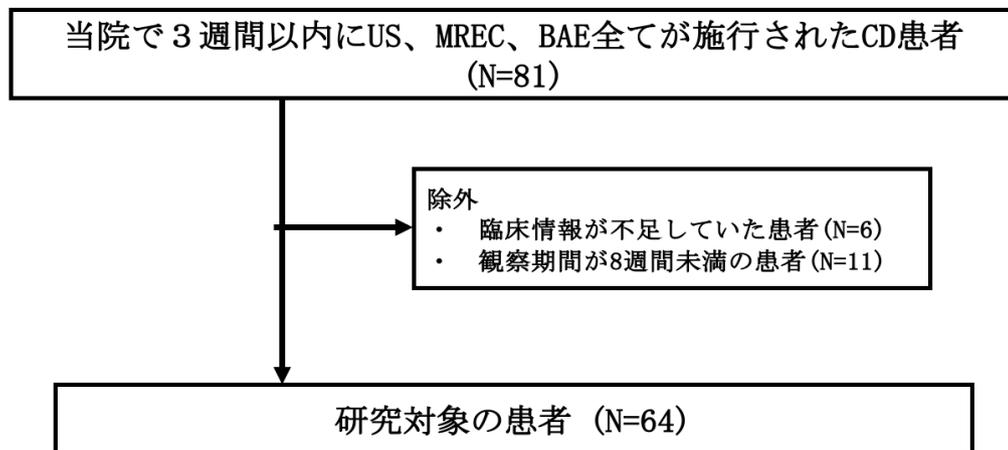
本研究は、北海道大学病院 (IRB-022-0241) における倫理審査委員会での承認を取得し、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施された。研究プロトコルは当院のウェブサイトに掲載されており、患者同意に関してはオプトアウトの形式をとった。

## 結 果

### 1. 患者登録

2011年4月から2022年4月の期間に当院で3週間以内にUS、BAE、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例に対して本検討を行った（図10）。

図10. 患者登録



#### 1) 患者背景

64例のうち男性が49例、女性が15例であった。観察期間中央値は1191日(672-1750)で、全ての検査が行われるまでの期間中央値は1日(1-1)であった。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、いずれのmodalityにおいても炎症を認めたNo healingは34例であった。US healing、MRI healing、Endoscopic healingを満たした症例において、病型は炎症型が最も多く(各85.7%、70.8%、64.3%)、CDAI中央値は53または54であった。治療薬としては生物学的製剤が最多(各92.9%、83.3%、85.7%)であった。No healingであった症例において、病型は狭窄型が最も多く(50%)、CDAI中央値は101であった。治療薬としては5-ASA製剤と生物学的製剤が最多であった(ともに58.8%)。

表 18. 患者背景 (US healing:N=14、MRI healing:N=24、Endoscopic healing:N=14、No healing:N=34)。

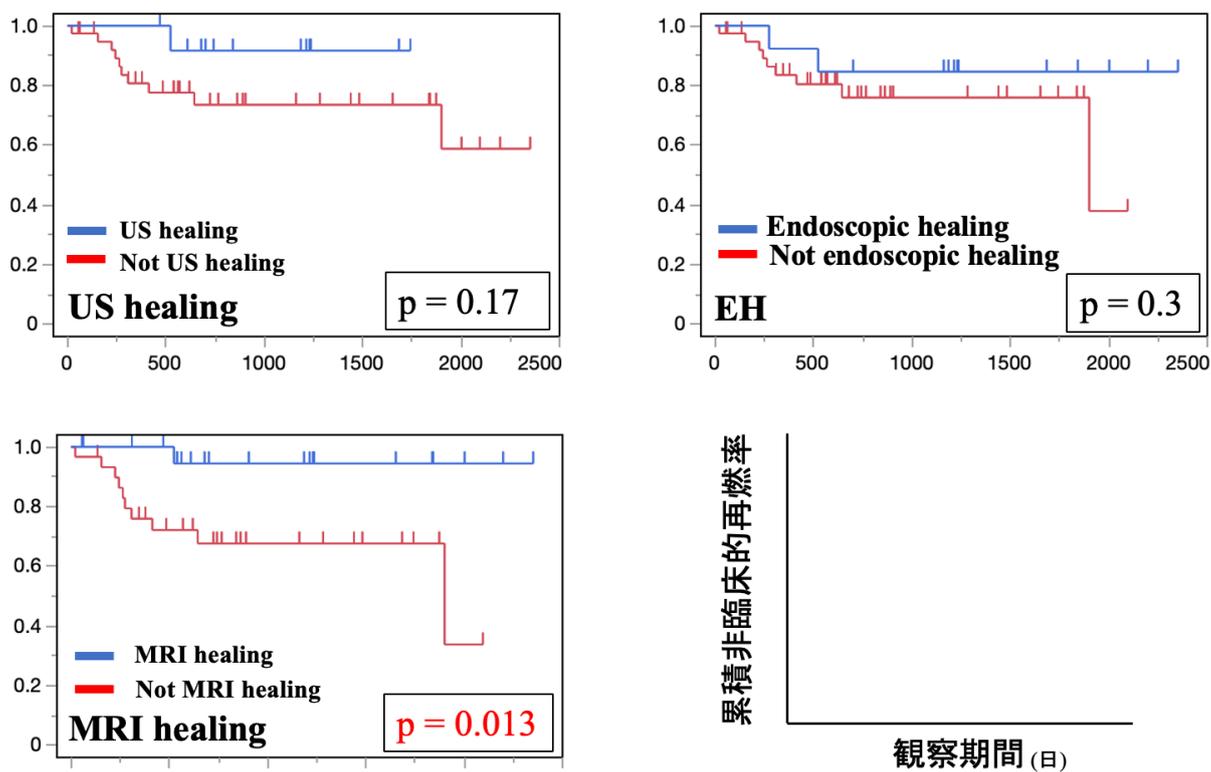
	US healing	MRI healing	Endoscopic healing	No healing
診断時年齢	19 (18-29)	23 (17-35)	25 (18-44)	24 (19-32)
男性 : 女性	8:6	19:5	10:4	27:7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.2 (21.8-25.3)	22.4 (18.9-24.1)	21.7 (19.2-24.4)	21.6 (20-24.9)
罹病期間 (年)	2 (2-7.8)	3.5 (1-11)	3.5 (2-6.8)	5.5 (0-9)
腸管切除歴	3 (21.4)	7 (29.2)	4 (28.6)	9 (26.5)
肛門病変	7 (50)	10 (41.7)	6 (42.9)	9 (26.5)
喫煙歴	1 (7.1)	4 (16.7)	4 (28.6)	6 (17.6)
病型				
炎症型	12 (85.7)	17 (70.8)	9 (64.3)	13 (38.2)
狭窄型	1 (7.1)	5 (20.8)	4 (28.6)	17 (50)
穿通型	1 (7.1)	2 (8.3)	1 (7.1)	4 (11.8)
CDAI	53 (37-66)	53 (51-95)	54 (46-96)	101 (64-170)
治療薬				
経腸栄養	8 (57.1)	11 (45.8)	7 (50)	14 (41.2)
5ASA	8 (57.1)	12 (50)	7 (50)	20 (58.8)
ステロイド	0(0)	1 (4.2)	1 (7.1)	3 (8.8)
免疫調節薬	7 (50)	9 (37.5)	4 (28.6)	14 (41.2)
生物学的製剤	13 (92.9)	20 (83.3)	12 (85.7)	20 (58.8)

## 2) 各 modality で healing を達成した患者における予後の検討

### 2-1) 臨床的再燃

研究対象患者 64 例のうち検査時の CDAI が 150 以上であった患者 12 例を除外した 52 例について検討した。52 例中再燃をきたした群は 11 例であった。再燃した際の CDAI 中央値は 224 (199-242)、再燃までの中央値は 274 日 (234-468) であった。各 modality において、healing の有無によって 2 群に分け累積臨床的再燃率を比較した。MRI healing を達成した群は MRI healing を達成しなかった群と比較し有意に臨床的再燃をきたさなかった ( $P=0.013$  図 11)。

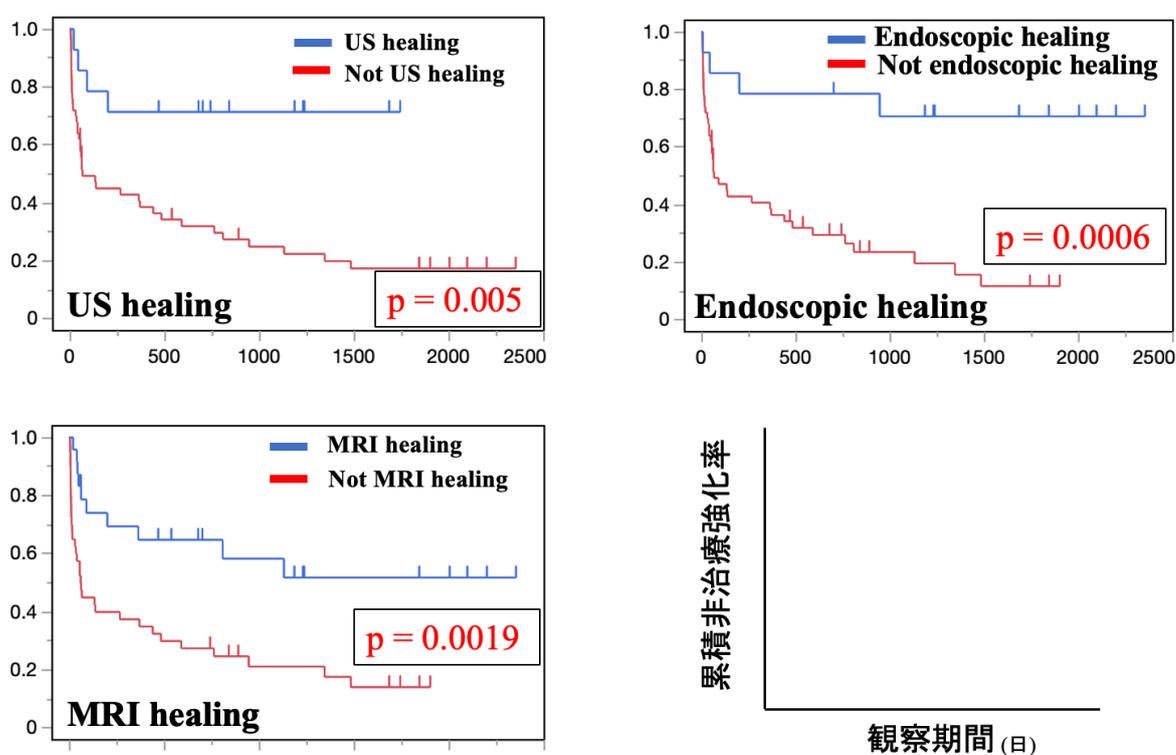
図 11. 累積非臨床的再燃率



## 2-2) 治療強化

研究対象患者 64 例のうち観察期間中に治療強化が行われたのは 42 例であった。治療強化が行われるまでの期間中央値は 53 日 (12-251) であった。治療強化の内訳は生物学的製剤の新規導入が 25 例、生物学的製剤の増量が 11 例、ステロイド製剤の導入が 4 例、免疫調節薬の開始が 4 例、5-ASA の開始が 1 例であった。各 modality において、healing の有無によって 2 群に分け累積治療強化率を比較した。全ての modality において、healing を達成した群は達成しなかった群と比較し有意に治療強化を必要としなかった (図 12)。

図 12. 累積非治療強化率

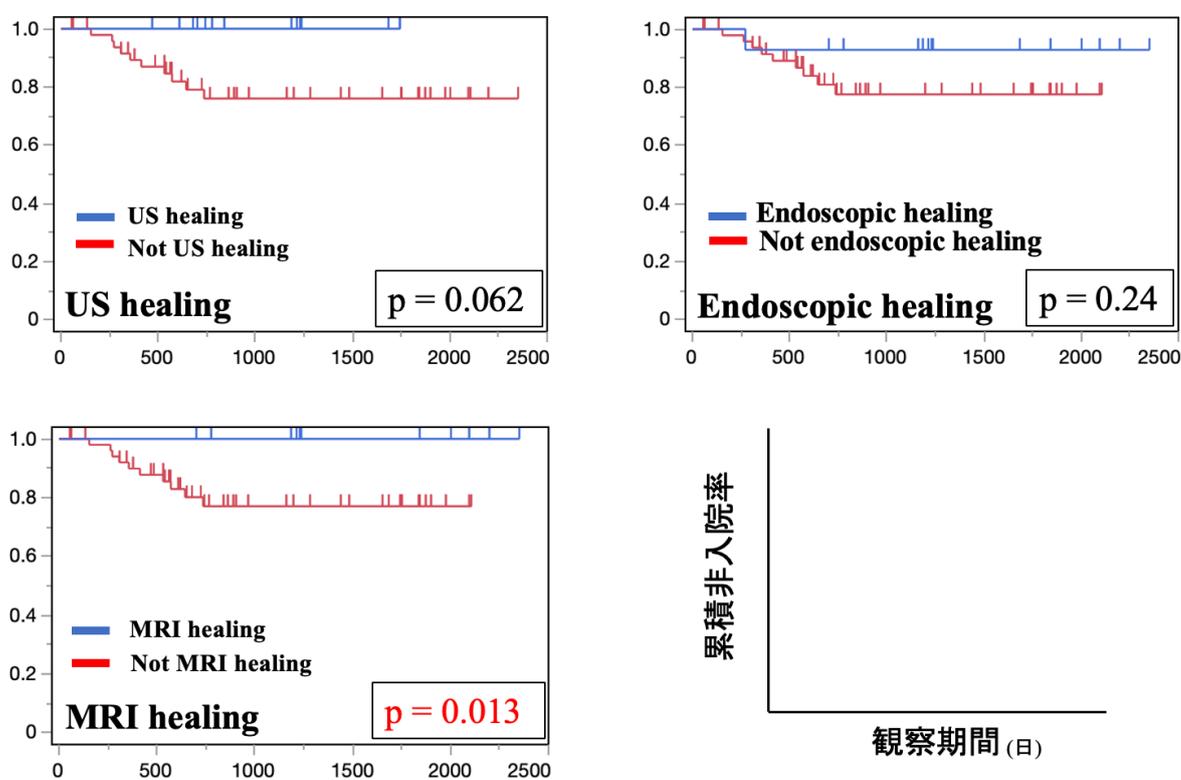


### 2-3) 入院

研究対象患者 64 例のうち観察期間中に入院を経験したのは 10 例であった。入院にいたるまでの期間中央値は 385 日 (281-561) であった。

各 modality において、healing の有無によって 2 群に分け累積入院率を比較した。MRI healing を達成した群は MRI healing を達成しなかった群と比較し有意に入院を経験しなかった ( $P=0.013$  図 13)。

図 13. 累積非入院率

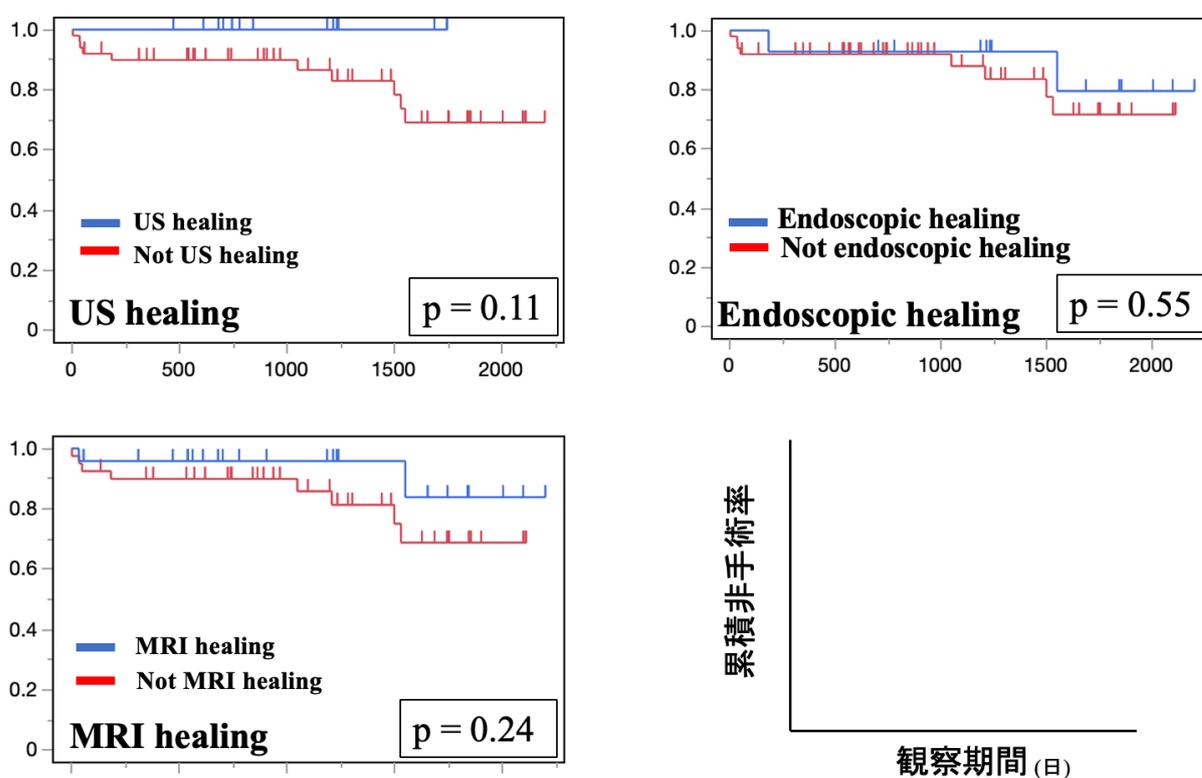


## 2-4) 手術

研究対象患者 64 例のうち観察期間中に手術が行われたのは 10 例であった。手術を経験するまでの期間中央値は 615 日 (38-1425) であった。

手術の内訳は小腸部分切除が 2 例、回盲部切除が 8 例であった。各 modality において、healing の有無によって 2 群に分け累積手術率を比較した。いずれの modality においても healing の有無で累積手術率に有意差を認めなかった (図 14)。

図 14. 累積非入院率



## 3) 有害転帰に関連する因子の解析

単変量および多変量解析で有害転帰に関連する因子を抽出するといずれの modality でも炎症を認めた No healing は臨床的再燃、治療強化、入院に有意に関連する因子であった。

表 19. 有害転帰に関連する因子の単変量および多変量解析

	臨床的再燃 HR (95%CI), P value		治療強化 HR (95%CI), P value		入院 HR (95%CI), P value	手術 HR (95%CI), P value
	単変量	多変量	単変量	多変量	単変量	単変量
男性	1.3 (0.29- 6.2), P=0.7		1.56 (0.72- 3.37), P=0.26		0.69 (0.18- 2.67), P=0.59	1.41 (0.3- 6.68), P=0.66
罹病期間	1.1 (1.04- 1.16), P=0.0004	1.1 (1.03- 1.17), P=0.0017	0.99 (0.95- 1.03), P=0.61		1.04 (0.96- 1.1), P=0.26	1.03 (0.95- 1.1), P=0.4
罹患範囲 (小腸 vs 小腸 大腸)	1.46 (0.4- 5.32), P=0.56		0.72 (0.36- 1.46), P=0.37		1.76 (0.47- 6.56), P=0.4	1.15 (0.32- 4.14), P=0.83
喫煙	0.27 (0.033- 2.19), P=0.22		0.98 (0.46- 2.13), P=0.97		1.04 (0.22- 4.92), P=0.96	1.01 (0.21- 4.78), P=0.99
生物学的 製剤使用 歴	0.89 (0.24- 3.37), P=0.87		0.36 (0.19- 0.67), P=0.0012	0.47 (0.25- 0.88), P=0.018	0.62 (0.18- 2.21), P=0.47	0.9 (0.23- 3.5), P=0.88
No healing	6.36 (1.37- 29.5), P=0.018	5.53 (1.17- 26.1), P=0.031	3.95 (2.01- 7.75), P<0.0001	3.44 (1.73- 6.82), P=0.0004	8.57 (1.08- 67.7), P=0.042	2.28 (0.59- 8.86), P=0.23

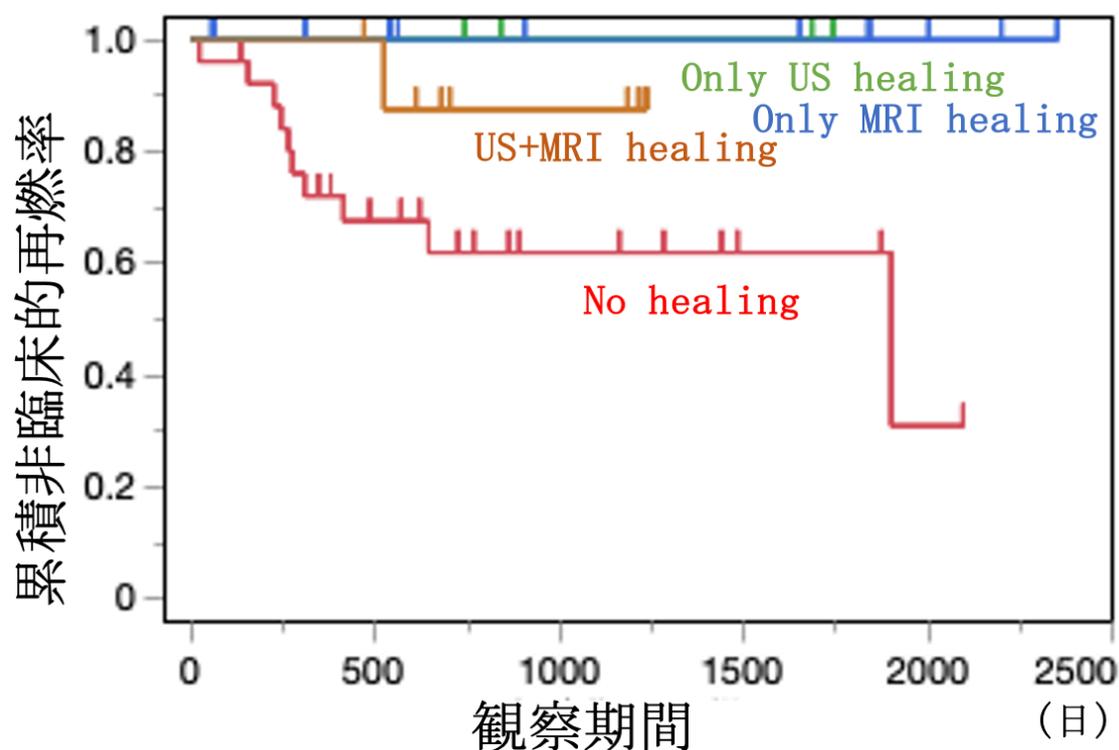
#### 4) US healing と MRI healing を達成した患者の予後の比較

US と MRI のいずれでも healing を達成した群 (US+MRI healing)、US で healing を達成したものの MRI で炎症を認めた群 (Only US healing)、MRI で healing を達成したものの US で炎症を認めた群 (Only MRI healing)、いずれの modality でも炎症を認めた群 (No healing) の 4 群をログランク検定で比較した。

#### 4-1) 臨床的再燃

臨床的再燃においては Only US healing 群と Only MRI healing 群はいずれも観察期間中に臨床的再燃をきたさなかった (図 15)。ログランク検定では Only MRI healing 群では No healing 群と比較して累積臨床的再燃率が有意に低かった (P=0.014)。Only US healing 群や US+MRI healing 群は No healing 群と比較し有意差を認めなかった。

図 15. 累積非臨床的再燃率

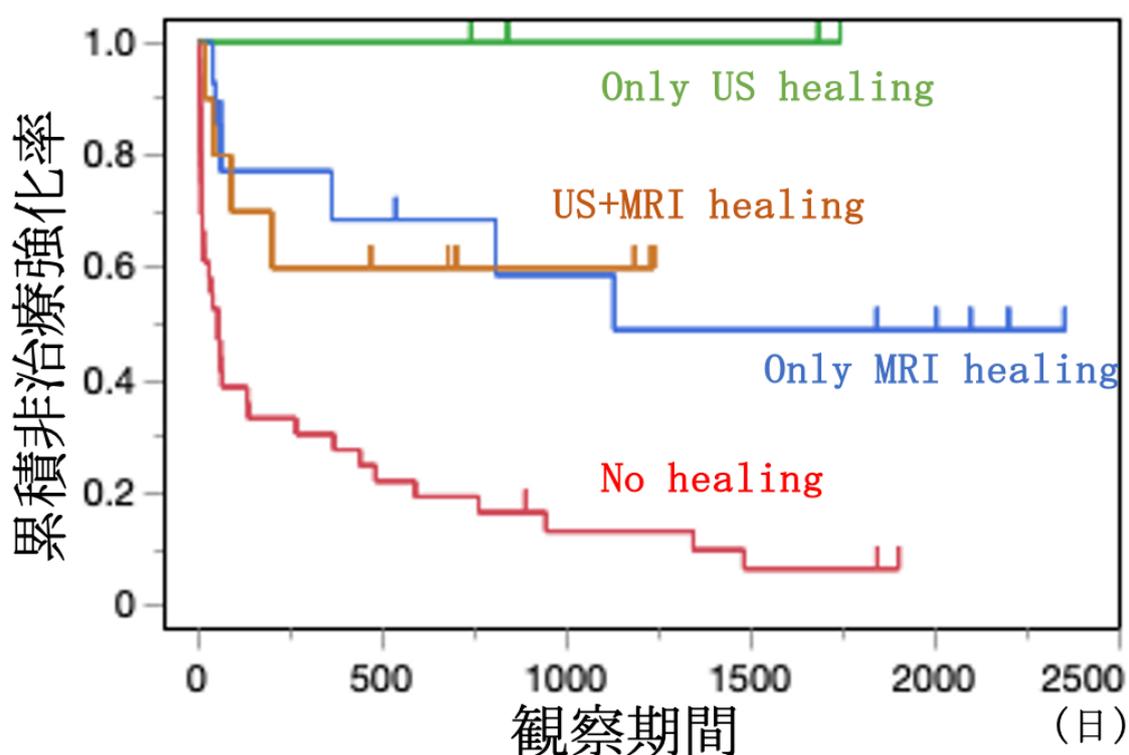


US+MRI healing vs No healing	P=0.15
Only US healing vs No healing	P=0.17
Only MRI healing vs No healing	P=0.014
US+MRI healing vs only US healing	P=0.48
US+MRI healing vs only MRI healing	P=0.26

#### 4-2) 治療強化

治療強化においては Only US healing 群はいずれも観察期間中に治療強化を経験しなかった (図 16)。ログランク検定では US+MRI healing 群、Only US healing 群、Only MRI healing 群は No healing 群と比較して累積治療強化率が有意に低かった (各  $P=0.015$ 、 $P=0.0041$ 、 $P=0.0013$ )。

図 16. 累積非治療強化率

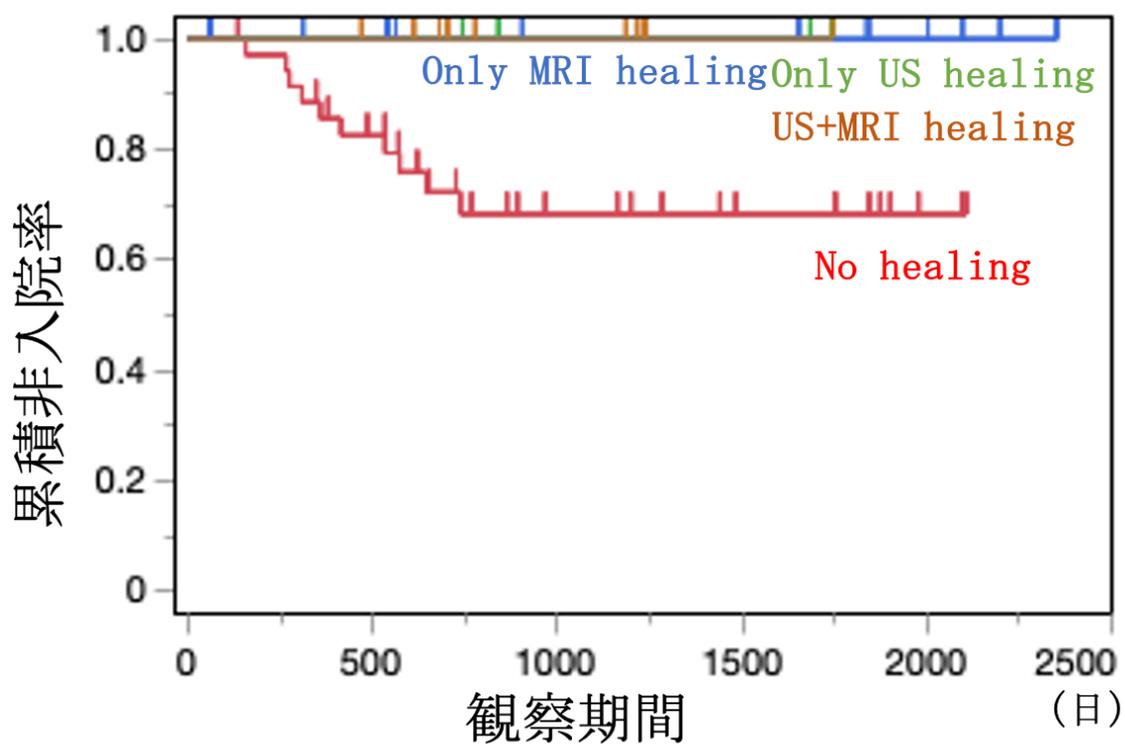


US+MRI healing vs No healing	$P=0.015$
Only US healing vs No healing	$P=0.0041$
Only MRI healing vs No healing	$P=0.0013$
US+MRI healing vs only US healing	$P=0.093$
US+MRI healing vs only MRI healing	$P=0.99$
Only US healing vs Only MRI healing	$P=0.14$

#### 4-3) 入院

入院においては Only US healing、Only MRI healing、US+MRI healing 群はいずれも観察期間中に入院をせず (図 17)、ログランク検定ではいずれの群間においても有意差を認めなかった。

図 17. 累積非入院率



US+MRI healing vs No healing P=0.068

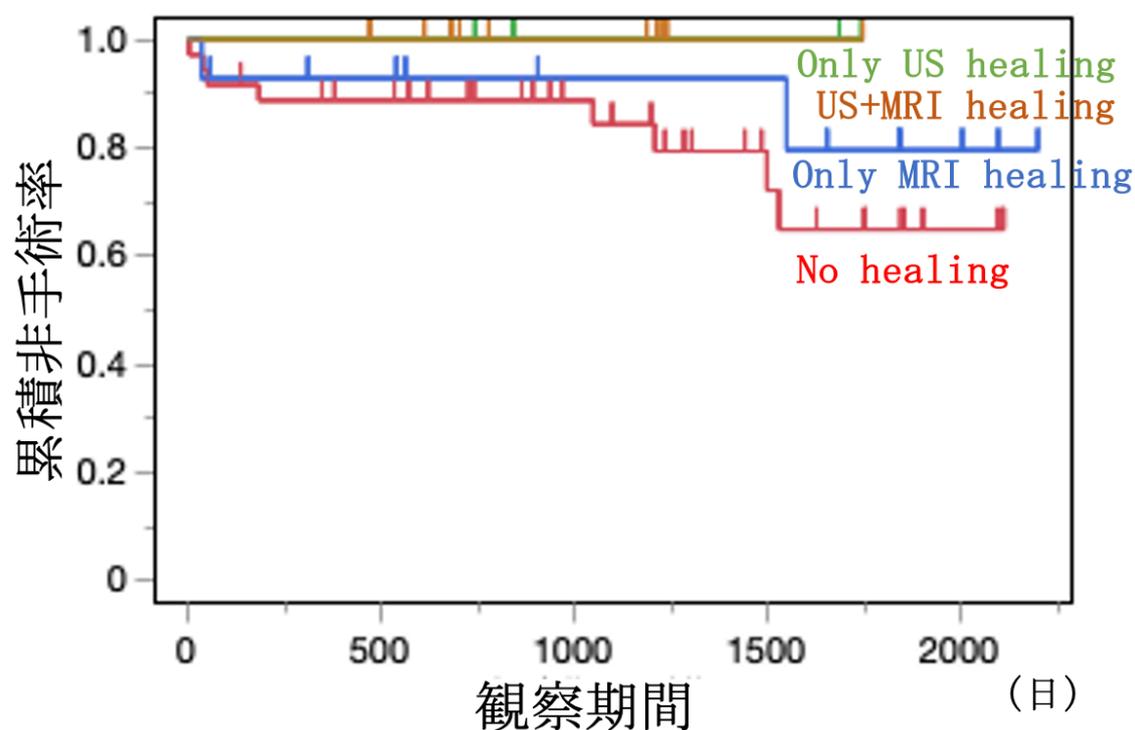
Only US healing vs No healing P=0.22

Only MRI healing vs No healing P=0.052

#### 4-4) 手術

手術においては Only US healing、US+MRI healing 群はいずれも観察期間中に手術をしなかった (図 18)。ログランク検定ではいずれの群間においても有意差を認めなかった。

図 18. 累積非手術率



US+MRI healing vs No healing P=0.17

Only US healing vs No healing P=0.3

Only MRI healing vs No healing P=0.42

US+MRI healing vs only MRI healing P=0.36

Only US healing vs Only MRI healing P=0.45

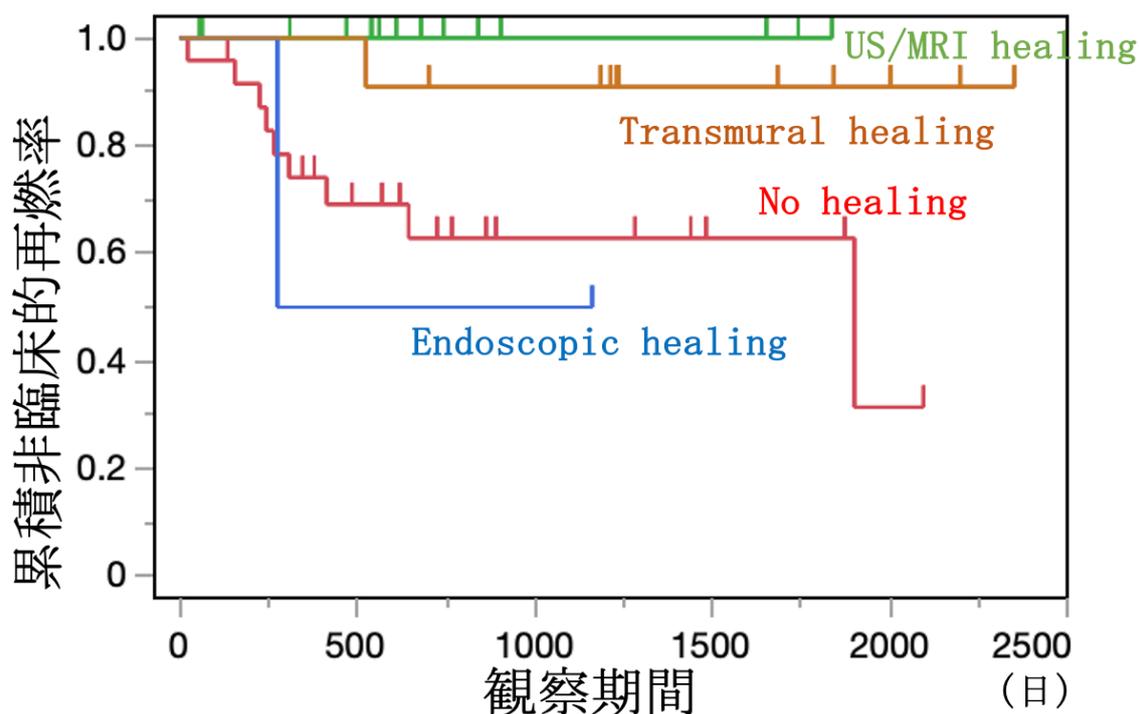
#### 5) Transmural healing を達成した患者の予後の検討

US もしくは MRI で healing かつ Endoscopic healing を達成した群 (Transmural healing)、US もしくは MRI で healing を達成したものの BAE で炎症を認めた群 (US/MRI healing)、Endoscopic healing を達成したものの US もしくは MRI で炎症を認めた群 (Only Endoscopic healing)、いずれの modality でも炎症を認めた群 (No healing) の 4 群をログランク検定で比較した。

### 5-1) 臨床的再燃

臨床的再燃においては US/MRI healing 群は観察期間中に臨床的再燃を経験しなかった (図 19)。ログランク検定では Transmural healing 群と US/MRI healing 群は No healing 群と比較して有意に臨床的再燃をきたさなかった (各  $P=0.046$ 、 $P=0.021$ )。

図 19. 累積非臨床的再燃率

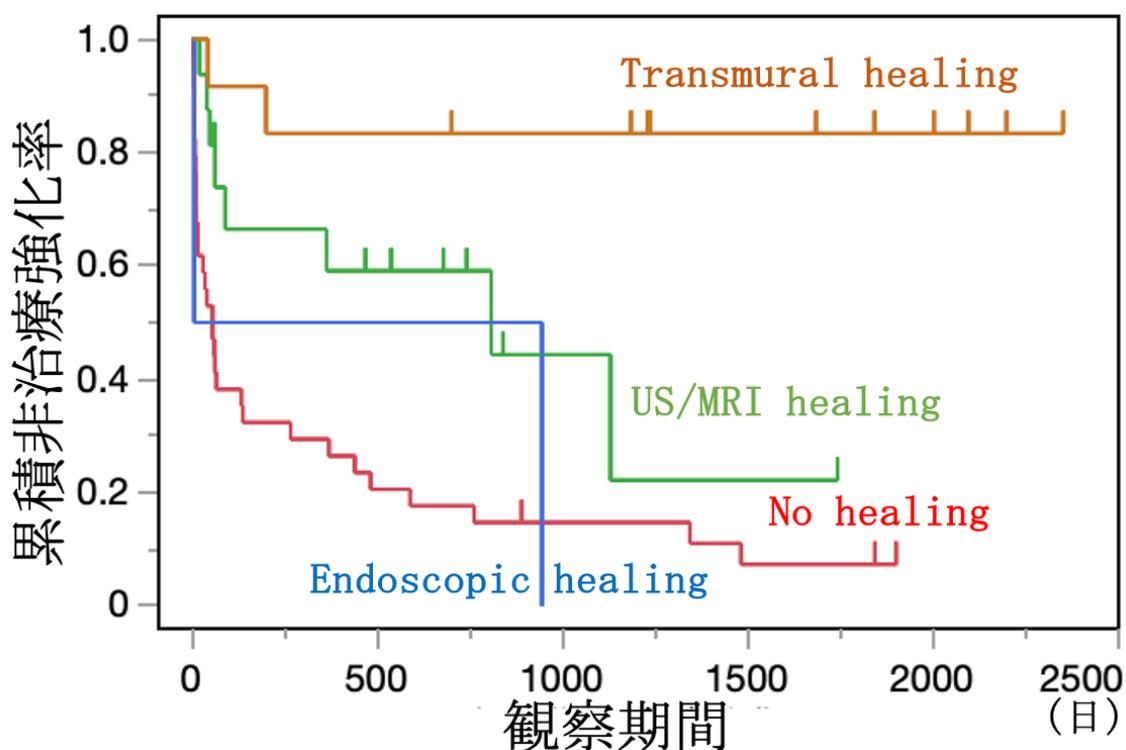


Transmural healing vs No healing.	$P=0.046$
US/MRI healing vs No healing	$P=0.021$
Only Endoscopic healing vs No healing	$P=0.74$
Transmural healing vs Only Endoscopic healing	$P=0.093$
US/MRI healing vs Only Endoscopic healing	$P=0.083$
Transmural healing vs US/MRI healing	$P=0.32$

## 5-2) 治療強化

治療強化においては Transmural healing 群及び US/MRI healing 群は no healing 群と比較して有意に治療強化を必要としなかった (各  $P < 0.0001$ 、 $P = 0.013$ )。また Transmural healing 群は Only Endoscopic healing 群及び US/MRI healing 群と比較して有意に治療強化を必要としなかった (各  $P = 0.0078$ 、 $P = 0.027$ )。

図 20. 累積非治療強化率



Transmural healing vs No healing.  $P < 0.0001$

US/MRI healing vs No healing  $P = 0.013$

Only Endoscopic healing vs No healing  $P = 0.98$

Transmural healing vs Only Endoscopic healing  $P = 0.0078$

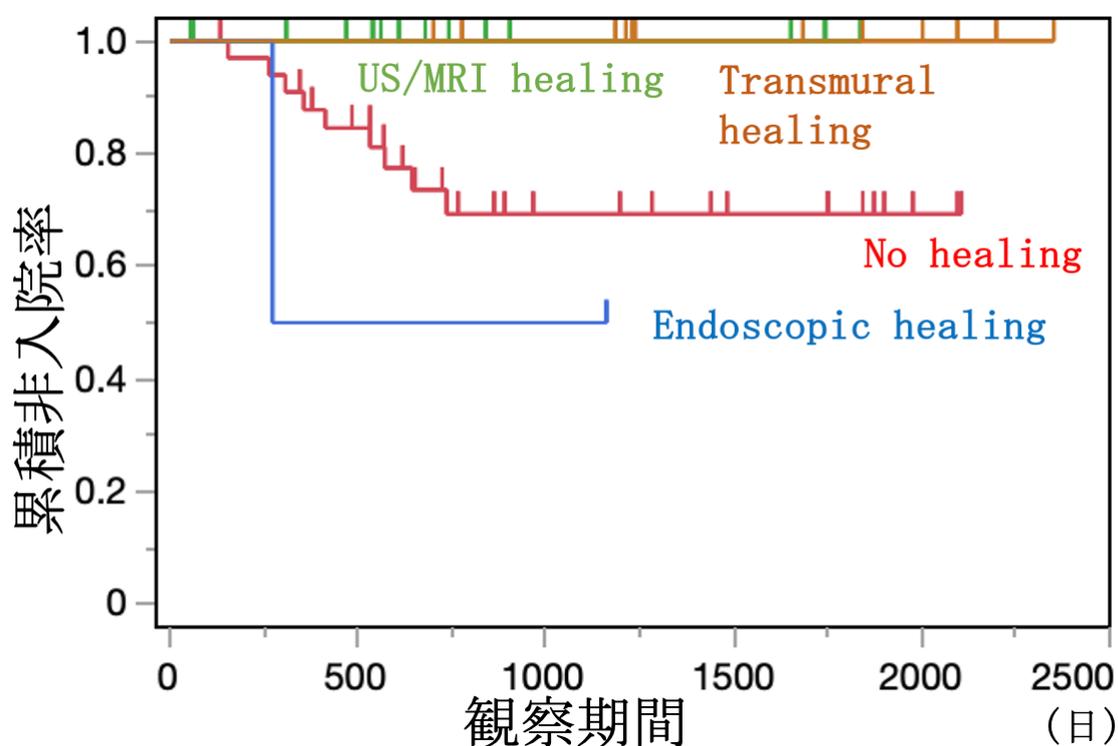
US/MRI healing vs Only Endoscopic healing  $P = 0.21$

Transmural healing vs US/MRI healing  $P = 0.027$

### 5-3) 入院

入院においては Transmural healing 群と US/MRI healing 群はいずれも観察期間中に入院をしなかった (図 21)。ログランク検定では Transmural healing 群及び US/MRI healing 群は No healing 群と比較して有意に入院を必要としなかった (各  $P=0.04$ 、 $P=0.047$ )。また Transmural healing 群は Only Endoscopic healing 群と比較して有意に入院を必要としなかった ( $P=0.014$ )。

図 21. 累積非入院率

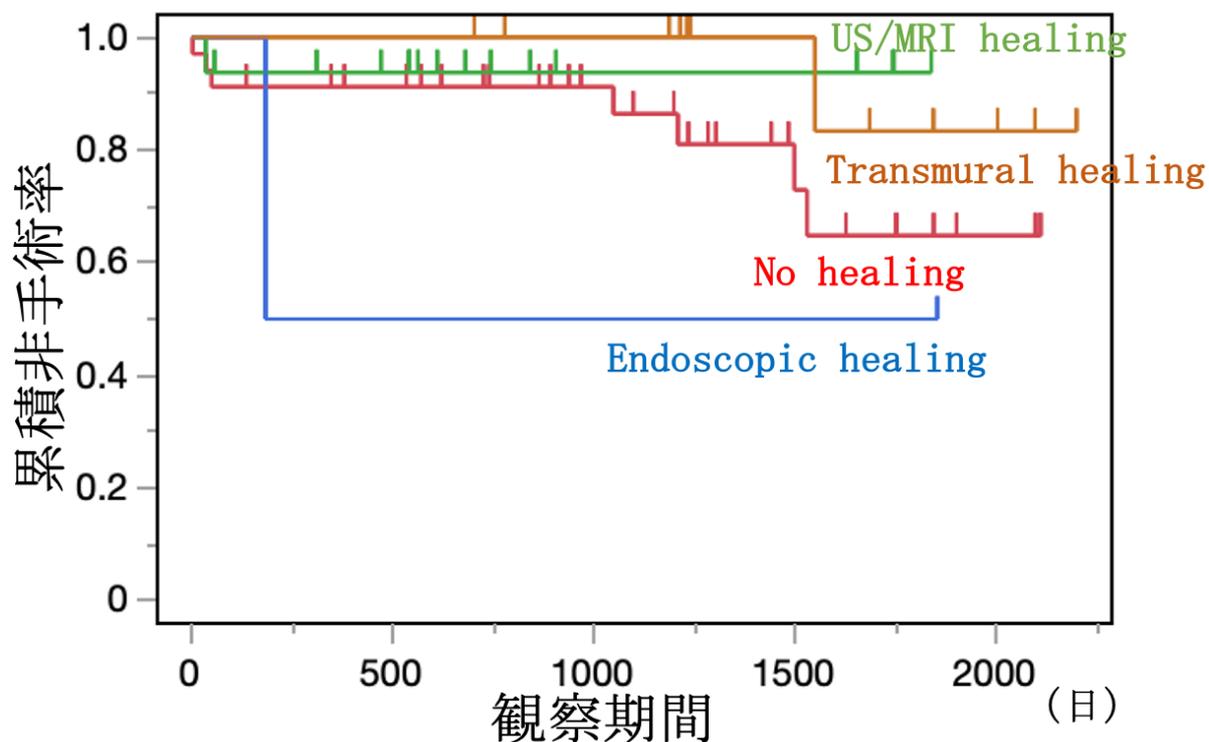


Transmural healing vs No healing.	$P=0.04$
US/MRI healing vs No healing	$P=0.047$
Only Endoscopic healing vs No healing	$P=0.42$
Transmural healing vs Only Endoscopic healing	$P=0.014$
US/MRI healing vs Only Endoscopic healing	$P=0.061$

5-4) 手術

手術においてはいずれの群間においても有意差を認めなかった。

図 22. 累積非手術率



Transmural healing vs No healing.	P=0.2
US/MRI healing vs No healing	P=0.32
Only Endoscopic healing vs No healing	P=0.51
Transmural healing vs Only Endoscopic healing	P=0.15
US/MRI healing vs Only Endoscopic healing	P=0.061
Transmural healing vs US/MRI healing	P=0.97

## 考 察

本研究はBAE、MRI、USを同一患者に対して同時期に施行し、それぞれの modality における healing を達成した群の長期転帰を評価した最初の研究である。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、同様に Endoscopic healing を達成した群は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。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。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、全ての有害転帰の累積発生率で両群に有意差を認めなかった。また、US healing とMRI healing の両方を達成した群とUSもしくはMRIいずれか片方のみで healing を達成した群の予後を比較したところ、全ての有害転帰の累積発生率で両群に有意差を認めなかった。US healing かつ Endoscopic healing、またはMRI healing かつ Endoscopic healing と定義されている Transmural healing を達成した群と Endoscopic healing を達成しUSもしくはMRIで炎症を認めた群の予後を比較したところ、Transmural healing 群の方が有意に治療強化、入院を経験しなかった。また、Transmural healing を達成した患者群とUSもしくはMRIで healing を達成しBAEで炎症を認めた群を比較したところ、Transmural healing 群の方が有意に治療強化を経験しなかった。

既報では Endoscopic healing を達成することが長期臨床的寛解に関連し、手術や入院のリスクを下げることが報告されている (Baert F et al., 2010)。本研究では Endoscopic healing を達成した群は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。一方で臨床的再燃、入院、手術では有意差が見られなかった。

Vaughan らはUS healing を達成することは治療強化、ステロイド治療、入院、手術のリスクを下げることを報告している (Vaughan R et al., 2021)。本研究では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なかった。一方で入院、手術においては有意差が見られなかった。Lafeuille らはMRI healing を達成することは病勢の悪化による薬剤の中止や入院、腸管障害の悪化のリスクを下げることを報告している (Lafeuille P et al., 2020)。本研究では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、入院を経験せず、既報と一致してい

た。本研究で US healing、Endoscopic healing において既報と異なる結果が得られた理由としては US healing を達成した群、Endoscopic healing を達成した群どちらも患者数が少ないことが原因であった可能性がある。

CD のフォローアップにおける内視鏡検査では大腸内視鏡用のスコープが用いられ、回腸末端と大腸全体を評価することが一般的である。しかしながら CD は最大 80% の症例で小腸に病変を形成し、およそ 30% の症例は小腸に局限した病変を形成する (Yasukawa S et al., 2018)。このため内視鏡でより正確な病勢評価を行うためには BAE などによる深部小腸の観察が有用であると考えられている (Takabayashi K et al., 2020)。Lafeuille らは MRI healing を達成した患者群が Endoscopic healing を達成した患者群と比較して有意に腸管障害が進行しなかったことを報告している (Lafeuille P et al., 2020)。しかしこの研究における内視鏡評価は大腸内視鏡で行われていたため、MRI の内視鏡に対する優位性が深部小腸の評価が可能であることに起因するのか、それとも腸管を全層性に評価可能であることに起因するのかは議論の余地があった。本研究では BAE で Endoscopic healing を達成した群と cross sectional imaging である US 及び MRI で healing を達成した群の長期予後を初めて比較した。

本研究では MRI healing と Endoscopic healing の一致率は  $\kappa=0.42$  ( $P=0.0002$ ) と中等度であった。US healing と Endoscopic healing の一致率は  $\kappa=0.36$  ( $P=0.002$ ) とある程度の一致であった。Zorzi らは US や MRI といった cross-sectional imaging における healing は大腸内視鏡における Endoscopic healing をほぼ兼ね備えていると述べている (Zorzi F et al., 2023)。しかし本研究では US healing であった 14 例のうち 7 例、及び MRI healing であった 24 例のうち 13 例が BAE で炎症を認めていた。しかし興味深いことに、US もしくは MRI で healing を達成し BAE で炎症を認めた症例はいずれも観察期間中に臨床的再燃や入院を経験せず、内視鏡検査レポートの結果に基づいて施行された可能性のある治療強化を除くと Transmural healing を達成した群と US もしくは MRI で healing を達成した群の有害転帰の累積発生率に有意差を認めなかった。この結果から US、MRI は表在性の粘膜病変を検出する能力は BAE に劣っているが CD の長期予後には影響を与えていない可能性がある。一方で、本研究で Endoscopic healing を達成した 14 例のうち 12 例は US healing もしくは MRI healing を達成していたが、US もしくは MRI で炎症を認めた残りの 2 例はどちらも観察期間中に治療強化が行われ、1 例は観察期間中さらに臨床的再燃、入院、手術を経験した。これらの結果からは US や MRI といった cross-sectional imaging で検出できず内視鏡で指摘可能な軽微な表在粘膜病変は CD 患者の長期予後に対しての影響が少ない一方で内視鏡では指摘できず cross-sectional imaging で検出可能な全層性の炎症は CD 患者の長期予後により大き

な影響を与える可能性がある。つまり CD 患者の長期予後を改善するための治療目標としては cross-sectional imaging による healing が BAE による Endoscopic healing よりも適切な可能性がある。

Castiglione らは US healing と MRI healing の一致率が良好であると報告している ( $\kappa=0.84$ ,  $P<0.01$ ) (Castiglione F et al., 2017)。本研究では US healing と MRI healing の一致率は  $\kappa=0.35$  ( $P=0.0015$ ) とある程度の一致にとどまった。US healing を達成した 14 例のうち 4 例は MRI で炎症を認め、MRI healing を達成した 24 例のうち 14 例は US で炎症を認めていた。Endoscopic healing と cross-sectional imaging における healing を比較した先ほどの結果とは異なり、US と MRI のどちらか片方で healing を達成した 18 例はいずれも観察期間中に臨床的再燃及び入院を経験しなかった。US healing を達成し MRI で炎症を認めた症例はそれに加えて今回検討した全ての有害転帰を経験しなかった。

US healing と MRI healing の一致率がある程度に留まった理由としては、Castiglione らの検討では血流の評価が行われていないこと (Castiglione F et al., 2017) と、本研究における US の腸管壁の評価が MRI の評価よりも厳格であることが原因かもしれない。本研究で Color Doppler Signal の有無を問わず壁厚が 5 mm 未満であった 22 症例と MRI healing の一致率を検討したところ  $\kappa=0.53$  ( $P<0.0001$ ) と中等度の一致が見られた。この結果からは本研究における US healing (壁厚 $<4$ mm) が MRI healing と比較してより厳格な治療目標であったことが示唆される。しかしながら、本研究において MRI healing を達成し US で炎症を認めた群も転帰は良好であったので US healing と MRI healing の優劣について一定の見解を得るにはさらなる症例の集積が必要である。また、今回の検討では US healing と MRI healing の両方を達成した群と US と MRI のどちらか片方でのみ healing を認めた群ではその後の有害転帰の累積発生率に有意差を認めなかった。この結果からは異なる cross-sectional imaging による healing を達成することによる予後の改善効果は認めず、いずれかを治療目標とすることで十分かもしれない。

Geyl らは US healing における腸管壁厚のカットオフを小腸で 3 mm 以下、大腸で 4 mm 以下と定義している (Geyl S et al., 2021)。本研究において Geyl らの基準を満たした症例は 4 例のみであった。4 例のうち 3 例は観察期間中に全ての有害転帰を経験せず、1 例は治療強化のみを経験した。壁厚は 2 次的な筋肥大や線維化により炎症がない状態でも肥厚が持続することがあり、そのような症例に対し不必要な治療強化が行われることが懸念される。定義を厳格にすることで US healing を達成した患者の予後は良好となることが期待されるが、一方で実臨床において達成可能な目標であるのか、また限られた治療選択

肢を変更し厳格な治療目標を達成することが本当に患者にとって有益なのかについては議論の余地がある。Zorzi らは、実臨床において Geyl らが提唱した US healing の定義は達成困難な場合が多く、いくつかの US healing の定義を使い分けてより達成可能な治療目標を設定することを提案している (Zorzi F et al., 2023)。前述のとおり本研究では US healing を壁厚 4 mm 未満と定義し、全 64 例中 US healing を達成した症例は 14 例で、US healing を達成した症例は良好な転帰を辿る傾向にあった。

当院では US、MRI、BAE をほぼ同日に施行可能であるが、これらの設備を備えた施設は本邦でもほとんどなく今回得られた知見は非常に貴重である。

CD 患者はその発症後より幾度も内視鏡検査を経験し、場合によっては合併症により穿孔などの予期しない不利益を被る可能性もある。近年は治療目的などで必要な場合を除き、なるべく低侵襲かつ簡便な modality で病勢を評価することが求められており、US、MRI は患者の負担軽減に貢献できる可能性がある。本研究には複数の limitation がある。

第一に本研究の対象者が少なく各 modality で healing を達成した患者数はさらに少なかったため、統計解析の頑健性に影響を与えた可能性がある。特に本研究では BAE による Endoscopic healing を達成した群と cross-sectional imaging modality による healing を達成した群の予後を直接比較し統計学的な有意差を検討することを目的の一つとしていたが、症例数が非常に少ないことから検討は限定的であった。本研究では US healing における壁厚のカットオフを小腸、大腸共に 4 mm 未満と定義しており、他の US healing の有用性を検証した研究とは US healing の定義が異なる。このことが研究結果に影響を与えた可能性がある。本研究では US は経腹的にのみ評価され、直腸は深部に位置するため US での正確な評価が困難なため除外されている。近年海外で報告がある経会陰超音波検査は直腸をより正確に評価できるが、日本では普及しておらず本研究でも行っていない。上部小腸も本研究には含まれておらず、上部消化管病変の疾患活動性が反映されていない可能性がある。転院や追跡期間中のコンプライアンス不良のために複数の脱落症例がある。今後より多くの患者を対象とし、上部小腸と直腸の解析を含む多施設前向き研究によって、本研究の結果を検証することが期待される。

結語として BAE による Endoscopic healing、US 及び MRI といった cross-sectional imaging による healing の達成は CD 患者の有害転帰を改善した。

## 総括および結論

本研究において、以下の知見が得られた。

### 第一章

- ・ US-CD が 11 以上の患者は 11 未満の患者と比較して 5 年以内に臨床的再燃と内視鏡的バルーン拡張術を有意に経験した。
- ・ US-CD が 6 以上の患者は 6 未満の患者と比較して 5 年以内に治療強化を有意に経験した。
- ・ 単変量解析で US-CD は臨床的再燃、内視鏡的バルーン拡張術、治療強化と有意な関連が認められた。
- ・ 多変量解析で US-CD は臨床的再燃および治療強化と有意な関連を示した。

### 第二章

- ・ US healing を達成したものの MRI で炎症が認められた群と MRI healing を達成したものの US で炎症が認められた群を比較すると、いずれの有害転帰においても累積発生率に有意差を認めなかった。
- ・ US healing と MRI healing 両方を達成した群と US もしくは MRI で healing を達成した群の予後を比較したところ、いずれの有害転帰においても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 BAE で Endoscopic healing を達成したものの US もしくは MRI 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。
- ・ Transmural healing を達成した患者群と US もしくは MRI 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。

上記は全て、本研究により新たに発見された知見である。

CD は若年より発症し、炎症の進展により様々な合併症をきたし手術を余儀なくされる。現段階では根治不可能な慢性炎症性疾患であり、病性の悪化を早期

に予測する非侵襲的なモニタリングツールが必要とされている。本研究から新たに得られた知見により、US が CD 患者の病勢評価に有用であり、また US 所見の正常化が CD の治療目標となりうることが示された。

一方で、両検討ともに症例数が少ないことにより統計結果の解釈には注意が必要である。また本研究は後方視的検討であり、今後はより症例数を増やした多施設前向き研究で US-CD の有用性と US healing の治療目標としての有用性を検証する方針である。

## 謝 辞

本研究を遂行するにあたり、有益な御指導・御助言を頂きました、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。

同教室：桂田武彦助教には、臨床研究における心構え、信念、データ解析、論文作成そして学会での発表方法など、あらゆる面において御指導・御支援を頂きました、厚く御礼申し上げます。

同教室：大西礼造先生、山梨香菜先生、桜井健介先生、青山慶哉先生、野村朝子先生には、臨床における技術指導や、論文作成、学会発表などの指導にご尽力頂きました、深謝いたします。

北海道大学病院超音波センター：西田睦先生、表原里実先生には臨床における技術指導やデータ解析、論文作成、学会発表などにおいて多大なる指導・ご支援を頂きました。超音波検査士の皆様には、データの作成、集積において多大なるご尽力を頂きました、併せて厚く御礼申し上げます。

北海道大学病院放射線診断科：吉川仁人先生には、データ解析、論文作成において、多大なるご指導・ご支援を頂きました。放射線技師の皆様には、データの作成、集積において多大なるご尽力を頂きました、併せて厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究において診療情報を提供して頂いた患者様に深く感謝いたします。

2024年 3月  
福島 新弥

## 利 益 相 反

開示すべき利益相反状態はない。

## 引用文献

Alloca M., Craviotto V., Bonovas S., Furfaro F., Zilli A., Peyrin-Biroulet L., Fiorino G., Danese S. (2022) Predictive value of bowel ultrasound in Crohn's disease: A 12-Month prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 20, e723-e740.

Baert F., Moortgat L., Assche G.V., Caenepeel P., Vergauwe P., Vos M.D., Stokkers P., Hommes D., Rutgeerts P., Vermeire S. (2010) Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology.* 138, 463-468.

Baumgart, DC., Sandborn, W.J. (2012). Crohn's disease. *Lancet.* 380, 1590-1605.

Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. (1976) Development of a Crohn's disease activity index. *Gastroenterology.* 70, 439-444.

Bettenworth D., Bokemeyer A., Baker M., Mao R., Parker C.E., Nguyen T., Ma C., Panés J., Rimola J., Fletcher J.G. (2019) Assessment of Crohn's disease-associated small bowel strictures and fibrosis on cross-sectional imaging: a systematic review. *Gut.* 68, 1115-1126.

Castiglione F., Mainenti P., Testa A., Imperatore N., Domenico De Palmab G., Mauread S., Reaa M., Nardonea O.M., Sangesa M., Caporaso N., et al. Cross-sectional evaluation of transmural healing in patients with Crohn's disease on maintenance treatment with anti-TNF alpha agents. (2017) *Digestive and Liver Disease.* 49, 484-489.

Daperno, M., D'Haens, G., Assche, G.V., Baert, F., Bulois, P., Maunoury, V., Sostegni, R., Rocca, R., Pera, A., Gevers, A., et al. (2004). Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastroint. Endosc.* 60, 505-512.

Fernandes S.R., Rodrigues R.V., Bernardo S., Cortez-Pinto J., Rosa I.,

da Silva J.P., Gonçalves A.R., Valente A., Baldaia C., Santos P.M., et al. (2017) Transmural Healing Is Associated with Improved Long-term Outcomes of Patients with Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 23. 1403-1409.

Geyl S., Guillo L., Laurent V., D'Amico F., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Transmural healing as a therapeutic goal in Crohn's disease: a systematic review. (2021) *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 6, 659-667.

Gomollon F., Dignass A., Annese V., Tilg H., Assche G.V., Lindsay J.O, Peyrin-Biroulet L., Cullen G.J., Daperno M., Kucharzik T., et al. (2017) 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 11, 3-25.

Goodsall T.M., Jairath V., Feagan B.G., Parker C.E., Nguyen T.M., Guizzetti L., Asthana A.K., Begun J., Christensen B., Friedman A.B., et al. (2021) Standardisation of intestinal ultrasound scoring in clinical trials for luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 53, 873-886.

Kucharzik T., Maaser C. (2018) Intestinal ultrasound and management of small bowel Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 11, 1756284818771367.

Lafeuille P., Hordonneau C., Vignette J., Blayac L., Dapoigny M., Reymond M., Rouquette O., Sollelis E., Boube M., Magnin M., et al. (2020) Transmural healing and MRI healing are associated with lower risk of bowel damage progression than endoscopic mucosal healing in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 53. 577-586.

Lichtenstein G.R, Olson A, Travers S, Diamond R.H., Chen D.M., Pritchard M.L., Feagan B.G., Cohen R.G., Salzberg B.A., et al. (2006) Factors associated with the development of intestinal strictures or obstructions in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 101, 1030-1038.

Nishida M., Hasegawa Y., Hata J. (2023) Basic practices for gastrointestinal ultrasound. *Journal of Medical Ultrasonics* 50, 285-310.

Novak K.L., Kaplan G.G., Panaccione R., Tanyingoh D., Swain M., Kellar A., Wilson S. (2017) A simple ultrasound score for the accurate detection of inflammatory activity in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 23, 2001-2010.

Peyrin-Biroulet L., Loftus E.V.Jr., Colombel J.F., Sandborn W.J. (2010) The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol.* 105, 289-297.

Rondonotti E., Spada C., Adler S., May A., Despott E.J., Koulaouzidis A., Panter S., Domagk D., Fernandez-Urien I. (2018) Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Review. *Endoscopy.* 50, 423-446.

Sevik F., Eriksen R., Eide G.E., Gilja O.H., Nylund K. (2021) Development and validation of a simple ultrasound activity score for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 15, 115-124.

Takebayashi K., Hosoe N., Kato M., Hayashi Y., Nanki K., Fukuhara K., Mikami Y., Mizuno S., Sujino T., Mutaguchi M., et al. (2021). Significance of endoscopic deep small bowel evaluation using balloon-assisted enteroscopy for Crohn's disease in clinical remission. *J. Gastroenterol.* 56, 25-33.

Takenaka K., Ohtsuka K., Kitazume Y., Nagahori M., Fujii T., Saito E., Naganuma M., Araki A., Watanabe M. (2014) Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of the Small Intestine in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 147, 334-342.

Vaughan R., Tjandra D., Patwardhan A., Mingos N., Gibson R., Boussioutas A., Ardalan Z., Al-Ani A., Gibson P.R., Christensen B. (2022) Toward transmural healing: sonographic healing is associated with improved long-term outcomes in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 56, 84-94.

Xia, B., Crusius, J.B.A., Meuwissen, S.G.M., and Peña, A.S. (1998). Inflammatory bowel disease: definition, epidemiology, etiologic aspects, and immunogenetic studies. *World J. Gastroenterol.* 15, 446-458.

Yamamoto H., Sekine Y., Sato Y., Higashizawa T., Miyata T., Iino S., Ido K., Sugano K. (2001). Total endoscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc.* 53, 216-220.

Yamanashi K., Katsurada T., Nishida M., Onishi R., Omotehara S., Otagiri S., Kensuke S., Nagashima K., Kinoshita K., Takagi R., et al. (2021) Crohn's Disease Activity Evaluation by Transabdominal Ultrasonography: Correlation with Double-Balloon Endoscopy. *J Ultrasound Med.* 40, 2595-2605.

Yasukawa S., Matsui T., Yano Y., Sato Y., Takada Y., Kishi M., Ono Y., Takatsu N., Nagahama T., Hisabe T., et al. (2019) Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol.* 54, 42-52.

Zorzi F., Rubin D.T., Cleveland N.K., Monteleone G., Calabrese E. (2023) Ultrasonographic Transmural Healing in Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 118, 961-969.