



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
Author(s)	山梨, 香菜
Description	配架番号 : 2565
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14099号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14099
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94588
Type	doctoral thesis
File Information	Kana_Yamanashi.pdf



学 位 論 文

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

学 位 論 文

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

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
方法	8 頁
結果	20 頁
考察	31 頁
結論	34 頁
謝辞	35 頁
利益相反	36 頁
引用文献	36 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投稿中である.

1. Kana Yamanashi, Takehiko Katsurada, Mutsumi Nishida, Reizo Onishi, Satomi Omotehara, Shinsuke Otagiri, Kensuke Sakurai, Kazunori Nagashima, Kenji Kinoshita, Ryo Takagi, Naoya Sakamoto

Crohn's disease activity evaluation by transabdominal ultrasonography:
correlation with double balloon endoscopy

World Journal of Gastroenterology (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1. 山梨 香菜, 桂田 武彦, 西田 睦, 大西 礼造, 表原 里実, 小田切 信介, 桜井 健介, 長島 一哲, 木下 賢治, 高木 諒, 坂本 直哉

クローン病の活動性病変における体外式腹部超音波検査の有用性の検討

日本小腸学会 第57回学術集会 2019年11月9日, 大阪

要 旨

【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、20 歳代から 40 歳代の若年者に好発する慢性炎症性腸疾患である。病変は全消化管に非連続性に生じるが、6 割以上の病変は回腸に認める。縦走潰瘍や敷石像などの特徴的な潰瘍病変、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指定難病の一つに定められている。その患者登録数は年々増加し、現在 4 万人を超えている。寛解と再燃を繰り返すため、治療効果を把握する上で日常診療での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することができ、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 は放射線被曝のリスクがあり、MRI は非侵襲的ではあるが、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である。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、低コストであり、被曝の問題がないことが利点とされる。近年の機器の進化や解像度の向上で腸管の評価も可能となり、CD 患者の評価方法として利用されるようになってきている。さらに、内視鏡検査での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、粘膜の評価のために回腸末端までの評価しかできない回腸鏡 (Ileocolonoscopy; ICS)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 の活動性評価に関する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のが現状である。本研究では、US による 5 項目の炎症所見からスコアリングシステム (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)を用いて評価した。この US-CD と SES-CD との相関を明らかにし、US-CD が臨床的な疾患活動性の評価として有用であること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 と診断が確定し、適格症例と判断した 25 例を検討した。使用超音波装置は、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 検査者の経験年数中央値は 9 年 (2~32 年) であった。US 検査者は DBE 所見については盲検化し、DBE 検査者は 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周囲脂肪組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、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。CAI 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、CAI 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周囲の脂肪組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。粘膜表面を評価する DBE とは異なり、US は腸管粘膜より深部の炎症も評価できる可能性がある。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有用であると考えられた。

【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。

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。

BWT	Bowel wall thickness
CD	Crohn's disease
CDAI	Crohn's disease activity index
CI	Confidence interval
CS	Colonoscopy
CT	Computed tomography
DBE	Double balloon endoscopy
FD sign	Focal disappearance sign
ICS	Ileocolonoscopy
MRI	Magnetic resonance imaging
PRF	Pulse repetition frequency
RR	Risk ratio
ROI	Region of interest
SES-CD	Simple endoscopic score for Crohn's disease
US	Transabdominal Ultrasonography
US-CD	Ultrasonographic scoring system for Crohn's disease

緒 言

クローン病 (Crohn's disease; CD)は口腔から肛門に至るまで、消化管のあらゆる部位にびらんや潰瘍などを起こす慢性炎症性疾患である(Baumgart and Sandborn, 2012)。腹痛や下痢、血便などの腹部症状を特徴とし、病状が進行すると腸管の狭窄や瘻孔形成、穿孔など生じる。診断から 10 年で約半数が手術に至るとされている(Peyrin-Biroulet et al., 2010)。一方で、粘膜治癒が CD 患者の非再燃率や非手術率に関連しているとされ、画像検査によって腸管の炎症を適切に評価し治療を行うことが予後改善に重要とされている(Baert et al., 2010)。特に回腸を中心に CD 患者の 6 割以上に炎症が起こるため(Baumgart and Sandborn, 2012)、小腸における炎症範囲や重症度を評価する目的での画像検査は必須である。

従来 CD の小腸病変における画像検査は下部消化管内視鏡 (Colonscopy; CS)と小腸造影検査が施行されてきた。CS は、大腸と回腸末端までを観察するには非常に有用な検査だが、深部の小腸を観察することは不可能である。小腸造影は、小腸の腸管病変の描出に優れているが、びらんやアフタなど軽度な炎症は検出しづらいこと、検者依存性であること、X 線照射による被曝の問題がある。

CD の小腸病変を評価する画像検査として、Computed Tomography(CT)、Magnetic Resonance Imaging(MRI)、体外式腹部超音波検(Transabdominal Ultrasonography; US)が有用であることが報告されている(Gionchetti et al., 2017)。CT は腹部を断層的にスキャンし、客観的に腸管を評価することができ、さらに造影 CT を行うことで、腸管壁の厚さや血流の程度を詳細に観察することができる。その有用性から、CD に対しての多くの報告がある(Booya et al., 2006; Raptopoulos et al., 1997)。その一方で CD 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、放射線性被曝による発癌リスク上昇につながる(Mathews et al., 2013)。

MRI は被曝がなく、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(Horsthuis et al., 2008)。一方で、MRI は保有施設は限られ、画像処理に時間がかかるため検査時間が長く、検査費用が高価で、CD に対して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。

近年、ダブルバルーン内視鏡 (Double-balloon endoscopy; DBE)が開発され、内視鏡で CD の小腸病変の詳細な観察が可能になった(Yamamoto et al., 2001)。また、DBE は CS とは異なり、小腸と大腸の広い範囲を観察・評価することができるため、CD における小腸病変の重症度評価に有用である。しかし、限られた施設で施行され、検査時間も長く、一般的な CS より技術を要し、日常診療で行う一般的な検査という位置づけには至っていない。

US は、低侵襲で、放射線被曝もないという利点があり、日常診療で広く用いられている。炎症がある部位での腸管壁の厚さや、Color Doppler で血流信号を評価でき、CD の活動性評価に有用であると報告されている(Parente et al., 2004) (Martinez et al., 2009) (Maconi et al., 2006)。近年、その解像能が高まり、詳細な腸管の評価が可能となった。腸管に炎症が起こると腸管壁が肥厚する。全層性に炎症が起きると、壁のエコーレベルは低下し、層構造が不明瞭化する。炎症が重症化し、潰瘍が形成されると、腸管の内腔に陥凹を形成し、潰瘍底の白苔を反映し、線状の高エコーとして認識される。また、活動性のある場合は、Color Doppler による血流信号は亢進する(Hata et al., 1992)。これらの所見により、US による CD の活動性評価を検討した報告が散見されている(Civitelli et al., 2014) (Neye et al., 2004) (Moreno et al., 2014)。US で描出された腸管の壁肥厚の程度と内視鏡的重症度は相関しているとする報告や(Maconi et al., 1998)、腸管壁肥厚の程度と、層構造の不明瞭化や Color Doppler 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、内視鏡的重症度と高い一致率を示したとする報告がある(Civitelli et al., 2014)。また、CS と比較し US が回腸末端の病変検出に優れていたという報告もある(Moreno et al., 2014)。

一方、回腸末端より口側の深部小腸領域で、内視鏡と US を比較した報告はない。また、CD の臨床症状に沿った検討として、US 所見と CD の疾患活動性指数 (Crohn's disease activity index; CDAI)を比較した研究が報告されているが(Maconi et al., 1996) (Migaleddu et al., 2009) (Calabrese et al., 2012) (Parente et al., 2003)、確立された US のスコアリングはない。さらに、CD の重症度を US と CS 所見で比較した研究では両者は相関していることが報告されているが、これらは回腸末端と大腸病変における比較であり、最も評価が必要な深部回腸を含む小腸病変との比較はされていない(Parente et al., 2003) (Moreno et al., 2014)。

今回の検討の目的は、一般的な下部内視鏡よりも広く小腸評価が可能な DBE を施行し、すでに確立されたスコアリング(Simple endoscopic score for Crohn's disease: SES-CD)(Daperno et al., 2004)を用い、DBE と US の所見を比較し、US が CD の小腸病変を正確に評価可能か検討する。また US と SES-CD とを比較・検討することで、CD の小腸・大腸病変の重症度を評価できる US 所見により重症度スコアを反映したスコアリングシステム (Ultrasonographic scoring system for Crohn's disease; US-CD)を確立することを目的とし、単施設での観察研究を行った。

方 法

【試験デザイン】

単施設での臨床情報を用いた観察研究である。

【対象者及び適格性の基準】

対象者は、2015 年 11 月-2019 年 7 月の間に北海道大学病院消化器内科に通院または入院中の CD 患者を対象とした。

登録症例の除外基準は、空腸などの評価範囲外に病変がある例、狭窄などで DBE の評価・観察が不十分となった例、US と DBE の検査施行日が 11 日以上期間の離れた例、過去の手術の術式の詳細が不明で、正確な評価・観察が困難と判断した例、そのほか試験担当医師が研究対象者として不適当と判断した例、とした。

なお、本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従い、北海道大学病院・自主臨床研究審査委員会による承認を受けて実施した(2017-0500)。研究担当者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得した。

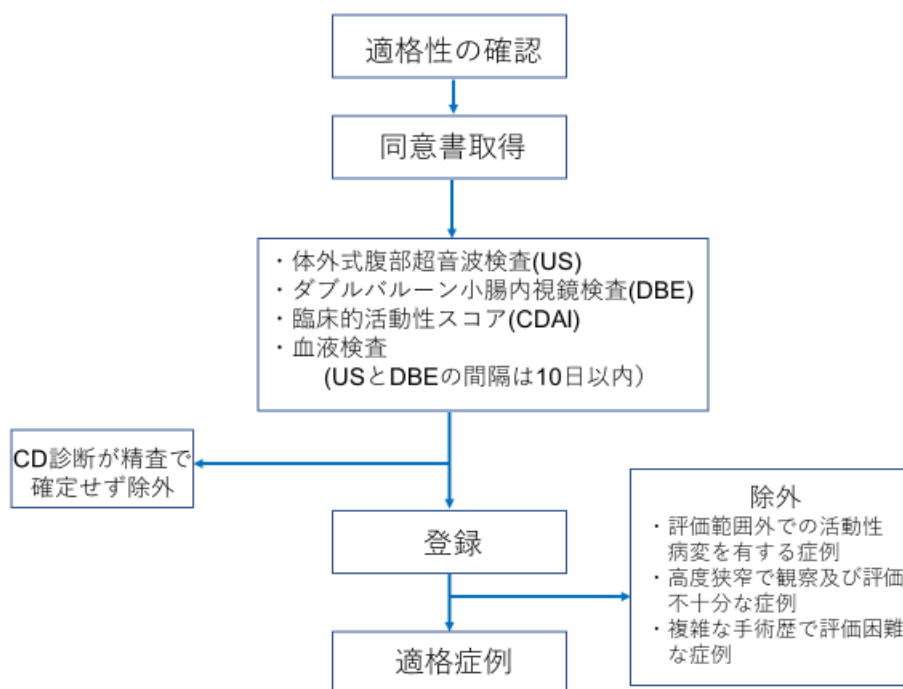
【試験のアウトライン】

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、DBE と US を 10 日以内に施行した。血清 hemoglobin (Hb)、albumin (Alb)、C-reactive protein (CRP) 値を、診療及び CDAI (Best et al., 1976) の評価のため測定した (図 1)。

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。



《図1 試験のフローチャート》

同意取得後にUSおよびDBE等の検査を行い、CDの診断が確定しなかった症例や、評価が十分行えないと判断した症例を除外した。

最終的に25症例を適格症例とし検討を行った。

【USの検査方法】

US評価は2人の消化器内科医師と、1人の認定指導超音波検査士と3人の認定超音波検査士が施行した。使用装置は東芝社製のAplio 500、Aplio i800とキャノン社製のCanon XGを使用し、使用探触子は375 BT、i8CX1、604 BT、705 BT、i11LX3 (3.75 MHz-convex, 6-MHz convex probe と 7.5-MHz linear probe)を用いた。

評価範囲腸管は、回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸の4つの区域に区分し(表1、図9)、各腸管部位を観察し画像を撮像した。直腸は、USでの評価が困難なため本研究からは除外した(Kinoshita et al., 2019)。評価項目は、腸管壁肥厚(mm)、Color Dopplerによる血流信号の程度(グレード分類)、層構造消失の有無、周囲脂肪組織のエコーレベルの上昇(高エコー化)の有無、狭窄の有無についてスコア化(US-CD; 表2)し、スコアは0-52点で配点した。USとDBEの検査は両検査が10日以内に行われたものを対象とした。

なお、USの最終所見はDBE所見と臨床症状を盲検化し、2名の超音波検査士によるコンセンサス読影を行った。

《表 1 評価範囲腸管の 4 区域の詳細》

評価範囲腸管は下記の基準にて 4 区域に定めた。なお、評価腸管の模式図は後述する図 9 に示した。

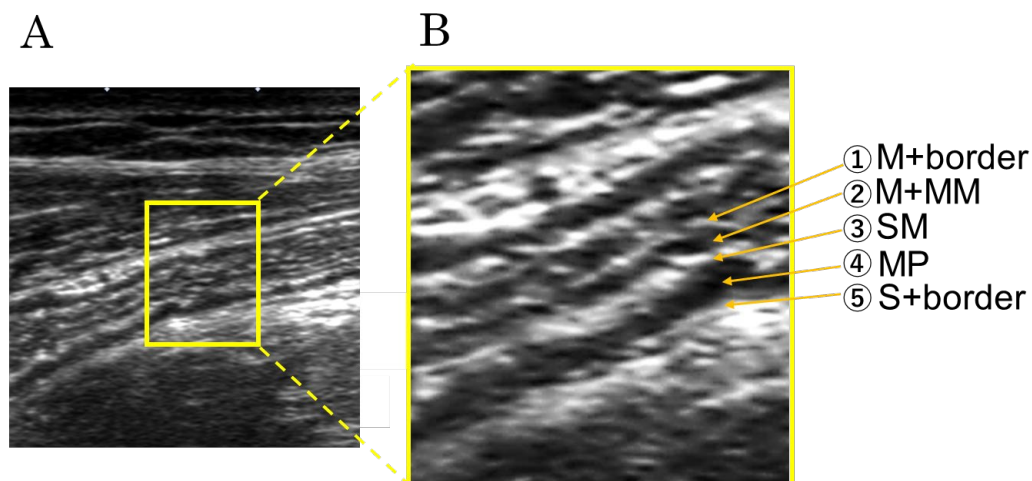
回腸	回腸は観察可能な範囲までをスコア化する 回腸スコアには回盲弁あるいは、回腸結腸吻合部を含まない
右側結腸	右結腸部には回盲弁、盲腸、肝彎曲までの上行結腸が含まれる 回盲部に限局したクローン病の場合この部位においてスコア化される
横行結腸	横行結腸は肝彎曲と脾彎曲の間の部位と定義される
左側結腸	左側結腸部には下行結腸と直腸 S 状結腸接合部までの S 状結腸までが含まれる

【健常腸管の US 所見】

消化管の層構造は組織学的に内腔から、粘膜層 (Mucosa; M)、粘膜筋板 (Musclaris mucosa; MM)、粘膜下層 (Submucosa; SM)、固有筋層 (Muscularis propria; MP)、漿膜層 (Serosa; S) の 5 層構造として認識される。

US の場合は、組織学的な層構造と異なり、境界面(border)と粘膜層(M)の一部は高エコーに描出され、粘膜層(M)と粘膜筋板層(MM)は低エコーの 1 層の層として描出される。腸管内腔から、①高エコー (境界面 : border と一部の粘膜層 : M)、②低エコー (粘膜層: M と粘膜筋板: MM)、③高エコー (粘膜下層: SM)、④低エコー (固有筋層: MP)、⑤高エコー (漿膜層: S と境界面 : border) として描出される (図 2)。

健常小腸大腸の壁は虚脱状態で 3mm 未満とされている文献が多い。病的な状態でも内腔に便やガスなどが貯留し壁が伸展された状態では薄くなるため、評価時には注意が必要である。



《図 2 健常回腸の US 像(長軸像)》

(A) 健常回腸の長軸像。

7.5MHz のリニア型プローブを用いて回腸の長軸像を描出したものを示す。

(B)図 A の黄四角内の拡大像。

内腔面から①～⑤の各層構造が同定される。

【CD における腸管病変の US 所見】

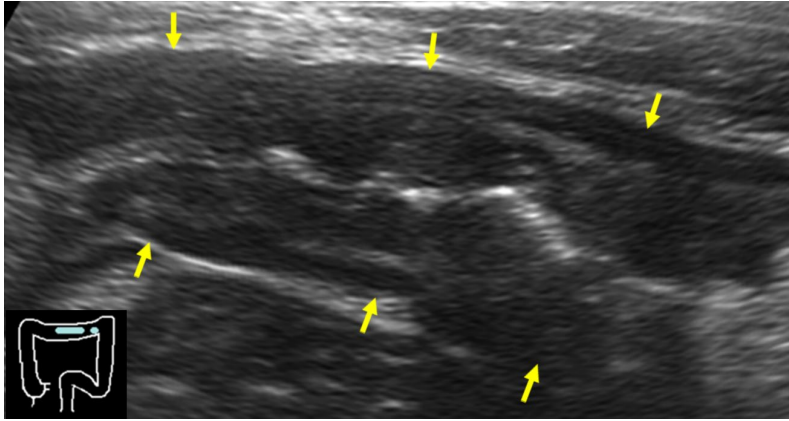
CD は炎症の程度により、活動期では M, SM 層から深部への全層性の炎症を認め浮腫性壁肥厚となり、SM 層のエコーレベルは低下し、層構造は消失する。好発部位は終末回腸であり、特に縦走潰瘍を形成した場合には腸間膜付着側の限局的な肥厚と層構造の消失、内腔面に縦走潰瘍を示唆する高輝度エコーを認める。また付着している腸間膜への炎症波及の所見として、周囲脂肪織(腸間膜)の肥厚とエコーレベルの上昇を伴う。これらの所見は総じて **focal disappearance sign (FD sign)** と呼称されている。Color Doppler では活動性病変は肥厚した壁内の血流信号が亢進する。

内腔面の凹凸は敷石状変化や縦走潰瘍が疑われる。壁肥厚病変の口側腸管の拡張と、蠕動の低下、肥厚壁内に血流信号がない場合は線維性狭窄が示唆される。腸間膜リンパ節の反応性腫大や腹水を認める場合もある。

活動性病変から壁外へ連続する限局した不整形な低エコー像と周辺の脂肪織のエコーレベルの上昇は、膿瘍形成を疑う。肥厚し内腔が狭窄した腸管壁の口側と、近傍の腸管との間に索状の連続した管腔構造を認める場合には瘻孔形成を疑う。狭窄は進行すると腸閉塞傾向となり、口側腸管は拡張する。

1) 壁肥厚 (Bowel wall thickness: BWT)

活動性 CD 患者では、壁肥厚が認められる。壁肥厚は炎症の存在を示すが、炎症が強い場合は、層構造は健常腸管と比較し不鮮明である。また、内腔境界面から最外側の高エコーの漿膜(S)まで、4mm 以上で壁肥厚と判断される。

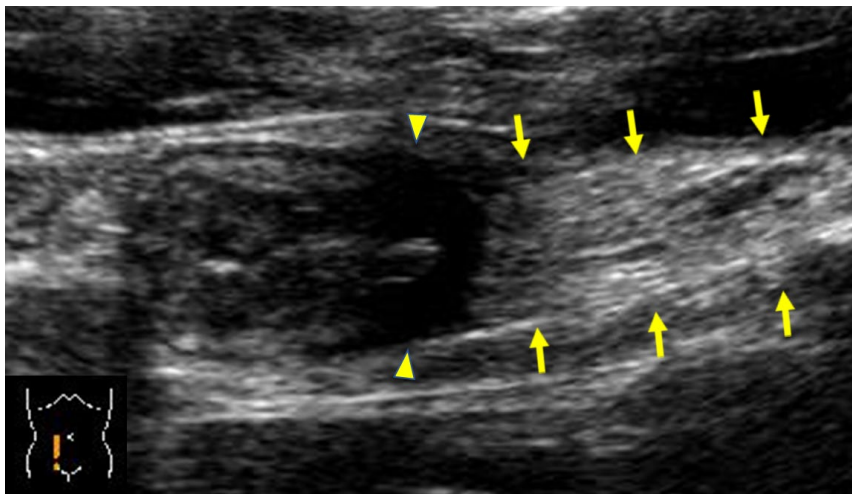


《図3 CD患者例のUS壁肥厚像（横行結腸長軸像）》

矢印は肥厚した横行結腸を示す。図2の健常腸管と比較し壁は厚く、肥厚した壁のエコーレベルは全層性に低下し、層構造は一部で不明瞭化している。

2) 腸管周囲の脂肪織のエコーレベルの上昇（高エコー化）

活動性 CD 患者では、腸管壁全層の炎症が腸管外に及ぶと腸管周囲の腸間膜脂肪織のエコーレベルの上昇がみられる。



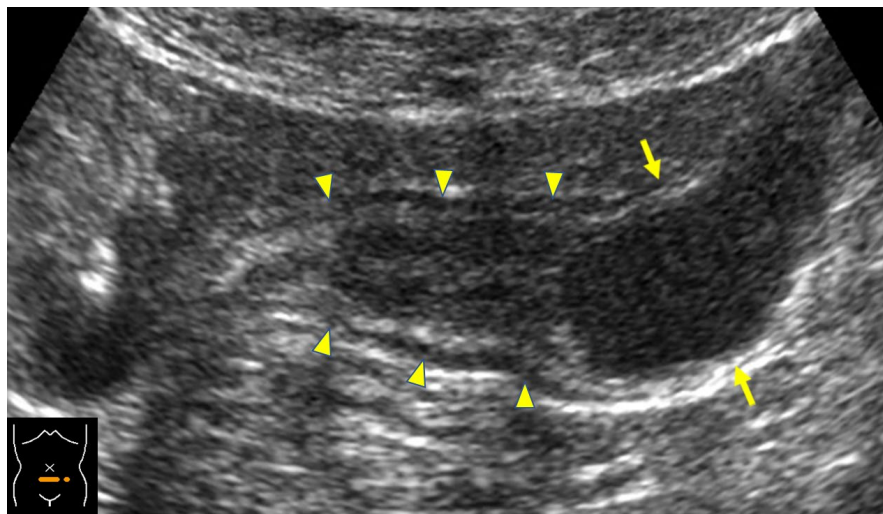
《図4 活動性病変周囲の脂肪織のエコーレベルの上昇（回腸短軸像と小腸間膜）》

矢頭は回腸病変(腸間膜付着側の層構造の消失した限局性壁肥厚)を示し、矢印は炎症波及により肥厚しエコーレベルが上昇した腸間膜を示す。

3) 内腔の狭窄

程度の強い炎症・全層性の炎症により腸管内腔の高度狭窄や腸管外に広がる炎症の持続により膿瘍や瘻孔、穿孔をきたす場合がある。US では狭窄が高度な場合や慢性的な狭窄に対しては蠕動の低下と口側腸管の拡張を認める場合がある。

さらに US は後述する DBE のような内視鏡検査と異なり、強い狭窄病変のある患者でも狭窄病変を有する深部小腸の評価が可能である。内視鏡が通過不能な高度狭窄の口側腸管の評価が可能である。

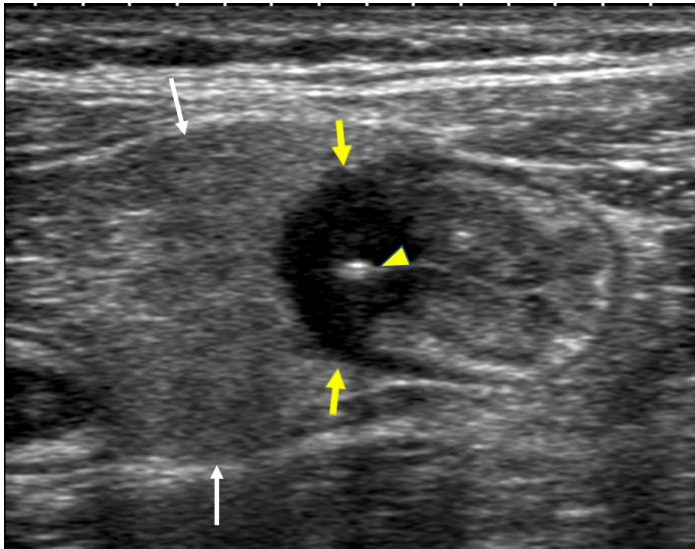


《図5 活動性CD患者の回腸狭窄と口側の拡張像(回腸長軸像)》

矢頭は、炎症に伴う腸管壁の肥厚と狭窄を示す。矢印は狭窄部の口側腸管の拡張を示す。

4) 層構造の消失

層構造消失とは、腸管壁の全層性に炎症が起こり、健常であれば高エコーの粘膜下層が低エコー化して、層構造が不明瞭化したことを示す。



《図6 活動性CD患者における層構造の消失(回腸短軸像)》

回腸の腸間膜附着側の限局性肥厚とエコーレベルの低下を認め層構造は消失している(黄矢印)。

内腔面には高輝度エコーを認め、潰瘍性病変の存在が疑われる(矢頭)。附着している腸間膜の肥厚と高エコー化を認める(白矢印)。FD signの所見である。

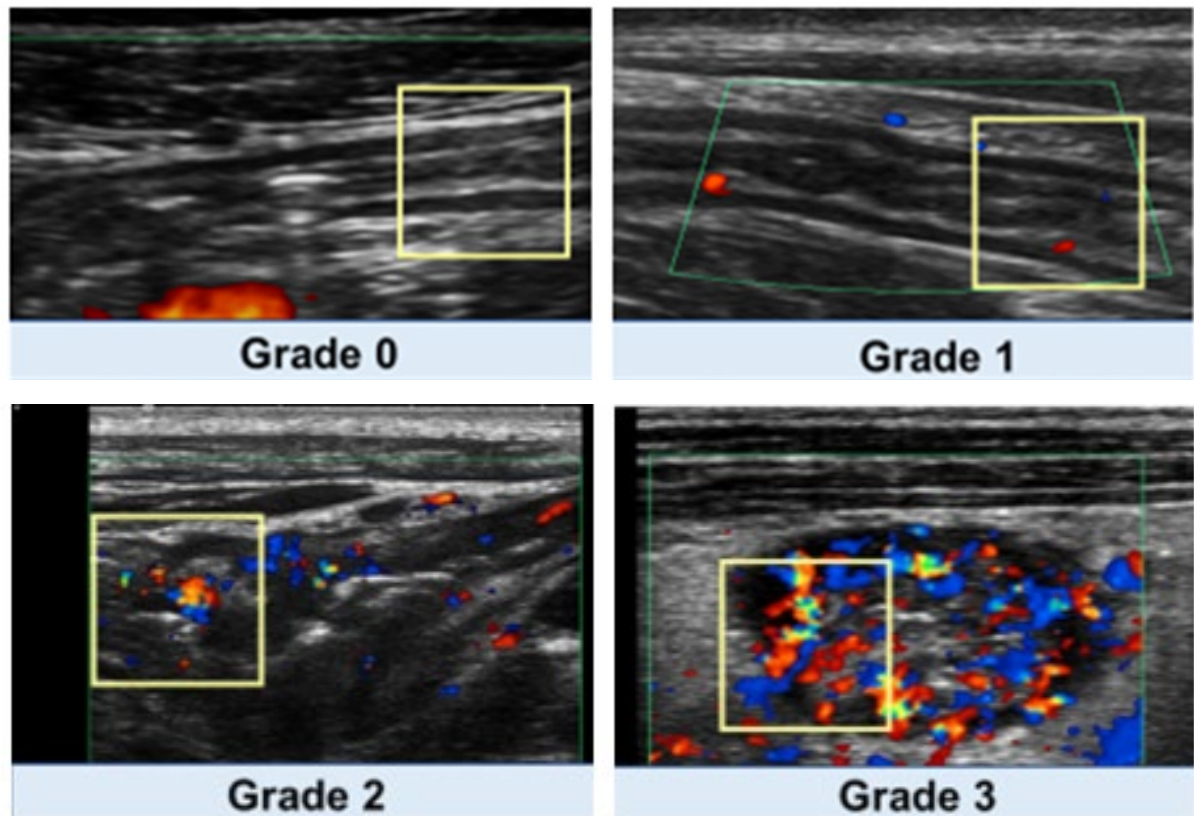
5) 血流信号 (Color Doppler signal)の亢進・Grade 分類の測定方法

血流信号 (Color Doppler signal)は、一般的に浮腫性壁肥厚の強い活動性病変で亢進する。腸管壁内の血流が豊富な場合は、亢進した Color Doppler signal としてとらえることができる。Color Doppler による観察は、7.5MHz プローブを用い、最大血流感度が取得できる様にカラー周波数を 3.3~4.5MHz、パルス繰り返し周波数 (Pulse repetition frequency; PRF)を 4.7~10.1cm/sec に設定した。流速は 10cm/sec 以下とした。フォーカスは消化管壁の最深部、ゲインはノイズが出現する手前に調整し、1x1cm 角の ROI 内の Color Doppler signal の程度でグレード評価し、測定方法の統一を行った。

CD 患者の活動性病変で、壁内の Color Doppler signal の亢進が認められることはすでに報告がされているが、いずれも Color Doppler signal に関する Grade 分類に一定の基準が設けられておらず、スタンダードな評価方法はまだない。

本研究では、関節リウマチの画像評価としてガイドライン上で確立されている関節

内の Color Doppler Grade 分類を用いて(Szkudlarek et al., 2003)、下図 (図 8)のように、Grade 0 は血流信号が無い場合、Grade 1 は点状シグナルが 3 つまでの血流信号、Grade 2 は ROI 内 1/2 以下の腸管壁の血流信号、Grade 3 は ROI 内 1/2 以上の腸管壁の血流信号と分類した。



《図 8 Color doppler signal : Grade 分類》

Grade 0 は血流信号無し、Grade 1 は、1cm×1cm の黄四角で示す ROI 内にとどまる点状の血流信号、Grade 2 は腸管壁 1/2 以下の血流信号、Grade 3 は腸管壁 1/2 以上の血流信号を示している。

【DBE の検査方法】

2001 年に本邦で開発され発展してきた DBE により、CD における小腸病変の正確な観察が可能になった(Yamamoto et al., 2001)。また、DBE は通常の CS とは異なり、小腸と大腸の広い範囲を観察・評価することができるため、CD における小腸病変の重症度評価が可能となった。さらに確立されたスコアリングシステム (SES-CD)を有する(Daperno et al., 2004)。SES-CD は広く用いられ、全世界的に評価を行う指標である(Daperno et al., 2004) (Schoepfer et al., 2010)。SES-CD は後述する表 3 に基づいて評価を

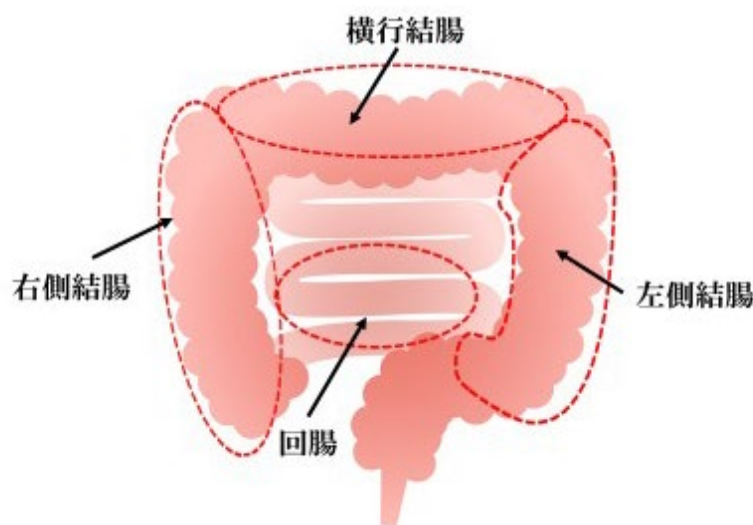
行った。

本研究の DBE 観察は最大 7 人の消化器内科医師で施行した。使用した内視鏡は一般的なダブルバルーン小腸内視鏡の EN-580T (Fujifilm systems Corp, Japan)を全例で使
用した。US 評価と同様に評価範囲腸管の各部位を撮像し、SES-CD (表 3)を用いてス
コア化した。

なお、DBE の最終所見は US 所見と臨床症状を盲検化し、2 名の消化器内科医師に
よるコンセンサス読影を行った。

【US-CD および SES-CD の評価方法】

評価範囲腸管を回腸、右側結腸、横行結腸、左側結腸の 4 つの区域に区分し (図 9
および表 1)、US と DBE で各部位を撮像し、各々US-CD (表 2)、SES-CD (表 3)で所
見をスコア化した。US-CD は 0~52 点でスコア化し、SES-CD は 0~48 点でスコア
化を行い相関関係を確認した。4 つの腸管区域ごとに US-CD と SES-CD の相関を確
認し、4 つの腸管区域全体 (評価範囲全体)においても腸管部位別の所見の総和を用い
て US-CD と SES-CD の相関を確認した。



≪図 9 評価範囲腸管の 4 区域 (回腸・右側結腸・横行結腸・左側結腸)≫

評価範囲の模式図を示す。なお、区域の詳細については前述の表 1 に示した。

《表 2 Ultrasonographic scoring system for Crohn's disease: US-CD》

US-CD は壁肥厚 (BWT)、Color Doppler signal の程度 (Grade 分類)、周囲脂肪織のエコーレベルの上昇 (高エコー化)、層構造の消失、狭窄の有無、の 5 項目の評価をスコア化した。

評価項目	0	1	2	3
BWT (mm)	< 3mm	$3 \leq 5\text{mm}$	$5 < 7\text{mm}$	$\geq 7\text{mm}$
Color Doppler signal の亢進	なし	軽度	中等度	高度
周囲の脂肪織の高エコー化	なし	－	あり	－
層構造の消失	なし	－	あり	－
狭窄の有無	なし	1 カ所、 口側腸管の拡張 を伴わない内腔 の狭小化	多発、 口側腸管の拡張 を伴わない内腔 の狭小化	口側腸管の拡張 を伴う内腔の 狭小化

《表 3 Simple endoscopic score for Crohn's disease: SES-CD》

SES-CD は潰瘍の大きさ、面積、観察範囲での病変の面積、狭窄の有無、の 4 項目の評価をスコア化した。

評価項目	0	1	2	3
潰瘍の大きさ	なし	アフタ様潰瘍 (0.1-0.5 cm)	潰瘍 (0.5-2cm)	大潰瘍 (>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	1 カ所、1cm 以上 の腸管拡張、 口側腸管の拡張 はなし	多発、1cm 以上 の腸管拡張、 口側腸管の拡張 はなし	口側腸管の拡張

【評価項目】

主要評価項目は評価腸管全体での US-CD と SES-CD との相関係数とした。副次評価項目は、評価腸管部位別の US-CD と SES-CD の相関係数、臨床症状の指標である疾患活動指数（CDAI；表 4）と US-CD / SES-CD の相関係数、US-CD の US 評価項目（BWT, Color Doppler, 狭窄の有無）と SES-CD の相関係数および US 評価項目（周囲の脂肪組織の高エコー化, 層構造の消失）と Unpaired - t 検定とした。

また、探索的評価項目として、評価後に治療強化が必要となった症例の治療前スコアを検討した。

《表 4 Crohn's disease activity index: CDAI》

1 週間の臨床症状等の合計 8 項目でスコア化する。

150 点未満で臨床的寛解、150 点以上 220 点未満で軽症、220 点以上 450 点未満で中等症、450 点以上で重症に分類される。

1	過去 1 週間の軟便または下痢の回数	$\times 2 = y1$
2	過去 1 週間の腹痛評価の合計: 0 = なし, 1 = 軽度, 2 = 中等度, 3 = 高度	$\times 5 = y2$
3	過去 1 週間の主観的な一般状態評価の合計: 0 = 良好, 1 = 軽度不良, 2 = 不良, 3 = 重症, 4 = 劇症	$\times 7 = y3$
4	患者が現在もっている下記項目数の数: 1) 関節炎/関節痛 2) 虹彩炎/ブドウ膜炎 3) 結節性紅斑/アフタ性口内炎/壊疽性膿皮症 4) 裂肛、痔瘻、または肛門周囲膿瘍 5) その他瘻孔 6) 過去 1 週間の 37.8℃以上の発熱	$\times 20 = y4$
5	下痢に対するロペミンまたはオピオートの使用: 0 = なし, 1 = あり	$\times 30 = y5$
6	腹部腫瘍: 0 = なし, 1 = 疑い, 5 = 確実にあり	$\times 10 = y6$
7	ヘマトクリット: 男性: 47 - ヘマトクリット値, 女性: 42 - ヘマトクリット値	$\times 6 = y7$
8	体重: $100 \times (1 - [\text{体重}/\text{標準体重}])$	$\times 1 = y8$

$$\text{CDAI} = y1 + y2 + y3 + y4 + y5 + y6 + y7 + y8$$

【症例数の根拠】

当院では、ダブルバルーン小腸内視鏡と体外式腹部超音波検査を同時に施行されるCD患者数が年間10人程度であり、本研究の研究期間内では30人程度が見込まれた。

本研究は日常診療実態下の研究であり、研究期間内での実施可能症例数として設定した。

【統計解析】

統計解析には GraphPad Prism software 8.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA)を用いた。ノンパラメトリック変数に関しては中央値(範囲)、カテゴリー変数に関しては百分率で表した。壁肥厚、Color Doppler signal、狭窄の3つのパラメーター間の相関の解析にはスピアマンの積率相関係数を使用した。相関係数は $|r| < 0.2$ (ほとんど相関がない)、 $|r| = 0.2-0.4$ (弱い相関がある)、 $|r| = 0.4-0.7$ (中等度の相関がある)、 $|r| \geq 0.7$ (強い相関がある)、とした。層構造の消失、脂肪織の高エコー化の2つのパラメーターはスコアの配点が連続変数ではないため、Unpaired-t 検定を使用し、2群間に統計学的な有意差があるか検討した。

なお、P 値が 0.05 未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

結 果

【患者背景】

適格基準を満たした 25 例が最終的に登録・検討された。

US と DBE は中央値 2.5 日(範囲 0-10)以内に両検査とも施行された。14 人が男性、11 人が女性であり、年齢中央値は 35.4 歳 (範囲 16-65)であった。Body mass index 中央値は 21.7 kg/m² (範囲 15.2-31.5)であった。病型は小腸型 12 例 (48.0 %)、大腸型 1 例 (4.0%)、小腸大腸型 12 例 (48.0%)であった。CDAI は中央値 128.1 (範囲 36-227)であった。検討には 7 例の消化管手術歴を有する患者が含まれ、内訳は回盲部切除術後 3 例、小腸部分切除後 2 例、回盲部切除および小腸部分切除術後 2 例であった。全例で血液検査を施行し、血清 Alb 中央値 3.9 g/L (範囲 3.0-4.9)、血清 Hb 中央値 12.9 mg/L (範囲 10.2-16.6)、血清 CRP 中央値 1.19 m/L (範囲 0.02-7.76)であった (表 5)。

《表 5 患者背景》

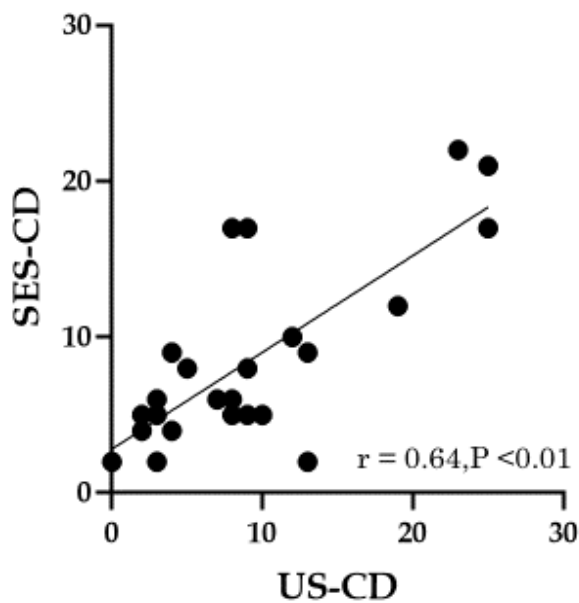
適格患者 25 例の背景一覧を下記に示す。

男性/女性 ,例	14 / 11
年齢 ,中央値 (範囲)	35.4(16-65)
Body mass index (kg/m ²) , 中央値 (範囲)	21.7 (15.2-31.5)
病型 , (%)	
小腸型	12 (48.0)
大腸型	1 (4.0)
小腸大腸型	12 (48.0)
臨床的疾患活動指数 : CDAI, 中央値(範囲)	128.1 (36-227)
併用薬 , (%)	
インフリキシマブ	6 (24.0)
アダリムマブ	8 (32.0)
ステロイド	1 (4.0)
インフリキシマブ、アザチオプリンの併用	7 (28.0)
アダリムマブ、アザチオプリンの併用	3 (12.0)
消化管手術歴, (%)	
回盲部切除	3 (12.0)
小腸部分切除	2 (8.0)
回盲部切除、小腸部分切除	2 (8.0)
血清 Alb 値 (g/L), 中央値(範囲)	3.9 (3.0-4.9)
血清 Hb 値 (mg/L), 中央値(範囲)	12.9 (10.2-16.6)
血清 CRP 値 (mg/L), 中央値(範囲)	1.19 (0.02-7.76)

【US-CD と SES-CD の相関】

(1) 評価範囲腸管全体における相関

評価範囲腸管全体における US-CD と SES-CD の相関係数は、 $r = 0.64$ ($P < 0.01$) と中等度の正の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 0.6351 \times \text{US-CD} + 2.910$ であった (図 10)。



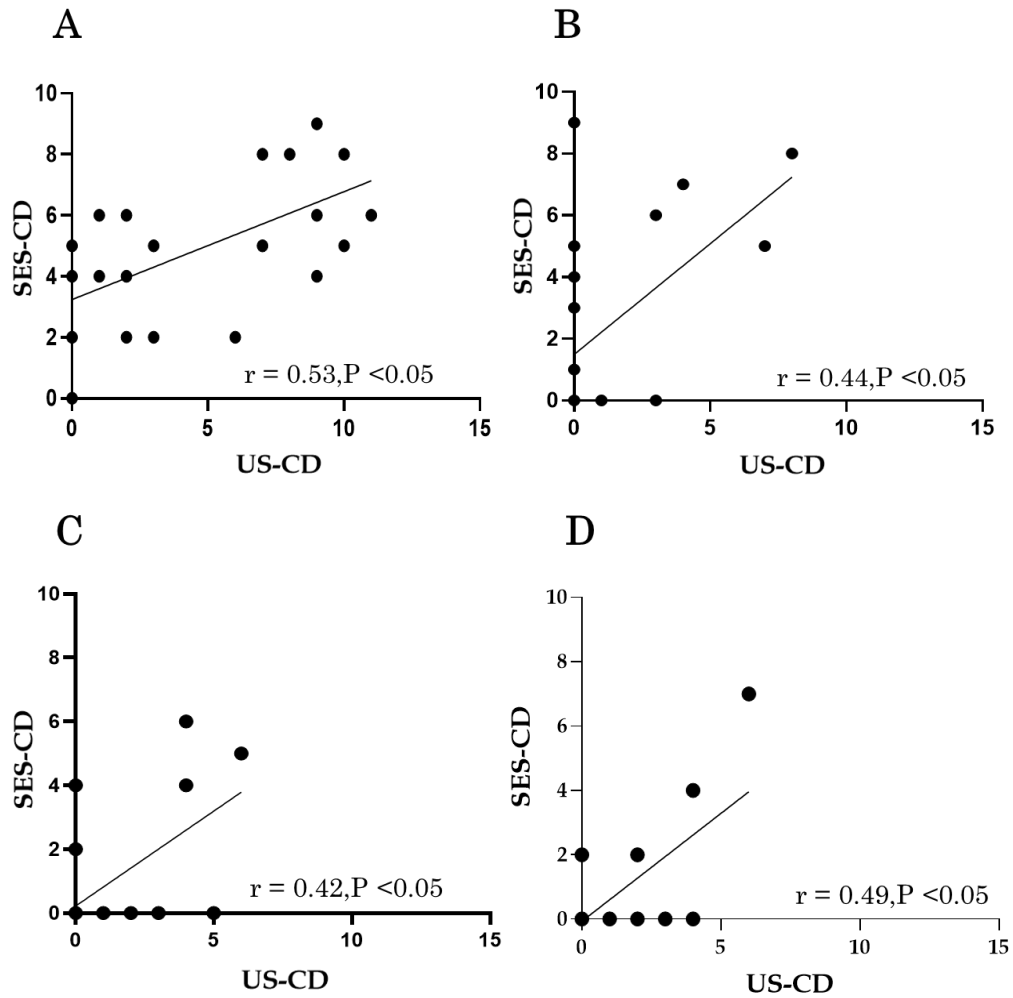
《図 10 評価範囲腸管全体の US-CD/SES-CD の相関》

US-CD と SES-CD は評価腸管全体において中等度の正の相関を示した。

(2) 各評価範囲腸管 4 区域における相関

回腸の US-CD と SES-CD の相関関係は、 $r = 0.53$ ($P < 0.05$) と最も高い相関を示し、線形回帰は $\text{SES-CD} = 0.2439 \times \text{US-CD} + 3.659$ であった (図 11 A)。

右側結腸の US-CD と SES-CD の相関関係は、 $r = 0.44$ ($P < 0.05$) (25 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 0.7173 \times \text{US-CD} + 1.494$ であった (図 11 B)。横行結腸の US-CD と SES-CD の相関係数は、 $r = 0.42$ ($P < 0.05$) (25 例) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 0.5949 \times \text{US-CD} + 0.2213$ であった (図 11 C)。左側結腸の US-CD と SES-CD との相関係数は、 $r = 0.49$ ($P < 0.05$) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 0.6533 \times \text{US-CD} + 0.2211$ であった (図 11D)。



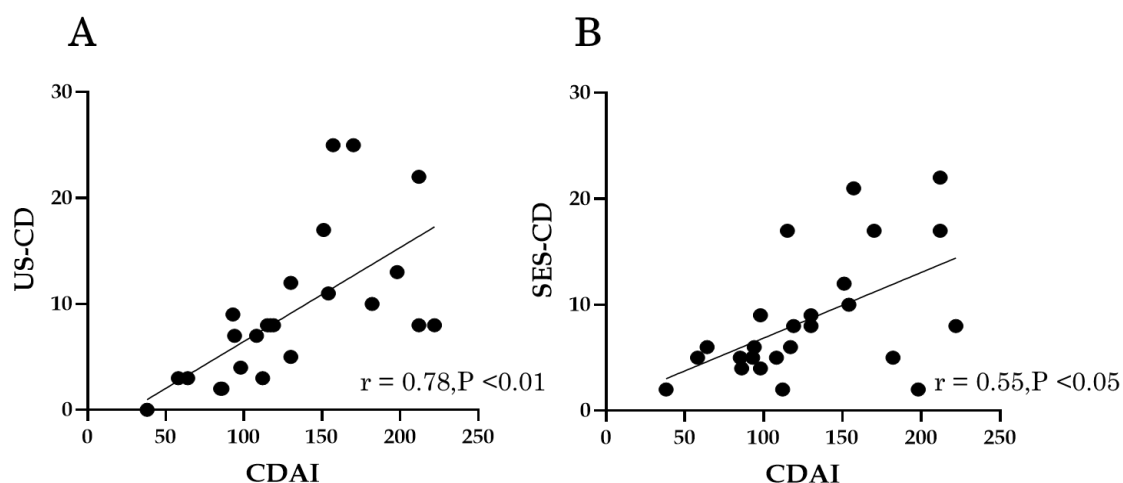
《図 11 腸管部位別の US-CD/SES-CD の相関》

(A)回腸、(B)右側結腸、(C)横行結腸、(D)左側結腸における US-CD と SES-CD の結果を示す。腸管部位別の検討では、回腸が最も強い相関を示した。

【CDAI と US-CD、CDAI と SES-CD の相関（評価範囲全体）】

CDAI と評価範囲全体の US-CD の相関係数は $r = 0.78$ ($P < 0.01$) と強い相関であり、線形回帰は $US-CD = 0.08867 \times CDAI - 2.400$ であった(図 12A)。

一方で CDAI と評価範囲腸管全体の SES-CD の相関係数は $r = 0.55$ ($P < 0.05$) と中等度の相関であり、線形回帰は $SES-CD = 0.06196 \times CDAI + 0.6623$ であった(図 12B)。



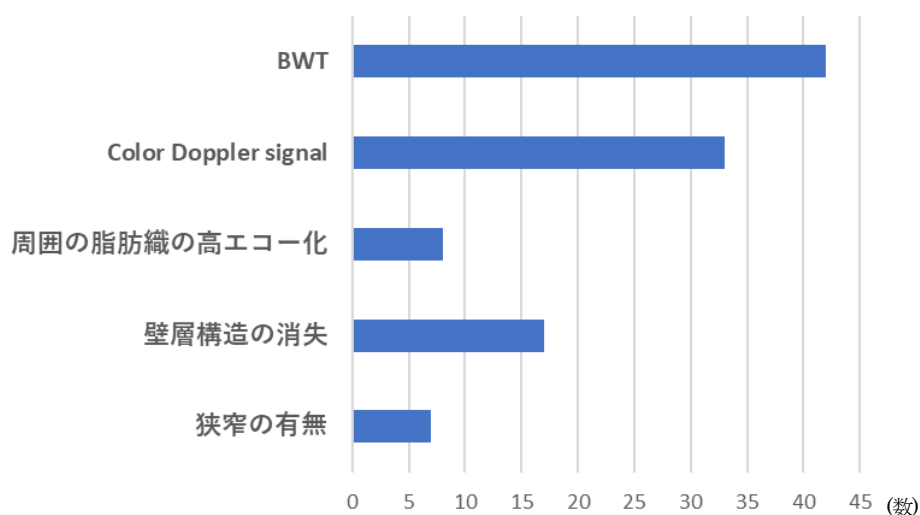
《図 12 CDAI と US-CD/SES-CD の相関》

(A)US-CD と CDAI、(B)SES-CD と CDAI の関係を示す。

US-CD の方が SES-CD と比較し、CDAI とより強い相関を示した。

【US-CD スコア項目と SES-CD の結果】

本検討では、被験者全体の全評価範囲腸管において、BWT と Color Doppler signal の所見がそれぞれ 42 カ所、33 カ所と、その他の US-CD スコアの評価 3 項目（周囲の脂肪臓の高エコー化、層構造の消失、狭窄の有無）より多く所見を認めた。



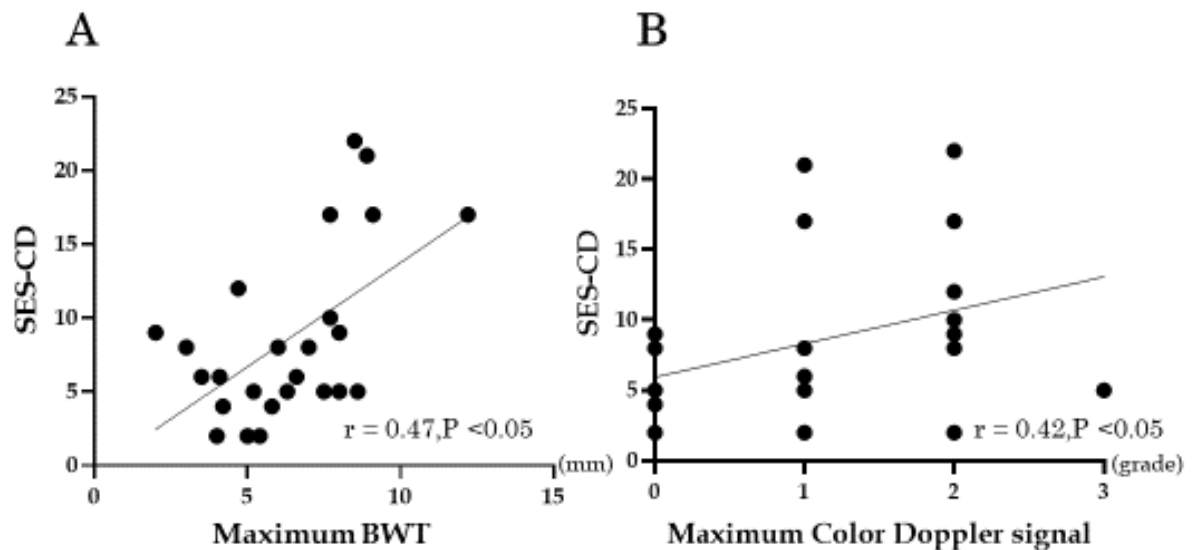
《図 13 US-CD 評価項目の所見数の比較》

BWT が 42 カ所、Color Doppler signal が 33 カ所、周囲の脂肪臓の高エコー化が 8 カ所、層構造の消失が 17 カ所、狭窄は 7 カ所に認めた。BWT と Color Doppler signal の亢進が、その他の項目と比較し所見を多く認めた。

(1) SES-CD と BWT/Color Doppler signal の結果

評価範囲腸管のうち、各項目所見の最大値 (Maximum) と SES-CD の相関結果を示す。SES-CD と BWT の相関係数は、 $r = 0.47$ ($P < 0.05$) と中等度の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 1.412 \times \text{Maximum BWT} - 0.3798$ であった (図 14 A)。

SES-CD と Color Doppler signal における相関係数は $r = 0.42$ ($P < 0.05$) と同様に中等度の相関であり、線形回帰は $\text{SES-CD} = 1.100 \times \text{Maximum Color Doppler signal} + 4.392$ であった (図 14 B)。



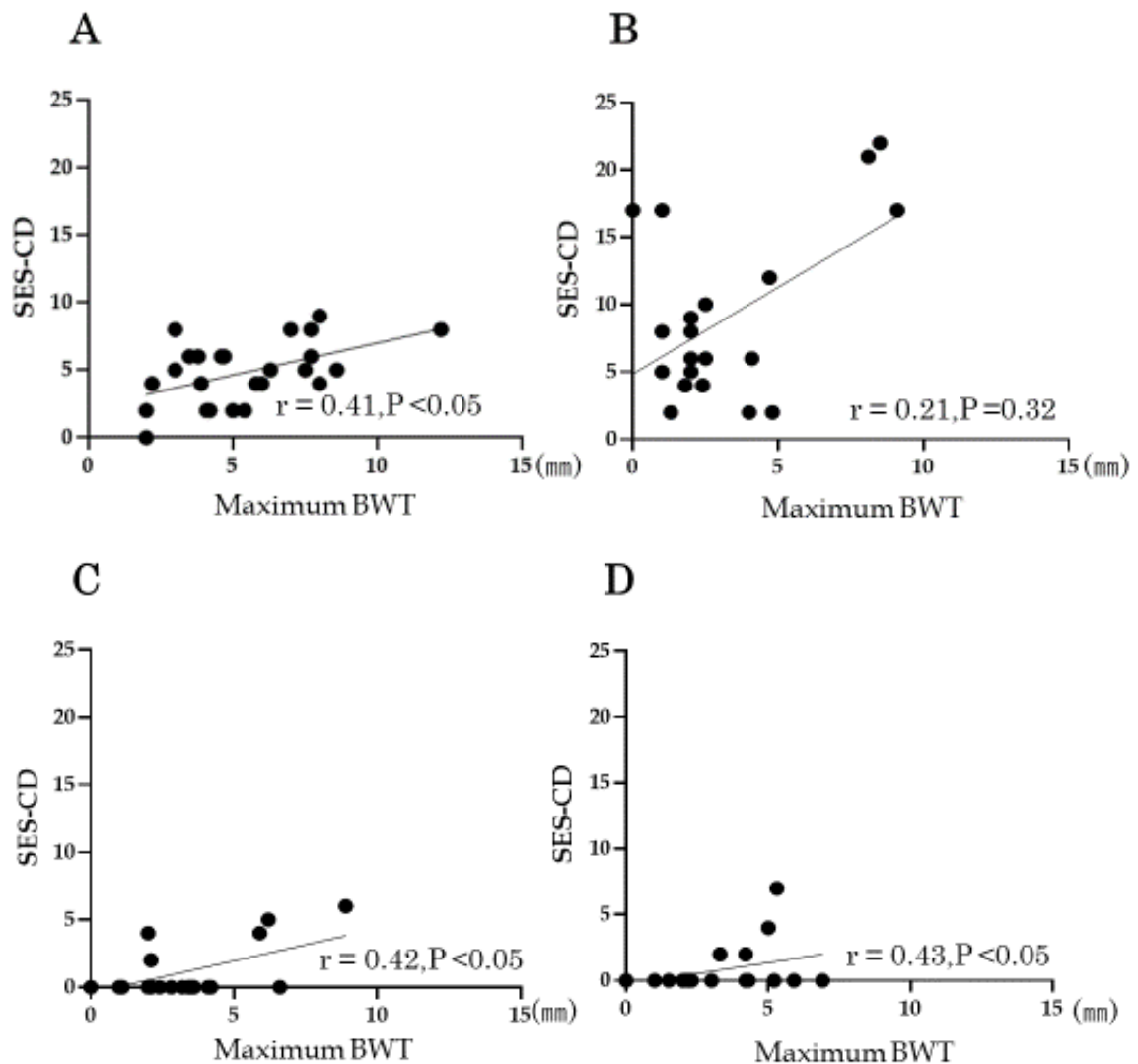
《図 14 SES-CD と BWT/Color Doppler signal の相関》

(A) Maximum BWT と SES-CD、(B) Maximum Color Doppler signal と SES-CD の相関を示す。いずれも SES-CD と中等度の相関を認めた。

(2) 各評価腸管部位における SES-CD と BWT の相関関係

各評価範囲腸管部位の SES-CD と BWT (mm)の最大値の相関結果を示す。

回腸 ($r=0.41, p<0.05$)、横行結腸 ($r=0.42, p<0.05$)、左側結腸 ($r=0.43, p<0.05$)で中等度の相関を認めた。一方で、右側結腸においては SES-CD と BWT (mm)の相関を認めなかった ($r=0.21, p=0.32$)。



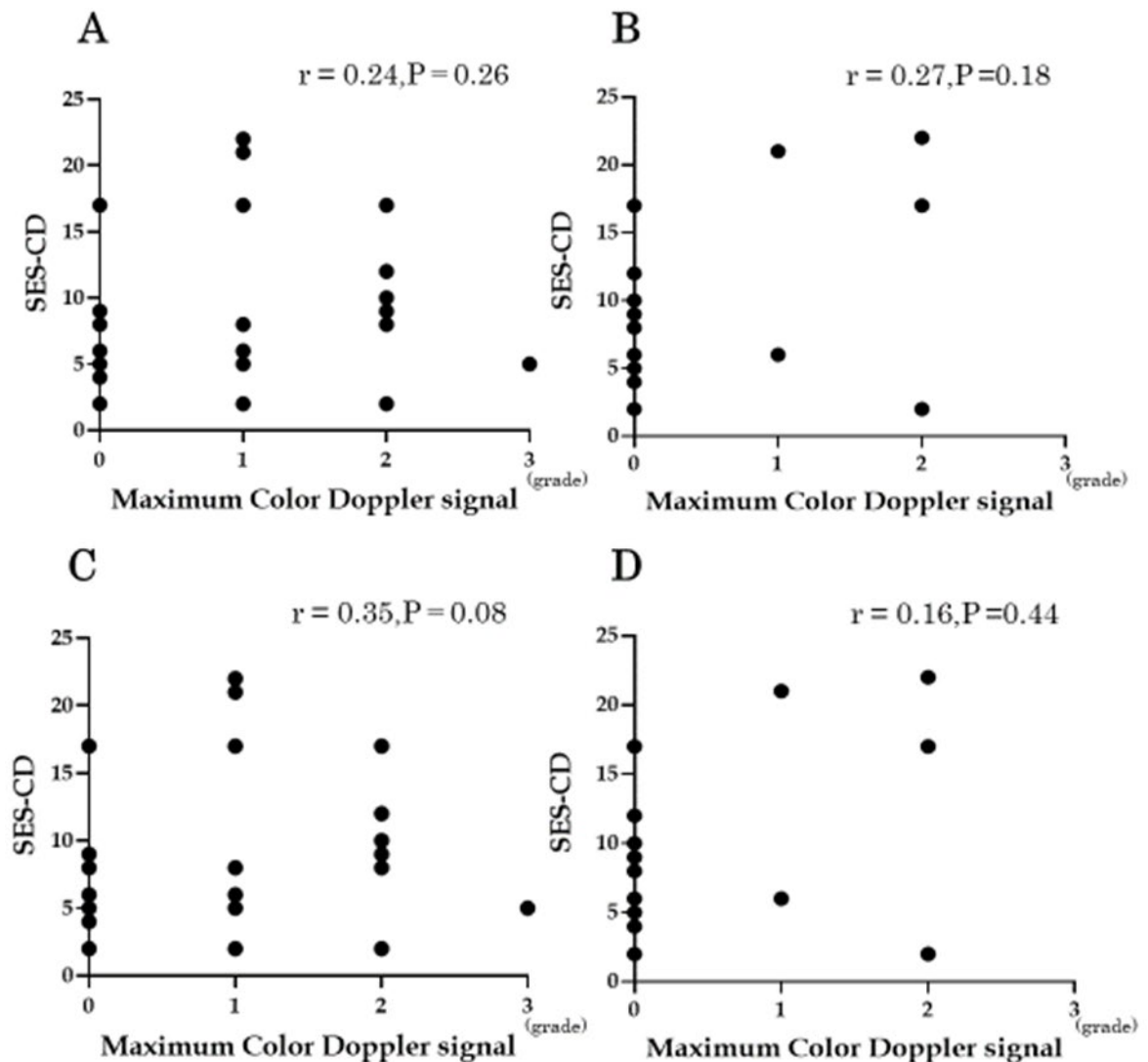
《図 15 評価範囲部位別の SES-CD と BWT の相関》

(A)回腸、(B)右側結腸、(C)横行結腸、(D)左側結腸の相関を示す。

右側結腸以外は SES-CD と BWT に有意な相関関係を認めた。

(3) 各評価腸管部位における SES-CD と Color Doppler signal の相関

SES-CD と Maximum Color Doppler signal の程度 (Grade 0-3) は、いずれの腸管でも相関を示さなかった。



《図 16 評価範囲部位ごとの SES-CD と Maximum Color Doppler signal の相関》

(A)回腸、(B)右側結腸、(C)横行結腸、(D)左側結腸の相関を示す。

いずれの腸管においても SES-CD と Maximum Color Doppler signal に有意な相関関係を示さなかった。

(4) 消化管の各部位における SES-CD と周囲の脂肪組織の高エコー化／層構造の消失／狭窄の有無の相関

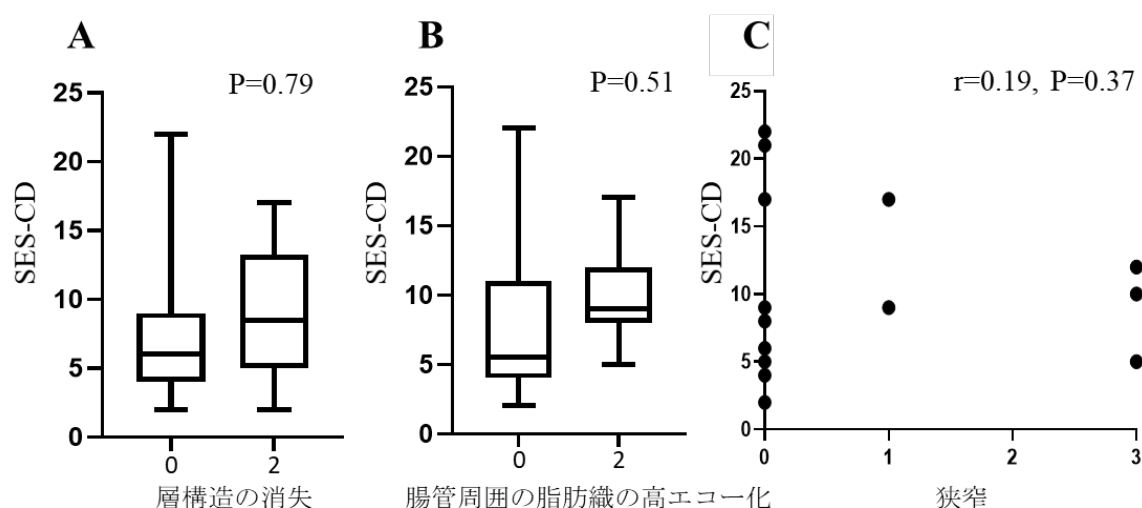
全評価範囲腸管における US-CD 評価項目と、SES-CD の結果の一覧を表 7 に示す。

BWT と Color Doppler signal については SES-CD と中等度の相関を認めるが、その他の 3 項目（周囲の脂肪組織の高エコー化、壁層構造の消失、狭窄の有無）については、SES-CD と統計学的な有意差を認めなかった（図 17）。

《表 7 US 評価項目ごとの SES-CD との相関》

US-CD の 5 項目の中で、BWT と Color Doppler signal の亢進のみで、SES-CD と有意差を認めた。その他の項目では有意差を認めなかった。

SES-CD vs US-CD 各項目	p	統計学的有意差
BWT	<0.05	あり
Color Doppler signal の亢進	<0.05	あり
周囲の脂肪組織の高エコー化	0.51	なし
層構造の消失	0.79	なし
狭窄の有無	0.37	なし



《図 17 SES-CD と層構造の消失/腸管周囲脂肪組織の高エコー化/狭窄の有無との関係》

(A) 層構造の消失、(B)腸管周囲の脂肪織の高エコー化、(C)狭窄の有無と SES-CD の結果を示す。いずれも統計学的有意差を認めなかった。

なお、前述の通り、層構造の消失および腸管周囲の脂肪織の高エコー化のスコア配点は非連続変数 (0 または 2) であるため、Unpaired-t 検定とし、狭窄については Spearman の相関係数を用いている。

【治療強化の予測因子としての検討】

本検討の評価後において、治療の強化を要した症例は 9 例 (36%) であった。治療強化が必要となった症例 9 例のうち、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。特に、US-CD スコア ≥ 11 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)。

《表 8 治療強化を要した症例の US-CD および SES-CD スコア》

US-CD と SES-CD は 11 点以上で治療強化を要する症例の割合が多かった。

SES-CD 3 点は寛解、4-10 点は軽症、11-19 点は中等症、20 点以上で重症と分類される。

US-CD	症例数	治療強化の必要あり	治療強化の必要なし
≤ 10	18	3 (17%)	15 (83%)
≥ 11	7	6 (86%)	1 (14%)
SES-CD	症例数	治療強化の必要あり	治療強化の必要なし
≤ 10	19	5 (26%)	15 (74%)
≥ 11	6	4 (67%)	2 (33%)

考 察

本研究の結果より、US-CD が SES-CD と相関することから、US-CD は CD 患者の内視鏡的活動性病変を反映することがわかった。

これまでに CD 患者の腸管病変に対して US と DBE を比較検討した報告は無い。評価範囲腸管を部位別に検討し、US-CD と SES-CD はいずれの部位でも中等度の相関を示した。特に、小腸領域である回腸でより強い相関を示した。CD 患者のおよそ 6 割以上に小腸病変が有することが知られており (Baumgart and Sandborn, 2012)、小腸領域の評価方法として、これまで様々な報告がされてきた。その 1 つとして US による CD 病変の検討が報告されている。BWT と Color Doppler signal の亢進は、CDAI と相関し、有効な評価項目であると報告されている (Fraquelli et al., 2005) (Maconi et al., 1998)。

今回の検討においても、US-CD の評価項目のうち、SES-CD と相関がみられたのは、BWT と Color Doppler signal であった。さらに CDAI と Color Doppler signal は、強い相関関係が示された。しかし、この検討では、既報と異なり BWT は CDAI と相関しなかった。この点に関しては、活動性炎症の無い線維性狭窄でも、壁肥厚を認める場合があるため (Neye et al., 2004)、Color Doppler signalの方が壁肥厚より、臨床症状に伴った活動性炎症を評価した可能性がある (Coelho et al., 2017)。腸管部位別の検討では、SES-CD と BWT は右側結腸のみ有意な相関を認めなかったが、これは DBE の前処置に伴う腸管洗浄液による腸管壁の進展が影響していると考えられた。

US 評価項目のうち、最も所見として指摘が少なかったのは「狭窄の有無」であるが、狭窄については、今回各スコアの検討であるため、DBE が通過できず評価不十分となった症例を除外しており、登録被験者で狭窄を有する症例は少なくなったためと考えられる。

本研究で検討した実際の症例について、US-CD と SES-CD の結果を考察した。US-CD と SES-CD がよく相関した代表的な症例は、CDAI 220 の臨床的活動期の CD 患者で、SES-CD が 22 点で、US-CD は 23 点であった。内視鏡所見では広範な潰瘍を認め、US では同部位に BWT、Color Doppler signal の亢進、層構造の消失を認めた。一方、SES-CD の評価と US の評価が乖離した代表的な症例は、CDAI 198 の臨床的活動期の CD 患者で、SES-CD が 2 点に対して US-CD が 13 点であった。この症例は、内視鏡では回腸に軽微な粘膜病変を認めるのみであったのに対し、US では、BWT、Color Doppler signal の亢進、層構造の消失を認めた。

CDにおける粘膜治癒は、治療評価にとって重要であるが、USでもその評価が検討できうとした報告がある(Moreno et al., 2014)。これは、内視鏡検査は粘膜表面の炎症をとらえるが、USは粘膜表面よりも深い炎症を評価できる可能性が挙げられ(Baert et al., 2010)、本研究でも示唆された。したがって、USは、内視鏡だけでは把握できない腸管の全層におよぶ炎症を評価出来る優れたモダリティであると示された。

確立したスコアであるSES-CDは、予後予測因子として、CDの再燃および治療効果判定に用いられた報告がある(Daperno et al., 2004)。SES-CD 11点以上は中等度の活動性と定義されており(Schoepfer et al., 2010)、本研究では、US-CDスコアとSES-CDスコアが11点以上であった症例に注目し、評価後の治療経過を確認した。評価後(範囲1-61日, 中央値17.5日)、SES-CDでは6人中4人(66.7%)、US-CDは7人中6人(85.7%)で、治療の強化が必要と判断された。特に、US-CDが11点以上の症例で治療強化を必要とし、そのリスク比が有意に高くなることが示された。一方で、SES-CDは有意差を認めなかった。CD患者は比較的若年で発症し、その経過は慢性で長期にわたる疾患である(Baumgart and Sandborn, 2012)。しばしばCD患者では、臨床的症状が軽いことで、定期的な検査や治療を行わないことが問題となる(Gajendran et al., 2018)。US-CDスコアはCD患者の臨床症状に関わらず、治療効果判定の予測因子となる可能性がある。

しかしながら、USはCD患者の腸管を評価するその評価項目や方法は定まっていない(Sasaki et al., 2014)。一般的なUSで施行できるColor Doppler signalの評価方法はいくつか報告があるが、一律ではない(Neye et al., 2004) (Sasaki et al., 2014) (Nishida et al., 2017) (Moreno et al., 2014)。

この研究では、CDに対するUSを用いた病勢評価は、一般的なBモードとColor Doppler signalを用いて評価した。BWTとColor Doppler signalの亢進は、それぞれSES-CDと相関し、Bモードで壁肥厚や周囲の脂肪組織への炎症波及を評価することができた。CDの病変を把握する場合、活動性の評価が重要であり、USを用いた腸管評価はBモードとColor Doppler signalを組み合わせて評価をすることが、より詳細に病態を把握できると考えられた。

小腸病変が多いとされるCDは、現時点においては粘膜の状態を評価するには内視鏡検査は不可欠である。DBEは小腸粘膜を直接評価することができる利点はあるが、侵襲が強く、技術的な難しさから日常的な検査方法とはいえない(Kamal, 2008)。そのため、CD患者の評価方法として、CT、MRI、USなどの複数の画像検査を用いた横断的画像診断法 (Cross-sectional imaging)が重要とされている(Moreno et al., 2014)。この方法は、CD患者は全消化管にわたり病変をきたす

め、内視鏡検査ではわからないような深部小腸や腸管外の病変を評価することが目的となる。

US は腸管粘膜の炎症病変だけでなく、深部小腸や腸管外の病変も評価できる。加えて、CD 患者は比較的若い年齢が多く、長い臨床経過を通して頻回の検査を必要とするため、リスクも少なく繰り返し評価できる利点がある。ただし、今回評価範囲外とした直腸については、深部にあり、エコーの減衰が強く正しく評価はできないと考えられている。同様に、肥満の患者ではエコーの減衰のため十分評価できない可能性が報告されている(Kinoshita et al., 2019)。US 評価をする際に念頭に置く必要がある。

今回 DBE と比較検討し、US は小腸病変を有することの多い CD 患者においても内視鏡的評価と相関し、有用であることが確認できた。

CD を US で評価した報告は散見されるが、いずれも回腸末端までの内視鏡評価であり、DBE と US 評価を比較した報告は無く、本研究が DBE と US の相関を示した初めての報告である。

本研究には限界と課題がいくつか存在する。1) 単一施設での研究であること、2) 後方視的に検討した症例も含むこと、3) US の検査施行者が少ないことである。

検査施行者を増やし、検者間の一致率においても検討が必要である。さらに症例数を増やして再検討し、CD に対する US のスコアリングシステムを確立していく必要がある。また、US-CD が治療効果判定の予測に有用である可能性があることから、US-CD のカットオフ値を設定するため、大規模な検証試験が必要であると考えられる。

結 論

本研究で得られた新たな知見は以下の通りである。

- ・ CD 患者において、US-CD スコアと SES-CD は有意な相関があり、US は内視鏡的活動性病変を反映しうる。
- ・ US-CD は評価範囲全体のみならず、小腸領域においても、SES-CD と有意な相関がある。
- ・ CDAI は SES-CD よりも、US-CD とより強い相関があり、臨床症状を反映した活動性病変の描出に有用である。
- ・ US-CD スコア ≥ 11 の場合、有意に治療強化が必要となった。

本研究は、CD 患者に対する単施設の観察研究によって、US によって測定・評価されたスコアリングシステムである US-CD と、DBE による SES-CD が相関することを示した初めての報告である。

上記の新たな知見により、小腸領域に病変を持つ CD 患者においても、US は内視鏡的活動性病変を反映し、非侵襲的な検査として日常診療に有用である可能性が示唆された。

今後の課題として、US 評価項目の検討と具体的な治療効果予測因子としてのカットオフ値が示されておらず、大規模な検証試験が必要と考える。

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。研究を続けやすい環境を常に考えてくださり、遂行することができました。学術的なこと全てにおいて素人であった私に、その心構え、解析や考察の仕方、論文作成そして発表方法など、あらゆる面において御指導・御支援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 大西礼造先生にはご多忙の中、何度もご指導賜りました。感謝の念に堪えません。

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、研究の立案や研究として重要な目合わせ等を行っていただき、さらには学術的な指導や発表の機会をいただきました。西田睦先生には、超音波検査に関する深い知識と技術面の指導をいただき、今後の日常診療に大きな影響を与えてくださいました。

皆様には厚く御礼申し上げます。

最後に、本研究にご協力いただいた患者様、下記の消化器内科の先生方、エコー技師の方々に心より感謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究科 内科学講座 消化器内科学分野

坂本 直哉 先生、大西 礼造 先生

北海道大学病院 光学医療診療部

桂田 武彦 先生

北海道大学病院 消化器内科

小田切 信介 先生、桜井 健介 先生

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

北海道医療センター 消化器内科

長島 一哲 先生

市立函館病院 消化器内科

木下 賢治 先生

北海道大学生物統計学教室/臨床研修センター

高木 諒 先生

2020 年 3 月 山梨 香菜

利 益 相 反

開示すべき利益相反状態はない。

引 用 文 献

- Baert, F., Moortgat, L., Van Assche, G., Caenepeel, P., Vergauwe, P., De Vos, M., Stokkers, P., Hommes, D., Rutgeerts, P., Vermeire, S., *et al.* (2010). Mucosal healing predicts sustained clinical remission in patients with early-stage Crohn's disease. *Gastroenterology* 138, 463-468; quiz e410-461.
- Baumgart, D.C., and Sandborn, W.J. (2012). Crohn's disease. *Lancet* (London, England) 380, 1590-1605.
- Best, W.R., Beckett, J.M., Singleton, J.W., and Kern, F., Jr. (1976). Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 70, 439-444.
- Booya, F., Fletcher, J.G., Huprich, J.E., Barlow, J.M., Johnson, C.D., Fidler, J.L., Solem, C.A., Sandborn, W.J., Loftus, E.V., Jr., and Harmsen, W.S. (2006). Active Crohn disease: CT findings and interobserver agreement for enteric phase CT enterography. *Radiology* 241, 787-795.
- Calabrese, E., Zorzi, F., Zuzzi, S., Ooka, S., Onali, S., Petruzzello, C., Lasinio, G.J., Biancone, L., Rossi, C., and Pallone, F. (2012). Development of a numerical index quantitating small bowel damage as detected by ultrasonography in Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis* 6, 852-860.
- Civitelli, F., Di Nardo, G., Oliva, S., Nuti, F., Ferrari, F., Dillillo, A., Viola, F., Pallotta, N., Cucchiara, S., and Aloï, M. (2014). Ultrasonography of the colon in pediatric ulcerative colitis: a prospective, blind, comparative study with colonoscopy. *The Journal of pediatrics* 165, 78-84.e72.
- Coelho, R., Ribeiro, H., and Maconi, G. (2017). Bowel Thickening in Crohn's Disease: Fibrosis or Inflammation? Diagnostic Ultrasound Imaging Tools. *Inflammatory bowel diseases* 23, 23-34.
- Daperno, M., D'Haens, G., Van Assche, G., 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. *Gastrointestinal endoscopy* 60, 505-512.

- Fraquelli, M., Colli, A., Casazza, G., Paggi, S., Colucci, A., Massironi, S., Duca, P., and Conte, D. (2005). Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology* *236*, 95-101.
- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A.P., and Hashash, J.G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month : DM* *64*, 20-57.
- Gionchetti, P., Dignass, A., Danese, S., Magro Dias, F.J., Rogler, G., Lakatos, P.L., Adamina, M., Ardizzone, S., Buskens, C.J., Sebastian, S., *et al.* (2017). 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *Journal of Crohn's & colitis* *11*, 135-149.
- Hata, J., Haruma, K., Suenaga, K., Yoshihara, M., Yamamoto, G., Tanaka, S., Shimamoto, T., Sumii, K., and Kajiyama, G. (1992). Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* *87*, 443-447.
- Horsthuis, K., Bipat, S., Bennink, R.J., and Stoker, J. (2008). Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies. *Radiology* *247*, 64-79.
- Kamal, A. (2008). Double-balloon enteroscopy: ready for prime time? *Gastrointestinal endoscopy* *67*, 898-901.
- Kinoshita, K., Katsurada, T., Nishida, M., Omotehara, S., Onishi, R., Mabe, K., Onodera, A., Sato, M., Eto, K., Suya, M., *et al.* (2019). Usefulness of transabdominal ultrasonography for assessing ulcerative colitis: a prospective, multicenter study. *Journal of gastroenterology* *54*, 521-529.
- Maconi, G., Parente, F., Bollani, S., Cesana, B., and Bianchi Porro, G. (1996). Abdominal ultrasound in the assessment of extent and activity of Crohn's disease: clinical significance and implication of bowel wall thickening. *The American journal of gastroenterology* *91*, 1604-1609.
- Maconi, G., Parente, F., Bollani, S., Imbesi, V., Ardizzone, S., Russo, A., and Bianchi Porro, G. (1998). Factors affecting splanchnic haemodynamics in Crohn's disease: a prospective controlled study using Doppler ultrasound. *Gut* *43*, 645-650.
- Maconi, G., Radice, E., Greco, S., and Bianchi Porro, G. (2006). Bowel ultrasound in Crohn's disease. *Best practice & research Clinical gastroenterology* *20*, 93-112.
- Martinez, M.J., Ripolles, T., Paredes, J.M., Blanc, E., and Marti-Bonmati, L. (2009).

Assessment of the extension and the inflammatory activity in Crohn's disease: comparison of ultrasound and MRI. *Abdominal imaging* 34, 141-148.

Mathews, J.D., Forsythe, A.V., Brady, Z., Butler, M.W., Goergen, S.K., Byrnes, G.B., Giles, G.G., Wallace, A.B., Anderson, P.R., Guiver, T.A., *et al.* (2013). Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ (Clinical research ed)* 346, f2360.

Migaleddu, V., Scanu, A.M., Quaia, E., Rocca, P.C., Dore, M.P., Scanu, D., Azzali, L., and Virgilio, G. (2009). Contrast-enhanced ultrasonographic evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease. *Gastroenterology* 137, 43-52.

Moreno, N., Ripolles, T., Paredes, J.M., Ortiz, I., Martinez, M.J., Lopez, A., Delgado, F., and Moreno-Osset, E. (2014). Usefulness of abdominal ultrasonography in the analysis of endoscopic activity in patients with Crohn's disease: changes following treatment with immunomodulators and/or anti-TNF antibodies. *Journal of Crohn's & colitis* 8, 1079-1087.

Neye, H., Voderholzer, W., Rickes, S., Weber, J., Wermke, W., and Lochs, H. (2004). Evaluation of criteria for the activity of Crohn's disease by power Doppler sonography. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 22, 67-72.

Nishida, Y., Hosomi, S., Yamagami, H., Yukawa, T., Nagami, Y., Tanaka, F., Kamata, N., Tanigawa, T., Shiba, M., Watanabe, T., *et al.* (2017). Analysis of the Risk Factors of Surgery after Endoscopic Balloon Dilation for Small Intestinal Strictures in Crohn's Disease Using Double-balloon Endoscopy. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 56, 2245-2252.

Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Anderloni, A., Maconi, G., and Bianchi Porro, G. (2004). Modern imaging of Crohn's disease using bowel ultrasound. *Inflammatory bowel diseases* 10, 452-461.

Parente, F., Greco, S., Molteni, M., Cucino, C., Maconi, G., Sampietro, G.M., Danelli, P.G., Cristaldi, M., Bianco, R., Gallus, S., *et al.* (2003). Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 18, 1009-1016.

Pascu, M., Roznowski, A.B., Muller, H.P., Adler, A., Wiedenmann, B., and Dignass, A.U. (2004). Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflammatory bowel diseases* 10, 373-382.

Peyrin-Biroulet, L., Loftus, E.V., Jr., Colombel, J.F., and Sandborn, W.J. (2010). The

natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *The American journal of gastroenterology* *105*, 289-297.

Raptopoulos, V., Schwartz, R.K., McNicholas, M.M., Movson, J., Pearlman, J., and Joffe, N. (1997). Multiplanar helical CT enterography in patients with Crohn's disease. *AJR American journal of roentgenology* *169*, 1545-1550.

Sasaki, T., Kunisaki, R., Kinoshita, H., Kimura, H., Kodera, T., Nozawa, A., Hanzawa, A., Shibata, N., Yonezawa, H., Miyajima, E., *et al.* (2014). Doppler ultrasound findings correlate with tissue vascularity and inflammation in surgical pathology specimens from patients with small intestinal Crohn's disease. *BMC research notes* *7*, 363.

Schoepfer, A.M., Beglinger, C., Straumann, A., Trummler, M., Vavricka, S.R., Bruegger, L.E., and Seibold, F. (2010). Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *The American journal of gastroenterology* *105*, 162-169.

Szkudlarek, M., Court-Payen, M., Jacobsen, S., Klarlund, M., Thomsen, H.S., and Ostergaard, M. (2003). Interobserver agreement in ultrasonography of the finger and toe joints in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* *48*, 955-962.

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