

カプセル内視鏡所見に基づいたクローン病診断基準の確立

研究分担者 松本 主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：クローン病と他の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見の抽出ならびに基準の確立を目指して多施設共同研究を実施中である。現在までに集積された 60 例のカプセル内視鏡所見の検討では、クローン病では主要所見である縦走潰瘍や敷石像に加えて不整形潰瘍を認めることが多く、これらの病変は下部小腸で出現頻度が高かった。また小腸病変は高率に縦走のみならず輪状配列を示すことが多かった。これらの所見に注目すればカプセル内視鏡所見のみからもクローン病の診断は可能と考えられた。

共同研究者

江崎幹宏（九州大学病院消化管内科）

の小腸炎症性疾患の鑑別に有用なカプセル内視鏡所見・基準を見出すことを目的とした。

A. 研究目的

2012年7月より消化管開通性を評価するパテンシーカプセルが本邦でも保険適応となり、クローン病（以下、CD）診療においてカプセル内視鏡を使用する機会も増加してきた。CD診療におけるカプセル内視鏡の有用性はこれまでに欧米を中心に報告されてきた。しかし、有用性を評価する上で重要となる診断基準¹⁾⁻³⁾は甚だ曖昧なものであり、妥当性の評価も行われていないのが現状である。実際、OMED-ECCO コンセンサス⁴⁾においても現時点ではカプセル内視鏡所見に基づいた妥当なCD診断基準はないと記載されている。しかし、画像所見を中心に構成されるCD診断基準を有する本邦では、CDに特徴的なカプセル内視鏡所見を抽出し、それらの所見に基づいた診断基準を作成することも可能と考えられる。さらに、カプセル内視鏡は従来の内視鏡と異なる画像特性を有することから、CD発症早期例に繋がる新たな内視鏡的特徴を見出すことも可能と思われる。このことは、革新的診断技術を用いた早期診断法の確立といった厚生労働行政の課題とも合致する。

そこで、本分担研究ではカプセル内視鏡所見に基づいたCD診断基準の確立をめざして、本症と他

B. 研究方法

研究対象ならびに概要

前回の実態調査では、CD確診例と疑診例を以下のように定義した。

確診例：従来の消化管X線・内視鏡検査でCDの主要所見である敷石像ないし縦走潰瘍が既に認められた症例、あるいは既にCDと臨床診断し治療が開始された症例。

疑診例：臨床症状、血液検査所見、副病変（肛門部病変、消化管の広範囲の不整形潰瘍またはアフタ、特徴的な胃・十二指腸病変）、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫のいずれかからCDが疑われ、従来の小腸X線・内視鏡検査に先行してカプセル内視鏡が施行された症例、あるいは従来の消化管X線・内視鏡検査で敷石像ないし縦走潰瘍が認められなかった症例。

このうち、本分担研究では疑診例のうち、a)CD確診に至った症例、b)炎症性病変を有するもCDが否定された症例を検討対象とし以下の概要で研究を行うこととした。

研究デザイン

後ろ向き研究

目標症例数

100例 (CD群 50例、非CD群 50例)

評価項目

主要評価項目: CD診断に結びつくカプセル内視鏡所見の抽出

副次評価項目: 小腸型CDにおけるカプセル内視鏡所見の特徴

検討項目

臨床情報として、年齢、性別、臨床症状(腹痛、下痢、発熱、体重減少、関節症状、肛門病変) 血液データ(CBC、CRP、ESR、TP、A1b) カプセル内視鏡に先行実施された消化管検査ならびにその所見、最終臨床診断を、また、内視鏡画像としてカプセル内視鏡全画像を検討する。

(倫理面への配慮)

臨床情報ならびに内視鏡画像については各研究分担施設において連結可能匿名化を行い、研究代表施設では研究対象者を特定できない状況で研究を実施する。

評価方法

a)臨床情報を知らされていない内視鏡医2名によりカプセル内視鏡画像を再評価する。内視鏡所見については、病変分布・病変数、病変配列の有無、病変種類に着目する。また、各症例においてLewisスコア⁵⁾を算出する。以上の粘膜病変の特徴とLewisスコアについて、CD群と非CD群の2群で比較する。

b)再評価した内視鏡所見における interobserver agreement を評価する。また、カプセル内視鏡所見に基づくCD診断基準としてのMowらの基準¹⁾の妥当性を評価する。

C. 研究結果

これまでにCD44例、非CD20例の計64例のカプセル内視鏡画像と臨床データが集積された。平均年齢はCD患者で28.1歳、非CD患者で43.7歳とCD患者が有意に若年であった。また、CD患者で肛門病変合併例が有意に多かったが、その他の臨床所見は2群間で差を認めなかった。血液データではTP値のみが非CD患者で低値であったが、CBC、CRP値は2群間で差を認めなかった。

カプセル内視鏡画像は連結可能匿名化された状態で保存され、臨床情報を知らされていない内視鏡医が読影を行った。以下に、CD群と非CD群におけるカプセル内視鏡所見の比較を示す。

カプセル内視鏡所見の比較①

	CD例 (n=41)	非CD例 (n=19)	P値
絨毛欠損*			
線状	5 (12%)	2 (11%)	NS
面状	4 (10%)	3 (16%)	NS
アフタ・びらん			
病変数	29 [15.5-67]	8 [5-20]	0.0002
びらん形態別*			
類円形	25 (61%)	10 (53%)	NS
不整形	34 (83%)	12 (63%)	NS
線状	35 (85%)	6 (32%)	<0.0001
輪状・斜走	9 (22%)	4 (21%)	NS

*所見陽性例 (陽性率) を示す。

カプセル内視鏡所見の比較②

	CD例 (n=41)	非CD例 (n=19)	P値
潰瘍数	6 [1-19]	1 [0-3]	0.017
潰瘍形態別			
類円形	8 (20%)	6 (32%)	NS
不整形	33 (80%)	10 (53%)	0.035
縦走	29 (71%)	3 (16%)	<0.0001
輪状	6 (15%)	3 (16%)	NS
病変配列			
縦走	22 (54%)	1 (5%)	0.0004
輪状	29 (71%)	2 (11%)	<0.0001
敷石像	13 (32%)	0 (0%)	0.0054
ルイススコア	339 [143-858]	225 [0-337]	0.033

*所見陽性例 (陽性率) を示す。

2群におけるカプセル内視鏡所見を比較すると、CD群では主要所見である縦走潰瘍と敷石像に加えて、線状びらん・不整形潰瘍の出現頻度が非CD群に比べて有意に高かった。さらに、CD群では病変の縦走配列のみならず、輪状配列を高率に認められた。

次に、CD群において、小腸分位別にカプセル内視鏡所見を比較した結果を示す。

CD例におけるカプセル内視鏡所見②

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
潰瘍			
陽性例(率)	16 (41%)	20 (49%)	31 (73%)
病変数*	0[0-4.5]	0[0-4]	3[0.5-6.5]
潰瘍形態別			
類円形	1 (2%)	4 (10%)	7 (17%)
不整形	15 (37%)	18 (44%)	27 (66%)
輪状	1 (2%)	2 (5%)	5 (12%)
縦走	11 (27%)	15 (37%)	26 (63%)

*中央値 [4分位範囲]を示す。

下部小腸における不整形潰瘍および縦走潰瘍の出現率は上部小腸に比べて有意に高かった。

(Wilcoxonの符号付順位検定およびMcNemar検定による)

CD例におけるカプセル内視鏡所見③

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
敷石像	4 (10%)	8 (20%)	7 (17%)
病変配列			
縦走	13 (42%)	11 (27%)	6 (15%)
輪状	22 (54%)	14 (34%)	4 (10%)
ルイススコア*	0[0-366]	0[0-253]	225[101-416]

*中央値 [4分位範囲]を示す。

上・中部小腸では、病変の輪状配列を高率に認めた。一方、下部小腸では他部位に比べて病変活動度が高かった。

(McNemar検定およびWilcoxonの符号付順位検定による)

小腸分位別の粘膜傷害を比較すると、アフタやびらんといった軽度の粘膜病変は上部・中部・下部小腸で出現頻度に差を認めなかったが、潰瘍性病変では不整形潰瘍・縦走潰瘍の出現頻度が上部・中部小腸に比べて下部小腸で有意に高かった。さらに、病変配列では縦走配列に関しては区域間で統計学的有意差は認めなかったが、輪状配列は上部小腸で有意に高率に出現していた。また、下部小腸におけるLewisスコアは上部小腸に比べて有意に高値であった。

D. 考察

CD診断におけるカプセル内視鏡の有用性を検討する目的で、臨床症状・血液データあるいは他画像検査からCD疑診とされカプセル内視鏡検査を実施した症例を集積中である。現在までに集積された64例に基づく解析結果ではあるが、CD群と非CD群でカプセル内視鏡所見において明確な差を認めている。すなわち、カプセル内視鏡においても、CD群では主要所見である縦走潰瘍、敷石

像が高率に検出されていた。加えて、びらんや潰瘍の形態にも2群間で差を認め、線状びらんや不整形潰瘍がCD群で高率であった。さらに、個々の病変の配列に注目すると、CD群では縦走配列のみならず輪状配列を認めることが多く、なかでも輪状配列の出現率は71%と高率であった。この点に関しては、生理的条件下に撮像を行うカプセル内視鏡では腸管長軸方向の所見を拾い上げにくい可能性が示唆される。また、この輪状配列は上部小腸で出現頻度が高かった。すなわち、カプセル内視鏡では個々の病変形態に加えて、病変配列にも着目することが有用で、とりわけ上部・中部小腸に粘膜病変の輪状配列を認めた場合、本症を念頭に置く必要があると考えられた。

更なる症例集積が不可欠であるが、CD群ではカプセル内視鏡で観察された粘膜病変を小腸3分位に分けて比較した。その結果、潰瘍性病変陽性率ならびに病変数は上部小腸に比べて下部小腸で有意に多く、縦走潰瘍や不整形潰瘍の出現頻度が下部小腸で高率であった。その結果、潰瘍性病変を中心にスコア化されるLewisスコアを各分位で比較すると、上部小腸に比べて下部小腸で有意に高かった。本結果から、カプセル内視鏡所見からもCDにおける小腸病変は下部小腸で高度となることが確認された。非CD群との小腸分位別の比較検討は行っていないが、小腸病変の分布や各分位における病変活動度の差異に着目することもカプセル内視鏡におけるCD拾い上げの一助となる可能性が示唆された。

E. 結論

カプセル内視鏡によるCD診断では、CD主要所見に加えてびらん形態や病変配列に着目することが有用と考えられた。今後さらに症例を集積し、カプセル内視鏡所見に基づいたCD診断基準の確率へ繋げたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・ Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, et al. Use of capsule endoscopy in patients with Crohn ' s disease in Japan: A multicenter survey. J Gastroenterol Hepatol 29(1);96-101, 2014
- ・ 江崎幹宏、松本主之. ここまで来た炎症性腸疾患の新展開-カプセル内視鏡. 成人病と生活習慣病 44;289-292, 2014
- ・ 江崎幹宏、森山智彦、松本主之. 小腸内視鏡検査-どこまでわかるのか? Medicina 51;1038-41, 2014

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし