

「新しい診断デバイス利用による診療の工夫」 クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法

研究分担者 松本 主之 岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 教授
共同研究者 平井 郁仁 福岡大学筑紫病院消化器内科 診療教授
松井 敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

研究要旨：本分担研究では、新しい診断デバイスとしてバルーンアシスト下小腸内視鏡を取り上げ、クローン病の小腸狭窄に対する内視鏡的拡張療法に関する検討を行っている。本治療の短期的および長期的な治療効果と安全性を明らかにする目的で班員施設を中心に多施設共同前向き試験を計画し、平成 23 年度第 1 回総会で試験方法その他の承認を得た。目標症例を 100 例とし、平成 23 年 8 月から平成 25 年 10 月の期間に登録し、計 112 例が試験に登録された。このうち組み入れ基準を満たし、データの集積が可能であった計 95 症例が解析対象となった。短期成績の解析は終了し、現在論文投稿の準備中である。長期成績に関する観察期間も終了しており、データを収集中である。

A. 研究目的

クローン病 (Crohn's disease, CD) は長期的にはほとんどの症例が外科的手術を要するが、腸管狭窄は手術の主要因の一つである。内視鏡的バルーン拡張術 (Endoscopic balloon dilation, EBD) は以前から腸管狭窄を有する CD 症例の手術回避目的で広く行われてきた。従来は上部および下部の内視鏡スコープが到達する範囲でのみ施行されてきたが、近年、バルーンアシスト下内視鏡 (Balloon assisted enteroscopy, BAE) の登場とともに小腸狭窄に対する EBD が本邦を中心に普及しつつある¹⁾⁻⁵⁾。しかし、適応や手技が確立しているとはいえず、前向き試験による有効性の評価はなされていない。本分担研究は、新しい診断デバイスを用いた診療の一つとして取り上げ、その確立を目的とした。

B. 研究方法

CD の小腸狭窄に対する EBD の有用性、安全性を多施設共同オープンラベル前向き観察試験にて明らかにする。平成 23 年第 2 回総会で以下に示すような試験概要、試験実施計画書が承認された。

了承が得られた。

前向き試験の概要

通常の治療範囲で CD の小腸狭窄に対する EBD を行い、その結果を評価する観察試験を医師主導型臨床試験として行った。適応基準 (表 1) を満たし、同意が得られた患者を登録センター (福岡大学筑紫病院消化器内科) に登録した。EBD 前後の狭窄症状を Visual analogue scale (VAS) で評価し、短期試験の primary endpoint とした。その後 2 年間の追跡調査を行い、長期的有用性を再 EBD 施行率および外科手術施行率にて評価した。副次的評価項目は有害事象の有無と内容とした。

表 1. 試験の適応

1. 小腸狭窄による症状を有する。
 2. 小腸の狭窄長が 5cm 以下。
 3. 狭窄部に以下の条件を伴わない*。
 -) 瘻孔もしくは膿瘍などの穿孔性合併症
 -) 深い潰瘍
 -) (病変もしくは癒着による) 高度の屈曲
- * 拡張術施行前に CT や小腸造影、内視鏡検査にて確認する。

C. 研究結果

平成 23 年 8 月から平成 25 年 10 月の間に 24 施設、計 112 例が試験登録された。目標症例に達したため平成 25 年 10 月 31 日をもって症例登録を終了とした。短期成績に関する中間解析の結果は、平成 25 年 (Asian Organization for Crohn's & Colitis, 2013) と平成 26 年 (United European Gastroenterology Week, 2014) に国際学会で報告した。また、平成 28 年度 第 1 回総会で最終の短期成績について以下のように報告した。解析対象は 95 症例で、男性 66 例、女性 29 例、EBD 施行時年齢: 38.5 ± 10.4 歳、罹病期間: 11.1 ± 8.8 年、既手術症例: 58 例 (61.1%) であった。Primary endpoint である短期的成功は 66 例に認められ、成功率は 69.5% であった。合併症は 5 例 (5.3%) で認められ、治療 (輸血、内視鏡的止血術) を要する出血例が 3 例、血腫形成と限局性腹膜炎がそれぞれ 12 例であった。以上の短期的治療成績や合併症発生率は、これまでの後ろ向き試験による報告とほぼ同等であった¹⁾⁻⁶⁾。この短期成績については現在、論文投稿準備中である。

長期成績については、2015 年 10 月に観察期間が終了し、EBD 施行 1 年後および 2 年後の症例シートを収集中である。本治療の長期成績に関する報告は極めて少なく、いずれも少数の後ろ向きコホート試験である^{7), 8)}。したがって多数例の多施設前向き試験である本研究の意義は高いと考える。データ収集と解析を進め、学会や論文で成果を発信したい。

D. 結論

CD の小腸狭窄に対する EBD については、BAE が普及している本邦におけるエビデンスが不可欠である。短期成績においては本治療の短期的な有用性と安全性がこれまでの後ろ向き試験とほぼ同等であることが証明された。この成績に関しては近日中に論文投稿予定である。長期成績に関しては症例シートの収集を徹底し、解析を行っていく予定としている。本前向き試験により CD 小腸狭窄 EBD の有用性や安全性を明らかにし、この治

療の確立に努めたい。

E. 参考文献

- 1) Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H, et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 66: S108-112, 2007.
- 2) Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc.* 69: 84-93, 2009.
- 3) Hirai F, Beppu T, Sou S, et al. Endoscopic balloon dilatation using double balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures of Crohn's disease. *Dig Endosc.* 22: 200-204, 2010.
- 4) Sunada K, Yamamoto H, Kita H, et al. Clinical outcomes of enteroscopy using the double-balloon method for strictures of the small intestine. *World J Gastroenterol* 11: 1087-1089, 2005.
- 5) Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc.* 70: 1030-1036, 2009.
- 6) Gill RS, Kaffes AJ. Small bowel stricture characterization and outcomes of dilatation by double-balloon enteroscopy: a single-centre experience. *Diagn Ther Endosc.* 7: 108-114, 2014.
- 7) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 26: 545-551, 2014.
- 8) Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M, et al. Long-term Outcomes in Patients with Small Intestinal Strictures Secondary to Crohn's

Disease After Double-balloon
Endoscopy-assisted Balloon Dilation. Inflamm
Bowel Dis. 22: 380-386,2016

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クロウン病
腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術. 日消誌 109:
386-392, 2012

2) Ono Y, Hirai F, Matsui T, et al. Value of
concomitant endoscopic balloon dilation for
intestinal stricture during long-term
infliximab therapy in patients with Crohn's
disease. Dig Endosc 24: 432-438, 2012.

3) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al. Long-term
outcome of endoscopic balloon dilation for
small bowel strictures in patients with
Crohn's disease. Dig Endosc. 26: 545-551,2014.

4) Hirai F. Current status of endoscopic
balloon dilation for Crohn ' s disease. Intest
Res.2017 in press.

2. 学会発表

1) Hirai F, Matsumoto T, Matsui T. Efficacy of
endoscopic balloon dilation for small bowel
strictures in patients with Crohn ' s disease:
A nationwide, multi-center, open-label,
prospective cohort study. The 1st Annual
Meeting of Asian Organization for Crohn ' s &
Colitis, 2013.

2) Hirai F, Matsumoto T, Matsui T. Efficacy of
endoscopic balloon dilation for small bowel
strictures in patients with Crohn ' s disease:
A nationwide, multi-center, open-label,

prospective cohort study. United European
Gastroenterology Week, 2014.

3) Hirai F. Endoscopic balloon dilation for CD
stricture. The 4th Annual Meeting of Asian
Organization for Crohn ' s & Colitis. 2016.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし