

「新たな診断基準案作成」

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
研究協力者 江崎幹宏 九州大学病態機能内科学 講師

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した。集積された 108 例のカプセル内視鏡所見を解析した結果、クローン病では主要所見である縦走潰瘍、敷石像に加えて、不整形潰瘍の出現頻度が有意に高かった。また、不整形ないし線状びらんの出現頻度がクローン病で有意に高く、これらの病変の縦走配列・輪状配列といった病変配列の規則性がクローン病で高率に確認された。以上から、カプセル内視鏡において小腸粘膜病変の配列の規則性に着目することがクローン病診断に有用である可能性が示唆された。ただし、カプセル内視鏡初心者との所見一致度は低く、所見の拾い上げに関する教育が必要と考えられた。

A. 研究目的

本邦クローン病（以下、CD）診療におけるカプセル内視鏡の位置づけを明らかにする目的で、本邦 CD におけるカプセル内視鏡の使用実態調査（以下、実態調査）を実施した。その結果、本検査法は微細な小腸粘膜病変の描出能に優れることから、とりわけ CD 疑診例において有用性が高い可能性が推測され、本症の拾い上げに有用なカプセル内視鏡所見に関する検討が必要と思われた。

カプセル内視鏡所見に基づいた本症の診断基準については、これまで欧米からいくつかの案^{1) - 3)}が報告されているが、いずれの基準も曖昧なもので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、前回の実態調査では、CD 疑診例のうち 73%でカプセル内視鏡下に何らかの粘膜傷害が確認され、そのうち 36%の症例が CD 確診に至っていることから、本症診断に有用なカプセル内視鏡所見の抽出はパテンシーカプセル導入により検査機会が増加する可能性の

高い本邦において喫緊の課題と言える。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。

B. 研究方法

研究対象ならびに概要

本研究では、以下の基準を満たす症例の臨床情報およびカプセル内視鏡画像を多施設から収集した。

（症例登録基準）

- a)アスピリンを含む NSAIDs の常用歴がない。
- b)炎症性腸疾患疑い、ないしは除外目的でカプセル内視鏡が実施された。
- c)カプセル内視鏡で何らかの小腸粘膜傷害が確認された。
- d)検査時間内にカプセルが盲腸に到達している。

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
- ・血液学的パラメーターとカプセル内視鏡重症度の相関

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）、血液学的パラメーター（CBC、CRP、ESR、TP、Alb）、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う。

評価方法

a) 臨床情報を知らされていない内視鏡医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) CD 群において、小腸通過時間をもとに上部・中部・下部の 3 区域に小腸を区分し、各区域における病変数、病変配列の有無、病変種類の出現頻度を比較する。

c) 血液学的パラメーターと Lewis スコアの相関の有無を評価し、カプセル内視鏡による小腸粘膜評価の臨床的意義を検討する。

d) CD 群と非 CD 群のカプセル内視鏡を複数の消化器内科医で読影し、所見の一致度を評価する。

C. 研究結果

CD 群と非 CD 群の臨床像、カプセル内視鏡所見の比較

22 施設から計 108 例（CD63 例、非 CD45 例）のカプセル内視鏡画像と臨床データが集積さ

れた。対象患者において、平均年齢は CD 患者が 25.8 歳、非 CD 患者が 43.4 歳であり、CD 患者が有意に若年であり、肛門病変併存頻度が CD 患者で有意に高かった。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。

CE所見の比較-major lesion-

	CD例 (n=63)	非CD例 (n=45)	P値
潰瘍数	9 [2-20]	2 [0-7]	0.0001
潰瘍形態別			
類円形	18 (29%)	14 (31%)	NS
不整形	53 (84%)	27 (60%)	0.0071
縦走	49 (78%)	9 (20%)	<0.0001
輪状	12 (19%)	8 (18%)	NS
敷石像	21 (33%)	1 (2%)	<0.0001
ルイススコア	450 [225-1012]	225 [68-525]	0.0055

*所見陽性例（陽性率）を示す。

CE所見の比較-minor lesion-

	CD例 (n=63)	非CD例 (n=45)	P値
アフタ・びらん			
病変数	42 [18-93]	8 [4 -24.5]	<0.0001
びらん形態別*			
類円形	47 (75%)	32 (71%)	NS
不整形	56 (89%)	29 (64%)	0.0037
線状	57 (90%)	17 (38%)	<0.0001
輪状・斜走	21 (33%)	9 (20%)	NS
病変配列			
縦走	35 (56%)	3 (7%)	<0.0001
輪状	47 (75%)	4 (9%)	<0.0001

*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、不整形潰瘍の出現頻度が高かった。さらに線状びらんの出現頻度が非 CD 群に比べて有意に高く、小病変の縦走のみならず輪状配列を認める症例が CD 群で有意に多かった。

CD 群の小腸区域別のカプセル内視鏡所見

CD 群において、小腸区域毎の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CE所見-major lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
潰瘍			
陽性例(率)	29 (46%)	32 (51%)	51 (81%)
病変数*	0[0-5]	1[0-5]	5[1-8]
潰瘍形態別			
類円形	6 (10%)	7 (11%)	15 (24%)
不整形	24 (38%)	30 (48%)	46 (73%)
輪状	3 (5%)	5 (8%)	7 (11%)
縦走	16 (25%)	25 (40%)	44 (70%)
敷石像	8 (13%)	12 (19%)	11 (17%)

*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・中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CE所見-minor lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
アフタ・びらん			
陽性例(率)	52 (83%)	58 (92%)	61 (97%)
病変数*	14[3-38]	11[4-29]	10[6-21]
びらん形態別			
類円形	29 (46%)	35 (56%)	32 (51%)
不整形	36 (57%)	38 (60%)	47 (75%)
線状	38 (60%)	39 (62%)	46 (73%)
輪状・斜走	7 (11%)	10 (16%)	10 (16%)

*中央値 [4分位範囲]を示す。

小腸区域間でアフタ・びらん数ならびに各びらん陽性率に差を認めなかった。
(Wilcoxonの符号付順位検定およびMcNemar検定による)

CD例におけるCE所見-minor lesion-

	上部小腸	中部小腸	下部小腸
病変配列			
縦走	25 (40%)	18 (29%)	9 (14%)
輪状	32 (51%)	24 (38%)	10 (16%)
ルイススコア*	0[0-300]	143[0-361]	337[143-768]
腸管洗浄度**	4[3-4]	3[3-4]	2[2-3]

*中央値 [4分位範囲]を示す。

**腸管洗浄度: 4; excellent, 3; good, 2; not good, 1; poor

上部小腸では、病変の輪状・縦走配列の出現率が高かった。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)

小腸区域別の粘膜傷害を比較すると、潰瘍性病変は下部小腸で高頻度に認められたが、上部小腸でも約半数の症例で潰瘍性病変が確認された。また、これらの潰瘍性病変は不整形潰瘍、縦走潰瘍が主体であった。一方、アフタ・びらんといった小病変はいずれの区域にも高頻度に出現し、区域間での病変頻度に差を認めなかった。ただし、上部小腸では病変の輪状・縦走配列の出現率が下部小腸に比べて高かった。

血液学的パラメーターとLewisスコアの相関

血液学的パラメーター (CBC、CRP、ESR、TP、Alb) と Lewis スコアの相関の有無について、CD 全例および小腸型 CD 例において検討した。その結果、血清 Alb 値のみが Lewis スコアと中程度の相関 (相関係数-0.4814) を認めたが、その他の血液学的パラメーターとは相関していなかった。

カプセル内視鏡所見に関する観察者間変動

対象 108 例から Lewis スコアにおける内視鏡的重症度がほぼ同等の CD25 例、非 CD25 例を抽出し、カプセル内視鏡読影初心者 2 名との観察者間変動を評価した。その結果、不整形潰瘍、敷石像の所見一致度は比較的良好であったが、その他の所見では一致度は低かった。

CE初級者2名との所見一致率とκ係数

カプセル所見	読影医1		読影医2	
	一致率	κ係数	一致率	κ係数
潰瘍性病変				
類円形潰瘍	62%	-0.004	77%	0.36
不整形潰瘍	78%	0.35	83%	0.66
縦走潰瘍	56%	0.05	73%	0.38
輪状潰瘍	80%	0.31	73%	0.22
敷石像	88%	0.50	87%	0.52
びらん・アフタ病変				
類円形びらん	50%	0.07	60%	0.12
不整形びらん	78%	0.30	73%	0.29
線状びらん	42%	0.07	50%	0.12
輪状びらん	74%	0.25	77%	0.26
病変配列				
縦走配列	68%	0.14	67%	0.22
輪状配列	68%	0.30	67%	0.34

読影医1:CE経験数10例弱, 消化器内科医2年目
読影医2:CE経験数30例弱, 消化器内科医7年目

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した。その結果、CD 群では非 CD 群に比較して CD 診断基準の主要所見である縦走潰瘍、敷石像に加えて不整形潰瘍の出現頻度が有意に高かった。本結果から、CD と粘膜傷害をきたす他疾患の鑑別では、カプセル内視鏡においても縦走潰瘍や敷石像といった主要所見に着目することが重要と考えられた。加えて、アフタやびらんといった小病変を 2 群間で比較すると、CD 群で不整形ないし線状びらんが有意に多く、これらの小病変の輪状ないし縦走配列を認めた症例が多かったことから、小病変配列の規則性の有無に着目するこ

とも CD と他疾患の鑑別に有用である可能性が示唆された。

CD におけるカプセル内視鏡を小腸区域毎に比較すると、不整形潰瘍、縦走潰瘍といった潰瘍性病変は下部小腸に高率に出現していた。従来より、CD の小腸病変は下部小腸で高度となることが報告されているが、カプセル内視鏡所見の検討結果からも同様の特徴が確認された。一方、CD では上部小腸病変は稀とされてきたが、今回の検討では上部・中部小腸においても約半数の症例で潰瘍性病変が確認された。さらに、アフタ・びらんといった小病変は、いずれの区域においてもきわめて高率に認められた。近年、カプセル内視鏡を用いた欧米からの報告においても、CD の約半数で粘膜傷害を認めたことが報告されている⁶⁾⁷⁾。したがって、CD の上部小腸病変は決して稀ではないことを認識する必要があると思われた。

カプセル内視鏡においても、縦走潰瘍や敷石像が確認されれば CD 診断は容易である。一方、腹部症状を伴わず他の臨床症状などから CD が疑われるような症例でカプセル内視鏡が実施される場合も存在する。このような症例では、縦走潰瘍や敷石像といった主要所見を形成する前段階にある場合もあると考えられ、初期段階の CD 拾い上げに有用な粘膜病変の特徴を見出すことは重要と考えられる。それら粘膜所見の候補として、線状びらんといった粘膜病変の形態や小病変の輪状配列や縦走配列といった病変配列の規則性が挙げられた。この点に関して、各所見の CD 診断に対する感度、特異度、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) について検討すると、線状びらんは感度、NPV は良好であるものの、特異度、PPV は低率であった。一方、縦走配列、輪状配列といった病変配列の規則性については、感度、NPV は線状びらんのそれよりやや低率であったが、良好な特異度、PPV が算出された。よって、初期 CD を的確に拾い上げるには、びらんの形態に加えて輪状配列を中心とした病変配列の規則性に着目するこ

とが重要と考えられた。本検討で CD の粘膜病変の特徴とされている縦走配列より輪状配列の有用性が高かった理由としては、カプセル内視鏡が生理的条件下に撮影されるため、管腔長軸方向の評価が困難な場合が少なくないことが挙げられる。

今回得られたカプセル内視鏡所見の再現性を検証するために読影医間変動を検討した。その結果、カプセル内視鏡初心者との所見一致度は、不整形潰瘍や敷石像については比較的良好であったが、小病変および病変配列の一致度は低かった。このような結果となった要因として、読影医に対するカプセル内視鏡所見の教育不足、読影医のカプセル内視鏡経験不足などが挙げられる。したがって、今後は綿密なカプセル内視鏡所見のすり合わせを行った上で十分なカプセル内視鏡読影経験を有する医師との読影者間変動を評価するとともに、読影者内変動の評価も行う必要があると思われた。

本検討では、カプセル内視鏡における重症度と血液学的パラメーターの関連についても検討した。その結果、血清アルブミン値と Lewis スコアは中程度の相関を認めたが、血清 CRP 値をはじめとする他の炎症パラメーターとは相関しなかった。実際、比較的高度の小腸粘膜病変を有していても、腹部症状や炎症反応上昇を認めない場合もあることから、CD 非狭窄例ではカプセル内視鏡による小腸病変評価を行うことは臨床的意義を有するものと考えられた。

E. 結論

カプセル内視鏡下に CD と他疾患を鑑別するには、CD 主要所見に加えてびらん形態や小病変の配列の規則性に着目することが重要と考えられた。なかでも、上部小腸を中心に見られる輪状配列、縦走配列といった規則的な粘膜病変配列は、初期 CD の拾い上げに有用な所見である可能性が示唆された。ただし、これらのカプセル内視鏡所見の有用性を明らかにするために更なる検証試験が必要と考えられた。

(参考文献)

1. Eliakim R, et al.: Eur J Gastroenterol Hepatol, 15:363-7, 2003
2. Mow WS, et al.: Clin Gastroenterol Hepatol, 2:31-40, 2004
3. Dubcenco E, et al.: Gastrointest Endosc, 62:538-44, 2005
4. Bourreille A, et al.: Endoscopy, 41:618-37, 2009
5. Gralnek IM, et al.: Aliment Pharmacol Ther, 27:146-54, 2007
6. PetruzzIELLO C, et al.: World J Gastroenterol 16:3299-3304, 2010
7. Flamant M, et al.: Inflamm Bowel Dis 19:1390-1396, 2013

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

・ 江崎幹宏、松本主之. カプセル内視鏡の実臨床への応用 最新医学 70(2):244-9, 2015

2. 学会発表

・ 江崎幹宏、松本主之、鈴木康夫. クロウン病におけるカプセル内視鏡所見の検討(コアシンポジウム) 第11回日本消化管学会総会学術集会 2015, 2月 東京

・ 江崎幹宏、松本主之、鈴木康夫. クロウン病におけるカプセル内視鏡所見の検討(ワークショップ) 第89回日本消化器内視鏡学会総会 2015年5月 名古屋

・ Esaki M, Matsumoto T, Yamamoto S, et al. Capsule endoscopic findings for the diagnosis of Crohn's disease: A case-control study. 11th Congress of ECCO, Mar 2016, Amsterdam, Netherland (Poster presentation)

・ Esaki M, Matsumoto T, Yamamoto S, et al. Capsule endoscopic findings for the diagnosis of Crohn's disease: A case-control study. DDW2016, May 2016, San Diego, USA (Oral presentation)

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