

「診断基準の改訂」

クローン病術後再発に関するカプセル内視鏡評価の意義に関する検討

研究協力者 江崎幹宏 九州大学病態機能内科学 講師
研究分担者 平井郁仁 福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター 診療教授

研究要旨：小腸大腸吻合を有する腸管切除後のクローン病では、吻合部近傍に高率に術後再発病変を形成する。そのため、欧米では大腸内視鏡による吻合部評価のみが推奨されているが、実臨床では吻合部近傍以外の腸管にも少なからず再発病変が出現することを我々は経験してきた。本分担研究では、クローン病術後再発評価におけるカプセル内視鏡の臨床的意義を検討する目的で前向き観察研究を提案した。今後、参加施設における倫理審査手続きを進め、症例登録を開始していく予定である。

共同研究者：松本主之（岩手医科大学内科学講座 消化器消化管分野）、二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）、中村志郎（兵庫医科大学内科炎症性腸疾患学講座内科部門）、池内浩基（兵庫医科大学炎症性腸疾患学講座外科部門）、渡辺憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）、大宮直木（藤田保健衛生大学消化管内科）、中村正直（名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学）、半田 修（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）、内藤裕二（京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学）、仲瀬裕志（札幌医科大学医学部消化器内科学）、松浦稔（京都大学医学部附属病院内視鏡部）、藤谷幹浩（旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学）、遠藤克哉（東北大学病院消化器内科）、大森鉄平（東京女子医科大学消化器病センター）、飯島英樹（大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学）、平岡佐規子（岡山大学病院消化器内科）、蔵原晃一（松山赤十字病院胃腸センター）、加藤 順（和歌山県立医科大学第二内科）、金城 徹（琉球大学医学部附属病院光学医療診療部）、金城福則（浦添総合病院）、芦塚伸也（宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御分野）、山本章二郎（宮崎大学医学部内科学講座消化器血液学分野）、竹島史直（長崎大学医学部消化器内科）、光山慶一（久留米

大学医学部内科学講座消化器内科部門）、猿田雅之（東京慈恵会医科大学消化器・肝臓内科）、石川大、澁谷智義（順天堂大学医学部消化器内科学講座）、澁谷智義²⁷、桜庭裕丈（弘前大学消化器血液内科学講座）、小山文一（奈良県立医科大学消化器・総合外科）、久松理一（杏林大学医学部第三内科学）、細江直樹、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、長沼 誠、金井隆典（慶應義塾大学医学部消化器内科）、小林 拓、日比紀文（北里大学研究所病院 IBD センター）、松岡克善、長堀正和、渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）、竹内 健、鈴木康夫（東邦大学医療センター佐倉病院）

A. 研究目的

クローン病（CD）では経過中に腸管切除術を余儀なくされる場合が少なくないが、高率に術後再発を来す。一方、抗 TNF 抗体製剤は良好な術後再発予防効果も発揮し得ることが示されているが、本薬剤による術後再発治療を必ずしも必要としない CD 患者も存在する。よって、欧米では CD 術後再発患者を喫煙歴、病型、手術歴などのリスク因子で層別化し、リスクに応じた術後治療選択を行うこと、術後早期ならびに定期的な画像評価

を行い術後再発の有無を適切に評価し、必要に応じて術後治療を強化すること、の必要性を提唱している。しかし、術後再発の評価方法に関しては大腸内視鏡検査のみが推奨されており、他検査法の必要性については殆ど触れられていないのが現状である。

CDの小腸病変は回盲部を中心として主病変を形成する 경우가多く、腸管切除術が必要となった場合には小腸大腸吻合術を要するケースが多い。そのような症例では、術後再発病変は主に吻合部ならびに吻合部口側小腸に認めることから、術後再発評価法として大腸内視鏡検査による吻合部観察が推奨されているものと推測される。一方、CDでは約7割の症例で小腸病変を形成するとされるため、吻合部よりさらに口側小腸の病変評価も軽んじるべきではないと考えられる。実際、自験データでは約3割の症例では吻合部以外の腸管のみに術後再発病変が確認されている。

小腸カプセル内視鏡(SBCE)は全小腸を高率に内視鏡下に観察可能な小腸内視鏡検査である。従来はCDをはじめとする消化管狭窄をきたし得る疾患は禁忌とされていたが、パテンシーカプセルによる消化管開通性の評価が可能となったからは、開通性が確認された場合にはCDにおいても使用可能となった。そこで、CD術後例においてSBCEを用いて術後再発評価を行い、口側小腸病変評価の意義ならびにSBCEの有用性を評価することを目的として、前向き試験を実施することを提案した。

B. 研究方法

平成29年度第1回総会にて本研究課題を提案・発表した後、下記の先生方にプロジェクトメンバーとしての本研究参加を依頼し、承諾いただいた。次に、本研究課題に関する試験デザインを決定する目的で、JDDW2017会期中にプロジェクトミーティングを開催した。

<プロジェクトメンバー>(以下、敬称略)

・松本主之(岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野)

- ・仲瀬裕志(札幌医科大学医学部消化器内科学)
- ・久松理一(杏林大学医学部第三内科学)
- ・平井郁仁(福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター)
- ・渡辺憲治(兵庫医科大学腸管病態解析学)
- ・長堀正和(東京医科歯科大学消化器内科)
- ・松岡克善(東京医科歯科大学消化器内科)
- ・小林 拓(北里大学研究所病院 IBD センター)
- ・竹内 健(東邦大学医療センター佐倉病院)
- ・江崎幹宏(九州大学病態機能内科学)

C. 研究結果

以下に、最終決定した本研究課題の詳細を示す。

<目的>

大腸内視鏡検査による吻合部評価でCDの術後再発評価が十分か否かを検討する。

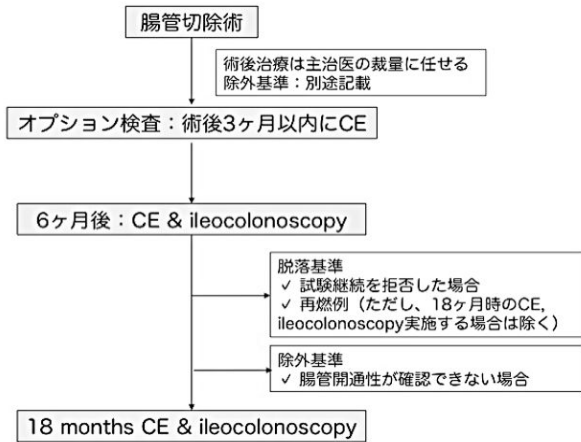
<エントリー基準>

腸管切除術(小腸大腸吻合ないし小腸小腸吻合術を伴う)を施行したCD患者

<除外基準>

- ・事前のpatencyカプセルで消化管開通性が確認できない患者
- ・小腸狭窄形成術を施行した患者
- ・18歳未満あるいは75歳以上の患者
- ・本試験参加に関する同意が得られない患者
- ・消化管瘻孔を有する患者
- ・消化管運動機能障害を有する患者
- ・ペースメーカー埋め込み患者
- ・NSAIDs(アスピリンを含む)を継続的に内服している患者
- ・悪性腫瘍、精神病、重篤な肝障害・腎障害・心疾患・血液疾患を有する者
- ・妊娠中もしくは授乳中の患者、妊娠している可能性のある者
- ・その他、重篤な合併症があるなど、本試験参加が不適当と判断される者

<スタディデザイン>



注意点

術後 6 ヶ月の評価時点で、採血データ・内視鏡検査のいずれかで明らかな増悪を認めない場合、治療ステップ・アップは行わない。

術後 18 ヶ月以前に再燃をきたし治療強化を行う場合には、原則的に吻合部を含めた小腸画像評価を行う。

<評価項目>

主要評価項目

・ 6 ヶ月、12 ヶ月後の吻合部口側小腸における粘膜病変（粗大病変）の陽性率

副次評価項目

- ・ SBCE と大腸内視鏡検査での吻合部所見の一致率
- ・ 6 ヶ月目の評価後、治療内容変更の有無での 18 ヶ月目の内視鏡所見の比較
- ・ 6 ヶ月目の内視鏡検査がその後の治療に与えた影響
- ・ 臨床的リスク因子と内視鏡所見の関連
- ・ SBCE 有害事象

<収集データ・管理法>

本観察研究に参加同意が得られた時点で症例登録用紙を九州大学病態機能内科学へ Fax する。

6 ヶ月および 18 ヶ月目に九州大学より検査時期であることの連絡を担当者にメールならびに臨床情報用紙・画像データ送付用 USB を郵送する。

画像データ（大腸内視鏡画像・SBCE 全画像）および臨床情報用紙を九州大学宛てに返送す

る。

6 ヶ月目、18 ヶ月目以外の時点で画像評価を行った場合も併せて送付する。

<SBCE 画像評価>

複数医師による中央判定を行う。

<目標症例数>

100 例

<登録期間>

倫理審査承認後～2021 年 3 月

<症例登録・管理施設>

九州大学病態機能内科学

担当医師：江崎幹宏、冬野雄太、平野敦士、梅野淳嗣、

事務担当：太田千尋、中村佳澄

D. 考察

少数例を対象とした術後 CD における SBCE 評価の有用性に関する既報告、ならびに自験例における後ろ向き検討の結果を考慮した場合、術後再発評価において吻合部外の消化管画像評価の臨床的有用性が示される可能性が高いと想定した。そのため、発案段階での試験デザイン作成においては研究結果が欧米にも受け入れ易くすることを狙い POCER study の試験デザインに近いもので考えた。すなわち、6 ヶ月後に SBCE を実施し、吻合部周囲の腸管病変再発の有無で治療強化をする群と、全消化管における腸管病変再発の有無で治療強化をする群の 2 群に群分けし、18 ヶ月後の内視鏡的再発率を比較する無作為群間比較試験を発案したが、再発率の根拠となるデータがなく、本試験に必要なサンプルサイズ推計が困難であった。そのため、プロジェクトミーティングで議論した結果、将来的な群間比較試験実施をにらみ、6 ヶ月ないし 18 ヶ月後に吻合部外にどの程度術後再発が確認されるか評価する前向き観察試験を実施することで最終決定した。

一方、本課題は術後再発を評価する課題であるが、外科施設を中心とした他課題「クローン病術後吻合部潰瘍に関する調査研究」が本研究班では進行している。今回の検討では SBCE の臨床的意義

を検討するために6ヶ月後、18ヶ月後に大腸内視鏡検査も実施する試験デザインとなっていることから、同課題の関連施設と協力しながら実施していくことで内諾が得られている。今後、CD術後再発評価方法に関する本邦からの新たな知見発信を目指して、研究協力施設をさらに募りながら症例集積を推し進めたい

E. 結論

CD術後再発評価に関するSBCEの臨床的意義に関する前向き観察研究を提案した。今後は早急に代表施設における倫理審査手続きを行い、速やかな研究開始を図る予定である。

(参考文献)

1. Reguiero M. Inflamm Bowel Dis 2009
2. De Cruz P, et al. Lancet 2015
3. Bourreille A, et al Gut 2006
4. Beltran VP, et al. Gastrointest Endosc 2007
4. Katz JA Gastrointest Endosc 2007

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

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)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし