

「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 佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部 部長
研究分担者 平井郁仁 福岡大学医学部消化器内科学講座 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開始し症例を集積中である。今後も引き続き、参加施設における倫理審査手続き、および症例登録を進めていく予定である。

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）、鳥巢剛弘（九州大学病態機能内科）二見喜太郎（福岡大学筑紫病院外科）、平井郁仁（福岡大学医学部消化器内科学講座）、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）、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）、山本修司（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）、志賀永嗣（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）、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）、加賀谷尚史（国立病院機構金沢医療センター）、北村和哉（金沢大学医学部消化器内科）、石川 大（順天堂大学医学部消化器内科学講座）、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）、杉田昭（横浜私立市民病院炎症性腸疾患科）、上村修司（鹿児島大学病院消化器内科）、小野洋平（いづろ今村病院消化器内科）、竹内健（辻中病院柏の葉 IBD センター）、小野洋平（いづろ今村病院消化器内科）、久松理一、松浦稔（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）、長堀正和、渡辺 守（東京医科歯科大学消化器内科）、松岡克善、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とした。また、SBCE による評価に加えて、大腸内視鏡検査を実施することにより、術後再発評価における全消化管検査の臨床的意義についても検討することとした。

B. 研究方法

< 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。

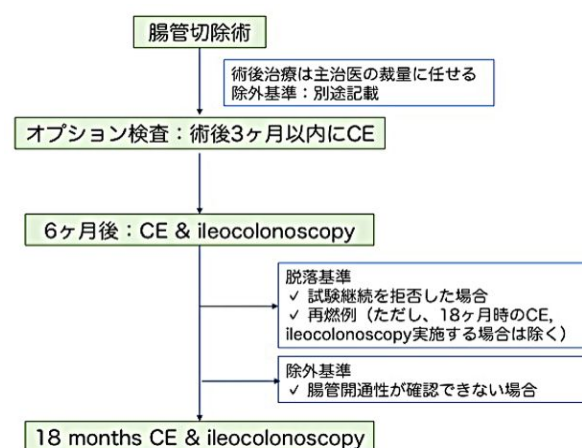
< エントリー基準 >

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。

術後3ヶ月

<評価項目>

主要評価項目

・口側小腸における術後6ヶ月、18ヶ月目の粘膜病変の陽性率と両検査法での吻合部所見の一致率

副次評価項目

- ・術後6ヶ月内視鏡後の治療内容変更の有無での18ヶ月後の内視鏡所見の比較
- ・臨床的リスク因子別での各時点での病変陽性率
- ・内視鏡所見と血液学的炎症マーカーの関連
- ・内視鏡所見と便中カルプロテクチンの関連
- ・対象例における消化管開通性陽性率、有害事象の有無

<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佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部へFaxないしメールする。

研究事務局は被験者識別番号を付与した症例登録用紙を当該施設にメールする。また、臨床情報調査票、6ヶ月および18ヶ月目の画像データ送付用CD-R、便検体採取キットなどの検査一式を参加施設に送付する。

6ヶ月目、18ヶ月目の画像データ（大腸内視鏡画像・SBCE全画像）および臨床情報調査票（3、6、18ヶ月目）を佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部宛てに返送する。

採便した試料はクール宅急便で佐賀大学医学部附属病院へ回収・保存し、三洋化成株式会社へ便中カルプロテクチン測定を依頼する。

6ヶ月目、18ヶ月目以外の時点で画像評価あるいは便検体採取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～2022年3月31日

<症例登録・管理施設>

佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部

担当医師：江崎幹宏、下田良、坂田資尚、

鶴岡ななえ、芥川剛至、武富啓展

事務担当：山北さとみ

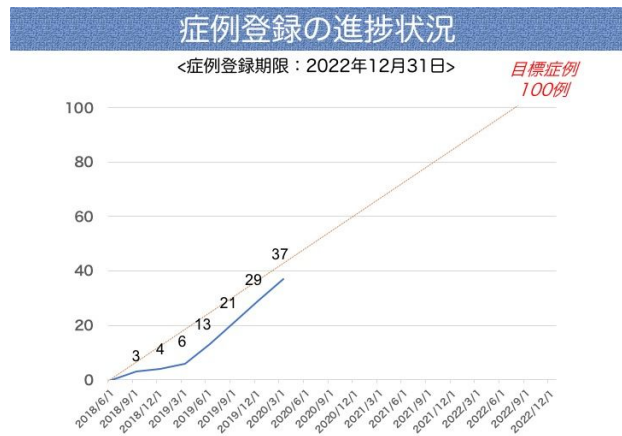
C. 研究結果

<倫理審査申請・承認状況>

2018年8月28日に代表施設である佐賀大学医学部附属病院の倫理審査承認が得られた。その後より、各参加施設に倫理審査申請用の書類を送付し、2020年3月現在、研究代表施設を含む計25施設で倫理審査承認が得られている。

<症例登録状況>

2020年3月現在、38例で試験参加に同意が得られ本試験に登録された。試験開始からこのうち1例は参加同意撤回により脱落し、37例が試験参加の状況にある。このうち、30例で術後6ヶ月までの評価が終了し、3例は術後18ヶ月目の評価が終了している。



D. 考察

欧米におけるCD術後再発の検討は回盲部切除術後の吻合部のみを対象としたものがほとんどである。そのため、吻合部以外の消化管では実際どの程度活動性病変が出現するのか、術後再発評価のために全消化管評価を行う臨床的意義はあるのかといったクリニカルクエスチョンに対する回答を得るために本試験を開始した。

試験開始当初は、研究代表施設での倫理審査承

認が遅れたこともあり、症例集積はかなり遅れていた。しかしながら、本年度に入ってから倫理審査承認が得られた施設も 25 施設まで増加し、症例集積は目標ペースに徐々に近づきつつある状況である。ただし、一部の施設で多数例の症例エントリーをしていただいていることが、症例集積ペースの回復に大きく寄与していること可能性は否めない。目標症例数が 100 例であることを考慮すると、倫理審査承認を得ていただいた施設から万遍なく症例登録していただく必要があると考える。そのためにも、研究事務局からの定期的な研究進捗状況に関する情報配信をさらに徹底する必要がある。

一方、本課題は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」との研究協力も予定している。CD における術後再発を評価する本研究課題の遂行には外科施設との協力は必須である。速やかな研究遂行のためにも、今後は多方面との連携を計りたい。

E. 結論

CD 術後再発評価に関する SBCE ならびに全消化管評価の臨床的意義に関する前向き観察研究を継続中である。今後はさらに多方面との連携を密に行い、速やかな研究遂行を目指したい。

(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

1. 論文発表
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