

新たな IBD 診断の開発

クローン病におけるカプセル内視鏡検査の有用性・安全性に関する多施設共同前向き研究

SPREAD-J study

研究分担者 猿田雅之 東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 主任教授

研究要旨：クローン病（CD）は、炎症の反復が腸管ダメージとして蓄積し狭窄・変形・瘻孔を認め、10年で約70%の患者が腸管切除を経験する。手術回避には「粘膜治癒」が必須だが、臨床的活動指標の CDAI や IOIBD による「臨床的寛解」は「粘膜治癒」とは必ずしも一致しない。小腸カプセル内視鏡（CE）は、海外では CD の診断や小腸病変評価に承認されているが、CE の有用性を示す報告は、いずれも小規模で大規模前向き研究は存在しない。さらに CE によるスコアリングとして CECDAI (Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index) も提案されたが、少数例（約 60 例）での validation のみで、わが国の「IBD の診療ガイドライン」でも、CD の内視鏡診断 CQ において推奨草案には挙げられていない。そこで、改良の余地も含め、CD 診断や病変評価、治療効果および粘膜治癒判定における CE 有用性について、わが国で大規模な症例蓄積検討で評価することを計画した。現在、多施設共同前向き観察研究が進行している。

共同研究者

猿田雅之 1、櫻井俊之 1、大森鉄平 2、安藤勝祥 3、上野伸展 3、藤谷幹浩 3、中村正直 4、藤城光弘 4、山本修司 5、小林拓 6、武田輝之 7、江崎幹宏 8、深田憲将 9、南條宗八 10、新崎信一郎 11、大澤 恵 12、杉本 健 12、三澤 昇 13、中島 淳 13、西山 竜 14、北村和哉 15、我妻康平 16、仲瀬裕志 16、平岡佐規子 17、福田勝之 18、藤井久男 19、櫻庭裕丈 20、遠藤克哉 21、大宮直木 22、横山 薫 23、安藤 朗 24、長堀正和 25、細江直樹 26、金井隆典 26、緒方晴彦 26、山下真幸 27、田中浩紀 28、本谷 聡 28、岡 志郎 29、田中信治 29、加藤真吾 30、吉田篤史 31、渡辺憲治 32、中村志郎 32、柿本一城 33、久松理一 34、三井啓吾 35、前本憲男 36、松岡克善 37、松本主之 38、山本博徳 39、志賀永嗣 40、鳥巢剛弘 41、長田太郎 42、尾関啓司 43、加賀谷尚史 44、高尾政輝 45、中路幸之助 46

(東京慈恵会医科大学 1、東京女子医科大学 2、旭川医科大学 3、名古屋大学 4、京都大学 5、北里大学北里大学研究所病院 6、福岡大学筑紫病院 7、佐賀大学 8、関西医科大学 9、富山大学 10、大阪大学 11、浜松医科大学 12、横浜市立大学 13、平塚共済病院 14、金沢大学 15、札幌医科大学 16、岡山大学 17、聖路加国際病院 18、平和会吉田病院 19、弘前医科大学 20、東北医科薬科大学 21、藤田保健衛生大学 22、北里大学 23、滋賀医科大学 24、東京医科歯科大学 25、慶應義塾大学 26、聖マリア

ンナ医科大学 27、札幌厚生病院 28、広島大学 29、埼玉医科大学 30、大船中央病院 31、兵庫医科大学 32、大阪医科大学 33、杏林大学 34、日本医科大学 35、札幌東徳洲会病院 36、東邦大学医療センター佐倉病院 37、岩手医科大学 38、自治医科大学 39、東北大学 40、九州大学 41、順天堂大学 42、名古屋市立大学 43、金沢医療センター 44、和歌山県立医科大学 45、中江病院 46)(順不同)

A. 研究目的

クローン病(CD)は、炎症の反復により腸管にダメージが蓄積し、狭窄・変形・瘻孔など不可逆的な変化となり、10年間で約70%の患者が腸管切除を経験することから生活の質を低下させる。各種新薬を含め積極的な治療介入により、手術を回避することが可能になりつつあるが、そのためには臨床的寛解だけではなく、粘膜の炎症が完全に沈静化した「粘膜治癒」が必須である。CDAI (Crohn's Disease Activity Index) や IOIBD (International Organization for the study of

Inflammatory Bowel Diseases) などの評価法を用いて病勢評価を行うが、「臨床的寛解」と「粘膜治癒」は必ずしも一致しないことも多い。しかし、粘膜の状態を評価する目的で、年1回ないし複数回の内視鏡検査や小腸造影検査を施行することは患者にとって侵襲的であり現実的ではない。

小腸カプセル内視鏡(CE)は非侵襲的な小腸検査ツールとして汎用され、2000年の発売以降(本邦での保険収載は2007年)全世界で100万人以上が受け、その有用性について確立している。CEの長所は、大量の前処置薬内服、スコープ挿入や送気と言った苦痛はなく、一度に全小腸が高感度に撮影が可能なことであり、海外では既にMedtronic社製PillCam®がCD小腸病変評価や診断に承認されている。本邦でも、消化管開通性確認用カプセル(以下パテンシーカプセル)を用いて消化管の開通性を確認すれば使用が認められている。しかし、その有用性に反してCDに関するCEの有用性を示す研究報告はいずれも小規模のもので、大規模前向き研究は存在しない。また、CDの活動度をCEでスコアリングするために、CECDAI(Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index)も提案されたが、少数例(約60例)でのvalidationのみである。さらなる改良の余地も含め、CDの診断や病変評価、治療効果および粘膜治癒の判定におけるCEの有用性について、わが国で初めての大規模な症例蓄積検討で評価することを目的に本研究を計画した。

B. 研究方法

多施設共同前向き観察研究

1. 対象

- ・選択基準：CDもしくはCD疑いで、小腸病変精査目的にCEを行う患者
- ・カプセル内視鏡は、Medtronic社製PillCam® SB2 plusまたはPillCam® SB3を使用する。

・登録方法：CE施行を予定する患者に研究内容を説明し同意を得た後、検査内容・臨床情報を浜松医科大学臨床研究管理センターから予め付与されたID/パスワードを介してWeb画面で入力し登録する。データは浜松医科大学臨床研究管理センターのサーバー内に保存する。

・データベースのサーバーへの登録内容は、以下の通りとする。

臨床情報：性別、年齢、身長、体重、精査理由、症状、併存疾患、常用薬、血液・生化学検査値、最終的な診断名

CEの検査情報：検査結果、偶発症の有無およびその内容、検査の有用性(担当医がCDの病勢を評価できたか)、パテンシーカプセルの使用有無および開通性判定方法・時間

患者アンケートによる受容性評価

2. 評価項目

1) 主要評価項目

CEによるCD病変の検出率・検出頻度

2) 副次評価項目

- ・既存のCD病変の活動性評価方法(CDAI、CECDAI、Lewis Score)相関性
- ・有害事象の発生頻度
- ・CEの受容性評価
- ・パテンシーカプセルの使用状況
- ・パテンシーカプセル関連の有害事象(CE滞留、Coating膜遺残、イレウス、腹痛、嘔気、誤嚥、33時間以内のパテンシー崩壊、パテンシー関連の外科手術)

3. 評価方法

小腸病変の種類(アフタ、びらん、縦走潰瘍、狭窄)と検出頻度・検出率を空腸・回腸それぞれで算出する。担当医が、CEによって病勢の把握が可能であったと判断した頻度を算出する。CECDAIと、臨床症状のスコアリングであるCDAIおよび既存のカプセル内視鏡用

の粘膜傷害評価スコアリングである Lewis score との相関や一致率を解析検討する。有害事象の頻度を算出する。また、CD に特徴的な画像など新たな知見が得られた場合には、それらを新規の活動性評価スコアリングとして作成し、validation を試みる。アンケートより他の検査と比較して患者が CE 検査をどのように感じているか算出する。

4. 選択基準

- 1) CD と診断されている、または疑われている患者で全小腸観察目的に CE を予定されており、かつ、必要時にはパテンシーカプセルを含むなんらかの方法により CE 施行前 2 週間以内に消化管開通性が判明している患者。
- 2) 文書による説明を受けた上で内容を理解し、自由意志により参加する同意を文書で得られた患者。未成年者の場合は、代諾者（保護者）の同意も得られている患者。
- 3) 登録時の年齢が 16 歳～80 歳

5. 除外基準

- 1) 消化管開通性が判明していない患者および消化管の閉塞・瘻孔を有する患者
 - 2) CE を施行できない患者（心臓ペースメーカー挿入後、その他何らかの電子医療機器を使用中の患者、嚥下困難または嚥下困難症状を有する患者）
 - 3) 妊娠中および妊娠している可能性がある患者
 - 4) その他、研究責任医師・分担医師が研究に参加できないと判断した患者
- * 各施設の倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認を得て本研究を行う。

C. 研究結果（進捗状況）

2019 年 1 月より研究を開始している。

（結果は未解析）

・進捗状況

現在 46 施設で倫理委員会の承認を得て、**143 症例**が登録されている（2020 年 3 月 7 日現在）。

目標症例数 500 例で、症例数の達成後に解析を開始する予定である。

D. 考察：現在進行中。

E. 結論：現在進行中。

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：該当なし

2. 実用新案登録：該当なし

3. その他：該当なし