

新たな IBD 診断の開発

研究分担者 緒方晴彦 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 教授

研究要旨：

- 1 潰瘍性大腸炎に対する大腸カプセル内視鏡アトラス作成および炎症判定スコアの作成
- 2 潰瘍性大腸炎の組織学的治癒予測のための内視鏡自動診断システムの開発（UC-CAD study）
- 3 炎症性腸疾患に対する通常内視鏡診断への AI 適応研究
- 4 クロウン病粘膜病変に対するバルーン小腸内視鏡と MRE の比較試験 Progress Study
- 5 クロウ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研究 SPREAD-J study

共同研究者

- 1 細江直樹、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）他
- 2 牟田口真、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）他
- 3 高林馨、緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）他
- 4 渡辺憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）他
- 5 猿田雅之（慈恵会医科大学内科学講座消化器・肝臓内科）他

し AI に学習させることにより CAD system を完成させ内視鏡検査中のリアルタイム診断を実現する。

4 「MRE + 回腸終末部まで観察する ileocolonoscopy (ICS)」群と「MRE + 経肛門的バルーン小腸内視鏡 (BAE)」群の多施設共同前向きランダム化比較試験（Progress Study 2）を行い、欧米の画像診断法の正当性と MRE の有用性を検証する。その study のなかで新内視鏡スコアの validation も行う。

5 診断や病変評価、治療効果 および粘膜治癒判定におけるカプセル内視鏡の有用性につき、わが国初の大規模な症例蓄積検討で評価する。

A. 研究目的

- 1 潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis, UC）の炎症粘膜病変に対する大腸内視鏡と大腸用カプセル内視鏡（colon capsule endoscopy; CCE）の画像比較による内視鏡アトラスと重症度評価スコアを作成し、その評価を行う。
- 2 超拡大内視鏡（Endocytoscope; EC）と AI 機能としてのコンピューター診断支援（CAD; computer-assisted diagnosis）システムを構築し疾患活動性をリアルタイムで生検組織を要さず自動診断し、医療従事者・患者双方の負担の低減と医療削減を目指す。
- 3 炎症性腸疾患患者の通常内視鏡画像を集積

B. 研究方法

1 UC 患者を対象に CCE-2 及び CS を実施し、画像を収集する。検査当日は CCE-2 を先行して実施し、同日に CS を実施するが、CS では可能な限り全大腸を観察する。40 例の CCE-2 画像および CS 画像からアトラス作成に必要な画像所見をピックアップし、アトラスを作成する。さらに CCE-2 による炎症度評価スコアを作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認の後に研究を行う。個人情報の保護にも十分に配慮し、各施設間のデータのやり取りには匿名化情報を用いる。

2 各施設に通院中の潰瘍性大腸炎患者が、臨床上の必要性から下部消化管内視鏡検査を施行する際に本研究の説明および同意取得を行う。

内視鏡施行時に取得した EC-NBI 画像と組織サンプルを用いる。なお、病理学的活動評価については各施設より同一の委託業者へ外注委託を行うことにより、施設間の組織学的評価の差をなくし一貫性を保持することとした。

基本情報および臨床情報を、匿名化したデータベースに入力し、必要なデータを取得する。

内視鏡画像の利用

内視鏡の静止画および動画をハードディスクに保存し個人情報を全て削除したうえで、名古屋大学に供与し、自動診断システム開発を行う。一定量の内視鏡画像による開発・学習がなされたのちに内視鏡画像を読影させて組織学的活動度との感度、特異度、正診率などを評価する。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認の後に研究を行う。個人情報の保護にも十分に配慮し、各施設間のデータのやり取りには匿名化情報を用いる

3 事前に各施設における倫理委員会の承認を得た後、各施設に対し、内視鏡画像を集積する。同時に、臨床データ(臨床経過・症状・治療内容・血液検査結果、病理結果など)を集積する。一定量の内視鏡画像を AI に学習させた上で、診断制度の上がる学習方法を検討し、これを繰り返すことで AI の診断能を向上させる。構築した AI による内視鏡検査画像診断システムに、新規の下部消化管内視鏡検査画像を読影さ

せて炎症性腸疾患の診断に関する感度、特異度、正診率などを評価する。炎症性腸疾患の消化管内視鏡検査画像のうち、ランダムにある一定量の症例を選び AI の学習セットとして、残りの症例を評価セットとして炎症性腸疾患診断の感度、特異度、正診率などを算出しリアルタイム内視鏡診断能の構築を行っていく。

(倫理面への配慮)

本研究は各施設の倫理委員会の承認の後に研究を行う。個人情報の保護にも十分に配慮し、各施設間のデータのやり取りには匿名化情報を用いる。

4 適格基準)小腸造影や内視鏡、CT、MRI、超音波検査などにより小腸病変を有すると診断されたクローン病患者

ランダム化割付因子)CRP

MRE プロトコール)3T 可

内視鏡検査)全例動画撮影

便カルプロテクチン測定

目標症例数)132 例(各群 66 例)

主要評価項目)MRE+ICS 群と MRE+BAE 群の回腸終末部を含む小腸活動性粘膜病変有所見率

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

5 CD もしくは CD 疑いで、小腸病変精査目的に CE を行う患者を対象とする。目標症例数は 500 例。

主要評価項目:CE による CD 病変評価の達成度

副次的評価項目:

既存の CD 病変の活動性評価方法(CDAI、CECDAI)の相関性

有害事象の発生頻度

他検査方法と比較した CE の受容性評価

パテンシー・カプセルの使用状況

(倫理面への配慮)

本研究は各研究参加施設の倫理委員会の承認を得て、参加者にインフォームド・コンセントを得て施行する。

C. 研究結果

1 平成 28 年度に、第一段階 40 例の画像収集が終了、CCE-2 ビデオから判定した重症度スコアの項目の重みづけ、採用項目の統計学的な解析が終了し、スコアが完成した。カプセル内視鏡アトラスについては、「大腸カプセル内視鏡を用いた潰瘍性大腸炎内視鏡画像アトラス」が完成し、平成 30 年 3 月に発刊した。平成 30 年度には、大腸カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎重症度評価スコアを論文化し公表した。

2 プロトコル構築を行い、各施設の倫理申請を行った。倫理承認後、11 月より患者リクルート、システム開発が開始された。2020 年度中には目標症例に到達する予定。

3 本研究計画の発案、研究体制の構築を行い、慶應義塾大学における倫理委員会申請が通過し現在は得られた画像からアノテーションを開始している。

4 上記 15 施設による多施設共同前向きランダム化比較試験のプロトコルを確定し、UMIN 登録 (UMIN000031261) の後、2018 年 8 月より症例登録を開始した。

2020 年 2 月末時点での症例登録状況は、62 例 (目標症例数 132 例 : 47.0%) である。

5 本研究計画の発案、研究体制の構築を行い、さらに慈恵会医科大学における倫理委員会申請を行い登録症例数が順調に増加している。

D. 考察

1 平成 30 年度は、大腸カプセル内視鏡スコアを英文誌に公表した。今後はこのスコアの再現性、病勢評価の正確性をみるための Validation study を検討する。

3 MRE 所見は、従来の MaRIA スコアに加え、東京医科歯科大 MREC スコア (AJR Am J Roentgenol 2019;212:67-76) もスコアリングするが、Simple MaRIA スコア (Gastroenterology 2019;157:432-

439) はスコアリングに含めない。

JDDW2019 で開催された project meeting で、中間解析は実施せず、新内視鏡スコアの validation を今後行う方向で協議する。

E. 結論

1 大腸カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎重症度評価スコアを論文化し公表した

3 平成 30 年度は、本研究計画の発案、研究体制の構築を行った。さらに慶應義塾大学における倫理委員会申請を行った。次年度は他施設の倫理委員会の承認、画像の収集、AI の学習法の検討、確立を行う。

4 本邦でしか実施できない Progress study 2 で、世界の CD 小腸モニタリング strategy を改革するとともに、臨床現場に有用な CD 新内視鏡スコアを開発して参りたい。

5 本研究によって欧米が主張するクローン病画像診断法の有用性と問題点を検証し、CD 画像診断モニタリング strategy の適正化に寄与して参りたい。また、本邦の CD 小腸病変の正確な location、多発性のデータも提供し、欧米との差異の有無も検証して参りたい。

F. 健康危険情報

1 なし。本研究に起因する有害事象を認めず。

2 個人への危険性として直接的なものは内視鏡を用いた腸管組織の生検による組織の提供が該当する。ただし、本研究は通常診療で必要とされる生検を行うため、通常診療における内視鏡検査に伴うリスクと同等である。現在、上記を含めた健康危険情報は発生していない。

3 MRE+BAE 群で遅発性穿孔例が発生し、本研究の監査委員、モニタリング委員、兵庫医科大学倫理委員会に報告された。審議にて、本研究の継続が承認された。

4 なし。本研究に起因する有害事象を認め

ず。
5なし。本研究に起因する有害事象を認めず。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosoe N, Nakano M, Takeuchi K, Endo Y, Matsuoka K, Abe T, Omori T, Hayashida M, Kobayashi T, Yoshida A, Mizuno S, Yoshihiro N, Naganuma M, Kanai T, Watanabe M, Ueno F, Suzuki Y, Hibi T, Ogata H. Establishment of a Novel Scoring System for Colon Capsule Endoscopy to Assess the Severity of Ulcerative Colitis-Capsule Scoring of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 24(12): 2641-2647, 2018

2. Hosoe N, Ohtsuka K, Endo Y, Naganuma M, Ogata N, Kuroki Y, Sasanuma S, Takabayashi K, Kudo SE, Takahashi H, Ogata H, Kanai T. Insertability comparison of passive bending single-balloon prototype versus standard single-balloon enteroscopy: a multicenter randomized non-blinded trial. *Endosc Int Open.* 6(10): E1184-E1189, 2018

3. Hosoe N, Takabayashi K, Ogata H, Kanai T. Capsule endoscopy for small-intestinal disorders: Current status. *Dig Endosc.* 2019 Jan 17. [Epub ahead of print] Review

4. Hosoe N, Hayashi Y, Ogata H. Colon Capsule Endoscopy for Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc.* 2020 Jan 9. [Epub ahead of print].

4. Limpas Kamiya KJ, Hosoe N, Takabayashi K, Hayashi Y, Sun X,

Miyanaga R, Fukuhara K, Fukuhara S, Naganuma M, Nakayama A, Kato M, Maehata T, Nakamura R, Ueno K, Sasaki J, Kitagawa Y, Yahagi N, Ogata H, Kanai T. Endoscopic removal of foreign bodies: A retrospective study in Japan. *World J Gastrointest Endosc.* 12(1): 33-41, 2020

2. 学会発表

1. 細江 直樹, 緒方 晴彦, 金井 隆典
潰瘍性大腸炎患者に対する大腸カプセル内視鏡検査 前処置、運用法を含めて(ワークショップ)
第95回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 2018年5月

2. 細江 直樹, 中野 雅, 緒方 晴彦
大腸カプセル内視鏡スコア (Capsule Scoring of Ulcerative Colitis: CSUC) による潰瘍性大腸炎の炎症評価 (開発から Validation まで) (シンポジウム)
JDDW 2018. 神戸, 2018年11月

3. 宮永 亮一, 細江 直樹, 緒方 晴彦
大腸カプセル内視鏡による同種造血幹細胞移植後の全消化管サーベイランス(パネルディスカッション)
第97回日本消化器内視鏡学会総会. 東京, 2019年6月

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

3. その他
特になし