

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

研究分担者 江崎幹宏 佐賀大学医学部内科学講座消化器内科 教授

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）、渡辺憲治（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）、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）、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）、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）、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）、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）、細江直樹、

緒方晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）、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）、久松理一、松浦稔（杏林大学医学部消化器内科学）

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 α 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①CD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、②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場合が多く、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つてからは、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

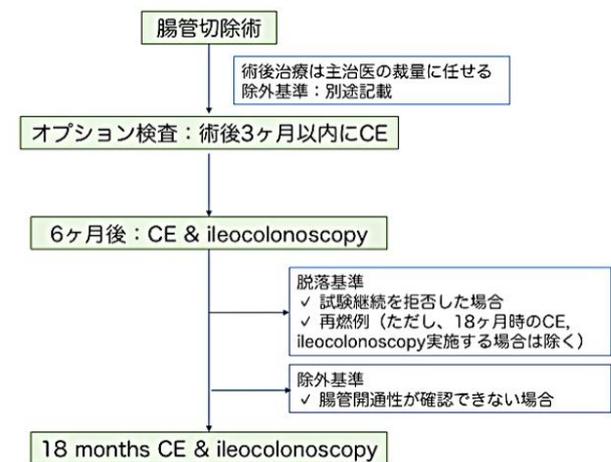
<除外基準>

- ・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、本試験参加が不相当と判断される者

<スタディデザイン>



注意点

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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>

- ① 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。
- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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>

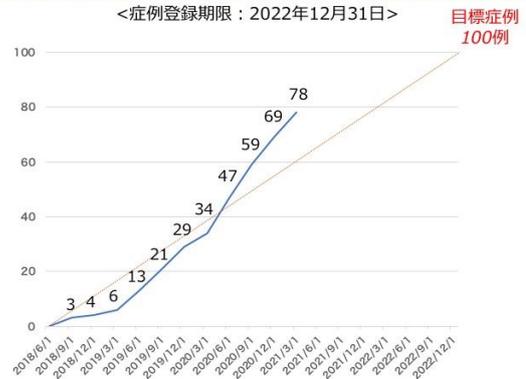
2018年8月28日に代表施設である佐賀大学医学部附属病院の倫理審査承認が得られた。その後より、各参加施設に倫理審査申請用の書類を送付し、2021年4月現在、研究代表施設を含む計27施設で倫理審査承認が得られている。

<症例登録状況>

2021年4月現在、80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、9例がプロトコール逸脱により脱落し、70例が試験参加の状況にある。このうち、60例で術後6ヶ月までの評価が終了し、27例は術後18ヶ月目の評価が終了している。

症例登録の進捗状況



<中間データ解析>

2021年1月の段階で術後6ヶ月までの臨床・画像データが集積可能であった52例の解析結果を以下に示す。

解析対象例の臨床像 (n=52)

性別 男：女	38：14	活動性肛門病変あり	6 (12%)
手術時年齢 (yr)*	34 [19-67]	腸管外合併症あり	2 (4%)
診断時年齢 (yr)*	24 [13-66]	既手術歴	
BMI*	19.2 [13.5-29.1]	0回	42 (81%)
罹患範囲		1回	8 (15%)
L1 (小腸)	26 (50%)	2回	2 (4%)
L2 (大腸)	2 (4%)	IBD家族歴あり	7 (13%)
L3 (小腸大腸)	24 (46%)		(CD 4, UC 3)
臨床病態		喫煙歴	
B1 (炎症型)	1 (2%)	現喫煙あり	6 (12%)
B2 (狭窄型)	31 (60%)	既喫煙あり	8 (15%)
B3 (穿通型)	20 (38%)	喫煙歴なし	38 (73%)

*median [range]で示した。

術後3ヶ月での臨床およびバイオマーカー再燃率

CDAI	87 [0-212]
WBC (/μl)	5125 [2800-8000]
Hb (g/dl)	13.4 [10.4-16.3]
Plt (x10 ⁹ /μl)	25.5 [15.4-41.8]
Alb (g/dl)	4.2 [3.5-5.1]
CRP (mg/dl)	0.07 [0-4.35]
便中calpro (μg/g)	96.5 [2.2-3055.8]

いずれもmedian [range]で示した。



臨床的再燃
再燃の定義：CDAI>150

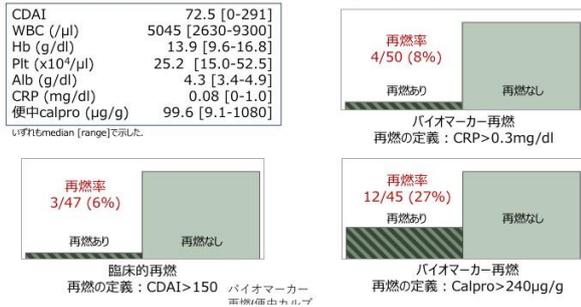


バイオマーカー再燃
再燃の定義：CRP>0.3mg/dl

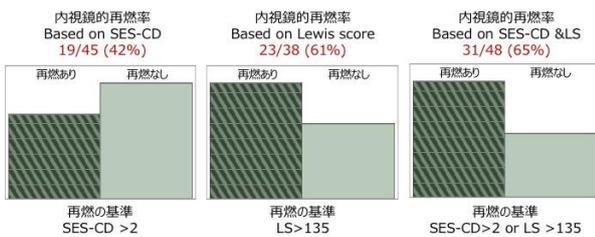


バイオマーカー再燃
再燃の定義：Calpro>240μg/g

術後6ヶ月での臨床およびバイオマーカー再燃率



術後6ヶ月での内視鏡的再燃率



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に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 27 施設まで増加し、目標ペースを上回るペースで症例集積が進んでいる。ただし、観察期間が 18 ヶ月と比較的長期間にわたることもあり、さらに COVID-19 の影響もあり患者が画像評価を希望しなかったなどの影響もあり、プロトコル逸脱例が目立つ傾向にある。目標症例数を 100 例として研究を開始したが、プロトコル逸脱症例数が想定以上に多い場合は、登録症例数を追加することも考慮する必要がある。

今回、2021 年 1 月までに術後 6 ヶ月までの臨床・画像データが集積可能であった 52 例を対象に中間解析を行った。その結果、術後 6 ヶ月時点

での臨床的再燃が 6%であったのに対し、血清 CRP 値、便中カルプロテクチン値を基準にしたバイオマーカー再燃はそれぞれ 8%、27%であった。さらに SES-CD>2 あるいは Lewis score>135 を内視鏡的再燃ありとした場合の内視鏡的再燃率は 65%と高率であった。バイオマーカーならびに内視鏡的再燃の定義の妥当性については今後の検討課題であるが、過去報告と同等の基準を用いた場合の再燃率の比較データを示すことも重要と考える。

また、昨年より炎症性腸疾患の病態把握目的に測定可能となった leucin-rich α2glycoprotein

(LRG) も本研究で検討することとした。CD 術後再発に対する LRG の有用性に関する過去報告はなく、加えて術後 CD における LRG と CRP、便中カルプロテクチン、内視鏡所見との相関に関する報告も皆無であることから、本研究の遂行により多くの有用なデータが発信できると考えられる。今後、多方面との連携を密に行いながら着実な研究遂行を目指したい。

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。COVID-19 感染拡大に伴う研究プロトコル逸脱例の増加などにも注意を払いながら、目標症例数を目指して研究の遂行を測りたい。

(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

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