

「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、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。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、目標症例数症例に到達した。今後は登録症例のデータ集積の継続ならびに解析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 $\alpha$ 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 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

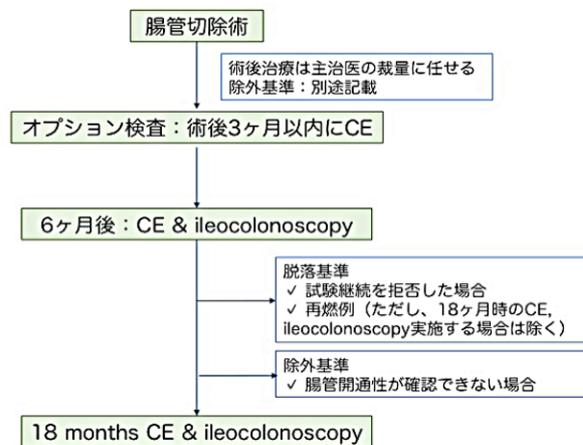
### <除外基準>

- ・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、本試験参加が不適当と判断される者

### <スタディデザイン>



### <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。

<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>

佐賀大学医学部内科学講座消化器内科

管理者：江崎幹宏

事務担当：山北さとみ、片渕亜紀

### C. 研究結果

<症例登録状況>

2022年3月末の時点で、計103例が本試験に登録されたため、本年度をもって新規症例登録を終了とした。試験開始からこのうち1例は参加同意撤回により、13例がプロトコル逸脱により脱落し、最終的に89例が試験参加の状況にある。このうち、86例で術後6ヶ月までの評価が終了し、57例は術後18ヶ月目の評価が終了している。

#### 症例登録目標100例に到達しました！



<中間データ解析>

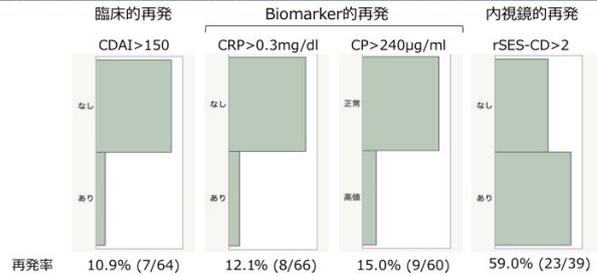
2022年2月の段階で臨床・画像データが集積可能であった81例の解析結果を以下に示す。

#### 解析対象例の臨床像 (n=81)

性別 男:女	59:22	活動性肛門病変あり	9 (11%)	
手術時年齢 (yr)*	34 [19-68]	腸管外合併症あり	5 (6%)	
診断時年齢 (yr)*	24 [11-66]	既手術歴	0回 61 (75%)	
BMI*	19.6 [13.5-29.1]	1回 16 (20%)		
罹患範囲		2回 3 (4%)		
L1 (小腸)	41 (51%)	3回 1 (1%)		
L2 (大腸)	2 (2%)	IBD家族歴あり	10 (13%)	
L3 (小腸大腸)	38 (47%)	(CD 5, UC 5)		
臨床病態		B1 (炎症型) 1 (1%)	喫煙歴	
B1 (炎症型)	1 (1%)	B2 (狭窄型) 45 (56%)	喫煙あり	10 (12%)
B2 (狭窄型)	45 (56%)	B3 (穿通型) 35 (43%)	既喫煙あり	18 (22%)
B3 (穿通型)	35 (43%)		喫煙歴なし	53 (66%)

\*median [range]で示した。

#### 各指標による術後6ヶ月時の術後再発率



#### 便中calprotectin (CP)と臨床的活動度、血中biomarkerとの相関 -術後6ヶ月時のデータ-

相関	6ヶ月CDAI	6ヶ月WBC	6ヶ月Hb	6ヶ月Pb	6ヶ月Ab	6ヶ月Cho	6ヶ月CRP	6ヶ月Calpro
6ヶ月CDAI	1.0000	0.0068	-0.2184	-0.0949	-0.4103	-0.1100	0.2088	0.2554
6ヶ月WBC	0.0068	1.0000	0.2197	-0.1551	-0.1316	-0.1814	0.2098	0.1442
6ヶ月Hb	-0.2184	0.2197	1.0000	-0.2850	0.4782	0.2069	-0.0405	-0.1280
6ヶ月Pb	-0.0949	-0.1551	-0.2850	1.0000	-0.0274	0.1038	-0.0004	-0.0268
6ヶ月Ab	-0.4103	-0.1316	0.4782	-0.0274	1.0000	0.2852	-0.0004	-0.2550
6ヶ月Cho	-0.1100	-0.1814	0.2069	0.1038	0.2852	1.0000	-0.0004	0.0618
6ヶ月CRP	0.2088	0.2098	-0.0405	-0.0004	-0.0004	-0.0004	1.0000	0.0138
6ヶ月Calpro	0.2554	0.1442	-0.1280	-0.0268	-0.2550	0.0618	0.0138	1.0000

18個の欠測値があります。相関はREML法によって推定されました。

相関のp値	6ヶ月CDAI	6ヶ月WBC	6ヶ月Hb	6ヶ月Pb	6ヶ月Ab	6ヶ月Cho	6ヶ月CRP	6ヶ月Calpro
6ヶ月CDAI	<.0001	0.9578	0.0164	0.0884	0.4097	0.1658	0.0001	0.0001
6ヶ月WBC	0.9578	<.0001	0.0763	0.2136	0.2820	0.1692	0.0912	0.3543
6ヶ月Hb	0.0164	0.0763	<.0001	0.0218	<.0001	0.1160	0.7020	0.4077
6ヶ月Pb	0.0884	0.2136	0.0218	<.0001	0.8269	0.4338	0.9278	0.7356
6ヶ月Ab	0.4097	0.2820	<.0001	0.8269	<.0001	0.0286	0.0006	0.0040
6ヶ月Cho	0.1658	0.1692	0.1160	0.4338	0.0286	<.0001	0.9606	0.8008
6ヶ月CRP	0.0001	0.0912	0.7020	0.6273	0.0006	0.9606	<.0001	<.0001
6ヶ月Calpro	0.0001	0.3543	0.4077	0.7356	0.0040	0.6938	<.0001	<.0001

- ・便中CPはCDAIと弱い正の相関、血中Ab値と中等度の負の相関を認めた。
- ・便中CPは血中CRPと強い正の相関を認めた。

#### 便中CPと内視鏡的指標との相関 -術後6ヶ月時のデータ-

多変量相関	6ヶ月SES-CD	6ヶ月rSES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月LS炎症なし	6ヶ月LS炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	1.0000	0.4123	0.3618	0.2959	0.1847	0.3354
6ヶ月rSES-CD	0.4123	1.0000	0.6840	0.8533	0.9035	0.6565
6ヶ月True Lewis	0.3618	0.6840	1.0000	0.6620	0.6906	0.5045
6ヶ月LS炎症なし	0.2959	0.8533	0.6620	1.0000	0.9268	0.5212
6ヶ月LS炎症合計	0.1847	0.9035	0.6906	0.9268	1.0000	0.6566
6ヶ月Calpro	0.3354	0.6565	0.5045	0.5212	0.6566	1.0000

26個の欠測値があります。相関はREML法によって推定されました。

相関のp値	6ヶ月SES-CD	6ヶ月rSES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月LS炎症なし	6ヶ月LS炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	<.0001	0.0091	0.0201	0.0604	0.2476	0.0279
6ヶ月rSES-CD	0.0091	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月True Lewis	0.0201	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月LS炎症なし	0.0604	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0005
6ヶ月LS炎症合計	0.2476	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月Calpro	0.0279	<.0001	<.0001	0.0005	<.0001	<.0001

便中CPはrSES-CD, Lewis score, 各小腸区域の炎症スコアの総和と強い正の相関を認め、相関係数はrSES-CDが最も高かった。

#### 便中CPと内視鏡的指標との相関 -術後6ヶ月時のデータ-

多変量相関	6ヶ月SES-CD	6ヶ月rSES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月LS炎症なし	6ヶ月LS炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	1.0000	0.4123	0.3618	0.2959	0.1847	0.3354
6ヶ月rSES-CD	0.4123	1.0000	0.6840	0.8533	0.9035	0.6565
6ヶ月True Lewis	0.3618	0.6840	1.0000	0.6620	0.6906	0.5045
6ヶ月LS炎症なし	0.2959	0.8533	0.6620	1.0000	0.9268	0.5212
6ヶ月LS炎症合計	0.1847	0.9035	0.6906	0.9268	1.0000	0.6566
6ヶ月Calpro	0.3354	0.6565	0.5045	0.5212	0.6566	1.0000

26個の欠測値があります。相関はREML法によって推定されました。

相関のp値	6ヶ月SES-CD	6ヶ月rSES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月LS炎症なし	6ヶ月LS炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	<.0001	0.0091	0.0201	0.0604	0.2476	0.0279
6ヶ月rSES-CD	0.0091	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月True Lewis	0.0201	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月LS炎症なし	0.0604	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0005
6ヶ月LS炎症合計	0.2476	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月Calpro	0.0279	<.0001	<.0001	0.0005	<.0001	<.0001

便中CPはrSES-CD, Lewis score, 各小腸区域の炎症スコアの総和と強い正の相関を認め、相関係数はrSES-CDが最も高かった。

便中CPと内視鏡的指標との相関  
術後6ヶ月時のデータ

多変量						
相関						
	6ヶ月SES-CD	6ヶ月SES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月Lewisなし	6ヶ月炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	1.0000	0.4123	0.3618	0.2959	0.1847	0.3354
6ヶ月SES-CD	0.4123	1.0000	0.6840	0.8533	0.9035	0.6655
6ヶ月True Lewis	0.3618	0.6840	1.0000	0.8520	0.8965	0.6045
6ヶ月Lewisなし	0.2959	0.8533	0.8520	1.0000	0.9268	0.5212
6ヶ月炎症合計	0.1847	0.9035	0.8965	0.9268	1.0000	0.6560
6ヶ月Calpro	0.3354	0.6655	0.6045	0.5212	0.6560	1.0000

26箇の欠測値があります。相関はPREML法によって推定されました。

相関のp値						
	6ヶ月SES-CD	6ヶ月SES-CD	6ヶ月True Lewis	6ヶ月Lewisなし	6ヶ月炎症合計	6ヶ月Calpro
6ヶ月SES-CD	<.0001	0.0091	0.0201	0.0004	0.2476	0.0279
6ヶ月SES-CD	0.0091	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月True Lewis	0.0201	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月Lewisなし	0.0004	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.0065
6ヶ月炎症合計	0.2476	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
6ヶ月Calpro	0.0279	<.0001	<.0001	0.0005	<.0001	<.0001

便中CPはrSES-CD, Lewis score, 各小腸区域の炎症スコアの総和と強い正の相関を認め、相関係数はrSES-CDが最も高かった。

#### 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シ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、その後は目標を上回るペースで症例集積が進み、2022年3月末で目標登録症例数に到達したため、新規症例集積は終了とした。ただし、観察期間が18ヶ月に及ぶこと、術後6ヶ月および18ヶ月時点で小腸・大腸内視鏡検査が必須であることもあり、現時点で14例の脱落症例が存在する。さらなる脱落例の増加を回避できるよう工夫が必要と思われる。

今回、2022年2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81例を対象に中間解析を行った。特に今回の中間解析では、臨床的活動度(CDAI)、血清CRP値、便中カルプロテクチン(CP)、内視鏡的活動度との相関関係に注目した。その結果、術後6ヶ月のデータでは便中CPはCDAIと弱い正の相関、血清CRP値と強い正の相関を示した。一方、便中CPは内視鏡的活動度のうちrevised SES-CD、Lewisスコア、小腸3区域の炎症スコア(Lewisスコア)の総和と強い正の相関を認め、相関係数はrevised SES-CDがr=0.6655と最も高かった。ただし、これらの相関係数は術後6ヶ月と18ヶ月ののべ90症例のデータをもとに解析するとrevised SES-CDの相関係数

はr=0.4619と低下した。さらに、内視鏡上、大腸の炎症性病変を認めない65例で内視鏡的活動度と便中CPの相関を検討すると、revised SES-CDとの相関係数はr=0.2611となり有意な相関は認めなかった。

Treat to targetに基づいたCDのマネージメントにおいて、現時点では術後再発の判定は内視鏡的活動度で判定されるべきと考えられる。内視鏡的術後再発評価にはRutgeertsスコアが存在するが、この評価法は回盲部切除術後の術後再発評価には有用であるが、CD術後症例全般に対応可能な内視鏡的術後再発評価法は存在しない。SES-CDは大腸内視鏡所見に基づいたCD消化管病変の内視鏡的活動度評価法であり、実臨床においても使用される頻度は増加している。本試験ではSES-CDを改変し、カプセル内視鏡および大腸内視鏡所見をもとに小腸・大腸の内視鏡的活動度を評価するrevised SES-CDを設定し、CD術後症例における内視鏡評価法としての可能性を探っており、新たな知見が得られるものと考えている。

さらに、CD術後症例における便中CPの有用性を検討した報告はほとんどない。さらに、これらの症例における便中CPの有用性を小腸ならびに大腸のいずれも内視鏡検査により評価を行った上で検討した報告はほぼ皆無である。この点からも、本試験の最終データ解析結果が待たれるところである。この点に関しては、本邦で炎症性腸疾患の病態把握目的に測定可能となったleucin-rich  $\alpha$ 2glycoprotein (LRG)のCD術後再発評価における有用性の追加検討も行なっている。これはまさしく本邦から発信する世界初のデータとなり得る。このように、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ため、確実かつ緻密なデータ集積を行なっていきたい。

#### 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は目標登録症例数に到達した。今後も観察研究の継続とデータ集積が必要であるため、研究協力施設と密な連携を取っていきたい。

(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

第 15 回日本カプセル内視鏡学会学術集会

なし

G. 研究発表

なし

2. 学会発表

2022 年 2 月 13 日

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