

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

難治性炎症性腸管障害に関する調査研究

総括／分担研究報告書（令和3年度）

8. その他の臨床研究プロジェクト

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

所属施設：東京慈恵会医科大学 内科学講座 消化器・肝臓内科 役職：主任教授

研究要旨：クローン病(CD)診療におけるカプセル内視鏡(CE)の有用性や安全性について、大規模な評価は行われていない。そこでCDまたは疑い患者に対するCE症例を前向きに登録し、安全性や有用性を評価する多施設共同試験(SPREAD-J)を実施した。患者背景、臨床検査値、パテンシー・カプセル(PC)施行有無と開通性判定方法、CE所見、Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (CECDAI)、Lewis Score (LS)、患者受容性アンケート結果を評価した。全国55施設544例が解析対象となった。男性379例(69.7%)、平均年齢 34.8 ± 13.5 歳、罹病期間中央値6年、小腸手術歴は152例(28.1%)であった。診断済CDは468例(86.0%)で、CAIは 89.2 ± 72.7 、CRP中央値0.1mg/dl、Alb中央値4.3g/dlであった。PCは90.8%で施行され、排泄(67.4%)、腹部単純X線(14.6%)、腹部CT(9.5%)などによる判定を 23.0 ± 8.9 時間に行い、99.4%で開通性があり偶発症は認めなかった。全小腸観察は93.5%で、偶発症は停留7例(1.3%)のみであった。LS平均値は135、CECDAI平均値は4で、LSとCECDAIは強い相関を認めたが、CAIや血液検査所見はLS、CECDAIいずれとも相関は認めなかった。全小腸観察不成功となるリスク因子は、男性(OR 5.9, 95%CI 1.35-25.5)、癒痕狭窄(OR 4.13, 95%CI 1.28-13.4)、活動性病変による狭窄(OR 2.98, 95%CI 1.01-8.73)であった。CDにおけるCEの有用性と安全性、高い患者受容性が示され、有用な疾患活動評価ツールであると判明した。

共同研究者

○猿田雅之、櫻井俊之(東京慈恵会医科大学)、大森鉄平(東京女子医科大学)、安藤勝祥、上野伸展、藤谷幹浩(旭川医科大学内科学)、中村正直、藤城光弘(名古屋大学)、山本修司、岡林慎二(京都大学)、小林拓、佐上晋太郎(北里大学北里大学研究所病院)、武田輝之、松井敏幸(福岡大学筑紫病院)、江崎幹宏(佐賀大学)、深田憲将(関西医科大学)、三原弘、南條宗八(富山大学)、新崎信一郎、飯島英樹(大阪大学)、大澤恵、杉本健、古田隆久(浜松医科大学)、三澤昇、中島淳(横浜市立大学)、西山竜(平塚共済病院)、北村和哉(金沢大学)、我妻康平、仲瀬裕志(札幌医科大学)、平岡佐規子(岡山大学)、福田勝之(聖路加国際病院)、藤井久男(平和会吉田病院)、櫻庭裕丈(弘前医科大学)、遠藤克哉(東北医科薬科大学)、大宮直木(藤田保健衛生大学)、横山薫(北里大学)、安藤朗(滋賀医科大学)、長堀正和(東京医科歯科大学)、金井隆典、細江直樹、緒方晴彦(慶應義塾大学)、山下真幸(聖マリアンナ医科大学)、田中浩紀、本谷聡(札幌厚生病院)、岡志郎、田中信治(広島大学)、加藤真吾(埼玉医科大学総合医療センター)、吉田篤史(大船中央病院)、渡

辺憲治(兵庫医科大学)、樋口和秀、中村志郎、柿本一城(大阪医科大学)、久松理一(杏林大学)、三井啓吾(日本医科大学)、前本憲男、安住薫(札幌東徳洲会病院)、松岡克善(東邦大学医療センター佐倉病院)、松本主之(岩手医科大学)、山本博徳(自治医科大学)、志賀永嗣(東北大学)、鳥巢剛弘(九州大学)、加賀谷尚史(金沢医療センター)、内藤裕二(京都府立医科大学)、長田太郎、澁谷智義(順天堂大学)、中川倫夫(千葉大学)、菅谷武史(獨協大学)、中路幸之助(中江病院)、竹島史直(長崎大学)、尾関啓司、片岡洋望(名古屋市立大学)、花井洋行(浜松南病院)、辻川知之(東近江総合医療センター)、平井郁仁(福岡大学)、山本章二郎(宮崎大学)、高尾政輝(和歌山県立医科大学)、青山伸郎(青山内科クリニック) (順不同)

A. 研究目的

クローン病(CD)診療において、非侵襲的な小腸カプセル内視鏡(CE)は、消化管開通性を確認すれば実施可能で、本邦では2007年に承認された。しかし、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 CD 活動度スコアリングも提唱されたが完全ではない。そこで改良の余地も含め、CD 診断や病変評価、治療効果や粘膜治癒の判定における CE の有用性を、初の大規模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：Medtronic 社製 PillCam® SB2 plus、PillCam® SB3

・登録方法と内容：同意取得後、検査結果・臨床情報を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。

①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

②CE 検査情報：検査結果、偶発症およびその内容、有用性(病勢評価の可否)、PC 使用有無、開通性判定方法・時間

③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

・PC の使用状況および関連の有害事象

・CE の受容性評価

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し、病勢把握可能な頻度、有害事象の頻度を算出する。CECDAI と CDAI および

Lewis score との相関や一致率を検討する。

CD に特徴的画像など新たな知見が得られた場合、それらを通規の活動性評価スコアリングとして作成し validation を試みる。アンケートで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 もしくは疑いで、小腸病変精査目的に CE を行う患者で、PC などで CE 予定 2 週以内に消化管開通性を確認できた患者。

2) 自由意志により同意を文書で得られた患者。未成年者は、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 施行できない患者(心臓ペースメーカー挿入、その他何らかの電子医療機器を使用中、嚥下困難または困難症状を有する患者)

3) 妊娠中および妊娠の可能性のある患者

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
(倫理面への配慮)

各施設の倫理委員会承認を得て本研究を行う

C. 研究結果

・2018 年 10 月～2021 年 4 月に 558 例が登録され、544 例(重複 5 例と試験登録 4 例、PC/CE 未実施 5 例除外)を解析対象とした。

・実施された臨床像：男性 379 例(69.7%)、平均年齢 34.8±13.5 歳、罹病期間中央値 6 年(IQR 2-13)、小腸手術歴 152 例(28.1%)、診断済み CD は 468 例(86.0%)で、治療効果判定目的が最多であった。CDAI 平均値は 89.2±72.7、CRP 中央値 0.1mg/dl (IQR 0.03-0.32)、Alb 中央値 4.3g/dl (IQR 4-4.6)

・PC は 494 例(90.8%)で施行され 491 例(99.4%)で開通性ありと判定された。開通性判

定は、排泄(67.4%)、腹部単純 X 線検査(14.6%)、腹部 CT 検査(9.5%)で 23.0±8.9 時間で行われ、PC の偶発症は認めなかった。

・開通性確認 491 例と PC 未実施 50 例計 541 例に実施し、全小腸観察は 506 例(93.5%)で偶発症は停留 7 例(1.3%)だった。

・病変は、びらん、潰瘍病変ともに回腸で最も多く検出し、LS 中央値 135 (IQR 0-337)、CECDAI 中央値 4 (IQR 0-9)で、病勢判定は 464 例中 456 例(98.1%)で可能だった。

・CE 疑い患者 76 例中 12 例で CD 確定診断となり、32 例で CD は否定された。残り 32 例は CD 疑診で、そのうち 3 例は後に他検査結果を合わせて CD の確定診断となった。

・LS と CECDAI には強い相関を認めた (Spearman 順位相関係数 0.84)が、CAI や血液検査所見は LS、CECDAI いずれとも良好な相関は認めなかった。

・CD の病勢判定に影響する因子は、全小腸観察の成否のみであ、全小腸観察不成功のリスク因子は、男性 (OR 5.9, 95%CI 1.35-25.5)、癒痕狭窄 (OR 4.13, 95%CI 1.28-13.4)、活動性病変による狭窄 (OR 2.98, 95%CI 1.01-8.73) であった。

・受容性のアンケートでは、苦痛は「なし」「ほとんどなし」が 97.1%、恥ずかしさは「なし」「ほとんどなし」が 90.0%、恐怖感は「多少」「かなり」が 14.4%、嚥下は「飲み込みにくい」「とても飲み込みにくい」が 7.0%と概ね良好な受け入れと判断できた。

D. 考察

・当研究は、多施設共同により 500 名を超える 544 名の CD あるいは疑い患者に実施された、初の大規模研究となり、CE の有用性、安全性、受容性が示された。

・CE の安全性は高く、有害事象は滞留が 1.3%のみであった。PC は 90.8%と高頻度で行われ、PC の開通性判定が実際の CE 通過を高い確率

で予想していた。診断済 CD における CE の滞留率は既報では 13%であるが、本研究ではそれを大幅に下回る結果示した。

・CD の病勢判定に影響する因子は、全小腸観察の成否のみで、全小腸観察不成功となるリスク因子は、男性、癒痕狭窄、活動性病変による狭窄と初めて明確化された。

E. 結論

CE は、CD 患者の活動性評価に高い有用性、安全性、そして認容性を示した。

F. 健康危険情報

CE は、安全性は高いが滞留を 1.3%認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表：現在、解析および論文執筆中。

2. 学会発表

①櫻井俊之、猿田雅之、他. 中間報告：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). 第 14 回日本カプセル内視鏡学会学術集会. オンライン開催. 2021.2.21.

②櫻井俊之、猿田雅之、他. 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). 第 15 回日本カプセル内視鏡学会学術集会. 東京ハイブリッド開催. 2022.2.13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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