

「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

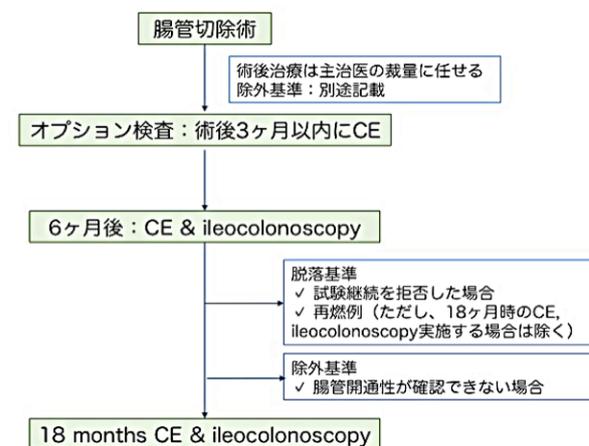
### <除外基準>

- ・ 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>



### <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>

最終的に計108例が本試験に登録され、登録期間終了とともに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、現時点で89例が試験参加の状況にある。2023年2月現在、89例で術後6ヶ月までの評価が終了し、79例で術後18ヶ月目の評価が終了している。

#### 108例で症例登録終了とさせていただきます

- <倫理審査承認済>
- 佐賀大学医学部消化器内科、同附属病院光学医療診療部 (10/9)
  - 九州大学病態機能内科学 (8/9)
  - 福岡大学乳癌病院消化器内科・内外科 (12/9)
  - 兵庫医科大学消化器外科・内外科 (18/9)
  - 藤田医科大学医学部消化器内科学 (1/9)
  - 大阪大学大学院医学系研究科消化器内科学 (1/9)
  - 岡山大学消化器内科 (2/9)
  - 宮崎大学医学部附属病院消化器内科 (8/9)
  - 杏林大学医学部消化器内科 (5/9)
  - 北里大学研究開発センター (12/9)
  - 名古屋大学大学院医学研究科消化器内科学 (1/9)
  - 京都大学医学部附属病院消化器内科、同内視鏡部 (1/9)
  - 東京慈恵会医科大学消化器内科 (4/9)
  - 東京医科歯科大学消化器内科 (1/9)
  - 岩手医科大学内科学消化器消化器内科 (1/9)
  - 東京女子医科大学消化器内科 (4/9)
  - いづみヶ丘病院消化器内科 (1/9)
  - 奈良県立医科大学附属病院中央内視鏡部 (3/9)
  - 独立行政法人国立研究開発機関全労研センター (2/9)
  - 鹿児島大学病院光学医療診療部 (3/9)
  - 札幌医科大学医学部消化器内科学 (1/9)
  - 徳川医科大学内科学消化器内科・血液腫瘍科内科学 (6/9)
  - 東北大学病院消化器内科 (8/9)
  - 松山赤十字病院腫瘍センター
  - 金沢大学附属病院消化器内科
  - 慶應義塾大学医学部消化器内科、同内視鏡センター (1/9)
  - 福岡大学医学部消化器内科

- <観察研究の進捗状況>
- 試験完遂 75例
  - 脱落 19例
    - ・プロトコル逸脱 5例
    - ・腸管狭窄 4例
    - ・肛門狭窄 2例
    - ・CD再手術 2例
    - ・合併症 3例
      - ・中樞神経悪性リンパ腫 1例
      - ・結核性胸膜炎 1例
      - ・小腸癌 1例
      - ・妊産 1例
      - ・転居 1例
  - 試験継続中 14例

継続中の症例並びにデータ収集に関しまして、引き続き御協力よろしくお願ひします。  
(2024年1月観察終了予定)

<中間データ解析>

2023年1月の段階で臨床・画像データが集積可能であった91例の解析結果を以下に示す。

#### 解析対象例の臨床像 (n=91)

性別 男:女	67:24	活動性肛門病変あり	10 (11%)
手術時年齢 (yr)*	35 [19-68]	腸管外合併症あり	5 (6%)
診断時年齢 (yr)*	25.5 [11-66]	既手術歴	
BMI*	19.9 [13.5-29.1]	0回	71 (78%)
罹患範囲		1回	16 (18%)
L1 (小腸)	46 (51%)	2回	3 (3%)
L2 (大腸)	2 (2%)	3回	1 (1%)
L3 (小腸大腸)	43 (47%)	IBD家族歴あり	11 (12%)
臨床病態			(CD 5, UC 6)
B1 (炎症型)	1 (1%)	喫煙歴	
B2 (狭窄型)	54 (59%)	現喫煙あり	14 (15%)
B3 (穿通型)	36 (40%)	既喫煙あり	18 (20%)
		喫煙歴なし	59 (65%)

\*median [range]で示した。

#### CDAIと血中・便中biomarkerの相関

多変量

相関

	全期間CDAI	全期間LRG	全期間CRP	全期間Calpro
全期間CDAI	1.0000	0.2453	0.0706	0.2339
全期間LRG	0.2453	1.0000	0.4513	0.3385
全期間CRP	0.0706	0.4513	1.0000	0.0897
全期間Calpro	0.2339	0.3385	0.0897	1.0000

168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

	全期間CDAI	全期間LRG	全期間CRP	全期間Calpro
全期間CDAI	<.0001	0.0327	0.3097	0.0007
全期間LRG	0.0327	<.0001	<.0001	0.0028
全期間CRP	0.3097	<.0001	<.0001	0.1987
全期間Calpro	0.0007	0.0028	0.1987	<.0001

術後CD例ではCDAIと便中および血中biomarkerはあまり相関しない可能性あり？

#### CDAIと内視鏡スコアとの相関

多変量

相関

	全期間CDAI	全期間SES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis炎症総和
全期間CDAI	1.0000	0.2045	0.1762	0.3038
全期間SES-CD	0.2045	1.0000	0.2234	0.4455
全期間True Lewis	0.1762	0.2234	1.0000	0.4734
全期間Lewis炎症総和	0.3038	0.4455	0.4734	1.0000

130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

	全期間CDAI	全期間SES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis炎症総和
全期間CDAI	<.0001	0.0383	0.0680	0.0027
全期間SES-CD	0.0383	<.0001	<.0001	0.0023
全期間True Lewis	0.0680	<.0001	<.0001	<.0001
全期間Lewis炎症総和	0.0027	0.0023	<.0001	<.0001

術後CD例ではCDAIと内視鏡的活動性はあまり相関しない可能性あり？

#### 血中CRP値と内視鏡スコアとの相関

多変量

相関

	全期間CRP	全期間SES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis炎症総和
全期間CRP	1.0000	0.8339	0.9146	0.8995
全期間SES-CD	0.8339	1.0000	0.8980	0.4323
全期間True Lewis	0.9146	0.8980	1.0000	0.5561
全期間Lewis炎症総和	0.8995	0.4323	0.5561	1.0000

134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

	全期間CRP	全期間SES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis炎症総和
全期間CRP	<.0001	<.0001	<.0001	0.0034
全期間SES-CD	<.0001	<.0001	<.0001	0.0022
全期間True Lewis	<.0001	<.0001	<.0001	0.0006
全期間Lewis炎症総和	0.0034	0.0022	0.0006	<.0001

術後CD例では血中CRP値は内視鏡的活動性と良好な相関あり？

## 血中LRG値と内視鏡スコアとの相関

多変量						
相関						
	全期間LRG	全期間SES-CD	全期間rSES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis	炎症総和
全期間LRG	1.0000	0.2595	0.6271	0.2240	0.2238	0.6882
全期間SES-CD	0.2595	1.0000	0.7197	0.2238	0.4416	0.4416
全期間rSES-CD	0.6271	0.7197	1.0000	0.4758	0.7882	0.7882
全期間True Lewis	0.2240	0.2238	0.4758	1.0000	0.6569	0.6569
全期間Lewis	0.6882	0.4416	0.7882	0.6569	1.0000	1.0000

122値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						
	全期間LRG	全期間SES-CD	全期間rSES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis	炎症総和
全期間LRG	<.0001	0.0236	<.0001	0.0517	<.0001	<.0001
全期間SES-CD	0.0236	<.0001	<.0001	0.0320	<.0001	<.0001
全期間rSES-CD	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
全期間True Lewis	0.0517	0.0320	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
全期間Lewis	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

術後CD例では血中CRP値と同様に内視鏡的活動性と良好な相関あり？

## 便中FC値と内視鏡スコアとの相関

多変量						
相関						
	全期間Calpro	全期間SES-CD	全期間rSES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis	炎症総和
全期間Calpro	1.0000	0.3685	0.4265	0.1510	0.3357	0.3357
全期間SES-CD	0.3685	1.0000	0.7179	0.2203	0.4361	0.4361
全期間rSES-CD	0.4265	0.7179	1.0000	0.4732	0.7835	0.7835
全期間True Lewis	0.1510	0.2203	0.4732	1.0000	0.6573	0.6573
全期間Lewis	0.3357	0.4361	0.7835	0.6573	1.0000	1.0000

129値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						
	全期間Calpro	全期間SES-CD	全期間rSES-CD	全期間True Lewis	全期間Lewis	炎症総和
全期間Calpro	<.0001	0.0001	<.0001	0.1508	0.0011	0.0011
全期間SES-CD	0.0001	<.0001	<.0001	0.0348	<.0001	<.0001
全期間rSES-CD	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
全期間True Lewis	0.1508	0.0348	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
全期間Lewis	0.0011	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

術後CD例では便中FC値と内視鏡的活動性と相関は血中biomarkerより劣るかも？

内視鏡的活動性とbiomarkerの関連は術後CDと非術後CDでは異なる可能性あり。

## 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目的で本試験を開始した。

症例集積登録期間内で最終的に108例の症例登録が得られた。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19例の脱落症例が存在する。一方、2023年2月現在10例で試験継続中であり、2024年1月で最終登録症例の評価が終了予定である。

今回、2022年10月時点で収集されている臨床的活動度(CDAI)、血清CRP値、便中カルプロテチン(CP)、内視鏡的活動度データを用いて、これらの活動性指数の相関を検討した。その結果、CDAIは血中および便中バイオマーカー、ならびに内視鏡的活動度とほとんど相関を認めなかった。一方、内視鏡的活動度とバイオマーカーの相関を検討すると、小腸・大腸全体の内視鏡的活動度を

評価した revised SES-CD と血中 CRP 値、血中 leucin-rich  $\alpha$ 2glycoprotein (LRG) 値は高い相関を示したが、便中カルプロテチン(CP)値とは中等度の相関を示すにとどまった。血中 LRG 値や便中 CP 値は CD 小腸病変の内視鏡的活動度と良好な相関を示すことが近年報告されている。一方、血中 CRP 値と CD 小腸病変の活動性の相関は低いことが従来より指摘されていた。このような相反する結果をきたした理由を明らかにするには、対象例における大腸病変の活動性の影響も詳細に評価する必要がある。また、今回の検討では便の性状までは評価していないが、CD 術後症例を対象としていることから、下痢便をきたした症例が多く存在した可能性や検体採取時に便器内の水が混入した可能性も否定できない。いずれにしても、現時点では中間解析の結果であり、最終的な検討結果が待たれる。

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される。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吻合部近傍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ではない。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た。また、本研究では術後6ヶ月、18ヶ月の2ポイントで内視鏡評価を行なっていることから、術後6ヶ月時点で治療強化の対象とすべき revised SES-CD スコアの評価も含めた新知見が得られる可能性がある。

CD 術後再発評価において全消化管内視鏡評価とともに血中・便中バイオマーカーの有用性を評価した検討はほぼ皆無である。また、血中バイオ

マーカーと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血中LRGに関しても追加  
検討を行なっている。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ため、本試験の  
最終データ解析結果が待たれる。

#### 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。最終登録症例の経過観  
察終了とともにデータ解析を進めたい。

(参考文献)

1. Reguiero M. Inflamm Bowel Dis 2009  
第15回日本カプセル内視鏡学会学術集会

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

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