

主論文の要旨

**Clinical utility of a new endoscopic scoring system
for Crohn's disease**

〔クローン病における新たな内視鏡的スコア法の臨床的有用性〕

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 消化器内科学分野

(指導：後藤 秀実 教授)

森瀬 和宏

【目的】

クローン病は小腸、大腸を中心とする消化管に炎症または潰瘍を引き起こす原因不明の炎症性腸疾患のひとつである。ダブルバルーン内視鏡 (Double-balloon endoscopy : DBE) の登場により、クローン病の大腸病変に加え小腸病変の評価も可能となった。しかしながら、DBE による小腸病変も含めた内視鏡的評価法は確立されていない。今回我々はクローン病の内視鏡所見に対する既存の評価法の1つである Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) を基に小腸病変も含めた新たな評価法として modified Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (mSES-CD) を考案した。本研究の目的は、小腸病変も含めたクローン病の新たなスコアリング法である mSES-CD の臨床的意義について評価することである。

【対象および方法】

2003年から2012年までに当院で経肛門的DBEを施行したクローン病患者76名を対象としてレトロスペクティブに検討した。性別は男性60名、女性16名、平均年齢は36歳(16-71歳)であった。(Table 1)。回盲弁より80cm以上口側へDBEを挿入できた症例を対象とし、狭窄以外の理由で回盲弁より80cm以上口側へ挿入でなかった症例は対象外とした。

DBEは山本らによって2000年に開発され、2003年より実用化された2つのバルーンを有する小腸内視鏡である。2つのバルーンは内視鏡の先端およびオーバーチューブの先端にそれぞれ存在し、それぞれのバルーンが支点となることでより深部の小腸へ内視鏡を挿入することが可能となった。

SES-CDは5つのセグメント(右側結腸、横行結腸、左側結腸、直腸、回腸)のそれぞれにおいて4つの項目(潰瘍のサイズ、潰瘍の面積、病変の面積、狭窄/各0-3)について評価しその合計(0-56)を算出するものである。このSES-CDの合計スコアにより、対象患者をlow disease activity group(4未満)、high disease activity group(4以上)の2つのグループに分類した。

mSES-CDはSES-CDの大腸4セグメントに、小腸を1セグメント40cmとして回盲弁から口側へ2セグメントを加えた計6セグメントにおいて上記4項目(各0-3)について評価しその合計(0-67)を算出するものと定義した。SES-CDと同様にmSES-CDの合計スコアにより対象患者をlow disease activity group(4未満)、high disease activity group(4以上)の2つのグループに分類した。

クローン病患者の予後予測におけるmSES-CDの臨床的有用性を評価するため、DBE施行後の初回手術をエンドポイントとした累積非手術率、また累積非手術率に影響を与える因子につき検討し、各検討項目についてmSES-CDとSES-CDを比較検討した。

カテゴリー変数については χ^2 乗検定もしくはFisherの正確検定、連続変数についてはt検定を用い検討した。累積非手術率についてはカプランマイヤー法(ログランク検定)を用い検討した。各因子と累積非手術率の関連についてはCox比例ハザードモデルを用い、単変量および多変量解析を行った。統計学的解析にはIBM SPSS version 20を使用した。

【結果】

76名の患者のうち、39名の患者が回盲弁より80cm口側までの範囲にスコープの通過しない狭窄を有していた。DBEにて小腸を評価し得た範囲の中央値は80cm(3-200cm)であった。74例の小腸病変のうち、62例(83.8%)の病変をmSES-CDにより評価できた。一方、SES-CDにより評価できた小腸病変は37例(50.0%)のみであった。また、回盲弁より口側80cmまでに病変がなく、更なる口側に病変を有していたのはわずか2例のみであった(Figure 1)。

mSES-CDのlow disease activity group(4未満)、high disease activity group(4以上)の2群間の背景因子につき比較検討した結果、high disease activity groupにおいてC-reactive protein(CRP)が有意に高く、アルブミンが有意に低かったが、その他の因子については2群間で有意差を認めなかった(Table 2)。

まず、累積非手術率に影響を与える因子につき検討した結果、単変量解析においてはmSES-CD、罹病期間、インフリキシマブ投与が累積非手術率に影響を与える有意な因子であった。しかし、SES-CDおよびCRPは有意に影響を与える因子ではなかった。また、Cox比例ハザードモデルを用いた多変量解析においてもmSES-CD、罹病期間、インフリキシマブ投与は有意に影響を与える因子であった(Table 3)。

続いて、DBE施行後の初回手術をエンドポイントとした累積非手術率につき、 Kaplan-Meier法(ログランク検定)を用いてSES-CDとmSES-CDの比較検討をした結果、mSES-CDのlow disease activity group(4未満)はhigh disease activity group(4以上)に比して有意に累積非手術率が高かったが($P = 0.017$)、SES-CDのlow disease activity group(4未満)およびhigh disease activity group(4以上)間では有意差を認めなかった($P = 0.465$)(Figure 2)。

【考察】

クローン病は臨床的寛解の状態にあっても常に内視鏡的寛解状態にあるとは限らない。臨床的寛解状態にあるクローン病患者において、内視鏡により活動性病変を認めることは珍しくはない。そのような患者は日々の経過の中で狭窄や瘻孔を形成するリスクがある。そのリスクを回避するためには早期の粘膜評価に基づく治療法の決定が必要となる。

近年、内視鏡の進歩によりクローン病の小腸病変も含めた評価が可能となった。mSES-CDはDBEにより評価した小腸病変も含めた粘膜の炎症を評価することのできる新たなスコアリング法である。mSES-CDはクローン病患者の累積非手術率を評価するのに有用な指標であり、従来のSES-CDに比べクローン病の予後予測において有用であった。小腸の評価範囲を広げたことで、mSES-CDがSES-CDに比べより正確な予後予測を可能にしたものと考えられる。

今回の検討においては小腸を回盲弁より0-40cm、40-80cmの計2セグメントと定義しmSES-CDの合計スコアを算出した。回盲弁より80cmまでを評価範囲とした理由は以下の2点である。1つ目は83.8%の症例に回盲弁より口側80cmまでに小腸病変を認め

たこと、2つ目は回盲弁より口側 80cm までに病変がなく、かつ更なる口側に病変を有していたのはわずか 2 例 (2.7%) であったことである。

DBE 以外にもクローン病の小腸病変を評価する新たなモダリティとしてカプセル内視鏡に関する報告がなされている。カプセル内視鏡は DBE に比べ侵襲性は低い。しかし狭窄症例では合併症として停滞のリスクがあり高度の狭窄を有する症例では適応外となる。停滞したカプセル内視鏡は DBE もしくは外科的処置による回収が必要となる。今回検討した 76 名については DBE による合併症は認められなかった。全消化管に及ぶクローン病の粘膜病変をより正確に把握するためには、複数のモダリティを組み合わせた評価方法の確立が有用であると考え。今後、各モダリティの有用性や安全性に関する更なる検討が望まれる。

今回の検討はレトロスペクティブかつサンプルサイズが小さく、より大きなサンプルサイズでのプロスペクティブな検討が必要である。また、各小腸病変の位置については DBE の挿入距離と透視所見に基づき決定したが、小腸は伸縮する臓器であるためより正確な位置決定の方法が必要と考える。更に、小腸の 1 セグメントを 40cm、計 2 セグメントとして定義したが、小腸の各セグメントの距離およびセグメント数の決定についても検討の余地がある。近年クローン病における粘膜治癒の重要性につき強調されているものの、内視鏡的スコアにおける粘膜治癒の定義は未だ確立されていない。今回は mSES-CD/SES-CD が 4 未満を low disease activity group、4 以上を high disease activity group と定義したが、粘膜治癒の定義については今後も更なる検討を要する。

【結論】

mSES-CD はクローン病患者の累積非手術率を評価するのに有用な指標であり、従来の SES-CD に比べ CD の予後予測において有用であった。