

# 内 容 要 旨 目 次

## 主 論 文

Findings of Retrograde Contrast Study Through Double-balloon Enteroscopy Predict the Risk of Bowel Resections in Patients with Crohn's Disease with Small Bowel Stenosis

(ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた逆行性造影所見はクローン病の小腸狭窄病変の手術リスクを予測できる)

岡崎倫子, 井口俊博, 平岡佐規子, 大森正泰, 高嶋志保, 竹井大介, 杉原雄策, 高原政宏, 原田馨太, 川野誠司, 岡田裕之, 加藤 順

Inflammatory Bowel Diseases (掲載予定)

平成 29 年 5 月 第 9 3 回 日本消化器内視鏡学会総会に発表

## 主論文

Findings of Retrograde Contrast Study Through Double-balloon Enteroscopy Predict the Risk of Bowel Resections in Patients with Crohn's Disease with Small Bowel Stenosis

(ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた逆行性造影所見はクローン病の小腸狭窄病変の手術リスクを予測できる)

### [緒言]

クローン病 (CD) は消化管の慢性炎症性疾患である。小腸狭窄はしばしば起こる合併症のひとつで、手術を必要とすることが多い。近年、内科的治療や内視鏡的バルーン拡張術などが発達してきたが、診断から 10 年以内に 30% 近くの患者が少なくとも 1 回の手術が必要となる。この点から、小腸病変の適切な活動性評価と手術リスクの評価が重要と考えられる。

近年、ダブルバルーン小腸内視鏡 (DBE) は小腸病変の評価に有用であると報告されてきた。DBE には、深部小腸への挿入ができ、生検やバルーン拡張などの内視鏡的治療が行えるという利点がある。一方、検査時間が長く、労力を要するという欠点もある。また、強い癒着がある場合や高度狭窄がある場合は深部小腸挿入が困難なこともある。このような時、逆行性造影を用いることで到達部位より深部の小腸の情報を得ることができる。逆行性造影は簡単に追加できる検査で有用な検査と考えるが、DBE を用いた逆行性造影の臨床的な有用性についてははまだあまり報告されていない。

そこで今回、我々は、逆行性造影所見とその後の転帰について検討した。この研究の目的は、逆行性造影の所見が小腸狭窄を持った CD 患者の手術リスクを予測する上で有用であるかどうかについて明らかにすることである。

### [対象と方法]

#### 対象

2009 年 3 月から 2015 年 5 月までの期間に岡山大学病院で DBE を用いた逆行性造影を行い、小腸狭窄を有する CD 患者を対象とした。上記期間に逆行性造影を行った CD 患者 87 人のうち、検査後の経過をみられなかった 1 人、膿瘍のために手術を行った 1 人、狭窄が強すぎて逆行性造影が行えなかった 1 人、小腸狭窄がなかった 36 人を除外し、計 48 人について検討した。これらの症例について、患者背景、逆行性造影所見、検査後の小腸狭窄による手術率について検討した。

#### DBE を用いた逆行性造影の方法

DBE はフジフィルム社の EN-450T5 を用いた。全例において検査中の送気は CO<sub>2</sub> を用いた。経肛門的に、可能な限り深部小腸に挿入し、それ以上挿入できなくなったところで、先端バルーンを膨らませて逆行性造影を行った。小腸狭窄のためにスコープが通過しないときは、狭窄の評価を行ったうえで、可能であればバルーン拡張を行った。造影剤は、2 倍に希釈したガストログラフィン経口・注腸用 (バイエル薬品株式会社) 200ml を用い、造影剤注入後に CO<sub>2</sub> を用いて 2 重造影を行った。

#### 逆行性造影所見の定義

スコープが届く範囲ではバルーン拡張なしでスコープが通過しないものを狭窄と定義した。スコープが届かない部位では正常腸管径 (N) の 50% 以下の腸管径のものを狭窄と定義した。N は個人差が大きいため、炎症が無く、ケルクリング襞があり、狭窄口側で拡張がとれ、径が一定になったところで測定した。最大口側拡張径 (M) は、狭窄の直ぐ口側の最も拡張した径を測定した。逆行性造影所見として、狭窄数、最小狭窄径、最大狭窄長、M、N の項目を測定した。

#### 統計

患者背景と逆行性造影所見は、手術を要した群と手術を要しなかった群とで、Fisher 検定あるいは Wilcoxon の順位和検定を用いて検討した。逆行性造影所見のカットオフ値は、Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いて決定し、検査後の手術における、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、精度、曲線下面積 (AUC) を比較した。Cox 回帰分析を用いて、単変量解析で  $P$  値が 0.05 未満となる項目について、多変量解析を行った。カプランマイヤー法を用いて、累積手術回避率を検討した。これらの統計処理は JMP ver. 12 (SAS institute) を用いて行った。

## [結果]

### 患者背景

DBE を用いた逆行性造影で小腸狭窄のある合計 48 人の患者について検討を行った。観察期間の中央値は 2.4 年で、48 人中 14 人の患者で小腸狭窄のために手術を行った。手術を行った群と手術を行わなかった群で患者背景を比較した。手術を行った群で有意に喫煙率が高く (43% vs. 9%,  $P = 0.01$ )、チオプリンとコルチコステロイドの使用は有意に少なかった (7% vs. 50%,  $P = 0.003$ , 0% vs. 21%,  $P = 0.02$ )。

### 逆行性造影所見

同様に逆行性造影所見について、手術を行った群と行わなかった群で比較した。手術を行った群で、狭窄数が有意に多く (4 個 vs. 1 個,  $P < 0.0001$ )、最小狭窄径が有意に小さく (4mm vs. 6 mm,  $P = 0.007$ )、最大狭窄長が有意に長く (21mm vs. 13 mm,  $P = 0.003$ )、M が有意に大きく (43mm vs. 31 mm,  $P = 0.005$ )、M/N 比が有意に大きかった (1.61 vs. 1.22,  $P < 0.0001$ )。

### 逆行性造影所見の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

検査後に小腸狭窄の為に手術を行った手術についての、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を比較したところ、M/N 比が最も優れた項目であった。

### 小腸狭窄のための手術に関連する因子についての多変量解析

小腸狭窄のための手術に関連する因子について Cox 回帰分析を用いて解析を行った。多変量解析で独立した有意なリスク因子は、最大狭窄長  $\geq 20$ mm と M/N 比  $\geq 1.4$  であった (リスク比 = 7.6 [95%信頼区間, 1.8-42.0],  $P = 0.006$ , リスク比 = 52.0 [95%信頼区間, 3.5-2485.1],  $P = 0.002$ )。

### 累積手術回避率

48 人の患者の累積手術回避率は、1 年で 76.4%、2 年で 73.6%、3 年で 70.2% であった。独立した有意なリスク因子である、最大狭窄長  $\geq 20$ mm と M/N 比  $\geq 1.4$  のうち、リスク因子を持つ個数が少ないほど、累積手術回避率は有意に高くなった。

## [考察]

CD の小腸狭窄に関係する因子については多くの報告があり、小腸大腸型、罹病期間の長さ、疾患の活動性、NOD2/CARD15 遺伝子変異などが報告されている。DBE に関するものとしては、DBE で瘻孔がある狭窄や、喫煙は手術のリスク因子であるとの報告もある。近年、MRI での小腸狭窄所見は手術の予測因子であると報告されたが、MRI での狭窄所見がある場合、手術の陽性的中率は 30% 以下と低く、十分ではない。総じて画像検査を用いた手術のリスク因子の評価の試みはまだ不十分である。

小腸病変は大腸に比べ、腸管径が小さいために、狭窄や瘻孔のような合併症が起きやすい。しかし、小腸はその長さや位置のために、正確に評価することが大腸に比べ難しい。近年、CT、MRI、カプセル内視鏡などの検査方法が発達してきており、CD の小腸病変の評価に有用であることも報告されてきた。しかし、これらの方法は十分ではなく、臨床上の制限もある。例えば、特殊な設備や熟練した読影医が必要、CT における被爆の問題、カプセル内視鏡の滞留などである。DBE を用いた逆行性造影は、これらの検査方法に比べ、狭窄の検出率が高いこと、直接造影剤を注入して観察することで狭窄の正確な測定ができること、逆行性造影のためイレウスのリスクが少ないこと、必要に応じてバルーン拡張術を行うことができることなどの利点がある。

我々の研究では、2つのリスク因子が明らかとなった。1つ目のリスク因子である狭窄長については、バルーン拡張術を行ったCD患者で、狭窄長の長い方がその後手術を必要とすることを示したこれまで報告と合致する。またもう一つのリスク因子である口側腸管拡張については、通過障害に伴う内容物の停滞により起こると考えられる。実際、TNF- $\alpha$ 阻害薬の2次無効は、口側腸管拡張がある方が起こりやすいと報告されている。これまで、口側腸管拡張の程度と手術リスクについては報告がされていないが、これは、おそらく正確な測定が難しいためと考える。M/N比は個人差のある正常腸管径も考慮した値なので、口側腸管拡張の程度を評価するのに理想的で、実臨床でも有用であると考ええる。

この研究は、単施設の後ろ向き研究であり、患者数も少ないという制限がある。そのため、多変量解析の結果も十分ではない可能性がある。また他の画像検査と比較した方が信頼性のある結果が得られたと考えられる。

#### **[結論]**

DBEを用いた逆行性造影は、手術リスクの高い小腸狭窄を特定することができた。特に、狭窄長 $\geq 20$  mmと口側腸管拡張は、非常に高い手術のリスク因子である。