

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

新井典岳より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 577 号

学位申請者 : 新 井 典 岳

学位審査論文 : Level of fecal calprotectin correlates with severity of small bowel crohn's disease, measured by balloon-assisted enteroscopy and computed tomography enterography

(便中カルプロテクチン濃度はバルーン小腸内視鏡や CT エンテログラフィーによって評価された小腸型クローン病の重症度と相関する)

著 者 : Tsunetaka Arai, Ken Takeuchi, Miyuki Miyamura, Rumiko Ishikawa, Akihiro Yamada, Masao Katsumata, Yoshinori Igarashi, Yasuo Suzuki

公 表 誌 : Clinical Gastroenterology and Hepatology DOI:10.1016/j.cgh.2016.08.015

論文内容の要旨 :

【背景】便中カルプロテクチン(Fecal Calprotectin : FC)は非侵襲的な消化管の炎症マーカーであり、定期的な測定により炎症性腸疾患の再燃予測が可能とされている。FC は大腸病変では有効とされているが、小腸病変主体のクローン病における有用性については議論が多いところである。しかし、これまでの研究では、主に回腸末端までを観察する下部内視鏡検査により病状の評価を行っていることから、小腸病変の活動性を正確に評価できていない可能性がある。

【目的】本研究の目的はバルーン小腸内視鏡(balloon - assisted enteroscopy : BAE)と CT enterography (CTE)を併用することにより、FC が小腸型クローン病の活動性指標となり得るかを評価することである。

【対象】対象は2012年5月から2015年7月までの間に東邦大学医療センター佐倉病院消化器センターでBAEを行った123名のクローン病患者である。内訳は小腸型クローン病患者35名、小腸大腸型クローン病患者72名、大腸型クローン病患者16名であった。

【方法】FCはELISA法によって測定した。CTEの画像評価を行うために腸管壁肥厚、粘膜の造影効果、層構造、腸間膜血管拡張に基づき病状を評価するCTEスコアを作成した。内視鏡所見の評価にはsimple endoscopic index for CD score (SES-CD)から

狭窄所見を除外したものを modified SES-CD (mSES-CD) と定義し用いた。FC、mSES-CD、CTE スコアの関係についてスピアマンの順位相関係数を用いて評価した。内視鏡的粘膜治癒(mSES-CD = 0)を基準として、FC と CTE スコアのカットオフを ROC 解析によって算出した。

【結果】 mSES-CD と CTE スコアは有意な相関を認め($r = 0.8177$, $P < 0.0001$, $n = 100$)、さらに、消化管の区域毎においても有意な相関を認めた($r = 0.7676$, $P < 0.0001$, $n = 473$)。FC は mSES-CD と有意な相関を認め($r = 0.6362$, $P < 0.0001$, $n = 86$)、小腸型クローン病の患者においても有意な相関を認めた($r = 0.6594$, $P = 0.0005$, $n = 24$)。FC は CTE score と有意な相関を認めた($r = 0.4018$, $P = 0.0011$, $n = 63$)。ROC 解析では、粘膜治癒に対する FC のカットオフは $215 \mu\text{g/g}$ であった(82.8% sensitivity, 71.4% specificity, positive predictive value (PPV) 74.3%, negative predictive value (NPV) 80.6%, odds ratio 12.000, and area under the curve (AUC) 0.8091)。同様に CTE スコアにおける消化管の区域毎のカットオフは 2 であった(74.1%, 89.9%, 88.0%, 77.6%, 25.467, 0.8430)。BAE、CTE、FC を全て検査した 63 例中 17 例は内視鏡が通過困難な狭窄病変を伴っていた。その内 5 例は狭窄部位の口側に CTE で病変を同定し、3 例は $\text{FC} > 215 \mu\text{g/g}$ であった。

【考察】 小腸型クローン病患者において、FC は BAE や CTE により評価された活動性所見と有意な相関を認め、CTE は内視鏡が到達困難な小腸病変を評価することが可能であった。FC と CTE 所見の高い相関は、FC と CTE が共に内視鏡的粘膜治癒を定義するかもしれないことを意味するべきである。FC は炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease : IBD)の内視鏡における活動性を反映するが、これまでの報告ではクローン病より潰瘍性大腸炎において有用であるとされてきた。これは内視鏡が到達していない部位を含めて評価していたためと推測され、クローン病のモニタリング、治療においては BAE、CTE を含めてより詳細な評価を行うことが重要と考えられた。本研究で定義した CTE スコアと mSES-CD は有意な相関を認めたが、内視鏡的粘膜治癒に対する CTE の感度は低い結果となった。これは CTE で行うアフタ病変の評価の限界を示唆していると考えられた。

【結語】 小腸型クローン病において FC は疾患活動性の適切なサロゲートマーカーとなり得ることが示唆された。狭窄や癒着により内視鏡での観察が困難な場合、あるいは内視鏡が病変に到達できない場合、CTE は内視鏡に代わる信頼できる選択肢であることが示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 577 号	氏 名	新 井 典 岳
学位審査担当者	主 査	瓜 田 純 久
	副 査	船 橋 公 彦
	副 査	前 谷 容
	副 査	斉 田 芳 久

学位審査論文の審査結果の要旨 :

カルプロテクチンは好中球や単球、マクロファージから放出される S100A8 と S100A9 という 2 つの蛋白質の複合体であり、炎症下では上皮細胞において誘導されることが報告されており、便中カルプロテクチンは消化管障害の新たなマーカーとして注目されている。クローン病の活動性の評価は、内視鏡が小腸の病変部まで到達できない場合があり、困難なことが多い。そこで、炎症性マーカーとして潰瘍性大腸炎で有用性が報告されている糞便中カルプロテクチンをもちいて、小腸病変主体のクローン病における有用性について、CT エンテログラフィーを併用して検討した。バルーン小腸内視鏡 (balloon-assisted enteroscopy : BAE) と CT enterography (CTE) を併用して診断した小腸型クローン病患者 35 名、小腸大腸型クローン病患者 72 名、大腸型クローン病患者 16 名を対象とした (Table1)。腸管の部位毎に腸管壁肥厚、粘膜の造影効果、層構造、腸間膜血管拡張に基づいて評価する CTE スコアを作成 (Table2)。内視鏡所見は simple endoscopic index for CD score (SES-CD) から狭窄所見を除外したものを modified SES-CD (mSES-CD) と定義して用いた。FC は ELISA 法によって測定し、内視鏡的粘膜治癒 (mSES-CD = 0) を基準として、FC と CTE スコアのカットオフを ROC 解析によって算出した。小腸型、小腸大腸型、大腸型クローン病患者のそれぞれのスコアは、FC を含めて、各群間に有意差はなかった (Table3)。内視鏡 mSES-CD と CTE スコアは有意な相関を認め (Fig1A)、消化管区域毎においても有意に相関した (Fig1B)。FC は内視鏡 mSES-CD と有意に相関し (Fig2A)、小腸型に限定しても同様に相関がみられた (Fig2B)。ROC 解析では、粘膜治癒に対する FC のカットオフは 215 μ g/g であった (Fig3A)。同様に CTE スコアにおける消化管の区域毎のカットオフは 2 であった (Fig3B)。内視鏡が通過困難な狭窄病変を伴っていた 17 例中 5 例は狭窄部位の口側に CTE で病変を同定し、3 例は FC > 215 μ g/g であった。以上から、潰瘍性大腸炎と同様に小腸型クローン病においても FC は疾患活動性の適切なサロゲートマーカーとなり得ることが示唆された。

学位審査は 2 月 27 日に行われ、活発な討論が展開された。カルプロテクチンのキットの S100 サブタイプ、カルプロテクチンが糖化 AGE と受容体を共有する生理的意義、動脈硬化性疾患の影響、食事の影響、再発予測への応用、便採取方法、スコア項目の重み付けの必要性、CTE の再現性、読影者間でのばらつきなど、議論は白熱し、今後も発展が期待される貴重な論文であることが明白となった。臨床現場では画像診断や内視鏡所見だけでは適正な活動性評価に難渋する場合があるクローン病患者の診療において、新たなバイオマーカーとして糞便中カルプロテクチンの有用性を明らかにした価値ある論文であり、学位に相当すると結論し、審査は終了した。