

氏 名	お お わ だ し ゅ ん 大和田 潤				
学 位 の 種 類	博士（医学）				
学 位 記 番 号	甲第 726 号				
学位授与年月日	令和 7 年 3 月 17 日				
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当				
学 位 論 文 名	クローン病の小腸狭窄における内視鏡的バルーン拡張術の安全性・有効性に関する研究				
論 文 審 査 委 員	(委員長)	教授	眞嶋	浩聡	
	(委 員)	教授	堀江	久永	准教授 鯉沼 広治
	(学外委員)	教授	松岡	克善	

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

クローン病（Crohn's disease; CD）は慢性炎症性疾患であり、再燃と寛解を繰り返すことが特徴である。この疾患において腸管狭窄は最も多い長期合併症であり、小腸に生じることが多い。これにより外科的切除が必要となる場合があり、短腸症候群を含む深刻な合併症を引き起こす可能性がある。ダブルバルーン小腸内視鏡（Double-balloon enteroscopy; DBE）を用いた内視鏡的バルーン拡張術（Endoscopic balloon dilation; EBD）は、手術に代わる低侵襲かつ安全性の高い治療法として注目されている。しかし、EBD 後の再狭窄により再治療や手術が必要となるケースが少なくない。狭窄径の測定が困難であったため、これまでの研究では客観的な測定に基づく再狭窄の評価が困難であった。その結果、EBD 後の内視鏡的再狭窄の発生率や効果に影響する因子について明確に解明されていなかった。当施設では小腸狭窄に対する EBD を容易にし、狭窄径を客観的に計測できる目盛り付き先端細径透明フードである Calibrated Small-caliber-tip Transparent hood (CAST hood)を開発・特許取得し、メーカーと協力して「キャストフード」の商品名で市販化した。CAST hood を使用することで、複数の狭窄を有する患者でも連続的に EBD を行うことが可能で、定期的に DBE で評価して必要に応じて追加で EBD を行うことで手術の回避に役立っている。当施設の後向き観察研究では、完全な粘膜治癒が EBD 後の再狭窄を有意に減少させることが示唆された。

本研究は、CD 関連小腸狭窄における狭窄径の正確な測定を行い、EBD の有効性を評価し、内視鏡的再狭窄の発生率およびその効果に影響する因子を特定することを目的とする前向き観察研究である。

### 2 研究方法

2022 年 6 月から 2023 年 12 月の間に、研究参加に同意を頂いた、CAST hood を使用し、EBD を伴う DBE を予定している小腸狭窄を有する CD 患者が対象となった。さらに 6-24 か月後に follow-up の DBE、必要に応じて EBD を行った。適格基準を満たす狭窄に対してのみ EBD を行い、EBD セッションですべての狭窄に対し EBD を受けた患者において、2 回の DBE セッションですべての狭窄を評価された患者につき選択した。スコープが到達できない狭窄を有する患者、短期間（6 か月

未満) または長期間 (24 か月以上) で 2 回の DBE セッションを受けた患者、フォローアップの DBE セッションを受けなかった患者は除外した。

EBD および Follow-up セッションにおける狭窄の数や内径などの内視鏡所見を比較した。多くの患者では複数の狭窄が存在し、セッション間で狭窄の数が異なることもあり、各セッションで患者ごとの狭窄の最小径に着目し、EBD 後の再狭窄および改善を評価した。再狭窄は最小径の変化が +1 mm 以下、改善は +2 mm 以上と定義した。この基準に基づき、患者を再狭窄群と改善群の 2 つに分類し、EBD 後の再狭窄に関連する因子を特定するため解析を行った。

主要評価項目は狭窄径の変化、副次評価項目は再狭窄率、有害事象の頻度、近年登場した血清 Leucine-Rich  $\alpha 2$  Glycoprotein (LRG) を含めたバイオマーカーの精度、血清バイオマーカーの精度、CD 活動性スコア (Crohn's disease activity index; CDAI) および炎症性腸疾患生活の質調査票 (The short inflammatory bowel disease questionnaire; SIBDQ) の変化とした。

### 3 研究成果

本研究の対象として 94 名の患者が研究に参加登録されたが、53 名が除外され、最終的に 41 名の患者が最終解析対象となった。EBD セッション間の平均期間は 11.6 か月であった。ほとんどの患者は無症候かつ血清学的に寛解状態にあり、セッション間で腹部症状や検査所見に有意な変化は見られなかった。再狭窄群と改善群の間で CDAI および SIBDQ スコアに有意差は認められなかった。

EBD セッションでは 159 カ所、Follow-up セッションでは 170 カ所の狭窄が確認され、患者 1 人あたりの狭窄の数は平均で 3.9 から 4.1 に増加した。平均狭窄径は 9.6 mm から 9.7 mm に増加し、狭窄の最小径は 46% の患者で改善し、8.0 mm から 8.4 mm に増加した。30 名 (73%) が再狭窄を起こし、11 名 (27%) が改善を示した。単変量および多変量解析により、両セッションでの潰瘍の存在が再狭窄と有意に関連していることが確認された (オッズ比 7.59、95%信頼区間 1.20-48.10、 $p = 0.031$ )。

再狭窄群では、改善群と比較し両セッションで潰瘍を伴う狭窄の割合が有意に高かった (67% vs. 27%、 $p = 0.036$ )。潰瘍の有無に基づき、潰瘍残存群 (Ulcer-remaining; UR)、潰瘍形成群 (Ulcer-developed; UD)、潰瘍治癒群 (Ulcer-healed; UH)、無潰瘍群 (No-Ulcer; NoU) の 4 つに群別したところ、NoU では狭窄の最小径が有意に改善し (+1.5 mm、 $p = 0.00089$ )、UR と比較して改善が顕著であった (+1.5 mm vs. -0.4 mm、 $p = 0.0039$ )。再狭窄率は UR で最も高かった (87%)。

研究期間中に、99 回の DBE が両セッションで実施され、1 件の有害事象 (消化管穿孔) が確認された。この事象は、EBD 後の Follow-up セッションで発生し、緊急手術が必要となったが、その後患者は回復した。処置後出血や急性膵炎はなかった。

研究期間中に、82 回のセッション (各患者 2 回のセッション) が実施された。各セッションを潰瘍の有無で 2 群に分け、各バイオマーカーの粘膜状態の予測精度を評価した。平均値は、ヘモグロビン (Hemoglobin; HGB) 13.6 g/dL、赤血球沈降速度 (Erythrocyte sedimentation rate; ESR) 6.9 mm/h、C-反応性タンパク (C-reactive protein; CRP) 0.23 mg/dL、血清アルブミン (Serum albumin; ALB) 4.1 g/dL、血清 LRG 12.6  $\mu$ g/mL であった。HGB および ALB は潰瘍を伴うセッションで有意に低く、LRG は有意に高かった。Receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析では、LRG が最も高い Area under the curve (AUC) 値を示した。しかし、すべてのバイオマーカー

ーが基準範囲内であっても潰瘍の存在を完全には除外できなかった。

#### 4 考察

過去の多くの研究で EBD の成功率と安全性に関する報告がされている中で、治療された狭窄部の内視鏡的な変化に関するエビデンスは限られていた。本研究は、CD に関連する小腸狭窄に対する EBD の有効性を評価し、特に DBE 中の狭窄の内径の正確な測定を通じて再狭窄に影響を与える因子を検討した初の前向き研究である。

EBD は高い成功率と低い合併症率を示し、手術に代わる低侵襲な治療法として広く行われている。従来、EBD 後の無症候率やと手術回避率が評価されてきたが、患者の食生活や医療方針などもこれに影響する。本研究では、CAST hood を用いて狭窄部内径の正確な測定を行う先駆的な研究であり、狭窄内径の改善が確認された。狭窄の総数が増加した理由は潰瘍の持続による可能性が高いが、これは EBD が無効であることを示すものではない。むしろ、内視鏡所見に基づき個別化された治療と組み合わせることで小腸のより適切な評価、早期介入を可能にし、狭窄の管理の質を向上させることが示唆された。

完全粘膜治癒を達成した患者では、EBD 後に狭窄の最小径が有意に改善した。一方で、潰瘍の存在は再狭窄リスクを高める要因であると解析された。これらの結果は、長期的な治療成果を達成するために、粘膜治癒を目標とする T2T (Treat to Target) 戦略の重要性を示している。

CDAI や SIBDQ は疾患活動性や QOL を評価するツールであるが、内視鏡的活動性との関連は示さなかった。LRG は潰瘍の存在と最も強く関連し、他のバイオマーカーを上回る診断価値を示したが、バイオマーカーのみで潰瘍を否定することはできず、内視鏡的評価が依然として重要であることに変わりはない。本研究は、DBE を用いた年 1 回の粘膜モニタリングが合理的な戦略であることを示唆している。

本研究にはいくつかの限界がある。単施設研究で患者数が限られていたこと、狭窄を 1 対 1 で比較できなかったことなどが挙げられる。

#### 5 結論

EBD は、CD 患者が微小な潰瘍もない完全な粘膜治癒を達成できている場合、CD 関連の小腸狭窄に対して有効な治療法である。したがって、完全な粘膜治癒を維持することが、EBD の長期的な有効性を向上させるための重要な因子である。反対に、潰瘍が持続し存在している場合には、再狭窄のリスクが高まるため、治療の強化を検討し、完全な粘膜治癒を目指していくことが重要である。

### 論文審査の結果の要旨

クローン病 (CD) は潰瘍性大腸炎と並ぶ慢性炎症性腸疾患の一つである。近年、様々な治療薬が使用可能になってきたが、根治や発症予防は未だに困難である。罹病期間は長期に及び、繰り返す潰瘍の再発・治癒により腸管狭窄を起こすことは稀ではない。高度な狭窄では手術が必要となり、初回手術の累積率は診断から 10 年で 55%、20 年で 82%と報告されている。手術をしても 5 年以内に再手術のリスクが 24%あり、繰り返し手術をすれば短腸症候群を引き起こす。近年、

手術を回避するためにダブルバルーン小腸内視鏡 (DBE) を利用した内視鏡的バルーン拡張術 (EBD) が行われるようになってきた。しかし、再狭窄率が高く、その予防には完全な粘膜治癒が重要であることが後方視的検討で報告された。本研究は、CD の小腸狭窄に対する EBD の有効性について、内視鏡的再狭窄を客観的に評価し、再狭窄の原因となる因子を特定し、治療の最適化を目指した前向き研究である。

本研究では、DBE の先端に取り付けた CAST hood により狭窄 (内径 15mm 以下の腸管狭小化) の内径を客観的に評価した。狭窄に対して EBD を施行したが、EBD 後平均 11.6 カ月での再狭窄率は 73% と高く、狭窄部の潰瘍の存在が再狭窄の危険因子であった。完全な粘膜治癒が狭窄径の最大の改善と関連しており、粘膜治癒達成・維持が長期予後改善に重要であることを示した。本研究の対象者はほとんどが臨床的寛解状態にあり、HGB、ALB、LRG は潰瘍の存在と有意に関連していた。しかし、これらに CRP、ESR を加えた全マーカーが基準範囲内にあっても腸管に潰瘍は見られた。つまり、腸管の粘膜状態をモニタリングするツールとして DBE に勝るものはまだ存在しないことがわかる。

以上から、本研究は CD 患者において、DBE を用いて小腸粘膜を評価し、粘膜治癒が達成できている場合には EBD は小腸狭窄に対して有効な治療法であるが、粘膜治癒が達成できていない場合は EBD 後の再狭窄率が高く、治療の強化を検討し、粘膜治癒を目指すことが重要であることを示した。

CD 患者は増加し続けており、どのように長期管理してゆくかは診療における大きな課題であり、その方向性を示した点は評価できる。DBE が施行可能な施設はまだそれほど多くはなく、DBE の開発者が所属する教室でこそその独創的な研究である。ただ、得られた結果はこれまでの後方視的検討から報告されている結果の延長線上にあり、前向き研究という点を除けば新奇性にはやや乏しく思われる。DBE は侵襲性の強い検査であり、小腸狭窄の拡張も併せて施行できることは強みではあるが、今後は粘膜治癒をいかに簡便な方法で評価してゆくかが重要である。DBE でモニターしながら、臨床パラメーターを組み合わせ、粘膜治癒を予測するスコアリングシステムを開発できれば非常に有益な研究にまで発展すると思われる。

学位論文として大きな問題はなかったが、以下の細かな修正が指示された。

- ・方法：対象患者の選定基準、「潰瘍あり」の定義、IBD 患者の QOL を評価するための質問票 SIBDQ の説明、改善群を「2 mm 以上の変化」と定義した根拠など
- ・結果：数値の誤り、表の部分的な重複、過去に腸管切除歴のあった患者数の追記、経過中に modify した治療の詳細など
- ・考察：Follow up セッションで潰瘍数が増えた理由の再考、潰瘍が遺残している症例に対して予防的 EBD を行うべきかどうかの考察、先行論文との症例の重複があることの limitation など

これらの指摘事項は適正に修正された。修正後の論文は上記のように独創性のある前向き研究をまとめたものであり、多大な労力を垣間見ることができる。研究結果から導かれる、「CD 関連の小腸狭窄に対して、粘膜治癒が達成されている場合は EBD は有効な治療法であるが、達成されていない場合は再狭窄率が高いために、治療を強化し、粘膜治癒を目指すことが重要である」という結論は明瞭である。学位論文として申し分のないものであり、審査員全員一致にて合格と判定した。

## 最終試験の結果の要旨

クローン病（CD）は潰瘍性大腸炎と並ぶ慢性炎症性腸疾患の一つである。近年、様々な治療薬が使用可能になってきたが、根治や発症予防は未だに困難である。罹病期間は長期に及び、繰り返す潰瘍の再発・治癒により腸管狭窄を起こすことは稀ではない。高度な狭窄では手術が必要となり、初回手術の累積率は診断から10年で55%、20年で82%と報告されている。手術をしても5年以内に再手術のリスクが24%あり、繰り返す手術をすれば短腸症候群を引き起こす。近年、手術を回避するためにダブルバルーン小腸内視鏡（DBE）を利用した内視鏡的バルーン拡張術（EBD）が行われるようになってきた。しかし、再狭窄率が高く、その予防には完全な粘膜治癒が重要であることが後方視的検討で報告された。本研究は、CDの小腸狭窄に対するEBDの有効性について、内視鏡的再狭窄を客観的に評価し、再狭窄の原因となる因子を特定し、治療の最適化を目指した前向き研究である。

本研究では、DBEの先端に取り付けたCAST hoodにより狭窄（内径15mm以下の腸管狭小化）の内径を客観的に評価した。狭窄に対してEBDを施行したが、EBD後平均11.6カ月での再狭窄率は73%と高く、狭窄部の潰瘍の存在が再狭窄の危険因子であった。完全な粘膜治癒が狭窄径の最大の改善と関連しており、粘膜治癒達成・維持が長期予後改善に重要であることを示した。本研究の対象者はほとんどが臨床的寛解状態にあり、HGB、ALB、LRGは潰瘍の存在と有意に関連していた。しかし、これらにCRP、ESRを加えた全マーカーが基準範囲内にあっても腸管に潰瘍は見られた。つまり、腸管の粘膜状態をモニタリングするツールとしてDBEに勝るものはまだ存在しないことがわかる。

以上から、本研究はCD患者において、DBEを用いて小腸粘膜を評価し、粘膜治癒が達成できている場合にはEBDは小腸狭窄に対して有効な治療法であるが、粘膜治癒が達成できていない場合はEBD後の再狭窄率が高く、治療の強化を検討し、粘膜治癒を目指すことが重要であることを示した。

CD患者は増加し続けており、どのように長期管理してゆくかは診療における大きな課題であり、その方向性を示した点は評価できる。DBEが施行可能な施設はまだそれほど多くはなく、DBEの開発者が所属する教室でこそその独創的な研究である。ただ、得られた結果はこれまでの後方視的検討から報告されている結果の延長線上にあり、前向き研究という点を除けば新奇性にはやや乏しく思われる。

以下の細かな修正が指示された。

- ・方法：対象患者の選定基準、「潰瘍あり」の定義、IBD患者のQOLを評価するための質問票SIBDQの説明、改善群を「2 mm以上の変化」と定義した根拠など
- ・結果：数値の誤り、表の部分的な重複、過去に腸管切除歴のあった患者数の追記、経過中にmodifyした治療の詳細など

・考察： Follow up セッションで潰瘍数が増えた理由の再考、潰瘍が遺残している症例に対して予防的 EBD を行うべきかどうかの考察、先行論文との症例の重複があることの limitation など

これらの指摘事項は適正に修正された。修正後の論文は、独創性のある前向き研究をまとめたものであり、多大な労力を垣間見ることができる。研究結果から導かれる、「CD 関連の小腸狭窄に対して、粘膜治癒が達成されている場合は EBD は有効な治療法であるが、達成されていない場合は再狭窄率が高いために、治療を強化し、粘膜治癒を目指すことが重要である」という結論は明瞭である。学位論文として申し分のないものであり、学位論文として合格と判定した。

プレゼンテーションは制限時間内に明瞭に分かりやすく行われた。質疑応答も的確であり、真摯に答える姿勢にも好感が持たれた。提出された学位論文とプレゼンテーションの内容を総合的に評価して、合格と判定した。DBE は侵襲性の強い検査であり、小腸狭窄の拡張も併せて施行できることは強みではあるが、今後は粘膜治癒をいかに簡便な方法で評価してゆくかが重要である。DBE でモニターしながら、臨床パラメーターを組み合わせ、粘膜治癒を予測するスコアリングシステムを開発できれば非常に有益な研究にまで発展すると思われる。今後の研究の発展に期待したい。