

氏名	スナダ ケイジロウ 砂田 圭二郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 712号
学位授与年月日	平成 28年 2月 15日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	クローン病の小腸狭窄に対するダブルバルーン内視鏡を用いた内視鏡的バルーン拡張術の長期的有用性に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 力山 敏 樹 (委員) 准教授 堀江 久永 准教授 宮谷 博幸

## 論文内容の要旨

### 1. 背景

クローン病は、主として若年者に発症し小腸・大腸を中心に浮腫や潰瘍を認め、腸管狭窄や瘻孔など特徴的な病態が生じる難治性の疾患である。生物学的製剤など強力な治療法の開発が進んでいるが、炎症の持続や再燃によって腸管障害 (disability) が蓄積し、患者の QOL を損ねることが臨床的課題となっている。特に小腸発生する狭窄性病変に対しては、従来は外科的に腸管切除するか狭窄形成術を行うしかなく、繰り返しの手術によって短腸症候群に至ることもあった。狭窄の成因に関する基礎的研究や予防薬に関する研究もなされているが、十分な成果は出ていない。

小腸に対する内視鏡検査は侵襲度が高く困難な検査であったが、ダブルバルーン内視鏡 (DBE)、カプセル内視鏡が開発され、飛躍的に発展した。特に DBE は、オーバーチューブのバルーンを支点に術者の制御下に観察を行うことが可能で、さらに鉗子口から様々な処置具を挿入することで、生検のみならずポリープ切除や止血術、狭窄病変に対する内視鏡的バルーン拡張術 (EBD) も施行可能となった。

クローン病の大腸や回腸末端の狭窄性病変に対しては、通常の大腸内視鏡での EBD が行われていたが、DBE の登場によって、深部小腸での EBD が可能となった。

### 2. 目的

研究 1 では、小腸に狭窄を有する疾患に対する DBE の有効性、安全性について検討することを目的とした。研究 2 では、小腸に狭窄を有するクローン病患者に対する DBE を用いた EBD の有効性、安全性を長期経過から検討することを目的とした。

#### 3-1. 研究 1 対象・方法

1999 年 12 月から 2002 年までに自治医大附属病院では DBE を 62 例の患者に対して行った。小腸に狭窄病変を認めたものは 17 例であり、それらの患者を対象とし検討を行った。17 例の内訳は男性 9 例、女性 8 例で、検査の適応は、腸閉塞 12 例 (71%)、血便 1 例、高度貧血 1 例、腹部腫瘍 2 例、蛋白漏出性胃腸症 1 例であった。

#### 3-2. 研究 1 成績

挿入ルートは経口が 8 例、経肛門が 7 例、両方が 2 例であった。DBE はすべての患者に受容され、偶発症は認めなかった。内視鏡観察のみで 3 例(18%)の患者が腫瘍疑いと診断でき、それら 3 例のすべてで生検による組織学的確定診断が可能であった。また、3 例のクローン病を含む 8 例(47%)で炎症性疾患が認められた。これら 8 例は生検と内視鏡観察によって腫瘍を除外することができた。また、5 例(24%)では、狭窄部の粘膜は正常であり、壁外の癒着などが考えられた。腫瘍を除外したクローン病、外傷後狭窄、炎症性狭窄の 4 例に対して EBD を偶発症なく施行できた。

#### 4-1. 研究 2 対象と方法

2002 年から 2014 年に自治医科大学附属病院で 1744 人の患者に対し、4076 件の DBE を施行しており、このうちクローン病の患者は 238 人であった。その 238 人のうち EBD を目的として DBE を行った患者は 99 人であった。99 人のうち 2 人は狭窄部に内視鏡が到達できず、12 人では技術的・安全的側面からの除外基準に適合したため EBD を施行できなかった。残り 85 人をこの研究の対象とし、治療歴、臨床所見、内視鏡所見に関するデータを収集した。狭窄の性状、狭窄数、再拡張率、偶発症、最終的な外科手術率について評価した。

#### 4-2. 研究 2 成績

85 人の対象患者において、平均観察期間は 41.9 ヶ月(0~141)であった。初回 EBD 後の手術回避率は 1 年で 87.3%、3 年で 78.1%、5 年で 74.2%であった。結果的には 21 人の患者は外科手術を受けた。理由の内訳は①難治性狭窄に随伴する完治しない内瘻 (n=8) ②DBE でのアプローチが困難な部位に残存する狭窄 (n=4) ③EBD 中の穿孔 (n=4) ④EBD を行っても繰り返す狭窄 (n=3) ⑤経過中の自然穿孔 (n=2) であった。

外科手術に至った症例の予測因子 (性別、喫煙歴、外科手術の既往歴、クローン病の病型、クローン病の診断年齢、診断から初回 EBD までの期間、初回 EBD セッション時の CRP、初回 EBD セッション時の拡張回数、空腸狭窄病変の有無、内瘻の有無) について検討した。単変量解析では、内瘻の存在のみが外科手術の必要性の予測因子であった (hazard ratio = 5.5, 95%CI: 2.16-14.0,  $p < 0.01$ )。

次に、内瘻の有無での外科手術回避率を比較した。11 人に内瘻が併発しており、その内訳は、回腸と盲腸または上行結腸 (n=4)、回腸と回腸 (n=3)、回腸と S 状結腸 (n=2)、回腸と膀胱 (n=2) であった。内瘻を有する症例では、内瘻のない症例と比較して有意に外科手術回避期間が短い結果であった ( $p < 0.01$ , log-rank test)。

偶発症に関して検討した。85 人の患者に対して 473 回の DBE を用いた EBD を行ったが、4 例 4 回で穿孔を起こした (0.8%/施行回数、4.7%/患者数)。後出血は 1 例 1 回で生じた (0.2%/施行回数、1.2%/患者数)。瘻の発生症例はなかった。偶発症の発生率は、全体で約 1%であった。

### 5. 考察

DBE は小腸の過伸展を予防しながら深部に挿入する内視鏡である。経口挿入でも経肛門挿入でも可能であり、ほとんどすべての小腸を観察することができる。カプセル内視鏡と異なり、鉗子口を通して生検や拡張術などの処置も可能である。

研究 1 では、小腸に狭窄を有する疾患に対して DBE を行った 17 例について検討した。3 例の腫

瘍性病変で生検による組織学的確定診断が可能であった。また、クローン病 2 例、外傷後狭窄 1 例、炎症性狭窄 1 例の 4 例に対して偶発症なく EBD 施行し、4 例ともに症状の改善を認めている。この結果を踏まえて、当科ではクローン病の小腸狭窄に対する DBE を用いた EBD を積極的に行うこととした。

研究 2 では、小腸に狭窄性病変を有するクローン病の患者に対して EBD を行い、長期的な効果を外科手術回避率で検討した。初回 EBD 後の手術回避率は 1 年で 87.3%、3 年で 78.1%、5 年で 74.2% であり、既報と比較しても良好な結果であった。本研究では、①小腸狭窄を対象としており、小腸狭窄を対象とした報告では、最も数か多く最も長期に観察期間が長いこと、②吻合部狭窄のみならず自然発生の狭窄“de novo”の狭窄を主に対象としていること（8 対 193）、が過去の報告と比べて優位性がある。

外科手術に至った症例の予測因子の検討では、単変量解析で内瘻の存在のみが有意な予測因子であった。内瘻を有することは、短期間で外科的介入が必要になることと強い関連が認められた。内瘻を有する場合でも、注意深い手技と癒着期に行うことで EBD を安全に行うことができたが、長期的成績はよくないことから、一般的には EBD は適応とならないと考えられた。

今回 DBE を使用した EBD を行った部位は深部小腸を含めた小腸であったにも関わらず、穿孔率は 0.8% (4/473 施行回数) であり、既報の 0 から 3.7% の範囲内であり、安全性についても明らかとなった。

## 6. 結論

研究 1 では、小腸に狭窄病変を有する疾患に対して、DBE は診断（内視鏡観察・生検）、治療（拡張術）が可能で有用であり、DBE の安全性を確認できた。

研究 2 では、クローン病の狭窄性病変に対する DBE を用いた EBD は、深部小腸においても安全に施行でき長期的に手術を回避できることが示された。

完治しない疾患であるクローン病に対しては、繰り返す外科手術による短腸症候群や癒着などを極力回避し、生涯手術回数を減らして腸管を温存することが肝要と考えられる。このことに DBE を用いた EBD は重要な役割を担えようと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、クローン病の小腸狭窄に対するダブルバルーン内視鏡を用いた内視鏡的バルーン拡張術の長期的有用性に関する研究であり、長期間かつ多数の症例による検証が行われ、その結果と考察が 1 本の主要論文（英文）と 1 本の参考論文（英文）として既にパブリッシュされている。これらの内容を日本語論文としてまとめたものが本学位論文であり、その内容、結果、考察は、斬新かつ独創的で、十分学位に値するものと三審査委員一致で評価された。

ただ、試問時に各審査委員から数カ所の疑問点や改善点が呈示され、修正後の論文審査は委員長一任となった。速やかに修正論文が提出され、指摘された点は全て修正が行われていたため、

これをもって最終的に合格の判定となった。

## 試問の結果の要旨

学位論文、主要論文（英文）1本、参考論文（英文）1本を基に、内容をスライドで発表して頂き、試問を行った。

研究は1として、小腸に狭窄を有する疾患に対するダブルバルーン内視鏡の有効性・安全性の検討、2として小腸に狭窄を有するクローン病患者に対するダブルバルーン内視鏡を用いた内視鏡的バルーン拡張術の長期的有用性に関する検討、から成っており、長期間かつ多数の症例による検証が行われており、その内容、結果、考察は、斬新性、独創性に富み、十分学位に値するものと考えられた。

試問における発表内容は、各論文内容をさらに詳細に説明するものであり、研究内容に対する理解が一層深まる発表であった。さらに各審査委員から出された疑問や質問にも適格かつ速やかに返答し、本研究における苦勞や理解、研究領域における深い見識が非常に良く伝わる試問であった。

以上より、本試問では、三審査委員一致で合格の判定となった。