

カプセル内視鏡検査の画像鮮明度および全小腸観察率に対する
polyethylene glycol と大建中湯の同時投与の効果について

Effect of Coadministration of Polyethylene Glycol and Dai-Kenchu-To on Image

Definition and Complete Small Bowel Examination Rate in Capsule Endoscopy

氏名 鈴木 恵子

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学

平成 25 年 12 月

目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	1
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	3
(3) 解析	3
5. 結果	4
6. 考察	4
7. 結語	6
8. 参考文献	6
9. 表 1. 図 1～4	9-11

1. 要旨

【目的】カプセル内視鏡検査は、小腸粘膜の直接的かつ非侵襲的な評価を可能にしており、現在、世界で広く用いられている検査法である。その有用性は数多く報告されているが、未だ標準的な前処置方法は確立されていない。現在、この検査の最も重要な課題は、病変見逃しの低減である。病変見逃しに関連する因子として重要なものは、画像鮮明度と全小腸観察率が挙げられる。すなわち、小腸病変の拾い上げが残渣による画像鮮明度の低下で困難になる症例や、小腸全体が一定の検査時間内で観察できない症例が存在し、これらの症例では病変を見逃す可能性が高くなる。本研究は、polyethylene glycol(PEG)と大建中湯(DKT)によるカプセル内視鏡の前処置が画像鮮明度と全小腸観察率に与える効果について検討した。

【方法】2007年11月から2012年8月までに当院においてカプセル内視鏡検査を施行した178例を対象とした。患者は、前処置を行わなかった群(対照群133例)、検査前にPEGを経口投与した群(PEG群20例)、PEGと合計15gのDKTを3回に分けて経口投与した群(PEG+DKT群25例)の3群に振り分けた。これらの3群間で画像鮮明度および全小腸観察率を後ろ向きに比較検討した。

【結果】画像鮮明度については、PEG+DKT群が対照群よりも有意に高かったが($p<0.05$)、PEG群と対照群との間に有意差はなかった。全小腸観察率については、PEG群が対照群およびPEG+DKT群よりも有意に低かった($p<0.05$)。【結論】カプセル内視鏡検査における前処置として、PEGとDKTの同時投与は画像鮮明度を改善し、PEG投与に起因すると考えられる全小腸観察率の低下を予防した。

2. 研究の背景

小腸は平均6~7mと長く、胃と大腸の間に位置する臓器であるために、これまで有効な検査方法がなく「暗黒の臓器」と言われ、小腸疾患の診断および治療は極めて困難な状況であった。カプセル内視鏡はイスラエルで開発され、小腸粘膜の直接的かつ非侵襲的な評価を可能にし、2000年に*Nature*誌で初めてその適用が報告されて以来、世界中で使用されている⁽¹⁾。カプセル内視鏡検査は、原因不明の消化管出血、クローン病が疑われる症例およびその他の疾患の拾い上げに有用であり^(2~5)、これらの疾患の診断および治療に欠かせない手段となっている。現在、この検査における最も重要な課題は、病変の見逃しの頻度を低減させることである。病変の見逃しに寄与する因子としては、気泡や残渣の存在による画像鮮明度の低下、限られた検査時間、視野角の制限、襞の裏側の死角などが挙げられる。これまでの検討では病変の見逃し率は10%と報告されている⁽⁶⁾。さらに、複数の先行研究から、カプ

セル内視鏡検査を受ける全患者の20～30%において8時間以内に全小腸観察が達成できないことが示されている⁽⁷⁻⁹⁾。最近ではバッテリー持続時間が延長し、視野角も拡大したことにより、病変の見逃し頻度が低減されたと考えられている。しかし、残渣の存在による画像鮮明度の低下を解決するための有効な方法は確立されていない。

Polyethylene glycol(PEG)は大腸内視鏡検査時の腸管洗浄に用いられる等張性緩下剤であり、PEGをカプセル内視鏡検査の前処置として用いた多数の研究が報告されているが、これらの研究では検査の約12～16時間前にPEGを経口投与されることが多く、そのため夜間の排便が患者の睡眠障害を引き起こし、カプセル内視鏡の忍容性を低下させる可能性がある⁽¹⁰⁻¹²⁾。

大建中湯(DKT)は、ニンジン、サンショウおよびカンキョウを3:2:5の割合で混合してエキスを抽出し、膠飴を加えて調製される。DKTの有益な効果の一つは、消化管に対する運動促進作用である。DKTは日本の臨床診療で広く使用されており、腸閉塞の治療に特に有効な薬剤である⁽¹³⁾。しかし、小腸カプセル内視鏡検査の前処置としてのDKTを検討した研究は1件のみである⁽¹⁴⁾。さらに、DKTとPEGの併用効果を検討した報告はこれまでにない。そのため、本研究の目的は、カプセル内視鏡検査の画像鮮明度および全小腸観察率に対するPEGとDKTの同時投与の効果を判定することとした。

3. 目的

PEGとDKTをカプセル内視鏡の前処置薬として使用し、カプセル内視鏡検査における画像鮮明度と全小腸観察率に及ぼす効果を検証する。

4. 方法

(1) 対象

本研究は、当院において2007年11月から2012年8月までの間にカプセル内視鏡検査を受けた患者178人を対象とした。小腸部分切除術の既往のある患者、内視鏡的にカプセル内視鏡を十二指腸まで移送した患者、経鼻空腸チューブ経由でPEGを投与した患者、他の消化管運動促進薬を使用した患者、カプセル内視鏡検査で小腸大量出血と診断された患者は除外した。すべての患者に対し、カプセル内視鏡の滞留などのカプセル内視鏡検査に伴う合併症、およびカプセルが滞留した場合には状況に応じて手術が必要となる可能性があることについて説明を行った。カプセル内視鏡の前処置としてDKTの経口投与を使用することについては院内倫理委員会の承認を得た。

(2) 方法

PillCam SB カプセル内視鏡検査システム (Given Imaging 社製) を使用した。画像の読影は Rapid Reader (Version 5) ソフトウェア (Given Imaging 社製) を用いて実施した。各患者には、検査前 12 時間の絶食を指示した。対象患者を、検査前の前処置を行わない群 (対照群)、検査の約 3 時間前に PEG を経口投与する群 (PEG 群)、検査の 12 時間前、3 時間前および 20 分前に微温湯に溶かした DTK (5 g) を経口投与 (合計 15 g) すると共に検査の 3 時間前に PEG を経口投与する群 (PEG + DTK 群) の 3 群に分けた。PEG の経口投与量は各患者の体格に応じて 1~1.8 L の間で調節した。

全患者に対し、検査前に気泡の低減を目的としたジメチコンシロップ (40 mg) を少量の水と共に経口投与した。検査開始後、飲水は 2 時間経過後、軽食の摂取は 4 時間経過後またはリアルタイムビューワーでカプセル内視鏡の小腸到達が確認された後に許可した。ビデオレコーダーは 8 時間後またはリアルタイムビューワーでカプセル内視鏡の大腸到達が確認された後に回収し、データをワークステーションに転送して分析した。ビデオの分析は 2 名の熟練したカプセル内視鏡検査読影者 (K. S. および S. H.) が実施した。

画像鮮明度は Niv ら⁽¹⁶⁾ が報告したデータに基づいて評価し、カプセル内視鏡検査の総小腸観察時間に対する残渣が観察された時間の割合によって、3 つのグレード、すなわち、20%以下をグレード 2 (良)、21~35%をグレード 1 (可)、36%以上をグレード 0 (不良) に分類した。カプセル内視鏡検査における消化管通過時間は、胃から十二指腸球部までの通過時間を胃通過時間 (GTT) および十二指腸球部から盲腸までの通過時間を小腸通過時間 (SBTT) として測定した。カプセルが 8 時間以内に回盲弁から排出された場合に全小腸観察が成功したものとみなした。全小腸観察が達成された患者に対してのみ SBTT を評価した。全小腸観察率は各群で小腸全体を観察できた患者の割合と定義した。

(3) 解析

画像鮮明度および性別は Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。GTT、SBTT および年齢は *t* 検定を用いて比較した。全小腸観察率は χ^2 乗検定により分析した。p<0.05 の場合に統計的有意差ありとみなした。統計解析は StatView 5 を用いて実施した。

5. 結果

有害事象

全症例で 2 週間以内にカプセル内視鏡の体外への排出が確認され、カプセル内視鏡の滞留などの合併症は認められなかった。PEG や DKT の服用による明らかな有害事象も認められなかった。

群別の患者特性

178 人の患者を対照群 (133 人)、PEG 群 (20 人)、PEG+DKT 群 (25 人) の 3 群に分けた。各群の患者の臨床的背景およびカプセル内視鏡検査の目的を表 1 に示す。3 群間で、最も多かったカプセル内視鏡検査の目的は、原因不明の消化管出血であった。年齢および性別に関しては 3 群間に有意差を認めなかった。

画像鮮明度

対照群の患者 133 人中 5 人はカプセル内視鏡が十二指腸球部に到達せず、これらは検査対象から除外された。PEG+DKT 群の画像鮮明度は PEG 群と有意差はなかったが、対照群と比較すると有意に優れていた (図 1)。

全小腸観察率

全小腸観察は、対照群では 133 人中 101 人 (75.9%)、PEG 群では 20 人中 10 人 (50.0%)、PEG+DKT 群では 25 人中 20 人 (80.0%) で達成された。PEG 群の全小腸観察率は対照群および PEG+DKT 群よりも有意に低かった (図 2)。

胃通過時間と小腸通過時間

GTT については 3 群間に有意差を認めなかった (図 3)。SBTT については、各群で全小腸観察を達成した患者で評価した。PEG+DKT 群の SBTT は PEG 群と有意差がなかったが、対照群より有意に短かった (図 4)。

6. 考察

本研究の目的は、カプセル内視鏡検査における画像鮮明度および全小腸観察率に対する PEG と DKT の同時投与の効果を判定することであった。結果は、PEG と DKT の同時投与が画像鮮明度を有意に改善し、カプセル内視鏡検査における PEG 投与に起因すると考えられる全小腸観察率の低下を予防することが示された。

PEG のカプセル内視鏡検査に対する有用性を検討した研究の多くで、PEG の経口投与は小腸の画像鮮明度を改善し、全小腸観察率に影響を及ぼさないことが報告

されている⁽¹⁶⁾。しかし、本研究では、PEG 群の画像鮮明度が対照群よりも優れている傾向にあったが、2 群間に有意差はないことが示された。さらに、PEG 群の全小腸観察率は他の 2 群よりも低かった。我々の研究で、PEG 群において画像鮮明度が有意に改善することなく、全小腸観察率も他の 2 群と比較して低下した原因は、大部分の先行研究では PEG を検査の約 12~16 時間前または深夜に経口投与されたのに対し、本検討ではカプセル内視鏡検査の約 3 時間前に経口投与されたため、小腸内に PEG が残存していたことによる影響と考えられた^(10-12,16)。GTT については、対照群、PEG 群および PEG+DKT 群間に有意差がなかったことから、検査直前の PEG の経口投与が小腸におけるカプセル通過に悪影響を及ぼした可能性が示唆された。しかし、PEG+DKT 群では、対照群と比較して画像鮮明度は有意に改善し、PEG 単独投与時に見られたような全小腸観察率の低下もなかった。

これらの結果から、DKT の投与が小腸から大腸内への残渣の除去を促進し、その結果として PEG の腸洗浄効果が高められると我々は推測する。検査の 12~16 時間前または前夜の睡眠前の PEG の経口投与は患者の睡眠を妨害する可能性があり、検査の 3 時間前の PEG と DKT の同時経口投与で十分な腸洗浄効果が得られるなら、この前処置法により低侵襲で高精度な検査が可能になると考えられる。

DKT の運動促進作用に関して提唱されている機序には、セロトニン受容体を介したアセチルコリンの遊離促進^(17,18)、消化管運動刺激ホルモンであるモチリンの分泌促進⁽¹⁹⁾がある。DKT を用いた研究のほとんどが動物を対象としたもので、DKT を用いた臨床試験はわずかしかない^(13,17-21)。

他の腸管蠕動亢進薬を用いた研究では、エリスロマイシン⁽²²⁾、メトクロプラミド⁽²³⁾ およびモサプリド⁽²⁴⁾ で全小腸観察率の改善効果が報告されているが、標準的な前処置方法は確立されていない。本研究では DKT 投与に伴う有害事象は認められず、DKT 投与に関する禁忌が存在しないことを考えると、DKT はカプセル内視鏡検査の標準的な前処置薬となり得ると考えられた。

本研究では PEG と DKT の同時投与を検討したが、今後の研究では DKT の効果を正確に評価するために DKT を単独投与した群を設定する必要がある。Nakaji らはカプセル内視鏡検査前の DKT の投与がカプセル内視鏡の消化管通過速度と全小腸観察率を改善できると報告しているが、彼らの研究では画像鮮明度は検討されていない⁽¹⁴⁾。

カプセル内視鏡検査の性能がどれだけ大きく改善しようとも、腸管内に大量の残渣が存在すれば検査の質は低下する。そのため、質の高いカプセル内視鏡検査を行うには画像鮮明度の改善が欠かせない。これについては今後の前向き臨床研究が必要となる。一方で、カプセル内視鏡のバッテリーの持続時間が長くなったことによ

り、カプセル内視鏡検査の全小腸観察率は上昇しているものの、外来での検査のように検査時間が限られている場合、一定時間内で全小腸観察を達成しようとする試みは重要な取り組みであると考えられる。

7. 結語

PEG と DKT の同時投与が画像鮮明度を有意に改善することを証明した。本研究は、小腸カプセル内視鏡検査における PEG と DKT の同時投与の有用性を証明した初めての研究である。将来的には、本研究結果に基づいて多施設共同無作為比較試験の実施が望まれる。

8. 参考文献

- 1) Iddan, G., Meron, G., Glukhovsky, A., et al.: Wireless capsule endoscopy. *Nature*, 405:417, 2000.
- 2) Delvaux, M., Gay, G.: Capsule endoscopy in 2005: facts and perspectives. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 20:23-39, 2006.
- 3) Leighton, J. A., Legnani, P., Seidman, E. G. : Role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease: where we are and where we are going. *Inflamm Bowel Dis*, 13:331-337, 2007.
- 4) Swain, P., Adler, D., Enns, R. : Capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*, 37:655-659, 2005.
- 5) Van Tuyl, S. A., Van Noorden, J. T., Kuipers, E. J., et al.: Results of videocapsule endoscopy in 250 patients with suspected small bowel pathology. *Dis Dis Sci*, 51:900-905, 2006.
- 6) Lewis, B. S., Eisen, G. M., Friedman, S. : A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials. *Endoscopy*, 37:960-965, 2005.
- 7) Rondonotti, E., Herrerias, J. M., Pennazio, M., et al.: Complications, limitations, and failures of capsule endoscopy: a review of 733 cases. *Gastrointest Endosc*, 62:712-716, 2005.
- 8) Carey, E.J., Leighton, J. A., Heigh, R. I., et al.: A single-center experience of 260 consecutive patients undergoing capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*, 102:89-95, 2007.
- 9) Tatar, E. L., Shen, E. H., Palance, A.L., et al.: Clinical utility of wireless capsule endoscopy: experience with 200 cases. *J Clin Gastroenterol*, 40:140-144, 2006.

- 10) Fireman, Z., Paz, D., Kopelman, Y.: Capsule endoscopy: improving transit time and image view. *World J Gastroenterol*, 11:5863-5866, 2005.
- 11) Wei, W., Ge, Z. Z., Lu, H., et al.: Purgative bowel cleansing combined with simethicone improves capsule endoscopy imaging. *Am J Gastroenterol*, 103:77-82, 2008.
- 12) Viazis, N., Sgouros, S., Papaxoinis, K., et al.: Bowel preparation increases the diagnostic yield of capsule endoscopy: a prospective, randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc*, 60:534-538, 2004.
- 13) Itoh, T., Yamakawa, J., Mai, M., et al.: The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J Int Med Res*, 30:428-432, 2002.
- 14) Nakaji, K., Suzumura, S., Fujita, A., et al.: Effectiveness of Daikenchuto, a Japanese herbal medicine, in accelerating capsule endoscopy transit time- a pilot study. *J Wakayama Med*, 62:74-78, 2011.
- 15) Niv, Y., Niv, G., Wisner, K., et al.: Capsule endoscopy - comparison of two strategies of bowel preparation. *Aliment Pharmacol Ther*, 22:957-962, 2005.
- 16) Song, H. J., Moon, J. S., Do, J. H., et al.: Guidelines for Bowel Preparation before Video Capsule Endoscopy. *Clin Endosc*, 46:147-154, 2013.
- 17) Shibata, C., Sasaki, I., Naito, H., et al.: The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery*, 126:918-924, 1999.
- 18) Jin, X. L., Shibata, C., Naito, H., et al.: Intraduodenal and intrajejunal administration of the herbal medicine, dai-kenchu-tou, stimulates small intestinal motility via cholinergic receptors in conscious dogs. *Dig Dis Sci*, 46:1171-1176, 2001.
- 19) Nagano, T., Itoh, H., Takeyama, M.: Effect of Dai-kenchu-to on levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull*, 22:1131-1133, 1999.
- 20) Kawahara, H., Yanaga, K.: The herbal medicine Dai-Kenchu-To directly stimulates colonic motility. *Surg Today*, 39:175-177, 2009.
- 21) Kawasaki, N., Nakada, K., Suzuki, Y., et al.: Effect of Dai-kenchu-to on gastrointestinal motility and gastric emptying. *Int J Surg*, 7:218-222, 2009.
- 22) Niv, E., Bonger, I., Barkay, O., et al. Effect of erythromycin on image quality and transit time of capsule endoscopy: a two-center study. *World J Gastroenterol*, 14:2561-2565, 2008.

- 23) Selby, W.: Complete small-bowel transit in patients undergoing capsule endoscopy: determining factors and improvement with metoclopramide. *Gastrointest Endosc*, 61:80-85, 2005.
- 24) Wei, W., Ge, Z. Z., Lu, H., et al.: Effect of mosapride on gastrointestinal transit time and diagnostic yield of capsule endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*, 22:1605-1608, 2007.

表 1. 患者背景とカプセル内視鏡の適応

適応	対照群 (133 例)	PEG 群 (20 例)	PEG+DKT 群 (25 例)
年齢(歳) (平均±標準偏差)	64.2±18.2	65.4±15.4	58.6±14.7
性別 (男/女)	71/62	9/11	15/10
原因不明の消化管出血	96	15	12
クローン病疑い	8	3	5
小腸腫瘍疑い	8	0	7
タンパク漏出性胃腸症疑い	21	2	1

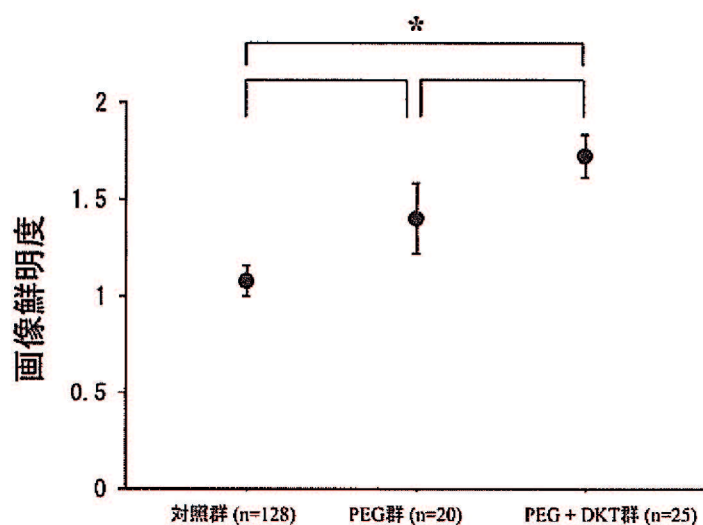


図 1 : 前処置サブグループ別の画像鮮明度 : polyethylene glycol (PEG) + 大建中湯 (DKT) 群の画像鮮明度は PEG 群の画像鮮明度と有意差はなかったが、対照群の画像鮮明度より有意に優れていた。データは平均値 ± 標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 。

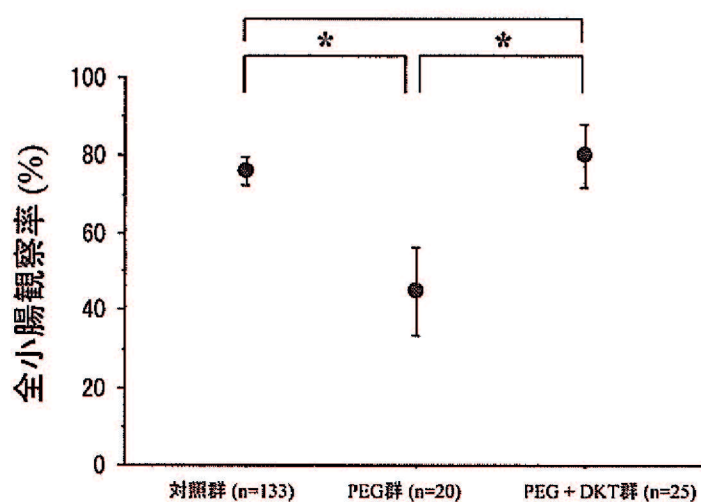


図 2 : 前処置サブグループ別の全小腸観察率 : 全小腸観察は、対照群では 133 人中 101 人 (75.9%)、polyethylene glycol (PEG) 群では 20 人中 10 人 (50.0%)、PEG + 大建中湯 (DKT) 群では 25 人中 20 人 (80.0%) で達成された。PEG 群の全小腸観察率は対照群および PEG + DKT 群の全小腸観察率よりも有意に低かった。データは平均値 ± 標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 。

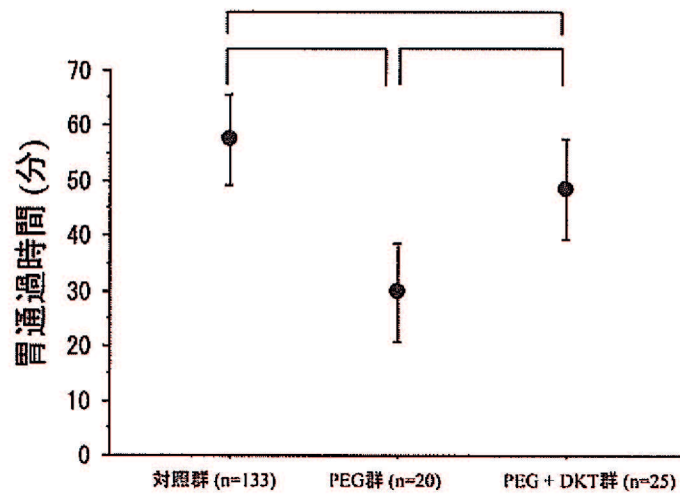


図 3 : 前処置サブグループ別の胃通過時間 (GTT) : GTT については 3 群間に有意差はなかった。データは平均値±標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 。

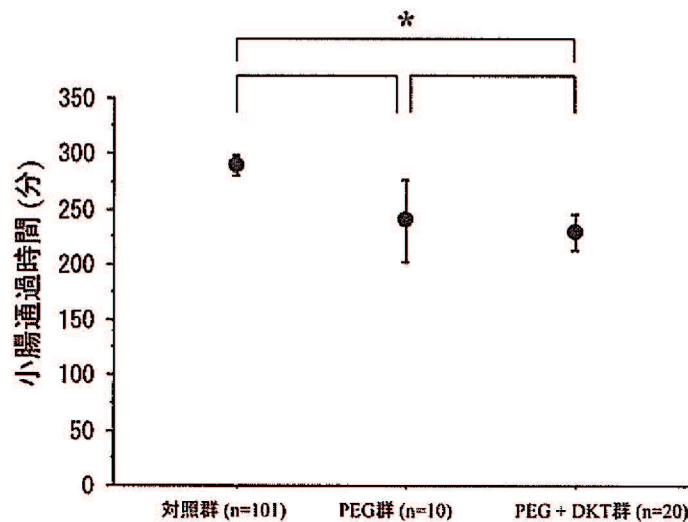


図 4 : 前処置サブグループ別の小腸通過時間 (SBTT) : SBTT は各群で全小腸検査を達成した患者間で比較した。polyethylene glycol (PEG) + 大建中湯 (DKT) 群の SBTT は PEG 群の SBTT と有意差がなかったが、対照群の SBTT より有意に短かった。データは平均値±標準誤差を示す。* $p < 0.05$ 。