

薬剤性小腸障害におけるCTエンテロクリーシ  
ス／エンテログラフィー所見

氏名 岸 堯之

所属 山口大学大学院医学系研究科  
情報解析医学系専攻 放射線医学分野

平成26年12月

## 目次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	2
3. 目的	2
4. 方法	2
(1) 対象	2
(2) 方法	3
5. 結果	4
6. 考察	10
7. 結語	12
8. 謝辞	12
9. 参考文献	13

## 1. 要旨

2008年7月から2012年11月の期間にOGIB（原因不明の消化管出血）の原因検索としてCT enteroclysis/CT enterography（以下CTE）が施行され、後に薬剤性小腸粘膜障害と診断された11例のうち、CTEで病変を描出し得た8例（NSAIDが6例、低用量アスピリンが2例）を対象とした。8例はCTEと同日あるいは翌日に当院消化器内科でカプセル内視鏡（以下VCE）あるいはダブルバルーン内視鏡（以下DBE）が施行され、両者の所見を比較検討した。

薬剤性粘膜障害のCTE所見は3つのtypeに分類した。服薬期間は3カ月から10年以上であった。

Type1(粘膜型)は粘膜層に小さな濃染が散見されるパターンで、8人中4人(50%、12病変)でみられ、全員が短期内服患者であった。軽度の浮腫/発赤を伴う小びらんがDBEで認められた。

Type2(壁均一濃染型)は腸管壁全体が均一に濃染されるパターンで、8人中2人(25%、4病変)でみられ、長期内服患者であった。DBEで著明な浮腫/発赤を伴う大きな潰瘍が認められた。

Type3(多層濃染型)は粘膜層と粘膜下で造影程度が異なり、層構造を呈する、いわゆるターゲットサインがみられるパターンとした。8人中4人(50%、6病変)でみられ、短期・長期内服患者のいずれも含まれた。VCEもしくはDBEでは狭窄を伴う潰瘍・粘膜障害を認め、内腔の狭窄が見られた。

Type1(粘膜型)は短期服薬例に多く、多発する傾向にあった。Type2(壁均一濃染型)は単発で長期服薬例に多く、比較的高度な慢性炎症が示唆された。

Type3(多層濃染型)は短期服薬例、長期服薬例の両方で認められたことが特徴的であった。粘膜下の浮腫や線維化により高度な狭窄を合併する事があり、カプセル内視鏡の施行に注意を要すると思われた。

CTEでは小腸の狭窄病変があっても検査可能であり、小腸粘膜障害の診断において他の検査と相補的役割を担える可能性が示唆された。

## 研究の背景

コンピュータ断層撮影 (CT) エンテロクリアシス/エンテログラフィー (CTE) は経腸造影剤を小腸内に注入し、病変の評価のために十分に腸管を拡張させ、充満させてCTを撮像する技術である[1, 2]。近年、低用量アスピリンや非ステロイド性抗炎症剤(NSAIDs)が上部消化管と小腸のいずれにも粘膜障害をきたすことが広く認識されてきている[3-8]。

## 2. 目的

薬剤性小腸障害の診断においてVCEやDBEの有用性は確立されてきているが、CT所見の評価に関してはほとんど報告がなされていない[4, 5]。薬剤性小腸障害におけるCTE所見は3つのタイプに分類され、薬剤内服期間や内視鏡所見と比較して評価した。この後ろ向き研究の目的は薬剤性小腸障害のCTE所見の評価及び、その所見とVCE、DBE所見とを比較検討し、また薬剤内服期間も併せて評価することである。

## 3. 方法

### (1) 対象

我々は2008年7月から2012年11月までの期間に82人の原因不明の消化管出血の患者にCTEを施行し、薬剤性小腸障害と診断された11人の患者(男性5人、女性6人、平均年齢71歳、56-85歳)のCTE所見を評価した(表1)。

例	年齢	性別	薬剤	薬剤内服期間	CTE-C/CTE-G 所見	CTE-C/CTE-G
1	56	M	NSAID	10年以上	Type 3 (1)	CTE-C
2	72	F	aspirin	5年	Type 3 (1)	CTE-C
3	78	F	NSAID	10年以上	Type 1 (1), Type2 (1)	CTE-C
4	63	M	NSAID	3年	Type 3 (1)	CTE-C
5	77	F	NSAID	3年	Type 2 (3)	CTE-C
6	65	M	aspirin	6か月	Type 1 (5)	CTE-C
7	81	F	NSAID	6か月	Type 1 (4), Type 3 (3)	CTE-C
8	80	M	NSAID	3か月	Type 1 (2)	CTE-G

( ): 病変数

**Table. 1** CTEで異常所見を示した患者の内訳

CTE-C:CTエンテロクリアシス      CTE-G:CTエンテログラフィー

## (2) 方法

11人中9人でVCE(8人)もしくはDBE(5人)が施行され、CTEは同日もしくは翌日に施行された。CTEの結果評価はVCEもしくはDBEの評価が得られる前に行われた。2人の患者では腸管狭窄があり、VCE、DBEが施行されなかったが、この患者らは薬剤内服中止とともに速やかに症状は改善し、狭窄が解除されたため薬剤性小腸障害と診断された。VCEにはPillCam SB カプセル内視鏡 (Given社, イスラエル)が使用され、画像解析にはRapid Reader (Version 6.5; Given社)が使用された。DBEにはEN-450T5/W (フジフィルム社) もしくはSIF-Q260 (オリンパス社) の内視鏡が使用された。腸液の培養や生検によって炎症性腸疾患や悪性腫瘍、感染症などの除外がなされた。最終的なCTEの病変とDBEもしくはVCEの病変の照らし合わせは1人の放射線科医と1人の消化器内科医の間でおこなわれ、両者の意見の一致を評価とした。

### ・CTエンテロクリアシス/エンテログラフィー

経腸造影剤は十二指腸チューブ(9人)を使用、もしくは経口的(2人)に小腸に投与された。鎮静はどの患者にも行われなかった。

1: 十二指腸チューブを使用しての経腸造影剤投与: CTエンテロクリアシス(9人)  
経鼻内視鏡を十二指腸まで挿入し、鉗子口よりガイドワイヤー(0.045 inch×3500 mm、クリエートメディック社)を空腸側に進める。次いでガイドワイヤーを經由して十二指腸チューブ(16Fr. 1500mm、消化器造影用バルーンカテーテル)を透視下に十二指腸空腸曲まで挿入し、経鼻内視鏡を抜去する。十二指腸チューブの先端バルーンを膨らませ固定した後、自動注入器 (Easy-road, MASTER FLEX®, model 7518-10, Cole-Parmer Instrument Co.) を用いて150ml/minの速度で小腸内に約37°Cに暖めた腸管洗浄液 (PEG) を約1,800ml注入する。

2: 経腸造影剤の経口投与: CTエンテログラフィー (2人)

検査の約1時間前より直接被検者が1800mlのPEGを服用している。服用する速さは最初の15分で400ml、次に15分おきに450ml、最後の15分で500mlを目安として服用させている。

### CT撮影

PEGを注入後、抗コリン剤を筋注し速やかにCT室に移動する。使用機種はシーメンス社製64-channel dual source CT (Somatom Definition, Forchheim, ドイツ)。造影検査は非イオン性造影剤100ml (Iopamidol 370 mg I/mL, Oypalomin®, Fuji Pharma CO.) を3ml/secで急速静注し、40秒後の時相を横隔膜レベルから恥骨結合レベルまで撮影する。血管奇形は時に小腸出血の原因となることがあり、動脈

層に近い40秒後の時相で撮像している。撮影条件は1mm collimation、8mm table speedで行い、再構成画像は2mmスライス厚、2mmスライス間隔で水平断と冠状断像を作成している。画像評価は2人の熟練した腹部領域専門の放射線科医によっておこなわれた。

読影は横断像と再構成画像でおこない、以下の3つのタイプの所見を分析した。CTEの読影基準は、粘膜層に小さな濃染が散見されるパターン、腸管壁全体が均一に濃染されるパターン、粘膜層と粘膜下で造影程度が異なり、層構造を呈する、いわゆるターゲットサインがみられるパターンとされた。

読影意見の相違は議論の後に合意により解決された。CT所見は、VCEまたはDBEの所見と比較された。

#### 4. 結果

小腸の異常所見はCTEにて11人中8人(73%)でみられ、薬剤性小腸障害と診断された(表1)。病変が多発した患者は8人中5人であった(63%)。多発病変は短期内服患者でみられた(6か月以下)。

3人は潰瘍性病変が見られ、生検で悪性腫瘍が除外された。4人で投薬が中止され、11人中5人では投薬は継続された。11人中2人ではNSAIDsからアセトアミノフェンに薬剤変更された。全患者のレバミピドが投与された。貧血やびらん、潰瘍などは経過観察のVCEもしくはDBEで改善が見られた。

小腸障害はNSAIDsで8人、低用量アスピリンの3人で見られた。11人中3人は短期内服(6か月以下)、残り8人は長期内服(3年以上)であった。

薬剤性小腸障害のCTE所見は以下の3つのタイプに分類された。タイプ1(粘膜型)では壁肥厚がなく、粘膜層の小さな濃染所見。タイプ2(壁均一濃染型)は腸管壁全体が均一に強く濃染されるパターン。タイプ3(多層濃染型)は粘膜層と粘膜下で造影程度が異なり、層構造を呈する、いわゆるターゲットサインがみられるパターン。膜様狭窄はいずれの患者にも見られなかった。

8人中4人にCTEでタイプ1が認められた(22病変中12病変)。CTEの病変は4人全員で、内視鏡での小さなびらんや軽度の浮腫や発赤を伴う潰瘍に一致すると思われた(図1)。CTEでの多発病変は4人中3人で認められ(75%)、その3人は短期内服患者(6か月以下)であった。

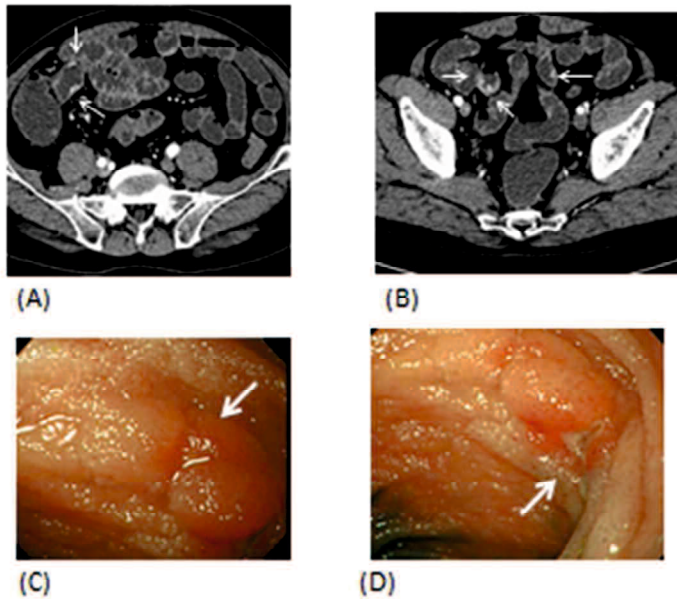


図1(6例目)

アスピリンによる小腸障害の65歳男性(薬剤内服期間6か月)。  
 (A), (B)回腸に粘膜面の増強効果を呈する小病変(矢印)がCTエンテロクリーシスで認められた。この病変はタイプ1に分類された。  
 (C), (D)DBEにて回腸に発赤と浮腫を伴う小潰瘍が認められた(矢印)。

8人中2人にタイプ2が認められ(22病変中4病変)、全員が長期内服患者(3年以上)であった。このCTEでの病変は、内視鏡での著明な発赤や浮腫を伴う大きな潰瘍と一致していた(図2, 3)。この2人の患者ではCTEで病変周囲の脂肪織の濃度上昇やリンパ節腫大(最大短径5mm以上)や周囲の毛羽立ちが見られた。

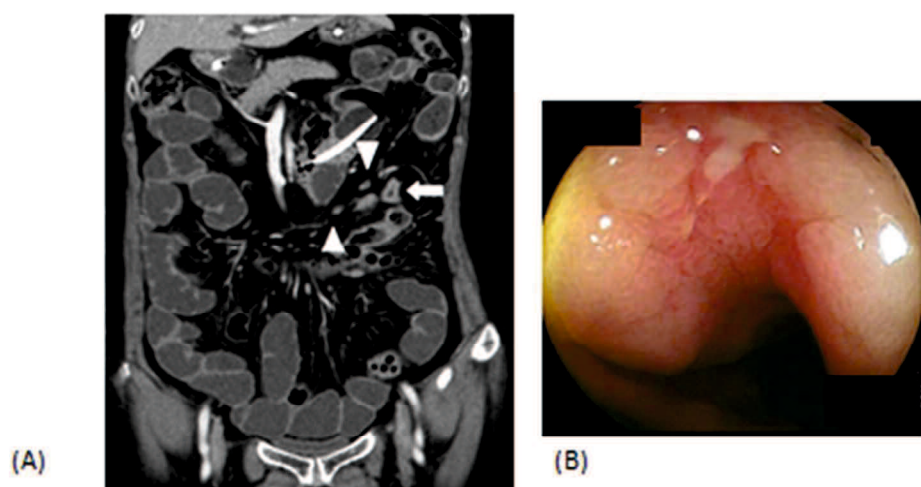


図2(3例目)

NSAIDsによる小腸障害の78歳女性(薬剤内服期間10年以上)。

(A) CTエンテロクレーシスにて回腸に腸管壁の均一な濃染像が認められた(矢印)。

腸間膜リンパ節の腫大も認められた(矢頭)。本例はタイプ2に分類された。

(B) DBEにて回腸に著明な浮腫や発赤を伴う大きな潰瘍が認められた。

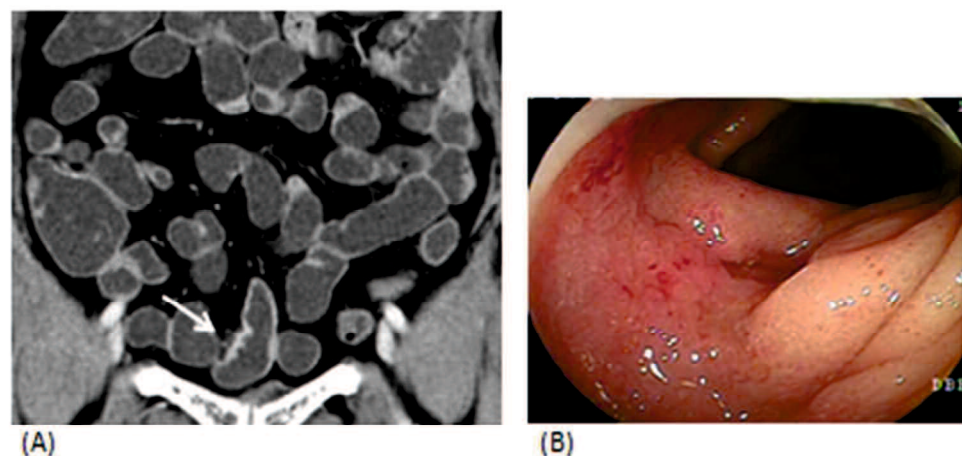


図3(5例目)

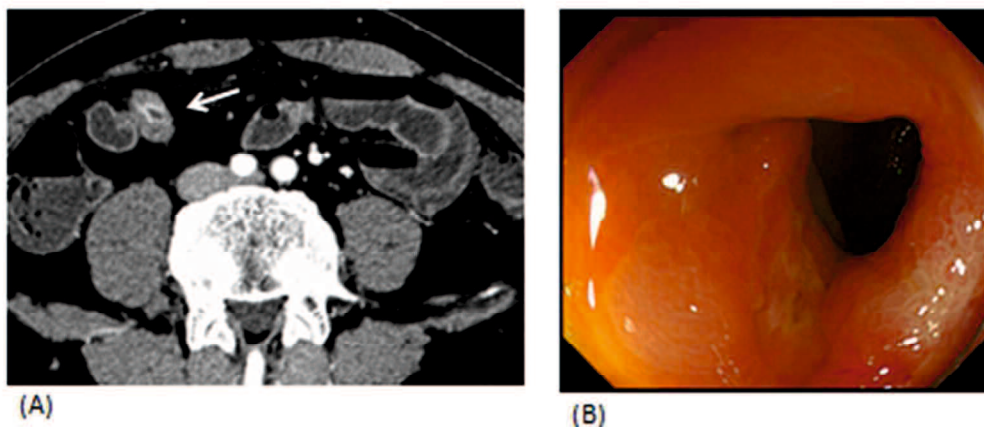
NSAIDsによる小腸障害の77歳女性(薬剤内服期間3年以上)

(A) CTエンテロクレーシスにて一側性に腸管壁の均一な濃染像(矢印)がみられ、type2と診断された。周囲は脂肪織の濃度上昇を伴っていた。

(B) DBEでは著明な発赤、浮腫を伴う大きな潰瘍が認められた。



8人中4人にタイプ3が認められ(22病変中6病変)、短期・長期内服患者のいずれも見られた。CTEでは腸管狭窄が見られ、内視鏡での全周性もしくは大きな潰瘍、腸管狭窄の病変と一致していた(図4, 5)。

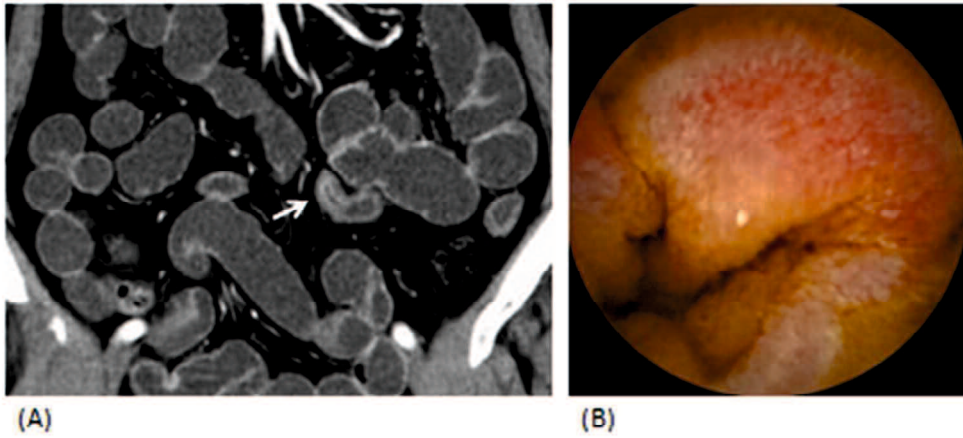


**図4(1例目)**

NSAIDsによる小腸障害の56歳男性(薬剤内服期間10年以上)

(A) CTEで回腸に粘膜面の濃染と粘膜下の浮腫によりtarget signを呈する壁肥厚を認めType3と診断された(矢印)。

(B) DBEでは狭窄を伴う潰瘍・粘膜障害を認め、内腔の狭窄を伴っていた。



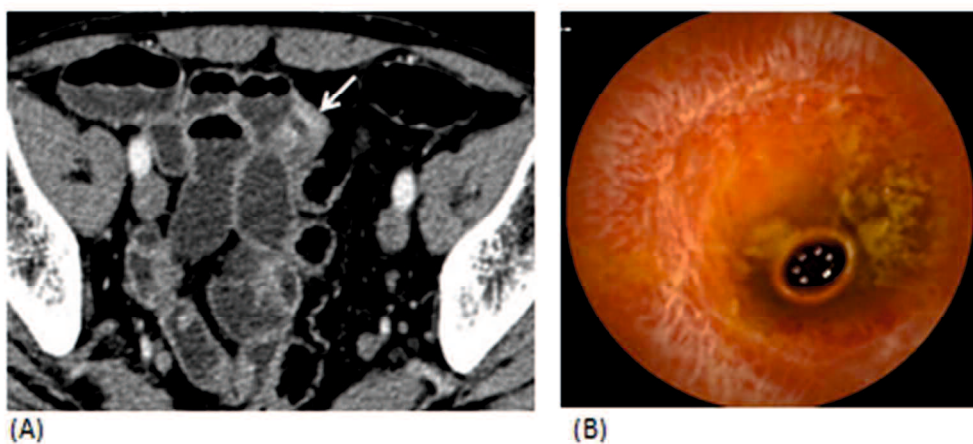
**図5 (2例目)**

アスピリンによる小腸障害の72歳男性(薬剤内服期間5年以上)

(A) CTエンテロクレーシにて回腸に層構造を有する全周性の壁肥厚を認め、Type3と診断された(矢印)。内腔の狭窄が認められた。

(B) VCEにて腸管の狭窄が認められた。

タイプ3の1人の長期内服患者では、カプセル内視鏡が輪状潰瘍による腸管狭窄のために1週間停滞していた(図6)。



**図6(4例目)**

NSAIDsによる小腸障害の63歳男性(薬剤内服期間3年以上)

(A) CTエンテロクレーシスにて回腸に層構造を有する全周性の壁肥厚を認め、Type3と診断された(矢印)。腸管狭窄が疑われた。

(B) VCEIにて回腸に輪状潰瘍と線維性の狭窄が認められた。カプセルは1週間停滞した。

薬剤性小腸障害と診断された11人中3人にCTEでは異常所見は見られなかった。この3人は全員長期内服患者で、内視鏡では小さなびらんや軽度の発赤、浮腫を伴う潰瘍を認めた(図7)。



**図7**  
アスピリンによる小腸障害の70歳男性(薬剤内服期間10年以上)。  
VCEでは線状潰瘍が認められた(矢印)。

## 5. 考察

近年、VCEやDBEの普及により、NSAIDsや低用量アスピリンによる多様な小腸粘膜障害が認められるようになってきた[3-8]。薬剤性小腸障害は粘膜の軽度の炎症や小潰瘍として発症し、輪状潰瘍や狭窄病変へと進展するものと考えられている[3, 4]。

しかしながら、薬剤性小腸障害の内視鏡所見は非特異的で、その診断には内服歴の評価や他の炎症性病変の除外が必要である。CTEではVCEと同様に小腸を非侵襲的に評価可能である[1, 2]。しかし、薬剤性小腸障害のCTE所見を総合的に評価した文献はほとんどない。

本研究では、薬剤性小腸障害のCTE所見を3つに分類した。タイプ1(粘膜型)は小びらんや潰瘍などの多発する軽微な粘膜障害、タイプ2(壁均一濃染型)は著明な浮腫や発赤を伴う大きな潰瘍、タイプ3(多層濃染型)は狭窄を伴う輪状もしくは大きな潰瘍の内視鏡所見とそれぞれ一致する。

タイプ1は短期内服患者(6か月以下)の多くにみられ、タイプ2は長期内服患者(3年以上)に多く、タイプ3は短期・長期内服患者のいずれにも認められた。

タイプ1の小さな異常所見は見逃されやすかった。タイプ2では腸管壁の均一な濃染像は慢性炎症によるものと考えられた。タイプ3では粘膜層の強い造影効果

は充血を、粘膜下層の不染は浮腫を反映したものと考えられた[9, 10]。

このように粘膜層と粘膜下で造影程度が異なり、層構造を呈するものをいわゆるターゲットサインという。粘膜障害の程度は短期内服患者(タイプ1)より長期内服患者(タイプ2)の方がより強いと考えられた。タイプ3では粘膜の充血と浮腫により、小腸狭窄をきたしうると考えられた。

タイプ3(NSAIDs長期内服患者)の4人中1人では小腸の輪状潰瘍によりカプセル内視鏡が1週間停滞し、カプセル内視鏡の施行に注意を要すると考えられた。腸管狭窄はタイプ3では強い浮腫により生じ、タイプ2では慢性炎症により生じると考えられた。それゆえ、CTEは最初に行う検査として推奨され、DBEやVCEと組み合わせて施行することが有用と考えられた。CTEで腸管狭窄の有無を確認したうえで、内視鏡による2次検査へ移行することが勧められる。

タイプ1の鑑別診断には急性腸炎が含まれる。腸液が採取され、下痢や腹痛などの臨床所見と併せて腸炎を除外した。タイプ2, 3の鑑別診断としてクローン病、ベーチェット病、虚血性腸炎や腸結核などが挙げられる。潰瘍は生検し、腸液は培養検査をおこない、薬剤性小腸障害の診断に至った。

我々の研究にはいくつかの限界があった。CTエンテログラフィーではCTエンテロクリアーシスと比較すると腸管の拡張程度がやや弱くなることが挙げられる。CTエンテログラフィーでは不十分な腸管拡張が19%(106人中20人)に見られたとの報告もある[11, 12]。

VCEの方がCTEより薬剤性小腸障害の病変検出には優れていたとの報告もある[13]。10人の患者でCTEとVCEの所見で相違があり、VCEではNSAIDs使用者に輪状潰瘍が認められた(CTEでは3人で異常所見が見られなかった)。1人の患者では輪状潰瘍がVCEでは見られたが、CTEでは見られなかった。CTEでは輪状潰瘍が見逃される可能性が示唆された。

OGIBの患者のVCEで異常所見が得られなかった患者には造影剤としてCO<sub>2</sub>を使用したエンテロクリアーシスを推奨する報告がある[14]。この方法が粘膜の異常所見を診断するのに最も正確な画像評価法であり、NSAIDsによる潰瘍やびらんの検出に有用とされている。OGIBの原因としてNSAIDsによる小腸障害が疑われた場合の第1選択として考慮すべきとされている[14]。

一方で、水を陰性造影剤として腸管内に適度に充満させ腸管拡張を得ることで、腸管内のガスによるアーチファクトを消失させ、腸管壁や腸管の腫瘍などの描出が改善されたとする報告もある[15-19]。水と腸管壁が接することで壁や腫瘍の輪郭などが明瞭に描出され、腸管内にガスが存在することで生じるアーチファクトを防ぐとされている[15-19]。

この研究の限界の1つに内視鏡所見を基準となる検査にしたことが挙げられる。Haghighiらの興味深い報告によると、160人のOGIB患者のうちVCEにてびらんを

29%、潰瘍を21%の患者に認め、陽性率が高い[20]。Haghighiらはコントロール郡としてVCEを施行した健常な患者にも同様に検査の陽性率が高かったとしている[20]。

また、VCEもしくはDBEの病変とCTEの病変が正確に一致しているとするのは厳密には困難であり、1つの限界と考えられる。

タイプ1の所見は腸管粘膜が強く造影されるものであったが、小さな病変であった。それゆえ、読影者間の意見の相違がいくつかあった。VCEやDBEと比較すると、CTEでは造影効果の弱い病変や軽度の粘膜障害は描出されにくい傾向があった。

我々の研究は患者数が少ないという制限もあった。長期内服患者のうち3人はCTEで病変が検出されなかった。長期内服患者の小さなびらんや軽度の発赤や充血を伴う潰瘍などは、小腸の軽微な粘膜障害であったため、CTEでは検出されなかった可能性がある。それゆえ、薬剤性小腸障害のCTE所見に関しては、さらなる研究の蓄積が望まれる。

## 6. 結語

薬剤性小腸障害のCTE所見は3つのタイプに分類された。タイプ1は短期内服患者、タイプ2は長期内服患者、そしてタイプ3は短期・長期内服患者のいずれも含まれた。タイプ3で長期内服患者では粘膜下の浮腫や線維化により高度な狭窄を合併する事があり、カプセル内視鏡の施行に注意を要すると思われた。

薬剤性小腸障害は以前と比較して一般的な疾患となっており、CTEやVCE,DBEなどの検査法の普及により日常で遭遇する機会が増加している。CTEでは小腸に狭窄病変があっても検査可能であり、粘膜障害の診断に際して他の検査法と相補的な役割を担えろと考えられた。

## 7. 謝辞

## 8. 参考文献

1. Boudiaf M, Jaff A, Soyer P, Bouhnik Y, Hamzi L, Rymer R. Small-bowel disease: prospective evaluation of multi-detector row helical CT enteroclysis in 107 consecutive patients. *Radiology* 2004;233:338–344.
2. Liu Y.B., Liang C.H., Zhang Z.L., Huang B., Lin H.B., Yu Y.X., et al. Crohn disease of small bowel: multidetector row CT with CT enteroclysis, dynamic contrast

- enhancement, CT angiography, and 3D imaging. *Abdom Imaging* 2006;31: 668-674.
3. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA, Johnson CD, Fidler JL, Barlow JM, et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology* 2006;238:505–516.
  4. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:55-59.
  5. Maiden L, Thjodleifsson B, Theodors A, Gonzalez J, Bjarnason I. A quantitative analysis of NSAID-induced small bowel pathology by capsule enteroscopy. *Gastroenterology* 2005;128:1172-1178.
  6. Goldstein, J.L., Eisen, G.M., Lewis, B., Gralnek, I.M., Zlotnick, S., Fort, J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo. *Clin. Gastroent. Hepatol* 2005;3:133-141.
  7. Goldstein, J.L., Eisen, G.M., Lewis, B., Gralnek, M., Aisenberg, J., Bhadra, P., et al. Small bowel mucosal injury is reduced in healthy subjects treated with celecoxib compared with ibuprofen plus omeprazole, as assessed by video capsule endoscopy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1211-1222.
  8. Matsumoto T., Kudo T., Esaki M., Yano T., Yamamoto H., Sakamoto C., et al. Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a Japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:490-496.
  9. Balthazar EJ. CT of the gastrointestinal tract: principles and interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156:23-32.
  10. Wittenberg J, Harisinghani MG, Jhaveri K, Varghese J, Mueller PR. Algorithmic approach to CT diagnosis of the abnormal bowel wall. *RadioGraphics* 2002;22:1093-1109.
  11. Mazzeo S, Caramella D, Belcari A, Melai L, Cappelli C, Fontana F, et al. Multidetector CT of the small bowel: evaluation after oral hyperhydration with isotonic solution. *Radiol Med* 2005;109:516-526.
  12. Soyer P. Obscure gastrointestinal bleeding: difficulties in comparing CT enterography and video capsule endoscopy. *Eur Radiol* 2012;22:1167-1171.
  13. Khalife S, Soyer P, Alatawi A, Vahedi K, Hamzi L, Dray X, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of 64-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy. *Eur Radiol* 2011;21:79-86.
  14. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Chiorean M, Dewitt J, McHenry L, Lappas JC. Radiologic investigations complement and add diagnostic information to capsule

- endoscopy of small-bowel diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:306-312.
15. Lee DH. Two-dimensional and three-dimensional imaging of gastric tumors using spiral CT. *Abdom Imag*, 2000, 25:1-6.
  16. Kadowaki K, Murakami T, Yoshioka H, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, et al. Helical CT imaging of gastric cancer: normal wall appearance and the potential for staging. *Radiat Med* 2000; 18:47-54.
  17. Sohn KM, Lee JM, Lee SY, Ahn BY, Park SM, Kim KM. Comparing MR imaging and CT in the staging of gastric carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174:1551-1557.
  18. Dux M, Richter GM, Hansmann J, Kuntz C, Kauffmann GW. Helical hydro-CT for diagnosis and staging of gastric carcinoma. *J Comput Assist Tomogr* 1999; 23:913-922.
  19. Takao M, Fukuda T, Iwanaga S, Hayashi K, Kusano H, Okudaira S. Gastric cancer: evaluation of triphasic spiral CT and radiologic-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 1998; 22:288-294.
  20. Haghghi D, Zuccaro G, Vargo J, Conwell D, Dumot J, Santisi J, et al. Comparison of capsule endoscopy (CE) findings of healthy subjects (HS) to an obscure gastrointestinal bleeding (OGIB) patient population. *Gastrointest Endosc* 2005;61:AB 104.