

学位論文（博士）

Combined use of computed tomography
enterography/enteroclysis and capsule endoscopy
improves the accuracy of diagnosis of small bowel
bleeding

（CT エンテログラフィ/エンテロクリーシスとカプセル
内視鏡検査の併用は小腸出血の診断能を向上させる）

氏名 海野（松田） まどか

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 消化器内科学講座

令和3年1月

目次

1,	要旨	3
2,	研究の背景	4
3,	方法	4~7
	（1）対象	4
	（2）患者背景	5
	（3）出血と診断の分類	5
	（4）出血源の判定基準	5
	（5）CTE 所見	5~6
	（6）小腸検査と治療手順の詳細	6
	（7）無再出血期間	6
	（8）統計解析	6~7
4,	結果	7~16
5,	考察	16~18
6,	謝辞	18
7,	利益相反	19
8,	参考文献	19~22

1. 要旨

【背景】CT エンテログラフィ/エンテロクリアシス (CTE) はカプセル内視鏡検査 (CE) と同様に小腸出血のガイドラインに記載されているが、日本では CTE に関する実際のデータはない。この研究は日本における CTE の診断能と CTE 検査後の長期予後の調査を目的とした。

【方法】2008 年 4 月から 2019 年 3 月までに小腸出血の疑いのある患者に対して CTE と CE 両方を 30 日以内に実施した症例を対象とし後向きコホート研究を実施した。24 カ月再出血がないについても検討した。【結果】データベースより 71 例が抽出され、CTE で出血源が検出されたのは 43 例 (60.6%) であった。小腸出血の確定診断が得られた 31 例で検討したところ、CTE の感度は 19/31 (61.3%)、CE は 24/31 (77.4%) と有意差を認めなかったが (P 値 = 0.332)、CTE と CE を併用した場合の感度は 30/31 (96.8%) と CE 単独と比較して有意に高かった (P 値 = 0.0412)。CTE と CE のどちらも出血源となり得る病変を認めなかった例では再出血を認めなかった ($p=0.0965$)。【結論】CTE と CE の併用により小腸疾患の検出率は向上した。特に腫瘍/ポリープが疑われる患者には CE だけでなく CTE も実施する必要があると考えられる。本検討は CTE を用いた小腸出血診療に関する、日本における最初のリアルワールドデータである。

2. 研究の背景

Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB)は上部・下部消化管内視鏡検査を行っても原因不明の消化管出血と定義され¹、全消化管出血のうち5%程度を占めている^{2, 3}。OGIBは消化管出血全体に占める割合は低いものの、約半数で出血を繰り返すとされており⁴、臨床的に問題となることも多い。近年、バルーン小腸内視鏡検査(device assisted enteroscopy; DAE)⁵、カプセル内視鏡検査(capsule endoscopy; CE)⁶の普及に伴い、多くの症例で小腸病変の診断・治療が可能になったことから、これまでOGIBに該当していたものはsuspected small bowel bleedingへ名称が変更となり、OGIBは小腸を含めた全消化管を検索しても出血源が検出できない症例へと定義が変更されつつある^{7, 8}。

Computed tomography (CT)は、これまでも消化管出血診断に関する有用性が示されており⁹、小腸を造影剤で拡張してCTを撮影するCT enteroclysisおよびCT enterographyの登場により小腸疾患診断に関する報告も多くみられるようになった^{10, 11}。

各国の小腸出血診療ガイドラインではCEやDAEだけでなくCTEについて記載がある。American College of Gastroenterology (ACG)とAmerican Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)ではCEとCTEを併記しているが^{7, 8}、一方で、European association for Gastroenterology and Endoscopy (ESGE)ではスクリーニングの第一選択をCEとしている¹²。このように、世界的に統一したアルゴリズムは確定されていない。

日本では小腸出血診療においてCTが第一選択とされているが¹³、我々の検索する範囲では、日本で小腸出血疑い症例に対してCTEを使用したリアルワールドデータは報告されていない。本検討の目的は、CTEを用いた小腸出血診療について解析し、CEと比較することによりCTEの診断能やその位置づけについて検討することである。

3. 方法

(1) 対象

本研究では診療録から2008年4月から2019年3月までに、山口大学医学部附属病院を受診し消化管出血に対して小腸検査(CTE、CEまたはDAE)を受けた患者を連続的に抽出した。その中で、小腸検査を実施する前に上部消化管内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy; EGD)や下部消化管内視鏡検査(colonoscopy; CS)を受けていない症例や、EGD, CSにて出血源を認めた症例、重要な臨床データが欠損している症例、CEが胃に停滞して小腸に移行しなかった症例を除外した。残った症例をsuspected small bowel bleedingと定義し、その中でCTEとCEの両方を実施し、かつCTEとCEを実施した間隔が30日以内であった症例を本検討の対象とした。この研究に関与したすべての研究者は世界医師会のヘルシンキ宣言(1964年発令、その後修正)に従って研究を行った。この研究は山口大学医学部附属病院の倫理審査委員会によって審査、承認された(H28-24-3)。

(2) 患者背景

診療録から消化管出血に関する診療情報や患者背景を収集した。患者背景として年齢、性別、最低 Hb 値、血小板値、腹部手術歴、検査前の輸血施行歴、出血日から初回小腸検査までの期間、カプセル滞留の有無、CTE に伴う合併症を確認した。併存疾患については高血圧症、虚血性心疾患、心房細動、慢性心不全/心臓手術、脳血管障害、慢性腎不全、血液透析、糖尿病、肝硬変症について確認した。内服薬はアスピリン、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、抗血小板薬、抗凝固薬、ステロイドの内服について調査した。

(3) 出血と診断の分類

出血のうち、overt-ongoing bleeding は小腸検査前の 24 時間以内に顕血便を認めた症例とし、overt-previous bleeding は検査の 24 時間以上前に顕血便を認めたものとした。occult bleeding は、顕血便はなく鉄欠乏もしくは便潜血陽性を認めた症例と定義した¹⁴。患者を出血部位に応じて分類した。ファーター乳頭から回盲弁までの間に出血源が同定された患者を小腸出血群とし、それ以外に出血源を認めた場合を非小腸出血群とした。出血源を認めなかった場合は OGIB 群と定義した⁸。

(4) 出血源の判定基準

それぞれの症例に対して施行した CE, DAE, 血管造影, CTA, 手術所見、手術摘出標本、小腸検査後に再度施行した際の EGD, CS などのすべての検査所見を総合して U. M. (消化器内科経験歴 5 年以上) と S. H. (消化器内科経験歴 20 年以上) が個別に判定し、2 名の間で診断が異なる場合には協議の上で最終決定を行った。

また、最終診断に挙げられた病変が実際に出血に関与しているかどうかに関しては、検査の精度を左右する非常に重要な点であるため、篠崎らが報告しているように出血源である可能性が高いものを確診、疑わしいものを疑診と定義した¹⁴。

CE, DAE, EGD, CS の内視鏡所見に関しては篠崎らおよび新倉らの報告を参考に一部を改変して基準を作成した^{14, 15}。潰瘍/びらんに関しては病変が 10mm を超す、あるいは 10mm 以内でも出血が明らかなものや露出血管を伴うものを確診、それ以外を疑診とした。血管病変に関しては矢野・山本分類に準拠して type1a で出血を伴わないものを疑診、それ以外を確診とした¹⁶。腫瘍/ポリープは潰瘍を伴う病変、直径が 2cm を超す、あるいは出血を伴うものを確診とし、それ以外を疑診とした。憩室のみ、小発赤や 1mm 以下のびらんは出血源から除外した。CTA や血管造影に関しては血管外漏出や腸管壁に異常血管が確認された場合に確診と判定し、それ以外は診断不能とした。上記に基づいて、確診または疑診病変を有する症例を診断可能群と定義しそれ、以外を OGIB 群とした。

(5) CTE 所見

CTE 所見は診療録を参照し、検査当時の山口大学医学部附属病院放射線科の読影医二人以上で作成された所見を採用した。CTE を判定した放射線医に対しては消化管出血の出血源精

査であることの情報は伝えていた。

最終診断と CTE 所見を比較して、CTE で検出された所見が真陽性か偽陽性かを判定した。M. U. と S. H. が個別に判定し、判定が異なる場合には協議して決定した。

(6) 小腸検査と治療手順の詳細

CT enterography は CT 撮影 1 時間前より腸管を拡張させるための造影剤を内服した。CT enteroclysis は経鼻内視鏡を使用して 16 Fr の経鼻十二指腸造影チューブ(クリエートメディック社製)を十二指腸空腸曲に留置して液体を注入した。飲用・注入する造影剤はポリエチレングリコール (ニフレック®, EA ファーマ社製)もしくは等張性に調整したアミドトリゾ酸(ガストログラフィン®, バイエル社製)を用いた。造影剤の投与量は患者の体格及び腸管狭窄の可能性を考慮して 400~1800ml の間で個々の症例毎に設定した。アミドトリゾ酸の量は、通常ポリエチレングリコールより少なく設定されている。

CT はシーメンス社の SOMATOM Definition、SOMATOM Sensation 64、SOMATOM Force もしくは GE ヘルスケア社の Optima CT660 を使用した。CT 検査時は息止めを行って腹部~骨盤部まで撮影した。SOMATOM Force ではデュアルエナジーモード (100 kVp と 150 kVp、0.6mm のスズフィルターを使用)、その他の CT では 120 kVp で検査を行った。mAs 値はローカライザー画像に基づいて自動的に計算された。コリメーション幅は 0.6~1.25mm、ピッチファクターは 0.6~1.375、再構成間隔は 1~2mm であった。冠状断 MIP 像はワークステーションを用いて再構成された。経静脈的な造影剤の投与量 (76ml~135ml) は各患者の体重に応じて設定され、パワーインジェクターを用いて 30 秒間かけて静脈投与された。造影 CT 検査は造影剤投与後 40 秒、70 秒、120 秒で撮影された。8 人の患者で後期相 (造影剤投与後 120 秒) の画像が得られなかった。造影剤がアミドトリゾ酸の場合は単純 CT のみ撮影した。

カプセル内視鏡に関しては、Pilcam SB1/2/3 カプセル (メドトロニック社) を使用した。検査前 12 時間絶食して検査を施行した。DAE には EN-450、EN580、EN-580XP (富士フイルム株式会社) または SIF-Q260 (オリンパス株式会社) を使用した。

CTE, CE, DAE いずれの検査を施行する際も、患者に危険性を含めた十分な説明を行った上で、文書による同意を取得した上で検査を実施した。

特異的治療の定義については、内視鏡的なアルゴンプラズマ凝固, クリッピング, ポリペクトミー/EMR や、血管造影における動脈塞栓術および手術を施行した場合と定義し、NSAIDs や抗血栓薬の休薬や粘膜保護薬の内服のみの場合は除外した。

(7) 無再出血期間

再出血に関しては初回の小腸検査より 1 か月以上経過観察が可能であった症例について検討した。再出血の定義は、Shin らの報告を参考にして経過中の顕血便、Hb 値の 2g/dL 以上の低下、輸血を実施した場合とした¹⁷。検討期間は最初に施行した小腸検査から 24 カ月までとした。

(8) 統計分析

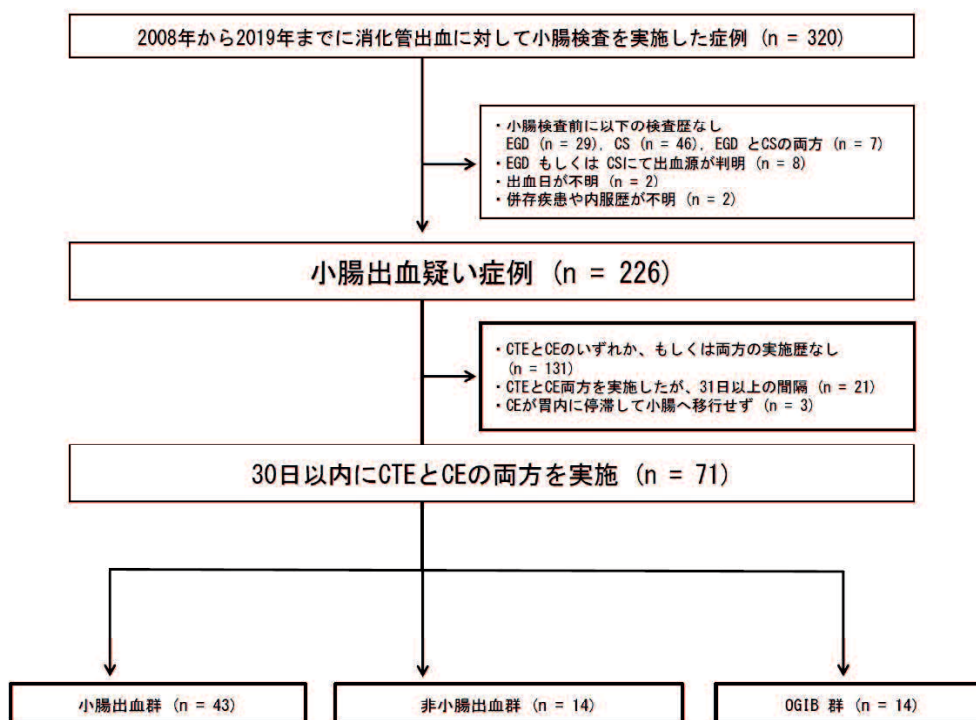
各診断群の患者背景の各因子に対して、連続変数は対応のないt検定またはマンホイットニーU検定を使用し、カテゴリー変数に関しては χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率検定を使用した。CTE所見が陽性の患者数を患者総数で割ってCTEの有所見率を計算した。CTエンテログラフィとCTエンテロクリシスとの感度の比較はフィッシャーの直接確率検定によって分析した。CTEとCEの感度はマクネマー検定を用いて比較した。CTEまたはCEのいずれかが先行する場合のCTE感度の比較はフィッシャーの直接確率検定によって分析した。非再出血率は、カプランマイヤー法とログランク検定を使用して1~24ヶ月での再出血イベントを検討した。 $P < 0.05$ で統計的に有意とした。統計分析はEZR (GNU General Public License)を使用した¹⁸。EZRは生物統計学で頻繁に使用される改変Rコマンドである。

4. 結果

対象症例

データベースから症例を抽出したところ320例が該当した。図1に示した理由で94例を除外し、残り226例が小腸出血疑い症例とされた。そのうちCTEとCE両方の検査を実施し、かつ両検査の実施間隔が30日間以内であった症例を抽出したところ71例であった。その71例はreferral standardに基づいた診断群の判定により小腸出血群が43例(60.6%)、非小腸出血群が14例(19.7%)、OGIB群が14例(19.7%)であった(図1)。

図1 本研究のフローチャート



各診断群の臨床的特徴と患者背景

小腸出血群は非小腸出血群および OGIB 群と比較して DAE 併用率が最も高く、特異的治療の実施率が高かった (74.4% vs 57.1% vs 35.7%, $P=0.029$ および 39.5% vs 28.6% vs 0.0%, $P=0.019$) (表 1)。

非小腸出血群は小腸出血群および OGIB 群と比較して肝硬変の合併率が最も高かった (28.6% vs 9.3% vs 0.0%, $P=0.046$) (表 2)。その他の項目では、各群で有意差を認めなかった。

表 1 各診断群の臨床的特徴

因子	診断群			<i>P</i> value
	小腸出血群	非小腸出血群	OGIB 群	
<i>N</i> (%)	43 (60.6)	14 (19.7)	14 (19.7)	
出血の分類 (%)				
Overt ongoing	5 (11.6)	3 (21.4)	0 (0.0)	0.344
Overt previous	36 (83.7)	10 (71.4)	12 (85.7)	
Occult	2 (4.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	
初回小腸検査までの期間 (中央値, 四分位, 日)	27.00 [18.00, 70.50]	35.00 [11.50, 55.75]	17.50 [8.75, 40.50]	0.406
CTE と CE の間隔 (中央値, 四分位, 日)	2.00 [1.00, 10.50]	2.00 [0.00, 6.75]	2.50 [0.25, 4.75]	0.479
24 か月以内の経過観察期間 (中央値, 四分位, 月)	8.00 [2.00, 24.00]	16.50 [6.75, 23.50]	24.00 [3.00, 24.00]	0.727
CTE				
エンテロクレーシス (%)	22 (51.2)	6 (42.9)	7 (50.0)	0.863
エンテログラフィー (%)	21 (48.8)	8 (57.1)	7 (50.0)	
内服した造影剤 (%)				
アミドトリゾ酸	2 (4.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	0.473
ポリエチレングリコール	41 (95.3)	13 (92.9)	12 (85.7)	
所見 (%)				
陰性	13 (30.2)	5 (35.7)	8 (57.1)	0.192
陽性	30 (69.8)	9 (64.3)	6 (42.9)	
カプセル内視鏡 全小腸観察 (%)				
なし	7 (16.3)	1 (7.1)	3 (21.4)	0.565
あり	36 (83.7)	13 (92.9)	11 (78.6)	
滞留 (%)				

なし	42 (97.7)	14 (100.0)	14 (100.0)	0.719
あり	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
バルーン内視鏡実施 (%)				
なし	11 (25.6)	6 (42.9)	9 (64.3)	0.029
あり	32 (74.4)	8 (57.1)	5 (35.7)	
最終診断				
確診度 (%)				
疑診	12 (27.9)	4 (28.6)	0 (0)	1
確診	31 (72.1)	10 (71.4)	0 (0)	
治療				
特異的治療実施率 (%)				
なし	26 (60.5)	10 (71.4)	14 (100.0)	0.019
あり	17 (39.5)	4 (28.6)	0 (0.0)	

表 2 各診断群の患者背景

因子	診断群			P value
	小腸出血群	非小腸出血群	OGIB 群	
N (%)	43 (57.6)	14 (19.7)	14 (19.7)	
年齢 (mean ± SD, 歳)	67.79 ±10.70	67.79 ± 11.56	63.07 ± 16.40	0.433
性別 (%)	男性	6 (42.9)	9 (64.3)	0.389
	女性	8 (57.1)	5 (35.7)	
最低ヘモグロビン値 (mean ± SD g/dL)	7.77 ± 2.64	6.51 ± 2.22	8.61 ± 2.98	0.109
血小板値 (mean ± SD × 10 ⁴ /μL)	24.26 ± 7.45	24.36 ± 16.05	20.70 ± 5.06	0.446
腹部手術歴 (%)	なし	6 (42.9)	10 (71.4)	0.309
	あり	8 (57.1)	4 (28.6)	
輸血 (%)	なし	3 (23.1)	8 (61.5)	0.102
	あり	10 (76.9)	5 (38.5)	
併存疾患と投薬				
高血圧症 (%)	なし	8 (57.1)	10 (71.4)	0.729
	あり	6 (42.9)	4 (28.6)	
虚血性心疾患 (%)	なし	9 (64.3)	10 (71.4)	0.758
	あり	5 (35.7)	4 (28.6)	

心房細動 (%)	なし	41 (95.3)	13 (92.9)	12 (85.7)	0.473
	あり	2 (4.7)	1 (7.1)	2 (14.3)	
慢性心不全 (%)	なし	38 (88.4)	13 (92.9)	12 (85.7)	0.831
	あり	5 (11.6)	1 (7.1)	2 (14.3)	
脳血管疾患 (%)	なし	41 (95.3)	12 (85.7)	12 (85.7)	0.362
	あり	2 (4.7)	2 (14.3)	2 (14.3)	
慢性腎障害 (%)	なし	40 (93.0)	12 (85.7)	13 (92.9)	0.681
	あり	3 (7.0)	2 (14.3)	1 (7.1)	
透析 (%)	なし	42 (97.7)	14 (100.0)	14 (100.0)	0.719
	あり	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
糖尿病 (%)	なし	39 (90.7)	10 (71.4)	13 (92.9)	0.134
	あり	4 (9.3)	4 (28.6)	1 (7.1)	
肝硬変 (%)	なし	39 (90.7)	10 (71.4)	14 (100.0)	0.046
	あり	4 (9.3)	4 (28.6)	0 (0.0)	
アスピリン (%)	なし	34 (79.1)	12 (85.7)	13 (92.9)	0.469
	あり	9 (20.9)	2 (14.3)	1 (7.1)	
NSAIDs (%)	なし	36 (83.7)	12 (85.7)	11 (78.6)	0.867
	あり	7 (16.3)	2 (14.3)	3 (21.4)	
チエノピリジン (%)	なし	41 (95.3)	14 (100.0)	11 (78.6)	0.053
	あり	2 (4.7)	0 (0.0)	3 (21.4)	
シロスタゾール (%)	なし	42 (97.7)	14 (100.0)	14 (100.0)	0.719
	あり	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
ワーファリン/DOAC (%)	なし	39 (90.7)	12 (85.7)	12 (85.7)	0.81
	あり	4 (9.3)	2 (14.3)	2 (14.3)	
プレドニゾロン (%)	なし	40 (93.0)	14 (100.0)	14 (100.0)	0.361
	あり	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	

最終診断

最終診断として出血源が同定されたのは 71 例中 57 例(80.3%)であった。57 症例の内訳は、潰瘍/びらん 22 例(38.6%)、血管病変 21 例(36.8%)、腫瘍/ポリープ 14 例 (24.6%)であった。57 例の内、確診と判定されたのは 41 例(71.9%)、偽診と判定されたのは 16 例(28.1%)であった。確診では潰瘍/びらんが最も多く、偽診では血管病変、特に type 1a の血管拡張症が最も多かった (表 3)。

表 3 最終診断の内容

診断		N	%
全病変		57	100
	潰瘍/びらん	22	38.6
	血管性病変	21	36.8
	腫瘍/ポリープ	14	24.6
確診病変		41	71.9
潰瘍/びらん	NSAIDs 潰瘍	10	
	重複腸管関連潰瘍	1	
	憩室関連潰瘍	1	
	非特異的潰瘍	6	
血管性病変	出血を伴う Type 1a	2	
	出血を伴う Type 1b	3	
	出血を伴わない Type 1b	4	
	動静脈奇形	2	
	出血を伴う GAVE	1	
腫瘍/ポリープ	GIST	4	
	悪性リンパ腫	2	
	脂肪腫	1	
	転移性腫瘍	1	
	血管腫	1	
	Pyogenic granuloma	1	
	胃ポリープ	1	
疑診病変		16	28.1
潰瘍/びらん	NSAIDs 潰瘍	1	
	十二指腸潰瘍	2	
	非特異的潰瘍	1	
血管性病変	出血を伴わない Type 1a	8	
	痔核	1	
腫瘍/ポリープ	脂肪腫	1	
	胃壁膿瘍	1	
	非特異的ポリープ	1	

CTE 所見と最終診断の比較

CTE で 71 例中 45 例に、合計 48 箇所 of 出血源を疑う所見が検出され、陽性率は 63. 4% (45/71 例) であった。48 箇所 of 所見のうち、最終診断の病変を検出していたのは 30 例であり、真陽性率は 62. 5% (30/48) であった。検出された所見は腸管壁のコントラスト増強が最も多く、その他、血管拡張/動静脈奇形 (AVM)、腫瘍/ポリープ、壁肥厚、狭窄を認めた。コントラスト増強に対応する最終診断としては非特異性潰瘍や NSAIDs 潰瘍、毛細血管腫、胃前庭部毛細血管拡張症であった。CTE 陽性の症例における画像所見の例を図 2 に示す。血管拡張/動静脈奇形症例では type 1b の血管拡張や動静脈奇形が検出された。腫瘍/ポリープでは 11 例中 9 例 (81. 8%) で最終診断病変を検出していた (表 4)。

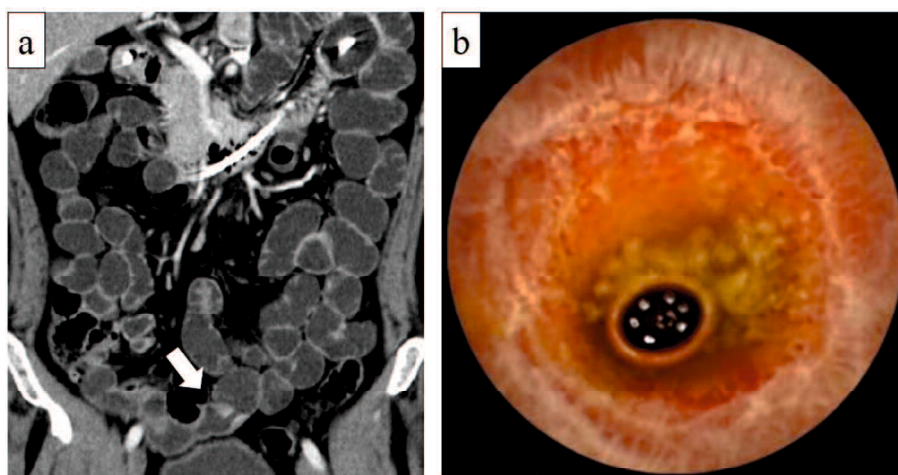


図 2 貧血および便潜血検査陽性症例 (a) CT エンテロクリアシにて回腸の矢印の部位に狭窄と造影効果増強を認める。(b) カプセル内視鏡にて NSAIDs 潰瘍を認めた

表 4 CTE 所見と最終診断との比較

CTE 所見	最終診断						真陽性率 (%)
	N	確診病変	N	疑診病変	N	N	
Total	48		25		5	18	62. 5
造影効果増強	16	非特異的潰瘍	4	-	0	偽陽性 7	56. 3
		NSAIDs 潰瘍	3				
		血管腫	1				
		出血を伴う GAVE	1				
血管拡張/動静脈奇形	15	Type 1b	4	Type 1a	3	偽陽性 6	60. 0
		動静脈奇形	2				
腫瘍/ポリープ	11	GIST	4	胃壁膿瘍	1	偽陽性 2	81. 8
		悪性リンパ腫	1	非特異的潰瘍	1		

		脂肪腫	1					
		胃ポリープ	1					
壁肥厚	5	非特異的潰瘍	2	-	0	偽陽性	3	40.0
狭窄	1	NSAIDs 潰瘍	1	-	0	偽陽性	0	100.0

小腸出血疑い症例のCTE診断能

確診と偽診を合わせたものを出血源として定義した場合には感度 52.6%, 特異度 57.1%, 陽性的中率 83.3%, 陰性的中率 22.9%, 診断率 53.5%であり、確診症例のみを出血源として定義した場合は感度 61.0%, 特異度 53.3%, 陽性的中率 64.1%, 陰性的中率 50.0%, 診断率 57.7%であった(表 5)。確診病変を認めた 41 人の患者のうち CT エンテロクリーシスは 23 例で行われそのうち 16 例(69.6%)が陽性であり、CT エンテログラフィは 18 例で行われそのうち 9 例(50%)が陽性であった。CT エンテロクリーシスの陽性率は高かったが、有意差は認めなかった($P=0.332$)。Occult 出血群 5 例のうち便潜血検査は 3 例で陽性であり、CTE・CE とともに所見を認めた NSAIDs 潰瘍の 1 例で最終診断が得られた。残りの 2 例は出血源不明であった。

表 5 小腸出血疑い病変に対する CTE の診断能

CTE 所見	確診 + 疑診病変 n=57	その他 n=14	合計 n=71
陽性	30	6	36
陰性	27	8	35
95% 信頼区間			
陽性率	0.507 (36/71)	0.386-0.628	
罹患率	0.803 (57/71)	0.691-0.888	
感度	0.526 (30/57)	0.390-0.660	
特異度	0.571 (8/14)	0.289-0.823	
陽性的中率	0.833 (30/36)	0.672-0.936	
陰性的中率	0.229 (8/35)	0.104-0.401	
正診率	0.535 (38/71)	0.413-0.655	
CTE 所見	確診病変 n=41	その他 n=30	合計 n=71
陽性率	25	14	39
陰性率	16	16	32
95% 信頼区間			

陽性率	0.549 (39/71)	0.427-0.668
罹患率	0.577 (41/71)	0.454-0.694
感度	0.610 (25/41)	0.445-0.758
特異度	0.533 (16/30)	0.343-0.717
陽性的中率	0.641 (25/39)	0.472-0.788
陰性的中率	0.500 (16/32)	0.319-0.681
正診率	0.577 (41/71)	0.454-0.694

小腸病変に対する CTE と CE の感度の比較

CTE と CE の小腸病変に対する感度を比較するために、小腸出血群において確診病変を認めた 31 例で検討したところ、CTE の感度は 19/31 (61.3%)、CE の感度は 24/31 (77.4%) と有意差を認めなかったが ($P=0.332$)、CTE と CE を併用した場合の感度は 30/31 (96.8%) と CE 単独と比較して有意に高かった ($P = 0.0412$) (表 6)。31 例のうち 6 例が CTE で陽性、CE で陰性であった。これらの症例の最終診断は GIST3 例、転移性腫瘍 1 例、NSAIDs 潰瘍 2 例であった。これらの症例の CTE 所見は腫瘍が 3 例、狭窄が 1 例、腸壁のコントラスト増強が 2 例であった。31 例のうち、13 例が CTE を先行して施行し、18 例が CE 先行であった。また CTE の感度は CTE 先行例で 46.2% (6/13)、CE 先行例では 72.2% (13/18) で有意差はなかった ($P=0.262$)。

表 6 小腸確診病変に対する CTE と CE の感度 (n=31)

CTE	CE		CTE + CE	CE	
	陽性	陰性		陽性	陰性
陽性	13	6	陽性	24	6
陰性	11	1	陰性	0	1
$P = 0.332$ (McNemar' s test)			$P = 0.041$ (McNemar' s test)		

非再出血期間

確診例と偽診例をあわせた群と OGIB 群では、有意に OGIB 群で再出血率が低かった (図 3a; $p=0.0337$)。各診断群において検討したところ、血管病変群において再出血率が高い傾向がみられたが、有意差はみられなかった (図 3b; 潰瘍/びらん vs 血管病変 $p=0.117$, 血管病変 vs 腫瘍/ポリープ $p=0.203$, 腫瘍/ポリープ vs 潰瘍/びらん $p=0.937$)。CTE 陽性群と CTE 陰性群では再出血率に有意差を認めなかった (図 3c; $p=0.675$)。同様に CE で陽性であった群と陰性であった群では、検査陰性群の方で再出血率が高い傾向を認めたが有意差はなかつた。

った(図 3d; $p=0.278$)。

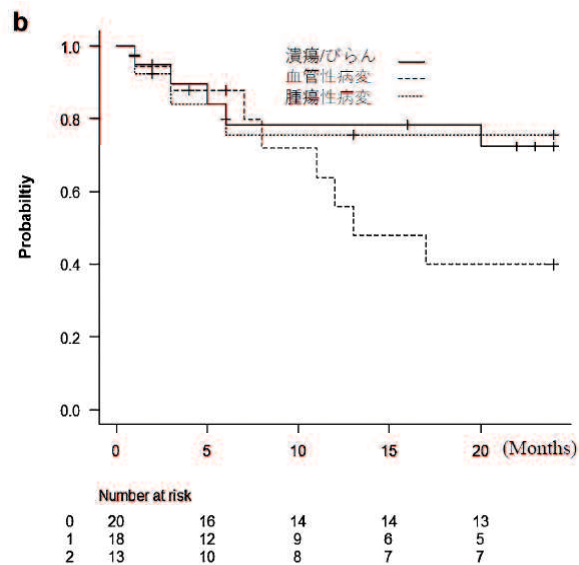
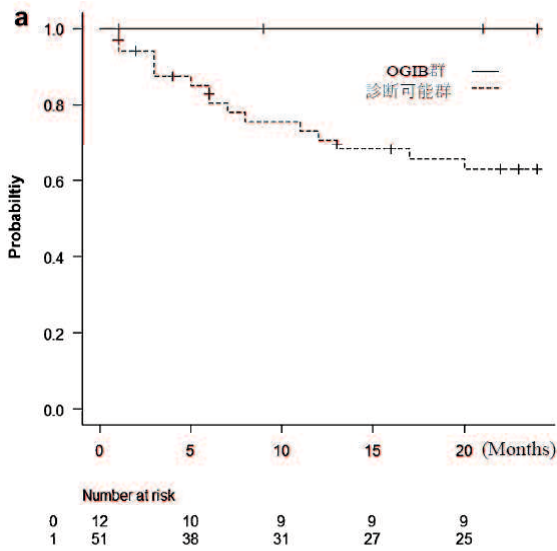
CTE と CE がともに陰性であった群では 24 ヶ月間再出血を認めなかったが、CTE と CE の所見の有無に関わらず両群に有意差はなかった(図 3e; $p=0.0965$)。

図 3 最初の小腸検査からの非出血期間

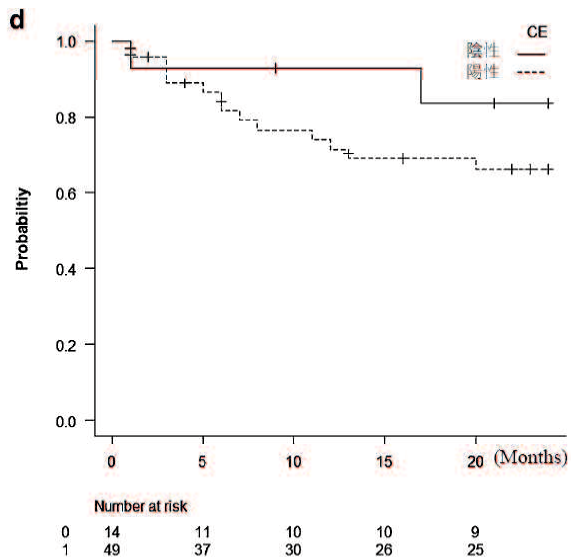
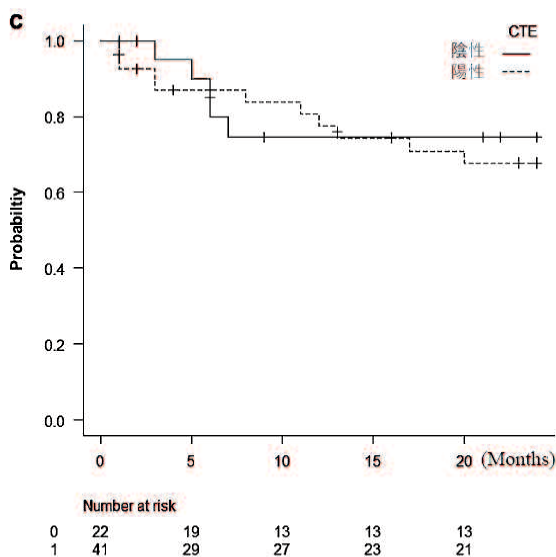
(a) 診断可能群と OGIB 群の比較

(b) 病変毎の比較

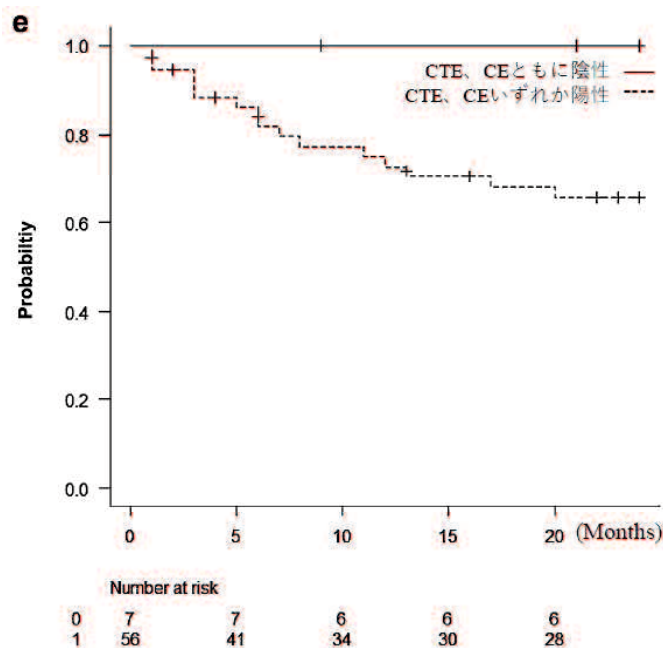
(潰瘍/びらん, 血管性病変, 腫瘍性病変)



(c) CTE 陽性例と陰性例の比較 (d) CE 陽性例と陰性例の比較



(e) CTE と CE のいずれか陽性の症例と、いずれも陰性の症例との比較



CTE と CE の有害事象

CTEに関連した有害事象を3/71(4.2%)に認めた。内訳は嘔吐が3例で認められ、経鼻十二指腸造影チューブ挿入に伴う鼻出血が1例に認められたが、腸閉塞や腸管穿孔等の重篤なものは認めなかった。CEに関しては1例のみカプセル滞留を認めたが、自然排出された。この症例は本邦でパテンシーカプセルによる消化管開通性評価が保険適応となる前の症例であり、事前の開通性評価が施行されていなかった。

5. 考察

本検討は日本における初めてのCTEの小腸出血疑い症例に対する診断能に関するリアルワールドデータであり、以下の5つの点が明らかとなった。最初にCTEの診断率は63.4%であり、真陽性率は62.5%であった。次に小腸出血疑い症例の診断能を検討したところ、感度・特異度ともに低かった。第3にCTEとCEの確診病変に対する感度を比較したところ有意差を認めなかったが、CTEとCEを併用することによりCE単独よりも有意に感度の上昇を認めた。第4にCTEとCEがともに陰性の場合には24カ月間再出血を認めなかった。最後にCTEに関連する重篤な有害事象は認めなかった。

Wangらが報告したメタアナリシスでは、CTEの診断率は平均で40%と報告されているが、個々の報告をみると13~83%と大きな差がみられる。^{9, 19-28} これは、各報告において対象コホートの潰瘍/びらん、血管病変、腫瘍/ポリープの比率と、出血源の判定基準が異なること

が要因として考えられる。CTE を CE、DAE と比較した報告では、CTE の診断率が低いとする報告が多いが^{21-23, 27}、一方で CTE の診断率が CE を上回ったとする報告があり対象症例の腫瘍/ポリープの割合が大きいため CTE の診断能が向上していたと予測される²⁶。本検討でも CTE で腫瘍/ポリープと診断された 11 例のうち 9 例 (81.8%) で実際に腫瘍を認めており、高い陽性率を示していた。さらにアミドトリゾ酸を使用した CTE では小腸腫瘍および狭窄をより検出しやすいと報告されている^{11, 29}。一方、潰瘍/びらんと診断された 22 例のうち CTE が 9 例 (40.9%)、CE が 16 例 (72.7%) を検出したことから CE の潰瘍・びらんの検出率は CTE より高い。よって腫瘍/ポリープ病変が疑われる患者は CE だけでなく CTE も実施する必要がある。しかし、この研究で CTE の最もよくみられた所見は腸壁のコントラスト増強であったが、この所見の陽性的中率は 56.3%であった。以前に薬剤性小腸障害における CTE 所見を調査し腸壁のコントラスト増強を 3 つのカテゴリーに分類しているが、将来的にはこの分類を小腸出血に適用したいと考えている。³⁰

出血源の判定基準に関しては、Type 1a の毛細血管拡張症などの微細な病変も出血源に含めると診断率は上昇するが、それらの病変が実際に出血に関与しているかどうかは断定できず、診断能の正確な評価が難しくなる。そこで、本検討では出血源としての可能性が高い確診病変と、可能性が否定できない偽診病変に分類して検討することとした。小腸出血の原因と思われる病変に対する CTE の感度と特異度は低かったが、その要因としては CTE では粘膜面の微細な病変の検出が困難であることが考えられる。一方で、小腸出血疑い症例に対する CTE 単独の感度は 61.3%であったが、CTE と CE を併用することにより感度は 96.8%まで上昇し、CE 単独の 77.4%と比較して有意に感度が上昇することが明らかとなり、CE に CTE を併用する有用性が示された。

本検討で設定した reference standard に基づいて OGIB と判定された症例は 24 か月間 1 例も再出血を認めず、各診断群と有意差を認めたため reference standard の設定は妥当であったと考える。血管病変のある患者は再出血率が高い傾向にあり、特異的治療が行えたのは潰瘍/びらん病変の 2/22 例 (9.1%)、血管病変の 9/21 例 (42.9%)、腫瘍/ポリープ病変の 10/14 例 (71.4%)であった。潰瘍/びらん病変の特異的治療率が低い原因は NSAIDs および抗血小板薬休薬を特異的治療に含まないためである。血管病変には十分な治療が行えていない例が多い。CTE 所見と非再出血率の関連については、CTE 診断結果による有意差を認めず、Shin らも同様に報告している¹⁷。CE では陰性群で再出血が低かったが有意差は認めていない。これまでの報告では、CE 陰性であった後にも 5.6~11%で再出血を認めるとされている^{31, 32}。篠崎らの報告によると、再出血をきたした病変について血管病変は再出血までの期間が短いと報告している¹⁴。本検討においては、CTE と CE とともに陰性の場合 24 か月再出血を認めておらず、CTE と CE の併用により再出血をきたす病変の多くを検出可能であると推測される。

侵襲が低いこともスクリーニング検査としては重要な因子であるが、CTE の有害事象の発生率は 4.2%であり、腸閉塞や腸管穿孔などの重篤な症例を認めなかった。CE も侵襲の低い検査であり CTE と CE の併用はこの点でも有用であると言える。

各学会のガイドラインをみても、CE が小腸出血疑い症例に対する重要なスクリーニング

方法であることは一致しているが、CTE に関しては各ガイドラインで位置づけが異なり CTE の小腸出血疑い症例に関するエビデンスが未だ不十分であることを示している^{7, 8, 12}。ESGE のガイドラインでは CE が陰性で再出血を認めた場合に CTE を考慮してもよいとの記述があるのみである¹²。ACG のガイドラインでは消化管狭窄の可能性がある場合は CE の前に CTE を考慮する必要があると述べており⁸、ASGE のガイドラインでは狭窄が疑われる症例や消化管術後の症例には CTE を考慮するとの記載がある⁷。もちろん、大量出血や血圧が不安定な状態では CT アンギオグラフィ検査や血管造影を考慮する必要がある^{7, 8}。一方で、日本消化器内視鏡学会 (JGES) のガイドラインでは CT が第一選択とされており¹³、背景としては日本における CT 保有台数は世界一であり、CT が広く普及しているため迅速に実施できることが挙げられる³³。しかし日本における小腸出血疑い症例に対する CTE の診断能に関する リアルワールドデータは未だなく、本検討のデータは重要であると考えらる。

本検討の制限としては、第 1 に単施設の後向き研究であり、症例数が少ないことが挙げられ、今後、多施設共同研究を実施することが望まれる。第 2 に、本検討は CTE と CE の両方を実施した症例を対象としたが、腎機能障害の症例で CTE を施行しなかった症例も多く、overt-ongoing bleeding には CTA を施行することが多いため選択バイアスが存在する可能性がある。第 3 に、本研究には CT エンテロクリーシスと CT エンテログラフィの両方が含まれており、診断能の違いが影響している可能性がある。今後は手法を統一した研究を行う必要がある。第 4 に、検討期間が長期間に渡るため、その間に CE や CT 機器の性能が向上した可能性がある。カプセル内視鏡検査では SB1 を 8 例、SB2 を 21 例、SB3 を 2 例に使用していた。検査感度は SB1 で 7/8 (87.5%)、SB2/3 で 17/23 (73.9%) であり、診断能力に明らかな違いは見られなかった。しかし、CT 機器や内視鏡の性能によって診断能が異なる可能性は高い。従って、短期間に多症例を検討できるように、多施設が参加するデータベースの構築が望まれる。

結論として、本検討の結果から CTE と CE の併用により小腸出血疑い症例の診断率は高まり、長期予後を改善する可能性も示された。さらに本検討は小腸出血疑い症例に対する CTE の診断能力に関する日本における最初のリアルワールドデータである。我々の知る限り、小腸出血疑い症例に対して CTE と CE 両方を施行した研究で症例数が 60 を超えるものは 1 報のみであった^{21-26, 28}。さらに CTE 後の長期予後に関する 2 つの報告があるが、そのうちの 1 つは対象症例の 15% のみに CE を実施されていた^{17, 26}。したがって本研究はこれらの観点からも価値があるものである。

6. 謝辞

論文の翻訳と英文校正にご協力いただいたユレイタス社、論文の英文校正にご協力いただいたライズ・ジャパン LLC の皆様に心から感謝いたします。

7. 利益相反

開示すべき利益相反はない。

8. 参考文献

1. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1697–717.
2. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:419–24.
3. Katz LB. The role of surgery in occult gastrointestinal bleeding. *Semin Gastrointest Dis*. 1999;10:78–81.
4. Thompson JN, Salem RR, Hemingway AP, et al. Specialist investigation of obscure gastrointestinal bleeding. *Gut*. 1987;28:47–51.
5. Yamamoto H, Sekine Y, Sato Y, et al. Total enteroscopy with a nonsurgical steerable double-balloon method. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:216–20.
6. Iddan G, Meron G, Glukhovsky A, Swain P. Wireless capsule endoscopy. *Nature*. 2000;405:417.
7. ASGE Standards of Practice Committee; Gurudu SR, Bruining DH, et al. The role of endoscopy in the management of suspected small-bowel bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2017;85:22–31.
8. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of small bowel bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1265–87; quiz 1288.
9. Ettore GC, Francioso G, Garribba AP, Fracella MR, Greco A, Farchi G. Helical CT angiography in gastrointestinal bleeding of obscure origin. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168:727–31.
10. Filippone A, Cianci R, Milano A, Valeriano S, Di Mizio V, Storto ML. Obscure gastrointestinal bleeding and small bowel pathology: comparison between wireless capsule endoscopy and multidetector-row CT enteroclysis. *Abdom Imaging*. 2008;33:398–406.

11. Maglinte DD, Sandrasegaran K, Lappas JC, Chiorean M. CT enteroclysis. *Radiology*. 2007;245:661–71.
12. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015;47:352–76.
13. Yamamoto H, Ogata H, Matsumoto T, et al. Clinical practice guideline for enteroscopy. *Dig Endosc*. 2017;29:519–46.
14. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, et al. Long-term outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding investigated by double-balloon endoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:151–8.
15. Niikura R, Yamada A, Nagata N, et al. New predictive model of rebleeding during follow-up of patents with obscure gastrointestinal bleeding: a multicenter cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:752–60.
16. Yano T, Yamamoto H, Sunada K, et al. Endoscopic classification of vascular lesions of the small intestine (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2008;67:169–72.
17. Shin JK, Cheon JH, Lim JS, et al. Long-term outcomes of obscure gastrointestinal bleeding after CT enterography: Does negative CT enterography predict lower long-term rebleeding rate? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:901–7.
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:452–8.
19. Wang Z, Chen JQ, Liu JL, Qin XG, Huang Y. CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013;57:263–73.
20. Miller FH, Hwang CM. An initial experience: using helical CT imaging to detect obscure gastrointestinal bleeding. *Clin Imaging*. 2004;28:245–51.
21. Rajesh A, Sandrasegaran K, Jennings SG, et al. Comparison of capsule endoscopy with

- enteroclysis in the investigation of small bowel disease. *Abdom Imaging*. 2009;34:459–66.
22. Zhang BL, Jiang LL, Chen CX, Zhong BS, Li YM. Diagnosis of obscure gastrointestinal hemorrhage with capsule endoscopy in combination with multiple-detector computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:75–9.
 23. Voderholzer WA, Ortner M, Rogalla P, Beinhözl J, Lochs H. Diagnostic yield of wireless capsule enteroscopy in comparison with computed tomography enteroclysis. *Endoscopy*. 2003;35:1009–14.
 24. Khalife S, Soyer P, Alatawi A, et al. Obscure gastrointestinal bleeding: preliminary comparison of impact-section CT enteroclysis with video capsule endoscopy. *Eur Radiol*. 2011;21:79–86.
 25. Hara AK, Walker FB, Silva AC, Leighton JA. Preliminary estimate of triphasic CT enterography performance in hemodynamically stable patients with suspected gastrointestinal bleeding. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193:1252–60.
 26. Huprich JE, Fletcher JG, Fidler JL, et al. Prospective blinded comparison of wireless capsule endoscopy and multiphase CT enterography in obscure gastrointestinal bleeding. *Radiology*. 2011;260:744–51.
 27. Yen HH, Chen YY, Yang CW, Liu CK, Soon MS. Clinical impact of multidetector computed tomography before double-balloon enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2012;18:692–7.
 28. Saperas E, Dot J, Videla S, et al. Capsule endoscopy versus computed tomography or standard angiography for the diagnosis of obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:731–7.
 29. Barlow JM, Goss BC, Hansel SL, et al. CT enterography: technical and interpretive pitfalls. *Abdom Imaging*. 2015;40:1081–96.
 30. Kishi T, Shimizu K, Hashimoto S, et al. CT enteroclysis/enterography findings in drug-induced small-bowel damage. *Br J Radiol*. 2014;87:20140367.

31. Macdonald J, Porter V, McNamara D. Negative capsule endoscopy in patients with obscure GI bleeding predicts low rebleeding rates. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:1122–7.
32. Lai LH, Wong GL, Chow DK, Lau JY, Sung JJ, Leung WK. Long-term follow-up of patients with obscure gastrointestinal bleeding after negative capsule endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1224–8.
33. Ohmiya N. Management of obscure gastrointestinal bleeding: comparison of guidelines between Japan and other countries. *Dig Endosc.* 2020;32:204–218