

学位論文(博士)

Evaluation of Transmural Healing by Low-dose Computed
Tomography Enterography in Patients
with Crohn's Disease

(クローン病患者における低被曝線量 CT エンテログラフィによる
全層性治癒の評価)

氏名 藤村 寛之

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 12 月

目次

1,	要旨	3
2,	研究の背景	4
3,	方法	4~6
	（1）対象	4
	（2）CTE 所見	5
	（3）内視鏡的評価	5
	（4）CTE と内視鏡所見の比較	5~
	6	
	（5）統計解析	6
4,	結果	6~13
5,	考察	13~15
6,	謝辞	15
7,	利益相反	15
8,	参考文献	15~22

1. 要旨

【背景】全層性治癒 (Transmural healing; TH) は、クローン病の新たな治療標的として注目されているが、日本では TH に関する臨床データはほとんどない。我々は、クローン病のモニタリング法として低被曝線量 CT エンテログラフィ (CTE) を導入し、CTE による TH の評価をレトロスペクティブに検討した。【方法】2009 年 1 月から 2021 年 3 月までに当院で低被曝線量 CTE を施行したクローン病患者のうち、2 週間以内に大腸内視鏡検査またはバルーン内視鏡検査を施行した 122 例を対象とした。放射線検査と内視鏡検査の結果は、それぞれ放射線科医と消化器内視鏡医が独立して検討した。CTE と内視鏡検査の診断の一致率を算出した。【結果】26 名 (21.3%) のクローン病患者が TH を達成し、カッパ係数は 0.743 と 2 人の放射線科医の間でかなりの一致が見られた。TH 群と非 TH 群の比較では、クローン病活動指数 (Crohn' s Disease Activity Index; CDAI) (P 値 = 0.02)、内視鏡的治癒率 (P 値 < 0.001)、血清アルブミン (P 値 = 0.043)、血清 C 反応性蛋白 (P 値 = 0.018) に有意差が認められた。122 名の患者のうち、69 名 (56.5%) は CTE の診断と内視鏡検査が一致し、22 名 (18.0%) は TH と内視鏡の両方の治癒を達成した。【結論】本研究は、日本における低被曝線量 CTE によるクローン病のリアルワールドデータを示すものである。本研究で用いた TH の基準はカッパ係数が高く、多くの施設で再現性を持って用いることができると考えられる。

2. 研究の背景

クローン病 (Crohn's disease; CD) は、消化管全体を侵す原因不明の慢性炎症性腸疾患である¹。CD の治療目標は、再発を繰り返すことによる不可逆的な腸管障害を軽減し、手術を回避することで長期予後を改善することである²⁻⁴。深部寛解とは、臨床的寛解と内視鏡的治癒 (Endoscopic healing; EH) が達成された状態であり、良好な転帰を伴うことが報告されている⁴。近年、具体的な治療目標を設定して治療を行う「treat to target」という考え方が重視されている⁵。炎症性腸疾患における治療ターゲットの選択 (The Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; STRIDE) の声明では回腸鏡検査での EH が推奨される目標であり、回腸鏡検査では十分な評価が得られない患者においては、CT、MRI、腹部超音波検査などの Cross-sectional Imaging (CSI) が治療効果の指標となるとされている⁶。STRIDE-II では、治療目標を短期、中期、長期に分けており、EH は長期目標の一つとして挙げられている⁷。一方、CD の炎症が全層性であることから、近年は全層性治癒 (TH) という概念が注目され、予後との関連性が報告されている⁸⁻¹⁰が、エビデンスが不十分なため、TH は正式なターゲットとして定義されていない。CTE は、TH の評価に有用であることが報告されているが、日本では臨床データが少ない^{11,12}。しかし、日本は世界で最も多くの CT スキャナーを保有しており、高画質を維持しつつ放射線量を低減するための CT スキャナー技術が進歩している¹³。ここでは、日本における低被曝線量 CTE を用いた CD に対する TH の評価についてのリアルワールドデータを報告する。

3. 方法

(1) 対象

2009 年 1 月から 2021 年 3 月までの間に、山口大学医学部附属病院を受診し、CTE を受けた CD 患者 317 名を診療録からレトロスペクティブに抽出した。経口造影剤としてポリエチレングリコール液 (PEG) (ニフレック®、EA ファーマ、東京) を投与されていない患者、低被曝線量 CT による撮影を受けていない患者、当院で消化器内視鏡検査を受けていない患者、経口的ダブルバルーン内視鏡検査を受けた患者は研究対象から除外した。最終的に 122 名の患者を登録された (図 1)。すべての患者は、CTE 後 2 週間以内に血液検査と回腸鏡検査もしくはバルーン内視鏡検査を受けた。CD の診断は、臨床症状と内視鏡・病理組織学的所見に基づいて行われた^{14,15}。生年月日、性別、CD の診断日、モンリオール分類¹⁶で定義された病変部位と病態、現在服用している薬を記録した。臨床活動性は、CDAI で評価した。臨床的寛解は、CDAI スコアが 150 未満と定義された。また、血清アルブミンと血清 C 反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) も測定した。糞便カルプロテクチンや血清中ロイシンリッチ α 2-糖蛋白 (LRG) も測定された症例があり、それらの症例についても検討した。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 (2020-185-3)。

(2) CTE 所見

Huprich と Fletcher の報告¹⁷を参考に、1000~1800mL の PEG を 4 回に分けて 1 時間で経口投与した後、直ちに CTE を行った。CT はシーメンス社の SOMATOM Sensation 64、SOMATOM Definition、SOMATOM Force、GE ヘルスケア社の Optima CT660 もしくはキヤノンメディカルシステムズ社の Aquilion Precision を使用した。標準線量 CTE に比べ被曝量を 50%削減した低被曝線量 CT を実施した。2020 年、診断領域における医療放射線防護を最適化するためのツールとして、「日本における診断基準レベル (Japan DRLs 2020)」が制定された。線量の指標として CT dose index volume (CTDI vol) と dose length product (DLP) が用いられ、成人腹部 CT で 18mGy、骨盤 CT で 880mGy*cm である¹⁸。造影剤は 30 秒かけて静脈内に注入し、注入開始から 50 秒後に 1 相の撮影を行った¹⁹。単純 CT は行わなかった。CT 撮影では、スライス厚を 0.6~1.25 mm、再構成間隔を 1-2 mm とした。CTE 画像の解釈は、水平断および冠状断を用いて行った。経験豊富な 2 人の放射線科医 (M. T. と H. O.、患者の臨床経過については盲検化されている) が個別に TH または全層性炎症を判定した。2 人の放射線科医の一致度は kappa 係数を用いて評価した。全層性炎症が認められた場合には、最も重篤な病変部 (index lesion) の位置も決定した。術後の吻合部は、炎症の評価から除外した。2 人の放射線科医の間で意見の相違があった場合には、もう 1 人の放射線科医 (M. H.) が最終的な判断を行った。CTE に関する TH は、Noh¹⁰らを参考に、CTE で急性活動性病変である腸管壁の強い造影、腸管壁肥厚 (3mm 以上)、腸間膜脂肪濃度の上昇、瘻孔や膿瘍などの所見がないことと定義した^{8,20}。index lesion の部位は、回腸と終末回腸に分類し、終末回腸は回盲弁から 10cm 以内とし、回盲弁の病変は終末回腸に含めた。大腸は盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸に分類した。

(3) 内視鏡的評価

回腸鏡検査は、CF-H260AZI、CF-Q260DI、PCF-Q260AZI、PCF-PQ260I、CF-HQ290AZI (オリンパス株式会社、東京、日本) を用いて行った。バルーン内視鏡検査には、EN-450T、EN-480T、EN-580T、EN-580XP (富士フイルム株式会社、東京) または SIF-Q260 (オリンパス株式会社、東京) を用いて行った。内視鏡検査は経験豊富な消化器内科医によって行われ、すべての内視鏡画像は当センターの画像保存システムに保存された。すべての内視鏡画像は、K. H. と A. G. (消化器内視鏡検査の経験が 10 年以上あり、患者の臨床経過については盲検化されている) によって、最も重篤な病変部 (index lesion) と所見が個別に評価された。術後の吻合部は、炎症の評価から除外した。内視鏡所見について意見の相違があった場合には、十分な議論を経て合意に達した。内視鏡所見については、CD の腸管病変を評価する内視鏡スコア (simple endoscopic score for Crohn's disease values; SES-CD) の評価項目のうち、潰瘍の大きさ (0:潰瘍なし、1:アフタ様潰瘍 0.1-0.5cm 大、2:潰瘍 0.5-2cm 大、3:大潰瘍: >2cm) を判定し、そのスコアを EH グレードとして記載した。EH はスコアで 0 (潰瘍なし) または 1 (アフタ様潰瘍) に該当する症例とした。

(4) CTE と内視鏡所見の比較

内視鏡検査で EH グレード 2 以上が確認された場合、著者 S.H. と H.F. はカルテを参照して内視鏡検査での指標病変の部位を個別に推定した。判断が異なる場合は、十分な議論を経て最終的な判断を行った。CTE と内視鏡の診断の一致率を算出し、CTE と内視鏡の違いの特徴を述べた。

(5) 統計分析

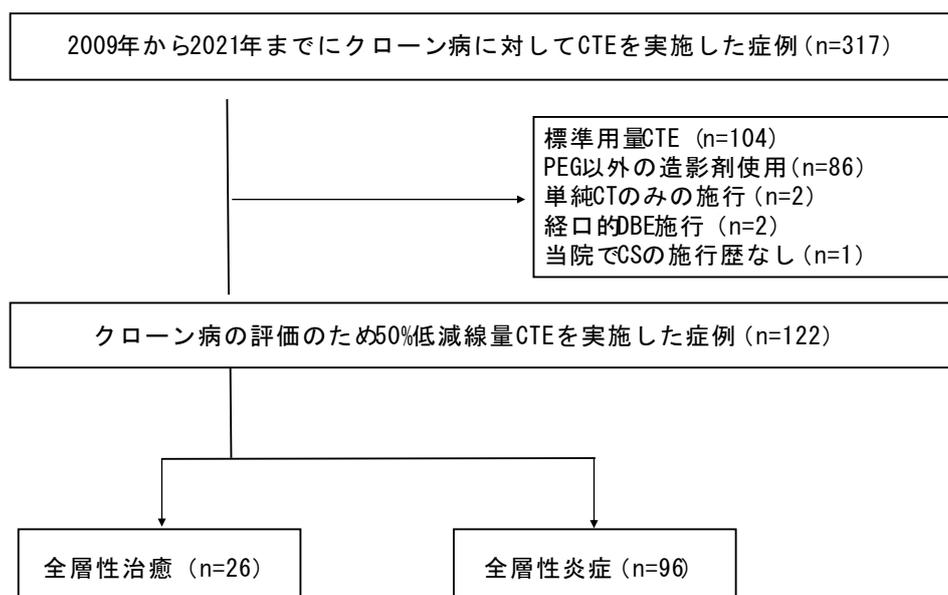
連続変数は平均値±標準偏差で、カテゴリ変数は数字とパーセントでまとめた。各診断群の患者背景の各因子に対して、連続変数は対応のない t 検定またはマンホイットニー U 検定を使用し、カテゴリ変数に関しては χ^2 検定またはフィッシャーの直接確率検定を使用した。TH を判定するための最適なカットオフ値を決定するために、receiver operating characteristic (ROC) 分析を適用した。多変量解析では、重回帰分析を行った。P<0.05 で統計的に有意とした。評価者間の一致率は、カッパ係数を用いた。一致率は以下の通りとする。0.01-0.20: わずかな一致、0.21-0.40: 概ね一致、0.41-0.60: 適度な一致、0.61-0.80: 実質的な一致、0.81-1.00: 殆ど一致。統計分析は EZR (GNU General Public License) を使用した²¹。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

平均年齢 35.7 歳の 122 名の患者が対象となった。122 例中、女性は 40 例 (32.8%) のみであった。平均罹患期間は 8.7 年であった。評価の結果、35 例 (28.7%) と 4 例 (3.3%) の患者が、それぞれ Strictureing (B2) と Penetrating (B3) であった。腹部の大手術の既往は 54 例 (44.3%) が該当し、85 例 (69.7%) の患者は抗 TNF- α 製剤を使用していた (図 1)。腹部～骨盤部の CTDI vol と DLP はそれぞれ 6.02 ± 1.94 (mean \pm SD, mGy) と 332 ± 145.3 (mean \pm SD, mGy*cm) であった。

図 1 本研究のフローチャート



TH 群と非 TH 群の臨床背景の比較

CTE で TH と判定されたのは 26 例 (21.3%) で、カッパ係数は 0.743 であり、2 人の放射線科医の間で実質的な一致が見られた。TH に至らなかった患者の index lesion は、回腸 7 例 (7.3%)、終末回腸 41 例 (42.7%)、盲腸 4 例 (4.2%)、上行結腸 3 例 (3.1%)、横行結腸 1 例 (1.0%)、下行結腸 5 例 (5.2%)、S 状結腸 12 例 (12.5%)、直腸 23 例 (24.0%) であった。TH 群と非 TH 群の比較では、CDAI 65.88 ± 64.25 vs 109.62 ± 88.00 (P 値 = 0.02)、EH 率 84.6% vs 40.6% (P 値 < 0.001)、血清アルブミン 4.10 ± 0.38 vs 3.84 ± 0.62 g/dL (P 値 = 0.043)、血清 CRP 0.23 ± 0.58 vs 0.77 ± 1.10 mg/dL (P 値 = 0.018) に有意な差が見られた (表 1、表 2)。便性カルプロテクチンは 26 例、LRG は 9 例で測定された。両バイオマーカーとも統計学的に有意な差は認められなかった (表 1)。

表 1 TH 群と非 TH 群の臨床的特徴

因子	診断群			<i>P</i> value
	全患者	TH	No TH	
<i>N</i> (%)	122 (100)	26 (21.3)	96 (78.7)	
年齢 (mean ± SD, 歳)	35.70 ±12.33	35.96 ± 11.71	35.61 ± 12.55	0.899
診断時年齢 (mean ± SD, 歳)	27.02 ±10.71	26.00 ± 9.60	27.29 ± 11.02	0.587

罹患期間 (mean ± SD, 歳)		8.70 ± 9.11	10.08 ± 9.49	8.32 ± 9.01	0.386
性別 (%)	男性	82 (61.2)	18 (69.2)	64 (66.7)	1
	女性	40 (32.8)	8 (30.8)	32 (33.3)	
病変部位 (%)	回腸 (L1)	25 (20.5)	8 (30.8)	17 (17.7)	0.122
	結腸 (L2)	17 (13.9)	1 (3.8)	16 (16.7)	
	回腸・結腸 (L3)	80 (65.6)	17 (65.4)	63 (65.6)	
病態 (%)	非狭窄型 (B1)	83 (68.0)	23 (88.5)	60 (62.5)	0.042
	狭窄型 (B2)	35 (28.7)	3 (11.5)	32 (33.3)	
	穿通型 (B3)	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	
腹部手術歴 (%)	なし	68 (55.7)	9 (34.6)	59 (61.5)	0.025
	あり	54 (44.3)	17 (65.4)	37 (38.5)	
診断時の喫煙 (%)	なし	102 (83.6)	21 (80.8)	81 (84.4)	0.765
	あり	20 (16.4)	5 (19.2)	15 (15.6)	
回腸終末部まで観察 (%)	なし	22 (18.0)	2 (7.7)	20 (20.8)	0.157
	あり	100 (82.0)	24 (92.3)	76 (79.2)	
現在の治療薬 (%)	無治療	12 (9.8)	1 (3.8)	11 (11.5)	0.227
	免疫調整薬	25 (20.5)	4 (15.4)	21 (21.9)	
	インフリキシマブ	19 (15.6)	6 (23.1)	13 (13.5)	
	アダリムマブ	57 (46.7)	11 (42.3)	46 (47.9)	
	ウステキヌマブ	9 (7.4)	4 (15.4)	5 (5.2)	
CDAI (mean ± SD)		100.30 ± 85.18	65.88 ± 64.25	109.62 ± 88.00	0.020
血清アルブミン (mean ± SD, g/dL)		3.90 ± 0.58	4.10 ± 0.38	3.84 ± 0.62	0.043
血清C反応性蛋白 (mean ± SD, mg/dL)		0.65 ± 1.04	0.23 ± 0.58	0.77 ± 1.10	0.018
Fecal calprotectin (mean ± SD, mg/kg)		1378.52 ± 1583.53	127.12 ± 121.09	1606.05 ± 1621.91	0.086
LRG (mean ± SD, μg/mL)		23.78 ± 12.63	16.50 ± 12.02	25.86 ± 12.88	0.391

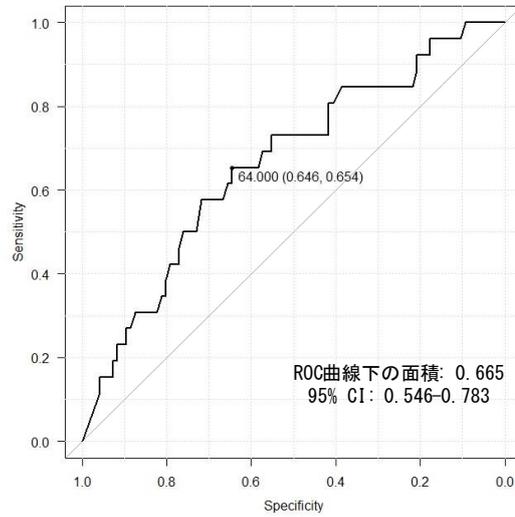
表 2 TH 群と非 TH 群における CTE と内視鏡所見

因子		診断群			P value
		全患者	TH	No TH	
EH (%)	なし	61 (50.0)	4 (15.4)	57 (59.4)	<0.001
	あり	61 (50.0)	22 (84.6)	39 (40.6)	
EH グレード (%)	0	38 (31.1)	11 (42.3)	27 (28.1)	<0.001
	1	23 (18.9)	11 (42.3)	12 (12.5)	
	2	31 (25.4)	2 (7.7)	29 (30.2)	
	3	30 (24.6)	2 (7.7)	28 (29.2)	
腸管壁の強い造影 (%)	なし	28 (23.0)	26 (100)	2 (2.1)	
	あり	94 (77.0)	0 (0.0)	94 (97.9)	
腸管壁肥厚 (%)	なし	118 (96.7)	26 (100)	92 (95.8)	
	あり	4 (3.3)	0 (0.0)	4 (4.2)	
腸間膜脂質濃度上昇 (%)	なし	96 (78.7)	26 (100)	70 (72.9)	
	あり	24 (19.7)	0 (0.0)	24 (25.0)	
瘻孔・膿瘍 (%)	なし	38 (31.1)	26 (100)	12 (12.5)	
	あり	84 (68.9)	0 (0.0)	84 (87.5)	

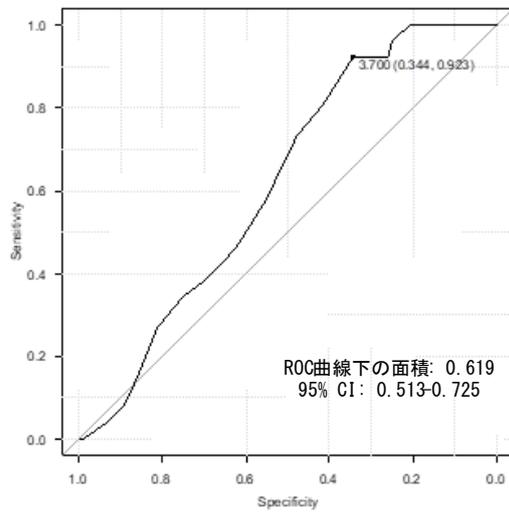
ROC 曲線解析

TH 判定に関する CDAI の Receiver operating characteristic (ROC) 曲線では、カットオフ値は 64.0 で、感度 65.4%、特異度 64.6%、ROC 曲線下面積 (AUROC) 値は 0.665 (95%信頼区間、0.546~0.783) であった。血清アルブミンの ROC 曲線では、カットオフ値は 3.7g/dL で、感度 92.3%、特異度 34.4%、AUROC 値は 0.619 (95%信頼区間、0.513~0.725) であった。血清 CRP の ROC 曲線では、カットオフ値は 0.14mg/dL で、感度は 73.1%、特異性は 61.5%、AUROC 値は 0.700 (95%信頼区間、0.594~0.806) であった (図 2)。

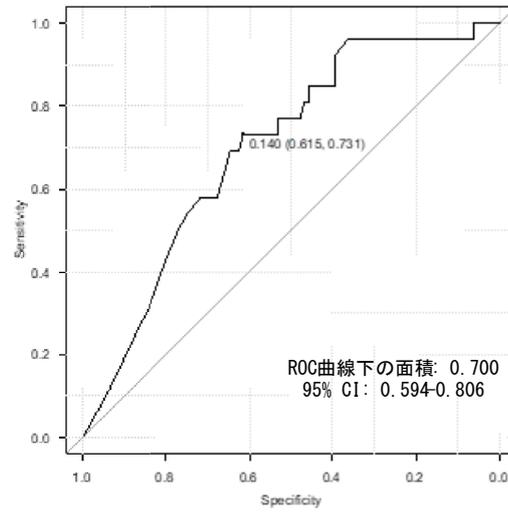
図 2 CDAI と血清アルブミン値、血清 CRP 値の全層性治癒の予測に関する ROC 曲線解析



血清アルブミン



血清CRP



多変量解析

TH と関連する因子は、単変量解析では EH、血清アルブミン、血清 CRP、CDAI であったが、多変量解析では EH のみが TH と関連していた（表 3）。

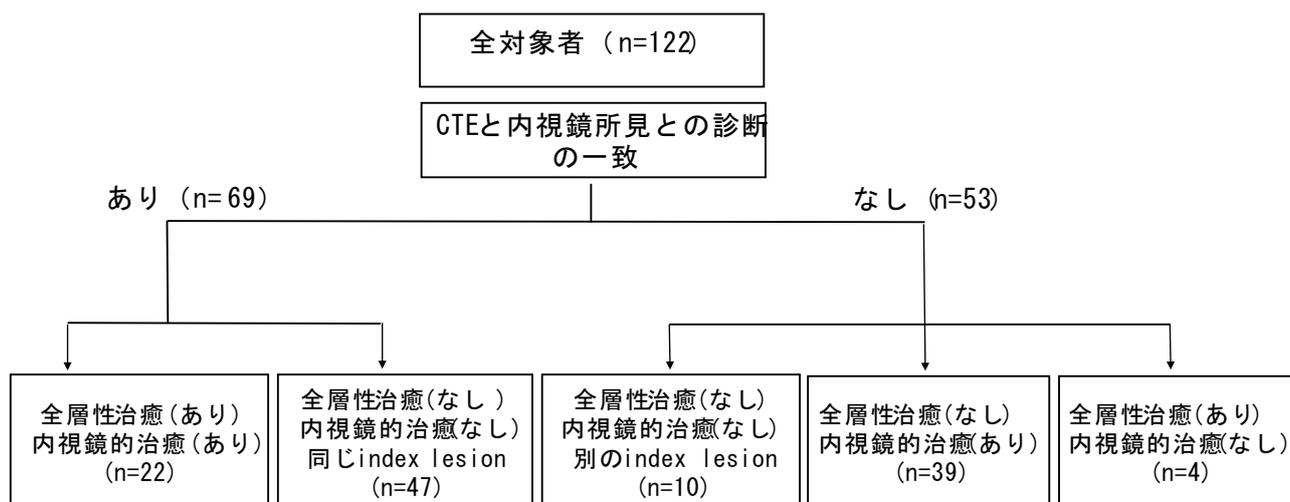
表 3 TH に関連する因子の多変量解析

	オッズ比	95%信頼区間	<i>P</i> value
EH (%)	6.14	1.52-24.70	0.01
腹部手術歴 (%)	2.18	0.769-6.20	0.14
CDAI	0.99	0.987-1.00	0.21
血清アルブミン (g/dL)	0.62	0.17-2.23	0.46
血清 C 反応性蛋白 (mg/dL)	0.61	0.235-1.60	0.32

CTE と内視鏡所見の診断能の一致率

122 例中 69 例 (56.5%) で CTE と内視鏡検査の診断の一致を認め、22 例 (18.0%) で TH と EH の両方を達成、47 例 (38.5%) で index lesion が一致していた。診断が一致しなかった 53 例 (43.5%) のうち、39 例 (32.0%) は CTE でのみ炎症を認め、10 例 (8.2%) では CTE と内視鏡検査で index lesion が異なり、4 例 (3.3%) は内視鏡検査でのみ炎症を認めた (図 3、図 4)。CTE のみで炎症が検出された 39 例中 8 例では、CTE で検出された病変部が内視鏡検査で観察できなかった。CTE と内視鏡検査で index lesion が異なった 10 例の内 5 例で、CTE で指摘された病変が内視鏡検査で観察できなかった。内視鏡でのみ炎症が検出された 4 名の患者のうち 2 名では、回盲弁に潰瘍が認められた。残りの 2 名の患者では、直腸や術後の吻合部付近に潰瘍が見られた。

図 3 CTE と内視鏡検査による全層性治癒と内視鏡的治癒の評価



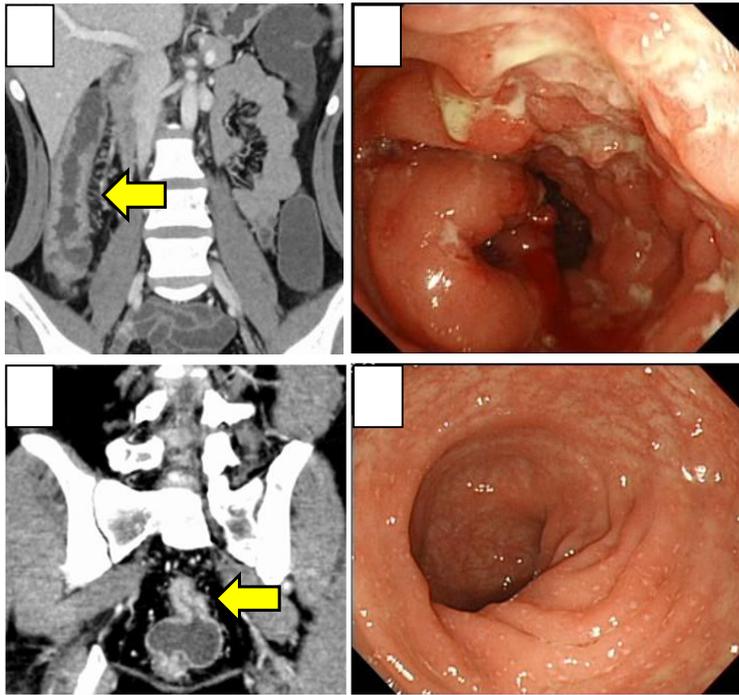


図4 CTE と内視鏡所見の比較

(a) CTE による画像では、上行結腸の壁肥厚と造影効果の増強が確認できる（矢印）。(b) 回腸鏡検査の画像では、CTE に対応する部位に縦走潰瘍（EH グレード3）が認められる。(c) CTE の画像では、直腸の壁肥厚と造影効果の増強が認められる（矢印）。(d) 回腸鏡検査では、CTE に相当する部分の直腸に潰瘍は見られなかった。

5. 考察

本研究は、日本の CD 患者に対する低線量 CTE を用いた TH の評価について、リアルワールドデータを提供した数少ない報告であり、以下の3点が明らかになった。

第一に、本研究では、CD 患者の 21.3%が TH を達成し、カッパ係数は 0.743 であり 2 人の放射線科医の間で実質的な一致が見られた。第二に、TH に関連する因子は単変量解析では EH、血清アルブミン、血清 CRP、CDAI であったが、多変量解析では EH のみであった。TH 判定に関する血清アルブミンの ROC 曲線では、カットオフ値は 3.7g/dL で、感度 92.3%、特異度 34.4%、AUROC 値は 0.619 であった。同様に、血清 CRP の ROC 曲線では、カットオフ値は 0.14mg/dL で、感度は 73.1%、特異性は 61.5%、AUROC 値は 0.700 であった。第三に、122 例中 69 例（56.5%）で CTE と内視鏡検査の診断結果の一致を認め、22 例（18.0%）で TH と EH の両方を達成、47 例（38.5%）で index lesion が一致していた。

まず、今回の CD 患者のうち 21.3%に TH が認められた。先行研究の結果によると、TH 達成率は検討するタイミングや判定方法は異なるものの 14~42.4%であり、我々の研究と一致していた^{8, 10, 22-30}。TH の定義はまだ確定していないが、Geyl らのシステマティックレビューで

は、CTE では腸壁厚が 3mm 以下であること、腸間膜脂質濃度の上昇や貫通部の合併がないことが推奨されている³¹。これは本研究の基準とほぼ一致しており、2 人の放射線科医の間のカッパ係数も高く、評価基準の妥当性が示された。

第二に、TH は血清アルブミンおよび血清 CRP と関連することが報告されている¹⁰。本研究では、TH と関連する因子は、単変量解析では EH、血清アルブミンおよび血清 CRP であったが、多変量解析では EH のみであり、血清アルブミンや血清 CRP のみで TH を予測することは困難であることが示唆された^{6,7}。近年、CD の新規バイオマーカーである便中カルプロテクチンや LRG が EH と関連することが報告されている^{32,33}。本研究では、サンプル数が少ないためか、両バイオマーカーに統計的に有意な差は認められなかった。しかし、TH の予測についての報告は少なく、さらなる研究が必要である。

第三に、CTE と内視鏡による診断が一致した患者は 56.5%であった。診断が一致しなかった患者のうち、CTE のみで炎症が検出されたのは 32.0%、index lesion は異なるが両方で炎症が検出されたのは 8.2%、内視鏡のみで検出されたのは 3.3%であった。多くの患者で CTE のみで炎症が検出されたことから、CTE と内視鏡を組み合わせることの重要性が示唆された。STRIDE では、内視鏡による炎症の評価が困難な場合には、CSI が推奨されるとされている⁶。以前、我々は、CTE で造影剤による壁の肥厚や腸を取り巻く脂肪組織の濃度上昇が検出された患者の 93.6%に活動性潰瘍が発見されたことを報告した³⁴。したがって、治療介入が必要な病変を検出する能力は高く、CTE は治療強化の必要性に関する有用な情報を提供するものと考えられる。

CD において EH を達成することは、無再発期間の延長や手術の回避につながるとされている³⁵⁻³⁹。STRIDE-II では、EH が長期目標として挙げられている⁷。しかし、CD が腸管の全層性炎症である点を考えると、粘膜表層の活動性はなくとも腸管の深層に炎症が残存している可能性がある⁴⁰。STRIDE-II では十分なエビデンスが得られなかったため、TH は正式な目標とはされていないが、近年では TH を達成することは、長期の寛解、治療法変更の少なさ、入院率の減少、手術率の減少など、長期的に良好なアウトカムの割合が有意に高いことが言われており、TH が新たな正式な目標となる可能性が示唆されている⁸。

TH の評価には、超音波検査、CT、MRI が用いられる^{41,42}。何れも CD の診断、疾患活動性の評価、消化管合併症に対する高い診断精度が報告されており、どの方法が最も感度や特異度に優れているかは明らかとなっていない⁴⁰。CTE は方法の簡便性や空間分解能が高いのが利点ではあるが、放射線被曝があるのが欠点である⁴³。CD は若年発症する患者が多く、定期的に複数回の検査を受ける可能性があり、放射線被曝は特に重要であると考えられる⁴⁴。2018 年に報告された CTE/MRE の consensus recommendations でも、CTE は 35 歳以上の症例が推奨されている⁴⁵。実際に、TH の検討は腹部超音波検査や MRE を使用している報告が多い³¹。一方で、日本の CT 普及率は世界一であり、消化器診療には欠かせない検査モダリティとなっている¹³。そこで、当院では放射線被曝に対する対策として、標準線量 CTE と同等の診断能とされる 50%被曝低減による撮影と造影相 1 層のみで評価を行っている⁴⁶。CT 機器の性能向上や AI による画像補正技術の発展により、放射線被曝はさらに低減されていくと考えられるが、適切な検査のタイミングについても今後検討が必要であると考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は単施設のレトロスペクティブな研究であり、症例数が少ないため今後、前向きが多施設共同研究を実施することが望ましい。第二に、研究期間が長く、その間に CT スキャナーや内視鏡機器の性能が向上している可能性がある。この点については、複数の医療機関のデータベースを構築し、短期間で多くの症例を調査することが望ましいと思われる。第三に、本研究では、中等度から重度の活動性 CD を持つ患者の割合が比較的 low、エントリー時には半数の患者が臨床的に寛解していた。CD の様々な病態における CTE の診断能を検討するためには、重症度の高い症例におけるデータの蓄積も重要であると考えられる。第四に、CTE のみで炎症が検出された 39 例中 8 例では、CTE で検出された病変部を内視鏡検査で観察できなかったことである。したがって、今回の結果は、CTE の診断性能が内視鏡の診断性能より優れているということではなく、STRIDE で示されたように、癒着や狭窄により内視鏡で十分に炎症が評価できない場合に CTE が代替手段となりうるということを示している。

最後に、TH は治療効果の予測に有用であることが報告されている²⁴。現在、CD の治療薬は複数使用可能となっており、今後も増加が見込まれる。本検討では、殆どの症例で抗 TNF- α 抗体製剤が使用されていたが、適切な治療薬選択のためにも、TH と長期予後の検討だけでなく、治療薬ごとの違いについても検討が必要と推測される。

結論として、本検討は被曝低減 CTE を用いた日本における CD のリアルワールドデータを解析した希少な研究である。本研究で用いた TH の判定基準はカッパ係数も高く、多くの施設で再現性高く利用できるものと考えられる。

6. 謝辞

本研究は、JSPS KAKENHI Grant Number 20K08357 の支援を受けて行われました。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. Baumgartner, S. et al. Crohn's disease. *Lancet* 380:1590-1605, 2012.
2. Pariente B, Cosnes J, Danese S, et al. Development of the Crohn's disease activity index (CDAI) to assess clinical remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 113:818-825, 1997.

sore, the Lémnn sore. *Inflam Bowel Dis* 17:1415-1422, 2011.

3. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 152:351-361.e5, 2017.
4. Hommes , Colombel JF, Emery P, Greco M, Snorn WJ. Managing Crohn's disease management: need for new goals in initiatives to prevent disability and improve quality of life. *J Crohn Colitis* 6(suppl 2):S224-S234, 2012.
5. Bouguen G, Levesque BG, Feign BG, et al. Treat to target: propose new paradigm for the management of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol Hepatol* 13:1042-1050, 2015.
6. Peyrin-Biroulet L, Snorn W, Snors BE, et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target. *Am J Gastroenterol* 110:1324-1338, 2015.
7. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. STRIDE-II: An update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology* 160:1570-1583, 2021.
8. Fernandes SR, Rogues RV, Bernero S, et al. Transmucosal healing is associated with improved long-term outcomes of patients with Crohn's disease. *Inflam Bowel Dis* 23:1403-1409, 2017.
9. Weinstein-Nkr , Foht G, Hursh P, et al. Associations among mucosal transmucosal

he ling n f e l level of lprote tin in hil re n with rohn's i se se. lin G stroenterol
Hep tol 16:1089-1097.e4, 2018.

10. Noh SM, Oh EH, P r k SH, et l. sso i tion of f e l lprote tin level n om i ne
en os opi n r iol ogi l he ling in p tients wi th rohn's i se se re eiving nti -tumour
ne rosis f tor ther py. J rohn olitis 14:1231-1240, 2020.
11. r i T, T keu hi K, Miy mur M, et l. L evel of fe l lprote tin orrel tes with severity of
sm ll owe l rohn's i se se, me sure y lloon- ssiste e nteros opy n ompute
tomogr phy enterogr phy. lin G stroenterol Hep tol 15:56-62, 2017.
12. Shimoy m T, Y m moto T, Umeg e S, M tsumoto K. F e l i om rkers for s reening sm ll
owe l infl mm tion in p tients wi th rohn's i se se: pr ospe tive stu y . Ther p v
G stroenterol 10:577-587, 2017.
13. Ohmiy N. M n gement of o s ure g strointestin l l ee ing: omp rison of gui elines
e tween J p n n othe r ountries. ig En os 32:204-218, 2020.
14. Yao T, Matsui T, Hiwatashi N. rohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology.
Dis Colon Rectum 43(suppl 10):S85-S93, 2000.
15. Hisabe T, Hirai F, Matsui T, W t n e M. Evaluation of diagnostic criteria for rohn's disease
in Japan. J Gastroenterol 49:93-99, 2014.
16. S ts ngi J, Silver e rg MS, Vermeire S, olom e l JF. The Montre l l ssifi tion of
infl mm tory owe l i se se: ontr oversies, onsensus, n impl i tions. Gut 55:749-753,

2006.

17. Hupri h JE, Fl et he r JG. T enterogr phy: prin iples, te hnique n uti lity in rohn's ise se. Eur J Radiol 69:393-397, 2009.
18. Matsunaga Y, Chida K, Kondo Y, et al. Diagnostic reference levels and achievable doses for common computed tomography examinations: Results from the Japanese nationwide dose survey. Br J Radiol 92: 20180290, 2019.
19. S hin er ST, Nelson R , e Long M, et l. Multi- e te tor row T of the sm ll owe l: pe k enh n ement tempor l win ow --initi l experien e. R iol ogy 243:438-444, 2007.
20. Bruining H , Zimmerm nn EM, Loftus EV Jr, S n or n WJ, S uer G, St rong S . onsensus re ommen tions for ev lu tion, i nterpret tion, n util iz tion of ompute tomogr phy n m gne ti reson n e enterogr phy in p tients wit h sm ll o wel rohn's ise se. G stroenterology 154:1172-1194, 2018.
21. K n Y. nvestig tion of the freely v il le e sy-to-use softw re 'EZR' for me i l st tisti s. Bone M rrow Tr nspl nt 48: 452-458, 2013.
22. stiglion e F, Test , Re M, et l. Tr nsmur l he ling ev lu te y owe l sonogr phy in p tients wit h rohn's ise se on m inten n e tre tment wit h iol ogi s. nfl mm Bowel is 19:1928-1934, 2013.
23. Ripollés T, P re e s JM, M rtínez-Perez MJ, et l. Ultr sonogr phi h nges t 12 weeks of nti-TNF rug s pre it l -ye r sonogr phi response n lini l out ome in rohn's ise se:

multi-enter study. *Inflamm Bowel Dis* 22:2465-2473, 2016.

24. Leepik P, Fletcher JG, Filler JL, et al. Rituximab response is associated with better long-term outcomes in patients with small bowel Crohn's disease. *Gastroenterol* 111:997-1006, 2016.
25. Eder P, Łykowska-Szuster L, Kuleski K, et al. Intestinal healing after anti-TNF induction therapy predicts long-term response to one-year treatment in patients with ileocolonic Crohn's disease sensitive to anti-TNF agents. *Prz Gastroenterol* 11:187-193, 2016.
26. Sauer G, Mileton JP, Merken S, et al. Magnetic resonance enterography healing in magnetic resonance enterography remission predicts improved outcome in pediatric Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 62:378-383, 2016.
27. Iivittelli F, Nuti F, Olivieri S, et al. Looking beyond mucosal healing: effect of biological therapy on transmural healing in pediatric Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 22:2418-2424, 2016.
28. Lertzer L, Pisgali S, Minor LM, et al. Multiparametric evaluation predicts differential long-term outcomes in Crohn's disease. *Am J Surg* 184:184-193, 2018.
29. Orlandi S, Frquelli M, Crocetti M, et al. Ultrasound elasticity imaging predicts therapeutic outcomes of patients with Crohn's disease treated with anti-tumor necrosis factor antibodies. *J Crohns Colitis* 12:63-70, 2018.
30. Press JM, Moreno N, Latorre P, et al. Clinical impact of sonographic transmural healing after anti-TNF antibody treatment in patients with Crohn's disease. *Am J Surg* 164:2600-2006,

2019.

31. Geyl S, Guillo L, Laurent V, 'mi o F , nese S, Peyrin-Biroulet L. Trnsmur l he ling s ther peuti go l in rohn's i se se: system ti review. L n et G stroenterol Hep tol 6:659-667, 2021.
32. noku hi T, K to J, Hir ok S, et l. Fe l immuno hemi l test versus fe l lprote tin for pre i tion of mu os l he ling in rohn's i se se. nfl mm Bowel is 22:1078-1085, 2016.
33. Y sutomi E, noku hi T, Hir ok S, et l. Leu ine-ri h lph -2 gly opr otein s m rker of mu os l he ling in infl mm tory ow el i se se. S i Rep 11:11086, 2021.
34. H shimoto S, Shimizu K, Shi t H, et l. Util ity of ompute tom ogr phi entero lysis/enterogr phy for the sssessment of mu os l he ling in rohn's i se se. G stroenterol Res Pr t 2013:p984916, 2013.
35. Rutgeerts P, Vermeire S, V n ss he G. Mu os l he ling in infl mm tory ow el i se se: impossi le i e l or ther peuti t rget? Gut 56:453-455, 2007.
36. Frøslie KF, J hnsen J, Moum B , e t l. Mu os l he ling in infl mm tory ow el i se se: results from Norwegi n popul tion - se ohort. G stroenterology 133:412-422, 2007.
37. olom e l JF, S n or n WJ, Reinis h W, et l. nflxim , z thioprine, or om i n tion ther py for rohn's i se se. N Engl J Me 362:1383 -1395, 2010.
38. Sh h S , olom e l JF, S n s B E, N rul N. System ti r eview with met - n lysis: mu os l he ling is sso i te w ith improve long -term out ome s in rohn's i se se. lim ent

Pharmol Ther 43:317-333, 2016.

39. M , Feor k RN, K pl n GG, et l. l ini l, en os opi n r iogr phi out ome s with ustekinum in m e i lly-refr tory rohn's ise se: re l worl expe rien e from mult i entre ohort. lim ent Pharm ol Ther 45:1232-1243, 2017.
40. Ser n E . Tre t-to-t rget in rohn's ise se: Will tr nsmur l he ling e ome ther peuti en point ?. Worl J lin ses 6:501-513, 2018.
41. e ep k P, Flet her JG, Fi l er JL, Bruining H . ompute tom ogr phy n m gne ti reson n e enterogr phy in Crohn's ise se: ss essment of r iol ogi riteri n e n point s for lini l pr ti e n tri l s. nfl mm Bowel is 22:2280-2288, 2016.
42. e ep k P, Fowler KJ, Flet her JG, Bruining H . Novel im ging ppro hes in infl mm tory owe l ise ses. nfl mm Bowel is 25:248-260, 2019.
43. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography--An increasing source of radiation exposure. N Engl J Med 357:2277-2284, 2007.
44. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and rohn's disease. Gastroenterol Clin North Am 24:475-507, 1995.
45. Bruining H , Zimmerm nn E M, Loftus EV, et l. onsensus re ommen tions for ev lution, interpret ion, n uti liz tion of ompute tom ogr phy n m gne ti reson n e enterogr phy in p tients wit h sm ll o wel rohn's ise se. G stroenterology 154:1172-1194, 2018.
46. Lee SJ, P rk SH, Kim Y , et l. prospe tive omp rison of st n r - ose T enterogr phy

n 50% re u e - ose T enterogr phy with n without noise re u tion for ev lu ting rohn
ise se. JR m J R oentgenol 197:50-57, 2011.