

氏 名	尾谷 正野
(ふりがな)	(おたに まさの)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第26号
学位審査年月日	令和6年1月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Single measurement of bowel wall thickness using intestinal ultrasonography in children with ulcerative colitis (小児潰瘍性大腸炎患者における腸管超音波検査を 使用した腸管壁厚の単独測定)
論文審査委員	(主) 教授 西川 浩樹 教授 中村 志郎 教授 大須賀 慶悟

## 学位論文内容の要旨

### 《背景》

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) 患者では、下部消化管内視鏡検査 (colonoscopy; CS) で疾患活動性をモニタリングすることが重要である。しかし、頻回に CS を行うことは、特に小児では負担が大きいため困難である。腸管超音波検査 (intestinal ultrasonography; IUS) による腸管壁厚 (bowel wall thickness; BWT) 測定や便中カルプロテクチン (fecal calprotectin; FC) 測定は、UC において CS を代替する非侵襲的な評価法として有用性が言われている。本研究は小児 UC 患者の疾患活動性と進展範囲の評価において、FC と比較して IUS による BWT の精度を評価することを目的とした。

## 《方法》

2015年1月から2016年8月までに大阪医科薬科大学病院小児科でIUSおよびCSを同時期に受けたUCと診断確定されている小児患者の検査を対象とし、診療録を後方視的に調査した。

IUSで結腸の4区域（S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸）でBWTを計測した。4区域のBWTのうちの最大値をmaximum BWT (mBWT)、4区域のBWTの合計値をsum of BWT (sBWT)、各区域のBWTからカットオフ値として2mmを引いた値（BWTが2mm未満の場合は0とした）の合計をsum of the adjusted BWT (saBWT)と定義した。下部消化管内視鏡検査での疾患活動性はMayo内視鏡サブスコア（Mayo endoscopic subscore; MES）を用いて、0（寛解）、1（軽症）、2（中等症）、3（重症）と評価した。FC値は金コロイド凝集法を使用して評価した。

mBWT、sBWT、saBWT、FCをMES 0-1群とMES 2群で比較した。次にReceiver Operatorating Characteristic curve（ROC曲線）を用いて、内視鏡的炎症寛解+軽症群（MES 0-1群）と中等症群（MES 2群）を区別するための各項目のカットオフ値を算出し、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率を各項目で求めた。

## 《結果》

本研究の対象は患者40人に施行された54検査であり、年齢の中央値は13.0歳（IQR 11.0-15.2）であった。MES 0、MES 1、MES 2はそれぞれ17/54検査（31.5%）、21/54検査（38.9%）、16/54検査（29.6%）であり、MES 3は0検査（0%）であった。

FC値はMES 2群でMES 0-1群より優位に高かった（中央値225、IQR 62.0-638.8、対中央値1034、IQR 621.8-1436.3、 $p = 0.000183$ ）。mBWT、sBWT、saBWTの値も全てMES 2群でMES 0-1群より優位に高かった（mBWT【MES 0-1群対MES 2群、以下同じ】1.8mm、IQR 1.3-2.4、対4.0mm、IQR 3.3-6.5、 $p = 0.000105$ ；sBWT 4.9 mm、IQR 4.1-6.8, vs. 10.5 mm, IQR 8.4-14.9,  $p = 0.000183$ ；saBWT 0 mm, IQR 0-0.4, vs. 3.7 mm, IQR 1.7-6.9,  $p = 0.0000189$ ）。ROC曲線により求めたカットオフ値はFC、mBWT、sBWT、

saBWT でそれぞれ 773.0 µg/g、3.1 mm、8.0 mm、1.6 mm であった。FC および saBWT の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度に関して、FC ではそれぞれ 68.8%、84.2%、64.7%、86.5%、79.6%、saBWT ではそれぞれ 81.2%、89.5%、76.5%、91.9%、87.0% であり、FC よりも saBWT の成績が優れていた。FC と各 BWT 項目の組み合わせと比較しても、saBWT 単独の結果が最も優れていた。

#### 《考察》

第一に、各結腸区域において BWT と MES 2 の一致率が 89.4% と良好な精度であった。IUS で他の観察項目を使用せずに、BWT の単独測定で中等症の内視鏡的活動性を識別できることが確認できた。

第二に、saBWT が FC と比較して疾患活動性と病変範囲の診断において有用な検査項目であることが分かった。mBWT および sBWT により UC の疾患活動性を評価している既報はあるが、BWT の正常値を加味して saBWT で評価した報告は本研究が初めてであり、さらに mBWT および sBWT よりも正確であった。

本研究では saBWT の MES 2 を検出する陰性的中率は高かったが、陽性的中率は低かった。したがって、saBWT が高値を呈する場合は、CS による疾患活動性と病変範囲の評価が必要かもしれない。一方 saBWT が低値の場合は、長期的には CS 検査の回数を減少させ小児患者の負担を軽減できる可能性がある。また、CS による全大腸の評価が困難な患者において、低侵襲である IUS は施行可能であり、疾患活動性と疾患範囲の評価に saBWT が有用と考えられる。

#### 《結論》

各結腸区域の BWT、特に saBWT は、FC よりも小児 UC 患者の中等症 (MES 2) の検出に有用であった。IUS は小児 UC 患者の低侵襲的管理に有用であると考えられる。

## 論文審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) で重要とされている下部消化管内視鏡検査 (colonoscopy; CS) による疾患活動性のモニタリングは、小児に対する侵襲が大きい。腸管超音波検査 (intestinal ultrasonography; IUS) や便中カルプロテクチン (fecal calprotectin; FC) 測定は、炎症性腸疾患において CS を代替する非侵襲的評価法として有用性が言われている。小児 UC 患者に対する IUS の既報は散見されるが、腸管壁厚 (bowel wall thickness; BWT) 以外の IUS 所見や、他のバイオマーカーを含めたものが多く、煩雑である。また、BWT 測定が病変範囲の評価に対する有用性も明らかではない。申請者らは、IUS における BWT 単独測定が、疾患活動性と病変範囲の評価に有用であるという仮説を検証するために、内視鏡所見と比較して解析を行った。

CS と同時期に施行した小児潰瘍性大腸炎患者の IUS を対象に結腸の 4 区域の BWT を測定し、4 区域のうちの最大 BWT、合計 BWT、調整合計 BWT を求め、CS での疾患活動性と比較し中等症の診断精度を検討した。また、便中カルプロテクチン (fecal calprotectin; FC) と精度を比較した。

その結果、BWT の調整合計 BWT が FC よりも診断精度が高く、更に FC と各 BWT の組み合わせを含めても、調整合計 BWT 単独の精度が最も高かった。また各結腸区域の BWT と内視鏡的中等症の一致率は 89.4%であった。

本研究により、BWT の単独測定で UC 患者の内視鏡的中等症を識別できることが確認できた。また、調整合計 BWT が FC と比較して疾患活動性と病変範囲の診断において有用な検査項目であることが分かった。したがって IUS による BWT 測定は小児 UC 患者の低侵襲的な評価法として疾患管理に伴う負担軽減にも有用であると考えられた。

以上により、本論文は本学大学院学則第 14 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Pediatrics International, in press