（様式　甲 5）

氏　　名	奥　平　　尊
（ふりがな）	（おくひら　たける）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成 31 年 1 月 30 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当
学位論文題名	Correlation of the endoscopic findings for small and large bowels in pediatric patients with established Crohn's disease （小児 Crohn 病における小腸と大腸の内視鏡所見の相関）
論文審査委員	（主）　教授　樋口　和秀 教授　田中　慶太朗 教授　廣瀬　善信

学位論文内容の要旨

《目的》

小腸カプセル内視鏡検査（small bowel capsule endoscopy: SBCE）は小児 Crohn 病（CD）で微細な粘膜病変が検出可能である。小児 CD で SBCE の対象は慎重に選択すべきとされているが、その基準は明確ではない。本研究では小児小腸大腸型 CD 確定診断例に対する SBCE の適応を評価することを目的とした。

《対象》

2012 年 8 月から 2017 年 8 月の期間に大阪医科大学小児科で、19 歳未満の小児小腸大腸型 CD に対して、1 か月以内に回腸大腸内視鏡検査(ileocolonoscopy: ICS)を施行して大腸病変の活動性を評価した後に行った SBCE を対象とした。

《方法》

小腸の病変活動性評価は SBCE 所見を Lewis score および Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index （CECDAI）で評価した。Lewis score < 135, CECDAI<3.8 を小腸非活動と定義した。大腸の病変活動性評価は ICS 所見を Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease（SES-CD）で評価し、終末回腸のスコアを除いた大腸のみのスコアを "colonic SES-CD"とした。colonic SES-CD = 0 を大腸非活動と定義した。。また、血液検査所見［アルブミン（Alb）、C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR）］と便検査所見[便中ヒトヘモグロビン、便中カルプロテクチン］を用いて、内視鏡活動性との関連を解析した。

《結果》

適応基準を満たした 22 症例 42 検査に対して解析を行った。大腸非活動群は 22/42 (52.4%)であり 、そのうちの 11/22（50.0%）で小腸に活動性を認めた。大腸非活動群の Lewis score は大腸活動群よりも高い傾向を認めたが有意差はなく（$p = 0.056$）、CECDAI は両群間で差を認めなかった（$p = 0.248$）。また、小腸と大腸の病変活動性は Lewis score、CECDAI でそれぞれ $r = 0.34$（$p < 0.05$） 、$r = 0.19$（$p = 0.23$）であり、colonic SES-CD と Lewis score 間で弱い相関を認めるのみであった。

バイオマーカーと小腸の病変活動性との関連では、大腸非活動群では、小腸非活動群で年齢、Alb は小腸活動群よりも有意に高く、CRP、ESR、便中カルプロテクチンは有意に低値であった。Lewis score は CRP、ESR、Alb と有意な相関を認め、特に便中カルプロテクチンと強い正の相関を認めた（r = 0.827、p = 0.00008）。CECDAI でも結果は同様であった。大腸活動群では、Lewis score と CRP、Alb、便中ヒトヘモグロビンに有意な相関を認めたが、便中カルプロテクチンには有意な相関を認めなかった。

《考察》

本研究では、小児小腸大腸型 CD において小腸活動性所見と大腸活動性所見に明らかな相関は認められなかった。そのため、ICS による大腸病変の評価のみでは小腸病変の活動性を推測することは難しいと考えられた。また、大腸非活動群においても SBCE で 50.0%に小腸潰瘍を認めたことから、SBCE で小腸全体の評価を行うことは有用であると考えられた。

SBCE 所見が CRP、ESR、便中カルプロテクチンといったバイオマーカーと相関する報告は散見され、本研究でも大腸非活動群において、SBCE 所見と CRP、ESR、Alb および便中カルプロテクチンは相関を認めた。しかし、CRP、ESR および Alb の値は小腸非活動群と小腸活動群の間に有意差を認めるものの、両群ともほぼ正常範囲内の値であり、実際の臨床現場での応用は困難と考えられた。一方で、便中カルプロテクチン値は Lewis score と強い相関を認め、小腸活動群では基準値を大きく上回り有意差を認めた。以上から、便中カルプロテクチンは小児小腸大腸型 CD における SBCE の適応決定に最も有用なバイオマーカーと考えられる。また、大腸に活動性病変を認める場合は、認めない場合と比較して Lewis score および CECDAI は高く、SBCE を行う良い適応と考えられる。すなわち、大腸に活動性炎症を認める場合、または便中カルプロテクチンが高値の場合は、SBCE の適応と考えられる。また、大腸に活動性病変がなく、かつ便中カルプロテクチンが低値を呈する場合は、小腸に活動性病変を認める可能性は低いため、SBCE を施行する必要性は低いと考えられる。

《結語》

小児小腸大腸型 CD においては小腸と大腸の内視鏡所見は相関しないため、SBCE と下部消化管内視鏡の双方での評価が重要である。また、大腸に活動性炎症を認めず、便中カルプロテクチンの上昇も伴っていない場合は、小腸に活動性炎症を認めない可能性が高く、SBCE の必要性は低いと考えられる。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

小児 Crohn 病（CD)における小腸カプセル内視鏡検査(small bowel capsule endoscopy: SBCE）の対象基準は明確ではない。申請者は、小児小腸大腸型 CD 確定診断例に対する SBCE の適応について検討を行った。

2012 年 8 月から 2017 年 8 月の期間で、大阪医科大学小児科において、小児小腸大腸型 CD に対して 1 か月以内に回腸大腸内視鏡検査(ileocolonoscopy: ICS)を施行して大腸病変の活動性を評価した後に行った SBCE を対象とした。小腸の病変活動性を Lewis score、Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index （CECDAI）で評価し、大腸の病変活動性を終末回腸のスコアを除いた大腸のみの Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease (colonic SES-CD)で評価した。また、アルブミン（Alb）、C 反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（ESR)と便中ヒトヘモグロビン、便中カルプロテクチンなどのバイオマーカーを用いて、内視鏡活動性との関連を解析した。

その結果、小児小腸大腸型 CD において大腸非活動群の 50%で小腸に活動性を認めるものの、Lewis score, CECDAI による小腸活動性所見と大腸活動性所見に明らかな相関を認めないことを確認した。また、大腸非活動群において、小腸非活動群で年齢、Alb は小腸活動群よりも有意に高く、CRP、ESR、便中カルプロテクチンは有意に低値であることを示した。さらに、Lewis score、CECDAI は CRP、ESR、Alb と相関を認め、特に便中カルプロテクチンと強い正の相関関係があることを確認した。

以上の結果から、小児小腸大腸型 CD においては小腸と大腸の内視鏡所見は相関せず、SBCE と下部消化管内視鏡の双方での評価が重要であるが、大腸に活動性炎症を認めず、便中カルプロテクチンの上昇も伴っていない場合は、小腸に活動性炎症を認めない可能性が高く、SBCE の必要性は低いと結論した。本研究の結果は今後の小児小腸大腸型 CD に対する SBCE を用いた活動性評価において重要な知見であると言える。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 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）

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition　64(3)：　2019, in press