

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

IBD Research (2010.09) 4巻3号:167~174.

【IBD診療に役立つ指標を知る】  
拡大観察からみた潰瘍性大腸炎の再発予測

嘉島 伸, 藤谷幹浩, 安藤勝祥, 杉山隆治, 奈田利恵, 野村  
好紀, 上野伸展, 石川千里, 伊藤貴博, 盛一健太郎, 岡本  
耕太郎, 高後 裕

## 拡大観察からみた 潰瘍性大腸炎の再発予測

嘉島 伸\* 藤谷幹浩\* 安藤勝祥\* 杉山隆治\*  
 奈田利恵\* 野村好紀\* 上野伸展\* 石川千里\*  
 伊藤貴博\* 盛一健太郎\* 岡本耕太郎\* 高後 裕\*

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) はいまだに原因不明の疾患であり、根治的治療は確立されてはいない。拡大内視鏡を用いて粘膜表面の微細構造を観察することにより、UC の組織学的活動性の評価および再燃の予測が可能となる。とくに通常観察で Matts' grade 2 相当の微細な変化のみの病変における活動性評価には、拡大観察がきわめて有用である。治療後の効果判定においても、拡大内視鏡所見を目安にすることにより、“粘膜治癒 (mucosal healing)” が得られたかどうかを判断し、寛解維持期間の予測が可能である。

### はじめに

潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis : UC) は、活動性の推移や治療の影響、腸管感染症の合併などにより多彩な臨床像を呈する疾患である。したがって、本症の診断には、他の疾患との鑑別診断だけでなく、重症度の評価や治療効果の判定、腸管感染症合併の有無、再燃予測など、さ

まざまな要素を考慮する必要がある。

UC の診断・重症度判定は、腹部所見や血便の有無、発熱や頻脈などの臨床症状を目安とした IOIBD (International Organization for the study of inflammatory bowel disease) score や CAI (clinical activity index) などの評価法によりなされるのが原則である。典型的な症状を示す場合には、臨床所見のみで診断および重症度評価は十分に可能である。一方で、典型的な症状を欠き、他疾患との鑑別診断が困難な症例や、治療により症状が消失した症例など、臨床所見のみでは診断が不十分である場合に、内視鏡検査をはじめとした画像診断が重要となってくる。UC は広範な連続性の表層性の炎症性疾患であり、粘膜治癒を寛解の指標とする考えがある。しかし粘膜治

### key words

- 潰瘍性大腸炎
- 拡大内視鏡
- 粘膜治癒 (mucosal healing)
- 微小な上皮欠損
- 小腸絨毛様
- 再燃予測

\*KASHIMA Shin, FUJIYA Mikihiro, ANDO Katsuyoshi, SUGIYAMA Ryuji, NATA Toshie, NOMURA Yoshiki, UENO Nobuhiro, ISHIKAWA Chisato, ITO Takahiro, MORICHI Kentaro, OKAMOTO Kotaro, KOHGO Yutaka/旭川医科大学内科学講座消化器・血液腫瘍制御内科学分野

表 1 内視鏡所見と組織学的活動性の相関

内視鏡所見 (通常内視鏡) (Matts' grade)	組織学的活動性 (Matts' histologic grade)					計
	1	2	3	4	5	
1	12					12
2	25	13	22	11		71
3		1	17	11	1	30
4			1	2		3
						116

Spearman correlation coefficient  $r^2=0.665$

癒の定義や内視鏡所見，組織所見については，現在のところ一定の見解が得られていない．本稿では，UCにおける粘膜治癒の特徴と再燃予測について，拡大内視鏡所見を中心に述べる．

## 1. UC の診断における拡大内視鏡検査の位置づけ

UC の診療において内視鏡検査に求められるものは，①UC の診断および他の疾患との鑑別，②重症度の評価，③治療効果の判定，④UC に合併する dysplasia や大腸癌の診断である．

UC の内視鏡診断では，まず腸管全体の状態を総合的に把握することが前提であり，そのうえで重症な部位や dysplasia が疑われる部位などの評価をおこなっていく．すなわち，局所の評価に威力を発揮する拡大内視鏡検査は，通常内視鏡検査による全大腸の十分な評価がおこなわれたうえではじめて意味をもつものであり，補助診断としての位置づけにある．

重症の UC では，潰瘍，びらん，出血などのマクロ的な所見が主体であり，通常内視鏡検査のみで十分に評価が可能である．また明らかな大腸癌が存在する例においても同様である．拡大内視鏡検査は，通常内視鏡では診断が困難な，Matts' grade 2 相当の病変におけるわずかな活動期と寛解期の鑑別や再燃の予測に有用性が高い．最近では dysplasia 診断への応用も試みられている．

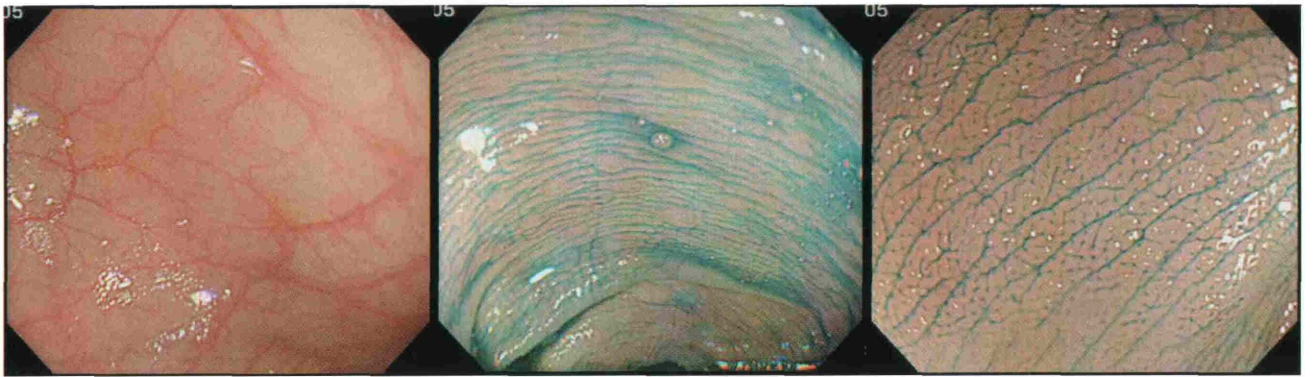
## 2. UC における拡大内視鏡検査の手順

まず，通常観察にてできる限り回腸末端まで内視鏡を挿入し，全大腸を観察する．その際，炎症所見が強い部位，あるいは前回の内視鏡検査で強い炎症を認めた部位，腫瘍性病変が疑われる部位に対して，随時拡大観察をおこなう．潰瘍性大腸炎の場合，インジゴカルミン散布のみで十分な拡大観察が可能であり，ピオクタニンなどによる生体内染色は必要ない．拡大観察を効率的におこなうには，高倍率のままスコープと粘膜との距離を一定に保ち，上下左右にゆっくりとスキャンしていく方法が有効であり，この方法により広い範囲の粘膜を連続的に観察できる．また，必要に応じて拡大内視鏡で観察した部位からピンポイントで狙撃生検をおこない組織学的診断も併用することが可能となる．

## 3. UC における拡大内視鏡検査の意義

### 1) 拡大内視鏡検査による組織学的活動性の予測

Matts 分類<sup>1)</sup>に代表される，UC の通常内視鏡分類は，明らかな潰瘍や出血を認める強い活動性病変 (Matts' grade 3, 4 相当) においては組織学的重症度とよく相関する．しかし粘膜の軽度の凹凸や軽度の出血のようなわずかな異常所見のみを主体とする Matts' grade 2 相当の病変では，組織学的活動性を反映しないという問題点を有していた (表 1)．このような，わずかな異常所見のみの症例は治療により臨床症状が軽快した段階で比較的高頻度に出現するものであり，この所見を活動期と評価す



A. 通常内視鏡像

B. インジゴカルミン散布像

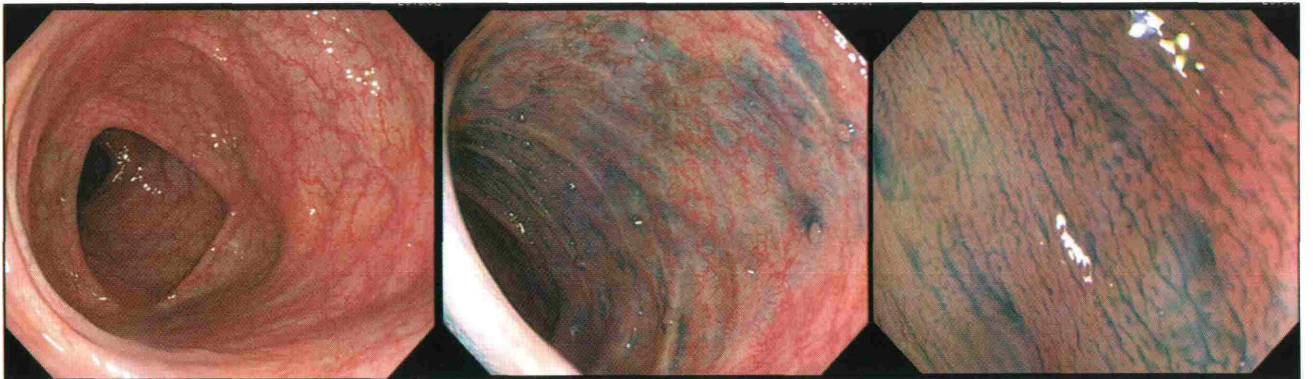
C. 拡大内視鏡像

**図1 規則的な腺管配列 (regularly arranged crypt opening)**

炎症がほとんどみられない正常粘膜で規則的な腺管配列として観察できる状態。

通常観察で血管透見を認める。

(胃と腸 42 : 833-841, 2007 より引用)



A. 通常内視鏡像

B. インジゴカルミン散布像

C. 拡大内視鏡像

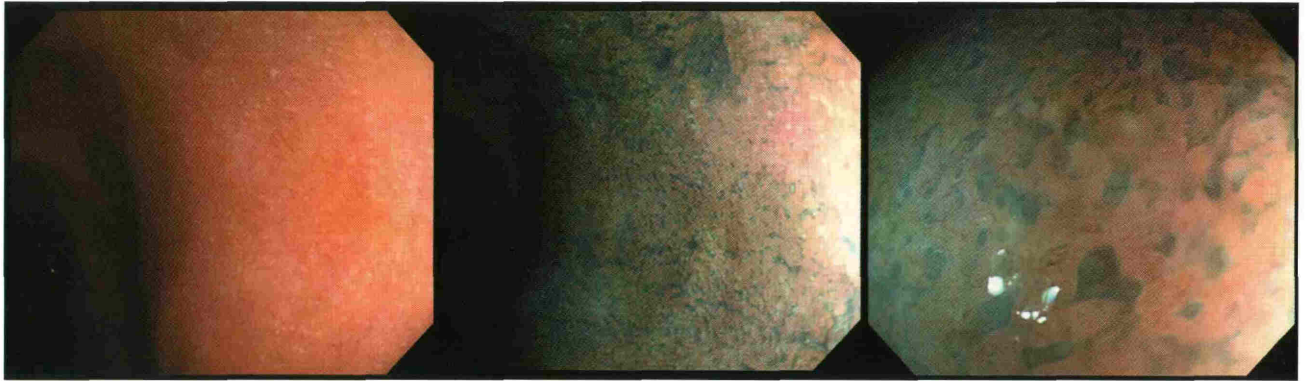
**図2 小腸絨毛様粘膜 (villous-like appearance)**

UC の治療経過中に出現する、小腸絨毛と類似するピロード状の外観を呈する粘膜である。本所見がみられる粘膜はほぼ寛解期との診断が可能であり、生検所見でも再生性粘膜が検出され、炎症所見は乏しい。通常観察では血管透見像が消失した顆粒状粘膜であり、微小な上皮欠損との鑑別は困難である。

るか、寛解期と評価するかで、その後の治療方針が大きく変わってくる。このような通常内視鏡診断の盲点を補うためには、拡大内視鏡が非常に有用である。

UCにおける拡大内視鏡所見について、腺管配列の乱れをおもな指標とした分類<sup>2)3)</sup>、陥凹所見、色調、粘膜模様など多項目の異常を組み合わせた分類<sup>4)</sup>などが報告されている。われわれ<sup>5)</sup>は、これらの報告を参考にして、五つのカテゴリー（規則的な腺管配列、小腸絨毛様粘膜、微小な上皮欠損、小黄色斑、珊瑚礁様粘膜）からなる簡便な拡大内視鏡分類（図1～5）を考案した。

この拡大内視鏡分類は組織学的活動性（Matts 分類<sup>1)</sup>）とよく相関した（表2）。すなわち、通常内視鏡では評価困難な軽度の凹凸や軽度の出血のようなわずかな異常が認められる病変を、拡大内視鏡観察により、活動性である微小な上皮欠損と、粘膜治癒の所見である小腸絨毛様粘膜に区別することができ、その診断精度が向上した。また、病変の口側境界や skip lesion として認められる小黄色斑は、活動期粘膜の内視鏡的な最小単位と考え、独立したカテゴリーとして分類している。



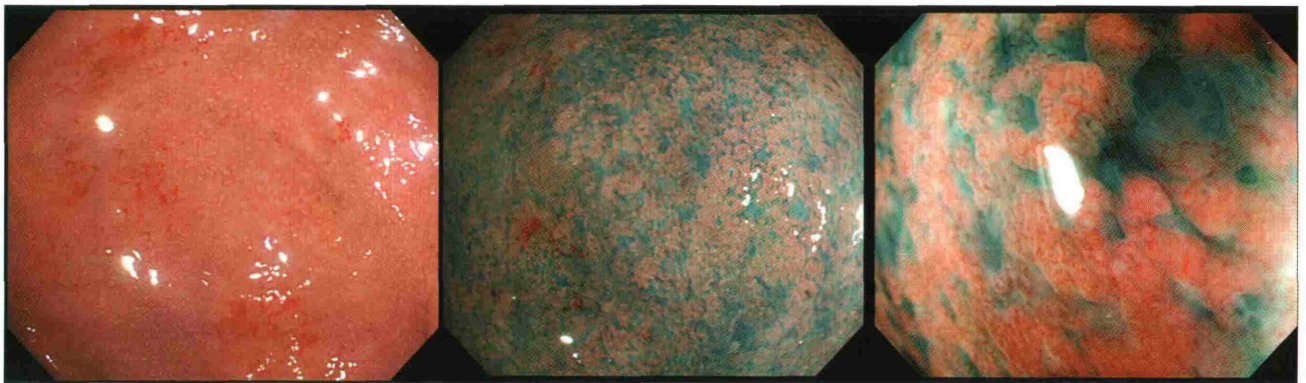
A. 通常内視鏡像

B. インジゴカルミン散布像

C. 拡大内視鏡像

**図 3 微小な上皮欠損 (minute defects of epithelia : MDE)**

UC の軽症例または珊瑚礁状粘膜からの治癒過程で出現する粘膜で、わずかな粘膜の欠損を呈している。通常観察では診断が困難であり、生検所見では陰窩炎 (cryptitis) が検出される。



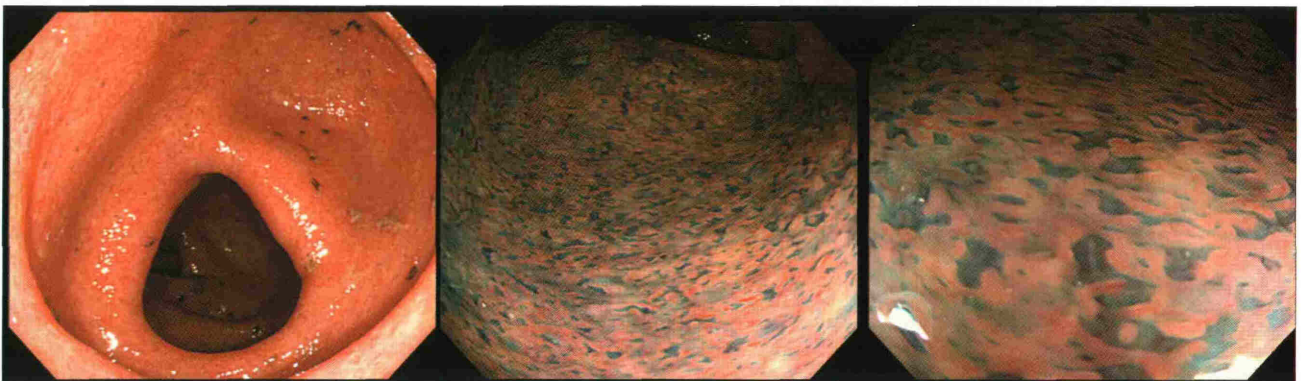
A. 通常内視鏡像

B. インジゴカルミン散布像

C. 拡大内視鏡像

**図 4 小黄色斑 (small yellowish spots : SYS)**

UC の軽症の活動性病変、活動性病変と正常部分の境界部付近、口側の正常粘膜に島状に出現する黄白色調の小さな点状所見で、UC の活動性病変の最小単位である。生検所見ではいくつかの腺管の陰窩の破壊と白血球の浸潤像が認められる。



A. 通常内視鏡像

B. インジゴカルミン散布像

C. 拡大内視鏡像

**図 5 珊瑚礁様粘膜 (coral reef-like appearance)**

UC の中等症から重症の症例に出現する活動性病変である。面状の潰瘍と再生性粘膜からなる凹凸不整の粘膜を呈し、生検所見では陰窩膿瘍 (crypt abscess) が認められる。重症例では広い面状の潰瘍と取り残された正常粘膜がポリープ様の外観を呈する (polypoid mucosal tag)。

表 2 拡大内視鏡所見と組織学的活動性の相関

	組織学的活動性 (Matts' histologic grade)					total
	1	2	3	4	5	
拡大内視鏡所見						
規則的な腺管配列	14					14
小腸絨毛様粘膜	23	7	1			31
微小な上皮欠損		3	8	5		16
小黄色斑		3	14	7		24
珊瑚礁様粘膜		1	17	12	1	31
						116

Spearman correlation coefficient  $r^2=0.807$

(Fujiya M *et al*, 2002<sup>5)</sup>を参照)

## 2) 治療による拡大内視鏡所見の推移

短い間隔で拡大内視鏡検査をおこない、寛解導入療法による UC の粘膜微細所見の変化を分析したところ、治療開始前の珊瑚礁状粘膜の所見が 1 週間～数週間後には、微小な上皮欠損へ、そして小腸絨毛様粘膜へと変化していく様子が連続的にとらえられた (図 6)。また、広範な潰瘍を呈したものでは、萎縮粘膜へと移行するものもみられた。治療により UC の粘膜所見がどのように変化していくのかを理解することにより、一時点の内視鏡所見から炎症の時相を推測することが可能となる。

## 3) 再燃の予測

UC は寛解と再燃をくり返す慢性炎症性疾患であり、本症の治療戦略上、再燃の予測は重要である。しかし、現在までさまざまな通常内視鏡分類が提唱されてきたものの、再燃までの期間 (寛解維持期間) との関連性が明らかでないものはなく、唯一、内視鏡下生検で得た組織学的炎症所見が寛解維持期間を反映するとの報告があるのみであった<sup>6)</sup>。

われわれは、UC 患者を対象に prospective study をおこない、再燃予測における拡大内視鏡診断の有用性を検討した。その結果、微小な上皮欠損を認めた 11 症例のうち 8 例は 6 ヶ月以内、残りの 3 例も 10 ヶ月以上に再燃し (表 3)、規則的な腺管配列や小腸絨毛様粘膜を認めた症例に比べ累積非再燃率が有意に低かった (図 7)。さらに、多変量解析によって、微小な上皮欠損の所見は寛解維持期間を有意に低下させる独立因子であることを

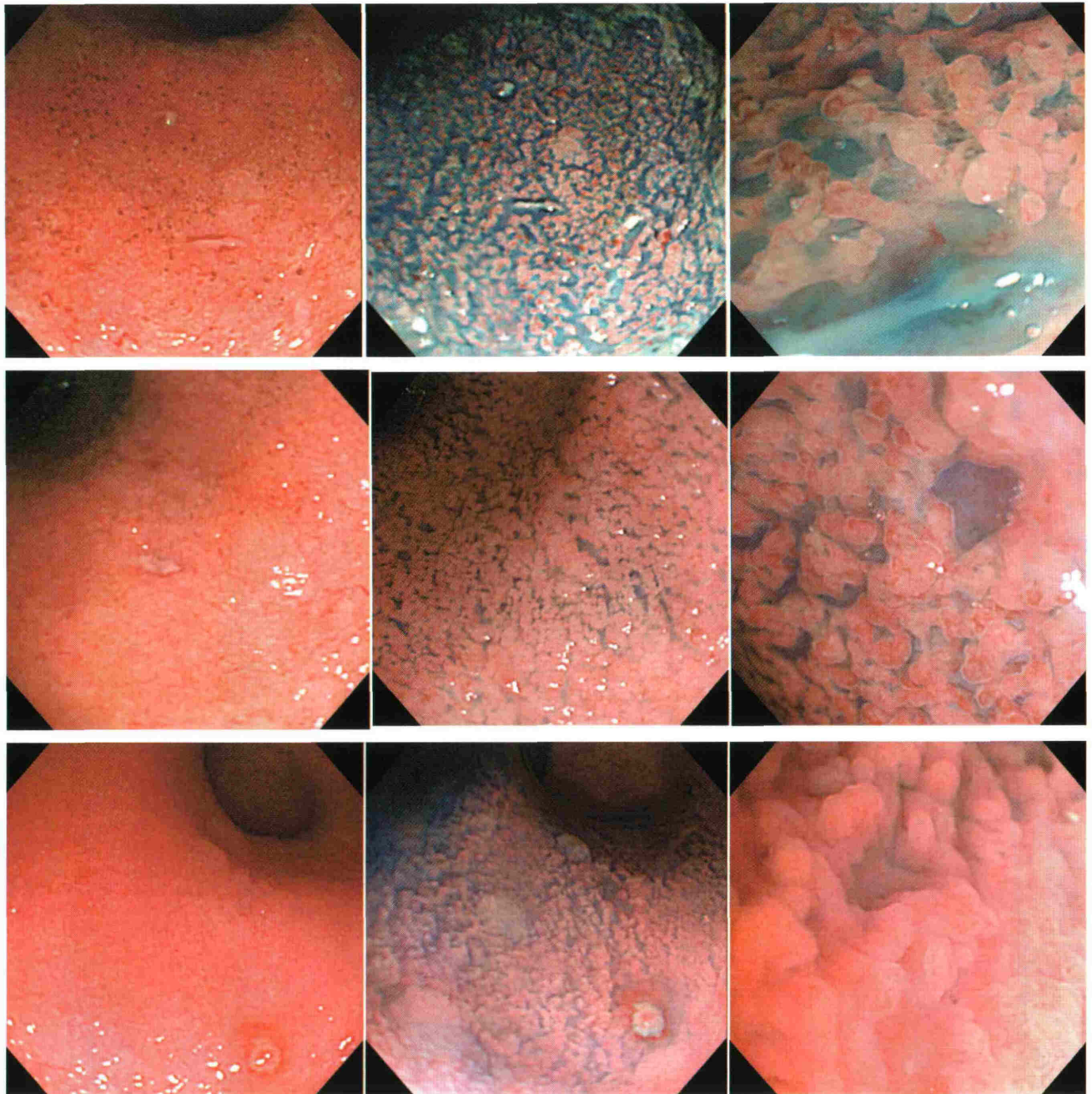
確認した (表 4)。

一方、寛解導入療法直後の通常内視鏡検査 (Matts の内視鏡分類<sup>1)</sup>) では、Matts' grade 2 が大半を占め、各 grade のあいだに累積非再燃率の差はなく、寛解維持期間の予測は困難であった。

以上の結果から、拡大内視鏡による微細構造の診断は再燃の予測に有用な検査法であり、規則的な腺管配列や小腸絨毛様粘膜が粘膜治癒の所見と考えられた。微小な上皮欠損を認める段階で寛解導入療法を終了した場合、早期に再燃をきたす例が多く、小腸絨毛様粘膜や規則的な腺管配列などの粘膜治癒の所見が認められるまで治療を継続することが望ましいと考えられた。われわれは、この study から得られた知見をもとに、微小な上皮欠損を認める場合は、“易再発例”と考え、腸管安静の延長や局所療法などを追加することで短期間での再燃を予防するよう試みている。

## 4. 拡大内視鏡診断の今後の展望

最近、高い解像能をもつ内視鏡機器が開発されるようになり、通常観察でもかなり拡大観察に近い高解像の画像が得られるようになってきた。このような、内視鏡機器の進歩に伴い、Matts 分類に代表される従来からの分類を見直す時期にきている。すなわち、潰瘍や出血、粗大な粘膜の凹凸などのマクロ的な所見のみを目安とした従来の診断学では、高解像度内視鏡で描出される所見を総括することは困難であり、微細な粘膜所見も加味した新しい診断学を構築する必要がある。



A	B	C
D	E	F
G	H	I

図6 UC患者の治療による拡大内視鏡所見の推移

A～C. 寛解導入療法前の UC 患者の直腸の内視鏡所見. 通常内視鏡所見

(A) とインジゴカルミン散布像 (B) では潰瘍を伴う粘膜が認められる. 拡大内視鏡像 (C) では珊瑚様粘膜であった.

D～F. 2 週間のステロイド療法後の同部位の内視鏡所見

通常内視鏡像 (D) とインジゴカルミン散布像 (E) では明らかな潰瘍は見られず顆粒状粘膜であった. 拡大内視鏡像 (F) では微小な粘膜欠損であった.

G～I. ステロイド療法を 4 週間継続したのちの内視鏡所見

通常内視鏡像 (G) とインジゴカルミン散布像 (H) では潰瘍は消失した顆粒状粘膜であった. 拡大内視鏡像 (I) では小腸絨毛様粘膜であった. (胃と腸 42 : 833-841, 2007 より引用)

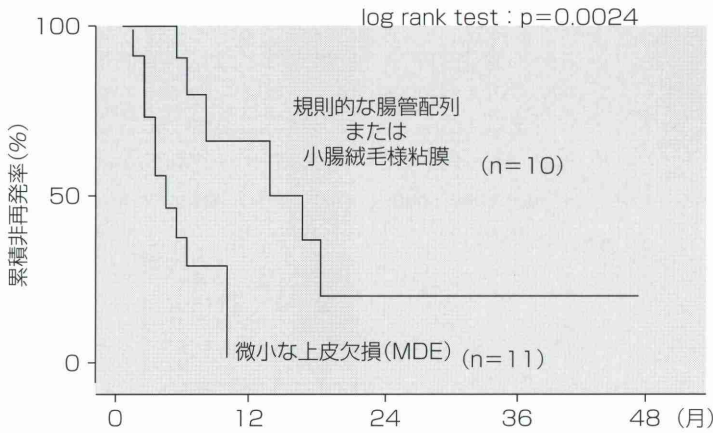


図7 UC患者における微小な粘膜欠損の有無と累積非再燃率の関係についての prospective study (Kaplan-Meier 法)

微小な粘膜欠損を認めた11症例は全例10ヵ月以内に再燃し、微小な粘膜欠損を認めない症例にくらべ有意に累積非再燃率が低かった (p=0.0024).

(Fujiya M *et al*, 2002<sup>5</sup>)を参照)

表3 拡大内視鏡所見と無再発期間の相関性

拡大内視鏡所見	無再発期間 (年)			
	~1	~2	~3	4 or more
規則的な腺管配列 または 小腸絨毛様粘膜 (n=10)	3	3	1	3
微小な粘膜欠損 (n=11)	11			

(例)

(Fujiya M *et al*, 2002<sup>5</sup>)を参照)

表4 無再発期間に影響をあたえる重要因子 (Cox ハザードモデルによる多変量解析)

Predictive factors	Hazard ratio	95% CI
微小な粘膜欠損がみられない	0.174	0.047~0.645
10年未満の罹病期間	0.196	0.043~0.886

(Fujiya M *et al*, 2002<sup>5</sup>)を参照)

今後、拡大内視鏡検査は特殊な検査ではなく、ルーチンに施行される通常内視鏡検査の一環となることはまちがいない。そして、高解像度内視鏡の開発により、いままで拡大内視鏡検査でのみとらえられてきた微小な上皮欠損や小腸絨毛様粘膜などの微細な所見が、通常内視鏡でも観察可能となっていくと考えられる。このような内視鏡機器の進歩を通して、拡大内視鏡所見の検討から得られた微細な粘膜所見に関する知見が、日常診療の場で広く活用されていくことが期待される。

## おわりに

UCにおける“粘膜治癒”の拡大内視鏡所見は規則的な腺管配列と小腸絨毛様粘膜である。拡大内視鏡検査による粘膜表面の微細構造の観察が再燃の予測に有用であり、拡大内視鏡観察にて微小な上皮欠損を認める場合は、“易再発例”と考え、腸管安静の延長や局所療法などを追加していくことで、規則的な腺管配列や小腸絨毛様粘膜の状態を目指し、早期の再燃を可能な限り予防していく必要があると思われた。



## 文献

- 1) Matts SFG : The value of rectal biopsy in the diagnosis of ulcerative colitis. *Q J Med* 30 : 393-407, 1961
- 2) Nishizawa M, Kariya A, Kobayashi S *et al* : Clinical application of an improved magnifying fiber-colonoscopy (FCS-ML II), with special reference to the remission features



of ulcerative colitis. *Endoscopy* **12** : 76-80, 1980

- 3) Matsumoto T, Kuroki F, Mizuno M *et al* : Application of magnifying chromoscopy for the assessment of severity in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* **46** : 400-405, 1997
- 4) Tada M, Misaki F, Shimono M *et al* : Endoscopic studies on the minute structures of colonic mucosa in the follow-up observation of ulcerative colitis. *Gastroenterologia*

*Japonica* **13** : 72-76, 1978

- 5) Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M *et al* : Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* **56** : 535-542, 2002
- 6) Riley SA, Mani V, Goodman MJ *et al* : Microscopic activity in ulcerative colitis : what does it mean? *Gut* **32** : 174-178, 1991