

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K18108

研究課題名(和文) 小児消化器疾患における超音波ドップラー検査による腸管血流測定の有用性に関する検討

研究課題名(英文) A study on the usefulness of intestinal blood flow measurement by ultrasonic Doppler examination in pediatric gastrointestinal disorders

研究代表者

神保 圭佑 (Jimbo, Keisuke)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：80772350

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)： 腹部超音波検査にドップラー検査を併用し、腸管血流を定量化した値(vessel density)が既存の血清学的検査法よりも非IgE依存性乳児消化管アレルギーの診断に有用であることを示した。腹部超音波検査により腸管血流シグナルの定量を行うことが、川崎病の重症度予測に有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹部超音波検査は侵襲がなく、放射線被ばくを伴わない検査ツールであり、今回の検討は、小児消化器疾患の診療における超音波検査の役割を、より重要なものとするきっかけとなり得る。

研究成果の概要(英文)：(1) Using a Doppler test in combination with abdominal ultrasonography, the quantified value (vessel density) of intestinal blood flow is more useful for diagnosing non-IgE-dependent infantile gastrointestinal allergy than other serological tests.
(2) It was suggested that quantifying intestinal blood flow signals by abdominal ultrasonography may be useful in predicting the severity of Kawasaki's disease.

研究分野：小児消化器疾患、小児画像診断

キーワード：腹部超音波検査 ドップラー検査 腸管血流 vessel density vascular index

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

腹部超音波検査 (US)は小児消化管疾患の診断・精査において非侵襲的かつ無被ばくで重要な検査である。また、無鎮静で実施可能であるため、成人領域と比較してその有用性は高い。US 機器の技術革新により、臓器の正常像や病的異常を問わず、鮮明な画像を描出可能となり、superb microvascular imaging (SMI)などの新技術により、従来の power doppler imaging (PDI)より微細な血流の検出が可能となった。

以前から、小児の炎症性腸疾患などの消化器疾患で、PDI 上、病勢の強さに応じた血流シグナルの亢進が視覚上みられることがわかっていた (Bremner AR et al. *Pediatr Radiol* 2006)。しかし、管腔臓器の消化管は実質臓器よりも US による評価が難しく血流を定量する技術が臨床応用に至らず、小児 US に精通した小児科医、小児放射線科医、および超音波技師の見た目の評価という客観性の乏しい指標しか存在しなかったため、有効なエビデンスがほぼ皆無な領域であった。しかし、2011 年に Epifanio らにより vessel density (VD)という手法が考案され、それを用いて牛乳アレルギー児における腸管血流シグナルを間接的に定量化した数値が、健常児と比較して有意に亢進していることを初めて報告した (Epifanio M et al. *Am J Roentgenol* 2011)。VD とは US doppler 検査で描出した腸管血流画像に処理を加え、2 色 (原法では白と黒)に画像処理し、4cm² の枠内における腸管血流面積の割合を算出し、数値化したものである。VD を空腸と回腸の複数箇所計測し、その平均値を生後 6 か月未満の牛乳アレルギー 11 例と健常児 17 例の 2 群間で比較したところ、アレルギー群において VD は有意に高値 (健常児:平均 7.77%、牛乳アレルギー:平均 24.0%)を示し、Receiver Operating Characteristic (ROC)曲線から VD が 18.7% 以上の場合、感度は 81.8%、特異度は 94.1%であった。また、SMI の登場に同期し、SMI による血流表示を定量的な情報とするために、機械的、自動的に画像処理を行う、ピクセルカウント機能の Vascular Index (VI)が登場し、VD 同様に腸管血流の定量的評価が行える可能性があるが、現時点で有効なエビデンスはみられない。以上より、現時点で牛乳アレルギーにおいては US (主に PDI を使用)を用いた腸管血流定量に関するエビデンスが存在し、健常児と比べ有意な血流の亢進がみられることがわかっている。FPE の診断のために、便中好酸球やアレルギー特異的リンパ球刺激試験などの検査があるが絶対的な検査はなく、US は極めて有用なツールとなり得る。しかし、現状では他の小児消化器疾患の腸管血流に関するエビデンスはほぼ皆無であるため、疾患別の腸管血流の定量を行うことで、US が日常診療における疾患鑑別のためのツールとなる可能性があり、詳細な検討が必要と考えられる。

2. 研究の目的

潰瘍性大腸炎 (UC)、Crohn 病 (CD)、消化器症状を有する川崎病 (KD)、牛乳アレルギー、ウイルス性胃腸炎 (AGE)、細菌性腸炎 (BC)などの小児消化管疾患の US を行い、腸管部位別 (空腸、回腸、S 状結腸などの大腸)の VD と VI を測定し、数値的な疾患特異性の有無、数値の疾患重症度との相関、および疾患ごとの VD と VI の比較について検討すること。

3. 研究の方法

小児消化器疾患の診断や鑑別における US の有用性を評価し、精度向上することで、小児領域の日常診療に大きく寄与することを目的とする。

(1) US 画像の収集と定量評価

腸管の各部位 (空腸、回腸、大腸)それぞれから最低 5 か所分の VD と VI を算出し、それらの平均値を採用することで選択バイアスの軽減とデータばらつき抑制を行う。

(2) 小児消化器疾患への適用性評価

(1)で得た数値を用い、以下の 3 点を評価する。

1 つ目は疾患ごとに特異的な数値を同定、2 つ目は UC の Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)、CD の Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)、KD の群馬スコアなどの指標との相関解明、3 つ目は疾患ごとに VD と VI を比較することによる検査法の優位性の有無鑑別を行う。

4. 研究成果

研究に必要であった超音波検査機器の導入が 1 年近く遅れ、研究期間内にエントリーできた炎症性腸疾患 (UC と CD)の患者数が少なかったため、VD の各疾患間の相関関係や有意差について検討することができなかったため、それらの比較は今後も継続して症例集積を行い、検討することとした。比較的、症例集積が順調に行われた、牛乳アレルギーと川崎病に関しては、別個の検討に切り替え、超音波検査の診断有用性における検討を行った。

(1) ミルクアレルギー(非 IgE 依存性消化管ミルクアレルギー)の診断における、他の血清学的検査と超音波検査の精度比較

非 IgE 依存性消化管ミルクアレルギー (A 群): 16 例、ウイルス性胃腸炎 (B 群): 15 例、および正常対照 (C 群): 15 例の 3 群において、下記の項目につき検討した。

A 群内における US 像の検討

有症状時に B モード US を実施し、小腸と大腸壁厚、小腸径、腸間膜肥厚の有無、小腸蠕

動について観察した。

A 群内における諸検査データの比較

血中好酸球数 (Eos)、血清 IgE、ミルク抗原に対する FEIA、アレルギー特異的リンパ球増殖試験 (ALPT)、VD について比較した。

A・B・C の 3 群間における VD の比較、諸検査データと VD の診断精度比較

急性期と寛解期の 3 群における空腸・回腸・S 状結腸 VD の比較検討と phase 2 で検討した他の検査データと VD における診断精度 (感度、特異度) 比較を行った。

(結果)

全症例に小腸の異常所見がみられた (小腸壁肥厚: 16/16 (100%)、小腸拡張: 10/16 (62.5%)、腸間膜肥厚: 15/16 (93.7%)、小腸蠕動不良: 16/16 (100%)、大腸壁肥厚: 2/16 (12.5%))。また、これらの所見はミルク除去により数日で消失し、ミルク負荷試験により数日で再現されることを確認した。

A 群 (非 IgE 依存性ミルクアレルギー) では、1 項目以上の ALPT が 87.5%、小腸 VD が 100% で陽性を示した。

空腸と回腸において、A 群は B および C 群より有意に VD が高値であった。また、空腸と回腸において、急性期の A 群は回復期の A 群よりも VD が有意に高値であった。

A 群と B、C 群を鑑別するにあたり、ALPT や空腸と回腸 VD の AUC は有意に高値であった。ROC 曲線を作成すると、空腸と回腸 VD は ALPT よりも疾患検出能が有意に優れていた。

(2) 川崎病患児における便中蛋白漏出と腸間膜血流に関する検討

KD の小児例 45 例において、以下の点につき検討した。

便中への蛋白漏出を検討するため、経時的に便中 α 1-アンチトリプシン ($S\alpha$ 1-AT) を測定し、ガンマグロブリン投与前の急性期と解熱後 3-5 日の回復期の値を比較検討した。

VD にて小腸粘膜血流量を定量し、VD および $S\alpha$ 1-AT と他の検査値 (総蛋白、Alb、CRP、D-dimer) と臨床データ (群馬スコア、腹痛、下痢、再発、冠動脈病変、mPSL パルス療法の有無) との相関を検討した。

(結果)

急性期の $S\alpha$ 1-AT 値は回復期に比べ有意に高値であった。

急性期の VD と $S\alpha$ 1-AT 値に有意な正の相関がみられた。

$S\alpha$ 1-AT に関しては、 $S\alpha$ 1-AT と月齢および体重との相関はみられなかったが、CRP と D-Dimer との間に有意な相関を認めた。また、 $S\alpha$ 1-AT は腹痛例と mPSL パルス療法実施例において有意に増加していた。

VD に関しては、月齢および体重との相関はみられず、他の検査項目との有意な相関も認めなかったが、冠動脈瘤形成例と mPSL パルス療法実施例で有意に高値であった。

(3) 当初の計画にあった炎症性腸疾患の症例も、現在、集積を継続しており、今後、KD やミルクアレルギーなどとの比較解析を実施する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Jimbo K, Ohtsuka Y, Kono T, Arai N, Kyoudo R, Hosoi K, Aoyagi Y, Kudo T, Asai N, Shimizu T	4. 巻 68
2. 論文標題 Ultrasonographic study of intestinal Doppler blood flow in infantile non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 199-206
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.alit.2018.08.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 神保圭佑
2. 発表標題 川崎病患児における便中蛋白漏出と腸間膜血流に関する検討
3. 学会等名 日本小児栄養消化器肝臓学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----