

令和元年6月14日現在

機関番号：12602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19778

研究課題名(和文)MR enterocolonographyによるクローン病活動性評価法の最適化

研究課題名(英文)Optimization of Crohn disease activity assessment by using MR enterocolonography

研究代表者

北詰 良雄(KITAZUME, Yoshio)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：00625478

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円

研究成果の概要(和文)：主な研究成果の概要としては、MR enterocolonographyを用いたクローン病の疾患活動性評価法の指標として、視覚的な5段階に分類した「5-point MR enterocolonography classification」を独自に作成しその有効性を示したこと、補足的な研究成果としては、MR拡散強調画像や、ガドリニウム造影剤による増強効果、MRIの高速撮像を繰り返して得られる画像(cine MRI)による腸管の蠕動運動といった様々なMR撮像法・評価法について、クローン病の正診率向上における実行可能性と有用性がバルーン内視鏡所見を評価基準として示されたこと、が挙げられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

クローン病活動性評価のためのMRスコアとして知られ、多くの文献で用いられているMagnetic Resonance Index of Activity (MaRIA)は、視覚的評価と計測結果から算出するため煩雑な作業が必要であり、代替となる簡便な評価法の確立は喫緊の課題であった。本研究から考案された5-point MR scoreは視覚的に5段階に分類する方法であり、短時間で評価できるため、日常診療だけでなく治療効果の判定などの臨床研究への応用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：A main achievement of this research task is as follows: a five-point magnetic resonance (MR) enterocolonography classification score for assessment of Crohn disease activity has been originally developed by using visual assessment alone, and the efficacy of the MR enterocolonography classification has been proven. Additional achievements were as follows: various MR imaging and assessments such as MR diffusion-weighted imaging, gadolinium contrast-enhancement, and cine MR imaging acquired with repeats of a rapid MR sequence, were shown to be feasible or useful for improving diagnostic accuracy in Crohn disease, by using balloon-assisted enteroscopy as a reference standard.

研究分野：放射線診断

キーワード：磁気共鳴画像 クローン病 活動性評価

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

クローン病は、原因不明の慢性炎症性腸疾患の一つで、若年者に好発し、長期にわたる経過で潰瘍病変から腸管狭窄や瘻孔、膿瘍形成を引き起こす。近年では、生物学的製剤の登場により治療は劇的に進歩したが、治療法の最適化には疾患活動性を正確に評価する事が必要である。内視鏡的に見たときの粘膜治癒を治療の目標とすることが現在の考え方であるが、粘膜病変の評価方法として、非侵襲的な MR が欧州のガイドラインで推奨されるようになった。

申請者は、これまで、内視鏡スコアとして知られている Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity (CDEIS)を更に簡潔にした、simplified endoscopic activity score for Crohn's disease (SES-CD)と、SES-CD に準拠して申請者が作成した MREC score を対比し、両者は強い相関があることを示した(Hyun SB, Kitazume Y et al. Inflamm Bowel Dis 2011)。また、クローン病 100 例に対して MREC とバルーン小腸内視鏡所見を対比して、小腸深部における潰瘍病変の高い診断能を示すことを明らかにしている (Takenaka K, Kitazume Y et al. Gastroenterology 2014)。

MREC による疾患活動性スコアは文献的に多数提唱されている。その中でも Rimola らは、CDEIS を reference standard として、Magnetic Resonance Index of Activity (MaRIA) を作成し、内視鏡と強い相関があることを示している。

MaRIA は唯一、validation が行われたスコアであり、内視鏡検査を代替しうる可能性が示されている。しかし、大腸と回腸末端部を対象としており、より深部の小腸病変の評価に適する場合は、明らかになっていない。

申請者の経験上、小腸潰瘍は大腸とは異なり、壁の肥厚は軽度で、大腸潰瘍のように粘膜面の陥凹を示さないことが多く、小腸間膜付着部側が短縮、直線化する、いわゆる偏側性変形のみを示すことが多い(図 1)。この所見は小腸造影ではよく知られているが、申請者は以前に MR でも同様の所見を示すことを明らかにしている(Kitazume Y et al. J Comput Assist Tomogr 2007)。MaRIA はその項目に偏側性変形を含んでいないため、小腸病変を正しく反映しない可能性がある。

MR による潰瘍の診断基準を明確化、最適化した、新たな MREC のスコアの構築が必要である。

2. 研究の目的

本研究は、クローン病における、磁気共鳴画像を用いた小腸および大腸の検査 (MR enterocolonography, MREC) による大腸、小腸病変の診断基準をバルーン内視鏡の結果を用いて最適化し、疾患活動性の新たなスコアリングシステムを確立することが目的である。

本研究の具体的な目的は、クローン病に特徴的な複数の MREC 所見について、消化管の各区域に量的および質的評価を行い、決定木を用いて各画像所見の組み合わせから大腸、小腸病変の判別・予測のモデルを作成し、大腸、小腸病変の診断基準を明確化する。予測モデルを用いた MREC score の有用性について、前向きな validation study を行い、その有用性を立証することである。

3. 研究の方法

この研究計画では、MREC による潰瘍病変の有無・大きさについて、小腸、大腸に最適化した診断基準を作成し、最適化した MREC score の有用性について調べる。

1. 潰瘍病変について、SES-CD による内視鏡判定結果を目的変数、MREC の複数の量的および質的診断と腸管の区域を説明変数として、決定木を用いた予測モデルを作成する。

2. 予測モデルにより最適化した MREC score を用いて、前向きな validation study を行う。

4. 研究成果

(1) 5-point MR enterocolonography classification score を開発し、検証を行った。MaRIA と比べて潰瘍病変の診断においては非劣性であることが示された(Kitazume Y et al. AJR Am J Roentgenol 2016)。小腸の偏側性変形については全体に与える影響は少なく、必ずしもスコア上では重要ではないが、単変量解析では大腸よりも小腸において深層潰瘍との関連性が高いことが明らかとなった。小腸内視鏡所見と対比して確認した初めての MR スコアであり、今後の臨床応用が期待される。

TABLE 2: Definitions of the 5-Point MR Enterocolonography Classification

5-Point Classification, Definition	MR Enterocolonography Findings	Score
Category 1: normal; no findings of active inflammation*	Bowel segment has no positive findings for active inflammation (wall thickening, increased contrast enhancement, mural edema, and ulceration) or deformation	0
Category 2: Crohn inactive or quiescent disease; no findings of active inflammation; bowel segment deformation present; may have slight increased mural enhancement and bowel wall thickening	Bowel segment has deformation (e.g., straightening of the bowel wall or loss of haustration) but no findings of active inflammation; however, there may be increased contrast enhancement, slight bowel thickening, or both	1
Category 3: mild active inflammation; findings of active inflammation without ulceration	Bowel segment has mural edema and the other positive findings such as wall thickening and increased contrast enhancement; however, ulceration is not visualized	2
Category 4: moderate active inflammation; findings of active inflammation with indeterminate or mild ulceration	Bowel segment has imaging findings of active inflammation with indeterminate or equivocal ulceration	3
Category 5: severe active inflammation; findings of active inflammation with ulceration	Bowel segment has mural edema, ulceration, wall thickening, and increased contrast enhancement	4

*Findings of active inflammation were wall thickening, defined as wall thickness of greater than 4 mm; mural hyperenhancement; mural edema; and ulceration.

- (2) 決定木による Crohn 病活動性 MR score を開発し、検証を行った。
- (3) クローン病の部分粘膜治癒に対する MR enterocolonography 評価の有用性を示した。
- (4) MR enterocolonography における、ガドリニウム増強効果の活動性評価における小腸と大腸の違いを明らかにした。病変のない小腸は、同じく病変のない大腸よりも増強効果が高いことを明らかにした。
- (5) Cine MRI で見られる小腸の蠕動運動の optical flow を用いた定量評価を行い、小腸の内視鏡的活動性評価に有用性があることを示した。小腸の蠕動運動を対象として Optical flow によるアプリケーションの開発と検証は本邦では初であり、更なる検証が必要である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Yoshio Kitazume, Tomoyuki Fujioka, Kento Takenaka, Jun Oyama, Kazuo Ohtsuka, Toshimitsu Fujii, Ukihide Tateisi. Crohn Disease: A 5-Point MR Enterocolonography Classification Using Enteroscopic Findings. AJR Am J Roentgenol. 1; 212(1); 67-76, 2019.

北詰 良雄, 竹中 健人, 大塚 和朗, 土屋 純一, 立石 宇貴秀 3T MRI を用いた、クローン病に対する MR enterography 撮像と読影の要点. 映像情報 Medical 増刊号 ROUTINE CLINICAL MRI 2019 BOOK. 12; 50 (14): 93-98, 2018.

Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, Katsuyoshi Matsuoka, Masakazu Nagahori, Toshimitsu Fujii, Eiko Saito, Maiko Kimura, Tomoyuki Fujioka, Mamoru Watanabe. Utility of Magnetic Resonance Enterography For Small Bowel Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. Am. J. Gastroenterol.02; 113 (2): 283-294, 2018.

Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, Katsuyoshi Matsuoka, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Maiko Kimura, Mamoru Watanabe. Magnetic resonance enterography for small bowel mucosal healing in patients with Crohn's disease JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY. 09; 32 38, 2017.

Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, Katsuyoshi Matsuoka, Toshimitsu Fujii, Masakazu Nagahori, Maiko Kimura, Tomoyuki Fujioka, Akihiro Araki, Mamoru Watanabe. Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. J. Gastroenterol.08; 52 (8): 879-888, 2017. IF 5.561

北詰 良雄, 竹中 健人, 藤井 俊光, 中江 康太, 浜中 隆宏, 大塚 和朗, 渡辺 守, 立石 宇貴秀. クローン病に対する MR enterocolonography: 実践のポイント 映像情報 Medical 増刊号 ROUTINE CLINICAL MRI 2017 BOOK. 12; 48 (14): 77-82, 2016.

北詰 良雄, 竹中 健人, 大塚 和朗, 藤井 俊光, 松岡 克善, 木村 麻衣子, 長堀 正和, 立石 宇貴秀. MR enterography 画像診断. 09; 36 (10): 1028-1037, 2016.

北詰 良雄. 炎症性腸疾患 Imaging Atlas - 診断の極意と鑑別のポイント. 日本メディカルセンター, 05 第一章 炎症性腸疾患 画像診断の解説 4. MR (ISBN : 978-4888752886), 2016.

北詰 良雄. TOPICS 第3回 Hi Advanced MR セミナー MR enterography によるクローン病の評価 JIYUKUKAN (磁遊空間). 09; 33, 2016.

Kazuo Ohtsuka, Kento Takenaka, Yoshio Kitazume, Toshimitsu Fujii, Katsuyoshi Matsuoka, Maiko Kimura, Takashi Nagaishi, Mamoru Watanabe. Magnetic resonance enterography for the evaluation of the deep small intestine in Crohn's disease. Intest Res. 04; 14 (2): 120-126, 2016.

Kento Takenaka, Kazuo Ohtsuka, Yoshio Kitazume, Masakazu Nagahori, Toshimitsu Fujii, Eiko Saito, Tomoyuki Fujioka, Katsuyoshi Matsuoka, Makoto Naganuma, Mamoru Watanabe. Correlation of the Endoscopic and Magnetic Resonance Scoring Systems in the Deep Small Intestine in Crohn's Disease. Inflamm. Bowel Dis. 08; 21 (8): 1832-1838, 2015.

〔学会発表〕(計 11 件)

北詰 良雄, 竹中 健人, 大塚 和朗, 立石 宇貴秀. Cine MRI を用いた、クローン病における腸管の motility mapping に対する定量評価の有用性. 第46回日本磁気共鳴医学会大会 2018.09.07 金沢

北詰 良雄, 土屋 純一, 竹中 健人, 大塚 和朗, 立石 宇貴秀. クローン病の MR enterocolonography におけるガドリニウム増強効果測定:大腸と小腸の比較. 第45回日本磁気共鳴医学会大会 2017.09.15 宇都宮

北詰 良雄. クローン病における MR enterocolonography (MREC) / MR enterography (MRE). 第45回日本磁気共鳴医学会大会 2017.09.15 宇都宮

Yoshio Kitazume. Recent and emerging imaging techniques to evaluate IBD. The 6th asian congress of abdominal radiology 2017.04.21 Busan, Korea

北詰 良雄, 竹中 健人, 藤岡 友之, 大塚 和朗, 渡辺 守, 齋田 幸久, 立石 宇貴秀. 決定木解析を用いたMR enterocolonographyによるクローン病の活動性スコアの開発と検証. 第76回日本医学放射線学会総会 2017.04.15

Kitazume Y, Takenaka K, Hayashi A, Matsuoka K, Fujii T, Kimura M, Nagahori M, Ohtsuka K, Tateishi U. Computed High b-value Diffusion-Weighted Imaging for Improving Conspicuity of the Bowel Inflammation in Crohn's Disease. European Congress of Radiology 2017.03.01 Vienna, Austria

Kitazume Y, Fujioka T, Takenaka K, Oyama J, Matsuoka K, Fujii T, Nagahori M, Ohtsuka K, Tateishi U. Magnetic Resonance Enterocolonography Scoring System for Crohn's disease: derivation and validation study. European Congress of Radiology 2017.03.01, Vienna, Austria

北詰 良雄, 藤岡 友之, 竹中 健人, 大塚 和朗, 齋田 幸久, 立石 宇貴秀. MR enterocolonography はクローン病患者の部分的な粘膜治癒を反映する. 第75回日本医学放射線学会総会 2016.04.16

Yoshio Kitazume, Tomoyuki Fujioka, Kento Takenaka, Toshimitsu Fujii, Kazuo Ohtsuka, Yukihisa Saida, Ukihide Tateishi. Can magnetic resonance enterocolonography reflect the presence of partial mucosal healing in patients with Crohn's disease?. European Congress of Radiology 2016.03.02 Vienna, Austria

北詰 良雄. MR enterography によるクローン病の評価について. 第35回日本画像医学会 2016.02.26 東京

北詰 良雄, 竹中 健人, 藤岡 友之, 藤井 俊光, 中館 雅志, 大塚 和朗, 齋田 幸久, 立石宇貴秀. MR enterocolonography score によるクローン病活動性の評価:MaRIA との比較. 第43回日本磁気共鳴医学会大会 2015.09.11 東京

6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：藤岡 友之

ローマ字氏名：(FUJIOKA, Tomoyuki)

研究協力者氏名：大山 潤

ローマ字氏名：(OYAMA, Jun)

研究協力者氏名：藤井 俊光

ローマ字氏名：(FUJII, Toshimitsu)

研究協力者氏名：竹中 健人

ローマ字氏名：(TAKENAKA, Kento)

研究協力者氏名：大塚 和朗

ローマ字氏名：(OHTSUKA, Kazuo)

研究協力者氏名：立石 宇貴秀

ローマ字氏名：(TAKEISHI, Ukihide)

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。