クローン病患者における内視鏡的バルーン拡張術の手術回避についての予後因子：メタ解析

吉田篤史* 森實敏夫 上野文昭 原真太郎
鹿野島健二 白井真如紀 森川吉英 遠藤 豊

要旨：【背景】狭窄型クローン病患者において、バルーン内視鏡の登場により手術を回避する症例が報告されている。しかし拡張術後の再狭窄が問題となっている。そのため内視鏡下拡張術後の手術移行率を少なくなるためには、どのような患者において効果が持続するか知ることが重要な課題である。【目的】内視鏡下拡張術後に良好なアウトカムをもたらす因子(吻合部狭窄、免疫調節薬の使用等)を調べることとした。【方法】Pub-Med、医学中央雑誌を用いて2016年8月までに登録されたデータベースから、クローン病における内視鏡下バルーン拡張術の効果をアウトカムとする症例対照研究を選択した。手術移行率に関するデータを抽出し、統計処理はRにてメタ解析を行った。hazard ratio (HR)が記載していない研究に関してはTierney's 法にてHRを計算した。【結果】吻合部狭窄と非吻合部狭窄に対する拡張術を比較した3件の試験(240例)において手術移行率は、吻合部狭窄の方が低い傾向にあるも統計学的に差がなく、HR (0.77; 95%CI 0.44-1.37)であった。また免疫調節薬投与による手術移行率は2件の試験(56例)において、HR (0.61; 95%CI 0.16-2.36)と有意差がなかった。喫煙に関しては、HR (2.5; 95%CI 1.14-5.50)と有意に手術率が高くなった。今回の検討の限界としては十分な症例数での質の高い研究が少ないところである。【結論】狭窄型クローン病では吻合部狭窄と非吻合部狭窄でのバルーン拡張術後の手術移行率は統計学的に差がなかった。禁煙により手術回避が期待された。

【Key Words】クローン病, バルーン拡張術, 狭窄

背景

狭窄型クローン病(以下CD)患者において、バルーン拡張術により手術を回避できる症例が報告されている^{1,2)}。過去の報告ではバルーン拡張術の成功率は90.6%, 拡張術後の症状改善率70.2%と良好なアウトカムが報告されている。一方、5年間の累積手術率は75%であり、拡張術後の再狭窄が問題となっている³⁾。したがって内視鏡下拡張術後の手術移行率を少なくするためには、どのような患者において拡張術の効果が持続するか知ることが重要な課題である。

目的

内視鏡下拡張術後に手術回避率など良好なアウトカムをもたらす因子を検討した。

方法

情報収集：CD狭窄例におけるバルーン拡張術に関する症例対照研究およびコホート研究の英文論文を検索した。本研究ではPub-Medおよび医中誌を用いて2016年8月までに登録されたデータベースから、Crohns disease AND (balloon dilatation OR endoscopic dilatation OR stricture OR stenosis) AND humans [mh] AND (english [la] OR japanese [la]) AND hasabstract [tw]を検索式として文献が検索された。

文献の選別：主要アウトカムとして、バルーン

大船中央病院／消化器・IBDセンター

*Corresponding author : atushi.y@kza.biglobe.ne.jp

Fig. 1 Flow chart of literature search.

Table 1 Characteristics of included studies of the surgery rate after endoscopic balloon dilatation for intestinal stenosis in CD patients.

	Patient	Intervention	Comparison	Outcome
De novo vs Anastomosis				
2012 A. Gustavsson	CD with intestinal strictures	155 lesion were performed on de novo strictures	621(Lesion) on anastomotic strictures.	not undergoing surgery of strictures
2013 K. Endo	CD with intestinal strictures	the de novo strictures (n = 28)	the anastomotic strictures (n = 16)	not undergoing surgery of strictures
2013 de'Angelis	CD with intestinal strictures	naive (n = 12)	post-operative (n = 15)	not undergoing surgery of strictures
2014 Ashish Atreja	CD with intestinal strictures	the de novo strictures (n = 88)	the anastomotic strictures (n = 81)	not undergoing surgery of strictures
Thiopurine vs non-Thiopurine				
2012 K. Nanda	CD with intestinal strictures	strictures in 13 patients were performed with thiopurine	strictures in 18 patients were performed without thiopurine	not undergoing surgery of strictures
2013 Y. Honzawa	CD with intestinal strictures	strictures in 12 patients were performed with early thiopurine induction	strictures in 13 patients were performed without early thiopurine induction	not undergoing surgery of strictures
Steroid injection vs non-Steroid				
2007 JE. east	CD with intestinal strictures	strictures in 7 patients were performed with steroid injection	strictures in 6 patients were performed with placebo injection	not undergoing intervention of strictures
Smoker vs non-smoker				
2013 A. Gustavsson	CD with intestinal strictures	current smokers	non-smokers	not undergoing intervention of strictures

拡張術の効果を調査する研究を組み入れた。1次検索にて収集された文献の表題および抄録をスクリーニングし、的確な試験を組み入れるためのフォームをMindsのシステムティックレビューの手引きに沿って作成した⁴⁾。

データ抽出：論文の全文についてその質を評価し、目的に応じてデザインされたデータベースを用いてデータを抽出した。抽出したデータは手術移行率に関する因子で、具体的には吻合部狭窄の有無、チオプリン製剤使用、ステロイド局注、抗TNF α 使用等であった。

データの合成：すべての抽出データを構造化

データベースに入力し、症例対照研究における手術移行率をアウトカムとしてHazard Ratio(HR)を調べた。統計処理については、統計解析ソフトRのパッケージmetaforを使用した。HRの記載のない研究については、HRの推定にTierneyらの手法を利用した⁵⁾。

結 果

文献検索の概要をフロー図に示す(**Fig. 1**)。最初の検索にて840件の臨床試験論文を収集し、うち832件をさまざまな理由で除外した。主な除外理由は、バルーン拡張術を比較した試験ではないこと、

Fig. 2 a : Forest plot of cohort studies of de novo vs. anastomosis in rate of surgery after balloon dilatation for intestinal stenosis. b : Funnel plot of cohort studies of de novo vs. anastomosis. There was not publication bias.

Fig. 3 Forest plot of cohort studies of thiopurine vs. non-thiopurine in rate of surgery after balloon dilatation for intestinal stenosis.

対象患者が狭窄型CD患者だけでないこと、成人でないことであった。選定された8試験の研究を表に示す(**Table 1**)。

吻合部狭窄と非吻合部狭窄に対する拡張術を比較した4つの試験⁶⁻⁹⁾のうち患者数で比較した3件(240例)において、手術移行率は吻合部狭窄の方が低い傾向にあったが、統計学的に差がなかった(HR 0.77, 95% CI 0.44~1.37) (**Fig. 2**)。残りの1

試験(128例)では狭窄数で比較していたが同様の結果であった(HR 0.68, 95% CI 0.28~1.67)。

チオプリン維持投与の有無による手術移行率は、2件の試験(56例)^{10,11)}において有意差はなかった(HR 0.61, 95% CI 0.16~2.36) (**Fig. 3**)。また狭窄部へのステロイド局注については、再拡張術も含めた手術移行率は(HR 6.1, 95% CI 0.7~53.0)と拡張術の効果の持続はみられなかった¹²⁾。1試験の

報告のみであるが、喫煙については(HR2.5, 95% CI 1.14~5.50)と、非喫煙と比較して有意に再拡張術も含めた手術移行率が高まった¹³⁾。

考 察

本メタ解析の結果から、CDの術後吻合部狭窄については手術回避させる因子ではなく、過去の報告³⁾と一致する結果であった。チオプリン維持投与やステロイド局注についても同様に手術回避させる因子ではなかった。

過去に小野らの研究で、バルーン拡張後のCD患者を含む抗TNF α 維持投与群で手術を回避できるといった報告もある¹⁴⁾。抗TNF α の強力な粘膜治癒効果が手術回避につながるものと想定された。しかし抗TNF α が拡張術の効果を持続しないと報告もある^{9, 10, 15)}。それでも前者のアウトカムが手術回避であるのに対して後者は再バルーン拡張術回避であることが異なる結果の原因と考えられる。またCRPや内視鏡的粘膜治癒についても良好な結果をもたらす因子ではないという報告がある¹⁵⁾。これも拡張術後のアウトカムが手術移行率ではないことが、有意差のなかった理由と考えられた。また喫煙に関しては手術リスクが高まる結果であったが、後ろ向きのコホート研究であり非喫煙群との間で交絡因子の存在は否定できない。

このメタ解析の限界としては、十分な症例数で質の高い研究が少なく各研究のバイアスリスクが高いことから、さらなる検討と追加が必要であると考えられた。大腸と小腸の拡張術に分けることもできなかった。過去の拡張術の報告では小腸型クローン病で良好なアウトカムが報告されている¹⁶⁾。そのため今後小腸型クローン病のみの拡張術に関するさらなる研究が必要である。

結 論

非吻合部と吻合部でのバルーン拡張術後の手術移行率は、統計学的には変わらなかった。狭窄型クローン病では禁煙により手術回避が期待された。

文 献

1) Hassan C, Zullo A, De Francescos V, et al : Systematic review : endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment*

Pharmacol Ther 26 : 1457-1464, 2007
 2) Mueller T, Rieder B, Bechtner G, et al : The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 31 : 634-63, 2008
 3) Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, et al : Systematic review with meta-analysis : endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 42 : 1137-1148, 2015
 4) Fukui T, Yamaguchi N, Morizane T, et al : Minds handbook for clinical practice guideline development. February, ver. 10 : 30-49, Igakushoin, 2015
 5) Tierney, JF, Stewart LA, Ghersi D, et al : Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* 8, 2007 Jan 7. doi : 10.1186/1745-6215-8-16
 6) Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, et al. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 36 : 151-158, 2012
 7) Endo K, Takahashi S, Shiga H, et al : Short and long-term outcomes of endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *World J Gastroenterol* 19 : 86-91, 2013
 8) Angelis N, Carra MC, Borrelli O, et al : Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilation in Crohn's disease strictures. *World J Gastroenterol* 19 : 2660-2667, 2013
 9) Ashish A, Aggarwal A, Dwivedi S, et al : Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures. *J Crohns Colitis*. 8 : 392-400, 2014
 10) Nanda K, Courtney W, Keegan D, et al : Prolonged avoidance of repeat surgery with endoscopic balloon dilatation of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 7 : 474-480, 2013
 11) Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, et al : Prior use of immunomodulatory drugs improves the clinical outcome of endoscopic balloon dilation for intestinal stricture in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 25 : 535-543, 2013
 12) East JE, Brooker JC, Rutter MD, et al : A Pilot Study of Intrastricture Steroid Versus Placebo Injection After Balloon Dilatation of Crohn's Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5 : 1065-1069, 2007
 13) Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, et al : Smoking is a risk factor for recurrence of intestinal stricture after endoscopic dilation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 37 : 430-437, 2013
 14) Ono Y, Hirai F, Matsui T, et al : Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 24 : 432-438, 2012
 15) Assche GV, Thienpont C, D'Hoore A, et al : Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 59 : 320-324, 2010
 16) Hirai F, Beppu T, Takatsu N, et al : Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Digestive Endoscopy* 26 : 545-551, 2014

Prognostic Factors after Endoscopic Balloon Dilatation for Intestinal Stenosis in Patients with Crohn's Disease : A Meta-Analysis

Atsushi Yoshida MD*

Toshio Morizane MD

Fumiaki Ueno MD

Shintaro Hara MD

Kenji Kanoshima MD

Mayuki Shirai MD

Yoshihide Morikawa MD

Yutaka Endo MD

Background : Several reports showed that endoscopic balloon dilatation is efficacious for intestinal stenosis in Crohn's disease (CD). Recurrent stenosis, however, is not infrequent. Aim: Factors to affect the outcome after endoscopic of balloon dilatation for intestinal stenosis in patients with CD patients are assessed. Data Source : Comparative cohort studies about endoscopic dilatation for stenosis due to CD are collected through searching PubMed and Iga-ku-Chuo-Zasshi, a Japanese database, until August 2016. Study Selection : Studies to investigate the efficacy of endoscopic balloon dilatation as a primary outcome were selected. Data Extraction : All data evaluations and inclusion decisions were performed by investigators. Data Synthesis : Extracted data were collected into a structured database, and hazard ratio (HR) was examined using surgery rate as an outcome in case control studies. If HR was not shown, Tierney's method was applied. Results: Eight studies met the inclusion criteria, and HR for surgery free survival after balloon dilatation was synthesized with meta-analysis. Three studies (n = 240)

for anastomotic stenosis did not show clinical benefit as compared to stenosis of de novo as evidenced in HR (0.77 ; 95% CI 0.44-1.37). Two small trials (n = 56) comparing a group with thiopurine therapy after balloon dilatation with no thiopurine group showed no benefit of thiopurine therapy (HR 0.61 ; 95% CI 0.16-2.36). Also no difference was found concerning steroid injection into the stenotic lesion (HR 6.1 ; 95% CI 0.70-53.0). One trial comparing smokers to non-smokers after balloon dilatation showed difference (HR 2.5 ; 95 % CI 1.14-5.50). Limitation : The eligible studies involved relatively small number of subjects and suffer from relatively high risk of bias. Conclusion: Prognosis was not affected by the nature of stenosis (de novo or anastomotic) or use of thiopurine. Surgery may be avoided by smoking cessation.

Center for Gastroenterology and Inflammatory bowel disease,
Ofuna Chuo Hospital

*Corresponding author : atushi.y@kza.biglobe.ne.jp