

クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的 バルーン拡張術ガイドライン (小腸内視鏡診療ガイドライン追補)

目 次

はじめに	2255
本ガイドラインの作成手順	2256
本論文内容に関連する著者の利益相反	2257
資金	2258
クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン	2258
<総 論>	2258
1) EBD の意義	2258
2) BAE 挿入経路	2258
3) 腸管前処置	2258
4) 偶発症	2259
5) 有効性の定義	2260
<各 論>	2261
BQ 1 : 炎症や潰瘍を伴う狭窄に対して EBD は行ってよいか?	2261
BQ 2 : 長い狭窄に対して EBD は行ってよいか?	2262
FRQ 1 : 膿瘍や瘻孔を伴う狭窄は EBD を行ってよいか?	2264
FRQ 2 : 他に EBD の適応から除外すべき狭窄は?	2265
BQ 3 : 悪性狭窄の除外として生検を行うか?	2266
CQ 1 : 吻合部狭窄 (anastomotic lesion) と非吻合部狭窄 (de novo lesion) に対する 効果・安全性は同等か?	2267
CQ 2 : 連続で拡張する狭窄の数に制限はあるか?	2268
CQ 3 : 適切な拡張径は何 mm か?	2270
FRQ 3 : EBD 後の再狭窄の予防として, ステロイドや抗 TNF α 抗体製剤の局所投与は 有効か?	2271
FRQ 4 : 何分間バルーンを拡張状態に保つか?	2272
FRQ 5 : 偶発症への対策として予防的抗菌薬の投与は有効か?	2273
FRQ 6 : 他の手段 (内視鏡的狭窄切開術, スtent留置術) の適応は?	2274
FRQ 7 : 一度 EBD を行った狭窄に対して, 無症状でも予防的 EBD を行うか?	2275

ガイドライン

クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン
(小腸内視鏡診療ガイドライン追補)

山本博徳 矢野智則 荒木昭博 江崎幹宏 大塚和朗
大宮直木 岡 志郎 仲瀬裕志 馬場重樹 平井郁仁
細江直樹 松田知己 三井啓吾 渡辺憲治 緒方晴彦
勝木伸一 松本主之 藤城光弘 藤本一眞 井上晴洋

日本消化器内視鏡学会

要 旨

日本消化器内視鏡学会は、ガイドライン委員会の下部組織としてワーキング委員会を設立し、新たに科学的な手法で作成した基本的な指針として、「クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン」を「小腸内視鏡診療ガイドライン」の追補として作成した。バルーン小腸内視鏡の登場により深部小腸での内視鏡治療が可能となり、外科的手術に代わる低侵襲治療として、クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術が近年普及しつつある。本ガイドラインでは、その標準的な方法について、バルーン内視鏡の挿入経路とそれに応じた腸管前処置、適応判断、偶発症、有効性、目標拡張径、拡張時間、狭窄多発例に対する対応、併用療法や代替治療の現状と、今後に残された課題をまとめた。

Key words バルーン内視鏡／クローン病／小腸狭窄／内視鏡的バルーン拡張術

はじめに

クローン病は、消化管壁全層にわたる炎症を来し、非連続性に深い潰瘍を生じる慢性炎症性腸疾患である。再燃・寛解を繰り返すうちに消化管狭窄や瘻孔を生じ、消化管穿孔を来すこともある。高度の消化管狭窄が生じた場合は、腸閉塞の原因になり、経口摂取が困難になる。

従来は、小腸狭窄部位への内視鏡による到達が困難で、外科的に腸管切除や狭窄形成術を施行されることが多かった。しかし、外科的に治療してもクローン病が完治するわけではなく、再狭窄を来して外科的切除を繰り返せば短腸症候群のリスクが高くなる。特に、複数の狭窄が広範囲の小腸に分布している場合は切除範囲も広くなり、短腸症候群となるリスクがより高くなる。

バルーン小腸内視鏡 (balloon assisted enteroscopy: BAE) が登場したことにより、深部小腸への到達だけでなく、内視鏡的バルーン拡張術 (endoscopic balloon dilation: EBD) を含む内視鏡的治療が可能になった。EBD は、外科的手術に代わ

る低侵襲治療として近年普及しつつあるが、標準的な方法は確立されていない。

日本消化器内視鏡学会のガイドライン委員会は、2015年に「小腸内視鏡診療ガイドライン」¹⁾を作成したが、EBDに関しては適応となる狭窄について触れたのみで、具体的な手技の方法については述べていなかった。そこでこの度、新たな知見を加えて、「クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン」を「小腸内視鏡診療ガイドライン」の追補版として作成することとなった。なお、電動式挿入装置付の小腸内視鏡 (PowerSpiral® 小腸鏡; オリンパス株式会社) が2021年に本邦において認可されたが、小腸狭窄や潰瘍を有するクローン病患者に対しては、現時点でその有効性・安全性に十分なエビデンスがほとんど報告されていないため、本ガイドラインの対象外とした。

今回のガイドライン作成にあたっては、「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2017」²⁾に従い、evidence based medicine に基づいたガイドラ

Table 1 推奨の強さとエビデンスレベル.

推奨の強さ

- 1 : 強く推奨する
- 2 : 弱く推奨する (提案する)
- なし : 明確な推奨ができない, もしくは推奨の強さを決められない

エビデンスレベル

- A (強) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある
- B (中) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある
- C (弱) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である
- D (とても弱い) : 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない

イン作成を行った (Table 1). 執筆の形式は clinical question (CQ) 形式とした. なお, この領域におけるレベルの高いエビデンスは少なく, 専門家のコンセンサスを重視せざるを得なかったが, 本ガイドラインがクローン病小腸狭窄に対する内視鏡診療での有用な指針となることを期待する.

本ガイドラインの作成手順

1) 委員

日本消化器内視鏡学会より, ガイドライン作成委員として消化管内視鏡医 13 名が作成を委嘱され, 作成を行った. そして, 委員長を加えた作成委員会でその内容を十分に吟味し最終案を確定した. また評価委員として, 消化管内視鏡医 3 名が評価を担当した (Table 2).

2) エビデンスレベル, 推奨度, ステートメント

診療の方向を左右する重要な適応, 除外, 手技, 偶発症, 併用療法, 代替手段に対する疑問を 13 項目設定した. 下記検索式を用いて PubMed にて 2000 年 1 月から 2020 年 1 月までの期間で, 2020 年 2 月に文献検索を行った.

(English [Language]) AND ("2000/01/01" [Date - Publication]: "2020/01/31" [Date - Publication]) AND (Crohn's disease) AND ((endoscopic balloon dilation) OR (endoscopic balloon dilatation) OR (endoscopic treatment) OR (endoscopic therapy) OR (endoscopic management)) AND ((stenosis) OR (stricture) OR (strictures) OR (structuring) OR (narrowing))

該当した 610 本の論文から title の内容で 160 本を選出し, 不足あるいは検索漏れおよび検索期

間外の文献に対してはハンドサーチにより適宜追加した. 検索した文献を評価して重要な文献を採用し必要なエキスパートオピニオンを加え, 各設問とそれに対するステートメントを含めた解説文を作成した. そして, 作成委員は各文献のエビデンスレベルおよびステートメントに対する Minds 推奨の推奨グレードを用いた推奨度を設定した (Table 1).

作成されたステートメントと解説文について, エビデンスレベルに応じて下記の 3 種類に分類した.

1. Background question (BQ): 既に結論が明らかなもの, 過去のガイドラインにおいてほぼ合意が得られているもの
2. Clinical question (CQ): 診療の方向を左右する疑問かつ網羅的文献検索によって推奨と根拠水準を決定できるもの
3. Future research question (FRQ): 現在の網羅的文献検索によっても, 推奨と根拠水準が決定できないもの (エビデンスが存在しない, 今後の研究課題)

各ステートメント案に対して, 作成委員により修正 Delphi 法による投票を行った. 修正 Delphi 法は, 1-3: 非合意, 4-6: 不満, 7-9: 合意, とし 7 以上のものをステートメントとして採用し, CQ についてはリコメンデーションとして記載した. 完成したガイドライン案は, 評価委員会の評価を受けたうえで修正を加えた後学会会員に公開され, パブリックコメントを求めたうえで, その結果に関する議論を経て本ガイドラインが完成した.

Table 2 クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン (小腸内視鏡診療ガイドライン追補) 構成メンバー.

日本消化器内視鏡学会 ガイドライン委員会		
理事長	井上 晴洋	(昭和大学江東豊洲病院消化器センター消化器外科診療)
担当理事	藤本 一真	(国際医療福祉大学医学部)
委員長	藤城 光弘	(東京大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座消化器内科学分野)
ワーキング委員会		
委員長	山本 博徳	(自治医科大学内科学講座消化器内科学部門)
作成委員長	矢野 智則	(自治医科大学内科学講座消化器内科学部門)
委員	荒木 昭博	(国家公務員共済組合連合会虎の門病院健康管理センター)
	江崎 幹宏	(佐賀大学医学部内科学講座消化器内科)
	大塚 和朗	(東京医科歯科大学医学部附属病院光学医療診療部)
	大宮 直木	(藤田医科大学先端光学診療学講座)
	岡 志郎	(広島大学病院消化器・代謝内科)
	仲瀬 裕志	(札幌医科大学医学部消化器内科学講座)
	馬場 重樹	(滋賀医科大学医学部附属病院光学医療診療部)
	平井 郁仁	(福岡大学医学部消化器内科学講座)
	細江 直樹	(慶應義塾大学医学部内視鏡センター)
	松田 知己	(仙台厚生病院消化器内視鏡センター)
	三井 啓吾	(日本医科大学消化器内科学)
	渡辺 憲治	(兵庫医科大学炎症性腸疾患センター内科)
評価委員長	緒方 晴彦	(慶應義塾大学医学部内視鏡センター)
委員	松本 主之	(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野)
	勝木 伸一	(小樽掖済会病院消化器病センター)
協力機関	日本炎症性腸疾患学会, 日本消化管学会, 日本消化器病学会, 日本小腸学会, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班 (研究代表者 久松理一)	

3) 対象患者

本ガイドラインが取り扱う診療対象は、クローン病の小腸狭窄に対して内視鏡的バルーン拡張術を受ける患者であり、また、利用対象者は、EBDを施行する臨床医である。ただし、ガイドラインとはあくまで標準的な指針であり、個々の患者の意志、年齢、併存疾患、社会的状況などにより慎重に対応する必要があることを明記しておく。

本論文内容に関連する著者の利益相反

本ガイドライン作成委員、評価委員の利益相反に関して各委員には下記の内容で申告を求めた。本ガイドラインに関係し、委員個人として何らかの報酬を得た企業・団体について：報酬 (100 万円以上)、株式の利益 (100 万円以上、あるいは 5 % 以上)、特許使用料 (100 万円以上)、講演料等 (50 万円以上)、原稿料 (50 万円以上)、研究費、助成金 (100 万円以上)、奨学 (奨励) 寄付など (100 万円以上)、企業などが提供する寄附講座

(100 万円以上)、研究とは直接無関係なものの提供 (5 万円以上)。

山本博徳 (講演料：富士フィルム、富士フィルムメディカル、寄付講座：富士フィルム、富士フィルムメディカル)、矢野智則 (寄付講座：富士フィルム、富士フィルムメディカル)、江崎幹宏 (講演料：アッヴィ、田辺三菱製薬、EA ファーマ、ヤンセンファーマ、武田薬品工業、奨学寄付：アッヴィ、田辺三菱製薬、EA ファーマ)、大宮直木 (講演料：EA ファーマ、研究費・助成金：日本消化器病学会、日本消化管学会、総務省、日本化薬、EA ファーマ、アッヴィ、マイラン EPD、第一三共、味の素製薬、大川情報通信基金、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、宮崎大学、磁気健康科学研究振興財団、奨学寄付：日本化薬、武田薬品工業、ブリストル マイヤーズ スクイブ、日本イーライリリー、田辺三菱製薬)、仲瀬裕志 (講演料：田辺三菱製薬、ヤンセンファーマ、武田薬品工業、

アッヴィ, ファイザー, 第一三共, セルジーン, JIMRO, キッセイ薬品工業, EA ファーマ, 持田製薬, 日本化薬, 杏林製薬, 研究費・助成金: HOYA, 田辺三菱製薬, 持田製薬, アッヴィ, 奨学寄付: アッヴィ, 日本化薬, 田辺三菱製薬, 武田薬品工業, バイエル薬品, EA ファーマ, エーザイ, 大塚製薬, 馬場重樹 (講演料: ヤンセンファーマ), 平井郁仁 (講演料: アッヴィ, EA ファーマ, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 持田製薬, ヤンセンファーマ, 研究費・助成金: 日本イーライリリー, ヤンセンファーマ, 奨学寄付: アッヴィ, あゆみ製薬, 旭化成メディカル, EA ファーマ, エーザイ, 大塚製薬, キッセイ薬品工業, 持田製薬, 寄付講座: アッヴィ, EA ファーマ, JIMRO, 杏林製薬, ゼリア新薬工業, 田辺三菱製薬), 細江直樹 (研究費・助成金: オリンパス, コヴィディエンジャパン), 渡辺憲治 (講演料: アッヴィ, EA ファーマ, キッセイ薬品工業, ファイザー, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬, 杏林製薬, 持田製薬, 研究費・助成金: EA ファーマ, 武田薬品工業, 奨学寄付: アッヴィ, EA ファーマ, 田辺三菱製薬, 寄付講座: アッヴィ, EA ファーマ, 田辺三菱製薬, 杏林製薬, ゼリア新薬工業, JIMRO, 大塚製薬工場, 旭化成メディカル, 持田製薬), 松本主之 (講演料: 田辺三菱製薬, アッヴィ, EA ファーマ, ヤンセンファーマ, 杏林製薬, 武田薬品工業, 日本化薬, ファイザー, 奨学寄付: 田辺三菱製薬, 日本化薬), 緒方晴彦 (講演料: 武田薬品工業, 奨学寄付: 杏林製薬, 田辺三菱製薬, アッヴィ, 持田製薬), 藤城光弘 (講演料: オリンパス, 富士フィルム, 研究費・助成金: オリンパス, 富士フィルム), 藤本一真 (奨学寄付: 第一三共)

資金

本ガイドライン作成に関係した費用は, 日本消化器内視鏡学会より提供された。

文 献

1. 山本博徳, 緒方晴彦, 松本主之ほか. 小腸内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2015; 57: 2685-720.
2. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫ほか編. *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017*. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部, 東京, 2017.

クローン病小腸狭窄に対する内視鏡的バルーン拡張術ガイドライン

<総 論>

1) EBD の意義

EBD により狭窄症状が改善し, その後仮に再狭窄を来して EBD を繰り返し行ったとしても外科手術を回避できれば短腸症候群にはならず, クローン病の長期予後において, その臨床的意義は非常に大きい。

小腸狭窄による腸内容の停滞が腸内細菌叢の異常増殖につながり¹⁾, 再燃の原因となることも考えられる²⁾ が, EBD により腸内容の停滞を改善できれば, 再燃の抑制につながる可能性も期待される。

文 献

1. Ricci JERJ, Chebli LA, Ribeiro TCDR et al. Small-intestinal bacterial overgrowth is associated with concurrent intestinal inflammation but not with systemic inflammation in Crohn's disease patients. *J Clin Gastroenterol* 2018; 52: 530-6. (単施設前向きコホート)
2. Cohen-Mekelburg S, Tafesh Z, Coburn E et al. Testing and treating small intestinal bacterial overgrowth reduces symptoms in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 2439-44. (単施設後向きコホート)

2) BAE 挿入経路

BAE は経口でも経肛門でも挿入可能であるが, 狭窄部位によって, アプローチがより容易な挿入経路を選択する。ただし, クローン病による小腸狭窄の多くは回腸に存在するため, 経肛門を選択する場合が多い。

しかし, 癒着や腸管変形などで経肛門挿入では狭窄部到達が困難な場合がある。一方, 経口挿入であれば大腸を経由しないうえ, 腸管変形が少なく, 目的の狭窄部まで容易に到達できる場合もあり, 過去の検査結果を踏まえて選択する。

広範囲の小腸に複数の狭窄を有し, 一方向からのアプローチだけではすべての狭窄の EBD ができない場合には, 両経路の挿入で全狭窄に対して EBD を試みる。

3) 腸管前処置

経肛門挿入だけでなく, 経口挿入でも狭窄部の口側には食残渣が残りやすい。前日もしくは前々

日から、経口摂取は流動食や成分栄養剤のみに制限し、徐放性の5-アミノサリチル酸 (5-ASA 製剤) など残留することの多い内服薬を休薬しておく。

経肛門挿入の腸管前処置として、腸管洗浄剤を治療当日の朝に全量内服すると、狭窄症状の出現が危惧される。腸管洗浄剤は半量ずつ前日と当日に分けるなど、ゆっくり時間をかけて服用することが望ましい¹⁾。腹満感の訴えがあれば服用を中止する。高度狭窄の場合には高圧浣腸のみでの腸管前処置も検討する。

経肛門挿入の腸管前処置として内服した腸管洗浄剤を小腸に溜めた状態でCTもしくはMRIを撮影してCT/MR enterography とすることも可能²⁾で、病変分布の把握、瘻孔や膿瘍の有無確認の一助となる。

文 献

1. Nett A, Velayos F, McQuaid K. Quality bowel preparation for surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease is a must. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014 ; 24 : 379-92. (レビュー)
2. Sagami S, Kobayashi T, Kikkawa N et al. Combination of colonoscopy and magnetic resonance enterography is more useful for clinical decision making than colonoscopy alone in patients with complicated Crohn's disease. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0212404. Publication Date : 20 February 2019 ; doi:10.1371/journal.pone.0212404. (単施設後ろ向きコホート)

4) 偶発症

クローン病の小腸狭窄に対する EBD の成績をまとめたシステマティックレビューでは、穿孔、高度出血、および外科手術を要する主要な偶発症の発症率は、患者数ベースでは 3.21%、手技数ベースでは 1.82% である¹⁾。最も回避すべき偶発症である穿孔は、多くの観察試験で 0~10% とされている^{2), 3)}。大腸内視鏡による観察や EBD における穿孔のリスク因子としては、ステロイド治療が挙げられているが⁴⁾、小腸狭窄に対する EBD のリスク因子か否かは不明である。しかしながら、EBD の適応として、深い潰瘍や瘻孔性合併症がないことが挙げられており^{5), 6)}、施行前の狭窄病変部の活動性評価は重要である。また、穿孔を防止するためには愛護的な操作と拡張前期の加圧を緩徐に行うべきとされている^{7), 8)}。高度の狭窄に対しては、初回は小さめのバルーンサイズを選択する

などの工夫も必要である。

高度出血の頻度は少なく、0~3.2% である^{3), 5), 9)~15)}。ただし、EBD は出血高リスクの手技であることは間違いなく、抗凝固薬併用の有無は事前に確認し、ガイドライン^{16), 17)}に沿った対応が必要である。一方、外科的治療を必要とした症例は報告されておらず、通常は保存的な治療で回復する。

また、経口で行う BAE では約 0.2% に瘵炎を認めることが知られており¹⁸⁾、手技が長時間に及ぶ可能性がある経口の EBD の場合には注意を要する。

文 献

1. Bettenworth D, Bokemeyer A, Kou L et al. Systematic review with meta-analysis: efficacy of balloon-assisted enteroscopy for dilation of small bowel Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 ; 52 : 1104-16. (検索期間外文献) (メタ解析)
2. Hirai F. Current status of endoscopic balloon dilation for Crohn's disease. *Intest Res* 2017 ; 15 : 166-73. (レビュー)
3. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (多施設前向きコホート)
4. Navaneethan U, Kochhar G, Phull H et al. Severe disease on endoscopy and steroid use increase the risk for bowel perforation during colonoscopy in inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 470-5. (単施設ケースコントロール)
5. Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 200-4. (単施設後ろ向きコホート)
6. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 393-405. (検索期間外文献) (ガイドライン)
7. 平井郁仁, 別府孝浩, 松井敏幸. クローン病腸管狭窄に対する内視鏡的拡張術. *日消誌* 2012 ; 109 : 386-92. (レビュー)
8. Chen M, Shen B. Endoscopic therapy in Crohn's disease: principle, preparation, and technique. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2222-40. (レビュー)
9. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後ろ向きコホート)

10. 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. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 545-51. (単施設後ろ向きコホート)
11. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 66 (3 Suppl) : S108-12. (多施設後ろ向きコホート)
12. Pohl J, May A, Nachbar L et al. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 529-34. (単施設ケースシリーズ)
13. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 84-93. (単施設後ろ向きコホート)
14. Despott EJ, Gupta A, Burling D et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009 ; 70 : 1030-6. (単施設前向きケースシリーズ)
15. Gill RS, Kaffes AJ. Small bowel stricture characterization and outcomes of dilatation by double-balloon enteroscopy: a single-centre experience. *Therap Adv Gastroenterol* 2014 ; 7 : 108-14. (単施設後ろ向きコホート)
16. 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣ほか. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterol Endosc* 2012 ; 54 : 2073-102. (ガイドライン)
17. 加藤元嗣, 上堂文也, 掃本誠治ほか. 抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン 直接経口抗凝固薬(DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. *Gastroenterol Endosc* 2017 ; 59 : 1547-58. (ガイドライン)
18. Xin L, Liao Z, Jiang YP et al. Indications, detectability, positive findings, total enteroscopy, and complications of diagnostic double-balloon endoscopy: a systematic review of data over the first decade of use. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 74 : 563-70. (システマティックレビュー)

5) 有効性の定義

有効性の定義に関して, エビデンスに基づいた質の高い論文は認められないのが現状である。既報によると, 短期的有効に関しては, スコープが狭窄部を通過可能, あるいは狭窄に伴う腹部症状の消失(腹痛消失やEBD後の食事摂取可など)で定義した場合の短期的有効率は36~100%と報告されている^{1)~17)}。長期的有効の定義に関しては, 長期の定義そのものが論文によって異なっており(平均観察期間6カ月~10年), 手術回避, 再EBD

回避, あるいは腸管狭窄に伴う腹部症状の再発を認めないもの, など多岐にわたる。再EBD回避率を指標とした場合(重複あり)の長期的有効率は46~93%と報告されている^{1)~17)}。このうち, 長期的有効性の指標として最も重要と考えられるEBD後の外科手術移行率については, Bettenworthら¹⁷⁾の検討ではEBD後12カ月, 24カ月の累積手術率はそれぞれ30.1%, 42.9%, Morarら¹⁸⁾のメタ解析では5年以内の累積手術率は75%と報告されている。一方, 305例を対象とした本邦における多施設後ろ向き研究¹⁹⁾では, EBD後1, 5, 10年での手術移行率は順に26.0, 45.6, 55.7%であり, 欧米と比較して本邦ではEBDによる比較的良好な外科手術回避効果が得られている。

外科手術を必要とする状況については, i) EBDの適応外病変である場合, ii) EBDを考慮・実施するも十分な治療効果が得られない場合, の2つが考えられる。このうち, 前者に関してはEBDの適応/除外について後述されるため, ここでは後者について記載する。クローン病の腸管狭窄に対するEBDの長期成績を前向きに検討した報告は3報^{1), 6), 8)}存在するが, 外科手術への移行基準は「繰り返しのEBDでも腸閉塞症状の制御あるいは改善が認められなかった場合」と記載されるのみで, 客観的な手術への移行基準は示されていない。また, 多くの後ろ向き研究では, 腹部症状の持続あるいは再発, 手技的失敗, 口側小腸の新たな狭窄病変の存在, 狭窄病変口側の瘻孔, 患者の希望, 医師のアドバイスなど, 様々であった。今後, 一定の外科治療への移行基準を設定したうえでEBDの長期的有効性を検討していく必要がある。

文 献

1. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G et al. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut* 1995 ; 36 : 577-80. (単施設前向きコホート)
2. Fukumoto A, Tanaka S, Yamamoto H et al. Diagnosis and treatment of small-bowel stricture by double balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 66 (3 Suppl) : S108-12. (多施設後ろ向きコホート)
3. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1457-64. (メタ解析)
4. Hoffmann JC, Heller F, Faiss S et al. Through the endoscope balloon dilation of ileocolonic strictures:

- prognostic factors, complications, and effectiveness. *Int J Colorectal Dis* 2008 ; 23 : 689-96. (単施設後ろ向きコホート)
5. Mueller T, Rieder B, Bechtner G et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 634-9. (単施設後ろ向きコホート)
 6. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 121-5. (単施設前向きコホート)
 7. 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* 2012 ; 36 : 151-8. (単施設後ろ向きコホート)
 8. de'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* 2013 ; 19 : 2660-7. (単施設前向きコホート)
 9. Atreja A, Aggarwal A, Dwivedi S et al. Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 : 392-400. (単施設後ろ向きコホート)
 10. Greener T, Shapiro R, Klang E et al. Clinical outcomes of surgery versus endoscopic balloon dilation for stricturing Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2015 ; 58 : 1151-7. (単施設後ろ向きコホート)
 11. Taida T, Nakagawa T, Ohta Y et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilatation for strictures in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2018 ; 98 : 26-32. (単施設後ろ向きコホート)
 12. Lee HW, Park SJ, Jeon SR et al. Long-term outcomes of endoscopic balloon dilation for benign strictures in patients with inflammatory bowel disease. *Gut Liver* 2018 ; 12 : 530-6. (単施設後ろ向きコホート)
 13. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H et al. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Intern Med* 2017 ; 56 : 2245-52. (単施設ケースコントロール)
 14. Guo F, Huang Y, Zhu W et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for upper gastrointestinal strictures of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2016 ; 61 : 2977-85. (単施設後ろ向きコホート)
 15. Asairinachan A, An V, Daniel ES et al. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's strictures : a safe method to defer surgery in selective cases. *ANZ J Surg* 2017 ; 87 : E240-4. (単施設後ろ向きコホート)
 16. Kanamori A, Sugaya T, Tominaga K et al. Endoscopic balloon dilation for stenotic lesions in Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2017 ; 28 : 117-24. (単施設後ろ向きコホート)
 17. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 133-42. (単施設後ろ向きコホート)
 18. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J et al. Systematic review with meta-analysis : endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015 ; 42 : 1137-48. (メタ解析)
 19. Bamba S, Sakemi R, Fujii T et al. A nationwide, multi-center, retrospective study of symptomatic small bowel stricture in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 615-26. (多施設後ろ向きコホート)

<各 論>

BQ 1 : 炎症や潰瘍を伴う狭窄に対して EBD は行ってよいか？

Statement : 炎症や潰瘍を伴う狭窄に対する EBD は禁忌ではない。しかし、深い潰瘍は避けるべきである。

解説 :

1991 年から 2013 年までの 33 研究, 1,463 例 3,213 回のメタ解析では, 狭窄部の炎症の有無は長期的予後に関係しないことが示されている¹⁾。また, 吻合部狭窄では, 内視鏡的活動性は予後と関係しない²⁾。

一方, 13 研究 347 例のメタ解析では, 内視鏡的活動性があると技術的に EBD が難しい傾向があるとされている³⁾。潰瘍の有無により成功率や穿孔率に差がなかったという単施設からの報告もあるが⁴⁾, 米国の単施設 273 例の報告では内視鏡的

活動性があると再 EBD や手術を要する可能性が高い傾向があった⁵⁾。

なお, 2016 年に発表された 126 人の専門家へのアンケートでは, 活動性炎症のあるものも EBD 対象に含めるとした内科医は 35.7% のみであった⁶⁾。2016 年の European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) のテクニカルレビューでは, 炎症や潰瘍の存在は EBD の禁忌とはならないとしている。一方, 潰瘍がないことは予後良好因子であると述べている⁷⁾。しかし, 引用している報

告⁸⁾の対象の多くは吻合部狭窄であり、外科的吻合と無関係なクローン病そのものによる狭窄は2例しか含まれていないため根拠としては不十分である。本邦では、EBDの適応として深い潰瘍がないことを条件とすることが多く⁹⁾、厚生労働省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班による前向き多施設共同研究でも同様であった¹⁰⁾。

以上より、潰瘍があることは必ずしも禁忌とはならず、EBDの適応は個々の状況に応じて検討すべきである。ただし、深い潰瘍がある場合は穿孔のリスクが高いことが考えられ、避けるべきである。

文 献

1. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 133-42. (メタ解析)
2. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010; 59: 320-4. (単施設後ろ向きコホート)
3. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review: endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1457-64. (メタ解析)
4. Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16864. Publication Date: 30 August 2019; doi: 10.1097/MD.00000000000016864. (単施設後ろ向きコホート)
5. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W et al. Outcomes of endoscopic therapy for luminal strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1575-81. (単施設後ろ向きコホート)
6. Bettenworth D, Lopez R, Hindryckx P et al. Heterogeneity in endoscopic treatment of Crohn's disease-associated strictures: An international inflammatory bowel disease specialist survey. *J Gastroenterol* 2016; 51: 939-48. (専門家の意見)
7. Rieder F, Latella G, Magro F et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016; 10: 873-85. (コンセンサス)
8. Hoffmann JC, Heller F, Faiss S et al. Through the endoscope balloon dilation of ileocolonic strictures: prognostic factors, complications, and effectiveness. *Int J Colorectal Dis* 2008; 23: 689-96. (単施設後ろ向きコホート)
9. Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010; 22: 200-4. (単施設後ろ向きコホート)
10. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 394-401. (多施設前向きコホート)

BQ2：長い狭窄に対してEBDは行ってよいのか？

Statement：狭窄が長いほど、拡張の治療成績は悪い。狭窄長4ないし5 cm以下の病変がよい適応と考えられる。

解説：

2019年の英国のガイドラインでは、回腸・結腸吻合部に一致した長さ4 cm以下の狭窄に対してEBDを推奨している¹⁾。また、内視鏡が到達すれば回腸狭窄はEBD可能であるとしている。これは、24研究1,163例のメタ解析²⁾に基づいている。特に、5研究167例によるメタ解析では4 cm以下と4 cmを超える狭窄の間で予後に差があった。2016年のECCOのコンセンサス³⁾では、狭窄長5 cmがEBDによる拡張成功のしきい値であるとしている。1991年から2013年までの33研究、1,463例3,213回のメタ解析では、98.6%が回

腸、62%が吻合部狭窄であり、狭窄長5 cm以下であれば外科手術を回避できるとしている⁴⁾。また、2016年に発表された126人の専門家へのアンケート調査では、EBDの対象となる最大狭窄長は4.5±1.7 cmであった⁵⁾。2017年7月までのシステマティックレビューに基づく欧米の15人の消化器医と放射線科医のコンセンサスによれば、狭窄長5 cmまでがEBDの適応とされている⁶⁾。

EBDと手術の比較では、手術の合併症率が高いものの、より長い狭窄に有用であることが予測される。EBD 117例と回盲部切除258例の比較で

は、EBD 群で施行後の合併症は少なかったが、その後の手術率は高かった。長さ 5 cm 以下の狭窄を対象病変とした EBD 46 例と回盲部切除 40 例の比較でも同様の結果が得られている⁷⁾。また、回腸ないし回盲弁狭窄 39 例における狭窄長は EBD 例で平均 2.5 (1~25) cm, 手術必要例で 7.5 (1~25) cm であったことも示されている⁸⁾。

狭窄長が長いほど EBD が技術的に難しいことが予測される。しかし、本邦多施設での 95 例の解析では、狭窄長は EBD の成否の要因とはならなかった⁹⁾。一方、長さ 4 cm 以上の狭窄に対する 39 回の EBD (7 cm 以上のものが 4.3%) を含むイスラエルのコホート研究では、EBD 不成功例は 4 cm 以上の狭窄例で多かった¹⁰⁾。また、狭窄長 5 cm 以下を適応として施行した本邦単施設の 65 例においては、3 cm 以上の狭窄例で有意に不成功が多かった¹¹⁾。スペインの多施設研究では、炎症性腸疾患 187 例における 400 回の EBD (回腸 74 例、大腸 99 例、吻合部 227 例) において狭窄長 2 cm 未満の 174 例と狭窄長 2 cm 以上の 131 例を比較すると、前者がより治療効果が維持されていた。なお、この研究では最長 12 cm の狭窄に対して EBD が施行されている¹²⁾。

狭窄長が長いほど手術回避は困難になる。本邦 32 施設の小腸狭窄 (回盲弁狭窄を含む) に対する EBD 305 例の解析では、狭窄長 2 cm 未満 (215 例) よりも 2 cm 以上 (90 例) の狭窄例で手術回避率が低く、2 cm 以上の狭窄は手術に至る独立した危険因子であることが示された。しかし、EBD 成功例を対象とした場合は 2 群間で手術率や EBD の施行間隔に差はなかった¹³⁾。一方、前述のイスラエルのコホートでは 4 cm 以上の狭窄例で 4 cm 未満の狭窄例よりも手術に至る期間が短かった¹⁰⁾。英国単施設 151 回の EBD の報告では、手術に至る有意な要因は抽出されなかったが、4 cm を超える狭窄長では再拡張を要することが多かった¹⁴⁾。

一般に EBD の適応は狭窄長 5 cm 以下の狭窄とされている。イタリアの 37 例の単施設研究では、平均 3.4 (2~6) cm の狭窄に対して EBD が施行されていた¹⁵⁾。一方、米国の 273 例の単施設研究でも対象となった狭窄長は 1~5 cm である¹⁶⁾。本邦でも EBD の適応を狭窄長 5 cm 以下とすることが多い¹⁷⁾。また、台湾の多施設研究 (26

例) の解析では狭窄長は 2.3 ± 1.5 cm となっている¹⁸⁾。

文 献

1. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019 ; 68(Suppl 3) : s1-106. (ガイドライン)
2. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease : a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016 ; 30 : 5434-43. (メタ解析)
3. Rieder F, Latella G, Magro F et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 873-85. (コンセンサス)
4. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 133-42. (メタ解析)
5. Bettenworth D, Lopez R, Hindryckx P et al. Heterogeneity in endoscopic treatment of Crohn's disease-associated strictures : An international inflammatory bowel disease specialist survey. *J Gastroenterol* 2016 ; 51 : 939-48. (専門家の意見)
6. Rieder F, Bettenworth D, Ma C et al. An expert consensus to standardise definitions, diagnosis and treatment targets for anti-fibrotic stricture therapies in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 48 : 347-57. (コンセンサス)
7. Lan N, Stocchi L, Ashburn JH et al. Outcomes of endoscopic balloon dilation vs surgical resection for primary ileocolic strictures in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 1260-7. (単施設後ろ向きコホート)
8. Mueller T, Rieder B, Bechtner G et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 634-9. (単施設後ろ向きコホート)
9. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease : A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (多施設前向きコホート)
10. Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e16864. Publication Date : 30 August 2019 ; doi : 10.1097/MD.00000000000016864. (単施設後ろ向きコホート)
11. 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. *Dig En-*

- dosc 2014 ; 26 : 545-51. (単施設後向きコホート)
12. Andújar X, Loras C, González B et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation in inflammatory bowel disease: results of the large multicenter study of the ENEIDA registry. *Surg Endosc* 2020 ; 34 : 1112-22. (多施設後向きコホート)
 13. Bamba S, Sakemi R, Fujii T et al. A nationwide, multi-center, retrospective study of symptomatic small bowel stricture in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 615-26. (多施設後向きコホート)
 14. Ding NS, Yip WM, Choi CH et al. Endoscopic dilatation of Crohn's anastomotic strictures is effective in the long term, and escalation of medical therapy improves outcomes in the biologic era. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 1172-8. (単施設後向きコホート)
 15. Scimeca D, Mocciaro F, Cottone M et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation of symptomatic intestinal Crohn's disease strictures. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 121-5. (単施設前向きコホート)
 16. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W et al. Outcomes of endoscopic therapy for luminal strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 1575-81. (単施設後向きコホート)
 17. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後向きコホート)
 18. Chang CW, Tu CH, Chou JW et al. Endoscopic management of strictures in patients with Crohn's disease - A multi-center experience in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2020 ; 119 : 1500-5. (多施設後向きコホート)

FRQ 1 : 膿瘍や瘻孔を伴う狭窄は EBD を行ってよいのか ?

Statement : 膿瘍や瘻孔を伴う狭窄は EBD の対象としない.

解説 :

本邦では、膿瘍や瘻孔を伴わないことを EBD の適応としていることが多く¹⁾, 厚生労働省難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 (IBD 班) による前向き多施設共同研究でも同様であった²⁾. Sunada らは、内瘻を伴う狭窄は 11 例中 8 例が手術に至り、内瘻を伴わない例よりも有意に予後不良であったことを報告している³⁾. また、狭窄部の 5 cm 以内の瘻孔は偶発症の危険因子であるとの意見がある⁴⁾. 2016 年の ECCO のコンセンサスでは、膿瘍や瘻孔の存在を EBD の禁忌としている⁵⁾. 最近の総説でも EBD の適応として膿瘍や瘻孔を伴わないことが挙げられている^{6), 7)}. なお、イスラエルの単施設における 64 例 138 回の EBD では、3 例で近傍に瘻孔はあったが、穿孔なく手技は成功している⁸⁾. また、膿瘍合併例でも絶食・抗菌薬により膿瘍消失後は EBD が有効である可能性がある⁹⁾.

文 献

1. Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 200-4. (単施設後向きコホート)
2. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (多施設前向きコホート)
3. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後向きコホート)
4. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A et al. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol* 2018 ; 24 : 1859-67. (レビュー)
5. Rieder F, Latella G, Magro F et al. European Crohn's and Colitis Organisation topical review on prediction, diagnosis and management of fibrostenosing Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 873-85. (コンセンサス)
6. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 33 : 998-1008. (レビュー)
7. Shen B. Interventional IBD: The role of endoscopist in the multidisciplinary team management of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 298-309. (レビュー)
8. Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e16864. Publication Date : 30 August 2019 ; doi : 10.1097/MD.00000000000016864. (単施設後向きコホート)
9. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M et al. Small-

bowel obstruction : diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. Gas-

trointest Endosc 2009 ; 69 : 84-93. (単施設後向きコホート)

FRQ 2 : 他に EBD の適応から除外すべき狭窄は ?

Statement : 癒着を伴う強い屈曲を伴う狭窄は、狭窄部だけでなく、狭窄の前後で穿孔が起きるリスクに注意する.

解説 :

EBD の適応として、多くの研究が強い屈曲を伴う狭窄を適応外としている^{1)~6)}。また、IBD 班で行われた EBD の有効性についての全国の前向き試験では、強い屈曲と強い癒着を適応外としていた⁷⁾。

海外からの報告では、狭窄部にスコープが到達しないことの他に、屈曲が強くバルーンカテーテルが通過しないために不成功に終わったものがある⁸⁾。また、大腸を含めて EBD の適応除外として急角度の屈曲が挙げられている⁹⁾。英国の多施設の報告では、偶発症を避けるため、狭窄の部位、程度、屈曲、瘻孔や膿瘍の有無を考慮して適応を決定すべきとされている¹⁰⁾。一方、138 例の検討では、屈曲が EBD の成功率や合併症発生に影響を与えなかったとされている。ただし、この検討には小腸の EBD が 31 例しか含まれていない¹¹⁾。

EBD に関する総説でも、急角度の屈曲は適応外とされている¹²⁾。海外でも EBD の適応は屈曲のない狭窄であり、屈曲したものは回避すべきとしている^{13)~18)}。さらに、屈曲のない狭窄は EBD 成功の予測因子であり、癒着は偶発症の危険因子とされている¹⁹⁾。

EBD 用のバルーンは主として 5 cm 長であり拡張時には硬度が増す。このため、癒着と強い屈曲を伴う狭窄では、狭窄周囲の腸管にも圧負荷が加わり穿孔が起きる可能性に注意する必要がある。

文 献

- Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 200-4. (単施設後向きコホート)
- 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. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 545-51. (単施設後向きコホート)
- Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後向きコホート)
- Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H et al. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Intern Med* 2017 ; 56 : 2245-52. (単施設ケースコントロール)
- Kanamori A, Sugaya T, Tominaga K et al. Endoscopic balloon dilation for stenotic lesions in Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2017 ; 28 : 117-24. (単施設後向きコホート)
- Taida T, Nakagawa T, Ohta Y et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilatation for strictures in patients with Crohn's disease. *Digestion* 2018 ; 98 : 26-32. (単施設後向きコホート)
- Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease : A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (多施設前向きコホート)
- Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review : endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1457-64. (メタ解析)
- Nomura E, Takagi S, Kikuchi T et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation for Crohn's strictures. *Dis Colon Rectum* 2006 ; 49(10 Suppl) : S59-67. (単施設後向きコホート)
- Bhalme M, Sarkar S, Lal S et al. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's disease strictures : results from a large United Kingdom series. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20 : 265-70. (多施設後向きコホート)
- Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e16864. Publication Date : 30 August 2019 ; doi : 10.1097/MD.00000000000016864. (単施設後向きコホート)
- Sunada K, Yamamoto H, Yano T et al. Advances in the diagnosis and treatment of small bowel lesions

- with Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Therap Adv Gastroenterol* 2009 ; 2 : 357-66. (レビュー)
13. Bharadwaj S, Fleshner P, Shen B. Therapeutic armamentarium for stricturing Crohn's disease : medical versus endoscopic versus surgical approaches. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2194-213. (システムティックレビュー)
14. Chen M, Shen B. Endoscopic therapy in Crohn's disease : principle, preparation, and technique. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2222-40. (レビュー)
15. Klag T, Wehkamp J, Goetz M. Endoscopic balloon dilation for Crohn's disease-associated strictures. *Clin Endosc* 2017 ; 50 : 429-36. (レビュー)
16. Rieder F, Fiocchi C, Rogler G. Mechanisms, management, and treatment of fibrosis in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : 340-50. (レビュー)
17. Shen B. Interventional IBD : The role of endoscopist in the multidisciplinary team management of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 298-309. (レビュー)
18. Chan WPW, Mourad F, Leong RW. Crohn's disease associated strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 33 : 998-1008. (レビュー)
19. Bessissow T, Reinglas J, Aruljothy A et al. Endoscopic management of Crohn's strictures. *World J Gastroenterol* 2018 ; 24 : 1859-67. (レビュー)

BQ 3 : 悪性狭窄の除外として生検を行うか？

Statement : EBD を実施する小腸狭窄では悪性狭窄の可能性を念頭に置く。異型上皮を疑う領域があれば、組織生検による評価を検討する。

解説：

クローン病では小腸に悪性腫瘍を発症することがあり、標準化罹患比 (SIR : standardized incidence rate) として 41.1 (95% CI : 8.5~120)¹⁾、あるいは 66.67 (18.13~170.68)²⁾ 等の高値が報告されている。1989 年から 2005 年までに報告された 6 報のメタ解析の SIR も 27.1 (14.9~49.2)³⁾ と高値である。また、クローン病における小腸悪性腫瘍による標準化死亡比は 200 (24.2~722)[†] と極めて高い⁴⁾。罹患歴 8 年以上のクローン病における小腸癌の発見率は、0.464 人/1,000 人・年であり、長期罹患でそのリスクが増加する可能性も指摘されている⁵⁾。一方で、2 年間以上の 5-ASA 製剤の併用や小腸部分切除歴は小腸癌に対して予防的に働く可能性が指摘されている⁶⁾。切除標本による検討では、多発病変⁷⁾ や異型上皮の併存を伴うことが多く⁶⁾、内視鏡的には異型上皮による小結節状の隆起性病変が観察されることがある⁸⁾。

クローン病に伴う悪性腫瘍の臨床症状は狭窄症状が 75% と最も多い⁹⁾。狭窄症状は EBD 適応例の症状と重複するので注意が必要である。また、小腸癌の合併は、手術標本の検討で初めて明らかになることが多く、術前に悪性腫瘍と診断されることは極めて少ない⁹⁾。さらに、内視鏡によるスクリーニングの有効性を検討した報告は皆無に等しい。前向きコホート研究では、内視鏡による小腸癌診断の感度は 33% にすぎないが、この研究では観察範囲が上部空腸と終末回腸それぞれ

20 cm 程度であり、観察範囲が不十分といえる¹⁰⁾。

EBD により外科手術が回避されることで、小腸切除による腫瘍の予防効果や早期発見機会が減弱することが懸念される。一方で、EBD によって深部小腸の観察が可能となり、前癌病変を含む腫瘍性病変の発見率上昇と内視鏡的スクリーニングの精度向上の可能性がある。したがって、EBD により狭窄部通過が可能となった場合は、より深部の観察を行い腫瘍性病変の随伴がないかを確認することが重要である。ただし、クローン病に伴う低分化癌は粘膜深層から発育することがあるので、生検診断を盲信することなく判断する必要がある¹¹⁾。一方、拡張術に抵抗性の狭窄¹²⁾ は、悪性狭窄の可能性を念頭に置く。拡張術中ないし術後の穿孔例に対する外科手術では、悪性病変の可能性を念頭に置いた腹腔内の観察や処置が望まれる。

クローン病の良性狭窄と悪性狭窄の鑑別は容易ではないので、EBD 施行時は悪性狭窄の可能性を念頭に置き、詳細な内視鏡観察と生検による評価を行うことが重要と思われる。

(† : 原著に誤植あり。著者に確認のうえ修正)

文 献

1. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease : a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1039-46. (単施設前向

きコホート)

2. Jess T, Winther KV, Munkholm P et al. Intestinal and extra-intestinal cancer in Crohn's disease : follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 19 : 287-93. (多施設前向きコホート)
3. Jess T, Gamborg M, Matzen P et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease : a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2724-9. (メタ解析)
4. Yasukawa S, Matsui T, Yano Y et al. Crohn's disease-specific mortality : a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol* 2019 ; 54 : 42-52. (単施設後ろ向きコホート)
5. Elriz K, Carrat F, Carbonnel F et al. Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease : a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1823-6. (多施設前向きコホート)
6. Piton G, Cosnes J, Monnet E et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease : a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1730-6. (多施設ケースコントロール)
7. Tang CQY, Teo TZH, Heng GKE et al. Multifocal small-bowel adenocarcinoma mimicking Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 90 : 691-3. (症例報告)
8. Gu P, Huang B, Rezaie A. An unexpected cause of small bowel obstruction. *Gastroenterology* 2017 ; 152 : e14-5. (症例報告)
9. Dossett LA, White LM, Welch DC et al. Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn's disease : case series and review of the literature. *Am Surg* 2007 ; 73 : 1181-7. (単施設ケースシリーズ)
10. Simon M, Cosnes J, Gornet JM et al. Endoscopic detection of small bowel dysplasia and adenocarcinoma in Crohn's disease : a prospective cohort-study in high-risk patients. *J Crohns Colitis* 2017 ; 11 : 47-52. (多施設前向きコホート)
11. Liao X, Li G, McBride R et al. Clinicopathological and molecular characterisation of Crohn's disease-associated small bowel adenocarcinomas. *J Crohns Colitis* 2020 ; 14 : 287-94. (単施設ケースコントロール)
12. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H et al. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Intern Med* 2017 ; 56 : 2245-52. (単施設ケースコントロール)

CQ 1 : 吻合部狭窄 (anastomotic lesion) と非吻合部狭窄 (de novo lesion) に対する効果・安全性は同等か？

Recommendation : 両者に対する EBD の効果・安全性はほぼ同等であり、いずれにも行うことを推奨する。

修正 Delphi 法による評価 : 中央値 9 , 最低値 8 , 最高値 9
推奨の強さ : 2 , エビデンスレベル : C

解説 :

吻合部狭窄 (anastomotic lesion) と非吻合部狭窄 (de novo lesion) は発生機序が異なるため、EBD の効果も異なる可能性がある。しかし、現時点でクローン病の吻合部狭窄と非吻合部狭窄に対する EBD の効果の比較を主評価項目とした臨床研究はない。

2010 年までは、拡張部位別の EBD の治療効果、および臨床経過を検討した文献は少なかった。EBD の対象となった吻合部狭窄は小腸・大腸吻合が圧倒的に多く、小腸・小腸吻合部に EBD を施行した症例数は少ない。一方、非吻合部狭窄に関しては、本邦からデータが報告されているのに対し¹⁾、欧米では非吻合部狭窄に対する EBD の効果を多数例で検討した研究は少ない^{2), 3)}。

2010 年以降は狭窄部の性状からみた EBD の短

期および長期効果に関する報告が散見される。しかし、欧米を中心とした報告では小腸-大腸吻合部狭窄を対象とした研究が多いのが現状である。これらの研究では、吻合部狭窄と非吻合部狭窄に対する EBD の効果に明らかな違いはないことが示されている^{4)~6)}。

一方、日本を中心にバルーン内視鏡を用いた小腸疾患の診断・治療が拡がり、クローン病における小腸・大腸以外の吻合部狭窄や非吻合部狭窄を対象とした EBD の短期および長期効果が報告されるようになった^{7), 8)}。Hirai らは小腸狭窄に対して EBD を施行したクローン病 95 例を対象とした多施設前向き研究において、吻合部狭窄と非吻合部狭窄の間で EBD の短期効果に差はなかったことを報告している⁹⁾。EBD の安全性に関しては、

吻合部狭窄と非吻合部狭窄で相違がないとする報告が多い^{8,9)}, Foster らは端々吻合よりも側々吻合ないし側端吻合で EBD の合併症率が高かったことを示しており, 吻合術式は考慮すべき要因と考えられる¹⁰⁾.

文 献

1. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 84-93. (単施設後ろ向きコホート).
2. Mueller T, Rieder B, Bechtner G et al. The response of Crohn's strictures to endoscopic balloon dilation. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 634-9. (単施設後ろ向きコホート).
3. Thienpont C, D'Hoore A, Vermeire S et al. Long-term outcome of endoscopic dilatation in patients with Crohn's disease is not affected by disease activity or medical therapy. *Gut* 2010; 59: 320-4. (単施設後ろ向きコホート).
4. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 1137-48. (メタ解析).
5. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W et al. Outcomes of endoscopic therapy for luminal strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018; 24: 1575-81. (単施設後ろ向きコホート).
6. Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e16864. Publication Date: 30 August 2019; doi:10.1097/MD.0000000000016864. (単施設後ろ向きコホート).
7. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22: 380-6. (単施設後ろ向きコホート).
8. 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. *Dig Endosc* 2014; 26: 545-51. (単施設後ろ向きコホート).
9. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease: A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018; 12: 394-401. (多施設前向きコホート).
10. Foster EN, Quiros JA, Prindiville TP. Long-term follow-up of the endoscopic treatment of strictures in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 880-5. (単施設後ろ向きコホート).

CQ2: 連続で拡張する狭窄の数に制限はあるか?

Recommendation: 手技的に可能であれば, 狭窄の個数による制限なく, 拡張することを推奨する.

修正 Delphi 法による評価: 中央値 9, 最低値 7, 最高値 9
推奨の強さ: 2, エビデンスレベル: C

解説:

クローン病小腸狭窄に対する EBD の成否は, 狭窄個数以外にも, 存在部位, 狭窄部を含めたクローン病活動性病変の有無, 狭窄の長さや形状, 瘻孔の有無, 腹腔内癒着などの要因に左右される.

初回 EBD を施行したクローン病小腸狭窄 85 例による本邦の検討では, 平均狭窄個数は 2.4 個であり, EBD 後の手術を要する因子として単発例と多発例の間に有意差はなかったとされている [hazard ratio (HR) = 0.70, 95% CI: 0.28~1.75, P=0.45]¹⁾. またクローン病小腸狭窄に対する EBD を前向きに検討した本邦の多施設共同コホート研究では, 95 例中, 単発が 48.4%, 多発が 51.6% であり (4 個以上狭窄が存在した例も 16.8%

含まれていた), それらの EBD 後の短期的狭窄症状改善に関しては, 単発例と多発例で有意差を認めなかった (P=0.97) と述べられている²⁾. EBD 後の長期予後については, 小腸狭窄を伴うクローン病 65 例での検討がなされており, 単発例と多発例で EBD 成功率に有意差はなく (P=0.75), EBD 後に EBD による再拡張を要する頻度についても単発例と多発例で有意差がなかった (P=1.0) と報告されている³⁾.

こうしたことから最近報告された国内 32 施設 305 例の狭窄症状を有する小腸狭窄を伴うクローン病に関する多施設研究でも, EBD 施行可能例と非施行例で狭窄個数に有意差はなく (P=0.127),

手術に関して狭窄個数は関連がなく (HR=1.079, 95 % CI : 0.885~1.315, P=0.446), 初回 EBD 後の手術に関しても狭窄個数は関連がなかった (HR=0.548, 95 % CI : 0.207~1.429, P=0.217) とされ⁴⁾。さらに小腸狭窄に関する EBD13 研究をまとめたシステマティックレビューにおいても, 各研究の EBD 施行に関する適格基準や除外基準に狭窄個数は含まれていなかったと述べられている⁵⁾。

一方, 単発狭窄 81 例と多発狭窄 36 例を比較した米国の研究では, 多発狭窄患者は, 単発狭窄患者に比べて複数回の EBD を要し, その施行間隔も短期間であり, また EBD 後の嘔気や嘔吐も多かったとされたほか, EBD 後の手術率も多発例 (66.7%) が単発例 (35.8%) より有意に多かった (P<0.002) とされている⁶⁾。

この研究では, 多発狭窄は累積非手術に関連した因子ではなかった (HR=1.6, 95 % CI : 0.9~2.8) としつつも, 多発狭窄群の中では, 2~3 個の狭窄を有する例が EBD 後の手術に関して関連がなかった (HR=1.5, 95 % CI : 0.8~2.8) のに対し, 4 個以上の狭窄を有する例では有意に EBD 後の手術が高率だったことにも言及している (HR=14.1, 95 % CI : 1.6~120.3)。このためか, この研究を引用した最近の Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group からのガイドラインでは, EBD は 3 つ以下の狭窄が近接して存在している患者で, より安全で効果的であると述べるに留めている⁷⁾。しかし, 引用された文献の中には抄録レベルのものもあり, また大腸狭窄症例も含まれているなど課題が残る。

近年, CO₂ 送気以外にも, 内視鏡の先端アタッチメントや細径内視鏡の開発なども進んでいる。また, 多発小腸狭窄が広範囲に及ぶ場合, EBD で手術が回避可能だった際の恩恵は大きい。これま

での報告では EBD を施行する狭窄数が増えても偶発症が増加するという報告は乏しく, 適格基準や除外基準を遵守して行う EBD においては, 手技的に可能であれば, 1 回のセッションで拡張する狭窄性病変の個数に制限を設ける根拠は乏しいと思われる。

文 献

1. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後ろ向きコホート)
2. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease : A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (単施設前向きコホート)
3. 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. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 545-51. (単施設後ろ向きコホート)
4. Bamba S, Sakemi R, Fujii T et al. A nationwide, multi-center, retrospective study of symptomatic small bowel stricture in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 615-26. (検索期間外文献) (多施設後ろ向きコホート)
5. Baars JE, Theyventhiran R, Aepli P et al. Double-balloon enteroscopy-assisted dilatation avoids surgery for small bowel strictures : A systematic review. *World J Gastroenterol* 2017 ; 23 : 8073-81. (メタ解析)
6. Lan N, Shen B. Multiple primary Crohn's disease-associated strictures had poor response to endoscopic balloon dilation. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : S421-2. (会議録)
7. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures : a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 393-405. (検索期間外文献) (ガイドライン)

CQ 3 : 適切な拡張径は何 mm か ?

Recommendation : 拡張径は安全性の観点から狭窄径に応じて調整する. 有効性の観点から最終目標は一般に 12~15 mm とすることを推奨する.

修正 Delphi 法による評価 : 中央値 9, 最低値 7, 最高値 9
推奨の強さ : 2, エビデンスレベル : C

解説 :

過去の報告における小腸用拡張バルーンの最大径として 12~15 mm が用いられ¹⁾, 最大拡張径については小腸病変に対しては 15~20 mm であること²⁾が報告されている.

至適拡張径については, Hirai らの前向き研究において 8~10 mm のバルーンカテーテルを使用した場合症状の改善がみられない可能性が高くなることが報告されており³⁾, 症状の改善を得るためには少なくとも 12 mm 以上の拡張が望ましいと考えられる. 小腸病変に限定した後ろ向き研究では, 15 mm 以上の拡張で腸管切除回避率が上昇することが単変量解析にて示されている⁴⁾. また, 小腸病変だけでなく大腸病変を含めた後ろ向き研究では 12~15 mm 以上の拡張でアウトカムが改善することが報告されている^{5)~8)}. 大腸内視鏡を用いた小腸と大腸病変を含む後ろ向き研究で EBD の拡張径が比較されており, 14~15 mm と 16~18 mm では手術リスクに差を認めなかったが, 16~18 mm の拡張径を選択した群では 4 回目以降の拡張間隔が長くなったことが報告されている (平均 240 ± 136.7 日 vs. 456 ± 357.3 日, $P = 0.023$)⁷⁾.

拡張径が大きくなると有効性が高くなると考えられるが, 穿孔などの偶発症の増加が懸念される. Gustavsson らは, 回腸大腸吻合部狭窄が 77% を占めるコホートにおいて拡張径 25 mm のバルーンを用いた症例で偶発症率が有意に高かったと報告している⁹⁾. また, システマティックレビューにおいて 15 mm 以上の拡張は穿孔のリスク因子であることが示されている¹⁰⁾. しかしながら, 15 mm 未満でも穿孔を来したとする報告も散見される^{5), 8), 11), 12)}. 安全性の観点から小拡張径から開始し徐々に拡張径を増加させる手法も報告されており^{8), 12)~16)}, 狭窄が高度である場合は 12 mm 以下の拡張径から開始し徐々に拡張径を増大させ

ることも選択肢の 1 つであろう. 拡張径の選択は患者背景, 狭窄の状態などからリスク・ベネフィットを考慮して決定されるべきである.

解析結果の解釈において, 以下の点に留意する必要がある. クロウン病の EBD の報告は単施設研究がほとんどであり, 症例数が限られることから多くの報告は小腸病変と大腸病変を同時に解析していることが多い. また, 後ろ向き研究が多く様々なバイアスを含んでいる. 例えば, 拡張径の選択は術者がその場で判断をしているため, 拡張前の狭窄径とバルーンカテーテルの拡張径が関連している可能性がある. また, アウトカムが手術である場合, 症状の改善を認めていないにも関わらず, 患者希望により手術が選択されていない可能性がある.

文 献

1. Klag T, Wehkamp J, Goetz M. Endoscopic balloon dilation for Crohn's disease-associated strictures. *Clin Endosc* 2017 ; 50 : 429-36. (レビュー)
2. Hirai F. Current status of endoscopic balloon dilation for Crohn's disease. *Intest Res* 2017 ; 15 : 166-73. (レビュー)
3. Hirai F, Andoh A, Ueno F et al. Efficacy of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease : A nationwide, multi-centre, open-label, prospective cohort study. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12 : 394-401. (多施設前向きコホート)
4. Bamba S, Sakemi R, Fujii T et al. A nationwide, multi-center, retrospective study of symptomatic small bowel stricture in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2020 ; 55 : 615-26. (多施設後ろ向きコホート)
5. Andújar X, Loras C, González B et al. Efficacy and safety of endoscopic balloon dilation in inflammatory bowel disease : results of the large multicenter study of the ENEIDA registry. *Surg Endosc* 2020 ; 34 : 1112-22. (多施設後ろ向きコホート)
6. Winder O, Fliss-Isakov N, Winder G et al. Clinical

- outcomes of endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in patients with Crohn's disease. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e16864. Publication Date : 30 August 2019 ; doi : 10.1097/MD.00000000000016864. (単施設後ろ向きコホート)
7. Reutemann BA, Turkeltaub JA, Al-Hawary M et al. Endoscopic balloon dilation size and avoidance of surgery in stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 1803-9. (単施設後ろ向きコホート)
 8. Asairinachan A, An V, Daniel ES et al. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's strictures : a safe method to defer surgery in selective cases. *ANZ J Surg* 2017 ; 87 : E240-4. (単施設後ろ向きコホート)
 9. 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* 2012 ; 36 : 151-8. (単施設後ろ向きコホート)
 10. Baars JE, Theyventhiran R, Aepli P et al. Double-balloon enteroscopy-assisted dilatation avoids surgery for small bowel strictures : A systematic review. *World J Gastroenterol* 2017 ; 23 : 8073-81. (メタ解析)
 11. Nishida Y, Hosomi S, Yamagami H et al. Analysis of the risk factors of surgery after endoscopic balloon dilation for small intestinal strictures in Crohn's disease using double-balloon endoscopy. *Intern Med* 2017 ; 56 : 2245-52. (単施設ケースコントロール)
 12. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後ろ向きコホート)
 13. Shivashankar R, Edakkanambeth Varayil J, Scott Harmsen W et al. Outcomes of endoscopic therapy for luminal strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 1575-81. (単施設後ろ向きコホート)
 14. Kanamori A, Sugaya T, Tominaga K et al. Endoscopic balloon dilation for stenotic lesions in Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2017 ; 28 : 117-24. (単施設後ろ向きコホート)
 15. Kroner PT, Brahmbhatt BS, Bartel MJ et al. Yield of double-balloon enteroscopy in the diagnosis and treatment of small bowel strictures. *Dig Liver Dis* 2016 ; 48 : 446-8. (単施設後ろ向きコホート)
 16. Ding NS, Yip WM, Choi CH et al. Endoscopic dilatation of Crohn's anastomotic strictures is effective in the long term, and escalation of medical therapy improves outcomes in the biologic era. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10 : 1172-8. (単施設後ろ向きコホート)

FRQ 3 : EBD 後の再狭窄の予防として、ステロイドや抗 TNF α 抗体製剤の局所投与は有効か？

Statement : 再狭窄の予防策としてのステロイドまたは抗 TNF α 抗体製剤の局所投与の有効性は明らかでない。

解説 :

ステロイドの局所注射は、食道癌に対する内視鏡切除後狭窄の予防やケロイド治療などに広く行われている。クローン病の狭窄に対する EBD 後の狭窄拡張部へのステロイド投与は 1995 年の Ramboer らの報告が最初である。彼らは 13 例のクローン病の狭窄に対し 1 ~ 2 回の EBD 後にベタメサゾン局所投与を行い、全例狭窄症状が消失したと報告した¹⁾。その後は別のステロイド剤であるトリウムシノロンの作用が 3 ~ 4 週間続くことから、持続的効果を期待し狭窄拡張部位への投与に使用されてきた²⁾。方法としては、トリウムシノロン 40 mg を生理食塩水 2 ~ 5 mL に溶解し、内視鏡下で狭窄の遠位端、または炎症の最も高度な部位に 1 / 4 周毎に 0.5 ~ 1.0 mL ずつ投与し、狭窄が長い場合は 2 cm 間隔で投与する³⁾。本 FRQ に関する研究の大部分が後ろ向き観察研究であり、前向きランダム化試験は以下の 2 つの報

告しかない。1 つは小児クローン病患者 29 人を対象とした単施設の前向きランダム化試験で、EBD 後のトリウムシノロン 40 mg / 5 mL の局所投与群の患者ではプラセボ群と比較して再拡張と手術までの期間延長効果が確認された⁴⁾。もう一報は 13 例の成人クローン病患者の回盲部切除後吻合部狭窄を対象とした前向きランダム化比較試験で、プラセボ群と比較してトリウムシノロン 40 mg / 5 mL 注射群でむしろ再拡張術の頻度が多くなったことが示され⁵⁾、相反する結果となった。2007 年、2017 年のシステマティックレビューでも、ステロイドの局所投与は臨床経過に影響を及ぼさないとする報告が相次いでなされている^{6), 7)}。したがって、再狭窄予防目的の EBD 後のステロイド局所投与の有効性については一定の見解が得られていない。Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group からのガイドラインで

も、エビデンスレベルは低いが「実施しない」ことを推奨している⁸⁾。

狭窄部への抗 TNF α 抗体製剤局所投与の有効性の報告は存在するが、症例報告やケースシリーズのみに留まる^{9)~11)}。

文 献

1. Ramboer C, Verhamme M, Dhondt E et al. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointest Endosc* 1995 ; 42 : 252-5. (単施設ケースシリーズ)
2. Roques C, Téot L. The use of corticosteroids to treat keloids : a review. *Int J Low Extrem Wounds* 2008 ; 7 : 137-45. (レビュー)
3. Bevan R, Rees CJ, Rutter MD et al. Review of the use of intralesional steroid injections in the management of ileocolonic Crohn's strictures. *Frontline Gastroenterol* 2013 ; 4 : 238-43. (レビュー)
4. Di Nardo G, Oliva S, Passariello M et al. Intralesional steroid injection after endoscopic balloon dilation in pediatric Crohn's disease with stricture : a prospective, randomized, double-blind, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 72 : 1201-8. (単施設二重盲検前向きコホート)
5. 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* 2007 ; 5 : 1065-9. (単施設単盲検前向きコホート)
6. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review : endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 26 : 1457-64. (メタ解析)
7. Bettenworth D, Gustavsson A, Atreja A et al. A pooled analysis of efficacy, safety, and long-term outcome of endoscopic balloon dilation therapy for patients with stricturing Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 : 133-42. (メタ解析)
8. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures : a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 393-405. (ガイドライン)
9. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008 ; 14 : 213-6. (単施設ケースシリーズ)
10. Sorrentino D, Avellini C, Beltrami CA et al. Selective effect of infliximab on the inflammatory component of a colonic stricture in Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2006 ; 21 : 276-81. (単施設ケースシリーズ)
11. Hendel J, Karstensen JG, Vilmann P. Serial intralesional injections of infliximab in small bowel Crohn's strictures are feasible and might lower inflammation. *United European Gastroenterol J* 2014 ; 2 : 406-12. (単施設ケースシリーズ)

FRQ 4 : 何分間バルーンを拡張状態に保つか？

Statement : 一般的には、拡張時間は 30 秒から 2 分で実施されている。

解説 :

クローン病の狭窄病変に対する EBD において、拡張時間を比較した文献は存在しない。よって、クローン病狭窄病変の EBD の拡張時間を規定する根拠はない。大腸も含めたクローン病狭窄病変の EBD の拡張時間は 1 ~ 3 分とする報告が多い^{1), 2)}。大腸内視鏡を用いたクローン病狭窄病変における Bettenworth らの多施設のアンケート調査の結果では、欧州では 2 分 (±1.3 分)、北米では 1.4 分 (±0.95 分) と欧州で拡張時間がやや長めであることが報告されている¹⁾。以下に、小腸狭窄に限定した報告における拡張時間が記載されている主な文献の一覧を示す (Table 3)^{3)~8)}。小腸狭窄に対する EBD の拡張時間はすべて本邦からのものであり、30 秒から 2 分で実施されて

Table 3 内視鏡的バルーン拡張術における拡張時間一覧。

著者	年	国	対象部位	時間	文献
Tsuboi	2019	日本	SI	30 秒	3
Takenaka	2017	日本	SI	2 分	4
Sunada	2016	日本	SI	30~60 秒	5
Hirai	2014	日本	SI	30~120 秒	6
Hirai	2010	日本	SI	1 ~ 2 分	7
Ohmiya	2009	日本	SI	1 分	8

SI : small intestine

いる。いずれの報告も、術者の臨床的経験に基づいて行われているのが現状であると考えられ、今後は、拡張時間を比較した前向き試験が必要であろう。

文 献

1. Bettenworth D, Lopez R, Hindryckx P et al. Heterogeneity in endoscopic treatment of Crohn's disease-associated strictures: An international inflammatory bowel disease specialist survey. *J Gastroenterol* 2016 ; 51 : 939-48. (専門家の意見)
2. Navaneethan U, Lourdasamy V, Njei B et al. Endoscopic balloon dilation in the management of strictures in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of non-randomized trials. *Surg Endosc* 2016 ; 30 : 5434-43. (メタ解析)
3. Tsuboi A, Oka S, Tanaka S et al. Experience with balloon dilatation in Crohn's and non-Crohn's benign small-bowel strictures: Is there a difference? *Gastroenterol Res Pract* 2019 ; 2019 : 1262595. Publication Date: 6 May 2019; doi: 10.1155/2019/1262595. (単施設後向きコホート)
4. Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y et al. Magnetic resonance evaluation for small bowel strictures in Crohn's disease: comparison with balloon enteroscopy. *J Gastroenterol* 2017 ; 52 : 879-88. (単施設前向きコホート)

きコホート)

5. Sunada K, Shinozaki S, Nagayama M et al. Long-term outcomes in patients with small intestinal strictures secondary to Crohn's disease after double-balloon endoscopy-assisted balloon dilation. *Inflamm Bowel Dis* 2016 ; 22 : 380-6. (単施設後向きコホート)
6. 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. *Dig Endosc* 2014 ; 26 : 545-51. (単施設後向きコホート)
7. Hirai F, Beppu T, Sou S et al. Endoscopic balloon dilatation using double-balloon endoscopy is a useful and safe treatment for small intestinal strictures in Crohn's disease. *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 200-4. (単施設後向きコホート)
8. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M et al. Small-bowel obstruction: diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 69 : 84-93. (単施設後向きコホート)

FRQ 5 : 偶発症への対策として予防的抗菌薬の投与は有効か？

Statement : 偶発症への対策として、予防的に抗菌薬を投与する有効性は明らかではない。

解説 :

小腸狭窄に対する EBD の偶発症対策として、予防的抗菌薬投与の有効性を検討した報告はない。抗菌薬投与は広く行われている状況ではなく¹⁾、文献的には高度の全身合併症、免疫能低下、栄養不良などを認める症例で感染が憂慮される場合など限定的な使用に留まっている²⁾。EBD の偶発症を防ぐために最も重要なことは、各種の画像検査を検討し、適応外症例を適切に判断することである。抗菌薬投与を要する有害事象は事前に予測できないため、事前に投与する根拠は乏しい。しかしながら、実臨床では bacterial translocation の存在などを考慮して EBD 施行前に抗菌薬の事前投与を行っている施設や、偶発症発生時の感染

リスク軽減のため EBD 後に抗菌薬を投与している施設がある。本邦のエキスパート間でも意見が分かれており、前向き研究が必要である。

文 献

1. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 ; 5 : 393-405. (検索期間外文献)(ガイドライン)
2. Chen M, Shen B. Endoscopic therapy in Crohn's disease: principle, preparation, and technique. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 : 2222-40. (レビュー)

FRQ 6 : 他の手段 (内視鏡的狭窄切開術, スtent留置術) の適応は ?

Statement : 内視鏡的バルーン拡張術以外の内視鏡治療 (内視鏡的狭窄切開術, スtent留置術) の有効性・安全性は確立されていない。

解説 :

クローン病小腸狭窄に対して行う EBD 以外の方法として, 内視鏡的狭窄切開術 (endoscopic stricturotomy) と, スtent留置術が挙げられる。内視鏡的狭窄切開術については, 症例報告, 少数例のパイロット研究¹⁾, あるいは単施設からのヒストリカルコホートをを用いた症例対象研究^{2)~4)}などでその有効性が報告されている。しかしながら, 遠位回腸や回盲部切除後の吻合部の狭窄や, 狭窄長が比較的短い (1~2 cm 程度) 狭窄に限定されていること, いまだ報告数・報告施設が限られていることなどから, その有効性についてはさらなる検討が必要である。

Stent留置術については, 自己拡張型金属 Stent (self-expandable metallic stent : SEMS) を用いた報告^{5)~7)}, 瘻孔形成を目的とし full-covered type の大口径金属 Stent (lumen apposing metal stent : LAMS) を用いた報告⁸⁾, 自己崩壊型 Stent (biodegradable stent) の報告^{9), 10)}がある。LAMS, 自己崩壊型 Stent に関しては, 症例報告, あるいは少数例のパイロット研究のみであり, その有効性, 安全性は, 現時点では不明である。SEMS に関しては, 大腸狭窄, 回盲部切除後吻合部狭窄の両者を合わせて検討した報告^{6), 7), 11)}と, 大腸小腸吻合部狭窄¹²⁾に対する報告がある。システマティックレビュー⁷⁾ (総症例 65 例) と前向きパイロット研究¹¹⁾ (組入れ 11 例) 各一報, および 2 つの後ろ向き研究^{6), 12)} (組入れ 17 例, 21 例) では, Stent の留置期間 (1~4 週) は様々であり, 有効性・安全性が高いとする報告^{6), 7), 12)}と, Stent 逸脱が高率である¹¹⁾とする報告があり, 現状では治療効果と安全性は不明といわざるを得ない。

以上から, 現時点においてクローン病小腸狭窄に対する EBD 以外の推奨しうる内視鏡治療法はないと考えられる。

(注 : 本邦における大腸用 Stent, 十二指腸用 Stent は悪性腫瘍狭窄に対して使用することと

なっており, 良性狭窄は適用疾患とならない)

文 献

1. Moroi R, Shiga H, Kuroha M et al. Endoscopic radial incision and cutting for Crohn's Disease-associated intestinal stricture : a pilot study. *Endosc Int Open* 2020 ; 8 : E81-6. Publication Date : 8 January 2020 ; doi : 10.1055/a-1027-6921. (単施設ケースシリーズ)
2. Lan N, Shen B. Endoscopic stricturotomy versus balloon dilation in the treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2018 ; 24 : 897-907. (単施設後ろ向きコホート)
3. Lan N, Stocchi L, Delaney CP et al. Endoscopic stricturotomy versus ileocolonic resection in the treatment of ileocolonic anastomotic strictures in Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2019 ; 90 : 259-68. (単施設後ろ向きコホート)
4. Lan N, Hull TL, Shen B. Endoscopic stricturotomy and ileo-colonic resection in patients with primary Crohn's disease-related distal ileum strictures. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020 ; 8 : 312-8. (単施設後ろ向きコホート)
5. Small AJ, Young-Fadok TM, Baron TH. Expandable metal stent placement for benign colorectal obstruction : outcomes for 23 cases. *Surg Endosc* 2008 ; 22 : 454-62. (単施設ケースシリーズ)
6. Loras C, Pérez-Roldan F, Gornals JB et al. Endoscopic treatment with self-expanding metal stents for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2012 ; 36 : 833-9. (レビュー)
7. Loras Alastruey C, Andújar Murcia X, Esteve Comas M. The role of stents in the treatment of Crohn's disease strictures. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E301-8. Publication Date : 18 March 2016 ; doi : 10.1055/s-0042-101786. (レビュー)
8. Axelrad JE, Lichtiger S, Sethi A. Treatment of Crohn's disease anastomotic stricture with a lumen-apposing metal stent. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : A25-6. (症例報告)
9. Rejchrt S, Kopacova M, Brozik J et al. Biodegradable stents for the treatment of benign stenoses of the small and large intestines. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 911-7. (単施設前向きケースシリーズ)
10. Karstensen JG, Christensen KR, Brynskov J et al. Biodegradable stents for the treatment of bowel strictures in Crohn's disease : technical results and challenges. *Endosc Int Open* 2016 ; 4 : E296-300. Publication Date : 18 March 2016 ; doi : 10.1055/s-0042-101940. (単施設ケースシリーズ)

11. Attar A, Maunoury V, Vahedi K et al. Safety and efficacy of extractible self-expandable metal stents in the treatment of Crohn's disease intestinal strictures: a prospective pilot study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 1849-54. (多施設ケースシリーズ)
12. Das R, Singh R, Din S et al. Therapeutic resolution of focal, predominantly anastomotic Crohn's disease strictures using removable stents: outcomes from a single-center case series in the United Kingdom. *Gastrointest Endosc* 2020; 92: 344-52. (単施設ケースシリーズ)

FRQ 7: 一度 EBD を行った狭窄に対して、無症状でも予防的 EBD を行うか?

Statement: 予防的 EBD を行うことの有効性についてのエビデンスは未集積であり、今後の検討課題である。

解説:

本 FRQ における予防的・計画的バルーン拡張術 (prophylactic scheduled EBD) とは、消化管狭窄症状のない患者に将来の消化管狭窄症状再発予防を目的とした定期的 EBD を行うことと定義する。

Matsui らは EBD 後も内視鏡的に狭窄悪化が予測される場合は、外来で予防的な EBD を 2~4 カ月毎に行うと報告している¹⁾。ただし、無症状であれば EBD を反復せずとも狭窄症状を呈さない可能性があること、EBD 自体が偶発症のリスクを伴うことから、患者に対し十分なインフォームド・コンセントが必要である。EBD による偶発症で炎症が悪化し、入院が必要になる、あるいは入院期間が延長される可能性、また穿孔を合併して外科手術になる可能性があるからである。

ただし、残存小腸が短く短腸症候群に進展するリスクが高い場合や、炎症・潰瘍を伴わない線維性狭窄で消化管狭窄症状を繰り返してきた患者では予防的・計画的 EBD を推奨する。治療間隔の目安は 6 カ月~1 年であるが、患者の症状や病態に応じて検討されるべきである²⁾。Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group からのガイドラインでは、症状と狭窄所見は必ずし

も相関しないこと、予防的 EBD は狭窄症状の発生を予防する可能性があること、EBD 後に深部腸管を評価することで再燃や腫瘍のサーベイランスも可能であることが述べられている³⁾。また、症状出現後や狭窄前拡張を伴う狭窄では無症状の狭窄より EBD の効果が低いとされている³⁾。

文 献

1. Matsui T, Hatakeyama S, Ikeda K et al. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation in obstructive gastroduodenal Crohn's disease. *Endoscopy* 1997; 29: 640-5. (単施設ケースシリーズ)
2. 渡辺憲治, 河合幹夫, 上小鶴孝二ほか. クローン病小腸狭窄病変に対するバルーン拡張術 定期的拡張術か、エピソード的な拡張か? *Intestine* 2020; 24: 190-6. (単施設ケースシリーズ)
3. Shen B, Kochhar G, Navaneethan U et al. Practical guidelines on endoscopic treatment for Crohn's disease strictures: a consensus statement from the Global Interventional Inflammatory Bowel Disease Group. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5: 393-405. (ガイドライン)

別刷請求先: 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台3丁目2番1号
新御茶ノ水アーバントリニティビル4階
一般社団法人日本消化器内視鏡学会

論文受理 2021年7月5日