

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	病態制御科学領域 消化器内科学研究分野 明本 由衣
<p>(論文題目)</p> <p>Gastric Focal Neutrophil Infiltration and Wide Duodenal Gastric Foveolar Metaplasia Are Histologic Discriminative Markers for Crohn's Disease and Behçet's Disease</p> <p>(胃の限局性好中球浸潤と十二指腸における広域な胃上皮化生はクローン病とベーチェット病の組織学的鑑別マーカーとなる)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>クローン病(Crohn's disease; CD)は全消化管にびらんや潰瘍などの炎症を起こし得る疾患であり、その結果狭窄や消化管穿孔、瘻孔形成が生じる。CD患者の64-90%は、上部消化管に何らかの組織学的所見を有しているが、CDに特徴的な所見である類上皮肉芽腫の検出率は約10%と低い。一方、繰り返す口内炎や陰部潰瘍、眼病変(ブドウ膜炎)などで特徴づけられるベーチェット病(Behçet's disease ; BD)の中で、消化管病変を有するものは、しばしばCDとの鑑別が必要となる。CDとBDの下部消化管病変の病理組織像について比較した検討はあるが、上部消化管病変の組織像を比較した研究はこれまで報告がなく、本研究はCDとBDの上部消化管病変の組織像を比較し両者の鑑別に寄与する所見を検索することを目的とした。</p> <p>【方法】</p> <p>当院と関連6施設において、2018年9月から2016年3月までに上部消化管内視鏡検査を施行されたCD患者50名、BD34名を対象とした。既存報告から、H.pylori陽性患者は胃炎・十二指腸炎を起こし、原疾患による炎症と区別が出来ないためH.pylori陽性患者は対象から除外した。診療記録から患者背景(年齢、性別、罹病期間、疾患活動性、CD患者の病変分布、BDの臨床分類)を調査した。内視鏡検査所見用紙、内視鏡画像を2名のIBD診療を専門とした内視鏡医が再検討し、内視鏡所見(発赤、アフタ、びらん、潰瘍、潰瘍癒痕、竹の節所見、ノッチ様陥凹)を評価した。生検組織は2名のIBD診療を専門とした病理医が再検討し病理所見(胃:潰瘍、びらん、腸上皮化生、浮腫、Focally enhanced gastritis; FEG、類上皮肉芽腫、好中球浸潤による腺管破壊、腺管膿瘍、粘膜固有層への限局性好中球浸潤、粘膜上皮への好中球浸潤、十二指腸:潰瘍、びらん、絨毛萎縮、胃腺窩上皮化生、肉芽腫、陰窩炎、陰窩膿瘍、粘膜固有層への好中球浸潤、粘膜上皮への好中球浸潤)を得た。また、十二指腸での胃腺窩上皮化生の同定のため、MUC5ACによる免疫染色を施行した。統計学的解析はIBM SPSS(ver19.0)を使用し、組織所見の比較にはFisherの正確確率検定を適用した。交絡因子による影響を避けるため、Mantel-Haenszel法を用いた。</p> <p>【結果】</p> <p>胃の内視鏡所見では竹の節所見(17/50 CD, 0/34 BD)とびらん(14/50 CD, 2/34 BD)が有意にCDで多く観察された。十二指腸の内視鏡所見ではびらん(14/50 CD, 1/34 BD)が有意にCDで多く観察された。</p> <p>生検組織は、胃ではCD48例から86検体が、BD34例から64検体が採取されていた。FEG(CD 9/86、BD 0/64)と粘膜固有層への好中球浸潤(CD 17/86、BD 1/64)がCDで有意に多く観察された(p = 0.010 and p < 0.001)。十二指腸ではCD49例から93検体が、</p>	

BD34 例から 71 検体が採取されていた。絨毛萎縮(CD 55/93、BD 27/71)、陰窩炎(CD 11/93、BD 1/71)胃腺窩上皮化生(CD 28/93、BD 8/71)と粘膜固有層への好中球浸潤(CD 29/93、BD 6/71)が有意に CD で多く観察された。胃腺窩上皮化生の最長径を計測し平均値を計算したところ、CD は $1139.5 \pm 250.7 \mu\text{m}$ 、BD は $368.7 \pm 54.4 \mu\text{m}$ であった。ROC 曲線からカットオフ値を $550 \mu\text{m}$ に設定したところ、 $550 \mu\text{m}$ 以上の胃腺窩上皮化生を有し、かつ粘膜固有層への好中球浸潤がみられる症例が CD と診断できる感度は 57.1%で特異度は 87.5%であった。

交絡因子に関しては、すべての薬剤と疾患活動度(CDAI、BSAS)は病理所見と関連がなかった。

【考察】

今回の検討では、内視鏡所見は CD が胃で 50%、十二指腸で 37%、BD が胃で 20%、十二指腸で 10%の症例になんらかの所見がみられ、全体に CD の方が内視鏡所見を有する割合が高かった。CD で胃にみられた所見は、びらん、アフタ、竹の節所見が主であるが、CD に特徴的と考えられる竹の節所見は BD では観察されなかった。CD と BD の鑑別において、内視鏡所見では竹の節所見の有無が鑑別の一助となる可能性が示唆された。

組織所見においては、胃では BD 症例で所見が認められたのは 2%と少数であった。CD に特徴的な所見とされる FEG は BD では観察されなかった。CD86 検体中で FEG が認められたのは 9 検体であったが、そのうち 7 検体が内視鏡的には正常とされた部分からの生検検体であり、内視鏡的に正常であっても生検を行う意義があると考えられた。既存報告で CD に特徴的であるとされた粘膜固有層への限局性の好中球浸潤は、今回の検討でも CD で有意に多く観察され、FEG と併せて両者の鑑別に寄与すると考えられた。

十二指腸では、絨毛萎縮、陰窩炎、胃腺窩上皮化生、粘膜固有層への好中球浸潤が CD で有意に多く観察された。胃腺窩上皮化生に関しては、ROC 曲線から $550 \mu\text{m}$ をカットオフ値とすると、粘膜固有層への好中球浸潤と $550 \mu\text{m}$ 以上の胃腺窩上皮化生を有する症例を CD と診断できる感度は 57.1%で特異度は 87.5%であった。

以上から、粘膜固有層への好中球浸潤と十二指腸の胃腺窩上皮化生が CD と BD の鑑別における組織学的マーカーとなることが示唆された。