

司会（畠山） 先生，私からも一つ質問があります。私は消化器外科ですので，外科的な適応になるような患者さんがくるわけですが，例えば Crohn 病ですと縦走潰瘍を形成して繊維化を起こし，狭窄をきたしている症例があって，それが改善しなければ手術の適応になるわけなんです，このような既に繊維化を起こしているような状態でも，先生の治療では改善することが期待できますでしょうか。

安保 やっぱりね，すごく悪いと思います。機能的な

狭窄までいったら手術しなければ駄目だと思いますけど，ところがその前にこういう概念を取り入れないと，消炎鎮痛剤のこういう顆粒球を増やす働きを医学の世界に導入しないと見えてこない。だからその場その場の治療はいいんですけど，こういう概念自体を医学に導入しなければ駄目だ，そう思っています。

司会（本間） ありがとうございます。それでは続きまして「炎症性腸疾患の病理診断の進歩」第一病理の橋立先生お願いします。

2 炎症性腸疾患の病理診断の進歩

橋立 英樹・渡辺 英伸・味岡 洋一
西倉 健

新潟大学医学部病理学第一講座

The Progress in Pathological Diagnosis of IBD

Hideki HASHIDATE, Hidenobu WATANABE

Yoichi AJIOKA and Ken NISHIKURA

*The First Department of Pathology,
Niigata University School of Medicine*

Key words: IBD, Cap polyposis, Crohn's disease

はじめに

炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease; IBD) という言葉は 1930 年ころに，感染症・寄生虫など原因の明らかな腸疾患と，潰瘍性大腸炎や Crohn 病などの原因不明の腸疾患と区別する言葉として用いられたのが始まりとされる。現在この両者は全く異なる疾患として認識されているが，IBD として一括にして論じられることが多い。炎

症性腸疾患という言葉が定義上どこまでの炎症性疾患を包括するのかは議論の多いところである。いずれにせよ，炎症性腸疾患を診断する上で，様々な疾患が鑑別に挙げられる。

今回は炎症性腸疾患の病理診断の進歩として，炎症性腸疾患の鑑別として重要な疾患や，病理所見について，最近の知見をふまえ，さらに当教室で検討した結果を加えて述べてみたい。

Reprint requests to: Hideki HASHIDATE
Division of Pathology
Niigata City General Hospital
2-6-1 Shichikuyama,
Niigata 950-2022 Japan

別刷請求先：〒 950-2022 新潟市紫竹山 2-6-1
新潟市民病院病理科 橋立 英樹

表1 CPと隆起型MPSとの鑑別で重要と思われた組織学的事項

	症例数	病変数	平均最大 粘膜厚 (μ m)	下層陰窩分岐 (2個/1中視野以上) (%)	HID - AB sialo >> sulfo (%)	上層デスミン陽性細胞 (散在性以上) (%)	パネート 細胞化生 (%)
CP	12	22	1540 \pm 520	4 / 22 (18.2)	7 / 10 (70)	2 / 16 (12.5)	0 / 22 (0)
隆起型MPS	36	36	1530 \pm 770	31 / 36 (86.1)	0 / 33 (0)	33 / 33 (100)	8 / 36 (22.2)
				p < 0.001	p < 0.001	p < 0.001	p = 0.06

Cap polyposis

CPは1985年にWilliams¹⁾らが提唱した疾患概念で、主に直腸からS状結腸にかけてポリープが多発性にみられ、そのポリープには特徴的なcap様の付着物質があると記述されている。その後、Campbell²⁾らが1993年にCPの2例の報告をするまでCPの用語は用いられておらず、主として分類不能腸炎と報告されてきた経緯がある。最近になり、本邦においてもCPの症例報告が増え、次第にその疾患概念が知られるようになってきた。臨床的には粘血便、低蛋白血症を呈し、その治療にはメトロニダゾールが有効な症例が存在する。しかし、細菌学的検索でも明らかな病原起因体は証明されず、その原因は不明である。肉眼的には直腸からS状結腸にかけて、発赤した隆起が多発性にみられ、その一部にはcap様の白苔がみられる。組織学的には、陰窩の延長と拡張、表面には炎症性肉芽組織とフィブリン膿性の粘液性付着物を認める。

我々は、CPとそれとの異同が問題となる隆起型MPSとを用いて、両者の組織所見を比較検討した。対象はCP 12症例 22病変、隆起型 mucosal prolapse (MP) 36症例 36病変である。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色以外に、可能な限り各種特殊染色も行った。結果(表1)は、CPはMPSに比べて、①陰窩深部の分岐・融合が少ない(1中視野あたり2箇所以上の腺管分岐・融合を陽性とした場合)(CP:MP=18.2:85.7%, p<0.01)、②シアロムチンが圧倒的に優位(70:

0%, p<0.01)、③粘膜上層の粘膜固有層にデスミン陽性細胞の出現がないかごくわずか(デスミン陽性細胞十以上を陽性とした場合)(12.5%:100%, p<0.01)であった。その他、Ki-67陽性細胞からみた増殖細胞の分布パターンと、パネート化生の有無については一定の傾向がみられ、両者は組織学的に鑑別可能な疾患と考えられた。発現する粘液コア蛋白の種類や量、表層の肉芽組織や血管性変化、線維性滲出物の有無、炎症細胞の種類や分布には差がみられなかった。

Crohn病の上部消化管病変

Crohn病症例の上部消化管病変として、1996年にHanle³⁾らが、Focal lymphohistiocytic inflammation (FLHI)として報告した概念で、一見正常の胃・十二指腸粘膜からの生検において、以下のような特徴的な像がみられるとしている。すなわち、1またはせいぜい数腺管を中心にした、主にリンパ球とマクロファージの限局性浸潤がみられ、中心の腺管は萎縮または破壊し、時に好中球も出現する。Hanleら以降もこの後詳細に検討し、Crohn病に特異的な所見であると報告している。

我々は、FLHIにつき、Crohn病22例、潰瘍性大腸炎8例、非担癌正常コントロール176例を用いて検討した。その結果、Crohn病において、FLHIは30.8%に認められ、潰瘍性大腸炎(3.7%)、正常コントロール群(1.7%)に比べ有意に多かった。H. pyloriの有無を考慮した結果からも、有意にCrohn病に多くみられた。FLHIは、非上皮性

肉芽腫とともに、Crohn 病において特異度が高く、有用な所見であると考えられた。

Crohn 病の病理診断には類上皮肉芽腫の存在を確認することが最も重要である。しかし、典型的な Crohn 病においても肉芽腫の検出頻度は必ずしも高くない。また、小腸に病変が限局している小腸型クローンでは病変部位から生検ができない。また、大腸クローンにおいても一部に潰瘍性大腸炎やその他の炎症性疾患と鑑別が難しい症例も存在する。以上の点からも、FLHI の有無は Crohn 病診断において有用と考えられた。

感染性大腸炎

アメーバ赤痢や結核などの特異的な感染性腸炎を除く感染性大腸炎は、その生検診断上、潰瘍性大腸炎との鑑別が最も難しい疾患であると考えられる。特に、初期の潰瘍性大腸炎や、病変先進部からの生検材料では、炎症細胞がびまん性でなく、感染性腸炎との鑑別は非常に困難である。

我々は感染性大腸炎 77 例、潰瘍性大腸炎の初回生検材料 31 例を用いて、両者の組織学的な差異について検討した。その結果、感染性大腸炎にくらべて、潰瘍性大腸炎に有意に多い所見として、①粘膜深層の好中球浸潤（感染性腸炎：潰瘍性大腸炎＝29%：64%）、②びまん性リンパ球・形質細胞浸潤（29%：80%）、③びまん性好酸球浸潤（29%：80%）、④粘膜深層の好酸球浸潤（56%：84%）、⑤陰窩の蛇行（8%：96%）、⑥陰窩の拡張（32%：92%）、⑦陰窩の破壊（32%：68%）であった⁴⁾。しかし、これらの差は程度の差に過ぎず、決定的ではない。特に、感染性腸炎の治癒期と潰瘍性大腸炎の初期との鑑別はこれだけでは不十分である。そこで、感染性腸炎を発症からの日数によって分類し、その炎症細胞浸潤の経時的な変化を検討した。その結果、感染性大腸炎では発症からの日数によって粘膜に浸潤する炎症細胞の程度や頻度、分布に一定の傾向がみられた。この結果から、感染性腸炎の治癒期と潰瘍性大腸炎の初期の生検診断においては、症状が出現してからの日数が鑑別に有用であることが示唆された。

以上、炎症性腸疾患の鑑別として最近疾患概念として重要になりつつある疾患や、病理所見について、検討した結果を述べた。このような知見を用いることで、炎症性腸疾患およびその鑑別として重要な疾患の病理診断の精度が少しでも上がることが期待される。

参考文献

- 1) Williams GT, Bussey HJR and Morson BC: Inflammatory 'cap' polyps of the large intestine. Br J Surg 72: 133 1885.
- 2) Campbell AP, Cobb CA, Chapman RWG, Kettlewell M, Hoang P, Hoat BJ and Jewell DP: Cap polyposis-An unusual cause of diarrhea. Gut 34: 562-564 1993.
- 3) Halme L, Karkkainen P, Rautelin H, Kosunen TU and Sipponen P: High frequency of helicobacter negative gastritis in patients with Crohn's disease. Gut 38: 379-383 1996.
- 4) 橋立英樹, 渡辺英伸, 味岡洋一, 桑原明史, 西倉健, 丸田和夫, 本間 照, 片山麻子, 宮岡正明, 斉藤利彦, 芹沢博美: 感染性腸炎の病理. 胃と腸 32: 949-961 1996.

司会（本間） ありがとうございます。それではこのご演題につきましてご討議お願いいたします。

それでは私の方から一つ、Crohn 病の診断がなかなかつかなくて困っている症例がどうしてもやっぱりあると思うんですけど、先生今お示しになられたように上部消化管からの生検材料でかなり granuloma よりもセンチビィティが高いということで focal inflammation というのをご紹介いただいたわけですが、内視鏡をやるものとしてはどこからつまんできたら、よりたくさんそういう所見が得られるのかというのが気になるところなんですけど、その辺にはいかがでしょうか。

橋立 まずほとんどの Biopsy は肉眼的に正常な部分からとられたものです。逆に例えば H. pylori がいて炎症細胞がたくさんあるような場合は、マスクされてしまうのか分からないのですが、全然出てこない。ノーマルな背景の中にぽつとある方がわかると思います。それで、逆に何もないところから生検されたほうがおそらく検出されやすいのではないかと考えます。それから生検

数はある程度たくさんとらないと出てこないと思います。肉眼的に正常なところから数箇所とってくると出てくることが多いです。

司会(本間) それは体部粘膜とか幽門腺領域とかってというのは……。

橋立 それは体部と幽門腺の間においても、有意差はありませんでした。

司会(本間) ありがとうございます。他にございませんでしょうか。

司会(畠山) 先生、最初にお示しになったキャップポリポーシスのことなんですが、臨床症状で低蛋白血症があったと思うのですが、あれはいわゆる血清の蛋白が漏出するため、すなわち protein losing gastroenteropathy という概念に属するために低蛋白血症をきたすのでしょうか。といいますのは例えば Cronkhite - Canada 症候群でも protein losing が起こって、その結果低蛋白血症が起ってくるのですが、あれと同じような病態と考

えてよろしいでしょうか。わたくしも今回初めてこのキャップポリポーシスというのを聞いたものですから、何か分かっていたら教えてください。

橋立 まだ分かってないことが多いんですけども、おそらくそうだと思います。非常に粘液を多く含んだ便が長期間続きますので、やっぱりプロテイン・ルーゼンゲだと思います。それに治療して下痢が止まりますと改善されるということですのでおそらくそうだと思います。ただ症例によっては、非常に限局した部位で起きて、高度の低蛋白血症まで生じます。病変の割には低蛋白血症が強いという印象はあります。

司会(畠山) どうもありがとうございます。

司会(本間) 他にございませんでしょうか。ありがとうございました。それでは引き続きまして「Crohn 病の治療と進歩 — 内科的立場から」市民病院の内科の月岡先生をお願いします。

3 Crohn 病の治療の進歩 — 内科的立場から —

月 岡 恵

新潟市民病院消化器科

Medical Treatment of Crohn's Disease

Satoshi TSUKIOKA

Division of Gastroenterology,

Niigata City General Hospital

Abstract

Medical treatment for Crohn's disease includes enteral nutrition (EN), various drugs, and diet. Especially in Japan, EN is recommended as primary therapy for Crohn's disease. But the long-term effect of EN has not been proven by controlled trial, because long-standing clinical trials are too difficult. Retrospective study in my institute revealed effectiveness of long-term home enteral

Reprint requests to: Satoshi TSUKIOKA
Division of Gastroenterology
Niigata City General Hospital
2-6-1 Shichikuyama,
Niigata 950-2022 Japan

別刷請求先: 〒950-2022 新潟市紫竹山2-6-1
新潟市民病院消化器科 月岡 恵