

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 渡邊 順
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 662 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 潰瘍性大腸炎に発生した平坦型 dysplasia の微細表面性状 (pit pattern) の検討

論文審査委員 主査 教授 味岡 洋一
副査 教授 寺井 崇二
副査 教授 佐藤 祐一

博士論文の要旨

【背景と目的】潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis : 以下 UC) の重篤な合併症として、大腸癌の発生がある。UC に発生する大腸癌は dysplasia と呼ばれる粘膜内腫瘍を前癌病変とすることから、その早期発見と治療のため、dysplasia の内視鏡的発見と生検による診断を目的としたサーベイランスが行われてきた。dysplasia の多くは平坦もしくは丈の低い隆起で周囲との境界が不明瞭であり、内視鏡的認識が困難なことから、サーベイランスでは多数個のランダム生検が推奨されてきた。しかし近年、色素拡大内視鏡観察が dysplasia の発見に有用であり、色素拡大内視鏡と狙撃生検を組み合わせたサーベイランスが推奨されつつある。しかし、これまで色素拡大内視鏡で発見された dysplasia の多くは隆起であり、平坦型 dysplasia の色素内視鏡拡大像については検討されていない。本研究では、色素実体顕微鏡下で観察される平坦型 dysplasia の微細粘膜模様 (pit pattern) について検討した。

【方法】外科切除 UC 大腸粘膜にみられた平坦型 dysplasia 5 例を対象とした。pit pattern は工藤らの分類に準じ、I 型、II 型、III 型、III_s 型、IV 型、V 型に分類した。平坦型 dysplasia のパラフィンブロックから 3 μ m 切片で HE 染色、Ki-67 免疫染色、p53 免疫染色を施行した。dysplasia の診断基準は厚労省特定疾患難治性腸管障害研究班 (武藤班) の病理組織分類を用い、UC-III (腫瘍性変化であるが、癌とは判定できない) を low-grade dysplasia (LGD)、UC-IV (癌) を high-grade dysplasia (HGD) とした。HE 染色標本とそれに対応する実体顕微鏡写真との一対一対応を行い、平坦型 dysplasia の pit pattern の分類を行った。Ki-67 免疫染色はモノクローナル抗体 MIB-1 (Immunotech, SA) を、p53 免疫染色にはモノクローナル抗体 PAb1801 (Oncogene Science, Inc. Manhasset, NY) を用い、MAX-PO (ニチレイバイオサイエンス社) 法にて染色を行った。Ki-67 免疫染色標本を用いて細胞増殖帯の分布を、p53 免疫染色標本を用いて p53 蛋白過剰発現の有無を検索した。

【結果】平坦型 dysplasia を認めた症例 5 例中 4 例は全大腸炎型で、1 例は左側大腸炎型であった。UC 病悩期間は 1 例を除き、9 年以上 (9~22 年) であった。主病変は全て S 状結腸もしくは直腸であった。平坦型 dysplasia は 5 例全例が LGD であり、4 例は I 型 pit を呈し、1 例は III_s 型と IV 型 pit とが混在していた。I 型 pit を呈する 4 例では、Ki-67 免疫染色で同定される増殖帯は腺管中層以深に存在し、p53 蛋白過剰発現も腺管中層以深に認められた。これらの病変では腺管の構造異常を呈さないものが多かった。III_s

型とIV型 pit が混在する 1 例では、増殖帯は腺管中層～全長に存在し、p53 蛋白過剰発現も腺管のほぼ全長にわたって認められた。これらの病変では腺管の構造異常がみられた。

【考察】UC の平坦型 dysplasia は規則正しい I 型円形 pit からなる微細表面性状を呈するものが多く、通常の大腸の腫瘍性病変の診断に有用な pit pattern 診断により診断することは困難と考えられた。しかし逆に、長期の慢性持続性炎症により荒廃した UC 大腸粘膜では非腫瘍性粘膜が不規則な pit pattern を示す可能性があることから、不規則な pit pattern 領域に認められる規則正しい円形 pit pattern が、平坦型 dysplasia を疑う所見として有用であることが示唆された。

審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎(UC)の重篤な合併症として、大腸癌の発生がある。UCに発生する大腸癌は dysplasia と呼ばれる粘膜内腫瘍を前癌病変とするが、平坦型 dysplasia の色素内視鏡拡大像については検討されていない。本研究では、平坦型 dysplasia の微細表面性状を明らかにすることを目的とした。外科切除 UC 大腸粘膜にみられた平坦型 dysplasia 5 例を対象とした。平坦型 dysplasia を認めた症例 5 例中 4 例は全大腸炎型で、1 例は左側大腸炎型であった。UC 病期期間は 1 例を除き、9 年以上 (9～22 年) であった。主病変は全て S 状結腸もしくは直腸であった。5 例全例が LGD であり、4 例は I 型 pit を呈し、1 例はⅢs 型と IV 型 pit とが混在していた。I 型 pit を呈する 4 例では、Ki-67 免疫染色で同定される増殖帯は腺管中層以深に存在し、p53 蛋白過剰発現も腺管中層以深に認められた。これらの病変では腺管の構造異常を呈さないものが多かった。Ⅲs 型と IV 型 pit が混在する 1 例では、増殖帯は腺管中層～全長に存在し、p53 蛋白過剰発現も腺管のほぼ全長にわたって認められた。これらの病変では腺管の構造異常がみられた。これらのことから、平坦型 dysplasia は規則正しい I 型円形 pit からなる微細表面性状を呈するものが多く、通常の大腸の腫瘍性病変の診断に有用な pit pattern 診断により診断することは困難と考えられた。しかし逆に、長期の炎症で荒廃した不規則な pit pattern 領域に認められる規則正しい円形 pit pattern が、平坦型 dysplasia を疑う所見として有用であることが示唆された。

以上のことから、本研究は、UC の平坦型 dysplasia には I 型円形 pit pattern が多いことを明らかにした点と、平坦型 dysplasia の色素拡大内視鏡観察による診断では、通常の大腸の pit pattern 診断学とは逆の発想が必要であることを示した点で、学位論文としての価値を認める。