

た、ポリープからのがん発生に関して、それ治療法の確立も必要とされる。現在、内科的法で多数のポリープを退縮させた上で、残存1 cm 以上のポリープを内視鏡的に切除する。するポリープに異型性がみられたら

total colectomy を行うという治療法を推奨する。告もみられるが (Sweetser S et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010) 我が国での対処法の結果を明らかとしたい。

本疾患の予後について、とくに長期予後と、長期における予後改善を目的としたフォローアップ計画について有効な方法を探りたい。本症候群は5年後の死亡率が55%とかなり予後は悪い成績報告されており、予後不良の疾患として知られている。しかしこれは Daniel ES et al Medicine 2010 の報告であり、実に30年以上前の報告に基づいた知見であることに注目しなければならない。この死因としては出血・低栄養・感染が多いとされているので、現在では改善されている可能性があると考えられる。是非、今回の調査に、現在の本症候群の長期予後について実態を確かとしたい。

本疾患の病因について、検討を開始したい。免疫の関与が提唱されており、抗核抗体陽性症例や IgG4 単核球のポリープ内への浸潤が報告されている。また、好酸球性胃腸炎の様相を呈する症例も報告されており、(Anderson RD et al. JAMA 2006; Bayl Univ Med Cent 2006)、食事アレルギーの関与も一部では考えられている。環境因子(stress) が発症の契機となったという報告や、細菌にて軽快した症例の報告があるが、HP 陽性症例は必ずしも高くない(Okamoto K et al. JAMA 2008)。

結論

このような検討を通じて、本研究で明らかにした点をまとめる。

アンケート調査により我が国での本疾患の頻

に非常に多い疾患なのかも明らかとできる。

2. 診断基準としてどのような項目を挙げれば最も有用かを明らかにする。それに基づき我が国での診断基準を提唱する。

3. 我が国での本疾患にともなう悪性腫瘍の発生率の実態を明らかにし、その予防のためにどのようなスクリーニングを行うか検討する。

4. 有効な治療法にはどのようなものがあるか。その効果の継続はどうか、外科療法の適応はどのような場合かなどについて検討する。

5. 本疾患の予後について、とくに長期予後と、長期におけるフォローアップ計画について有効な方法を探る。

6. 本成績をまとめることにより、広く国際的に情報を発信したい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 三浦総一郎：蛋白漏出性胃腸症、山口 徹、北原光夫、福井次編、2012 今日の治療指針、医学書院、2012. 01、東京、p438。

2. 三浦総一郎、岡田義清、上田俊秀、八月朔日秀明、穂苅量太：Microscopic colitis の病態の解明にむけて一疾患モデル確立の試み、渡辺 守編、大腸疾患 NOW2012、日本メディカルセンター、2012. 01、東京、p58-62。

3. 成松和幸、三浦総一郎：吸収不良症候群、丸山千寿子、中屋 豊編、ビジュアル栄養療法、南江堂、2012. 04、東京、p12-18。

4. 穂苅量太、三浦総一郎：蛋白漏出性胃腸症、吸収不良症候群、跡見 裕他編、消化器疾患診療のすべて、日本医師会雑誌 141 巻特別号、2012. 10、東京、p188-190

5. 三浦総一郎：慢性下痢、成人、馬場忠雄、山城雄一郎編、新臨牀栄養学第2版、2012. 10、東京、p520-528

2. 学会発表

Hokari Ryota, Miura Soichiro. Effect of dietary fat on intestinal disorders. In: Symposium: Nutritional Factors (Nutritional aspect) in GI disorders. JSDE-APAGE Joint Conference. The 3rd Asian-Pacific Topic Conference, Nutritional Related Disorders and Digestive System. Tokyo, 2012. 11. 2-3
三浦総一郎:教育講演:炎症性腸疾患の栄養指導、第16回日本病態栄養学会年次学術集会、

2013. 1. 12-13、京都 日本病態栄養学会誌 16 : suppl S-37, 2012. 11

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

特発性腸間膜静脈硬化症についての全国調査に向けた予備的検討

研究分担者 清水 誠治 大阪鉄道病院消化器内科 医務部長

特発性腸間膜静脈硬化症は、大腸壁内から腸間膜にかけての静脈に石灰化が生じ、静脈環流の障害により腸管の慢性虚血性変化をきたす原因不明の疾患である。本症は慢性経過を辿り病状の増悪をきたし虚血が高度になった症例では手術が行われている。本症の病因として漢方薬の長期服用の関与が示唆されている。自験例4例では全例で漢方薬（サンシシを含む）の長期服用がみられていた。2例は休薬後の経過観察で内視鏡所見，生検組織所見の改善が，また1例ではCTでの静脈の石灰化の軽減が確認された。本症には薬剤起因性の症例が含まれていると考えられ，今後の全国調査で実態を明らかにする必要がある。

A. 研究目的

特発性腸間膜静脈硬化症は、大腸壁内から腸間膜にかけての静脈に石灰化が生じ、静脈環流の障害により、腸管の浮腫や慢性の虚血性変化をきたす原因不明の疾患である。本症は慢性経過を辿り腹痛，便通異常，血便などの症状がみられるが，便潜血陽性を契機に無症状で診断されることも多い。基本的には保存的に経過観察されるが，虚血が高度になった症例では手術が行われる。

近年，本症の病因としての漢方薬の関与が注目されている。今回，本研究班での研究対象疾患として取り上げられたため，全国調査に先立って自験例での予備的検討を行った。

B. 研究方法

特発性腸間膜静脈硬化症の自験例4例における背景因子（とくに薬剤服用歴）を調査し，経過観察例では画像所見，生検組織学的所見の変化について検討した。

（倫理面への配慮）

患者情報は完全に匿名化し，病状および考えられる病態についての十分な説明を行った上で経過観察についてのインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

対象症例の性別，診断時年齢，および服用していた漢方薬の種類，服用期間および基礎疾患を表

に示す。

表1

No	性別	診断時年齢	基礎疾患	漢方薬服用期間	種類
1	女	67歳	高血圧症	7年	オウギ、ケイヒ、シャクヤク、ショウキョウ、タイソウ、カンゾウ、オウレン、オウバク、サンシシ
2	男	63歳	肝機能障害	12年	サイコ、ケイヒ、オウゴン、ハンゲ、シャクヤク、ニンジン、カンゾウ、ショウキョウ、タイソウ、オウレン、オウバク、サンシシ、キジツ、トウキ、センキュウ、ソウジュツ、タクシャ、ブクリョウ
3	女	69歳	高血圧症、高脂血症	≥10年	黄連解毒湯（オウレン、オウゴン、オウバク、サンシシ） 柴胡加竜骨牡蛎湯（サイコ、リュウコツ、ボレイ、オウゴン、ダイオウ、ハンゲ、ニンジン、ブクリョウ、ケイヒ、ショウキョウ、タイソウ） 桃核承気湯（ダイオウ、ポウショウ、トウニン、ケイヒ、カンゾウ）
4	女	55歳	原発性胆汁性肝硬変	15年	茵陈蒿湯（インチンコウ、サンシシ、ダイオウ）

症例1，2は便潜血陽性を契機として診断されており無症状であった。症例3，4は腹痛を主訴に診断されていた。

4例全例で漢方薬服用があり，全例に共通する漢方薬成分はサンシシ（山梔子）であった。いずれの症例でも本症と診断し漢方薬服用が判明した時点で内服の中止を指示した。

症例1は診断後経過観察中，徐々に皰瘻の腫大と色調変化が増強していたが，6年10ヶ月後の内視鏡で潰瘍がみられた。この時点で漢方薬服用が判明したため中止を指示した。8か月後，1年3ヶ月後に内視鏡を行ったが，潰瘍の癒着化，皰瘻腫大，色調変化の軽減がみられ，生検で粘膜固有層にみられる膠原線維沈着が浅層から減少していくのが観察された。

症例2でも徐々に病変の増強がみられていたが，診断後4年3ヶ月後の内視鏡で潰瘍がみられた。この時点で漢方薬服用が判明したため休薬を指示した。7ヶ月後，1年1ヵ月後，2年5ヶ月後の内

視鏡で潰瘍の癒痕化，皺襞腫大・色調変化の軽減がみられた．症例 1 同様，生検での膠原線維沈着は浅層から減少していくのが観察された（図 1）．また CT でも腸間膜静脈の石灰化もわずかず減少していくのが観察された（図 2）．

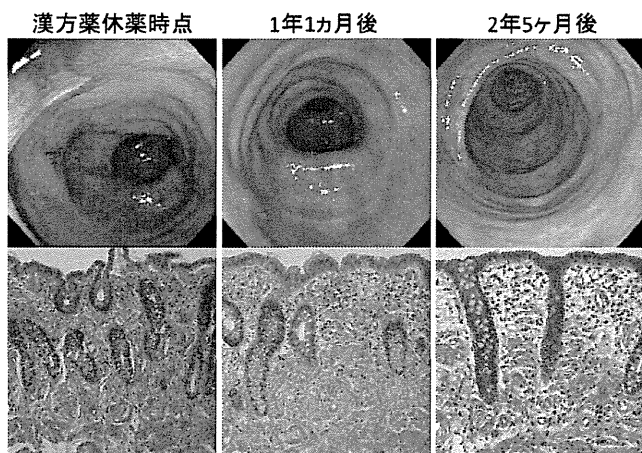


図 1

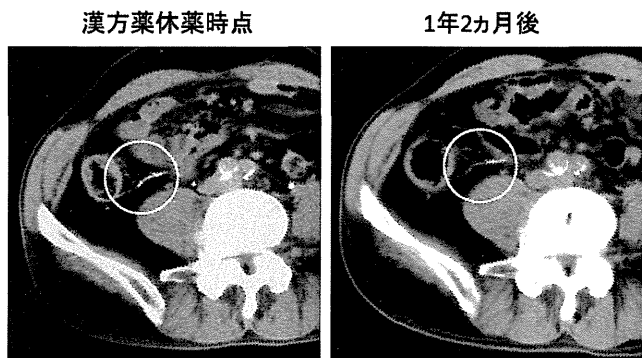


図 2

症例 3， 4 では診断・漢方薬中止後の内視鏡再検は未施行であるが，腹痛は消失している．

D. 考察

特発性腸間膜静脈硬化症の基礎疾患として肝機能障害，高血圧症，自己免疫疾患，糖尿病などが知られている．また親子や夫婦での発症が報告されている．本症の発生に漢方薬の長期服用が関与する可能性があると考えられてきたが，とくにサンシシという成分が本症の成立に関与している可能性が報告されている．

自験例 2 例（症例 1， 2）でも当初，本人から

の申告がなかったが，後にサンシシを含む漢方薬を長期服用していたことが判明し，結果的に自験例 4 例全例で漢方薬（とくにサンシシ）の長期服用が確認された．さらに漢方薬を中止することで緩徐ではあるが病変の改善が 2 例で確認できた．

これまでの報告例をみると，漢方薬長期服用が本症の成立に関連がみられるとするものと関連がみられないとするものが混在している．自験例におけるように漢方薬服用が自己申告されていない可能性があるため，実際に本症のどの程度の割合に漢方薬が病因として関与しているかについては不明である．

来年度に全国調査を行うに当たっては，漢方薬服薬についての聴取が行われたか否かを含めて，病因となりうる要因を調査していくことが必要と考えられる．

E. 結論

自験例においては全例で漢方薬長期服用歴がみられ，共通する成分はサンシシであった．漢方薬休薬後の経過を追えた 2 例では徐々ではあるが病変の改善がみられた．本症には薬剤起因性の症例が含まれると考えられ，今後の全国調査で実態を明らかにしていく必要がある．

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

三宅清花，川浦由起子，清水誠治他：漢方薬服用中止により内視鏡所見が改善した腸間膜静脈硬化症の 2 例．第 97 回日本消化器病学会総会，東京，2011. 5. 13

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 とくになし

腸管ベーチェット病とクローン病の組織学的差異に関する研究 — 免疫染色によるアポトーシス細胞検出の有用性について —

研究分担者 田中 正則 弘前市立病院 医療局長

腸管ベーチェット病 (BD) とクローン病 (CD) の組織像に特徴的な違いがあることが明らかになってきた。今回は潰瘍縁粘膜での上皮細胞のアポトーシスに差異があるか検討した。最初に、TUNEL法と M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色を比較し、陽性・陰性の判定の難易度などから後者の方法が採用された（以下、陽性細胞をアポトーシス細胞と表現する）。BD 11 病変、CD 11 病変のパラフィン標本について、潰瘍から 2 mm 以内の粘膜 (A-zone)、2~5 mm の粘膜 (B-zone)、5~10mm の粘膜 (C-zone) に分けて、アポトーシス細胞をカウントした。粘膜 1 mm 当たりの陽性細胞数を BD vs CD で示すと、A-zone では 0.32 ± 0.72 vs 1.55 ± 2.17 ($p=0.066$)、B-zone では 0.30 ± 0.44 vs 2.82 ± 3.35 ($p=0.022$)、C-zone では 0.22 ± 0.26 vs 0.56 ± 0.71 ($p=0.305$) であった。少なくとも B-zone においては BD に比して CD でアポトーシスが高頻度で起こっていることが示唆された。

共同研究者

国崎玲子, 樋田信幸, 小林清典, 飯塚文瑛,
野沢昭典, 星野恵津夫, 鈴木康夫, 味岡洋一

頻度と分布を調べた。

潰瘍から 2 mm 以内の粘膜 (A-zone)、2~5 mm の粘膜 (B-zone)、5~10mm の粘膜 (C-zone) に分けて、アポトーシス細胞をカウントした。

有意差は Mann-Whitney の U 検定と Wilcoxon の符号付順位検定で検討した。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病 (BD) とクローン病 (CD) の組織像に特徴的な差異があることが我々の研究で明らかになった。主なものは潰瘍底・潰瘍縁の形質細胞浸潤に関する所見項目であった。今回は潰瘍縁粘膜での上皮細胞のアポトーシスに差異があるか検討するために、TUNEL 法と M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色の比較を含めた基礎的データを収集することを目的とした。

B. 研究方法

アポトーシスの分布を把握する必要があるため、広い視野を確保できる切除標本を用いた。材料の内訳は BD 11 病変 (大腸 4, 回腸 7), CD 11 病変 (大腸 5, 回腸 6) である。

パラフィン包埋切片に TUNEL 法と M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色を施行した。2つの方法のうち、偽陽性や偽陰性などの点で再現性に優れた方法を決定し、この方法によるアポトーシスの

(倫理面への配慮)

過去の手術標本を用いた研究で、氏名などの患者情報は匿名化された。

C. 研究結果

TUNEL 法は、固定の影響を受けやすいことと偽陽性・偽陰性が多いことから、判定に難点があった。M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色ではこうした弱点はほとんどなく、とくにパラフィン標本を使用した本研究に適していると判断された。

M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色に陽性の細胞数をカウントした。粘膜 1 mm 当たりの陽性細胞数を BD vs CD で示すと、A-zone では 0.32 ± 0.72 vs 1.55 ± 2.17 ($p=0.066$)、B-zone では 0.30 ± 0.44 vs 2.82 ± 3.35 ($p=0.022$)、C-zone では 0.22 ± 0.26 vs 0.56 ± 0.71 ($p=0.305$) であった。有意差のあった B-zone について大腸病変と回腸病変に分けて検討したところ、前者で $p=0.310$ 、後者で

p=0.051であった。

疾患ごとに A-zone vs B-zone, B-zone vs C-zone, A-zone vs C-zone で比較した。BD ではそれぞれ p=0.733, 0.443, 0.735 であり、潰瘍からの距離に関連した有意の差はなかった。一方、CD ではそれぞれ p=0.235, 0.028, 0.159 であり、陽性細胞の密度は C-zone に比して B-zone で有意に高かった。

D. 考察

少数例によるパイロットスタデーであったにもかかわらず、少なくとも B-zone においては BD に比して CD でアポトーシスが高頻度で起こっていることが示唆された。A-zone も今回は有意差を確認できなかったが同様の傾向であった。このことは、BD の炎症は CD よりも更に限局性であるとするこれまでの我々の研究結果と合致している。

潰瘍性病変の場合は潰瘍縁から生検されることが多いが、A-zone と B-zone はこうした通常の内視鏡的生検で十分に把握できる領域であることから、生検病理診断に応用可能であることが示唆された。

BD と CD の鑑別のみならず、実臨床では NSAID-induced enterocolitis の鑑別が問題になっている。今後は、アポトーシスが多く認められるとされる NSAID-induced enterocolitis も対象疾患に加えて、生検標本を用いた検討を進めたい。

E. 結論

M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色に陽性の上皮細胞は、潰瘍縁の粘膜において BD に比して CD に有意に多かった。アポトーシス細胞の分布を把握することが、BD と CD の鑑別に有用である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性偽性腸閉塞症の病態に関する研究

研究分担者 福土 審 東北大学病院心療内科 教授

慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の稀少疾患である。本研究では、その cellular level あるいは subcellular level での障害部位を特定することを長期目標とする。本年度はその前提となる情報種集を試みた。

共同研究者

庄司智隆、遠藤由香、佐藤康弘、田村太作、
町田貴胤、町田知美
(東北大病院心療内科)

過試験を行った。いずれも入院中に死亡し、消化管を含む全身を剖検し、組織を分析した。

(倫理面への配慮)

診療情報の分析と公表に関して患者本人の承諾を生前に得ている。

A. 研究目的

消化管生理学の進歩によって、腫瘍・潰瘍・炎症・感染・外傷・奇形などの形態変化を欠くにもかかわらず腹痛・下痢・便秘・悪心・嘔吐などの消化器症状を訴え続ける患者群の病態生理が次第に明らかにされてきている。これらの大部分は消化管機能異常、特に消化管運動異常に由来するものと考えられる。その中でも、明らかな消化管運動異常を呈する疾患群は食道から大腸まで幅広く存在する。その疾患群の中でも慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の稀少疾患である。本研究では、その cellular level あるいは subcellular level での障害部位を特定することを長期目標とする。本年度はその前提となる情報種集を試みた。

B. 研究方法

対象は東北大学病院において入院加療を実施した CIP 患者 2 例、いずれも男性である。

入院後、第 1 例目は、立位腹部単純 X 線写真、小腸内圧、大腸内圧、マーカー消化管通過試験、を行った。第 2 例目は、立位腹部単純 X 線写真、大腸内圧、小腸透視、腹部 CT、マーカー消化管通

C. 研究結果

第 1 例目は、立位腹部単純 X 線写真にて鏡面像を認めた。小腸内圧で 24 時間を通じて食後期消化管運動 (Phase III) の完全に消失した不規則な蠕動運動波、大腸内圧では大腸壁緊張は正常だが正常な大腸分節運動とコリン作動薬に対する蠕動運動反応の消失、マーカーでは十二指腸および上行結腸において消化管内容物の停滞が認められた。病理組織では、筋層間神経叢に軽度の萎縮と炎症性細胞浸潤を認めた。これに加えて、現在 c-kit 染色をはじめ特殊染色を行っているところである。

第 2 例目は、立位腹部単純 X 線写真にて鏡面像を認めた。腹部 CT では小腸の拡張と壁肥厚、小腸透視では上部小腸を中心に著明な拡張とバリウムの停滞、大腸内圧では安静時分節運動の消失および収縮圧の低下が認められた。病理組織は形態学的変化が顕著ではなく、現在 c-kit 染色をはじめ特殊染色を行っている。

D. 考察

CIP は小腸・大腸運動障害の最も重症の病型である。神経-筋のどの部位が主に障害されるかによって visceral neuropathy と visceral myopathy に分類される。全身性硬化症、アミロイド-シス、

神経変性疾患などの原因疾患を見出し得る群を単に CIP と呼ぶ。これに対し、原因疾患を特定できず、原因不明のものは慢性特発性偽性腸閉塞 (chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIIP) と呼ばれる。病変の主座が小腸にある場合と大腸にある場合がある。いずれでも進行・重症化すると消化管壁運動が極度に低下し、巨大十二指腸や巨大結腸を呈する。

症状としては便秘の他に腹部膨満、腹部膨隆、腹痛、悪心・嘔吐を示す。また、腸管内容物の停滞により細菌の異常増殖 (bacterial overgrowth) が生じ、有機酸や Clostridium difficile toxin などの細菌毒素の産生により、下痢を呈することも多い。腹部 X 線単純写真にて小腸・大腸のガス貯留、鏡面像を、小腸造影・大腸造影、CT にて拡張した小腸・大腸を認める。小腸内圧では phase III の変形や発生頻度の減少、2 分以上持続する 20mmHg 以上で 10-12 cpm の非伝播性 burst 活動の出現、全般性に運動が生じている時期の分節的低ないし無運動、食後期運動への転換不全などである。重症になると小腸・大腸の拡張とともに収縮運動がほとんど消失する。

一方、便秘の中でも、重症の原因不明の便秘 (severe idiopathic constipation) では大腸の運動が極度に低下している症例がある。これは colonic inertia とも呼ばれ、組織学的に筋層間神経叢の障害を証明し得る症例がある。Anthraquinone 系下剤の乱用者でも大腸筋層間神経叢の障害が見られることが知られており、分節運動の異常亢進や逆に大腸運動の極端な低下を示す症例がある。大腸に病変の主座がある CIP あるいは CIIP でも大腸壁の運動は極度に低下し、重症では巨大結腸 (megacolon) を呈する。

人体で小腸・大腸運動を見る方法には消化管内圧測定法、ラジオアイソトープ法、X 線不透過マーカー法、筋電図法などさまざまな方法がある。壁運動のパターンを解析するためには、消化管内圧測定法が用いられる。これは、括約筋や分節運動によってほぼ閉鎖腔に近い状態にある消化管内腔の圧力を圧トランスデューサーを用いて一定時間連続的に測定することによって、消化管壁の運動の詳細を分析する方法である。

小腸内圧を測定するためには経鼻的にカテーテルを十二指腸・空腸に挿入し、ポリグラフ上に圧波形を導出する。実験的には遠位空腸・回腸内圧

も測定可能である。携帯型の内圧計によって、被験者の負担が軽減されるとともに長時間記録が可能になっている。

大腸内圧を測定する方法は大腸内視鏡、ガイドワイヤー、スライディングチューブを利用してセンサーカテーテルを大腸に挿入し、圧を測定する。測定部位は S 状結腸が多いが、下行結腸、横行結腸、上行結腸の内圧測定も可能である。また、大腸の運動を詳細に分析するために柔らかなバルーンを大腸に挿入し、バルーンの容積、圧力、コンプライアンスを見る barostat 法が国際的には普及している。

消化管の運動は消化管壁の内側にある輪状筋と外側にある縦走筋の収縮と弛緩によって生ずる。ただし、小腸と大腸ではこの筋層構造に顕著な違いがある。大腸では外側の縦走筋は大腸の全周には及ばず、腹膜附着部・大網附着部・これらの中間の 3 箇所集って結腸ヒモ (tenia coli) を作っている。臨床的には大腸内視鏡で横行結腸に至ると 3 角形に近似した内腔が容易に認識されるが、この 3 角形の頂点の外側に縦走筋が存在する。

正常の小腸運動は、空腹期と食後期では全く異なるパターンを示す。空腹期は静止期の phase I、不規則な収縮運動が散発する phase II、1 分間に 3 回の頻度で規則正しい強収縮が生じ、内容物を肛門側に送り出す phase III からなり、これら migrating (interdigestive) motor complex (MMC or IMC) が 90-160 分おきに繰り返される。食後期は phase II に類似した不規則な運動が 2-3 時間持続し、胃内容物の排出完了とともに空腹期運動に変化して phase III を見る。

正常の大腸運動は 3 つの成分からなる。第 1 に大腸に嚢状のくびれ (haustra) を作る分節運動であり、最も頻度が高い。内圧上では順に並んだ内圧センサーの圧力波が互に独立して運動する形かあるいは同時に圧が上昇する形となる。第 2 は大腸長軸に並んだ内圧センサーの圧力波が順に運動する形となる推進運動であり、下行結腸で順蠕動を見ることが多いが、上行結腸では逆蠕動も多い。第 3 は 1 日に数回しか生ぜず、排便に関与すると考えられる mass movement で、肛門側に向う高圧な推進運動である。

これらの消化管運動を制御する最も重要な構造は内輪筋と外縦筋の間にある筋層間神経叢 (myenteric plexus) である。筋層間神経叢には

acetylcholine、noradrenaline、5-hydroxytryptamine、VIP、NO、cholecystokininなどの豊富な神経伝達物質が含まれている。これらは、平滑筋細胞膜電位をさまざまに変化させ、消化管自動運動を制御するが、さらに上位の神経支配も受けている。また、カハールの介在細胞 (interstitial cells of Cajal: ICC) が消化管運動のペースメーカー電位を発生させる。

平滑筋細胞はイオン勾配によって膜の内側が負に帯電しており、消化管の各部位に固有のリズムで3-10秒間の脱分極を繰り返しており、これを electrical control activity (ECA) と呼ぶ。この電位変化は細胞外でも測定できるが、十二指腸では1分間に12回である。ECA だけでは収縮は生じない。バースト状の活動電位 (electrical response activity: ERA) が ECA に重なって初めて平滑筋の収縮が生ずる。大腸では ERA (spike activity) が個々の ECA に乗っているものを short spike burst といい、分節運動を起こす。これに対し、spike が数個の ECA にまたがって続き、4-15分繰り返して生ずるものを long spike burst といい、推進運動に関与している。ECA と関係なく、高頻度の spike が口側から肛門側に伝播するものは migrating spike burst といい、mass movement に関与している。

平滑筋運動の分子機構は最近さらに詳細に解明されている。主要な興奮性神経伝達物質である acetylcholine は muscarinic (M3) receptor に結合し、Go 蛋白を介して phospholipase C を活性化し、diacylglycerol と IP3 を生成する。IP3 は平滑筋細胞の筋小胞体に結合し、中に貯蔵されていた Ca²⁺ を細胞質に放出する。Ca²⁺ が calmodulin と結合し、これが更に myosin light chain (MLC) kinase に結合して活性化すると myosin の構造変化が生じて actin と結合し、平滑筋細胞は収縮する。これに対して noradrenaline は β_2 受容体、Gs 蛋白、adenylate cyclase を介して細胞質 cAMP を増加させて cAMP 依存性 protein kinase を活性化させ、これは MLC kinase を燐酸化して calmodulin との結合能を低下させ、平滑筋細胞を弛緩させる。Arginine から NOS によって生成される NO も細胞質型 guanylate cyclase を介して cGMP を増加させ、cGMP 依存性 protein kinase を活性化させ、細胞内 Ca²⁺ 濃度を低下させて平滑筋細胞

を弛緩させる。平滑筋運動を変化させる物質は内因性にも外因性にも数多く存在するが、最終的には平滑筋細胞内の分子をどのように変化させるかによって作用方向が決定される。

CIP はこれらの機構が障害される訳だが、その原因分子は症例の希少性もあって確定しているとは言えず、ICC のマーカー蛋白である c-kit の発現低下やミトコンドリア遺伝子異常が散発的に報告されているにとどまっている。今後は、切除腸管の集積によって原因遺伝子・蛋白の同定を行う戦略が必要であろう。

E. 結論

CIP の剖検例から、今後の研究の更なる展開が望まれる。

F. 健康危険情報

危険情報はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukudo S, Kuwano H, Miwa H. Management and pathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *Digestion* 85: 85-89, 2012.
- 2) 福土審. 便秘. 病気について知りたい! 臨床講座. *Pharma Tribune* 4 (2): 17-22, 2012.
- 3) 福土審. 消化管機能検査. 跡見裕, 井廻道夫, 北川雄光, 下瀬川徹, 田尻久雄, 渡辺守 監修・編集. *消化器疾患診療のすべて*. 日本医師会雑誌 141 (特別号 2): S108-S110, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性偽性腸閉塞症の診断基準の世界への発信

研究分担者 正木 忠彦 杏林大学医学部外科（消化器・一般外科） 教授

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが临床上大きな問題である。海外の専門家の批判を通して診断基準案の改訂を行い、国際的批判に耐え得る世界初の診断基準の作成と、国際学会発表や論文作成による世界への発信を目指した。

A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症は、その希少性ゆえに疾患概念や診断方法の認知が非常に低く患者の症状発症から確定診断までに長期間要することが問題であることが当研究班の国内調査で明らかになった。また欧米では当疾患の診断確定には消化管シンチグラフィや小腸マノメトリーなど、我が国で実施可能な施設がきわめて限られる検査方法が用いられてきた。以上の背景をもとに、本邦の医療環境で容易に使用でき、感度特異度がある程度高い診断基準案の作成が必要と考えられた。さらに国内外の批判を通して改訂を行い国際的批判に耐えられるような世界初の診断基準の作成とその論文等での世界への発信を目指した。

研究協力者：横浜市大消化器内科 大久保秀則、
中島 淳教授

B. 研究方法

平成 21 年度作成の診断基準（案）を、ボローニャ大学の Vincenzo Stanghellini 教授、マドリッド大学の Munoz Yague Teresa 教授、セントマークス病院 Michael Kamm 教授、カロリンスカ研究所 Greger Lindberg 教授、ハンブルグ Oberärztin 病院 Jutta Keller 先生、アイオワ大学 Satish SC Rao 教授ら 6 名の欧米の専門家に批判いただいた。平成 23 年度はこの際にいただいた海外専門家からのコメントを組み込み、より国際性の高いものにするべく診断基準案の改訂を行った。さらに平成

24 年度は、これを国際学会で発表し、また論文化することで全世界に向けての発信をおこなった。

（倫理面への配慮）該当せず

C. 研究結果

平成 23 年度慢性偽性腸閉塞の改訂診断基準案 疾患概念

消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管蠕動障害（腸管内容物の移送障害）を認めるもので、慢性の経過をみるもの。

診断基準

下記の 1) ～ 3) すべてを満たすもの。

- 1) 6 ヶ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち 12 週は腹部膨満を伴う。
- 2) 腹部単純 X 線検査、超音波検査、CT で腸管拡張または鏡面像を認める。
- 3) 消化管 X 線造影検査、内視鏡検査、CT で器質的狭窄・閉塞が除外される。

付記所見・参考所見

1. 慢性の経過（6 ヶ月以上）で 15 歳以上の発症とする。＊先天性・小児は別途定める。
2. 薬剤性・腹部術後によるものは除く。
3. 原発性と続発性に分け、原発性は病理学的に筋性、神経性、カハール介在細胞性、混合型に分けられる。続発性は全身性硬化症、パーキンソン

病、ミトコンドリア異常症、2型糖尿病などによるものがある。

4. 家族歴があることがある。

5. 腸閉塞症状とは、腸管内容の通過障害に伴う腹痛・腹部膨満。悪心嘔吐、排便排ガスの減少を指す。食欲不振や体重減少、Bacterial overgrowthによる下痢・消化吸収障害を認めることがある。

6. 障害部位は小腸や大腸のみならず食道から直腸に至る全消化管に起こることが知られており、同一患者で複数の障害部位を認めたり、障害部位の増大を認めることもある。また神経障害（排尿障害など）、及び精神疾患を伴うことがある。

7. シネ MRI で腸管蠕動低下を認めた場合、診断はより確定的となる。

上記の診断基準案を2012年9月にボローニャ（イタリア）で開催されたNeurogastroenterology and Motility Meetingで学会発表した。

また論文化し、Digestion 2012;86:12-9. に掲載された。

D. 考察

論文投稿時の査読者の批判を以下記載する。

<今回受けた海外専門家による意見とその対応>
以下査読者の批判を記載する。

<今回受けた海外専門家による意見とその対応>

a) 慢性特発性偽性腸閉塞症の診断の要点は①6ヶ月以上前から腸閉塞症状があり、そのうち12週は腹部膨満を伴うこと、②画像所見で腸管拡張または鏡面像を認めること、③器質的狭窄・閉塞が除外されること、の3つをすべて満たすことである。これまでの診断基準案では、これらの3点が必須事項であることが明記されておらずに分かりにくいとの指摘を受けた。この点を受け、診断基準の表記を一部変更し、「下記の1)～3)をすべてみたすもの」と明記した。

b) マノメトリーやシンチグラフィ、消化管全層生検などの本疾患特異的な検査は、我が国をはじめ、(発展途上国を含め)多くの国が臨床現場では使えないものと思われる。したがってこれらの検

査を必須項目としない本診断基準は今後の海外で広く受け入れられるものである、との高い評価をいただいた。これらの検査は過去の欧米の診断アルゴリズムに含まれているが、必須項目としてではなく、あくまでも診断をより確定的するための手段としての位置づけである。従って、これらの検査を必須事項に加えることは診断基準が実用的でなくなるため不適切と考え、本年度もこれらの検査を必要としない診断基準とすることを重視した。

c) 「画像所見での腸管拡張」とは小腸もしくは大腸いずれを指すのか?という指摘を受けた。この点に関しては基本的には主な罹患部位である「小腸」をさすが、大腸限局型などの特殊なケースも存在するため、あえて両者を区別するような表現は避け、従来通り「腸管拡張」との表現を用いることとした。また、その方が一般内科医に対しても平易に用いられる診断基準であると考えた。

<今回の変更点のまとめ>

a) 診断基準の表記を一部変更し、「下記の1)～3)をすべてみたすもの」と明記した。

b) シネ MRI で腸管蠕動低下を認めた場合、診断はより確定的となる、との表現を付記所見・参考所見に加えた。

E. 結論

慢性偽性腸閉塞症の本邦で利用可能な診断基準を作成し、国際的批判を仰ぎ英文論文にて発信した。本診断基準は世界初の診断基準であり今後国内外で改定を継続的に行うことでさらに実用的になると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ohkubo H, Nakajima A, et al.

An epidemiologic survey of chronic intestinal

pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion 2012;86:12-9.

2. 学会発表

Hidenori Ohkubo, Atsushi Nakajima, et al.
An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction (CIPO) and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria.
Poster Session, Joint International Neurogastroenterology and Motility Meeting from 6 - 8 September 2012 in Bologna, Italy.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

本邦における慢性偽性腸閉塞症の外科調査指針作成

研究分担者 杉原 健一 東京医科歯科大学大学院腫瘍外科 教授

稀な疾患である成人偽性腸閉塞症の本邦における治療の実態を明らかにするため、アンケート調査を行うこととした。それに先立ち、アンケート調査項目を検討した。本症患者の病歴が長いことを考慮し、調査項目は明瞭・簡潔で、判断に迷わないように配慮し、14項目を選定した。

A. 研究目的

成人慢性偽性腸閉塞症はまれな疾患であり、その病態は解明されていなく、治療法は確立していない。また、本症が念頭にない場合誤った外科治療が行われることが多い。本邦における本症の実態を調査するため、外科治療を行っている施設を対象としてアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

本症のうち保存的治療が奏功しない症例では外科治療が行われ、また、通常の腸閉塞と診断して手術治療が行われ後に本症と診断されることがあることから、本邦の外科施設を対象としてアンケート調査を行うこととした。それに先立ち、アンケート調査項目を検討した。

（倫理面への配慮）

アンケート調査項目の検討であり、また、個人を特定した調査ではないことから倫理面の配慮の対象にはならない。

C. 研究結果

アンケート依頼用紙には、本症の知識の有無、本症に対する治療経験の有無、を記入した後、調査協力が可能か否かを問うた。

協力可能施設には、以下の点の回答を求めた。

調査の精度を高めるため、「本疾患の概念」「診断基準（案）」を明記し、この基準に合致する症例に

ついてのみ回答するように求めた。

1：患者基礎情報（2項目）、1：受診までの病歴（3項目）、3：受診後の病状と治療（7項目）、4：手術後の状態と予後（2項目）

D. 考察

各施設での経験症例数が少ないことや、本症患者が多施設を受診していることが多いこと、治療歴が長いこと、を考慮し、質問項目は明瞭・簡潔にし、判断に迷わないように配慮した。

E. 結論

調査項目を作成後、日本大腸肛門病学会の会員の所属する421施設に送付し、194施設（46%）から回答を得た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, Nuto T. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan. Surg. Today 2012;42:264-271

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の消化管病変の比較

研究分担者 小林 清典 北里大学東病院消化器内科 診療准教授

腸管ベーチェット病（腸管 B 病）と単純性潰瘍（S 病）の消化管病変の異同を明らかにすることを目的とした。対象は自施設で経験した腸管 B 病と S 病のなかで、内視鏡や消化管造影所見の見直しが可能であった 40 例（腸管 B 病 18 例、S 病 22 例）である。腸管 B 病および S 病で、消化管病変の特徴を比較した。定型的病変である打ち抜き様の深掘れ潰瘍は、両疾患ともに回盲部や吻合部に多いが、腸管 B 病の 3 例では回腸および大腸の広範囲に多発する潰瘍を認めた。腸管合併症は、腸管 B 病のほうが S 病より有意に高頻度であり、穿孔は腸管 B 病にのみ認めた。以上の成績から、腸管 B 病と S 病は定型的病変の分布や腸管合併症の頻度が異なることが示唆された。

共同研究者

迎 美幸、横山 薫、佐田美和
(北里大学東病院消化器内科)

う) 8 例であった。S 病では、口腔内アフタの既往を 77% (17/22 例) に認めた。

検討内容：大腸内視鏡や消化管造影で、腸潰瘍の部位や形態、数などを比較した。また腸管合併症や上部消化管病変の頻度や内容を比較した。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病（腸管 B 病）と単純性潰瘍（S 病）は、ともに典型例では回盲部を中心に円形または類円形の深掘れ潰瘍を特徴とし、定型的病変の肉眼形態や病理組織学的所見は類似している。しかし腸管 B 病は腸潰瘍が多発することが多く、さらに回盲部だけでなく腸管の広範囲に病変を認める場合が多いことが指摘されている。また S 病でも、口腔内アフタの有無により、非定期的病変の頻度や形態、再発率などが異なるとする報告もある。

そこで当院で経験した腸管 B 病および S 病を対象に、消化管病変が異なるのか明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

対象：当院で経験した腸管 B 病および S 病のなかで、消化管造影や内視鏡所見の見直しが可能であった 40 例（腸管 B 病 18 例、S 病 22 例）を対象とした。厚労省の診断基準では、腸管 B 病は完全型 1 例、不全型 9 例、疑わしい型（B 病の 2 主徴を伴

(倫理面への配慮)

特記事項なし。

C. 研究結果

以下の項目について腸管 B 病と S 病で比較した。

1. 腸潰瘍

定型的病変である深掘れ潰瘍の部位は、S 病は全例が回盲部および術後例では吻合部であった。腸管 B 病も回盲部や吻合部に多いが、3 例(17%)では回腸および大腸の広範囲に多発する深い潰瘍を認めた。画像診断で評価した潰瘍の肉眼形態に差はないが、潰瘍が多発していたのは腸管 B 病は 14 例(78%)、S 病は 13 例(59%)で、腸管 B 病のほうが高頻度であった。

小潰瘍やびらんの合併頻度は、腸管 B 病 5 例(28%)と S 病 7 例(32%)で差を認めなかった。

2. 腸管合併症

腸管合併症の頻度は、腸管 B 病 13 例(72%)、S 病 6 例(27%)で、腸管 B 病のほうが有意に高頻度で

あった ($p=0.0046$)。合併症の内容は、腸型 B 病は穿孔 3 例、狭窄 6 例、瘻孔 4 例、S 病は狭窄 4 例、瘻孔 2 例であった。

3. 上部消化管病変

上部消化管病変は腸管 B 病の 2/10 例 (20%) と S 病の 4/15 例 (27%) に認め、合併頻度に差はなかった。上部消化管病変の内容は、腸管 B 病は咽頭潰瘍と十二指腸びらんが各 1 例、S 病は食道潰瘍が 1 例、胃の多発びらんが 1 例、十二指腸潰瘍 (癒痕) が 2 例であった。

D. 考察

腸管 B 病と S 病は、ともに回盲部に定型的病変である打ち抜き様の深掘れ潰瘍を認める。S 病の診断基準については、現在まで明確なものはないが、1979 年に武藤らは「多くの場合潰瘍は単発性で盲腸に発生し、組織学的には U1-IV の消化性潰瘍に似た慢性潰瘍で、再発することも稀ではない」と記載している。腸管 B 病の診断は、B 病の主症状の有無が優先される。したがって腸管病変の形態や分布も、S 病より多彩である可能性がある。

自験例の解析では、腸管 B 病の一部症例ではあるが、回盲部以外の腸管に多発する深掘れ潰瘍を認めた。また腸管合併症も腸管 B 病のほうが S 病より有意に高頻度であり、穿孔例は腸管 B 病にのみ認められた。他施設からも、腸管 B 病のほうが病変範囲が広く、また自験例には認めなかったが縦走潰瘍や潰瘍性大腸炎類似の非定型的病変を合併する場合があることも報告されている。また従来は S 病と診断された症例でも、口腔内アフタの有無で腸管病変の特徴が異なることも報告されている。なお腸管合併症の異同については従来あまり検討されていないが、自験例では腸管 B 病のほうが高頻度で重篤なものが多いとの結果であった。

今後、多施設で腸管 B 病と S 病の消化管病変や予後について比較を行い、とくに S 病の診断基準を確立する必要があると考える。

E. 結論

腸管 B 病は S 病と比較し、深掘れ潰瘍は回盲部のみならず腸管の広範囲に多発する場合があります、腸管合併症も高頻度であった。とくに穿孔は、腸管 B 病にのみ認められた。以上から両疾患で、腸管病変の特徴が異なることが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 小林清典, 迎美幸, 小川大志, 横山薫, 佐田美和, 小泉和三郎. 内視鏡が変えた, Crohn 病診療鑑別診断: 腸管ベーチェット病/単純性潰瘍. 消化器内視鏡 24:205-211, 2012.
2. 小林清典, 小泉和三郎. 消化管疾患の病態と診断・治療 (II) クロウン病. 医学と薬物 68:769-775, 2012.
3. 小林清典, 佐田美和, 小泉和三郎. 炎症性腸疾患の画像診断. CT・MRI 診断. 日本臨床 70 (増刊号 1):225-228, 2012.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Microscopic Colitis における患者調査と難治化リスク因子に関する研究

研究分担者 岡本 隆一 東京医科歯科大学大学院消化管先端治療学 准教授

本研究はわが国における Microscopic Colitis (以下 MC) の全国規模の経年的な実態調査と患者動態の把握を可能とする患者登録システムの基盤構築を目的とし、将来的には患者重症度による層別化も可能とする MC 難治・重症化リスク因子の抽出を目指し、平成 21 年度より開始した調査研究を継続・発展させるものである。本研究では全国実態調査の実施を通じ存在が明らかになった、我が国 MC の難治・重症例の実態把握を行うため、我が国初の MC 患者に特化した「臨床調査個人票」を作成し、これを難治・重症例を経験した参加施設に記入を依頼する事により、現調査票による実態把握の有効性を検証した。また、収集可能であった症例情報の分析に基づき、難治・重症化リスクの候補因子の抽出を試みた。調査実施の結果、現調査票の対象となった 11 症例の内、8 例につき有効な回答が得られた。回答を分析した結果、現時点では難治・重症例を特徴づける臨床症状・血液生化学的指標・内視鏡所見・病理学的所見を抽出することは困難であった。しかしながら特に重篤な経過を辿った 2 症例についてはいずれも 20-30 歳代発症の女性であり、典型例の発症年齢 (60-70 歳代) とは著しく異なる事から、「若年発症・女性」の診断例については難治化の経過をとるリスク因子である可能性が考えられた。今後、同調査票を改訂し、MC 患者の登録システムへと発展させることにより、重症・難治化のリスク因子が更に明確に解明され、高リスク患者に重点的な医療介入を提供し得る診療体系の構築へと発展する事が期待される。

共同研究者
渡辺 守 (東京医科歯科大学消化器病態学)

A. 研究目的

Microscopic colitis (以下 MC) は欧米で確立された慢性下痢を主徴とする疾患概念であり、欧米においては近年患者数の急激な増加が示されている。わが国に於いても生活様式が欧米化するに従い、同疾患の報告が増加しており、今後も罹患数の増加が高く危惧されている。更に、現在わが国で主として経験される特定薬剤の投与を契機として発症する MC に代わり、今後は欧米と同様に発症要因が特定できない「特発性」の病型をとる MC の増加が懸念されている。しかしながらわが国において同疾患の実態を調査し、患者動向や臨床像を把握するリソースとして活用が可能な患者調査システムは構築されておらず、従って我が国の実態及び動向を捉えることは極めて困難である。

さらに、本疾患の病因・発症リスク因子・重症化

リスク因子はいずれも不明であり、これら疫学的知見に立脚した予防対策は現時点で存在しない。また、欧米に於いては時に慢性・重篤な経過を取り、長期的に QOL が著しく損なわれる症例がしばしば経験されており、重症度に応じた診断・治療の指針が明確に示されている。しかしながら、わが国における MC 患者の重症度あるいは難治化予測因子による層別化の基盤となり得る包括的な調査資料は皆無である。

本研究では前記の様なわが国 MC の現況に対し、わが国における MC 患者の調査登録システムの構築と、これを基盤とした患者層別化を実現する事により、わが国 MC 患者の実態に即した予防・治療対策の基盤確立を目的とし、調査研究を実施している。

本研究の推進により、我が国 MC の動向・臨床像の変化を全国規模でリアルタイムに把握することを可能とするのみならず、継続的な動向・臨床像の変化の有無を容易に把握可能な疫学統計資料の蓄積・整備が期待できる。また、このような資料の整備は、わが国における MC 対策の重要性を国民と共有し、国民の理解と合意を得る際には不可欠である。従って

本研究によって得られる成果は、今後わが国に於いて増加が見込まれる本症患者に対し、国民の合意の下で、適切な患者層別化とこれに応じたわが国独自の治療体系の確立に繋がるものと期待される。

B. 研究方法

(1) 臨床調査個人票(案)の作成と運用

わが国 MC 患者の患者実態を、患者数のみならず臨床像・発症要因・治療内容の動向を同時に把握するため、必要な指標を選定し、これを簡潔に記載可能な臨床調査個人票を作成する。同調査票を難治・重症例を経験した施設を対象とした調査において運用し、臨床像把握や重症・難治化要因の抽出への活用に必要な情報が取得可能であるか、検証を行う。

(2) 重症・難治化リスク因子の抽出

(1)において実施した「難治・重症例を経験した施設を対象とした調査」において得られた患者情報を分析対象とし、現行の臨床調査個人票にて把握可能な関連指標と重症・難治化症例のリスク要因について解析を加え、重症化を予測するリスク因子の抽出を試みた。

C. 研究結果

(1) 臨床調査個人票(案)の作成と運用

わが国 MC の臨床像・発症要因並びに重症・難治例の病態把握を可能とするため、これまで本研究班が実施した全国規模の実態調査で得られている情報を基に、以下の項目を調査対象に選定した。

<症例背景>

- 臨床診断名 (Microscopic colitis/ Collagenous colitis/Lymphocytic colitis)
- 発症時年齢
- 性別
- 合併疾患 (自由回答)
- 発症時の投薬状況 (PPI/ H2 受容体拮抗薬 /NSAIDs/その他 自由回答)

<発症時の臨床症状>

- 全身症状(発熱/全身倦怠/体重減少)
- 局所症状(下痢/血便/腹痛)
- その他 経過中に出現した臨床症状(自由回答)

<診断時の検査所見>

- 検査成績
 - 血算(WBC/Hb/Hct/Plt)
 - 生化学(TP/Alb/BUN/Cre/Na/K/Cl/CRP)

-その他(自由回答)

・ 内視鏡所見

-施行の有無

-検査方法

(大腸内視鏡/小腸内視鏡/カプセル内視鏡)

-びらん (部位記載)

-縦走潰瘍(開放性) (部位記載)

-縦走潰瘍(癒痕) (部位記載)

-血管増生 (部位記載)

-血管透過性の低下 (部位記載)

-顆粒状粘膜 (部位記載)

-ひび割れ様所見 (部位記載)

-その他 (自由回答) (部位記載)

・ 病理所見

-生検施行の有無

-生検部位 (部位・個数記載)

-病理学的所見の有無

-上皮内リンパ球の増加 (部位記載)

-Collagen band (部位記載)

-陰窩の配列異常 (部位記載)

-固有層内の単核球の増加

-病理診断

(Collagenous colitis/Lymphocytic colitis)

<治療経過>

発症から調査票記入時までの疾患活動性/入院期間/投薬内容/手術等の治療的処置について、チャート形式で時系列毎に記載

上記項目を記入形式で印字した調査票を作成し、これまでの調査にて重症・難治化症例の経験があると回答が得られていた 5 施設 11 症例につき、調査票記入を依頼した。うち調査期間に 8 症例につき回答を得られ、いずれも前記の調査項目に対し、全て有効な回答を得られた。

(2) 重症・難治化リスク因子の抽出

前記(1)において有効な回答を得られた 8 症例につき、回答が得られた各項目を検討し、重症・難治化リスクの候補因子抽出を試みた。

I) 症例背景

臨床診断: Collagenous colitis (n=5), Lymphocytic colitis (n=3)

発症時年齢: 平均 49.5 (分布: 29-76)

性別: 男性 (n=2), 女性 (n=6)

合併疾患：胃食道逆流症/胃潰瘍/関節炎など

投薬状況：下記のいずれも無し (n=3)

	有り	無し
PPI	4	4
H2 受容体拮抗薬	0	8
NSAIDs	3	5

II) 発症時の臨床症状

全身症状：

	有り	無し
発熱	0	9
全身倦怠	1	7
体重減少	1	7

局所症状：

	有り	無し	備考
下痢	0	9	回数:3-10行/日
血便	1	7	
腹痛	1	7	

III) 診断時の検査成績

〈検査成績〉

項目(単位)	平均値	標準偏差	分布
WBC (/μL)	7087.5	2904.4	11600-2500
Hb (g/dl)	12.2	2.6	15.3-8.1
Hct (%)	37.7	6.4	47.3-28.4
Plt (x10 ⁴ /μL)	28.7	8.6	46-19.3
TP (g/dl)	6.5	0.8	7.7-5.2
Alb (g/dl)	3.8	0.6	4.7-3.0
BUN (mg/dL)	12.3	4.7	21-4
Cre (mg/dL)	0.72	0.25	1.23-0.54
Na (mEq/L)	137.1	4.7	141-130
K (mEq/L)	3.9	0.7	4.7-2.4
Cl (mEq/L)	116.3	35.9	189-94
CRP (mg/dL)	0.79	1.24	3.74-0.00

〈内視鏡所見〉

内視鏡施行の有無：有り (n=8), 無し (n=0)

検査方法：大腸内視鏡 (n=8), その他 (n=0)

内視鏡所見の有無：

	有り	有所見部位
びらん	0	
縦走潰瘍(開放性)	0	
縦走潰瘍(癒痕)	0	
血管増生	0	
血管透過性の低下	3	S状結腸/盲腸/直腸/盲腸S状結腸
顆粒状粘膜	1	S状結腸-直腸
びび割れ様所見	0	

〈病理所見〉

生検施行の有無：有り (n=8), 無し (n=0)

生検部位：

	有り	採取個数
空腸・回腸	2	0-1
盲腸	3	0-1
上行結腸	6	0-1
横行結腸	6	0-1
下行結腸	4	0-1
S状結腸	6	0-2
直腸	7	0-2

病理学的所見の有無：有り (n=8), 無し (n=0)

	有り	有所見部位
上皮内リンパ球の増加	3	上行直腸/盲腸/直腸/S状直腸
Collagen band	5	上行のみ/上行直腸/盲腸/S状直腸
陰窩の配列異常	1	盲腸直腸
固有層内の単核球の増加	3	盲腸直腸/上行下行S状直腸

病理診断：Collagenous colitis (n=5), Lymphocytic colitis (n=3)

IV) 治療経過

回答が得られた8例の臨床経過の概要は以下の通りであった。

発症年齢	性別	治療	罹病期間(月)	転帰
29	♂	大腸全摘・PSL・Tac・IFX	72	IFX継続中
38	♀	PSL・6-MP・L-CAP・Octreotide 長期CVカテ管理	132	CVカテ管理継続中
58	♀	PSL・Octreotide・長期CVカテ管理	84	CVカテ管理継続中
35	♂	PSL・6-MP	62	6-MP継続中
44	♀	MTX・PSL	49	PSL継続中
61	♀	PSL	8	PSL中止軽快
76	♀	PSL	5	PSL中止軽快

上記の結果から、今回実施した調査における回答項目において、重症・難治症例を特徴づける臨床症状・検査成績を抽出することは困難であった。しかしながら、1)臨床的な重症例であっても必ずしも明確な内視鏡所見を呈さないこと、2)本邦では症例が少ないLymphocytic colitisの診断例が3例含まれ、難治の経過を辿る可能性が挙げられること、3)特に重症・難治の経過を辿った2例については「若年発症・女性」という点が共通の背景因子であり、これらが重症・難治化の予測因子となり得る可能性、が挙げられた。

D. 考察

本研究を通し、本邦で初めてMC患者調査を目的とした臨床調査個人票(案)が作成され、限定された対象ではあるものの、重症・難治例の臨床像を把握するに足る情報の収集に貢献し得ることが確認された。しかしながら臨床個人調査票にて記載する項目については未だ検討の余地があり、発熱・血便といったMCとしては非典型的な臨床症状は主たる調査項目から除外し、重篤な下痢症状から派生する局所並びに全身症状により焦点を当てた改訂を行う必要があると考えられる。

今回収集し得た症例情報の解析から、難治・重症化のリスク因子の候補として、性別・発症年齢に加え、病理像(Lymphocytic colitis)等も今後検討を加えるべきであると考えられた。しかしながら、現時点では限られた症例に基づく解析であり、本研究の継続により、より多くの症例情報を蓄積し重症・難治化症例を特徴づける因子を抽出・同定して行く必要がある。

E. 結論

本研究により、本邦で初めてのMC患者調査を目的とした個人調査票(案)を策定し、同調査票による症例情報収集がMC患者の臨床像把握に有効である事が確認された。また、これら患者情報の収集が本邦MCの難治・重症化因子の抽出に繋がる可能性が示された。本研究の継続により、適切な患者層別化とこれに応じたわが国独自のMC治療体系の確立に繋がるものと期待される。

謝辞：本調査研究にご協力・ご助言を頂いた京都大学・仲瀬裕志先生、大阪市立大学・渡辺憲治先生、新潟県立吉田病院・小林一芳先生、慶応義塾大学・長沼誠先生、東京医科歯科大学・長堀正和先生に深謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kano Y, Tsuchiya K, Zheng X, Horita N, Fukushima K, Hibiya S, Yamauchi Y, Nishimura T, Hinohara K, Gotoh N, Suzuki S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of malignant potential in colon cancer is regulated by the stabilization of Atonal homolog 1 protein. *Biochem Biophys Res Commun.* (Epub ahead of print), 2013.
- 2) Araki A, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Suzuki S, Morio-Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Endoscopic ultrasound with double-balloon endoscopy for the diagnosis of inverted Meckel's diverticulum: a case report. *Journal of Medical Case Reports.* 6(1):328, 2012
- 3) Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 419:238-243, 2012.