

Hirschsprung病類縁疾患：成人における慢性偽性腸閉塞症

研究分担者（順不同） 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授
春間 賢 川崎医科大学・消化管内科 教授
松橋 信行 NTT東日本関東病院・消化器内科 部長

【研究要旨】

慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction：以下CIPO）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性かつ重篤な疾患である。我々はこれまで明確な診断基準の確立、及びシネMRIの診断モダリティとしての妥当性評価を行ってきたが、本年度はその病態生理について病理学的側面からアプローチした。全国より結腸限局型偽性腸閉塞症（巨大結腸症）の全層生検標本を集積し、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行った。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかのトリガーを経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

研究協力者
大久保 秀則
（横浜市立大学附属病院内視鏡センター
指導診療医）
眞部 紀明（川崎医科大学 講師）

して起こる二次性的な変化と考えるべきか、依然 controversialである。そこで我々は、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行い、病理学的側面からCIPOの病態生理の解明を試みた。

A．研究目的

慢性偽性腸閉塞症（以下CIPO）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性疾患であり、時に致命的となりうるなど、下部消化管運動障害の中で最も重篤な疾患である。しかしその病態生理は未解明な部分も多い。CIPOの病態解明には病理学的解析は必須であり、これまでHE染色と免疫染色の組み合わせにより筋原性、神経原性、カハール介在細胞性などのサブタイプが知られているが、これらの病理学的異常は、腸管拡張の原因と考えるべきか、腸管拡張の結果と

B．研究方法

結腸限局型偽性腸閉塞（巨大結腸症）患者31名の全層生検標本を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。一方で大腸癌もしくはS状結腸軸捻転など機械的腸閉塞により結腸切除術を行った8症例の全層標本16標本（拡張部8標本及び非拡張部8標本）をコントロールとした。

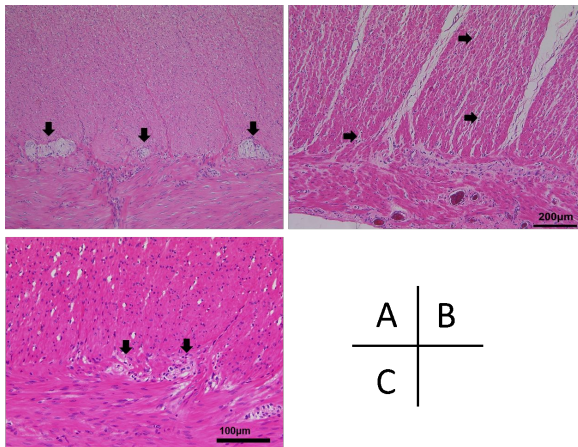
(倫理面への配慮)

本調査は、横浜市立大学附属病院研究倫理委員会の承認を得て施行した。プライバシー保護に万全の配慮を施した。

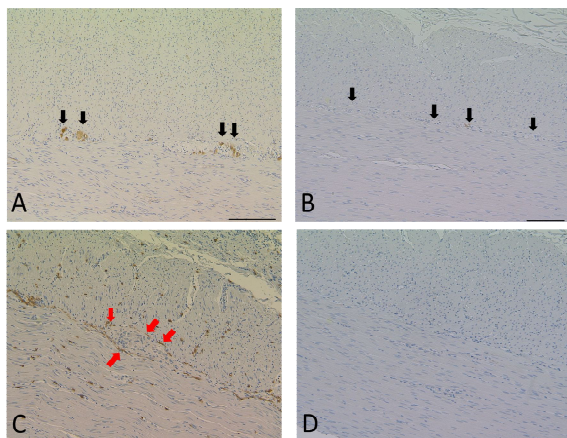
C. 研究結果

コントロール群全ての症例において、拡張部も非拡張部もHE染色は正常所見であった。またCD117染色でもICCの減少は見られなかった。

一方でHuC/D染色による神経節細胞数のカウントでは、拡張部89.0個/cm (63.0-115.0)、非拡張部91.6個/cm (63.7-119.5)であった。この結果を踏まえ、本研究では神経節細胞数60個/cm未満をhypoganglionosisと定義した。



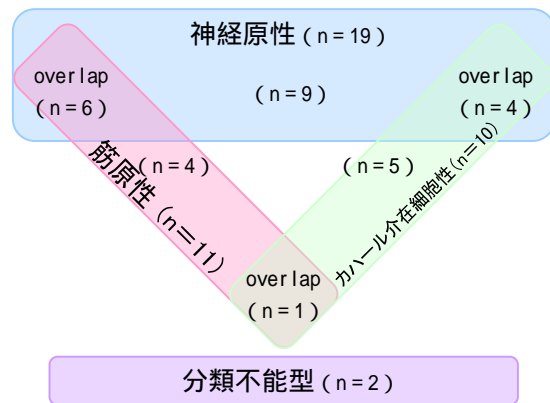
< HE染色 > A : 正常 B: Myopathy C: Neuropathy



< 免疫染色 >

A : 正常 (HuC/D) , B: neuropathy (HuC/D) , C: 正常 (CD117) , D: mesenchymopathy (CD117)

本研究では上記のhypoganglionosisの定義を用い、さらにHE所見、CD117所見もとに、巨大結腸症患者の病型分類を行った。結果以下の図のように各病型にはオーバーラップがみられた。



< 病変部と非病変部の所見一致率 >

Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

非拡張部 (非病変部) でも非常に高確率で拡張部 (病変部) と同様の病理学的異常が見られることが明らかとなった。

D. 考察

本研究は、巨大結腸症患者の病変部のみならず非病変部の病理学的解析も同時に行い、両者の比較を行った初の研究である。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO (巨大結腸症) には病理学的異常がもとより存在し、何らかの契機を経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可

能性が示唆された。そのトリガーの解明が今後の課題である。

E . 結論

腸管拡張を生じさせるトリガーの解明が今後の課題である。また、病理学的解析を用いて本疾患の病型に応じた治療法の開発 (subtype oriented treatment) も重要な課題である。

F . 研究発表

1. 論文発表

1) Ohkubo H, Nakajima A, et al.

Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops.

Neurogastroenterol Motil 2014 in press

2. 学会発表

Ohkubo H, Nakajima A, et al. Histopathologic features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction: Analysis in Japanese population. DDW 2013 Poster Session, Orland, USA. May 21, 2013

Ohkubo H, Nakajima A, et al.

HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF SURGICAL SPECIMENS IN PATIENTS WITH CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN JAPANESE POPULATION. UEGW 2013 Poster Session, Berlin, German. Oct 16, 2013

大久保秀則, 中島淳 . MS-2 「慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較」 MS-3 「シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動を明確に描出する：症例対照研究」 2013年11月8日 第15回日本神

経消化器病学会 慢性偽性腸閉塞ミニシンポ

3. 執筆 その他

1) 中島淳 消化管疾患「偽性腸閉塞, 巨大結腸症, 鼓腸, 呑気症」 今日の治療指針2013 私はこう治療している p.467-469 総編集 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 出版社 医学書院

G . 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