

## 講演-1

### IBD の臨床像と問題点

癌研有明病院 内視鏡診療部 五十嵐正広

IBD の診断において、内視鏡像は診断のみならず治療効果の判定などにも用いられる。典型的あるいは特徴的な内視鏡像を捉えることで初回の検査で約 95%以上は診断可能である。しかし、初回内視鏡検査で確定診断に至らず経過観察後診断されるが場合や他の検査を必要としたり、誤診されている場合がある。今回は、内視鏡所見を中心に、診断上の問題点を中心に述べる。

表 1 IBD の内視鏡診断上の問題点

- 1 . Indeterminate colitis
- 2 . 鑑別すべき疾患
  - ・ 腸結核
  - ・ 感染性腸炎
  - ・ 循環障害による腸病変
  - ・ MPS 症候群
  - ・ NSAID による腸病変
  - ・ その他
- 3 . Dysplasia、colitic cancer の診断と sporadic adenoma との鑑別。

#### A. 典型像

UC:UC の活動期典型像としては、直腸から連続した病変がびまん性にひろがり、その重症度によって粘膜の浮腫や、易出血性、血管透見像の消失、びらん、潰瘍などがみられる。その重症度分類として日本では、厚生省調査研究班分類が使用され、国際的には Matts 分類が古くから用いられている。一方、UC では活動期から緩解期までの炎症の経過の像を知っておく必要がある。

CD:CD では、回盲部病変が多い。しかし、全消化管に病変が起こりうるので、大腸のみならず上部消化管病変の特徴も知っておく必要がある。主な所見は、アフタ様病変、不整潰瘍、縦走潰瘍、敷石像などで、診断としては非乾酪性類上皮性肉芽腫(granuloma)の証明が重要である。

#### B. 診断上問題となる病態 (疾患)

##### 1 . Indeterminate colitis:

IBD 発症初期に UC、CD の内視鏡像が混在して診断困難な場合が数%含まれている。このような症例では、全消化管の検索が必要であるし、臨床医としては病理診断にゆだねることとなる。しかし、明らかな granuloma が検出される場合は別として、病理診断によっても診断困難なことがある。これらの症例の中には、経過観察によって典型像が出現して診断される場合がある。

## 2. 鑑別すべき疾患

腸結核：癒痕萎縮帯や典型的な輪状潰瘍などがみられる症例では、診断は容易であるが、内視鏡所見から Tb を疑うも、培養、PCR 法、組織生検においても診断に至らないことがある。そのような時には、抗結核薬を投与し、治療効果を判定して治療的診断を行う。

アメーバ赤痢：最近増加傾向にある。ときに UC と診断されてステロイドが投与され穿孔や重症化する症例もある。内視鏡所見でアメーバ赤痢が疑われた場合には、病理の申し込みに際し、その情報を明記することが重要である。また、臨床診断が UC 疑いとして提出された場合には、アメーバ赤痢を鑑別の上、診断していただきたい。

キャンピロバクター腸炎：内視鏡像は、発赤とビランが主体で連続性のことがあり、UC とまぎらわしいことがある。また、細菌感染性腸炎では、臨床医が UC と診断して生検を提出すると cryptitis や crypt abscess がみられることから、病理診断があいまいとなる場合がある。

0-157 腸炎：重症の UC と間違えられる場合がある。病理所見は、ischemic colitis との鑑別が必要である。また、病原性大腸菌が虚血性大腸炎類似の内視鏡像を呈する場合があり診断に苦慮することがある。

循環障害による腸炎：内視鏡像から UC と鑑別が問題となるものとして、アミロイドーシス、静脈硬化症、などがある。一方、CD と鑑別を要するものとして、虚血性大腸炎の狭窄型がある。

MPS 症候群：潰瘍型と隆起型がある。特に潰瘍型では、UC や CD と間違えられることがあるが生検組織所見によって診断は容易である。

NSAID による腸病変：小腸では膜様狭窄が典型例とされるが、大腸では、膜様狭窄を呈するものは少なく、略円形の打ち抜き状潰瘍や易出血性潰瘍などが多い。また、ビラン状の炎症を主体とするものもある。NSAID の投与歴が診断には重要であるが、単純性潰瘍や CD と鑑別を要することがある。

IBD の典型例や非典型例、鑑別すべき疾患の内視鏡像を中心に提示する予定である。

## 3. Dysplasia と colitic cancer の診断および sporadic adenoma との鑑別

UC のサーベイランスにおいて dysplasia を認識することは臨床的にも困難なことがある。とくに sporadic adenoma との鑑別は、臨床上大きな問題である。すなわち、sporadic adenoma と診断されれば内視鏡治療を第一に考慮するが、high grade dysplasia と診断されれば手術が選択されることが多い。これらの鑑別には内視鏡診断のほか、免疫組織診断を含めた病理診断の結果が臨床上重視されている。図に示すような UC の病変内の病変をどのように扱うかが大きな問題となる。



## 講演-2

### IBDの病理診断 - とくに生検診断 -

弘前市立病院臨床検査科 田中正則

#### 【生検診断のアルゴリズム】

実に多くの腸炎が知られている。これらのうち1個の生検からでも確定診断可能な腸炎(A群疾患)は、コラーゲン性大腸炎、アミロイドーシス、ごく一部の感染性腸炎(原虫、スピロヘータ、寄生虫、サイトメガロウイルス)などに限られ、日常遭遇する症例の数%未満にすぎない。残りは臨床情報を参照した上で生検診断する疾患が多く、とくに内視鏡所見と生検部位の把握は不可欠である。

疾患鑑別の目的は的確な治療戦略の選択に寄与することに尽きる。とくにステロイドを投与するか否かは大きな分岐点である。その意味において、特発性炎症性腸疾患(IBD)であるCrohn病(CD)と潰瘍性大腸炎(UC)を、その他の腸炎(non-IBD)から鑑別診断することは極めて重要である。

Non-IBDは、A群の疾患を除けば特異的診断ができないが、それぞれの特徴的な生検所見から相当な確度で疾患を推定できるもの(B群疾患)がある。肉芽腫性疾患(腸結核など)、虚血性大腸炎、粘膜脱症候群、放射線性大腸炎、アレルギー性腸炎、GVHDなどである。A群とB群以外のnon-IBDについては、残念ながら生検診断は困難で、培養結果や薬剤使用歴などを総合的に検討して臨床診断する。

実際の鑑別診断は、「A群疾患を見逃さないこと」からスタートし、「B群疾患の可能性の検討」を経て、下表の診断基準を用いた「IBDとnon-IBDの鑑別」、さらに「CDとUCの鑑別」へと進む。なお、私どもの診断基準は活動期病変に限定して適用されたい。

#### 【IBDとnon-IBDの鑑別(第1生検診断基準:文献1,3)】

第1生検診断基準を適用すれば、陰窩の萎縮、陰窩のねじれ、basal plasmacytosis + 高度慢性炎症、Paneth細胞化生(肝彎曲部から遠位大腸)の4項目をスコアするのみでIBDとnon-IBDが鑑別できる。感度・特異度はいずれも96%以上である。ただし、腸型ベーチェット病はIBDと鑑別できないので、あらかじめ臨床的に除外しておく必要がある。発症初期や活動度の低いIBD患者では上記所見が揃わないことがあるので、内視鏡診断と不一致の場合は再生検を勧める。

#### 【CDとUCの鑑別(第2生検診断基準:文献1,3)】

IBD症例の場合、第2生検診断基準でCDとUCを鑑別する。これまで72%を超える感度・特異度を両立した診断基準はなかったが、大腸内での病変分布を重要な生検情報として取り込んだ本診断基準では、感度92%以上・特異度94%以上を実現している。したがって、本診断基準の適用に際しては正常部を含めた大腸全域からの生検が必要である。なお、類上皮

肉芽腫は生検では CD 症例の 15～50% にしか出現しないため、肉芽腫のみに依存した診断には大きな限界がある。

【UC 患者のステロイド抵抗性・依存性の予測（第 3 生検診断基準：文献 2，3）】

UC 症例の場合、第 3 生検診断基準を適用してステロイド抵抗性・依存性の予測が可能である。感度・特異度はそれぞれ 86% 以上・95% 以上である。本診断基準が要求する 6 つのスコア項目のうち内視鏡診断に転用できる所見は、深い潰瘍、びまん性でない病変、relative rectal sparing、広い罹患範囲の 4 項目であり、難治の経過を辿る症例に多い特徴である。

スコア化生検診断基準

第 1 診断基準：IBD と non-IBD の鑑別		
診断カテゴリー	定義	IBD-score ( $S_{IBD}$ ) = $2H_1 + 3H_2 + 3H_3 + 2H_4 - 4$
IBD 確診	$S_{IBD} \geq 2$	$H_1$ ：陰窩の萎縮 (0=なし, 1=あり)
IBD 疑診	$S_{IBD} = 1$	$H_2$ ：陰窩の捻れ (0=なし, 1=あり)
保留	$S_{IBD} = 0$	$H_3$ ：basal plasmacytosis + 高度単核細胞浸潤 (0=なし, 1=あり)
non-IBD 疑診	$S_{IBD} = -1$	$H_4$ ：パネート細胞化生 (肝彎曲部より肛側で) (0=なし, 1=あり)
non-IBD 確診	$S_{IBD} \leq -2$	
第 2 診断基準：Crohn 病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) の鑑別		
診断カテゴリー	定義	CD-score ( $S_{CD}$ ) = $2H_5 + 3H_6 + 2H_7 + 3H_8 - 3H_9 - 5$
CD 確診	$1.0 \leq S_{CD}$ or 類上皮肉芽腫	$H_5$ ：陰窩の配列異常 (0=直腸から連続的, 1=分節的)
CD 疑診	$0.3 \leq S_{CD} < 1.0$	$H_6$ ：杯細胞減少 (0=直腸から連続的, 1=分節的)
indeterminate	$-0.3 \leq S_{CD} < 0.3$	$H_7$ ：杯細胞温存 (潰瘍縁や周囲に好中球を伴う陰窩で) (0=なし, 1=あり)
UC 疑診	$-1.0 < S_{CD} \leq -0.3$	$H_8$ ：単核細胞浸潤のある生検のうち、浸潤が focal な生検数の比
UC 確診	$S_{CD} \leq -1.0$	$H_9$ ：高度単核細胞浸潤のある生検のうち、陰窩の萎縮を示す生検数の比
第 3 診断基準：薬物治療抵抗性・依存性 UC (UC-S) の予測		
診断カテゴリー	定義	UC-S score ( $S_{UC-S}$ ) = $2X_1 + 3X_2 + 6X_3 + 3X_4 - 3X_5 + 3X_6 - 9$
highest-risk	$2 \leq S_{UC-S}$	$X_1$ ：びらん・潰瘍 (0=なし, 1=びらん, 2=潰瘍)
high-risk	$1 \leq S_{UC-S} < 2$	$X_2$ ：陰窩膿瘍スコア*
unpredictable	$-1 < S_{UC-S} < 1$	$X_3$ ：単核細胞浸潤のある生検のうち、浸潤が focal な生検数の比
low-risk	$-2 < S_{UC-S} \leq -1$	$X_4$ ：単核細胞浸潤の大腸内分布 (0=連続的, 1=軽度分節的, 2=著明に分節的)
lowest-risk	$S_{UC-S} \leq -2$	$X_5$ ：好酸球スコア** $X_6$ ：内視鏡的罹患範囲 (0=直腸炎型, 1=左側大腸炎型, 2=全大腸炎型)

\*陰窩膿瘍は生検ごとに 0=なし, 1=3 個未満, 2=3 個以上 (個数/2 mm 長) として記録

陰窩膿瘍スコア = 記録点数の合計 / 生検数 (罹患範囲内での比)

\*\*好酸球は生検内での最高密度を 0=25 個未満, 1=25~59 個, 2=60 個以上 (個数/40 倍の対物レンズ 1 視野) として記録

好酸球スコア = 記録点数の合計 / 生検数 (罹患範囲内での比)

文献 1 ) Scand J Gastroenterol 2000;35:281-6

文献 2 ) Scand J Gastroenterol 2003;38:594-8

文献 3 ) Medical Practice 2005;22:781-6 (邦文)

## 講演-3

### IBDの分子病理と基礎的研究

北里大学医学部病理学

岡安 勲

IBDの長期罹患例においては基疾患のコントロールに加えて潰瘍性大腸炎(UC)、クローン病ともに腫瘍発生が臨床的に最大の問題であり、いずれも chronic inflammation-carcinoma sequence の典型例として位置づけられる。この観点からみると、UCでは炎症病変の面積が広いために発癌の頻度が高いと考えられる。そこでUCを中心に長期罹患例の粘膜病変の変化と腫瘍発生の機序について我々が得たデータをもとに概説する。

#### 1) 炎症による腸上皮細胞の cell turnover の亢進、p53, p21 陽性細胞の増加<sup>1)</sup>

UC, active 病変では p53, p21 陽性上皮細胞が有意に増加し、さらに apoptotic cells の増加、Ki-67 labeling index (LI) の増加がみられる。これは炎症に伴う酸化ストレスなどによる上皮細胞の DNA 傷害、p53 を中心とする G1 check point 機構の活性化、apoptosis や再生の亢進と解釈できる。

#### 2) 長期罹患による粘膜リモデリング<sup>2)</sup>

慢性炎症により、粘膜は破壊・再生を反復している間に組織・細胞レベルでリモデリングが生じている。罹病期間に有意に相関して、大腸粘膜腺管の数・高さの減少、角度の減少(傾き)、腺管相互の融合、Paneth 細胞の増加、粘膜筋板の肥厚がみとめられる。しかも筋板の肥厚と腺管の傾きは、腫瘍非合併例と比較して腫瘍合併例の非腫瘍粘膜で有意に増強している。さらに腸上皮細胞の p53, p21, Ki-67 LI が罹病期間に相関して増加するとともに、腫瘍合併例では非合併例と比較して有意に高い。これらの結果は炎症による DNA 傷害のより強い症例で腫瘍発生がしやすいことを示唆している。

#### 3) Dysplasia, Carcinoma の特徴<sup>3-5)</sup>

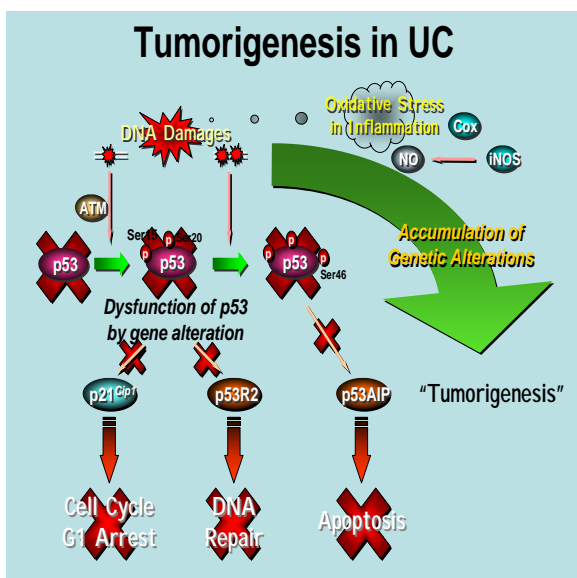
UCでは Regeneration - Dysplasia (low, high-grade) - Carcinoma sequence が主たる腫瘍発生経路である。この dysplasia 病変は neoplasm であり、adenoma と比較して細胞増殖帯の違いとともに細胞周期蛋白の発現に有意な差がみとめられる。すなわち dysplasia 病変は bottom-up type、adenoma は top-down type の増殖系である。従って、浸潤癌では UC 例でより aggressive になる傾向が種々の cell cycle regulator 発現の違いとともにみとめられる。

#### 4) 癌発生の機序<sup>6-9)</sup>

UC患者に発生する大腸発癌では K-ras, APC 変異の関与は少なく、p53 変異が強く関連しているとされてきた。そこで Microdissection と p53 (full-length) PCR-direct sequencing の組み合わせ法で UC 粘膜の single crypt レベルの検索によって、長期罹患例では再生粘膜の段階でも p53 変異が生じている crypt があることがわかり、また low-grade dysplasia は polyclonal な mutant p53 からなっており、high-grade dysplasia, carcinoma は monoclonal mutant p53 になっていることが判明した。一方、短期罹患, active 病変では

p53・p21 過剰発現による G1 arrest, p53R2 による DNA 修復及び apoptosis の亢進があり、p53-p53R2 dependent DNA 修復系が活性化されており、慢性経過とともにこの系に負荷が持続して、p53 変異が生じることが考えられる。すなわち、DNA 修復機構が破綻して癌化に向かうと想定される(図 1)。さらに大腸癌細胞株への酪酸添加による DNA 傷害<sup>(注)</sup> - apoptosis 誘発実験によって、wild p53 では p53, p53R2, p21 の発現が誘導され、mutant p53 では誘導されずに、DNA 修復がなされないことが in vitro 系で確認できた。従って後者では遺伝子異常が蓄積して腫瘍化に向かうと考えられる。

以上、p53 を key marker として発症機序を考察してきたが、UC - 大腸発癌系では p53 変異を経ない癌化があることから、今後はこの発癌系を明らかにする必要がある。



5) 終わりに、chronic inflammation -carcinoma sequence という観点からはやはり「active inflammation の持続」が発癌の key word であり、UC の経過観察では全大腸 7 箇所からの生検、評価の総和を「炎症の activity」とすることによって、点から面へと評価を広げて適切な治療を行うことを提言したい。

(注) UC, active な大腸粘膜の直接培養で腸内嫌気性菌 *Fusobacterium varium* が有意に検出されたことから、直接の大腸炎発症の原因菌候補の一つに *FV*が

図 1 文献 9 より一部改変

あげられる。この *FV*は大量に酪酸を産生し、酪酸溶液のマウス注腸によって粘膜の apoptosis が誘導されることも判明した<sup>10,11)</sup>。*FV*を対象とした除菌療法が pilot trial で有効であったことから<sup>12,13)</sup>、現在、多施設で除菌療法の治験が行われている。

**文献** (1) Arai N et al. *Mod Pathol* 1999; 12: 604-11. (2) Mitsuhashi J et al. *Pathol Int* 2005; 55: 113-21. (3) Mikami T et al. *Cancer* 2000; 89: 733-40. (4) Mikami T et al. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 723-30. (5) Mikami T et al. *Pathol Int* 2006; 56: 10-6. (6) Okayasu I et al. *Cancer Res* 2002; 62: 2236-8. (7) Yoshida T et al. *J Pathol* 2003; 199: 166-75. (8) Yoshida T et al. *Br J Cancer* 2004; 91: 1081-8. (9) Yoshida T et al. *Int J Cancer* 2006; 118: 1395-403. (10) Ohkusa T et al. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 849-53. (11) Ohkusa T et al. *Gut* 2003; 52: 79-83. (12) Nomura T et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1017-27. (13) Ohkusa T et al. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1334-42.