

学位論文の要約

Inflammatory bowel disease-specific findings are
common morphological changes in the ileal pouch with
ulcerative colitis.

(潰瘍性大腸炎における回腸嚢内外の形態変化と相関関係の研究)

September,2023

(2023年9 月)

Kenichiro Toritani

鳥谷 建一郎

Department of Gastroenterological Surgery
Yokohama City University Graduate School of Medicine,

横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻 消化器・腫瘍外科学

(Doctoral Supervisor : Itaru Endo, Professor)

(指導教員：遠藤 格 教授)

学位論文の要約

Inflammatory bowel disease-specific findings are common morphological changes in the ileal pouch with ulcerative colitis.

(潰瘍性大腸炎における回腸嚢内外の形態変化と相関関係の研究)

<https://doi.org/10.1038/s41598-022-24708-2>

1. 序論

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis ; UC) は炎症性腸疾患 (Inflammatory bowel disease ; IBD) の1つで、非欧米国で急速に増加し、欧米でも高い罹患率を有する疾患である。新規薬剤が台頭し、治療選択肢が増えたが、10-30%の患者は内科治療抵抗性のために大腸を全摘する手術を必要とし、術後は人工肛門となることが一般的であった。回腸嚢は回腸を袋状に折りたたみ作成する便の貯留を行う直腸の代替として使用される。回腸嚢の発明により大腸全摘後の UC 患者も人工肛門から解放され Quality of life (QOL) は向上したが、回腸嚢炎という回腸嚢内に発生する炎症が約半数の患者で経験され、QOL の低下を経験する。回腸嚢炎は UC の人工肛門や非 IBD 患者の回腸嚢で少ないことから、便の停滞と IBD の再発が関与していると考えられているが、なぜ UC 患者の回腸嚢内に多く炎症が存在するかは解明されていない (Akiyama, et al. 2021)。回腸嚢の内と外の形態の差異を評価し、所見同士の関係性の解明を目的に本研究を計画した。

2. 実験材料と方法

2012年から2017年に当院でUCに対して初回手術を行った169名の内、回腸嚢を作成し、術後に内視鏡での回腸嚢内外の生検を行った141名、261内視鏡検査を対象とした。回腸嚢の内視鏡は回腸嚢口側 (AL)、回腸嚢上部 (PP)、回腸嚢下部 (DP) に分けて評価、それぞれの内視鏡画像と生検組織 (HE 染色) の形態を評価した。内視鏡の炎症の程度は pouchitis disease activity index (PDAI) endoscopy sub score (ePDAI) で評価を行い (Sandborn et al., 1994)、組織の炎症の程度は PDAI histology sub score

(hPDAI; 潰瘍と好中球浸潤; Sandborn et al., 1994), IBD 特異的所見は IBD Score (S_{IBD} ; basal plasmacytosis, 陰窩の委縮, 陰窩の歪み, パネート化生; Tanaka et al., 2000), 大腸化生の程度は Colonic metaplasia score (CMS; 陰窩の過形成, 絨毛の委縮; Furin et al., 2003), 杯細胞比は絨毛における杯細胞の比率 (GC ratio) で評価した. 回腸囊の内外の組織形態所見の差異はカテゴリー変数をカイ二乗, 連続変数を Mann-Whitney U で検定し, それぞれの所見同士の関係性はカテゴリー変数を含む際はロジスティック回帰分析, 連続変数同士の場合は Spearman's 相関係数でその関係性を評価した. 本研究は横浜市立大学の人を対象とする生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を得て行った (承認番号: B210400067).

3. 結果

<回腸囊内外の形態学的差>

回腸囊内外の代表的な例を図 1 に示す. 回腸囊内 (PP, DP) は回腸囊外 (AL) と比較して hPDAI ($p<0.001$), S_{IBD} ($p<0.001$), CMS ($p<0.001$), GC ratio ($p<0.001$), ePDAI ($p<0.001$) が有意に高い結果だった.

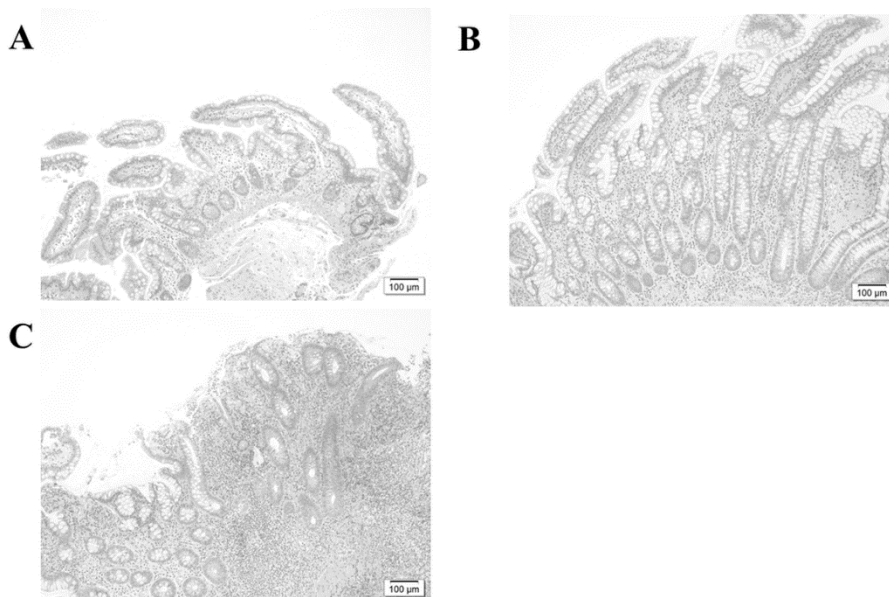


図1. AL, PP, DPの典型例 (A:AL, B:PP, C:DP)

<形態学的所見の関係性>

形態学的所見の関係性を表 1 に示す. hPDAI は S_{IBD} (Spearman 相関係数 $r=0.538$; $p<0.001$), CMS ($r=0.687$; $p<0.001$), ePDAI ($r=0.552$; $p<0.001$) はそれぞれ相関関係にあったが, GC ratio ($r=0.175$; $p<0.001$), 回腸囊使用期間 ($r=-0.057$; $p=0.107$) は相

関しなかった。組織の炎症は IBD 特異的所見の Basal Plasmacytosis を有する症例で多く見られ(odds ratio[OR]6.790, $p < 0.001$)、Basal Plasmacytosis は陰窩の過形成症例で多く認め(OR3.414, $p < 0.001$)、組織炎症の項目の好中球浸潤と陰窩長は相関していた($r = 0.469$; $p < 0.001$)。

表1. 各所見同士の相関関係 (Spearman's 相関係数 (p 値))

| | hPDAI | S _{IBD} | CMS | GC ratio | ePDAI | Duration |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------|----------|
| 組織炎症 (hPDAI) | 1 | | | | | |
| IBD特異的所見 (S _{IBD}) | 0.538 (< 0.001) | 1 | | | | |
| 大腸化生 (CMS) | 0.687 (< 0.001) | 0.499 (< 0.001) | 1 | | | |
| 杯細胞比 (GC ratio) | 0.175 (< 0.001) | 0.257 (< 0.001) | 0.262 (< 0.001) | 1 | | |
| 内視鏡炎症 (ePDAI) | 0.552 (< 0.001) | 0.487 (< 0.001) | 0.491 (< 0.001) | 0.303 (< 0.001) | 1 | |
| 使用期間 (Duration) | -0.057 (0.107) | 0.071 (0.048) | 0.046 (0.196) | 0.050 (0.164) | 0.039 (0.279) | 1 |

4. 考察

組織学的炎症、大腸化生、杯細胞比、内視鏡的炎症、IBD 特異的所見は回腸囊口側よりも回腸囊内で多くみられた。組織炎症が回腸囊内で高いことは既報と類似する結果であった。回腸囊内の炎症は微生物叢の異常、栄養的な短鎖脂肪酸 (SCFA) の欠乏、IBD の再発、粘膜虚血、遺伝的素因、免疫異常、オートファジー、アポトーシスなど様々な仮説が提唱されており、これらが複合的に関与することで UC 患者の回腸囊に炎症が発症すると考えられている (Schieffer et al., 2016)。組織学的炎症は、IBD 特異的所見や大腸化生を伴い、内視鏡的炎症を呈することが分かった。IBD 特異的所見を有する回腸

嚢内の炎症は IBD における炎症が発生する機序が関与しているのかもしれない。

【引用文献】

Akiyama S, Rai V, Rubin DT. (2021) Pouchitis in inflammatory bowel disease: a review of diagnosis, prognosis, and treatment, *Intest Res*, 19(1), 1-11.

Fruin AB, El-Zammer O, Stucchi AF, O'Brien M, Becker JM. (2003) Colonic metaplasia in the ileal pouch is associated with inflammation and is not the result of long-term adaptation, *J Gastrointest Surg*. 7(2), 246-253.

Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. (1994), Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index, *Mayo Clin Proc*, 69(5), 409-415.

Schieffer KM, Williams ED, Yochum GS, Koltun WA. (2016), Review article: the pathogenesis of pouchitis, *Aliment Pharmacol Ther*, 44(8), 817-835.

Tanaka M, Saito H, Fukuda S, Sasaki Y, Munakata A, Kudo H. (2000) Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity, *Scand J Gastroenterol*, 35, 281-286.

【論文目録】

I 主論文

Inflammatory bowel disease-specific findings are common morphological changes in the ileal pouch with ulcerative colitis.

Toritani K, Kimura H, Otani M, Fukuoka H, Kunisaki R, Watanabe J, Ishibe A, Misumi T, Inayama Y, Endo I.

雑誌名 : Scientific Reports. Vol.27, No.12 (1) , Page.20361, 2022

II 副論文

副論文① Preoperative risk factors of incisional surgical site infection in severe or intractable ulcerative colitis. Toritani K, Kimura H, Fukuoka H, Watanabe J, Ishibe A, Kunisaki R, Endo I.

雑誌名 : Surgery Today. Vol.52, No.3 Page.475-484, 2022

副論文② Curable leakage in stapled IPAA has little effect on the long-term pouch function. Toritani K, Kimura H, Goto K, Kunisaki R, Watanabe J, Ishibe A, Endo I.
雑誌名 : International Journal of Colorectal Disease. Vol.15, No.38 (1) , Page.43, 2023

III 参考文献

A prospective, single-arm, multicenter trial of neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOX6 plus panitumumab without radiotherapy for locally advanced rectal cancer. Toritani K, Watanabe J, Suwa Y, Nakagawa K, Suwa H, Ishibe A, Ota M, Kunisaki C, Yamanaka T, Endo I.

雑誌名 : International Journal of Colorectal Disease. Vol. 35, No. 12, Page2197-2204, 2020

Impact of the body mass index on the retention of the anorectal mucosa after double-stapled ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Kimura H, Toritani K, Kunisaki R, Tatsumi K, Koganei K, Sugita A, Endo I.

雑誌名 : BMC Gastroenterology. Vol.8, No.23 (1) , Page32, 2023