

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 鳥谷 建一郎

横浜市立大学大学院医学研究科 消化器・腫瘍外科学

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	肝胆膵消化器病学	主任教授	中島 淳
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	免疫学	主任教授	田村 智彦
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	組織学	主任教授	大保 和之

博士の学位論文審査結果の要旨

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

【背景・目的】

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。

【対象及び方法】

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 (SIBD ; 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。回腸嚢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）。

【結果】

<回腸囊内外の形態学的差>

回腸囊内（PP, DP）は回腸囊外（AL）と比較して hPDAI($p < 0.001$), SIBD($p < 0.001$), CMS($p < 0.001$), GC ratio($p < 0.001$), ePDAI($p < 0.001$)が有意に高い結果だった。

<形態学的所見の関係性>

hPDAI は SIBD (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 ($r = 0.469; p < 0.001$)。

【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囊内の炎症は 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。

審査にあたり，以上の論文内容の説明がなされた後，以下の質疑応答が行われた．

まず，大保副査より次の質問がなされた．

- (1) 本研究の新規性について，既報との違いは．
- (2) 患者血清の TNF α などのバイオマーカーと回腸囊炎を調べたか．
- (3) 日本人特有の現象で，海外の報告と違う結果であったのか．

この質問に対して以下のように回答が行われた．

- (1) 回腸囊炎は UC の再燃と関連付ける既報は散見される．しかし，大腸粘膜で IBD に特異的に認める所見（陰窩の委縮，陰窩の歪み，Basal Plasmacytosis）を回腸囊で評価した報告はなく，また 700 例を超える検体を評価し，回腸囊粘膜の所見同士の関係性を明らかにしたことが本研究の新規性である．
- (2) 本研究では血清に関する検討は行えていない．今後は血清も前向きに集めて評価する研究も進めていきたいと考えている．
- (3) 海外の回腸囊検体で IBD 特異的所見を評価した研究がないため，海外の検体でも同様の所見を認める可能性があり，日本人特有かは不明である．

次に田村副査より次の質問がなされた．

- (1) 回腸囊の J 字型に折りたたんだ中隔があるのか．
- (2) 術後の便の状態は下痢状なのか，有形便なのか，排便回数は何回か．大腸化生との関係はあったのか．
- (3) 炎症を起こした結果大腸化生が生じているのか，大腸化生の結果，炎症が生じるのか．
- (4) 大腸化生が起こっていないけれども炎症が生じている症例があったのか．
- (5) 人工肛門症例で回腸に炎症は起こらないのか．

この質問に対して以下のように回答が行われた．

- (1) 回腸囊の折りたたんだ部分は 1 つの袋になっており，中隔はない．
- (2) 術直後の 1 日の排便回数は 12-15 行で，1 年後には排便回数は 7-8 行程度に落ち着く患者が多い．しかし 1 年後の排便回数は個人差があり，少ない人は 3-4 行であるが，多い人は 15-20 行程度の人もある．便の正常も水様便であることが多いが，泥状便や有形便の人もある．止痢薬や整腸剤を併

用することが多い。

大腸化生と排便回数は今回結果として提示しなかったが、相関関係になかった。大腸化生によって回腸嚢上皮が大腸様の機能を有し、排便回数が減少することも考えられるが、組織の炎症と大腸化生も相関関係にあり、炎症が生じると排便回数が増加する事が一般的であるために大腸化生と排便回数は相関しなかったと考える。

- (3) 本研究では因果関係までは調査できていないため炎症と大腸化生の因果関係はわからないが、もし、小腸上皮が大腸化生した結果 UC 発症の機序で炎症が生じていることがわかれば、UC 発生前の腸管から UC の発症の経過を観察することができるため、今後の IBD の病態解明を前進させる鍵となりうると考えている。
- (4) 大腸化生を伴わずに組織の炎症を伴うケースもあった。実際研究でも相関関係にあったが、完全に一致するわけではなかった。
- (5) 人工肛門症例では回腸に炎症が起こることは珍しい。難治性回腸嚢炎などで回腸嚢を切除し、回腸人工肛門形成状態になった患者でも、人工肛門部の回腸に炎症はあまり見られない。

最後に中島主査より次の質問がなされた。

- (1) 今後の研究として“なぜ”この炎症が起こるかについて、消化内容物を長時間貯留しない臓器であるが、回腸での炎症の仮説として便貯留による細菌叢や SCFA を挙げたが、短鎖脂肪酸が関連するといった証拠はあるのか。
- (2) 回腸嚢炎に対して JAK 阻害剤が有効であった報告はあるか。

この質問に対して以下のように回答が行われた。

- (1) 短鎖脂肪酸はまだ我々の研究グループでは始められていないが、既報では回腸嚢炎に短鎖脂肪酸の酪酸を投与して改善したという報告もある (den Hoed et al., 1996)。また近年は短鎖脂肪酸の酢酸と制御性 T 細胞の関係が注目されているため、今後研究課題として調べていきたいと考えている。
- (2) 回腸嚢炎に対して JAK 阻害剤が有効であった報告は散見される (Dalal et al., 2022, Okano et al., 2020)

上記回答に対して中島主査より下記コメントがされた。

回腸嚢の生検検体を使った研究は回腸嚢炎の機序の解明として細菌叢や短鎖脂

脂肪酸のみならず，シングルセル RNA sequence 解析などを用いることで粘膜の制御性 T 細胞のネットワークなど，細胞の種類や役割を明確にできる可能性があるため非常に興味深い研究である．回腸囊炎は回腸囊作成後の最重要の課題の 1 つであると欧米でも考えられているためこの分野の研究を続けることを期待する．

以上のように各質問に対して回答を行った．審査員による協議の結果，本研究は博士(医学)の学位授与に値すると判断された．