

氏名（本籍） つるみ こづえ
鶴身 小都絵 (香川県)

学位の種類 博士（医学）

報告番号 乙第 1465 号

学位授与の日付 平成 25 年 10 月 1 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

Incidence, Clinical Characteristics, Long-Term Course, and Comparison of Progressive and Nonprogressive Cases of Aphthous-Type Crohn's Disease: A Single-Center Cohort Study

（アフタ様病変のみから成るクローン病の頻度、臨床的特徴、長期経過、進展例と非進展例の比較：単一施設のコホート研究）

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	松井 敏幸
（副査）	福岡大学	教授	向坂 彰太郎
	福岡大学	教授	竹下 盛重
	福岡大学	准教授	青柳 邦彦

内容の要旨

【目的】

クローン病(以下、CD)は主として若年者に発症する、原因不明の肉芽腫性炎症性疾患である。CDにおけるアフタ様病変は、縦走潰瘍や敷石像といった典型的所見に随伴して見られることが多い。しかし本邦のCDの診断基準では、アフタ様病変のみであっても、病理組織学的に非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴っていればCDと確定診断を下すことが可能である。

われわれはこのアフタ様病変のみから成るCDの病型を Aphthous-type CD (A型CD)と名付けた。この病型はCDの病初期像と考えられているが、その詳細は明らかとなっていない。本研究は、A型CDの頻度、臨床的特徴、経過、進展例と非進展例との相違を明らかにすることを目的としており、ひいては本邦のCD診断基準の妥当性についても言及する。

【対象と方法】

福岡大学筑紫病院消化器内科で1985年から2011年までに診断されたCD患者649例を対象として、①1985年から2004年(前期診断群)および2005年から2011年(後期診断群)それぞれの期間に診断したCDに対する、A型CDの頻度を求めた。また、A型CDの②臨床的特徴、③経過、および④典型的CDに進展した例(以下、進展群)と、現在のところ進展していない例(以下、非進展群)を比較し進展要因を解析した。

< X線造影検査・内視鏡検査の検討方法 >

アフタ様病変を、X線造影検査では10mm未満のバリウム斑、内視鏡検査では中心に陥凹を有する紅斑と定義した。アフタ様病変の大きさは、バリウム斑が2mm未満であればsmall、2mm以上であればlargeと定義した。ただしX線検査を行わず内視鏡検査のみを行っている症例に対しては、内視鏡所見を上記分類

にあてはめて検討した。またアフタ様病変の密度は、約 3cm 以内にアフタ様病変が 6 個以上あれば dense、6 個未満であれば scattered と定義した。そして、重症度は、small または scattered であるものを mild 群、large かつ dense であるものを severe 群とし、すべての症例で小腸病変、大腸病変を別々に、各群に分類した。進展の定義は、小腸ないし大腸のいずれかに典型病変である縦走潰瘍ないしは敷石像を認める場合とした。

【結果】

① A 型 CD の経年的頻度

対象全体としては、A 型 CD は 649 例中、41 例 (6.3%) であった。前期診断群 426 例中、A 型 CD は 22 例 (5.2%) であった。後期診断群 223 例中、A 型 CD は 19 例 (8.5%) であった。前期診断群と後期診断群で A 型 CD の頻度に有意差はなかった (5.2% vs 8.5%, $p=0.125$)。

② A 型 CD の臨床的特徴、③A 型 CD の経過、④A 型 CD の進展例と非進展例の比較

A 型 CD 41 例では、診断時に小腸、大腸の全範囲が X 線ないし内視鏡にて検索されていた。生検は複数の部位で施行され、少なくとも 1 か所で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出されていた。

41 例の男女比は 28 : 13、発症年齢は 22.2 ± 10.1 歳、診断時年齢は 22.8 ± 8.4 歳であった。臨床観察期間は 96.9 ± 89.2 か月、画像検査の観察期間は 55.5 ± 75.7 か月であった。初回血液検査所見は Hb 13.0 ± 1.55 (g/dL)、Alb 4.0 ± 0.38 (g/dL)、CRP 1.9 ± 3.4 (mg/dL)、活動指数である CDAI は 111.5 ± 65.5 であった。初診時に肛門病変を認めたのは 13 例 (48.1%) であった。

また 41 例中、消化管病変の画像経過を少なくとも 24 か月以上観察しえたのは 27 例であった。この 27 例中、小腸もしくは大腸に典型病変 (縦走潰瘍、敷石

像)が出現し典型的 CD となったのは 16 例 (59.3%) であった。進展例の典型病変出現までの画像観察期間は 41.4 ± 31.4 か月であり、16 例中 9 例 (56.3%) が 36 か月以内に、14 例 (87.5%) が 60 か月以内に進展していた。典型例に進展した 16 例中、小腸型 CD に病型変化したものが 8 例、大腸型 CD に病型変化したものが 4 例、小腸大腸型 CD への病型変化例が 4 例であった。

進展群と非進展群との比較では、男女比、発症年齢、診断時年齢、初回検査所見 (Hb、Alb、CRP)、初診時の活動指数 (CDAI)、初診時の肛門病変の有無において、両群に有意差を認めなかった。小腸ではアフタ様病変の重症度は、進展群で severe 群の頻度が有意に高かった (9/16 vs 1/11, $p=0.018$)。大腸では、アフタ様病変の重症度は、両群で有意差を認めなかった。初回治療の内容、維持療法の内容において、両群で有意差を認めなかった。

【結論】

本研究はこれまでで最大規模のコホート研究であり、A 型 CD の経年的頻度が一定であること及び、小腸のアフタ様病変の重症度が唯一の予後規定因子であることが見出された。

A 型 CD は CD の初期病変であり、わが国の早期例を含む CD 診断基準は妥当である。

審査結果の要旨

本論文は A 型 CD の頻度、臨床的特徴、経過、進展要因を検討したものである。当科で診断した CD 患者 649 例を対象として検討した結果、A 型 CD は 41 例 (6.3%) であった。前期診断群と後期診断群で経年的な頻度も検討したが有意差はなく、ある一定の頻度で A 型 CD が存在するということがわかった。A 型 CD 41 例を検討したところ、男性が多く、診断時年齢は 22.8 歳であり、典型的 CD の臨床的特徴と大きく異なることはなかった。消化管病変の画像経過を 24 か月以上観察しえた 27 例中、典型的 CD となったのは 16 例 (59.3%) であり、16 例中 14 例 (87.5%) が 60 か月以内に進展していたことから、特に診断後 60 ヶ月間は画像観察が必要であるということがわかった。進展した 16 例中 8 例 (50%) が小腸型 CD、4 例 (25%) が小腸大腸型 CD、4 例 (25%) が大腸型 CD に進展したが、この比率は従来の CD の病型の比率と差はなく、また進展後の病変は形態学的にも従来の CD と比べて特殊なものではなかった。進展例と非進展例を比較し、A 型 CD の予後規定因子が小腸のアフタ様病変の重症度であるということ、および A 型 CD は CD の初期病変であることを明らかにすることができ、わが国の早期例を含む CD の診断基準が妥当であることを証明することができた。

1. 斬新さ

A 型 CD の CD 全体に占める頻度およびその経過に関しては、欧米からの報告はなく、本邦の報告も非常に少ない。本研究の母集団は 649 例とこれまでで最大規模であり、A 型 CD の経過については画像を 24 か月以上という十分な期間観察できた症例のみで検討している。今回 A 型 CD の頻度のみならず、はじめて A 型 CD の経年的頻度を算出できたこと、及び進展の唯一の予後規定因子が小腸のアフタ様病変の重症度であることを明らかにでき、ひいてはこれを今後の治療指針として活かせるであろうことに斬新さが認められる。また欧米では A 型

CD は認知されていないが、本邦の診断基準では診断できる CD の初期病変である A 型 CD の重要性を世界に発信できたことは斬新なことである。

2. 重要性

A 型 CD が典型的 CD へ進展する予後規定因子が、小腸のアフタ様病変の重症度であることが見出された。小腸のアフタ様病変の評価が非常に重要であることがわかった。

3. 研究方法の正確性

本研究における対象はすべて院内患者で、総数は 649 例と十分な人数でコホートとして慎重に追跡している。このうち A 型 CD41 例では、診断時に小腸、大腸の全範囲を X 線ないし内視鏡にて検索し、生検は複数の部位で施行し、少なくとも 1 か所で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出できていた。この 41 例中、24 か月以上という十分な画像観察を行えた 27 症例のみで経過および進展群と非進展群の要因比較を行っており、検討の正確性は十分であると考えられる。

4. 表現の明確性

本論文は英語論文で、Digestion に受理・掲載されている。研究目的、対象と方法、結果、考察において認知が得られたものと考えられる。

5. 主な質疑応答

(1)Q: 進展群と非進展群で治療法に有意差がないのであれば、何が進展に関与しているのか？ どのようなアフタが治療抵抗性であるのかわかったのか？ アフタに病理学的な差はあったのか？

A: A 型 CD が典型的 CD へ進展する予後規定因子が、小腸のアフタ様病変の重症度であることは見出されたが、アフタの形態と治療抵抗性については検討していない。病理学的にも今回は非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の有無しか検討しておらず、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫の形状やその他の病理所見については検討していない。

(2)Q:4cm未満の縦走する潰瘍は、今回アフタ様病変として検討しているのか？

A:あくまでも、X線造影検査では10mm未満のバリウム斑のみを、内視鏡検査では中心に陥凹を有する紅斑のみを検討したので明瞭な縦走する潰瘍は検討に入れていない。

(3)Q:進展例と非進展例を比較したときに、小腸病変の重症度のみが進展に関与していることについてどう解釈するのか？大腸は内視鏡で全部観察できるが、小腸は内視鏡検査が行いにくく全部を観察するのは難しいので、小腸検査と大腸検査では病変の検出度に差があるのではないかと？小腸を造影検査のみで検討している症例では片側性変形などを見落としているのではないかと？

A:理由はわからないが、大腸病変の重症度は進展には関与していなかった。当施設では初回小腸造影検査でほとんどの症例にゾンデ法による二重造影を行って詳細に観察できており、内視鏡検査と造影検査の所見の描出の差はないと考えている。

(4)Q:非乾酪性類上皮細胞肉芽腫はどの場所から検出されることが多かったか？上部消化管からしか検出できなかった症例もあるのか？

A:非乾酪性類上皮細胞肉芽腫は様々な場所から検出され、特にどの部位に多いということは見出せなかった。終末回腸や直腸、十二指腸などから検出されている。上部消化管からしか検出できず、小腸大腸からは検出できなかった症例も数例あった。

(5)Q:アフタ様病変のみから成るCDの割合は施設によっては減少していると思われるがどうか？非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を検出する方法が大切なのか？

A:当施設では減少していない。A型CDを疑った際に多数の生検を行う、病理の先生に連続切片を作成してもらうなど工夫をしているためかも知れない。

(6)Q:原著で使用されている1995年の本邦の診断基準と、現在の本邦の診断基

準は少し変遷してきている。1995 年の診断基準では肛門病変が診断基準に入っていなかった。現在の診断基準では、肛門病変からも診断可能であるが、肛門病変から診断した A 型 CD は今回の検討に含まれているのか？

A: CD の診断基準は頻回に更新されている状況で、古い症例では古い診断基準で診断していることもあり、今回はあえて 1995 年の診断基準を用いて全例を検討した。2011 年現在の診断基準では、特徴的な肛門病変、特徴的な胃・十二指腸病変、消化管の広範囲に認める不整形～類円型潰瘍またはアフタを認めれば A 型 CD と診断できる。今回の検討では肛門病変が合併した症例は約半数認められたが、全例で消化管から非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出されており、そういった意味では肛門病変が無ければ診断できなかつた A 型 CD は含まれていないので、1995 年と 2011 年で診断基準が異なっても検討結果に差はないものと考ええる。

(7)Q:論文に記載されている、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫のないアフタ性腸炎 5 例は、今回の A 型 CD の検討に含まれているのか？

A: これら 5 例は CD 疑診例である。非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出されなかつた症例であり、今回の検討からは外している。今回の検討では、特徴的な肛門病変、特徴的な胃・十二指腸病変、消化管の広範囲に認める不整形～類円系潰瘍またはアフタすべてを認めて CD と診断した症例はない。

(8)Q: A 型 CD で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫がない症例が、ある症例に比べてなにか特徴的な経過をたどることはあつたか？

A: 非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出されていない症例を検討していないので、わからない。

(9)Q: CDAI が進展群と非進展群で変わらないのはなぜか？

A: 理由はわからないが、検討したらそのような結果になった。

(10)Q:非進展群のアフタはその後どういう状況になっているのか？典型病変へ進展していないのに CD と診断できるのか？

A:消失した症例もあれば、残存している症例もある。このような症例も本邦の診断基準では CD と診断確定できる。

(11)Q:治療内容は進展群と非進展群で有意差を認めなかったが、CD の治療は少しずつ変遷してきている。そのあたりの検討は？

A:生物学的製剤は最近使用されはじめた治療であり、古い症例では選択肢に入っていなかった。検討では治療内容に有意差はないという結果が出たものの、生物学的製剤を使用した頻度は進展群 16 例中 1 例、非進展群 11 例中 4 例であり、非進展群で高かった。生物学的製剤が選択肢に入った時代からの症例を前向きに検討すれば、あるいは有意が出るかも知れない。

(12) Q:非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が検出されるのはほとんどが初回の内視鏡検査か？

A:初回検査で疑えば、多数の部位から生検し、病理の先生も必要時連続切片を作成してくれるためか、初回で検出されることが多い。しかし初回で検出されず、フォローの内視鏡時の生検で検出された症例もわずかに存在する。

以上、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確性および質疑応答の結果を踏まえ、審査員全員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。