

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790716

研究課題名(和文)カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎の小腸病変の検討

研究課題名(英文)Capsule endoscopy analysis of ulcerative colitis

研究代表者

日暮 琢磨(HIGURASHI, Takuma)

横浜市立大学・附属病院・指導診療医

研究者番号：90622580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：これまで潰瘍性大腸炎の病変は大腸に限局すると考えられてきたが、大腸以外の病変の報告も散見される。しかし、これまでその解剖学的な特徴により長らく暗黒の臓器と呼ばれていた小腸に関する報告は非常に少なく、その病態は不明であった。我々は全消化管を可視化できる新規モダリティであるカプセル内視鏡を用いて、潰瘍性大腸炎患者の小腸を検索し、潰瘍性大腸炎患者は高頻度に小腸病変を有すること、健常人に比してカプセル内視鏡スコアが高値であることを発見した。また、初発未治療患者は非常に効率に小腸病変を有し、潰瘍性大腸炎の治療を行うと小腸病変も改善することを発見した。

研究成果の概要(英文)：Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease characterized by diffuse mucosal inflammation, traditionally regarded as being limited to the colorectum. Although several gastroduodenal lesions have also been reported recently in cases of UC, in general, small-bowel lesions in UC are believed to be extremely rare. The aim of this study was to examine the small bowel by capsule endoscopy in patients with UC.

The frequency of small-bowel lesions, the number of small-bowel lesions per patient and the capsule endoscopy score were comparatively evaluated. Almost 60% showed small-bowel lesions, and 35% had erosions. There were significant differences in the frequency of the small-bowel lesions ($p < 0.001$) and erosions ($p = 0.009$) compared with healthy volunteer. The capsule endoscopy score was correlated with the UC disease activity index ($r = 0.718$, $p < 0.001$). It was concluded that UC, a chronic inflammatory bowel disease, can also involve the small bowel.

研究分野：消化器内科

科研費の分科・細目：下部消化管

キーワード：潰瘍性大腸炎 カプセル内視鏡

1. 研究開始当初の背景

わが国の潰瘍性大腸炎の患者数は、113,306人(平成21年度特定疾患医療受給者証交付件数より)と報告されており、毎年おおよそ8,000人増加している。病因としてはこれまでに腸内細菌の関与や腸管免疫機構が正常に機能しない自己免疫反応の異常、あるいは食生活の欧米化などが考えられているが、まだ原因は不明である。これまで潰瘍性大腸炎の病変は大腸に局限すると考えられてきたが、近年、胃・十二指腸などの上部消化管や、全大腸炎型から回腸末端に連続する逆行性回腸炎(backwashileitis)や大腸全摘後の回腸囊炎(pouchitis)など大腸以外の病変の報告も散見される。しかし、これまでその解剖学的な特徴により長らく暗黒の臓器と呼ばれていた小腸に関しての報告は非常に少なく、その病態は不明であった。我々は全消化管を可視化できる新規モダリティであるカプセル内視鏡を用いて、様々な患者の小腸病変を評価し、特に小腸病変の粘膜障害の重症度をカプセル内視鏡スコア(ルイススコア)を用いて評価し、すでにその有用性を証明している。そのルイススコアを用いて、潰瘍性大腸炎患者の小腸を検索し、潰瘍性大腸炎患者は高頻度小腸病変を有すること、健康人に比してルイススコア有意が高値であることを、福岡大学松井先生のグループと共に、全世界に先駆けて報告した。本報告で認めた小腸病変は非常に微小であり、これまで小腸病変検索で主流となっていた小腸造影などでは検出不可能であった病変を可視化した初めての報告であり、これまで考えられていた病態概念を覆す画期的な報告である。

2. 研究の目的

本研究はこれらの知見をもとに、潰瘍性大腸炎の病態解明、潰瘍性大腸炎の重症度との関連の検討、治療への反応の検討、病理学的な検討を行い、これまで原因不明であった潰瘍性大腸炎の病態解明、新たな治療戦略の開発を目的とする。

<潰瘍性大腸炎の小腸病変の病態生理の解明>

我々は、全世界に先駆けて潰瘍性大腸炎患者に小腸病変が出現することを報告した。今後の研究課題としては、カプセル内視鏡によって観察される潰瘍性大腸炎の小腸病変の内視鏡的な特徴を明らかにし、臨床的な意義の検討を行う、病変の生検からの病理学的な検討を行う、生検で得られた検体より遺伝子発現の網羅的な解析を行い、特異的な遺伝子異常の関与を探索する。以上の検討を予定している。

3. 研究の方法

(1)潰瘍性大腸炎患者のカプセル内視鏡評価
活動期の潰瘍性大腸炎患者にカプセル内視鏡を施行し、潰瘍性大腸炎の重症度、罹患部位、

罹病年齢、家族歴、使用薬剤、腸管外合併症、CRPや赤沈値などの臨床データと、小腸病変との関連性を多変量解析を用いて解析し、疾患プロフィールを作成する。初発未治療患者では、治療前と治療中、緩解後のカプセル内視鏡を評価し、潰瘍性大腸炎の自然史を明らかにする。また難治症例についても、治療薬剤(5-ASA製剤、ステロイド、免疫調整剤、生物学的製剤への反応性なども検討する。カプセル内視鏡所見はこれまでその重症度評価を定量化する方法がなく、炎症や潰瘍なども数や大きさなどで比較しているのが現状であった。我々の検討では、潰瘍性大腸炎のカプセル内視鏡所見は発赤や点状出血、小びらんなど微細なものが多く、その重症度を定量化するのに困難を極めたが、先述のルイススコアを用いて重症度の評価を行うことにより、ルイススコアと潰瘍性大腸炎の疾患活動度が相関することを発見した。

今回は、更に症例数を増やし、ルイススコアと疾患活動度の相関、潰瘍性大腸炎の治療前後、活動期と緩解期でのルイススコアの変化などの評価を行い、潰瘍性大腸炎の評価ツールとしてのカプセル内視鏡の有用性だけでなく、安全性の検証も行う。新規発症症例についても検討を行う。

(2)潰瘍性大腸炎患者の小腸病変の病理学的・遺伝子学的な検討

カプセル内視鏡で小腸病変を認めた潰瘍性大腸炎患者に対しては小腸内視鏡を施行し、病変部より生検を行う。検体はHEおよび免疫染色を施行し、どのような炎症細胞が組織のどの部位に浸潤してきているのか、またその種類の同定を大腸粘膜検体と対比しながら行う。生検は活動期と緩解期からそれぞれ行う。近年、潰瘍性大腸炎の炎症細胞浸潤の際は、CD15陽性の好中球が浸潤してくることが報告されており、他に特異的な炎症細胞が同定できないか免疫染色を行う。炎症細胞の同定や部位の特徴がわかればそれに対する治療の足がかりになると思われる。また検体は網羅的遺伝子解析も行い、同じく大腸粘膜検体との遺伝子異常の相同を検索し、疾患原因遺伝子の同定を行う。遺伝子解析は活動期と緩解期それぞれから行う。しかし、活動期の潰瘍性大腸炎患者に小腸内視鏡を施行するのは負担が大きい可能性もあるので、その場合には、下部消化管内視鏡検査を施行した際に回腸末端まで挿入し生検を行うことで代用とする。

4. 研究成果

(1)潰瘍性大腸炎患者のカプセル内視鏡所見

潰瘍性大腸炎患者40例に対してカプセル内視鏡を実施、そのうち25例(62.5%)に小腸病変を認めた。図1

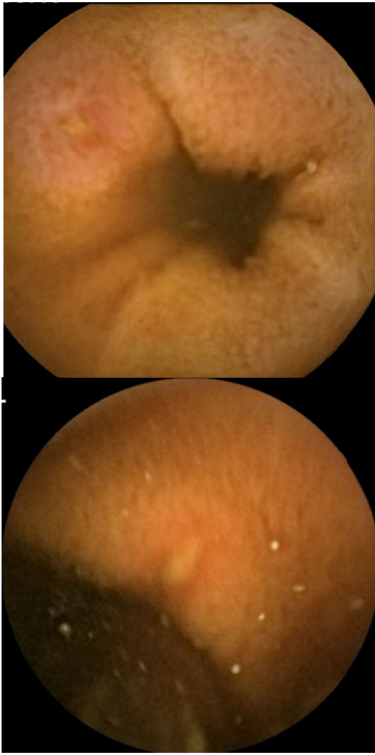


図 1 潰瘍性大腸炎患者のカプセル内視鏡写真

(2) 潰瘍性大腸炎患者のカプセル内視鏡所見と疾患重症度の相関

カプセル内視鏡の重症度をルイススコアを用いて点数化し、潰瘍性大腸炎の重症度 (UC-DAI) と比較検討を行ったところ、潰瘍性大腸炎の重症度と小腸病変の重症度は有意に相関していた。図 2。

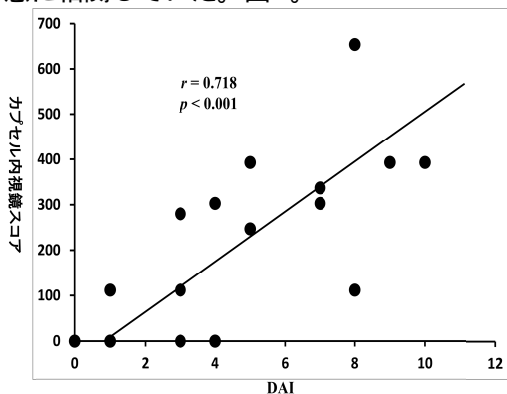


図 2 カプセル内視鏡スコアと潰瘍性大腸炎疾患重症度の比較

このことは、潰瘍性大腸炎の小腸病変は疾患と関連することを示唆し、また評価ツールとして有効である可能性を示唆している。

(3) 潰瘍性大腸炎初発未治療患者の小腸病変

潰瘍性大腸炎初発で未治療患者に対してカプセル内視鏡を実施したところ、全例で小腸病変を認め、こちらも疾患重症度とカプセル

内視鏡スコアは相関していた。またステロイドや 5-ASA 製剤で寛解下のちにカプセル内視鏡を施行すると、初回で認めた小腸病変は改善していた。

(4) 潰瘍性大腸炎患者の小腸病変の病理学的検討

小腸病変を認める潰瘍性大腸炎患者に対して小腸内視鏡もしくは下部消化管内視鏡検査を実施に観察できた小腸病変に対して病理学的な検討を行うと、大腸で認めるような陰窩の委縮や捻じれ、単核細胞の浸潤、杯細胞の減少などを認めた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Endo H, Sakai E, Taniguchi L, Kessoku T, Komiya Y, Ezuka A, Kawamura H, Taguri M, Higurashi T, Ohkubo H, Yamada E, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Sakaguchi T, Hata Y, Nagase H, Nakajima A Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc.* 2014. pii: S0016-5107(14)01292-9. 査読あり

Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Sakai E, Endo H, Takahashi H, Uchida E, Tanida E, Izumi N, Kanasaki A, Hata Y, Matsuura T, Fujisawa N, Komatsu K, Maeda S, Nakajima A. Visceral obesity as a risk factor for left-sided diverticulitis in Japan: a multicenter retrospective study. *Gut Liver.* 2013 ;7(5):532-8 査読あり

Sakai E, Endo H, Taniguchi L, Hata Y, Ezuka A, Nagase H, Yamada E, Ohkubo H, Higurashi T, Sekino Y, Koide T, Iida H, Hosono K, Nonaka T, Takahashi H, Inamori M, Maeda S, Nakajima A. Factors predicting the presence of small bowel lesions in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *Dig Endosc.* 2013;25(4):412-20. 査読あり

[学会発表](計 1 件)

Takuma Higurashi, Hiroki Endo, Masato Yoneda, Kunihiko Hosono, Eiji Sakai, Hirokazu Takahashi, Masahiko Inamori, Shiori Uchiyama, Takuto Kojima, Kenichi Kawana, Yutaka Natsumeda, Hajime Nagase, Atsushi Nakajima Capsule endoscopic findings of ulcerative colitis patients *Digestive Disease Week 2012 Upper GI -*

Small Bowel Imaging Poster Session 2012
年 5 月 19 日 Sandiego

〔図書〕(計 2 件)

日暮琢磨、酒井英嗣、遠藤宏樹、中島淳、
永瀬肇 特集 カプセル内視鏡の進歩
カプセル内視鏡による潰瘍性大腸炎の小
腸病変の検出 消化器内科、
56(3):262-268, 科学評論社発行 2013
年 3 月 28 日

日暮琢磨, 酒井英嗣, 中島淳: 特集 生
活習慣と消化器疾患・治療薬 3. 炎症性腸
疾患 MEDICINAL, 2 (4): 26-34, 2012.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

日暮 琢磨 (HIGURASHI, Takuma)
横浜市立大学・附属病院・指導診療医
研究者番号: 90622580

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: