

令和 6 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08597

研究課題名（和文）腸管運動機能不全における形態学的特徴の解明および新しい診断基準の開発に関する研究

研究課題名（英文）Research on elucidation of morphological characteristics of intestinal motility disorder and development of new diagnostic criteria

研究代表者

玉城 昭彦（TAMAKI, Akihiko）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70849455

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、Isolated Hypoganglionosis（以下IHG）の客観的な病理学的診断基準を作成した。小児剖検症例およびIHG症例の腸管組織を用いて、筋間神経叢における神経節細胞の数や神経節のサイズ、神経節間距離などの形態学的特徴を定量化し、解析を行った。その結果をもとにスコアリングシステムによるIHGの客観的な病理診断基準を作成した。この診断基準の診断精度は高く、臨床的有用性を持っていると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IHGは、筋間神経叢における神経節細胞数や神経節サイズの減少などの定量的な組織学的特徴を持つにも関わらず、数値的な病理診断基準はこれまで確立されていなかった。そのため、希少疾患であるにも関わらず、病理医は神経節細胞数や神経節サイズに異常があるかどうかを、各々の経験に基づいて判断せざるを得ず、的確な診断を行うには限界があった。しかし、今回我々が作成した診断基準を用いることで、どの施設においてもIHGの診断を客観的かつ高い精度で行うことができると考えられる。

研究成果の概要（英文）：We developed objective pathological diagnostic criteria for Isolated Hypoganglionosis (IHG). To this end, using intestinal tissue from pediatric autopsy and IHG cases, we quantified and analyzed morphological characteristics such as the number of myenteric ganglion cells, area of myenteric ganglia, and distance between myenteric ganglia. Based on the results, we developed objective pathologic diagnostic criteria for IHG by using a scoring system. This criterion showed a high degree of diagnostic accuracy and can be useful for diagnosing IHG in clinical practice.

研究分野：小児外科、病理診断

キーワード：Hypoganglionosis 病理診断基準 スコアリングシステム HuC/HuD CD56

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

腸管運動機能不全は、器質的な閉塞起点がないにもかかわらず、腸閉塞症状をきたす難治性疾患群である。その代表的疾患として、Hirschsprung 病や Hirschsprung 病類縁疾患 (H 類縁) が知られている。これらの疾患は、腸管の蠕動運動障害に伴い機能的腸管が減少し、日常生活や成長発育の維持に必要な栄養を経腸的に得ることができないため、長期にわたる経静脈的栄養が必要となることがある。

H 類縁の中でも、Isolated Hypoganglionosis (IHG) は、新生児期より重篤な機能的腸閉塞症状を来す稀な先天性消化管疾患であり、重症例は小腸移植の適応になることもある。うっ滞性腸炎、肝機能障害やカテーテル関連血流感染などの合併症により予後不良であることが多く、平成 25 年に指定難病に認定されている。病態は十分に解明されておらず、疾患の希少性のため、その診断や治療に難渋している。

腸管運動機能不全の確定診断には病理診断が必要であり、IHG では筋間神経叢における神経節細胞数や神経節面積の減少、神経節間距離の延長などの組織学的特徴が知られている。しかし、このような特徴を持つにも関わらず、IHG の数値的な病理診断基準は確立されておらず、平成 29 年に公開された H 類縁診療ガイドラインにおいても、具体的な数値は明記されていない。そのため、疾患の希少性にも関わらず、個々の施設および病理医の経験に基づいて病理診断がなされているのが現状である (下図 1)。

IHG の診断基準が確立されていないのは、コントロールとなる正常腸管の筋間神経叢における神経節細胞や神経節の形態学的特徴についての定量的なデータが不足しているためである。いくつかの研究で、神経節細胞数や神経節の面積についての報告はあるものの、定量化の手法の違いにより結果は大きく異なっている。その結果、神経節細胞や神経節について、コンセンサスが得られている定量的基準はない。

このような背景から、IHG の定量的な病理診断基準のみならず、その基礎となる、正常腸管の筋間神経叢における神経節細胞や神経節の形態学的特徴について定量化されたデータが必要とされている。

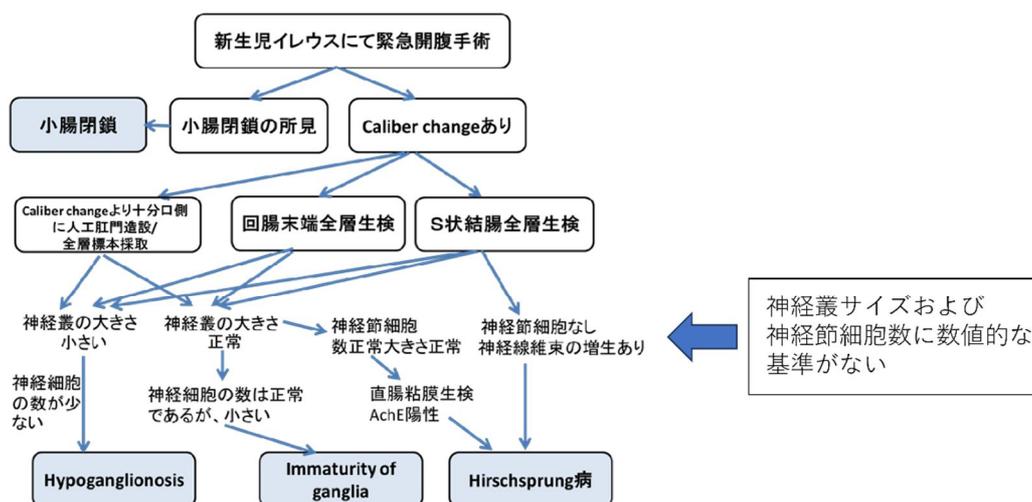


図1. ヒルシュスプルング病類縁疾患診療ガイドラインから

2. 研究の目的

本研究は、IHG などの腸管運動機能不全の診断基準の基礎となる、筋間神経叢における神経節細胞や神経節の数や面積などの形態学的特徴を定量化および収集を行うこと、そのデータを用いて臨床現場で有用な IHG の定量的な病理診断基準を作成することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、10 歳未満の小児剖検症例 29 例と IHG 症例 10 例を対象とした。剖検症例は、消化管関連疾患で死亡した患者や腸閉塞のエピソードを有する患者は除外した。

両群とも、切除した腸組織を 10% 中性緩衝ホルマリンで固定し、長さ 10mm 以上の短冊状に縦

断した。検体の採取部位は、空腸（小腸近位部の5分の1の部位）、回腸（小腸近位部の5分の4の部位）、上行結腸（回盲弁対側）、横行結腸（大腸を2等分する部位）、直腸（大腸の最肛門側の部位）とした。IHG症例は、上記の検体採取部位と合致する部位の手術標本を用いた。

収集した検体は、神経節細胞や神経節を特異的に染色する抗HuC/HuD抗体、抗CD56抗体を用いて免疫染色を行い、Leica Aperio GT 450を用いてデジタル化した。デジタル化した画像をQuPathソフトウェアへ読み込み、形態学的計測を行った（下図2）。計測した項目は、筋間神経叢における、1 cmあたりの神経節細胞の数、神経節細胞の核径、神経節の面積、神経節間距離、面積2500 μm^2 を超える神経節の1 cmあたりの個数であった。それらの評価項目でROC解析を行い、診断精度を評価した。AUC 0.7以上の診断精度、感度特異度ともに70%以上の評価項目を用いて、スコアリングを作成し、IHGの客観的な病理診断基準の作成を行った。

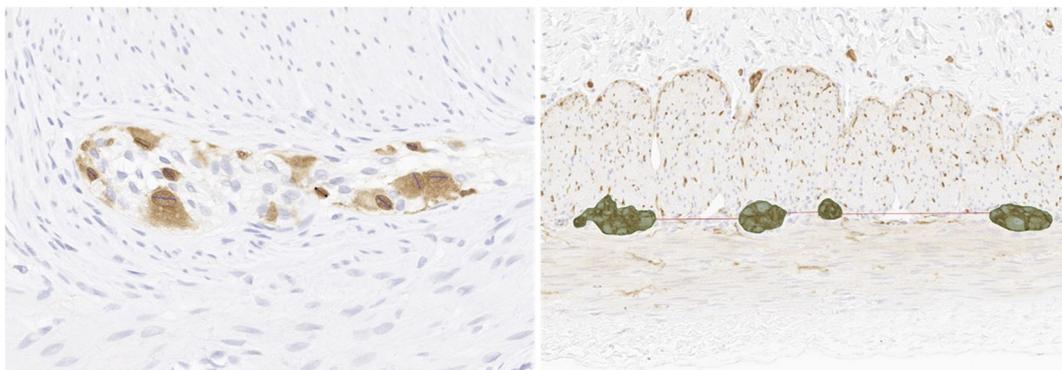


図2. デジタル化した画像の計測

4. 研究成果

AUC 0.7の診断精度、感度特異度ともに70%以上の条件を満たした項目は、1 cmあたりの神経節細胞の数、面積2500 μm^2 を超える神経節の1 cmあたりの個数であった。その2項目を用いてスコアリングシステムを作成し（スコア：-2~4）、カットオフ値を2とした場合、感度96.4%（95%CI 0.817-0.999）、特異度98.5%（95%CI 0.946-0.998）であった。この診断基準の診断精度は高く、臨床的有用性を持つと考えられた。

Scoring System				
Score	2	1	0	-1
The number of myenteric ganglion cells/cm (N-score)	< 10	10 ≤, < 20	20 ≤, < 50	50 ≤
The number of myenteric ganglia (>2500 mm^2)/cm (S-score)	0 ≤, < 3	3 ≤, < 6	6 ≤, < 10	10 ≤

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tamaki Akihiko, Kohashi Kenichi, Yoshimaru Koichiro, Hino Yuko, Hamada Hiroshi, Kawakubo Naonori, Taguchi Tomoaki, Tajiri Tatsuuro, Oda Yoshinao	4. 巻 -
2. 論文標題 A Novel Objective Pathologic Criterion for Isolated Hypoganglionosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 American Journal of Surgical Pathology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/PAS.0000000000002243	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 玉城 昭彦
2. 発表標題 スコアリングシステムを用いた Isolated Hypoganglionosis の病理診断基準の作成
3. 学会等名 第60回日本小児外科学会学術集会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	孝橋 賢一 (KOHASHI Kenichi) (10529879)	大阪公立大学・医学研究科・教授 (24405)	
研究分担者	吉丸 耕一郎 (YOSHIMARU Koichiro) (60711190)	九州大学・医学研究院・講師 (17102)	
研究分担者	松浦 俊治 (MATSUURA Toshiharu) (10532856)	九州大学・大学病院・准教授 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川久保 尚徳 (KAWAKUBO Naonori) (90711185)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	日野 祐子 (HINO Yuko) (00884438)	九州大学・大学病院・医員 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関