

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 大森 沙織

学位論文題名

大腸鋸歯状病変発生における腸管スピロヘータの関与についての検討
(Is human intestinal spirochetosis associated with sessile serrated adenoma/ polyp?)

【背景と目的】

大腸過形成性ポリープは malignant potential を欠く非腫瘍性病変と考えられてきたが、近年になり過形成性ポリープ (hyperplastic polyp: HP)を含む鋸歯状構造を有するポリープを前駆病変として発癌する serrated pathway が注目されている。遺伝子変異やエピジェネティックな変化の関与が指摘されているが、それらを惹起する原因は明らかになっていない。

胃癌においては、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染が原因であることが明らかとなり、除菌治療による胃発癌の予防効果が前向き大規模ランダム化試験やメタ解析において証明された。胃癌はDNAメチル化異常の関与が深い癌であり、最近ヘリコバクターピロリがメチル化異常誘発の原因であることが示された。

大腸癌においても、胃癌と同様に、感染とそれに続く DNA メチル化異常による発癌の可能性があるのでないかと考えた。大腸鋸歯状病変の中でもとくに sessile serrated adenoma/polyp(SSA/P)では多発する傾向、発癌機序、さらに粘液分泌が多いという特徴から腸管感染症との関連と疑っていたところ、大腸癌を合併した SSA/P 症例に腸管スピロヘータ感染を認めた症例を経験した。SSA/P においてスピロヘータ感染が関与している可能性を強く疑い、今回の検討を計画した。

【方法】

検討1：腸管スピロヘータ症(human intestinal spirochetosis: HIS)の疫学調査

2011年7月から2011年12月に北海道大学病院で施行された大腸生検検体172症例を対象とした。Hematoxylin Eosin 染色(HE 染色)で組織学的検討を行った。HIS については抗 *Treponema Pallidum*(TP) 染色で検討し、偽刷子縁所見が免疫染色で陽性で認められるもの、および菌体が表層の粘液中および陰窩内の粘液中に認められるものをスピロヘータ感染と診断した。統計解析は χ^2 検定を用いて行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

検討2：SSA/P のスピロヘータ感染率

2008年1月から2011年12月に北海道大学病院および協力施設で内視鏡治療を施行した SSA/P 症例19症例を対象とした。対照は、検討1で用いた大腸生検検体172症例である。検討1と同様に HIS の頻度について算出し、比較した。統計解析は Fisher の正確確率検定を用いて行い、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

検討3：SSA/P と管状腺腫の感染率の比較

2003年1月から2012年12月までの10年間のうち、北海道大学病院及び全国協力施設10施設で内視鏡治療を行った10mm以上の表面隆起型大腸鋸歯状病変132例を対象とした。対照は同時期に内視鏡治療を施行した腺腫症例とし、年齢、性別、病変部位(右側結腸、左側結腸)を一致させて抽出

した。検討1, 2と同様にHE染色をTP染色を用いてHISの頻度を算出し、比較した。統計解析は χ^2 検定, Studentのt検定を用いて行い, $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

Brachyspira の診断について、表層や陰窩の粘液中に浮遊する形で認められる陽性所見については標準的な診断基準ではなく、過剰に評価している可能性がある。偽刷子縁を形成していない陽性所見について HIS の有無を確認するため検討 4 を計画した。

検討 4 : 病理での HIS の診断に対する PCR での確認

2014 年 12 月から 2014 年 3 月まで、北海道大学病院消化器内科で下部消化管内視鏡検査を施行した症例のうち、同意が得られた 38 症例で、上行結腸、横行結腸、下行結腸よりそれぞれ生検を施行した。検討 1-3 と同様に HE 染色と TP 染色でスピロヘータの有無を確認し、PCR での結果と対比した。

【結果】

検討 1 :

対象症例は男性 115 例、女性 57 例、平均年齢 56 歳 (16-89 歳) であった。スピロヘータ感染は 14 症例にみられた。8.1%と既報より高頻度であり、日常臨床で見逃されている可能性が考えられた。内視鏡所見と HIS の関連については、腺腫が 5/73 症例 (6.8%)、過形成性ポリープが 2/4 症例 (50%)、その他の隆起性病変が 1/13 症例 (7.7%)、発赤や浮腫が 3/16 症例 (18.8%)、びらん、アフタや潰瘍が 3/59 症例 (5.1%)、癒痕や正常所見の部位ではスピロヘータ感染はみられなかった。少数例ではあるが、過形成性ポリープで高率にスピロヘータ感染が認められており、鋸歯状病変との関連を疑う結果であった。

検討 2 :

SSA/P 症例は当院を含む 5 施設から集められた 19 症例で、平均年齢 62.3 歳 (25 歳-82 歳)、男女比 12:7 であった。スピロヘータの感染率は SSA/P 群で 52.6%であったのに対し、コントロール群で 8.1%であり、SSA/P 群で有意に感染率が高かった。SSA/P とスピロヘータ感染が関連する可能性が示唆されるが、内視鏡治療での検体と生検検体では大きさが異なり、検体からスピロヘータを検索する際に影響を及ぼしている可能性が考えられる。検体の大きさを揃えるため、治療検体での比較が必要と考え、検討 3 を計画した。

検討 3 :

SSA/P および HP (S 群とする) は 107 症例 199 病変、平均年齢 66.0 歳 (25-90)、男性 54 例、女性 53 例であった。対照 (C 群とする) は 37 症例 38 病変、平均年齢 63.9 歳 (32-83)、男性 24 例、女性 13 例であった。スピロヘータの感染率は S 群が 74.8%であったのに対し、C 群が 70.3%であり有意差はみられなかった。

検討 4 :

病理所見で偽刷子縁が認められたものは 15 検体、偽刷子縁は認められないが、その他の陽性所見が認められたものが 10 検体、陽性所見が認められなかったものが 41 検体であった。PCR での陽性数と陽性率はそれぞれ 10 検体 (66.7%)、1 検体 (10%)、1 検体 (2.4%) であった。

【結論】

SSA/P の発生においてスピロヘータ感染の関与については不明な結果となった。腸管スピロヘータの病理学的所見については、今後も検討が必要である。