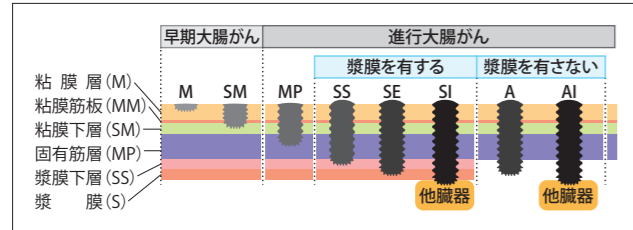


## 講演1 “大腸がん” 病理診断の最前線

### SM浸潤がん

SM浸潤がんとは、壁深達度において粘膜下層 (Submucosal Layer; SM) にまで浸潤しているがんを指す。がんが消化管壁のどこまで到達しているかを示す指標には壁深達度 (図1) が用いられ、病期や治療方針を決定する際に重要となる。SM浸潤がんの中でも、SM軽度浸潤がんでは内視鏡的治療が選択され、SM高度浸潤がんではリンパ節転移の可能性があることから外科的手術が選択される。

図1 壁深達度



### 簇出

がん細胞が散在性に間質内に浸潤している状態。簇出は、大腸SMがんにおけるリンパ節転移、進行大腸がんにおける予後、生検における壁外進展を予測する上で重要な因子である。

### 鋸歯状病変

鋸歯状病変 (Serrated Lesion; SL) とは、鋸歯状の構造を持った病変のこと。大腸ポリープは、腫瘍性の腺腫と非腫瘍性の過形成性ポリープ (Hyperplastic Polyp; HP) に大きく分けられる。HPは従来、非腫瘍性であるとして内視鏡的切除の対象外とされてきた。しかし、HPに類似しながらも鋸歯状の構造を有し、腫瘍と判断されるSerrated Adenomaや、がんの一部に鋸歯状構造を伴う病変が存在することなどが報告されるようになった。特に、右側結腸に発生する10mmを超えるSLはSSA/P (後述) である可能性が高く、進行すると予後が悪いとの報告がある。そのため、米国では直腸～S状結腸で多発する5mm以下のHP以外は全て切除する方針がとられているが、臨床的意義は明確ではない。

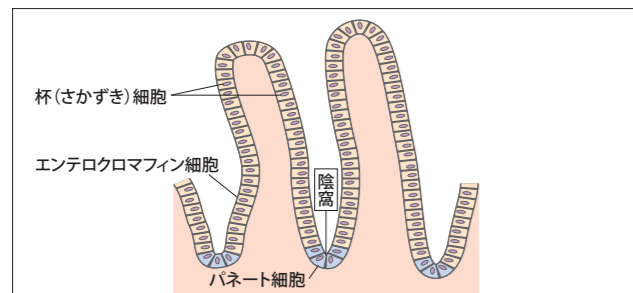
### SSA/P (Sessile Serrated Adenoma/Polyp)

がん化した場合には悪性度が高く、進行も早いと推測される鋸歯状病変。大腸癌研究会のプロジェクト研究による、大腸SSA/P病理組織学的診断基準 (表1) が提唱され、広く普及している。大腸ポリープの肉眼形態は境界がやや不明瞭な無茎性 (図3右) が多くとされ、右側結腸が好発部位とされている。多くが5mmを超える大きさであり、10mmを超えるものも認められる。

表1 大腸SSA/Pの病理組織学的診断基準

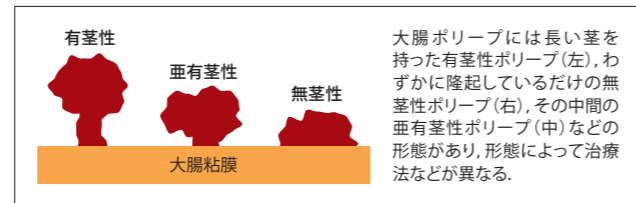
明らかな腫瘍性とは判定できない鋸歯状病変で、①～③のうち2つ以上を、病変の10%以上の領域に認めるもの	①陰窩 (図2) の拡張 ②陰窩の不規則分岐 ③陰窩底部の水平方向への変形 (逆T字型・L字型陰窩の出現)
---	---

図2 絨毛の拡大図



また、鋸歯状病変の中で明らかに細胞異型を有して腫瘍と判断されるものをSerrated Adenoma (鋸歯状腺腫) といい、SSA/Pと区別して Traditional Serrated Adenoma (TSA) と呼ばれている。左側大腸に好発し、5～10mmの有茎性 (図3左) を呈するものが多い。上皮の鋸歯状変化や核の腫大 (組織の容積が局所的に増大すること)、偽層化、表層部への核分裂像の出現、杯細胞 (粘液をつくり分泌する単細胞腺) の減少、細胞質の好酸性化などの特徴がある。表面構造は脳回 (大脳皮質の隆起した部分) 状を呈している。

図3 大腸ポリープの形態



### マイクロサテライト不安定性 (Microsatellite Instability; MSI)

マイクロサテライトとは、ゲノムDNAの中で塩基程度の短い塩基配列が繰り返す遺伝子領域を指す。マイクロサテライト不安定性は、DNA複製の際に生じる塩基配列の間違いを修復する機能の低下により、腫瘍組織においてマイクロサテライト反復配列が正常組織と異なる反復回数を示す現象。散発性大腸がんでは10～20%程度に認められるが、リンチ症候群 (遺伝性大腸がんの一つ) の患者では80～90%程度と高頻度に認められる。そのため、MSI検査はリンチ症候群の補助診断として用いられる。

## 講演2

### 増え続ける炎症性腸疾患 ～検査データから考える治療の選択とタイミング～

### 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative Colitis; UC) とは、大腸の粘膜にびらんや潰瘍ができる炎症性腸疾患であり、特徴的な症状として下痢や腹痛が見られる。我が国における潰瘍性大腸炎の罹患患者数は約17万人で、年々増加している。治療の原則は内科的治療であり、薬物療法 (表2) や血球成分除去療法 (後述) などが行われる。

内科的治療で効果が認められない重症例や重大な合併例では手術を行う。潰瘍性大腸炎は病変が大腸に限局するため、大腸全摘出が基本となる。

表2 潰瘍性大腸炎治療における薬物療法

サリチル酸塩製剤	寛解導入と維持に用いる。薬物療法の基本となる。
副腎皮質ステロイド	サリチル酸塩製剤のみで寛解導入が困難な例に用いる。寛解維持効果はないため、導入後は減量・中止する。
免疫調節薬	難治例の寛解導入と維持に用いる。
免疫抑制薬	劇症例や難治例の寛解導入に用いる。
抗TNF-α抗体製剤	難治例に用いる。

### クローン病

クローン病 (Crohn's Disease; CD) とは、小腸と大腸を中心に炎症や潰瘍ができる炎症性腸疾患であり、特徴的な症状として下痢や腹痛、血便、体重減少などが見られる。我が国における罹患患者数は約4万人で、年々増加している。クローン病は難治性の慢性疾患のため、現状では完治させることができない。そのため、治療目標は病状のコントロールや寛解状態の維持、QOLの向上となる。

治療法として、栄養療法と薬物療法 (表3) を組み合わせて寛解導入とその維持が行われる。栄養療法は腸管の安静を保ちながら十分な栄養補給が可能となることに加え、腸内細菌叢を是正することで症状を改善させるとされている。これらの治療を行っても、イレウス、消化管穿孔、大量出血などが見られる場合は、外科的治療を追加する。クローン病は全消化管に病変が及ぶ可能性があるため、潰瘍性大腸炎のような根治的手術はできない。そのため、可能な限り小範囲切除にとどめる。

表3 クローン病治療における薬物療法

サリチル酸塩製剤	寛解導入と維持に用いる。
副腎皮質ステロイド	サリチル酸塩製剤のみで寛解導入が困難な例に用いる。寛解維持効果はないため、導入後は減量・中止する。
免疫調節薬	寛解導入と維持に用いる。
抗TNF-α抗体製剤	難治例に用いる。瘻孔や肛門部病変にも有用である。
抗菌薬	肛門部病変に有用である。

### 慢性肉芽腫性炎症

慢性肉芽腫性炎症は、活性酸素生成に必要な酵素が働かないことで発症する原発性免疫不全症で、生体内に侵入した病原体を殺菌できないことから細菌感染症や真菌感染症を繰り返す。そして、免疫応答の制御異常から過剰な炎症反応を起こし、肉芽腫形成や、約半数で慢性的腸炎 (肉芽腫性腸炎) を合併する。下痢、血便、腹痛などの症状が数週間以上続く場合は、慢性肉芽腫性炎症に関連した肉芽腫性腸炎の可能性がある。

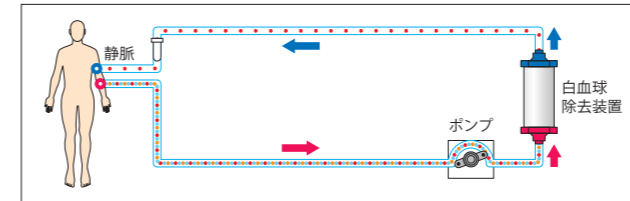
### 抗TNF-α抗体製剤

クローン病では腸管内に多くの炎症性サイトカインが発生しており、この産生にはTNF-αが関わっている。そこで、TNF-αの働きを抑えるために開発されたのが抗TNF-α抗体製剤である。抗TNF-α抗体製剤の一つであるレミケード® (一般名: インフリキシマブ) は、国内では2002年にクローン病治療薬として認可され、その後は関節リウマチや潰瘍性大腸炎など多くの難治性疾患の治療薬としても使用されている。

### 血球成分除去療法

血液の一部を体外へ連続的に取り出し、白血球の中の特に顆粒球と単球を選択的に除去し炎症を抑える治療法 (図4)。顆粒球吸着除去療法と白血球吸着除去療法の2種類がある。顆粒球吸着除去療法は顆粒球と単球を除去し、白血球吸着療法はさらにリンパ球、血小板を除去する。薬物療法で効果が得られにくい場合や副作用などの理由で薬物を減量したい潰瘍性大腸炎患者などの治療に用いられる。

図4 血球成分除去療法の模式図

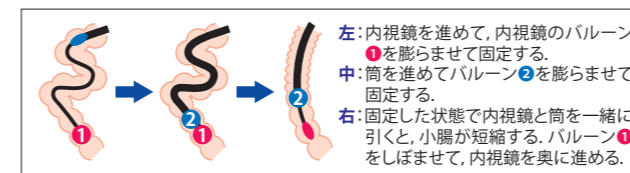


### バルーン小腸内視鏡検査

バルーン内視鏡を用いた検査のこと。バルーン内視鏡は、ダブルバルーン内視鏡 (DBE) とシングルバルーン内視鏡 (SBE) があり、DBEでは、先端にバルーンがついた柔らかいオーバーチューブを併用し、バルーンを腸管の内側から把持したまま引くことで、オーバーチューブ上に腸管を折りたたむように短縮ができる。これにより、長さ2mの内視鏡で腸全体の観察が行える (図5)。

観察用、処置用、大腸用が市販されており、処置用の内視鏡では組織をつまむ、色素をまく、クリップなどで止血する、ポリープ・腫瘍を取る、狭いところを拡げるなどの処置を行うことができる。

図5 ダブルバルーン内視鏡挿入法



### カプセル内視鏡検査

超小型カメラを内蔵したカプセル剤ほどの大きさの内視鏡を用いた検査。カプセル内視鏡を少量の水で飲み込み、半日ほど通常通りの生活を過ごしている間に2枚/秒のペースで6～8時間ほどの撮影が行われる。画

像データは体の外に送信され、検査は終了となる。2001年に欧米で相次いで認可され、世界で26万件以上の使用実績がある。

チューブ型の内視鏡と比べて飲みやすく、患者の体への負担がかなり軽減される利点がある反面、内蔵されたバッテリーのパワーと作動時間が制限される、特定の部位へカプセルを誘導できない、組織の採取やポリープ切除などの処置ができない、腸に引っかかると手術やダブルバルーン内視鏡でカプセルを回収しなければならないなどの課題がある。

### MRエンテログラフィー (MRE)

炎症性腸疾患を疑った際に小腸や大腸を対象として行うMRI検査のこと。検査の1時間ほど前から腸に吸収されにくい液体を飲み、小腸や大腸に液体が満たされた状態でMRI検査を行う。

### カルプロテクチン

好中球細胞質の主タンパクであり、腸内に何らかの炎症が生じた際、好中球の集積量に応じて糞便中のカルプロテクチン濃度は上昇する。そのため、潰瘍性大腸炎、クローン病といった炎症性腸疾患と非炎症性の過敏性腸症候群を区別するためのマーカーなどとして用いられている。採血や内視鏡検査と比べて患者の苦痛が軽減でき、腸管粘膜の炎症のみを反映することから炎症性腸疾患の検出に高い感度を有するなどのメリットがある。

## 講演3

### 新時代を迎えた腸内常在菌研究

～腸内常在菌データベースによる新しい健康管理法の確立～

### 腸内常在菌

ヒトの皮膚や消化管、呼吸器系などあらゆる体表面には約100兆個 (重さ1～2kgにあたる) の細菌が常在している。特に腸には多くの常在菌がそれぞれのバランスを保ちながら定着して、複雑な生態系を構成している。

腸内常在菌は好気性菌と嫌気性菌に分けられるが、健康人の大腸で検出される腸内常在菌としては、微好気性菌のEscherichiaやKlebsiella, Enterobacter, 通性嫌気性菌のLactobacillus, 偏性嫌気性菌のBacteroides, Clostridium, Bifidobacteriumなどが知られている。

腸内常在菌の構成は極めて個人差が大きいといわれているが、直接腸管壁へ作用し、腸の構造・機能が感化されることで、宿主にとっての栄養や薬効、生理機能、老化、発がん、免疫、感染などに極めて大きな影響を及ぼすとされている。

### 培地法

細菌叢を検索するための手法の一つ。現在までに、寒天培地や高感度選択培地などが開発されてきた。近年、腸内常在菌の解析ではPCR法やクローンライブラリー法、メタゲノム解析といった細菌遺伝子をターゲットにした検査法も用いられている。

### 16S rRNA

リボソームを構成するRNA (ribosomal RNA; rRNA) のサブユニットのうちの一つ。細菌の16S rRNA遺伝子は全長約1.5kbで、9カ所の可変領域を持つ。16S rRNA遺伝子はウイルスを除く全生物に存在し、その塩基配列は各菌種によって多様であることから、微生物の検出や同定、比較を行う際に解析対象として用いられる。

方法として、試料から抽出した全DNAの16S rRNA遺伝子配列を特異的にPCRで増幅し、シーケンス後に既知の16S rRNA遺伝子配列のデータベースと照合することで、細菌群の種組成を解析する。

### 腸脳相関

脳と腸は、神経系やホルモンなどの液性因子といった共通の情報伝達物質や受容体を介し、双方向的なネットワークを形成している。これを腸脳相関という。最近では、腸内常在菌と中枢神経機能との関係が注目されている。

### クラスター解析

異なる性質が混在した集団の中から、互いに似た性質を持つものを集めて分類しようとする方法の総称。