慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Characterization of Structures with T-Lymphocyte Aggregates in Ileal Villi of Crohn's Disease.
Sub Title	クローン病回腸絨毛内におけるT-リンパ球の集簇
Author	長沼, 誠(Naganuma, Makoto)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.1 (2003. 3) ,p.17-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030304-0017

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Characterization of Structures with T-Lymphocyte Aggregates in Ileal Villi of Crohn's Disease.

（クローン病回腸絨毛内におけるT-リンパ球の集簇）

長　沼　　誠

内容の要旨

Crohn病は原因不明の炎症性腸疾患の１つであり、典型的病変を呈さない場合には診断に難渋することが多い。特にCrohn病の診断基準の１つである非乾酪性肉芽腫は検出されないことも多く、このことがCrohn病の診断を困難にしていると考えられる。診断効率を上げるため、これまでに内視鏡学的・病理学的研究が行われてきているが、Crohn病の好発部位である回腸粘膜についての研究は少ない。

本研究において、著者はCrohn病の回腸粘膜絨毛内にリンパ球集簇が存在することを見いだした。本研究では、まず回腸絨毛内リンパ球集簇がCrohn病に特異的な所見であるかについて検討した。32例のCrohn病患者の回腸粘膜を手術時・内視鏡生検時に採取し、リンパ球集簇の有無の検索をおこなった。その結果手術検体18例中14例、内視鏡下生検14例中７例で本集簇が認められたが、他の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎・腸管ベーチェット病、腸結核）や健常回腸粘膜では検出されなかった。次にリンパ球集簇について免疫組織化学的検討をおこなった。本集簇はTリンパ球で構成され、CD4陽性、CD45RO陽性細胞が優位であり、CD19陽性、Bリンパ球は認められず、従来のリンパ濾胞やパイエル板のリンパ球のphenotypeとは異なっていた。また集簇内にCD68陽性のマクロファージが認められ、その一部でCrohn病の病態形成に重要なサイトカインであると考えられているIL-18陽性細胞が認められた。さらにCrohn病診断における本集簇の有用性について明らかにするため、Crohn病患者における回腸絨毛内リンパ球集簇と非乾酪性肉芽腫の検出率について検討を加えた。32例中回腸絨毛内リンパ球集簇が検出された症例は21例（66%）、非乾酪性肉芽腫は19例（60%）に認められた。非乾酪性肉芽腫が検出されなかった13例中７例（54%）で回腸絨毛内リンパ球集簇が認められた。非乾酪性肉芽腫、回腸絨毛内リンパ球集簇のいずれか、または両方検出された症例は32例中26例、81%と高率であった。また回腸に病変が認められない大腸型Crohn病４例中２例で回腸絨毛内リンパ球集簇が認められたことや、回腸絨毛内リンパ球集簇陽性例と陰性例では臨床背景、内視鏡所見について明らかな差は認められなかったことより、粘膜の炎症の程度や病気の活動性とは関係なく本集簇が認められる可能性があると考えられた。

以上より回腸絨毛内リンパ球集簇はCrohn病の病態形成に重要な意義を果たす可能性が示唆され、また非乾酪性肉芽腫が検出されない場合のCrohn病の補助診断として有用であることが示された。

論文審査の要旨

非乾酪性肉芽腫はCrohn病における病理学的特徴の１つであるが、内視鏡下生検での検出率は高くなく、診断に苦慮することがある。診断効率を上げるため、これまでに内視鏡学的・病理学的研究が行われてきているが、Crohn病の好発部位である回腸粘膜についての研究は少ない。

申請者はマウスIELのprogenitorであるcryptopatchがヒト腸管粘膜に存在するかについて追求する過程で、Crohn病の回腸粘膜絨毛内にリンパ球集簇が存在することを見いだし、このリンパ球がCD3陽性T細胞であることより、T lymphocyte aggregate（TLA）と名づけた。本研究ではTLAについて免疫組織化学的検討をおこない、さらにCrohn病診断に対するTLAの有用性について検討を加えた。その結果、同定したTLAのリンパ球がCD4陽性細胞であり、CD68・IL-18陽性マクロファージが認められたことより、TLAはCrohn病の病態形成に重要な意義を果たす可能性が示唆され、さらに病気の活動性と関係なく存在し、非乾酪性肉芽腫が検出されない症例の54%でTLAが検出されたことより、Crohn病の早期診断や肉芽腫が検出されない場合の補助診断としてTLAが有用であることを示した。

審査ではまず本研究がcryptopatchに端を発した研究であるにもかかわらず、主論文のintroductionで言及されていないとの指摘があった。またCrohn病の病態形成においてはIL-12が重要であり、本研究では抗IL-12抗体の免疫染色がなされていないとの指摘がされたが、サイトカインの免疫染色は困難な場合が多く、良好な結果が得られなかったと回答された。次にTLAのCrohn病病態への関与についての質問がなされ、Crohn病では活性化されたマクロファージから放出されるIL-12により、ヘルパーT細胞（Th0）がTh1細胞となり、これより放出される炎症性サイトカインが病態に関係するが、この過程でヘルパーT細胞が絨毛内に集簇し、炎症性サイトカインの放出に関与する可能性があると回答された。さらにTLAについての病理学的な定義について質問があり、明確な基準については今後の検討課題であるが、周囲の組織のリンパ球の密度との差が重要あるとの回答がされた。またTLAをCrohn病の診断基準とするには、他の炎症性腸疾患を含めて検討数が少ないことが指摘されたが、患者数が少ないため検体の採取が困難であること、論文作成後も現在まで症例数を増やして検討しているとの回答がされた。最後にアフタ性腸炎からCrohn病に進展した症例でTLAがアフタ性腸炎の段階で診断に結びついた例が存在するかとの質問がされ、１例ではあるがアフタ性腸炎の段階でTLAが認められ、後に肉芽腫が検出されてCrohn病と診断された症例があると回答された。

以上本研究ではなお検討すべき点が残るものの、TLAがCrohn病診断に有用であること、およびCrohn病の病態形成に重要な意義を果たすことを明らかにした点に意義が認められ、消化器病学の分野において価値のある研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　石井　裕正
　　外科学　北島　政樹　　病理学　岡田　保典
　　病理学　坂元　亨宇　微生物学　小安　重夫
学力確認担当者：北島　政樹
　　審査委員長：北島　政樹

試問日：平成14年12月24日