

腸管スピロヘータを伴った 大腸sessile serrated adenoma/polypの1例

名 倉 一 夫¹⁾ 小 野 瑠璃子¹⁾ 杉 江 岳 彦¹⁾
小 川 憲 吾¹⁾ 松 下 知 路¹⁾ 高 橋 裕 司¹⁾
伊 藤 陽一郎¹⁾ 山 田 鉄 也²⁾ 美濃輪 博 英³⁾

はじめに

腸管スピロヘータ症 (intestinal spirochetosis) はグラム陰性嫌気性菌である*Brachyspira* 属を病原菌とする人畜感染症であり、本邦では1998年にNakamuraら¹⁾の報告以来、近年、増加傾向にあるものの、その感染頻度、病原性に関して一定のコンセンサスは得られていない。

日常診療においては男性同性愛者に多く²⁾、HIV感染やアメーバ性大腸炎³⁾に合併することなども知られている。さらに最近では大腸腺腫や過形成性ポリープとの関連⁴⁾や、広基性鋸歯状腺腫/ポリープ (sessile serrated adenoma/polyp; SSA/P) の発生に關与している可能性を指摘する報告⁵⁾もある。今回、腸管スピロヘータを伴ったSSA/Pの1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：50歳代，男性

主 訴：ドック便潜血反応陽性

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：2014年5月10日，人間ドックにて便潜血反応陽性を指摘された。7月14日，岐阜健康

管理センターにて大腸内視鏡検査を施行したところ，結腸に隆起性病変を認めたため，精査加療目的にて7月28日，当院を紹介受診。9月5日の大腸内視鏡検査で横行結腸と下行結腸にⅡa型の隆起性病変を認め，内視鏡切除とした。なお，ドック受診時より下痢，便秘，腹痛などの消化器症状は認めていない。

現 症：身長172cm，体重65kg，体温36.0℃，
血圧126/81Hg。

ドック内科診察において異常なし。

ドック検査成績

便潜血反応陽性であること以外に末梢血液，生化学検査に異常なし (Table 1)。

大腸内視鏡所見

横行結腸と下行結腸にそれぞれ最大径で約10mm大と15mm大のⅡa型隆起性病変を認め，ともにインジゴカルミン撒布後の弱拡大観察でⅡ型ピットパターンを呈していた。さらにNBI弱拡大観察では軽度ながら腺口部開大所見も認められた (Fig. 1, 2)。過形成性ポリープもしくはSSA/Pを疑い2病変ともスネアにて切除した。

病理組織学的所見

横行結腸病変，下行結腸病変ともに鋸歯状構造を示す拡張した腺管を認め，腺底部での横方向の拡張も伴っておりSSA/Pと診断される (Fig. 3)。Fig. 4に横行結腸病変のSSA/P表層部を

1) 岐阜赤十字病院 消化器内科

2) 木沢記念病院 病理診断センター

3) 岐阜健康管理センター

Table. 1 検査成績

血液検査		生化学・血清検査	
WBC	4200 / μ l	AST	19 IU/L
RBC	439 $\times 10^4$ / μ l	ALT	15 IU/L
Ht	45.5 %	LDH	181 IU/L
Hb	15.4 g/dl	ALP	176 IU/L
Plt	20.7 $\times 10^4$ / μ l	γ GTP	33 IU/L
感染		T.BIL	0.7 mg/dl
HBs抗原	(-)	T.P	6.1 g/dl
便検査		ALB	3.6 g/dl
免疫便潜血反応	(+) (+)	BUN	11.4 mg/dl
		Cr	0.8 mg/dl
		CRP	0.1 mg/dl
		BS	96 mg/dl
		HbA1C	5.6 %

(人間ドック 2014.5.10)

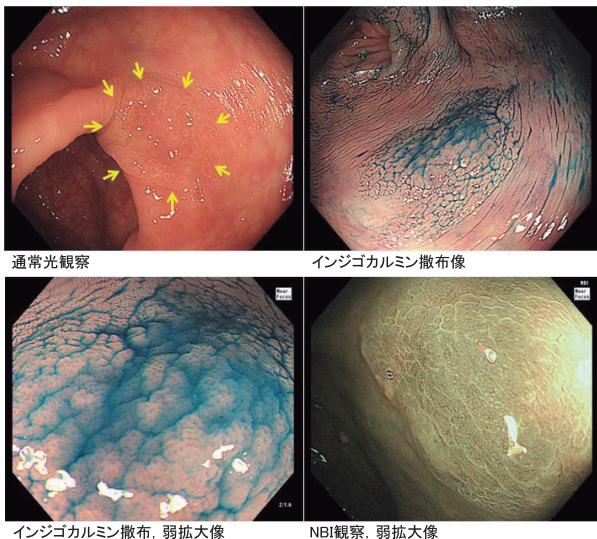


Fig. 1 横行結腸病変

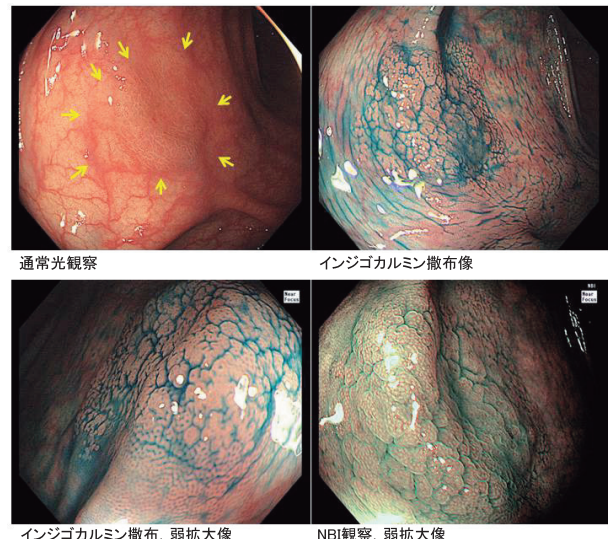


Fig. 2 下行結腸病変

示すが、Hematoxylin-Eosin (HE) 染色にて好塩基性に強く染まる毛羽立ち状物質の付着を認める。下行結腸病変表層部においても同様の所見であった (Fig. 5)。Fig. 6 は下行結腸病変近傍の正常腺管表層部であるが、やはり毛羽立ち状物質の付着を認めた。2病変ともにWarthin-Starry染色ならびに抗*Treponema pallidum*抗体による免疫染色にて腸管スピロヘータが確認された (Fig. 7)。

考 察

腸管スピロヘータ症はらせん状を呈するグラ

ム陰性菌である*Brachyspira*属を原因菌とする大腸感染症である。梅毒 (syphilis) と混同されることもあるが、梅毒の原因菌である*Treponema pallidum*とは全く異なる弱毒性の菌である⁶⁾。本邦では1998年のNakamuraら¹⁾の報告以来、近年、増加傾向にあるとされている⁶⁾。人における病原性については一定の見解は得られていない。慢性下痢症や過敏性腸症候群と関連があるとする報告⁷⁾もある一方、無症状であることも多く内視鏡検査で特徴的所見を欠き菌体も大腸正常粘膜上皮の表層部に多くみられることより病的感染ではなく偶然感染である可

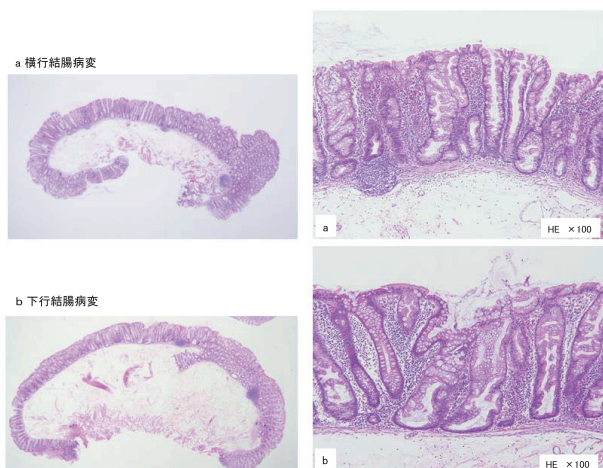


Fig. 3 拡張した鋸歯状腺管 腺底部での拡張を伴う (a:横行結腸病変, b:下行結腸病変)

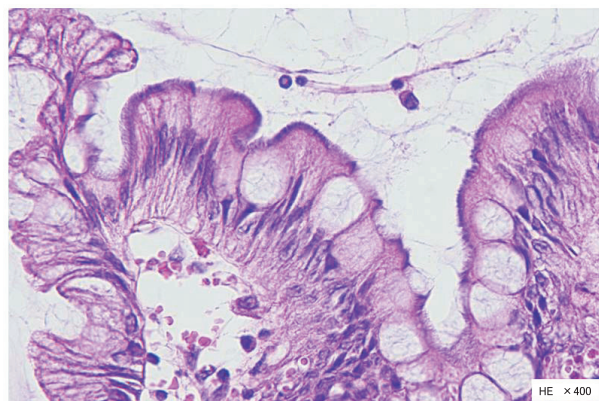


Fig. 4 横行結腸病変, SSA/P表層部

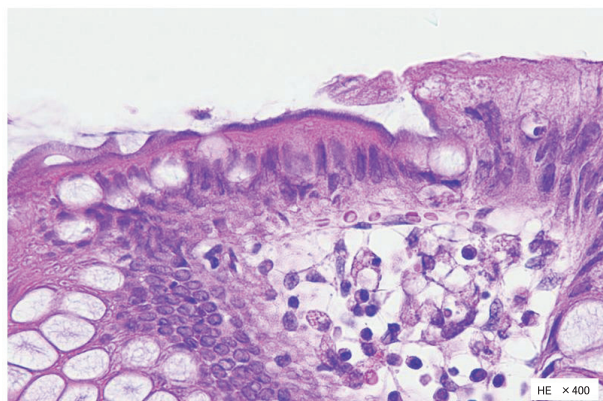


Fig. 5 下行結腸病変, SSA/P表層部

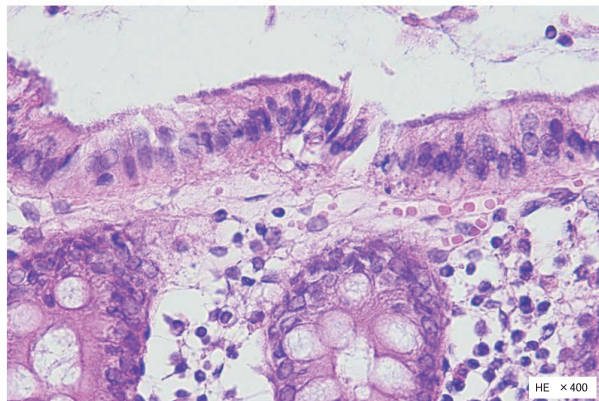


Fig. 6 下行結腸病変, 正常腺管表層部

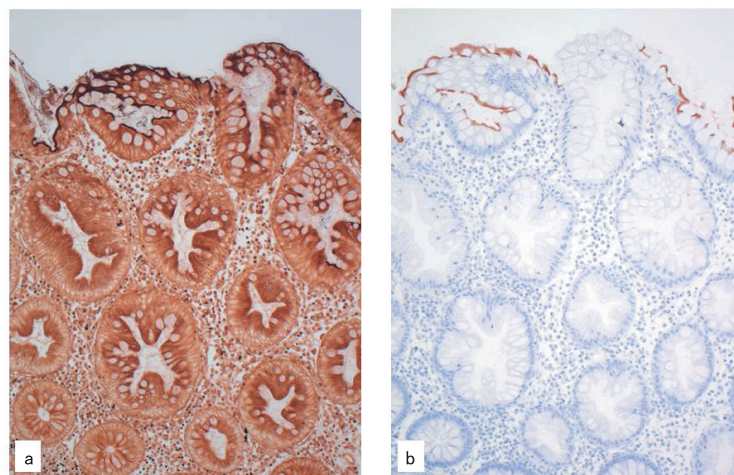


Fig. 7 Warthin-Starry染色(a)と抗*T.pallidum*抗体による免疫染色(b)

能性も指摘されている⁸⁾。

本邦での感染率については0.4%~4.2%とこれまでに様々な報告がある^{3) 7~9)}，田邊ら³⁾は全大腸標本6,982例のうち46例(0.66%)に，立石ら⁹⁾は2,067例中19例(0.9%)に腸管スピロヘータを確認できたとしている。一方，塩沢ら⁸⁾は前方視的に検討した連続する全大腸検体1,025例のうち42例(4.2%)と比較的高い感染率を示し，感染率の違いについては病理医間での腸管スピロヘータの認知度の差に依存している可能性を述べている。

腸管スピロヘータの診断は中村¹⁰⁾によるとHE染色標本上で大腸粘膜表層上皮の微絨毛に付着する3-10 μ mほどの厚さの好塩基性帯状の菌塊を確認することであり，PAS反応，Giemsa染色，Warthin-Starry鍍銀染色や抗*Treponema*抗体を用いた免疫組織化学を補助的診断としている。

さて本例は同一患者においてSSA/P 2病変を内視鏡切除し，病理組織学的に腸管スピロヘータを証明できた症例である。SSA/Pは近年の大腸鋸歯状病変に対する考え方の変化の中で発生した概念である。大腸鋸歯状病変のうち過形成性ポリープ(HP)は癌化することはないとされてきたが¹¹⁾，HPに類似し鋸歯状構造を有しながら細胞異型をもつ鋸歯状腺腫(serrated adenoma; SA)¹²⁾や，主に構造異型が主体となるSSA/Pなどの概念が提唱され，このうちSSA/Pは右側結腸に発生する遺伝子不安定性(microsatellite instability; MSI)陽性大腸癌の前駆病変としての意義が議論されている¹³⁾。本例でのSSA/Pの内視鏡診断であるが，2病変とも表面構造はII型ピットより成り，NBI弱拡大観察で軽度ではあるが拡張した開口部所見も得られ，山野ら¹⁴⁾の提唱する開II型ピットに相当すると考えられた。SSA/Pの病理診断は大腸癌研究会のプロジェクト研究「大腸鋸歯状病変の癌化のポテンシャル」によると，①陰窩の拡張，②陰窩の不規則分枝，③陰窩底部の水平方向への変形(逆T字・L字型陰窩の出現)のうち2個以上有するものをSSA/Pとすることが妥当であるとしている¹⁵⁾。本例は2病変と

も拡張した鋸歯状腺管が腺底部において水平方向の変形を示しており，この基準を満たしている。

本例での腸管スピロヘータ感染は前述の中村¹⁰⁾の記述に合致している。すなわちHE染色で表層上皮に付着する好塩基性帯状の菌塊を確認できており，Warthin-Starry染色と抗*Treponema*抗体を用いた免疫染色ともに陽性所見であった。当院においてこれまでに大腸粘膜生検や内視鏡切除材料より腸管スピロヘータの存在の報告はなく，今回の病理診断医もすでに腸管スピロヘータを経験している他の病理医より情報を得ており正診に至ったものと推察された。本症の病理医における認知度の重要性が示された症例であった。なお経過中，消化器症状はみられず，内視鏡像，病理所見ともに炎症所見を欠いていたことより保菌者と考えられた。

SSA/Pと腸管スピロヘータについて大森ら¹⁶⁾は粘膜内癌を合併したSSA/Pに腸管スピロヘータが確認された1例を報告し，ヒトの腸管スピロヘータがSSA/Pの発生，癌化に関連する可能性に言及している。さらに感染率を検討し，腸管スピロヘータ陽性例は対照群172例中14例(8.1%)であるのに対し，SSA/Pでは19例中10例(52.6%)と有意に高く，腸管スピロヘータ感染とSSA/P発生の関連性を指摘している⁵⁾。SSA/Pで高頻度にみられるBRAF遺伝子変異とプロモーター領域のメチル化異常など腸管スピロヘータがその要因である可能性を示唆するものとしている⁵⁾。今後，持続的な感染とSSA/P発生との関連の解明にはPCR法による感染率調査と遺伝子変異やDNAメチル化異常も含めた解析が必要となると考えられた。

おわりに

1. 腸管スピロヘータを伴ったSSA/Pの1例を報告した。
2. 臨床症状を認めず，病理組織学的にも炎症所見を欠いていたことより保菌者と考えられた。
3. 病理組織所見としてSSA/P部と正常上皮部の表面上皮表層に好塩基性で毛羽立ち状

に付着していた。病理診断に際し、本疾患を意識した注意深い観察が必要である。

4. 腸管スピロヘータの持続感染と大腸鋸歯状病変発生との関連については不明であり、解明にはPCR法による感染率調査と遺伝子変異やDNAメチル化異常も含めた解析が待たれる。

文 献

- 1) Nakamura S, Kuroda T, Sugai T, et al: The first reported case of intestinal spirochetosis in Japan. *Pathol Int* 48: 58-62, 1998
- 2) Morson and Dawson's *Gastrointestinal Pathology* 5th Edition: 562-563, Wiley-Blackwell, 2013
- 3) 田邊 寛, 岩下明德, 原岡誠司, 他: 腸管スピロヘータ症 —自験176例からみた臨床病理学的意義. *Intestine* 15: 60-66, 2011
- 4) Calderaro A, et al: Intestinal spirochetosis associated with hyperplastic and adenomatous colonic polyps. *Pathol Res Pract* 208: 177-180, 2012
- 5) Saori Omori, Katsuhiko Mabe, Kanako Hatanaka, et al: Human intestinal spirochetosis is significantly associated with sessile serrated adenoma/polyp. *Pathol Res Pract* 210: 440-443, 2014
- 6) 岩下明德, 田邊 寛: 胃と腸用語集2012 腸管スピロヘータ症. *胃と腸* 47: 797, 2012
- 7) Tanahashi j, et al: Human intestinal spirochetosis in Japan; its incidence, clinicopathologic features, and genotypic identification. *Mod Pathol* 21: 76-84, 2008
- 8) 塩沢朋子, 野呂瀬朋子, 矢持淑子, 他: 腸管スピロヘータ症Intestinal spirochetosisの臨床病理学的検討. *昭和医会誌* 72: 229-237, 2012
- 9) 立石陽子, 堀口慎一郎, 根本哲生, 他: 腸管スピロヘータの感染頻度と臨床病理学的検討. *診断病理* 27: 189-192, 2010
- 10) 中村眞一: 腸管スピロヘータ. *臨床消化器内科* 26: 233-241, 2011
- 11) Morson BC: Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. *Dis Colon Rectum* 5: 337-344, 1962
- 12) Longacre A, Fenoglio-Preiser CM: Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. *Am J Surg Pathol* 14: 524-537, 1990
- 13) Torlakovic E, Skovlund E, SnoverDC, et al: Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 27: 65-81, 2003
- 14) 山野泰穂, 木村友昭, 吉川健二郎, 他: Pit patternと遺伝子. *消化器内視鏡* 24: 1187-1193, 2012
- 15) 八尾隆史, 菅井 有, 岩下明德, 他: 大腸SSA/Pの病理組織学的特徴と診断基準 大腸癌研究会プロジェクト研究から. *胃と腸* 46: 442-448, 2011
- 16) 大森沙織, 間部克裕, 大野正芳, 他: 粘膜内癌を合併したSSA/Pに腸管スピロヘータが確認された1例. *日本内科学会雑誌* 102: 2046-2049, 2013

