

2009362/3A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服事業

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、
疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究

総括

平成 21 年度研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 22 年 (2010 年) 3 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服事業

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、
疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究

平成 21 年度研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 22 年 (2010 年) 3 月

目次

構成員名簿

研究報告

総括研究報告

分担研究報告

研究成果に関する一覧

学会発表に関する一覧

研究事業報告

社会活動報告

添付資料

構 成 員 名 簿

原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	日比 紀文	慶應義塾大学医学部消化器内科	教 授
研究分担者	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科	教 授
	藤山 佳秀	滋賀医科大学（医学部医学科）内科学講座	教 授
	渡辺 守	東京医科歯科大学消化器病態学	教 授
	山本 博徳	自治医科大学富士フイルム国際光学医療講座	教 授
	岡崎 和一	関西医科大学内科学第三講座	教 授
	松本 主之	九州大学消化器病	講 師
	清水 誠治	JR大阪鉄道病院	医務部長 (消化器内科部長)
	田中 正則	弘前市立病院	臨床検査科科长
事 務 局	立花 佳美	慶應義塾大学医学部消化器内科 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 TEL 03-3353-1211 (内線62320) FAX 03-3357-2778 E-mail yoshimitachi@z3.keio.jp	
経理事務 担当者	光永 明弘	慶應義塾大学信濃町研究支援センター TEL 03-5363-3879 FAX 03-5363-3507 E-mail akihiro-mitsunaga@adst.keio.ac.jp	

研 究 報 告

總 括 研 究 報 告

総括研究報告

研究代表者 日比紀文 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

小腸は、これまでX線造影検査しかアプローチの手段がなく、悪性腫瘍や炎症性疾患も比較的頻度が少ないことからほとんど顧みられてこなかった臓器であった。クローン病やNSAIDs潰瘍などはその中でも比較的頻度が多いため原因・病態もかなり解明され、診断・治療法も整備されているが、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症は、辛うじて疾患概念が提唱されているものの、臨床疫学、原因・病態、診断法、治療指針などはまったく確立されていない。さらに、この2疾患以外にも血管炎に伴う小腸潰瘍や希少な原因不明の小腸潰瘍症が存在することが明らかとなってきた。これらの患者数が極めて希少な難治性小腸炎症性疾患に対して、疫学的、臨床像、病態学的な解析を進め、さらに診断・治療法の整備・確立を目標としてアプローチした。疫学調査、実態調査では、重点施設実態を実施し、実態が明らかにされつつあると考えられる。単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に関しては、完全型ベーチェット病には腸管病変が少ないこと、手術例での再燃率が高いことが明らかとなった。非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査では、家族歴が半明した10例のうち60%で血族結婚がみられ、40%で同胞の発症が推測された。単純性潰瘍および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する診断基準の確立では、過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した内視鏡/X線造影の形態学的検討、分担研究者・研究協力者とのコンセンサス形成により、診断基準(案)を確立した。単純性潰瘍に対するインフリキシマブ治療効果予測因子の検討では、2施設にて探索的にインフリキシマブを使用された症例の治療効果と臨床背景について検討を行い、9例中4例(44%)で有効である一方で、手術例も3例(33%)と高率であった。

A. 研究目的

小腸は、これまでX線造影検査しかアプローチの手段がなく、悪性腫瘍や炎症性疾患も比較的頻度が少ないことからほとんど顧みられてこなかった臓器であった。クローン病やNSAIDs潰瘍などはその中でも比較的頻度が多いため原因・病態もかなり解明され、診断・治療法も整備されているが、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症は、辛うじて疾患概念が提唱されているものの、臨床疫学、原因・病態、診断法、治療指針などはまったく確立されていない。さらに、この2疾患以外にも血管炎に伴う小腸潰瘍や希少な原因不明の小腸潰瘍症が存在することが明らかとなってきた。疫学的にはこれらの小腸潰瘍症は東洋人に多いが、本邦での疫学調査は皆無であり、患者数の実態すら明らかではない。同じ炎症性の腸疾患である潰瘍性大腸炎やクローン病については厚生労働科学研究費補助金「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」による精力的な研究により、原因、診断法、治療法が明らかになりつつあるが、単純性潰瘍、非特異性小腸潰瘍症などは、病因、病態が不明であり、根本的な治療法も存在しない。さらに、患者数が極めて希少であるため、患者会が存在しないことなどより、精神的に不安、悩みを抱えながら日常生活を送られている患者も少なくない。

そこで、小腸内視鏡の汎用が開始された絶好の好機であること、それら光学器機の精度で日本がハイレベルに位置すること、これらの小腸潰瘍症が日本に比較的多く存在することが予想され、世界を先導する可能性を秘め、疾患が慢性難病で、その解決は人類にとって極めて切実であることより、まず、単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症の2疾患に焦点を絞って全国規模の疫学調査を行い、臨床像、検査異常像、内視鏡像、病理像の包括的解析を実施し、診断基準の確立、治療指針・ガイドライン作成を行うことを目的とした。

一方で、基礎科学の発達に伴い、小腸にしか存在しない免疫装置クリプトパッチの日本人による発見や、小腸にのみ存在する腸内細菌フローラの認識、さらには腸以外の免疫難病もが腸内細菌フローラに規定される可能性など、近年、次々と大発見がもたらされており、これらの基礎医学的解析を駆使し、免疫学的、遺伝子学的、腸内細菌学的アプローチでこれらの小腸潰瘍症の病態を追究した。

B. 研究方法

a : 原因不明の小腸潰瘍症に対する疫学調査、実態調査
本年度の研究では、対象疾患を、おもに単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症の2疾患に絞って重点調査を

行った。対象施設は、「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」を構成する施設および両疾患の症例報告を行っている施設（計 70 施設）で、統一フォーマットの実態調査表を送付した。

調査項目は各疾患の診療実績、症例のプロフィール、臨床症状、消化管病変の特徴、家族歴、合併症（ベーチェット病がある場合はその特徴）、治療歴について調査した。同時に単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症以外の原因不明の小腸潰瘍症の実態についても調査した。

b：非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症し、慢性持続性の潜出血と低蛋白血症を特徴とする小腸疾患として 1970 年代に本邦ではじめて報告された。本症の小腸病変は輪走・斜走する浅い辺縁明瞭な潰瘍を特徴とするが、組織学的には特異的所見に欠如し、加えて極めて稀であることから、消化管専門医でも臨床診断が統一されているとは言い難いのが現状である。小腸内視鏡が急速に普及し、原因不明の小腸潰瘍に遭遇する機会が明らかに増加しており、本症の疾患概念を確立することは重要と考えられる。一方、臨床的に本症と診断された患者の一部では、家族内発症、あるいは血族結婚が確認されている。そこで、本症の疾患概念の確立の一助として、既診断例の家族歴を調査し本症に遺伝的背景が関与するか否かを検討した。

本研究の参加施設において、非特異性多発性小腸潰瘍症と診断された患者の家族歴を詳細に再聴取した。回腸を主座とした非特異的な多発潰瘍、慢性持続性かつ潜在的出血による貧血と低蛋白血症、および結核菌感染症や長期の薬物使用による腸病変が否定されたものを検討対象とした。

c：単純性潰瘍および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する診断基準の確立

過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した画像検査の形態学的検討により診断基準の確立を行った。

d：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性の検討

抗 TNF- α 製剤インフリキシマブは、クローン病や慢性関節リウマチの寛解導入、寛解維持に有効であるが、単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対して投与し有効であったとする報告も散見される。今回、他の治療法に対して抵抗性の劇症型の腸管ベーチェット病 6 例に対してインフリキシマブを投与し、その有効性を検討した。

（倫理面への配慮）

今回は詳細な問診調査にとどめており、倫理面に問題はないと考えた。

C. 研究結果

a：原因不明の小腸潰瘍症に対する疫学調査、実態調査

重点施設実態調査依頼をした計 70 施設中、54 施設より回答が得られ（平成 21 年 12 月 20 日現在）、症例を経験している施設が計 42 施設あった。内訳は、単純性潰瘍 215 例、非特異性多発性小腸潰瘍症 38 例、それ以外の原因不明小腸潰瘍症 59 例と、かなり実態が明らかにされつつあると考えられる。今後、実態調査を全国規模に広げ、その臨床疫学的特徴を明らかとする必要があるとともに、それ以外の原因不明小腸潰瘍症についても一定の症例数が存在すること、その臨床像も多彩であることより、疾患概念および分類の必要性が提起された。

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に関しては、完全型ベーチェット病には腸管病変が少ないこと、手術例での再燃率が高いことが明らかとなった。

b：非特異性多発性小腸潰瘍症における家系調査

本症 16 例中 13 例について詳細な家族歴の聴取が可能であった。対象患者は女性 11 例、男性 2 例で、臨床症状（原因不明の貧血）の出現年齢は 8 歳から 37 歳、小腸病変の診断時年齢は 13 歳から 52 歳と長期罹患例が多かった。13 例中 3 例は両親、同胞を含めた家族例の詳細が不明であった。残る 10 例中 4 例では血族結婚はなかった。一方、他 6 例では、両親の家系内に血族結婚が確認された。その内訳は、両親がいとこ婚であったものが 4 家系、父方と母方の祖父母にいとこ婚が確認されたのが 2 家系であった。また、血族結婚を認めた 6 家系中 3 家系で患者の同胞に慢性持続性腸疾患の家族歴が確認された。さらに、血族結婚が明らかでなかった 4 例中 1 例では同胞に慢性再発性の小腸潰瘍性疾患の病歴があった。すなわち、家族歴が判明した 10 例のうち 60% で血族結婚がみられ、40% で同胞の発症が推測された。

c：単純性潰瘍および非特異性多発性小腸潰瘍症に対する診断基準の確立

過去の報告例の検討、今回実施した実態調査の解析、集積した内視鏡/X 線造影の形態学的検討により診断基準の素案を作成し、分担研究者・研究協力者と合議して修正を加えてコンセンサス形成することより、診断基準（案）を確立した。

d：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性の検討

4 例はインフリキシマブで寛解が達成され、そのすべて

でインフリキシマブの計画維持投与で寛解が維持され、最も長いもので約3年であった。回腸潰瘍を伴った他の2例は手術が必要とされたが、そのうちの1例では、術後2年間、インフリキシマブの計画維持投与で寛解が維持された。

D. 考察

実態調査について今年度は重点施設調査にとどまったが、原因不明の小腸潰瘍症を診療する可能性のある専門施設は網羅されており、今回の調査にてかなりの割合の症例が把握することが可能であったと考えられる。今後の詳細な解析により、臨床像や消化管病変や合併症の特徴が明らかとなり、また各施設で手探りに試行している治療を網羅的に包括することで、本症に有効な治療法が見出されると考えられる。しかし本格的な疫学的な解析には、消化器専門施設、膠原病専門施設を網羅した全国レベルの調査が必要と考えられる。

病態追究に関しては、非特異性多発性小腸潰瘍症の一部が常染色体劣性遺伝の形式をとる疾患である可能性が示唆され、疾患概念の確立にむけて進歩がみられたと考えられる。

劇症型の単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性を示したことにより、今後の治療指針の作成、診療ガイドラインの改訂作業に向けて道筋をつけることができたと考えられる。

単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症を含めた原因不明の小腸潰瘍症については、国際的にもこれまでにほとんど報告がなく、実態はおろか、その疾患概念すら定まっていない。そうした状況のもとで、本邦を含めたアジアに多いと想定されている本症の大規模な実態調査が行われたのは画期的なことであり、内外に発信するインパクトは非常に高いと考えられる。治療法に関しても、まったくの手探り状態であったのが、今回の研究により、インフリキシマブが単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対して有効であることが示され、その成果の発表は内外に大きなインパクトを与えている (Inflamm Bowel Disease 誌; IF4 など)。さらに疾患概念や診断基準を確立し、治療指針、診療ガイドラインを整備することにより、希少疾患である本症においても患者、家族、パラメディカルに対する情報を発信することが可能となり、社会的な意義が大きいと考えられる。難治性で慢性に経過し、しばしばQOLも損なわれる疾患であるので、免疫学的および遺伝学的な病態解明が進んだことによって新しい治療法の開発にもつながり、長い目で医療経済・社会経済的に貢献しうるものである。

原因不明の小腸潰瘍症の疫学的解析を行うためには、今回の重点施設実態調査に引き続いて全国規模の統一フォーマットによる調査が必要である。また、今回の実態

調査で明らかになった臨床像、消化管病変の特徴、合併症などから単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症の2疾患に対する診断基準の作成を行い、また、治療法の実態や有効性も明らかになることから、治療指針の確立、診療ガイドラインの作成も進めていく。一方で、この2疾患以外の原因不明小腸潰瘍症についても一定の症例数が存在し、その臨床像も多彩であることより、疾患概念の確立および分類を進めていく。非特異性多発性小腸潰瘍症では、より詳細な家系調査を行い、遺伝学的な関与が示唆されるため疾患関連遺伝子に絞って病態の追究を進めていく。単純性潰瘍ではベーチェット病と同様に白血球機能異常など免疫学的な関与が示されており、抗TNF- α 製剤と同様、病態を標的とした新しい治療法の開発をさらに進める必要がある。

E. 結論

炎症性腸疾患の専門施設を中心とした重点施設実態調査を実施し、計29施設で単純性潰瘍215例、非特異性多発性小腸潰瘍症38例、それ以外の原因不明小腸潰瘍症59例と相当数の症例が存在することが明らかとなった。治療法に関しては、劇症型の単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対してインフリキシマブが有効であることが示された。病態に追究に関しては、本邦でその存在が確認された非特異性多発性小腸潰瘍症の一部が常染色体劣性遺伝を示す疾患である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高山哲朗、久松理一、日比紀文：腸管免疫の分子機構 消化管疾患の分子医学—基礎医学から臨床へ 臨床消化器内科 24(2):217-223 2009
- 2) 鎌田信彦、日比紀文：腸管マクロファージの治療標的としての可能性は？ 分子消化器病 6(2):35(145)-40(150) 2009
- 3) 久松理一、日比紀文：スチジンの経口投与がマクロファージからの炎症性サイトカインを抑えることでマウス腸炎を抑制する 分子消化器病 6(2):83(193)-85(195) 2009
- 4) 長沼 誠、日比紀文：腸型ベーチェット病の寛解導入・維持に対するインフリキシマブの有効性 INTESTINE 13(4) 434-436 2009
- 5) Kamada N, Hibi T: Human CD14+ macrophages in intestinal lamina propria exhibit potent antigen presenting ability” J. Immunol 183(3):1724-1731 2009

2. 学会発表

- 1) 長沼 誠、今枝博之、日比紀文: バルーン小腸内視鏡による術後再燃の評価は治療方針の変更に有用か? 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 パネルディスカッション
- 2) 高田康裕、久松理一、鎌田信彦、知念 寛、岡本 晋、日比紀文: MCP-1 依存性腸管マクロファージサブセットの腸管免疫恒常性における役割 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 3) 高山哲朗、知念 寛、鎌田信彦、久松理一、北爪美奈、本田治樹、大嶋洋佑、高田康裕、斎藤理子、岡本 晋、金井隆典、日比紀文: 腸管NK細胞は腸管マクロファージとの IL-23, CD48 を介した相互作用により過剰な IFN- γ を産生する 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 4) 齋藤理子、久松理一、高山哲朗、鎌田信彦、日比紀文: 胆汁酸による IL-12 低産生型樹状細胞の誘導機序 第95回日本消化器病学会 2009. 5. 8 北海道 一般演題
- 5) 細江直樹、緒方晴彦、日比紀文: カプセル内視鏡における全小腸観察に寄与する因子の検討 第77回日本消化器内視鏡学会総会 2009. 5. 22 名古屋 ワークショップ
- 6) Hisamatsu T, Hibi T: INTESTINAL MACROPHAGES AND NK CELLS PLAY A CRUCIAL ROLE FOR THE PATHOGENESIS OF CROHN'S DISEASE The 9th World Congress on Inflammation July 9, 2009 Tokyo
- 7) 齋藤理子、細江直樹、別所理恵子、井田陽介、長沼 誠、井上 詠、今枝博之、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文: 原因不明消化管出血に対するカプセル内視鏡の有用性 第2回日本カプセル内視鏡研究会 総会・学術集会 2009. 7. 26 東京 主題演題
- 8) 成瀬浩史、久松理一、鎌田信彦、岡本 晋、井上 詠、金井隆典、日比紀文: IL-10KO マウスにおけるマクロファージからの IL-12 過剰産生機序の解明 第46回日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 23 愛媛 一般口演
- 9) 安藤 摂、鎌田信彦、久松理一、日比紀文: M-CSF 誘導性マクロファージの抑制性機能獲得における分子メカニズムの解明〜マクロファージの分化における STAT3Ser リン酸化の重要性〜第46回 日本消化器免疫学会総会 2009. 7. 23 愛媛 一般演題
- 10) 細江直樹、今枝博之、日比紀文: NSAIDs 内服症例におけるバルーン内視鏡、カプセル内視鏡所見の検討 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 15 京都 シンポジウム
- 11) 三上洋平、金井隆典、日比紀文: IL-10 ; Th1/Th17 間で相互干渉する腸炎惹起性メモリーCD4 T細胞の

生存を阻害する治療薬としての可能性 第51回日本消化器病学会大会 2009. 10. 16 京都 シンポジウム

- 12) 中溝裕雅、今枝博之、日比紀文: 当院における小腸内視鏡治療の検討 第78回日本消化器内視鏡学会総会 2009. 10. 14 京都 パネルディスカッション
- 13) Saito R, Hisamatsu T, Takayama T, Kamada N, Ando S, Inoue N, Okamoto S, Kanai T, Hibi T: 胆汁酸は TGR5 受容体を介して IL-12 低産生型樹状細胞に分化誘導する/Bile acids generate IL-12 hypoproducing DCs via Tgr5 signaling pathway 第39回日本免疫学会総会 2009. 12. 2 大阪 ワークショップ
- 14) 細江直樹、今枝博之、別所理恵子、斎藤理子、井田陽介、中溝裕雅、長沼 誠、井上 詠、岩男 泰、緒方晴彦、日比紀文: NSAIDs 使用例におけるカプセル内視鏡、バルーン内視鏡所見の検討 第47回小腸研究会 2009. 11. 14. 福岡 シンポジウム
- 15) 齋藤理子、長沼 誠、細江直樹、久松理一、岡本 晋、金井隆典、井上 詠、今枝博之、緒方晴彦、岩男 泰、日比紀文: カプセル内視鏡にて小腸病変の改善を確認し得た Schonlein-Henoch 紫斑病の1例 第47回小腸研究会 2009. 11. 14 福岡 一般演題
- 16) 齋藤理子、細江直樹、別所理恵子、井田陽介、長沼 誠、井上 詠、今枝博之、岩男 泰、緒方晴彦、日比紀文: 原因不明消化管出血に対するカプセル内視鏡の有用性 第27回日本大腸検査学会総会 2009. 11. 29 東京 シンポジウム

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分 担 研 究 報 告

分担研究報告目次

単純性潰瘍の概念と診断基準に関する臨床研究

岡崎和一 関西医科大学

単純性潰瘍，腸管Behçet病の画像診断

清水誠治 大阪鉄道病院

単純性潰瘍 治療

渡辺 守 東京医科歯科大学

腸管ベーチェット病とクローン病の組織学的差異に関する研究

田中正則 弘前市立病院

非特異性多発性小腸潰瘍症の病態

松本主之 九州大学

「慢性出血性小腸潰瘍症—いわゆる非特異性多発性小腸潰瘍症—」
診断基準案の策定

藤山佳秀 滋賀医科大学

非特異性多発性小腸潰瘍症の画像診断(X線、内視鏡)

山本博徳 自治医科大学

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像と治療

松井敏幸 福岡大学筑紫病院

単純性潰瘍の概念と診断基準に関する臨床研究

研究分担者 岡崎和一 関西医科大学内科学第3講座 教授

単純性潰瘍は主として回盲部、ときに上行結腸や回腸末端部に発生し、難治性・易再発性の経過を辿る原因不明の慢性炎症性腸疾患である。肉眼的には境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍を特徴とし、組織学的には慢性活動性の非特異性炎症像を示し、腸管ベーチェットの腸潰瘍と肉眼的病理組織学的には同一の疾患とされているが、疾患概念や診断基準は未だ確立されていない。本研究では、ベーチェット病の腸病変ととらえる広義の単純性潰瘍に比して、狭義の単純性潰瘍の概念と診断基準の作成を試みた。

共同研究者

松下光伸、島谷正明（関西医大内科学3）

A. 研究目的

単純性潰瘍は主として回盲部、ときに上行結腸や回腸末端部に発生し、難治性・易再発性の経過を辿る原因不明の慢性炎症性腸疾患である。肉眼的には境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍を特徴とし、組織学的には慢性活動性の非特異性炎症像を示し、腸管ベーチェットの腸潰瘍と肉眼的病理組織学的には同一の疾患とされているが、疾患概念や診断基準は未だ確立されていない。本研究では、ベーチェット病の腸病変ととらえる広義の単純性潰瘍に比して、狭義の単純性潰瘍の概念と診断基準の作成を試みた。

B. 研究方法

自験例の解析と文献検索により、疾患概念と診断法について、ベーチェット病を伴うものと伴わないものに分けて、検討した。

（倫理面への配慮）

プロジェクトの遂行に当たっては、厚生科学審議会の「遺伝子解析研究に付随する倫理問題等に対応するための指針」などに準じて、1) 関西医科大学医学倫理委員会承認のもと、個人情報保護法に基づき検体を匿名化した。

C. 研究結果

1) 単純性潰瘍の疾患概念（表）

単純性潰瘍(Simple ulcer (disease))は主として回盲部、ときに上行結腸や回腸末端部に発生し、難治性・易再発性の経過を辿る原因不明の慢性炎症性腸疾患である。典型的病変では境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの

深い潰瘍を特徴とする。臨床的にベーチェット病を伴うもの(Simple ulcer (disease) with Behçet's disease)と伴わないもの(Simple ulcer (disease) without Behçet's disease)がある。

2) 単純性潰瘍の診断

診断項目は以下の1)~3)として、典型的な打ち抜き潰瘍でベーチェット病症状の有無の組み合わせにより診断するものとした。

1) 回盲部や回腸末端部に、境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍を認める。

2) ベーチェット病の臨床症状を認める。

① ベーチェット病の完全型または不全型

② ベーチェット病の疑い

i) 主症状を認めるが不全型を満たさない。

ii) 消化管病変以外の反復・増悪する副症状

3) ベーチェット病の臨床症状を認めない。

1)+2)-①を「ベーチェット病を伴う単純性潰瘍」

1)+2)-②を「ベーチェット病疑い症状を伴う単純性潰瘍」

1)+3)を「ベーチェット病症状を伴わない単純性潰瘍」

3) 除外診断

腸結核、クローン病、非特異性腸炎、薬剤関連性腸炎、虚血性腸炎、その他原因の同定できる腸管潰瘍を除外診断とした。

4) 付記

ベーチェット病に関して以下の項目を付記した。

1. ベーチェット病の臨床症状とは、主症状または反復・増悪する副症状をいう。

2. 非典型的潰瘍で完全型・不全型ベーチェット病に伴うものは腸管型ベーチェット病とする。

D. 考察

単純性潰瘍は主として回盲部、ときに上行結腸や回腸末端部に発生し、難治性・易再発性の経過を辿る原因不明の慢性炎症性腸疾患であるが、腸管ベーチェットの腸潰瘍と肉眼的病理組織学的には同一の疾患とされてきた。本研究では、ベーチェット病の腸病変の有無による、狭義の単純性潰瘍の概念と診断基準の作成を試みたが、今後の検証が必要であると考えられた。

E. 結論

ベーチェット病の腸病変の有無による、狭義の単純性潰瘍の概念と診断基準の作成を試みたが、今後の検証を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis. *J Autoimmun* [Epub ahead of print] 2009
- 2) Matsushita M, Ando Y, Kawamata S, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K Appendix in ulcerative colitis: significant involvement and pathogenesis. *Gastrointest Endosc* 70(4):821 2009
- 3) Matsushita M, Tanaka T, Omiya M, Okazaki K Significant association of appendiceal neoplasms and ulcerative colitis rather than Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Epub

ahead of print] 2009

- 4) Matsuzaki K, Kitano C, Murata M, Sekimoto G, Yoshida K, Uemura Y, Seki T, Taketani S, Fujisawa J, Okazaki K Smad2 and Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions transmit malignant TGF-beta signal in later stages of human colorectal cancer.

Cancer Res 69(13):5321-30 2009

- 5) Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 15(3):483-4

2009

2. 学会発表

- 1) Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis 第39回日本免疫学会総会 大阪 2009年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表. 単純性潰瘍の診断基準 (試案)

<疾患概念>

単純性潰瘍<Simple ulcer (disease)>は主として回盲部、ときに上行結腸や回腸末端部に発生し、難治性・易再発性の経過を辿る原因不明の慢性炎症性腸疾患である。典型的病変では境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍を特徴とする。臨床的にベーチェット病を伴うもの (Simple ulcer (disease) with Behçet's disease) と伴わないもの (Simple ulcer (disease) without Behçet's disease) がある。

<診断>

1) 回盲部や回腸末端部に、境界明瞭な円形ないし卵円形の下掘れ傾向の強い打ち抜きの深い潰瘍を認める。

2) ベーチェット病の臨床症状を認める。

① ベーチェット病の完全型または不全型

② ベーチェット病の疑い

i) 主症状を認めるが不全型を満たさない。

ii) 消化管病変以外の反復・増悪する副症状

3) ベーチェット病の臨床症状を認めない。

1)+2)-①を「ベーチェット病を伴う単純性潰瘍」

1)+2)-②を「ベーチェット病疑い症状を伴う単純性潰瘍」

1)+3)を「ベーチェット病を伴わない単純性潰瘍」

<除外診断>

腸結核、クローン病、非特異性腸炎、薬剤関連性腸炎、虚血性腸炎、その他原因の同定できる腸管潰瘍。

<付記>

3. ベーチェット病の臨床症状とは、主症状または反復・増悪する副症状をいう。

4. 非典型的潰瘍で完全型・不全型ベーチェット病に伴うものは腸管型ベーチェット病とする。

単純性潰瘍，腸管 Behçet 病の画像診断

研究分担者 清水誠治 大阪鉄道病院 医務部長／消化器内科部長

研究要旨：過去の文献に基づき、単純性潰瘍(SU)と腸管 Behçet 病(BD)の画像診断的特徴を検討した。解析対象とした150例の内訳は、完全型BD群11例、不全型BD群81例、SU/BD疑群58例であった。各群における定型的病変、非定型的病変の出現頻度について部位別に比較した。その結果、各群で見られる腸管病変は基本的に同様であると推測され、現時点では、SUと腸管BDを同一範疇で捉えるのが妥当と考えられた。さらに、定型的病変の画像診断的特徴についてまとめるとともに、今後の検討を進める上での問題点についても言及した。

A. 研究目的

単純性潰瘍(以下SU)と腸管 Behçet 病(以下BD)に関して過去に発表された論文で報告されている本症の画像診断的特徴を集約し、今後調査を行う上での問題点を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

過去20年間に報告されたこれらの疾患の画像所見(主として内視鏡)についての報告の内、まとまった症例数の報告がなされ、かつ画像所見についての記載が揃っているものを抽出し、さらに自験例を含めて集計した。集計にあたっては、初発時の画像所見のみに限定し、手術歴のある症例は除外し、重複していると考えられる症例は除外した。

(倫理面への配慮)

既報告の集計であり、とくに倫理的な問題はみられないと判断した。

C. 研究結果

1) 解析対象症例

上記の条件に該当する論文は少なく、解析対象となったのは150例であった。内訳は完全型BD群が11例(7.3%)、不全型BD群81例(54.0%)、SU/BD疑群が58例(38.7%)であった。BD全体では完全型と不全型の比率が3:7とされているのに対し、腸管BDでは不全型の割合が高い傾向がみられた。

2) 部位別有所見率

腸管を回盲部(回腸終末部を含む)、結腸、直腸に区分して各部位での有所見率をみた。完全型BD群ではそれぞれ100%、27.3%、0%、不全型BD群では90.1%、35.8%、11.1%、SU/BD疑群では96.6%、27.6%、8.6%、全体では93.3%、32.0%、9.3%であり、各群間に有意差はみられなかった。

3) 定型的病変の頻度

定型的病変とされる回盲部の大型の打ち抜き様潰瘍については、完全型BD群で72.7%、不全型BD群で61.7%、SU/BD疑群で84.5%、全体で71.3%であり、不全型BD群とSU/BD疑群で有意差($p < 0.01$)を認めたが、これはSUの診断が本所見に基づいているためと考えられた。腸管BD症例の内、眼病変がみられる19例と眼病変がみられない57例で定型的病変の頻度を比較したが、それぞれ57.9%、70.2%で有意差はみられなかった。

4) 非定型的病変の頻度

非定型病変とされる小型類円形潰瘍、アフタのみられる頻度を部位別に比較した。対象症例全体では小型の類円形潰瘍、アフタがそれぞれ、回盲部で24.7%、12.7%、結腸で14.0%、12.7%、直腸で4.7%、5.3%でみられた。完全型BD群ではそれぞれの所見がみられる頻度は、回盲部36.4%、9.1%、結腸9.1%、9.1%、直腸0%、0%、不全型BD群では、回盲部22.2%、18.5%、結腸14.8%、12.3%、直腸6.2%、4.9%、SU/BD疑群では回盲部25.9%、5.2%、結腸14.0%、14.0%、直腸3.4%、6.9%であり、各群間での有意差はみられなかった。

D. 考察

平成21年度「ベーチェット病に関する調査研究」班の腸管ベーチェット病診療ガイドライン案では、腸管BDの診断に関して、「典型的には回盲部を中心に円形または卵円形の深掘れの潰瘍が内視鏡、注腸X線造影で確認され、ベーチェット病診断基準の完全型あるいは不全型の条件を満たした場合は他疾患を鑑別できれば腸管ベーチェット病と診断すると記載されている。また同様の病変がみられてもベーチェット病の診断基準を満たさない場合は単純性潰瘍と診断すると記載されている。

両疾患の異同に関しては古くから議論されているが、結論は出ておらず平行線をたどっている。

しかし、両者でみられる定型的病変は画像所見からは全く区別がつかない。以下に、これまで報告されている定型的病変の画像所見の特徴について要約する。

X線所見：回盲弁ないし、その近傍に大きく深いニッシュがみられ、圧迫像でも明瞭に描出される。潰瘍形態は類円形、多角形、時に不整形で、輪郭は鮮明である、潰瘍周囲にしばしば周堤を伴うが、その表面は平滑である。潰瘍に向かう襞集中や偽憩室を伴うことがあり、回腸病変でより顕著である。回腸病変では片側性ないし両側性の硬化像、ニッシュ、透亮像を認める。回腸病変は腸間膜付着対側にみられる。病変の環周度が高くなると狭窄として描出される。ときに瘻孔を形成する。

内視鏡所見：回盲弁ないしその近傍にみられる大きな打ち抜き様潰瘍で、下掘れ傾向がみられることが多い。形態は円形、類円形、多角形、時に不整形である。周堤はなだらかに周辺粘膜に移行し、表面は平滑で発赤やびらんはみられない。潰瘍底は白苔で覆われ、比較的平坦である。回盲弁上、または近接した回腸終末部に大きな潰瘍を形成すると狭窄をきたし、内視鏡で腫大した回盲弁はみられるが、潰瘍自体は観察できない場合がある。

他の画像所見：腹部超音波では腸管壁の肥厚、層構造の消失、腸管蠕動の消失が、CT所見では腸管壁の肥厚、腸管壁造影効果の増強、リンパ節腫大、腸管周囲脂肪織の濃度上昇、血管拡張などの所見が報告されている。

「単純性潰瘍」には広義と狭義の用いられ方があり、狭義には回盲部にみられる大きな類円形の打ち抜き様潰瘍をさすため、単純性潰瘍における画像所見は多様性に乏しいと考えられる。一方、腸管BDの診断はBD徴候に依存し、定型的病変以外に小潰瘍やアフタといった非定型的所見がみられることも知られている。そこで今回、両疾患における画像所見について文献報告に基づいて検討した。

今回の解析では、完全型BD群、不全型BD群、SU/BD疑群に分けたが、各群にみられる腸管病変は基本的に同様であると推測された。SUが経過中腸管BDと診断された症例も少数であるが報告されている。現時点では、SUと腸管BDを同一範疇にまとめて置くのが妥当と思われる。また従来、腸管BDでは眼病変が少ないと言われていたが、腸管BDの内、眼病変のある症例と眼病変のない症例で定型的病変がみられる頻度を比較したが

差はみられなかった。

なお、今回の集計に際して、施設により病変部位や画像所見の記載にかなりばらつきがみられた。また大腸内視鏡所見に関する記載が主で、上部消化管や小腸など検索範囲については不明なものが多かった。頻度は低いものの食道など上部消化管に大型の打ち抜き様潰瘍がみられるため、腸管に留まらず消化管BDという見方で全消化管にわたる病変の出現頻度についても検討する必要があると考えられる。さらに非典型例として、クローン病様病変(縦走潰瘍)、潰瘍性大腸炎様病変(びまん性炎症)が数%にみられることも報告されており、鑑別診断の観点でも症例の詳細な分析が必要であると考えられる。

従来、腸管BDやSUとして報告されている症例は殆ど有症状である。無症状でも病変が存在する可能性があり、BD患者における消化管病変の頻度は不明であると言わざるを得ない。また本症において小病変から定型的病変形成に至る経過が追跡できている報告は僅かである。病変の自然史が明らかにされれば、定型的病変が完成し難治性となる以前に治療を開始できる可能性がある。とくにBD症例での検査の契機と検査が実施されている割合を調査し、早期に腸管病変を検出できるシステムを構築する必要があると考えられる。

E. 結論

SU腸管BDに関して文献検索に基づき本症の画像所見を完全型BD群、不全型BD群、SU/BD疑群に分けて検討した。定型的病変、非定型的病変の両方において、各群でみられる腸管病変は基本的に同様であると推測され、現時点では、SUと腸管BDを同一範疇で捉えるのが妥当と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

単純性潰瘍 治療

研究分担者 渡辺 守 東京医科歯科大学 教授

単純性潰瘍の治療状況のため専門施設にてアンケート調査を行った。インフリキシマブが単純性潰瘍に対しても使用されている現状が確認され、治療効果予測因子として「潰瘍が進展していない」ことがあげられた。次年度以降単純性潰瘍におけるインフリキシマブ治療効果と予測因子の検討を多施設で施行することおよびインフリキシマブの治療効果からみた単純性潰瘍の疾患概念の確立をおこなう予定である。

A. 研究目的

単純性潰瘍は回盲部を中心に深掘潰瘍を形成し、腹痛、下痢、発熱などの症状を呈する腸疾患である。病因・病態が不明であるため、有効な治療法がなく、腸管穿孔・腹膜炎を併発し手術例が多いのが治療法における問題点であり、早急に解決すべき課題である。本年度は単純性潰瘍に対する治療法の現状の実態および治療効果の予測因子を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

1 単純性潰瘍に対する治療法の現状

慶應義塾大学消化器内科 日比先生との共同研究により本疾患患者を有する施設へのアンケート調査を行った。

2 単純性潰瘍に対するインフリキシマブ使用に関する論文検索

単純性潰瘍および類似疾患腸管ベーチェット病に対するインフリキシマブの有用性を報告した論文をPubMedにて検索した。

3 単純性潰瘍におけるインフリキシマブ治療効果予測因子の検討

探索的な評価を行うため東京医科歯科大学および慶應義塾大学にてインフリキシマブを使用した症例の治療効果と臨床背景についてカルテ調査を行った。

(倫理面への配慮)

患者情報の漏えい防止などに留意して研究を遂行している。現在本研究に関して倫理委員会申請予定である。

C. 研究結果

1 単純性潰瘍に対する治療法の現状

アンケート調査により治療に関しては特に近年難治性クローン病に対する治療法として注目されているインフリキシマブが単純性潰瘍に対しても使用されている現状が確認された。また免

疫調整薬や栄養療法、5-ASA 製剤も使用されていたが、施設間によって治療方法に若干の相違が認められた。

2 単純性潰瘍に対するインフリキシマブ使用に関する論文検索

2001年から2008年までPubMedによる検索にて8つの論文報告が確認された。1例報告が多く、症例を無作為化した二重盲検・プラセボ対象試験による治療効果を検討された論文はなかった。また治療効果を予測する因子を検討した報告は認められなかった。

3 単純性潰瘍におけるインフリキシマブ治療効果予測因子の検討

カルテ調査によりインフリキシマブを使用した症例の治療効果と臨床背景について検討を行った。9例中4例(44%)で有効である一方で、手術例も3例(33%)と高率であった。病変の形態と治療効果との関係の検討では深掘潰瘍を呈する症例での有効率は20%、地図状潰瘍に対する有効率は75%であった。潰瘍の数と治療効果との間に明らかな関係は認められなかった。

D. 考察

探索的な研究ではあるが、本年度の研究より単純性潰瘍に対する治療法の現状が明らかになり、特にインフリキシマブの治療効果予測因子として「潰瘍が進展していない」ことがあげられた。一方で単純性潰瘍の疾患概念が明確ではなく、診断・治療に難渋している現状も明らかになった。

E. 結論

次年度以降単純性潰瘍におけるインフリキシマブ治療効果と予測因子の検討を多施設で施行することおよびインフリキシマブの治療効果からみた単純性潰瘍の疾患概念の確立をおこなう予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto R, Tsuchiya K, Nemoto Y, Akiyama J, Nakamura T, Kanai T, Watanabe M: Requirement of Notch activation during regeneration of the intestinal epithelia. *Am J Physiol GI & Liver* 296:G23-G35 2009
- 2) Totsuka T, Kanai T, Nemoto Y, Tomita T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Akiba H, Okumura K, Yagita H, Watanabe M: RANK-RANKL signaling pathway is critically involved in the function of CD4+CD25+ regulatory T Cells in chronic colitis. *J Immunol* 82:6079-6087 2009
- 3) Tomita T, Kanai T, Totsuka T, Nemoto Y, Okamoto R, Tsuchiya K, Sakamoto N, Ohteki T, Hibi T, Watanabe M: IL-7 is essential for lymphopenia-driven turnover of colitogenic CD4+ memory T cells in chronic colitis. *Eur J Immunol* 39:2737-2747 2009
- 4) Onizawa M, Nagaishi T, Kanai T, Nagano K, Oshima S, Nemoto Y, Yoshioka A, Totsuka T, Okamoto R, Nakamura T, Sakamoto N, Tsuchiya K, Aoki A, Ohya K, Yagita H, Watanabe M: Signaling pathway via TNF α /NF κ B in intestinal epithelial cells may be directly involved in colitis-associated carcinogenesis. *Am J Physiol GI Liver* 296:G850-G859 2009
- 5) Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Shinohara T, Sakamoto N, Totsuka T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sudo T, Matsumoto S, Watanabe M: Long-Lived colitogenic CD4+ Memory T Cells residing outside the intestine participate in the perpetuation of chronic colitis. *J Immunol* 183: 5059-5068 2009

2. 学会発表

- 1) Watanabe M: Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding. Asia Pacific Working Group Inaugural Meeting on IBD 2009年3月7日 China
- 2) Okamoto R: Notch1 activation promotes goblet cell depletion and expression of PLA2G2A in the inflamed mucosa of ulcerative colitis.

DDW2009 2009年6月1日 Chicago

- 3) Tsuchiya K, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: GSK3 inhibitor induces the intestinal differentiation by the protein stabilization of Atoh1. DDW2009 2009年6月2日 Chicago
- 4) Nemoto Y, Kanai T, Matsumoto S, Watanabe M: Long-lived colitogenic CD4+ Memory T cells can be maintained outside the intestine in the absence of commensal bacteria. JUCC 2009年11月20日 Tokyo
- 5) Tsuchiya K, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Colon carcinogenesis is divided into the undifferentiation and proliferation regulated by Atoh1 and Beta-Catenin on wnt signaling, respectively. GASTRO 2009 2009年11月23日 London
- 6) 渡辺 守: 炎症性腸疾患と発癌. 第106回 日本内科学会総会・講演会 2009年4月10日 東京
- 7) 玄 世峰: 潰瘍性大腸炎の長期予後—重症潰瘍性大腸炎に対するサイクロスポリン持続静注療法の長期成績— 第95回 日本消化器病学会総会 2009年5月7日 札幌
- 8) 渡辺 守: IBD診療のシンポと近未来像—治る時代へ— 第6回 市民公開講座—炎症性腸疾患の治療をめぐる— 2009年5月17日 徳島
- 9) 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 腸内細菌から直接的自然免疫と抗原刺激を受ける炎症性腸疾患メモリーCD4+T細胞の維持機構 第51回 日本消化器病学会大会 (JDDW2009) 2009年10月15日 京都
- 10) 岡本隆一、土屋輝一郎、渡辺 守: 炎症性腸疾患における上皮分化・増殖機構の解析と粘膜再生治療への応用 JDDW2009 2009年10月16日 京都
- 11) 渡辺 守: 炎症性腸疾患における Notch シグナル異常と分子標的の可能性. 第37回 日本臨床免疫学会総会 2009年11月14日 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし