

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究
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
分担研究報告書

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

研究分担者 田中正則 弘前市立病院臨床検査科 科長

腸管ベーチェット病 (BD) は非特異的炎症を呈するとされており、積極的に組織診断するための基準がないのが現状である。本研究の目的は、鑑別診断でしばしば問題となるクローン病 (CD) と対比して、BD の組織学的特徴を明らかにすることである。多施設から収集した BD 38 病変に、H-E 染色と CD79a, CD3, NP57, CD68, AA1 の免疫染色を施行した。同数の CD 病変を対照に、潰瘍の形態、潰瘍底の組織像、潰瘍縁の組織像、および各種炎症細胞の密度と分布について比較検討した。その結果、BD の組織学的特徴として、1) BD の潰瘍はフラスコ型が典型像である、2) BD の潰瘍底は CD のそれに比して菲薄であり、その差はとくに肉芽組織層と癒痕組織層において有意である、3) 免疫組織化学的には潰瘍底において、BD は CD に比して CD79a 陽性細胞と NP57 陽性細胞が少ない、4) 潰瘍縁には両疾患とも陰窩の配列異常が出現するが、BD の方が軽度かつ限局性であることが明らかになった。これらの特徴的所見を組み合わせると、BD の組織学的診断基準が作成できるものと考えられる。

共同研究者
国崎玲子

(横浜市大市民総合医療センター炎症性腸疾患センター)
樋田信幸 (兵庫医科大学消化器内科)
小林清典 (北里大東病院消化器科)
飯塚文瑛 (東京女子医大消化器病センター)
野沢昭典 (横浜市大病理)
星野恵津夫 (癌研有明病院消化器センター)
鈴木康夫 (東邦大佐倉病院消化器病センター)
味岡洋一 (新潟大病理)

A. 研究目的

腸管ベーチェット病 (BD) は原因不明小腸潰瘍症の代表的疾患である。しかし、組織学的に「非特異的炎症像」を呈するとされており、積極的に組織診断するための基準がないのが現状である。本研究の目的は、組織学的診断基準の作成に向けて、小腸潰瘍症のもう一方の代表的疾患であるクローン病 (CD) と対比して、BD の組織学的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

多施設から BD の確定診断が得られている症例のパラフィン包埋ブロックを収集した。それぞれ 3 μm 厚に薄切し、H-E 染色と CD79a (B-cell marker), CD3 (T-cell), NP57 (neutrophil), CD68 (macrophage), AA1 (mast cell) の免疫染色を施行した。弘前市立病院および関連施設の病理診断ファイルから同数の CD 病変を無作為に抽出し、

同様の染色を行った。

潰瘍の形態、潰瘍底の組織像、潰瘍縁の組織像、および各種炎症細胞の密度と分布について比較検討した。

(倫理面への配慮)

過去の手術標本を用いた研究で、氏名などの患者情報は匿名化された。

C. 研究結果

検討に供されたのは、BD 38 病変、CD 38 病変であった。CD に対比した BD の組織学的特徴が以下のように明らかになった。1) BD の潰瘍はフラスコ型が典型像である。2) BD の潰瘍底は CD のそれに比して菲薄であり、その差はとくに肉芽組織層と癒痕組織層において有意である。3) 免疫組織化学的には潰瘍底において、BD は CD に比して CD79a 陽性細胞と NP57 陽性細胞が少ない。4) 潰瘍縁には両疾患とも陰窩の配列異常が出現するが、BD の方が軽度かつ限局性である。

D. 考察

これまで「非特異的」とされてきた BD の組織学的炎症であるが、鑑別診断でしばしば問題となる CD と対比した場合、両者を区別できる特徴的所見が存在することが明らかになった。

今回は確定診断が得られている BD と CD を用いたが、原因不明小腸潰瘍症のもう一つの代表的疾患である単純性潰瘍が BD と同様の上記組織所見を呈するか検討した上で、BD と単純性潰瘍を包括する組織学的診断基準を作成していく。

E. 結論

BD は CD と鑑別できる特徴的な組織学的所見があることが明らかになった。今後、これらの所見を組み合わせた診断基準が作成できるものと考えられる。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

- 1. 論文発表
未発表
- 2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

非特異性多発性小腸潰瘍症の病態

研究分担者 松本主之 九州大学大学院病態機能内科学 講師

自験非特異性多発性小腸潰瘍症 13 例における遺伝的背景を知るために、家族歴を詳細に聴取した。その結果、13 例中 10 例で両親、同胞を含めた家族歴が確認できた。10 例中 6 例で両親の家系内に血族結婚があり、その 6 例中 3 例で同胞に慢性腸疾患の病歴が確認できた。一方、血族結婚のなかった 4 例中 1 で同胞に慢性腸疾患の病歴があった。以上より、非特異性多発性小腸潰瘍症に常染色体劣性遺伝の形式をとる疾患が含まれていると推測した。

共同研究者

飯田三雄 (九州大病態機能内科)
松井敏幸 (福岡大筑紫病院消化器科)
八尾恒良 (佐田病院消化器内科)

A. 研究目的

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。

B. 研究方法

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、慢性持続性かつ潜性の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。今回は詳細な問診調査にとどめており、倫理面に問題は無いと考えた。

C. 研究結果

上記基準を満たした 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。

D. 考察

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た。欧米では、アラキドン酸代謝酵素を規定する遺伝子の両側変異を認める小腸潰瘍症が報告されており、本邦のみならず欧米においても非特異性多発性小腸潰瘍症の病態が存在する可能性がある。

本研究班において集積された症例をさらに解析し、今回確認された遺伝的背景を検証する必要がある。さらに、原因遺伝子の解析にむけて準備を進めるべきと考える。

E. 結論

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) 前島裕司、松本主之、他 非特異性多発性小腸潰瘍症
Intestine 13 507-512 2009
- 2) 松本主之、飯田三雄、他 非特異性多発性小腸潰瘍症
(CNSU) Frontiers in Gastroenterology 14:234-237

2009

3) Matsumoto T, Kubokura N, et al Chronic multiple ulcers of the small intestine is a hereditary enteropathy with autosomal recessive trait (投稿中)

2. 学会発表

1) 久保倉尚哉、松本主之、他 姉妹発症と思われる非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 第47回小腸研究会

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金特定疾患対策研究
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
分担研究報告書

「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

研究分担者 藤山佳秀 滋賀医科大学内科学講座（消化器内科） 教授

＜疾患概念＞：本症は、本邦において非特異性多発性小腸潰瘍症の名称で報告された小腸疾患であり、慢性の小腸出血を臨床的特徴とするため慢性出血性小腸潰瘍症と呼称することが提唱されている。若年時から発症する持続性潜性小腸出血と、それに伴う鉄欠乏性貧血および低蛋白血症を臨床的特徴とし、下部小腸に浅く境界明瞭で輪走・斜走傾向を示す潰瘍が多発する。病理学的には非特異的炎症にとどまり、治癒傾向に乏しい小腸潰瘍である。本症は難治性の臨床経過を特徴とする疾患であり、小腸の非特異的潰瘍の確認のみで確定診断してはならない。

＜診断基準案＞：i) 臨床的所見として、便潜血の持続陽性があり、慢性持続性の鉄欠乏性貧血あるいは貧血に対する鉄剤による治療歴を有する。ii) 小腸切除標本上の特徴的所見の証明；① 2～4cm間隔で多発し、主として横軸方向に伸びだして広がる境界先鋭で平坦（U1-I～II）な地図状潰瘍および幅の狭いテープ状潰瘍、②栄養療法後の“①”の特徴がうかがえる治癒期の潰瘍、iii) ii)の①または②の特徴像がX線検査または内視鏡検査で描出される。以上の条件のうち、i)に加えてii)またはiii)のいずれかの項目を満たした場合に本症と診断する。

共同研究者

- 松井敏幸（福岡大筑紫病院消化器科）
- 松本主之（九州大病態機能内科）
- 山本博徳（自治医大消化器内科富士フィルム国際光学医療）
- 田中正則（弘前市立病院臨床検査科）
- 岡崎和一（関西医大内科第3）
- 渡辺 守（東京医歯大消化器病態学）
- 清水誠治（JR大阪鉄道病院消化器内科）
- 辻川知之（滋賀医大消化器内科）

診断基準案は、八尾らの提唱した診断基準案を基に素案を策定し、小腸X線検査所見、内視鏡所見（バルーン小腸内視鏡、カプセル内視鏡）、外科切除標本の肉眼所見、組織学的所見、鑑別すべき疾患の各項目についての補記を付して、e-mail communication ならびに平成22年1月22日の平成21年度第2回研究班総会時に研究分担者・協力研究者によるコンセンサスマーケティングを開催した。

（倫理面への配慮）

本研究課題には倫理的側面は含まれていない。

A. 研究目的

「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—」の疾患概念、ならびに診断基準案を策定し、分担研究者・協力研究者でのコンセンサスを得ることを目的とした。

B. 研究方法

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症の報告例の検討。

医学中央雑誌（Online版）検索（1900年～2009年7月）による、非特異性多発性小腸潰瘍（多発小腸潰瘍、非特異小腸潰瘍の記述例を含む）の原著論文の検索、また、2003年以降の小腸潰瘍に関わる症例報告の学会抄録の検索を行った。

2) 「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。

C. 研究結果

1) 非特異性多発性小腸潰瘍症の報告例の検討。

	非特異性多発性小腸潰瘍症 多発小腸潰瘍 非特異小腸潰瘍	ペーチェット病 小腸潰瘍	非特異 小腸潰瘍	小腸潰瘍 出血性 小腸潰瘍	NSAID 結核性 小腸潰瘍	アレルギー性 小腸潰瘍	CMV EBV VZV	先天性 合併症	その他	計
総数	20	9	9	2	11	4	4			59
学会報告 2003～	49	15	16	58	28	12	8	6	18	210

非特異性多発性小腸潰瘍（多発小腸潰瘍、非特異小腸潰瘍の記述例を含む）の原著論文は20件であった。一方で、2003年以降の小腸潰瘍に関わる症例報告の学会抄録は210件がヒットし、そのうち49件が非特異性多発性小腸潰瘍症に合致する症例報告に判断された。

2) 「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。

非特異性多発性小腸潰瘍症の傷病名（呼称）については、八尾らが、本症が持続的便潜血反応陽性・貧血・

低蛋白血症を主症状とし慢性に経過することから慢性出血性小腸潰瘍症と呼ぶことを提唱していることもあり、「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—」と併記することとした。

以下に、コンセンサスの得られた本症の疾患概念ならびに診断基準案を示した。

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—

<疾患概念>

本邦において非特異性多発性小腸潰瘍症の名称で報告された小腸疾患であり、慢性の小腸出血を臨床的特徴とするため慢性出血性小腸潰瘍症と改称されている。若年時から発症する持続性潜性小腸出血と、それに伴う鉄欠乏性貧血および低蛋白血症を臨床的特徴とし、下部小腸に浅く境界明瞭で輪走・斜走傾向を示す潰瘍が多発する。病理学的には非特異的炎症にとどまり、治癒傾向に乏しい小腸潰瘍である。本症は難治性の臨床経過を特徴とする疾患であり、小腸の非特異的潰瘍の確認のみで確定診断してはならない。

<診断基準案>

- i) 臨床的所見として、便潜血の持続陽性（ただし、栄養療法期間または病変小腸切除後*30~40日後の一定期間の陰性化がみられる）があり、慢性持続性の鉄欠乏性貧血**あるいは貧血に対する鉄剤による治療歴を有する。
- ii) 小腸切除標本上の特徴的所見の証明
- ① 2~4cm間隔で多発（十分な切除標本上で20個以上）し、主として横軸方向に伸びだして広がる境界先鋭で平坦（UI-I~II）な地図状潰瘍および幅の狭いテープ状潰瘍
 - ② 栄養療法後の“①”の特徴がうかがえる治癒期の潰瘍
- iii) ii)の①または②の特徴像がX線検査または内視鏡検査で描出される
- 近接・多発する非対称性変形
浅く境界先鋭なテープ状潰瘍
枝分れする不整形潰瘍

参考所見として

- * 病変小腸切除後も残存小腸にしばしば再発する
- ** 低蛋白血症を伴うことがある

以上の条件のうち、i)に加えてii)またはiii)のいずれかの項目を満たした場合に本症と診断する。

補足

<小腸X線検査所見>では、

- (1) 充盈像にて、多発する辺縁の硬化像、あるいは湾入による不規則で非対象的な変形を呈する
- (2) 二重造影にて、境界鮮鋭で輪走あるいは斜走する潰瘍、癒合あるいは枝分かれする潰瘍を呈する
- (3) 病変部位は終末回腸を除く中~下部回腸に好発する
- (4) 潰瘍治癒過程で生じる狭窄も非対象的な特徴を有し、多発することも多い

<内視鏡所見（バルーン小腸内視鏡・カプセル内視鏡）>

- (1) 潰瘍は境界明瞭、類円形、線状、地図状などの形態を呈する
- (2) 腸管軸に対して斜走あるいは輪走する傾向を示す
- (3) 腸間膜付着側あるいは対側に偏った局在は認めない
- (4) 狭窄部は同心円状ではなく螺旋状を示し、線状の活動性潰瘍や癒痕を伴う

<外科切除標本の肉眼所見>

- (1) 病変は回腸を主に侵し、中~下部回腸に好発するが回腸末端に認めることはほとんどない
- (2) 潰瘍は数個から数十個と多発し、境界は鮮鋭で、切れ込み様を呈する、比較的浅い潰瘍で、輪走ないしは斜走する形状が多い
- (3) 潰瘍は腸間膜付着側、対側にかかわらず存在し、腸管の長軸方向にずれて走行する、
- (4) 介在粘膜は粘膜集中像がみられる以外は正常
- (5) 腸管壁の肥厚は狭窄部に軽度認められるのみ
- (6) 膿瘍や瘻孔形成はみられず、腸管相互の癒着も生じない

<組織学的所見>

- (1) 潰瘍は粘膜内もしくは粘膜下層にとどまる
- (2) 潰瘍に付随する炎症反応は軽度である
- (3) 炎症細胞浸潤はリンパ球、形質細胞、好酸球浸潤を主とする
- (4) 繊維化は潰瘍部とその近傍に限局してみられる
- (5) 肉芽腫、巨細胞は認めない

<鑑別すべき疾患>

- (1) NSAIDs小腸潰瘍
- (2) クロウン病
- (3) 腸結核
- (4) 腸管パーチェット病

D. 考察

本症、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は本邦において提唱された疾患概念であるが、未だ病因は不明であり、病態についてもこれまでは報告者によってその解釈・立場を異にしていた可能性は否めない。今後、遺伝的背景の検討による病因究明、バルーン補助小腸内視鏡の普及によって本症の病態把握が進むことと思われる。本研究報告で示した現状での「疾患概念」、「診断基準案」をベースとして、新たな知見の集積を踏まえた「疾患概念」、「診断基準案」の改訂に繋がることを期待される。

E. 結論

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について現時点でコンセンサスの得られた、疾患概念、診断基準案を策定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤山佳秀 非特異性多発性小腸潰瘍症—慢性出血性小腸潰瘍症—. 静脈・経腸栄養—基礎・臨床研究のアップデート【第3版】日本臨床 68増刊号 3 336-339 2010
- 2) Sugihara T, Kobori A, Imaeda H, Tsujikawa T, Amagase K, Takeuchi K, Fujiyama Y, Andoh A. The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. Clin Exp Immunol 2010 Jan 19 [Epub ahead of print]
- 3) Araki Y, Mukaisho K, Sugihara H, Fujiyama Y, Hattori T. Proteus mirabilis sp. intestinal microflora grow in a dextran sulfate sodium-rich environment. Int J Mol Med 25(2):203-8 2010
- 4) Andoh A, Shioya M, Nishida A, Bamba S, Tsujikawa T, Kim-Mitsuyama S, Fujiyama Y. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. J Immunol 183(1):687-95 2010

2. 学会発表

- 1) 辻川知之、齊藤康晴、藤山佳秀 パネルディスカッション「クローン病小腸病変の評価とその治療」: 経肛門的バルーン小腸内視鏡による小腸潰瘍形状に基づいたクローン病治療第95回日本消化器病学会総会 札幌 2009. 5. 8
- 2) 辻川知之、齊藤康晴、藤山佳秀 シンポジウム「小腸微細病変の診断と治療」: クローン病活動性と

治療方針に及ぼす小腸内視鏡所見の意義 第77回日本消化器内視鏡学会総会 名古屋 2009. 5. 21

- 5) 辻川知之、安藤 朗、藤山佳秀 シンポジウム「炎症性腸疾患における栄養療法の新たな展開—基礎と臨床—」: 小腸粘膜治癒を考慮した免疫調節剤併用の栄養療法による寛解維持の意義 JDDW2009 (第51回日本消化器病学会大会、第40回日本消化吸収学会総会) 京都 2009. 10. 17
- 6) 辻川知之、藤山佳秀、齊藤康晴 他 シンポジウム「クローン病の小腸病変—診断と治療アプローチ」: バルーン拡張を併用した小腸内視鏡によるクローン病小腸病変観察の有用性 第47回小腸研究会 福岡 2009. 11. 14
- 7) 西村貴士、辻川知之、藤山佳秀 (13番目) 他 虚血性小腸炎後の狭窄に対するバルーン拡張術の適応について 第47回小腸研究会 福岡 2009. 11. 14
- 8) 塩谷 淳、西田淳史、藤山佳秀 (7番目) 他 OGIB に対してカプセル内視鏡とバルーン小腸内視鏡のコンビネーションが有用であった1例 第6回日本消化管学会学術総会 福岡 2010. 2. 20

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

非特異性多発性小腸潰瘍症の画像診断(X線、内視鏡)

研究分担者 山本博徳 自治医科大学消化器内科富士フィルム国際光学医療講座 教授

非特異性多発性小腸潰瘍症は 1966 年の岡部、崎村らの報告¹⁾を端緒として、本邦を中心として散発的に症例が報告されており、一定の特徴を持った独立疾患として認識されるようになってきている。しかし発症も稀であり、特徴的と考えられている小腸潰瘍の画像所見の周知は十分とは言い難い状況にある。今回われわれは、研究班の施設に協力を得て本症の特徴的画像所見を収集した。X線検査では小腸狭窄、変形の分布・数の把握が可能であった。小腸内視鏡検査では、地図状潰瘍、テープ状潰瘍等の特徴的所見を明らかに描出し、びらん、小潰瘍等の X線検査では描出困難な病変の指摘も可能であった。また本症では、小腸狭窄を来す場合がありカプセル内視鏡検査の適応には慎重になる必要がある。

共同研究者
新畑博英 (自治医大消化器内科)

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症の特徴的画像所見の抽出および画像診断の確立。

B. 研究方法

過去の文献^{1) 5)}より本症に特徴的と報告されている

- ①境界先鋭で平坦な地図状潰瘍
- ②幅の狭いテープ状潰瘍
- ③近接・多発する非対称性変形
- ④枝分かれする不整形潰瘍
- ⑤その他、本症の特徴を示すと考えられる所見等の画像所見を中心に本研究班班員へ画像収集の協力を依頼し、収集した。

C. 研究結果

画像提供の協力を得た 8 施設より 14 症例 (X線検査 4 症例、内視鏡検査 13 症例、カプセル内視鏡検査 1 症例、重複あり) の画像所見を収集しえた。上記所見地図状潰瘍とテープ状潰瘍は内視鏡検査にて 7 症例で観察され、いずれも特徴的な所見を良好に描出可能であった。1 例のみに実施されていたカプセル内視鏡でも狭窄を伴った幅の狭いテープ状潰瘍は描出可能であった。今回収集しえた X線画像ではこれらの所見は指摘できなかった。一方 X線検査を実施された全症例で小腸狭窄を認めた。所見③については X線、内視鏡検査ともに確認できたが、小腸全体における分布の俯瞰性については X線検査の方が有用な印象があった。所見④については内視鏡検査で 1 例指摘された。またその他の本

症の特徴を示すと考えられる所見として、斜走傾向を示す潰瘍、らせん状狭窄、小潰瘍・びらん等を認めた。

D. 考察

今回の調査では、既報にあるような特徴的な画像所見を抽出しえた。①②の所見については内視鏡での描出が良好であり、狭窄については、X線検査を実施された全症例で確認できた。しかし狭窄の存在予測に基づき X線検査を実施した可能性があり、狭窄の検出性に X線検査の方が優れるとの結論は導き出せない。

今回の調査は selection bias が非常に大きく結論付けることは不可能であるが、症例数の少ない本症においてはその臨床像の傾向の一端を示すことは可能と考える。以前は X線画像所見あるいは手術所見から本症と診断されていたが、近年の小腸内視鏡技術の進歩に伴い、X線検査では指摘困難な特徴的所見を狭窄が生ずる以前に把握できる可能性がある。ただし、今回の調査でも小腸狭窄部にカプセル内視鏡が滞留を来した症例が存在したため、カプセル内視鏡検査の実施には慎重な姿勢が必要である³⁾。本症を疑い内視鏡検査を実施する際に、臨床症状および小腸 X線画像、CT 等から有意狭窄の存在が疑われる場合には、シングルバルーン、ダブルバルーン内視鏡検査の実施を考慮すべきと考えられた。またこれらの検査で本症に特徴的と考えられる潰瘍所見を認めた場合においても、類似した潰瘍、狭窄等を呈しうる他疾患との鑑別を慎重に行う姿勢は必要である⁵⁾。また今回収集しえた特徴的な画像所見を一般消化器科医へ提示し、疾患の周知に努める必要があると思われた。

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症の特徴的な画像所見を収集した。発症が稀と考えられている本症診断の一助として、一般消化器科医へ特徴的な小腸潰瘍の画像所見を周知する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

【文献】

- 1) 岡部治弥、崎村正弘、岡山昌弘、他 非特異性原発性小腸潰瘍の3例 日内会誌 55:215 1966
- 2) 八尾恒良、飯田三雄、松本主之、他 慢性出血性小腸潰瘍—いわゆる非特異性多発性小腸潰瘍症 八尾恒良、飯田三雄 (編) 小腸疾患の臨床 医学書院 pp176-186 2004
- 3) Matsumoto T. et al Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine : a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to Western enteroscopists. Gastrointest Endosc 66:S99-107 2007
- 4) 平井郁仁、松井敏幸 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— 小腸疾患 2008 胃と腸 43(増刊号):603-609 2008
- 5) Matsumoto T. et al Endoscopic Features of Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of the Small Intestine Comparison with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug-Induced Enteropathy. Dig Dis Sci 51:1357-1363 2006

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像と治療

研究分担者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像と治療について自験例 4 例を対象に検討した。臨床像は、持続する潜出血と貧血、低蛋白が主な症状であった。小腸潰瘍は輪状傾向と斜走傾向があり、狭窄もしばしば合併した。他の疾患に基づく潰瘍とは鑑別が可能であった。非特異性多発性小腸潰瘍症に基づく狭窄は非手術的に内視鏡での治療（拡張術）が可能であり、手術必要回数が軽減できる。したがって、今後の患者 QOL 向上に結びつく可能性があり、治療に著しい進歩がみられた。

共同研究者

平山郁仁（福岡大筑紫病院消化器科）

ulcerative stenosing jejuno-ileitis (CMUSE) との異同について検討を進める必要がある。また、治療をどのように進めるか今後多施設共同研究が必要である。

A. 研究目的

原因不明小腸潰瘍症のうち、非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像を分析した。また、内視鏡観察した多数の疾患に基づく小さな小腸潰瘍病変を解析した。

B. 研究方法

当院にて診療した非特異性多発性小腸潰瘍症患者は 4 例であり、その臨床像と消化管病変の形態を分析した。また、他の疾患の小腸潰瘍と形態を比較した。さらに、狭窄の治療を内視鏡的拡張術で行うことの有用性を調べた。

（倫理面への配慮）

匿名性を保ちつつ臨床分析を進めた。

C. 研究結果

非特異性多発性小腸潰瘍症では、持続する潜出血と貧血、低蛋白が主な症状であった。小腸潰瘍は輪状傾向と斜走傾向があり、狭窄もしばしば合併した。他の疾患に基づく潰瘍とは鑑別が可能であった。ただし、NSAIDs 起因性小腸潰瘍とは内視鏡像のみでは区別が難しいこともあるが、臨床像を加味すれば区別は可能であった。また、非特異性多発性小腸潰瘍症に基づく狭窄は非手術的に内視鏡での治療（拡張術）が可能であり、今後の患者 QOL 向上に結びつく可能性がある。また、血族結婚が 4 家系中 2 家系にあり、劣性遺伝の可能性についても検索を進める。

D. 考察

韓国などで報告されている Chronic multifocal

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症の対数例の検討から、臨床像と X 線像、あるいは内視鏡像が解析された。治療についても進歩がみられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松井敏幸、平井郁仁、別府孝浩、小野陽一郎、久部高司、津田純郎、中島力哉 小腸疾患の X 線学的鑑別 基本的所見から見た鑑別の進め方 胃と腸 43(4):453-468 2008
- 2) 平井郁仁、松井敏幸 小腸炎症性疾患：4) 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 胃と腸 43(4):603-610 2008
- 3) 松井敏幸、大宮直木、田中信治、中村哲也、山地 統 座談会小腸内視鏡—消化器病専門医にとつての必要性 日本消化器病学会雑誌 106(1):26-48 2009
- 4) 松井敏幸 炎症性腸疾患：診断と治療の進歩 III. 炎症性腸疾患の診断 1. 診断と病型・重症度分類 日本内科学会雑誌 98(1):31-36 2009
- 5) 久部高司、平井郁仁、松井敏幸 IBD 診療における内視鏡の位置づけとその所見 日本メディカルセンター 13(1):25-32 2009
- 6) 平井郁仁、別府孝浩、西村 拓、高津典孝、二宮風夫、関 剛彦、八尾建史、津田純郎、松井敏幸、二見喜太郎、岩下明德、宗 祐人 小腸小病変に対す

- る内視鏡所見および診断能の検討 びらん、潰瘍性病変の鑑別を中心に 胃と腸 44(6):983-993 2009
- 7) 松井敏幸 炎症性腸疾患診療の進歩と今後 Modern Physician 29(7):967-971 2009
- 8) 平井郁仁、松井敏幸 Crohn 病の腸管狭窄に対する内視鏡的拡張療法 医学のあゆみ 229(13):1191-1194 2009
- 9) 平井郁仁、松井敏幸 小腸潰瘍性病変 (1)クローン病 日本メディカルセンター INTESTINE 13(5): 479-484 2009
- 10) 久部高司、松井敏幸、二宮風夫、石原裕士、辛島嘉彦、榎 信一郎、別府孝浩、長浜 孝、高木靖寛、

平井郁仁、八尾建史、二見喜太郎、岩下明德 潰瘍性大腸炎にみられる胃・小腸病変の所見と経過 胃と腸 44(10):1560-1567 2009

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
特になし

研究成果に関する一覧

学会発表に関する一覧表

発表者名	演題名	学会名	会場	日時
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 パネルディスカッション	北海道	2009年5月8日
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	北海道	2009年5月8日
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	北海道	2009年5月8日
斎藤理子 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	北海道	2009年5月8日
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 ワークショップ	名古屋	2009年5月22日
Hisamastu 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	東京	2009年7月9日
斎藤理子 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	東京	2009年7月26日
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	愛媛	2009年7月23日
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	愛媛	2009年7月23日
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 シンポジウム	京都	2009年10月15日

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 シンポジウム	京都	2009年10月16日
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 パネルディス カッション	京都	2009年10月14日
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 ワークショップ	大阪	2009年12月2日
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 シン ポジウム	福岡	2009年11月14日
斎藤理子 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	福岡	2009年11月14日
斎藤理子 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	東京	2009年11月29日
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	London	2009年11月23日
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 commesal bacteria.	JUCC	Tokyo	2009年11月20日
Tsuchiya K Okamoto R Nakamura T Watanabe M	GSK3 inhibitor induces the intestinal differentiation by the protein stabilization of Atoh1.	DDW2009	Chicago	2009年6月2日

Okamoto R	Notch1 activation promotes goblet cell depletion and expression of PLA2G2A in the inflamed mucosa of ulcerative colitis.	DDW2009	Chicago	2009年6月1日
Watanabe M	Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: Current Understanding.	Asia Pacific Working Group Inaugural Meeting on IBD	China	2009年3月7日
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	東京	2009年11月14日
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	京都	2009年10月16日
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	JDDW2009	京都	2009年10月15日
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って—	徳島	2009年5月17日
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	札幌	2009年5月7日
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	東京	2009年4月10日
砂田圭二郎 矢野智則 山本博徳	DBEによる小腸の小病変の診断と治療	第77回日本消化器内視鏡学会総会	名古屋	2009年5月21-23日
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1日

研究事業報告

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業
「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 年度第 1 回総会プログラム

(敬称略)

開会 (13:05)

I. 主任研究者挨拶 日比紀文

II. 研究の進め方

<単純性潰瘍>

実態調査 (13:05~13:15)

日比紀文(慶應義塾大消化器内科)

診断 (13:15~13:45)

松本主之(九州大消化管内科)

岡崎和一(関西医大内科学第3)

治療 (13:45~14:15)

渡辺 守(東京医歯大消化器内科)

上野文昭(大船中央病院)

画像 (14:15~14:30)

清水誠治(大阪鉄道病院消化器内科)

病理 (14:30~14:45)

田中正則(弘前市立病院臨床検査科)

<非特異性多発性小腸潰瘍症>

実態調査 (14:45~15:00)

日比紀文(慶應義塾大消化器内科)

診断 (15:00~15:15)

藤山佳秀(滋賀医大内科)

治療 (15:15~15:30)

松井敏幸(福岡大筑紫病院消化器科)

画像 (15:30~15:45)

山本博徳(自治医大富士フィルム国際光学医療)

病理 (15:45~16:00)

田中正則(弘前市立病院臨床検査科)

閉会の挨拶

平成 21 年度第 1 回総会出席者

平成 21 年 7 月 31 日 (金) 参加者 70 名 (敬称略)

日比紀文 (慶應大消化器内科)

松井敏幸 (福岡大筑紫病院消化器)、藤山佳秀 (滋賀医大消化器内科)、
渡辺 守 (東京医歯大消化器内科)、岡崎和一 (関西医大内科 3)、
松本主之 (九州大病態機能内科)、清水誠治 (JR 鉄道病院消化器内科)、
田中正則 (弘前市立病院臨床検査)、上野文昭 (大船中央病院)
有村佳昭 (札幌医大消化器内科)、本谷 聡、下立雄一 (札幌厚生病院第 1 消化器)、
藤谷幹浩 (旭川医大 3 内)、石黒 陽、桜庭裕丈 (弘前大光学医療診療)、
遠藤克哉 (東北大消化器内科)、石毛 崇 (群馬大小児)、
新畑博英 (自治医大富士フィルム国際光学医療)、鈴木康夫 (東邦大佐倉病院消化器センター)、
渡邊聡明 (帝京大消化管外科)、秀野泰隆 (東京大腫瘍外科)、
板橋道朗 (東京女子医大第 2 外科)、飯塚文瑛 (東京女子医大消化器病センター)、
土肥多恵子 (国立国際医療センター)、大塚和朗 (昭和大横浜北部病院消化器センター)、
横山 薫 (北里大東病院消化器)、味岡洋一 (新潟大診断病理)、
谷田諭史、城 卓志 (名古屋市大消化器内科)、長坂光夫 (藤田保健衛生大消化管内科)、
佐々木誠人 (愛知医大消化器内科)、荒木俊光 (三重大消化管・小児外科)、
辻川智之、馬場重樹 (滋賀医大内科)、仲瀬裕志 (京都大消化器病態)、
内藤裕二、井上 健、内山和彦、高木智久 (京都府医大生体機能分析)、
飯島英樹 (大阪大消化器内科)、倉本貴典 (大阪医大消化器内科)、
内田一茂、深田憲将、松下光伸、島谷昌明、大宮美香 (関西医大内科 3)、
渡辺憲治、細見周平 (大阪市大消化器器官制御内科)、廣田良夫 (大阪市大公衆衛生)、
福永 健 (兵庫医大下部消化管)、加藤 順 (岡山大肝臓内科)、
石原俊治、結城崇史 (島根大消化器内科)、二見喜太郎 (福岡大筑紫病院外科)、
久部高司、平井郁仁 (福岡筑紫病院消化器)、光山慶一 (久留米大消化器内科)、
寄山敏男 (鹿児島大消化器内科)、細井栄治 (JIMRO)、人見麻子 (旭化成クラレメディカル)、
木原秀晃 (味の素)、藤井克典、相澤菜穂 (杏林製薬)、
金井隆典、岡本 晋、井上 詠、久松理一、小池祐司、(慶應大消化器内科)、

事務局：高井由貴、立花佳美 (慶應大消化器内科)、

厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業
「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 年度第 2 回総会プログラム

(敬称略)

開会 (13:00)

I. 主任研究者挨拶 日比紀文

II. 研究発表

<単純性潰瘍>

実態調査 (非特異性多発性小腸潰瘍症を含めて) (13:05~13:25)
日比紀文(慶應義塾大消化器内科)

診断 (13:25~13:45)
松本主之 (九州大消化管内科)
岡崎和一 (関西医大内科学第 3)

治療 (13:45~14:00)
渡辺 守 (東京医歯大消化器内科)

画像 (14:00~14:15)
清水誠治 (大阪鉄道病院消化器内科)

病理 (非特異性多発性小腸潰瘍症を含めて) (14:15~14:35)
田中正則 (弘前市立病院臨床検査科)

<非特異性多発性小腸潰瘍症>

病態 (14:30~14:40)
松本主之(九州大消化管内科)

診断 (15:00~15:15)
藤山佳秀 (滋賀医大内科)

治療 (15:15~15:30)
松井敏幸 (福岡大筑紫病院消化器科)

画像 (15:30~15:45)
山本博徳 (自治医大富士フィルム国際光学医療)

閉会の挨拶

平成 21 年度第 2 回総会出席者

平成 22 年 1 月 22 日 (金) 参加者 79 名 (敬称略)

日比紀文 (慶應大消化器内科)

松井敏幸 (福岡大筑紫病院消化器)、藤山佳秀 (滋賀医大消化器内科)、

渡辺 守 (東京医歯大消化器内科)、岡崎和一 (関西医大内科 3)、

松本主之 (九州大病態機能内科)、清水誠治 (JR 鉄道病院消化器内科)、

田中正則 (弘前市立病院臨床検査)、

桂田武彦 (北海道大 3 内)、藤谷幹浩 (旭川医大 3 内)、渡辺秀平 (札幌医大内科第 1)、

本谷 聡 (札幌厚生病院第 1 消化器)、石黒 陽、桜庭裕丈 (弘前大光学医療診療)、

遠藤克哉 (東北大消化器内科)、石毛 崇 (群馬大小児)、

新畑博英 (自治医大富士フィルム国際光学医療)、鈴木康夫 (東邦大佐倉病院消化器センター)、

渡邊聡明 (帝京大消化管外科)、永石宇治、長沼 誠、岡本 隆 (東京医歯大消化器内科)、

板橋道朗 (東京女子医大第 2 外科)、飯塚文瑛 (東京女子医大消化器病センター)、

大塚和朗 (昭和大横浜北部病院消化器センター)、上野文昭 (大船中央病院)、

横山 薫 (北里大東病院消化器)、三浦総一郎 (防衛医大消化器病学)、

味岡洋一 (新潟大診断病理)、長坂光夫、平田一郎 (藤田保健衛生大消化管内科)、

佐々木誠人 (愛知医大消化器内科)、荒木俊光 (三重大消化管・小児外科)、

辻川智之、馬場重樹 (滋賀医大内科)、仲瀬裕志 (京都大消化器病態)、

内藤裕二、半田 修、春里暁人 (京都府医大生体機能分析)、飯島英樹 (大阪大消化器内科)、

深田憲将、松下光伸、大宮美香 (関西医大内科 3)、倉本貴典 (大阪医大消化器内科)、

渡辺憲治、十河光荣 (大阪市大消化器器官制御内科)、

福永 健、松本誉之 (兵庫医大下部消化管)、加藤 順 (岡山大肝臓内科)、

石原俊治、結城崇史 (島根大消化器内科)、二見喜太郎 (福岡大筑紫病院外科)、

平井郁仁 (福岡筑紫病院消化器)、児玉真由美 (宮崎医療センター病院)、

大井秀久 (今村病院)、光山慶一 (久留米大消化器内科)、

寄山敏男、指宿和成、上村修司、岩下祐司 (鹿児島大消化器内科)、

細井栄治 (JIMRO)、西嶋敏夫 (旭化成クラレメディカル)、池崎利美、矢内恵子 (エーザイ)、

藤井克典、畠山茂樹、丸田展久 (杏林製薬)、牧野栄一、小澤盛夫 (アボットジャパン)、

北山克明、守野洋一 (田辺三菱)、

緒方晴彦、金井隆典、岡本 晋、井上 詠、久松理一、松岡克善 (慶應大消化器内科)、

事務局：高井由貴、立花佳美 (慶應大消化器内科)、