201024124A

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22年度研究報告書

研究代表者　　日比　紀文

平成23年（2011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22年度研究報告書

研究代表者　　日比　紀文

平成23年（2011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内科	教　授
	藤山 佳秀	滋賀医科大学内科学講座	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	自治医科大学消化器内科 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	九州大学病院消化管内科	診療准教授
	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	臨床検査科長
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：ras-shinanomachi-kourou @adst.keio.ac.jp	

研　究　報　告

総 括 研 究 報 告

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

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、平成21年度に実施した重点施設実態調査の結果を詳細に解析し、その臨床像や病変の特徴、治療に対する有効性などの実態が明らかになってきた。単純性潰瘍／腸管ベーチェット病に関しては、不全型ベーチェットを満たすものが約半数と最も多く、疑い、ベーチェット徴候なしと続き、完全型が約10%と最も少なかった。潰瘍の形態では定型的潰瘍を有するものが約2/3を占めた。また、回盲部の病変は定型病変を有するものに有意に多かった。また手術に寄与する因子として、回腸病変の存在、単純性潰瘍、ステロイド/インフリキシマブの使用があげられた。これらの臨床的特徴、病変の特徴を考慮して、腸管ベーチェット/単純性潰瘍の疾患概念と診断基準（案）を作成した。腸管ベーチェット/単純性潰瘍に対するインフリキシマブの有効性を検討したところ、狭義の（ベーチェット徴候の全くない）単純性潰瘍では有効性が低かった。非特異性多発性小腸潰瘍症における病態追究では、これまでの症例・家系解析により遺伝的因子の関与が強く疑われ、遺伝子解析を進める必要があると考えられた。

A．研究目的

悪性腫瘍や炎症性疾患も比較的頻度が少ないこと、これまでX腺造影検査しかアプローチの手段がなかったことから、小腸はほとんど顧みられてこなかった臓器であった。その中でもクローン病やNSAIDs潰瘍などは比較的頻度が多いためにその臨床像や病態がかなり解明され、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、平成21年度に実施した重点施設実態調査により、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相当数存在することが明らかとなってきた。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。

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、疾患が慢性に経過する難治性であることより、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、我が国で発展した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

平成21年度の研究で、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、42施設から回答が得られた。

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病は338症例の回答が得られ、そのうち臨床像や病変の特徴など詳細に記載のある311症例を対象として、ベーチェット徴候の有無、腸管病変の特徴、存在部位、病変の数、治療法について多面的に解析を行った。また、手術に寄与する因子の抽出を行った。

b：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病の病変の特徴の解析

本研究参加施設で経験した症例、およびこれまでに文献的に報告されている症例を集積し、病変の特徴を整理した。

c：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対する疾患概念、診断基準の作成

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疾患概念および診断基準（案）の作成を行った。

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

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抗TNF-α製剤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投与し有効であったとする報告も散見される。本研究参加施設で経験したインフリキシマブ投与症例について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、カルテ記録調査にとどめており、患者個人情報を削除する等の配慮をしており、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

今回の解析では、ベーチェット徴候に関して、以下の用に定義して行った。

・完全型/不全型→腸管型ベーチェット病、疑い/ベーチェット徴候なし：単純性潰瘍

・主症状2つ以上→腸管型ベーチェット病、口腔内アフタのみ、主症状なし、という分類でも行った。

【ベーチェット徴候】

・完全型10.3%、不全型49.5%、疑い23.8%、ベーチェット徴候なし16.4%

【ベーチェット主症状別】

・主症状2つ以上65.6%、口腔内アフタのみ15.1%、なし19.3%

【潰瘍の形態】

・定型的潰瘍63.7%、非定型病変のみ23.5%、不明12.9%

【初発症状】

・腹痛53.4%、下痢19.6%、血便19.0%、発熱16.1%、消化管外症状22.8%、その他2.3%

・腹痛、下痢：疑い/ベーチェット徴候なしは完全型/不全型に比べて有意に高い。

・消化管外症状：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしに比べて有意に高い。

・腹痛：口腔内アフタのみ、なしは主症状2つ以上に比べて有意に高い。

・消化管外症状：主症状2つ以上は口腔内アフタのみ、なしに比べて有意に高い。

・腹痛、血便：定型病変＋は定型病変－に比べて有意に高い。

【罹患部位】

・回腸50.2%、回盲部69.1%と多い。

・回盲部：定型病変＋は定型病変－に比べて有意に高い。

・盲腸、結腸、直腸、食道：定型病変－は定型病変＋に比べて有意に高い。

【主病変部位】

・回腸21.2%、回盲部40.2%と多い。

・回盲部：定型病変＋は定型病変－に比べて有意に多い。

・胃、直腸：定型病変－は定型病変＋に比べて多い。

【潰瘍の数】

・全体では1個が39.2%と最も多い。

・定型病変＋198は定型病変－113に比べて有意に多い。

【非定型病変】

・アフタ様29.9%、不整形13.8%、円形/類円形19.5%、多発20.7%と多い。

【腸管合併症】

・狭窄16.1%、瘻孔10.0%、膿瘍6.4%、穿孔4.2%、その他5.1%

・狭窄：消化管外症状なしは主症状2つ以上、口腔内アフタのみより有意に多い。

【腸管外病変】

・全体では口腔内アフタが70.7%と最も多い。

・眼病変、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、皮膚病変、関節炎：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしより優位に多い。

・眼病変、関節炎：定型病変－は定型病変＋に比べて有意に多い。

【内科的治療】

・5-ASA製剤63.3%、ステロイド51.8%、コルヒチン

30.9%と多く、レミケード17.0%
・コルヒチン：完全型/不全型は疑い/ベーチェット徴候なしに比べて優位に多い。
・コルヒチン：定型病変－は定型病変＋に比べて有意に多い。
【手術歴】
・あり37.3%、なし62.7%
・あり：定型病変＋は定型病変－に比べて有意に高い。
・定型病変＋でベーチェット徴候なしでは71.7%が手術歴あり。
【手術理由】
・狭窄16.4%、穿孔13.8%、虫垂炎（疑い）6.9%と多い。

詳細な解析結果については、巻末の資料を参照されたい。

b：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病の病変の特徴の解析

腸型ベーチェット病と単純性潰瘍の腸管病変の分布、病変数について再発性口腔内アフタの有無別から検討したところ、回盲部単発例は再発性口腔内アフタ(-)群に多くみられ、回盲部以外の病変と多発病変は再発性口腔内アフタ(+)群に多い傾向であった。

また、過去30年間の邦文文献検索により、回腸終末部を除く小腸に概ね類円形と判断できる打ち抜き様潰瘍がみられる症例29例を集計し、病像につき分析を行ったところ、報告されている疾患名称が多岐にわたっており、また病像にはかなりのばらつきがあり、均一な疾患とは考えにくいことが判明した。

c：単純性潰瘍/腸管ベーチェット病に対する疾患概念、診断基準の作成

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、ベーチェット病（完全型・不全型）の腸病変を腸管ベーチェットとし、回盲弁をまたぐ典型的潰瘍を狭義の単純性潰瘍と定義するとともに、部位に拘わらず典型的潰瘍病変を広義の単純性潰瘍症候群として、その概念の提唱と診断基準の作成をおこなった。

詳細は分担研究報告書を参照されたい。

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

インフリキシマブを投与した腸管ベーチェット病（疑い例を含む）6例中4例では潰瘍の瘢痕化とその維持が可能であったが、ベーチェット徴候を伴わない単純性潰瘍2例では治癒は得られなかった。

D．考察

疫学調査/実態調査については平成21年度に重点施設調査を行ったが、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、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。多角的な解析により、ベーチェット徴候の有無による臨床像や消化管病変の特徴が明らかとなり、さらに内科的治療に抵抗し外科的切除にいたる臨床要因を抽出することができたと考えられる。

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てきており、原因遺伝子の追究のためにゲノム解析や罹患同胞対解析を進める予定である。

また、単純性潰瘍／腸管ベーチェット病の難治例に対するインフリキシマブの有効性を検討し、その有効性のみならず、効果予測因子も（少数例の検討ながら）明らかにとすることができ、保険適応症の取得に向けた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、今回の解析結果をもとに内外に発信するインパクトは非常に高いと考えられ、英文で発表予定である。

さらに疾患概念や診断基準を確立し、標準的治療法を確立することにより、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。

E．結論

炎症性腸疾患の専門施設を中心として実施した重点施設実態調査の解析で、計42施設で単純性潰瘍338例、非特異性多発性小腸潰瘍症59例、それ以外の原因不明小腸潰瘍症89例と相当数の症例が存在することが明らかとなった。単純性潰瘍/腸管ベーチェット病について多角的に解析し、その臨床像や病変の特徴を明らかにすることができた。治療法に関しては、難治性の単純性潰瘍/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。

F．健康危険情報
なし

G．研究発表
1．論文発表

Hosoe N, Kobayashi T, Kanai T, Bessho R, Takayama T, Inoue N, Imaeda H, Iwao Y, Kobayashi S, Mukai M, Ogata H, and Hibi T: In vivo visualization of trophozoites in patients with amoebic colitis by using a newly developed endocytoscope. Gastrointest Endosc 72(3):643-646, 2010

Yamazaki R, Mori T, Nakazato T, Aisa Y, Imaeda H, Hisamatsu T, Hibi T, and Okamoto S: Non-tuberculous mycobacterial infection localized in small intestine developing after allogeneic bone marrow transplantation. Intern Med 49(12):1191-1193, 2010

Hirata K, Suzuki H, Nishizawa T, Tsugawa H, Muraoka H, Saito Y, Matsuzaki J, and Hibi T: Contribution of efflux pumps to clarithromycin resistance in Helicobacter pylori. J Gastroenterol Hepatol Suppl 1:S75-79, 2010

Suzuki S, Suzuki H, Horiguchi K, Tsugawa H, Matsuzaki J, Takagi T, Shimojima N, and Hibi T: Delayed gastric emptying and disruption of the interstitial cells of Cajal network after gastric ischaemia and reperfusion. Neurogastroenterol Motil 22(5):585-593, 2010

Yokoyama H, Shiraishi-Yokoyama H, and Hibi T: Structural features of the NAD-dependent in situ retinoic acid supply system in esophageal mucosa. Alcohol Clin Exp Res 34 Suppl 1:S39-44, 2010

Mikami Y, Kanai T, Sujino T, Ono Y, Hayashi A, Okazawa A, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Okamoto S, Takaishi H, Inoue N, Ogata H, and Hibi T: Competition between colitogenic Th1 and Th17 cells contributes to the amelioration of colitis. Eur J Immunol 40(9): 2409-2422, 2010

Takayama T, Kamada N, Chinen H, Okamoto S, Kitazume MT, Chang J, Matuzaki Y, Suzuki S, Sugita A, Koganei K, Hisamatsu T, Kanai T, and Hibi T: Imbalance of NKp44(+)NKp46(-) and NKp44(-)NKp46(+) natural killer cells in the intestinal mucosa of patients with Crohn's disease. Gastroenterology 139(3): 882-892. e1-3, 2010

Kikuchi M, Nagata H, Watanabe N, Watanabe H, Tatemichi M, and Hibi T: Altered expression of a putative progenitor cell marker DCAMKL1 in the rat gastric mucosa in regeneration, metaplasia and dysplasia. BMC Gastroenterol 10:65, 2010

Kanai T, Watanabe M, and Hibi T: Systemically circulating colitogenic memory CD4+T cells may be an ideal target for the treatment of inflammatory bowel diseases. Keio J Med. 58(4):203-9. 2010

日比紀文：抗体療法の進歩と問題点　炎症性腸疾患に対する抗体療法
日本内科学会雑誌 99 (9) 2172-2176, 2010

一松収, 日比紀文:【TLR/NLR/RLR と消化器疾患】脱ユビキチン化酵素 A20 と CYLD は腸管免疫にどう関与するのか　分子消化器病　7(3)241-247, 2010

金井隆典, 日比紀文:【サイトカインと疾患　あらたな病態モデルから治療へ】サイトカインと疾患　腸炎とサイトカイン

久松理一, 日比紀文:【免疫と機能性食品】アミノ酸と免疫(解説/特集/抄録あり)　Functional Food 4(1) 16-22, 2010

久松理一, 日比紀文:【生体防御と自然免疫　最近の知見】IBD 発症進展における　自然免疫の役割　侵襲と免疫　19(2) 81-84, 2010

成瀬浩史, 久松理一, 鎌田信彦, 岡本晋, 高山哲朗, 齊藤理子, 和田安代, 松岡克善, 金井隆典, 日比紀文: IL-10 KO 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　消化器と免疫　46 135-139, 2010

久松理一, 鎌田信彦, 本田治樹, 北爪美奈, 井上詠, 岡本晋, 金井隆典, 日比紀文: 消化器疾患と樹状細胞病態の解明と治療法の開発 クローン病における CD14+ 腸管マクロファージの抗原提示能について　消化器と免　46 36-38, 2010

細江直樹, 緒方晴彦, 別所理恵子, 斎藤理子, 井田陽介, 井上詠, 今枝博之, 岩男泰, 日比紀文:【小腸・大腸内視鏡　こんな時どうする　検査編】小腸内視鏡診断能向上に向けてカプセル内視鏡の判定困難例に対する対応　診断率向上を目指して　Intestine 14(3) 303-306, 2010

金井隆典, 小野佑司, 筋野智久, 三上洋平, 林篤史, 土井知光, 岡沢啓, 日比紀文:　【Th17 細胞の機能をめぐって】IL-17A による Th1 細胞の抑制とその意義(解説/特　集)　臨床免疫・アレルギー科　53(3) 240-246, 2010

細江直樹, 緒方晴彦, 今枝博之, 別所理恵子, 斎藤理子, 井田陽介, 井上詠, 岩男泰, 日比紀文:【下血/血便をきたす腸疾患　non-IBD を中心に】炎症性腸疾患と大腸癌以外の出血をきたす各種腸疾患の画像上の鑑別診断と治療　虚血性腸炎　Intestine 14(1) 31-35, 2010

高田康裕, 久松理一, 日比紀文: 腸管における IL-10

産生マクロファージの集積機序　臨床免疫・アレルギー科　53(1) 88-91,010
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　消化器内科 51(4):2010

2.学会発表

Kanai T, Kanai Y, Ono Y, Mikami Y, Okazawa A, Hayashi A, Sujino T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Okamoto S, Inoue N, Yoshimura A, and Hibi T: Lymphotoxin alpha-expressing lymphoid-tissue inducer cells are essential for the development of intestinal Th17 cells. DigestiveDisease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans

Hisamatsu T, Kamada N, Takayama T, Saito R, Okamoto S, Kanai T, and Hibi T: Abnormal response to commensal by intestinal macrophages play the central roles for pathogenesis of crohn's disease. DigestiveDisease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans

Mikami Y, Kanai T, Okazawa A, Ono Y, Hayashi A, Sujino T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Okamoto S, Takaishi H, Inoue N, and Hibi T: Competition between colitogenic T helper 1- and 17- CD4+ T cells contributes to the Amelioration of colitis. DigestiveDisease Week 2010, May 1-5, 2010, New Orleans

Sujino T, Kanai T, Ono Y, Mikami Y, Hayashi A, Doi T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Yoshimura A, and Hibi T: CD4+CD25+ Regulatory T Cells Suppress the Development of Colitis By Blocking the Differential Pathway from Th17 and Th17/Th1 to Th1 cells. 5th Japan-Korea IBD Symposium, Oct 2, 2010, Seoul

Hosoe N, Ogata H, Bessho R, Saito R, Ida Y, Naganuma M, Inoue N, Kanai T, Imaeda H, Iwao Y, and Hibi T: Effect of the capsule endoscopy software to reduce miss recognition and reading time for beginners. 75th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology, Oct 15-20, 2010, San Antonio

今枝博之、細江直樹、日比紀文：当院における小腸疾患に対する内視鏡治療の検討　第96回日本消化器病学会総会　2010.4.22-24　新潟　パネルディスカッション

高山哲朗，鎌田信彦，知念寛，久松理一，北爪美奈，斎藤理子，岡本晋，金井隆典，日比紀文：腸管NKp44+NKp46-/NKp44-NKp46+NK 細胞の不均衡がクローン病の病態に関与する　第96回日本消化器病学会総会　2010.4.22　新潟

筋野智久，金井隆典，三上洋平，小野祐一，金井康真，林篤史，高山哲朗，一松収，岡沢啓，松岡善克，久松理一，井上詠，緒方晴彦，岡本晋，日比紀文：CD4+CD25+制御性T細胞による慢性大腸抑制におけるTh1/Th17 バランスの是正機能　第96回日本消化器病学会総会　2010.4.22　新潟

細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：カプセル内視鏡検査におけるモサプリドクエン酸塩の影響　第79回日本消化器内視鏡学会総会　東京　2010.5.13　シンポジウム

三好潤、矢島知治、岡本晋、松岡克善、井上詠、中澤敦、久松理一、島村克好、金井隆典、緒方晴彦、岩男泰、日比紀文：糖鎖抗原に着目した炎症性腸疾患の病態への新規アプローチ-腸管上皮における血液型抗原の発現についての検討　第47回日本消化器免疫学会総会　2010.7.8　滋賀

久松理一、鎌田信彦、高山哲朗、齋藤理子、米野和明、松岡克善、岡本晋、井上詠、緒方晴彦、金井隆典、日比紀文：腸管マクロファージからみたクローン病のサイトカインネットワーク異常　第47回日本消化器免疫学会総会　2010.7.9　滋賀

細江直樹、緒方晴彦、日比紀文：慢性維持透析患者における小腸病変のサーベイランス　第52回消化器病学会大会　2010.10.14　横浜　パネルディスカッション

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

腸管ベーチェット / 単純性潰瘍症候群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

再発性口腔内アフタの有無別からみた腸型Behçet病と単純性潰瘍の腸管病変
松井敏幸　福岡大学筑紫病院

「小腸単純性潰瘍」報告例の解析
清水誠治　大阪鉄道病院

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

腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の治療効果の検討
渡辺　守　東京医科歯科大学

腸型ベーチェット病・単純性潰瘍に対するインフリキシマブの治療効果
松本主之　九州大学

I.慢性出血性小腸潰瘍症（非特異性多発性小腸潰瘍症）・単純性潰瘍の臨床的検討
II.脂肪乳剤の小腸粘膜炎症性サイトカイン発現への影響
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

厚生労働科学研究費補助金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
分担研究報告書

腸管ベーチェット / 単純性潰瘍症候群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三講座　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とされる。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。しかし、ベーチェット病の腸管病変との異同を含めた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（完全型・不全型）の腸病変を腸管ベーチェットとし、回盲弁をまたぐ典型的潰瘍を狭義の単純性潰瘍と定義するとともに、部位に拘わらず典型的潰瘍病変を広義の単純性潰瘍症候群として、その概念の提唱と診断基準の作成を試みた。

共同研究者
松下光伸、島谷昌明（関西医大内科学第三）

A. 研究目的

大腸のいわゆる”Simple Ulcer”はCruveilhier Jによる Anatomie Pathologique de Corps Humain (Vol II 1835-1842年)にはじまるが、当時は非結核性潰瘍の総称であった。大腸における原因不明の境界鮮明な慢性潰瘍 を単純性潰瘍としたのは欧米ではGrasmannの定義（1925年）に始まり、わが国では、亀井照見の盲腸部円形潰瘍の1例（治療及処方；1936年）である。一方、小腸のいわゆる”Simple Ulcer”は欧米では Baillie（1795年）らの急性&慢性の非特異性多発性小腸潰瘍 に始まり、わが国では、岡部治弥（1966年）らの原発性多発性慢性小腸潰瘍や八尾恒良（1977年）らの非特異性小腸潰瘍に始まる。以上を背景に武藤はいわゆる“Simple Ulcer”を狭義と広義の“Simple Ulcer”にわけて、前者は回盲部に限局し、多くは単発性の慢性打ち抜き潰瘍を呈し、後者は原因不明の境界鮮明な急性・慢性腸潰瘍をすべて包括した（武藤徹一郎　胃と腸 1979；14（6）：739-748）。また、渡辺は単純性潰瘍の定義として回盲部近傍に娘潰瘍を有することもあるが、回盲弁に騎馬する主潰瘍をさし、ベーチェット病と定形的潰瘍と区別困難な病理像を呈するため、病態解明のためには、ベーチェット病とは区別して扱うことを提唱 した（渡辺英伸　胃と腸　1979；14（6）：749-767）。

今日、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とされる。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）症候群としての単純性潰瘍（表）

①単純性潰瘍症候群<Simple ulcer syndrome；SUS>とは主として回盲部、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。境界明瞭な円形～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、周辺に非定形的潰瘍病変を伴うことがある。
②ベーチェット病における定形的潰瘍との鑑別は肉眼的・病理組織学的には困難である。
③回盲弁を騎馬しベーチェット症状を伴わないものを単純性潰瘍とする。
④ベーチェット病（完全/不全型）に伴う腸病変を腸管ベーチェットとする。
⑤ベーチェット様症状を伴うもベーチェット病（完全/不全型）と診断できない場合は本症候群に包括する。異時性にベーチェット病（完全/不全型）と診断したときには腸管ベーチェットとする。

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。
①回盲弁を含む　　②回盲弁を含まない
2）ベーチェット病の臨床症状を認めない。
3）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

1)①+2)：「単純性潰瘍」
1)②+2)：「ベーチェット症状を伴わない単純性潰瘍症候群」
1)+3)①：「腸管ベーチェット」
1)+3)②：「ベーチェット様症状を伴う単純性潰瘍症候群」

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（完全型・不全型）の腸病変を腸管ベーチェットとし、回盲弁をまたぐ典型的潰瘍を狭義の単純性潰瘍と定義するとともに、部位に拘わらず典型的潰瘍病変を広義の単純性潰瘍症候群として、その概念の提唱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
狭義の単純性潰瘍を含み、ベーチェット病（完全型・不全型）と診断できない典型的潰瘍病変を症候群として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

1）Kawamata S, Matsuzaki K, Murata M, Seki T, Matsuoka K, Iwao Y, Hibi T, Okazaki K. Oncogenic Smad3 signaling induced by chronic inflammation is an early event in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. Inflamm Bowel Dis Jul 2. [Epub ahead of print]
2）Matsushita M, Tanaka T, Omiya M, Okazaki K. Significant association of appendiceal neoplasms and ulcerative colitis rather than Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 16(5):735, 2010
3）Omiya M, Matsushita M, Tanaka T, Kawamata S, Okazaki K. The absence of large ulcer predicts latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis with positive mucosal viral assay. Intern Med 49(21):2277-2282, 2010
4）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. 34(4):380-389 , 2010
5）Fukata N, Uchida K, Kusuda T, Koyabu M, Miyoshi H, Fukui T, Matsushita M, Nishio A, Tabata Y, Okazaki K. The effective therapy of cyclosporine A with drug delivery system in experimental colitis. J Drug Target. Aug 30. [Epub ahead of print]

2．学会発表

1）Norimasa Fukata, Kazushige Uchida, Takeo Kusuda, Masanori Koyabu, Toshiro Fukui, Mitsunobu Matsushita, Akiyoshi Nishio, Hiroshi Nakase, Tsutomu Chiba, Yasuhiko Tabata, Kazuichi Okazaki. Development of oral drug delivery system with cyclosporine in experimental colitis. DDW 2010, New

2）Mika Omiya, Mitsunobu Matsushita, Toshihiro Tanaka, Seiji Kawamata, Kazuichi Okazaki. No deep ulcer predicts latent cytomegalovirus infection in ulcerative colitis with positive mucosal viral assay. The 4th Korea-Japan IBD Symposium. 2010 2

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

表. 症候群としての単純性潰瘍の診断基準（私案）

＜疾患概念＞

単純性潰瘍症候群<Simple ulcer syndrome ; SUS>とは主として回盲部、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。境界明瞭な円形～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、周辺に非定形的潰瘍病変を伴うことがある。 ベーチェット病における定形的潰瘍との鑑別は肉眼的・病理組織学的には困難である。 回盲弁を騎馬しベーチェット症状を伴わないものを単純性潰瘍とする。 ベーチェット病（完全/不全型）に伴う腸病変を腸管ベーチェットとする。 ベーチェット様症状を伴うもベーチェット病（完全/不全型）と診断できない場合は本症候群に包括する。異時性にベーチェット病（完全/不全型）と診断したときには腸管ベーチェットとする。

＜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。

①回盲弁を含む　　②回盲弁を含まない

2）ベーチェット病の臨床症状を認めない。

3）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

1)①+2)：「単純性潰瘍」

1)②+2)：「ベーチェット症状を伴わない単純性潰瘍症候群」

1)+3)①：「腸管ベーチェット」

1)+3)②：「ベーチェット様症状を伴う単純性潰瘍症候群」

＜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。

厚生労働科学研究費補助金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
分担研究報告書

再発性口腔内アフタの有無別からみた腸型Behçet病と単純性潰瘍の腸管病変

研究分担者　松井敏幸　　福岡大学筑紫病院消化器内科　教授

腸型 Behçet (BD) と単純性潰瘍(simple ulcer : SU)の腸管病変の分布、病変数について再発性口腔内アフタ(oral ulcer:OU)の有無別から自験例 25 例を検討した。結果、回盲部単発例は OU-群に多くみられ (OU+群 : 6 例 28%、OU-群 : 3 例 75%)、回盲部以外の病変(OU+群 : 13 例 62%、OU-群 : 2 例 50%)と多発病変(OU+群 : 15 例 71%、2 例 50%)は OU+群に多い傾向であった。以上から BD、SU の診断や鑑別には再発性口腔内アフタの有無を考慮する必要性が示唆された。

共同研究者
高木靖寛 (福岡大筑紫病院消化器内科)

A. 研究目的

BD および SU における、再発性口腔内アフタ(OU)の有無別からみた消化管病変の分布、病変数について検討した。

B. 研究方法

SU と診断された 16 例を OU+ 12 例と OU- 4 例に分け、不全型 BD(全例 OU+)9 例を加えた 25 例について X 線、内視鏡所見を検討した。

(倫理面への配慮)

匿名性を保ちつつ臨床検討を行った。

C. 研究結果

OU+群 vs OU-群の分布と病変数の頻度はそれぞれ、回盲部単発例は 6 例(28%) vs 3 例(75%)、回盲部以外の病変は 13 例(62%) vs 2 例(50%)、多発病変は 15 例(71%) vs 2 例(50%)、上部消化管・直腸病変は 6 例(28%) vs 1 例(25%)であった。

D. 考察

腸型 BD と SU はともに回盲部の円型ないし類円型の潰瘍を特徴とし、その臨床・病理像は類似している。しかし、口腔内アフタの有無の取り扱いは研究者によって相違があり両者の鑑別診断に一定の見解が得られていない。すなわち BD 徴候のない腸潰瘍＋OU 症例 (BD 疑い) を SU とするか BD に含めるかの問題である。今回の検討からは、OU-群に回盲部単発例が多く、回盲部以外病変や多発病変は OU+群に多くみられる傾向が認められた。

E. 結論

両者の異同を含め、腸型 BD や SU の診断基準には再発性口腔内アフタの有無を取り扱う必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 平井郁仁、松井敏幸　各論－炎症性腸疾患と大腸癌以外の出血を来す各種疾患の画像上の鑑別診断と治療(7)非特異性多発性小腸潰瘍症　Intestine 14:57-62　2010
2. 松井敏幸、石原裕士、西村　拓　内視鏡診断の進歩－炎症性腸疾患内視鏡診断学の到達点 Modern Physician　30(7):893-895　2010
3. 久部高司、別府孝浩、二宮風夫、槙信一朗、長浜孝、高木靖寛、平井郁仁、八尾建史、松井敏幸、二見喜太郎、岩下明徳、古賀有希　直腸肛門病変の検査法と鑑別診断　胃と腸　45(8):1291-1305　2010
4. 平井郁仁、松井敏幸　I Crohn 病内科治療ガイドラインから　日本大腸肛門病学会雑誌 63(10):855-862　2010
5. 松井敏幸　Crohn 病の小腸病変に対する診断と治療の進歩　胃と腸 45(10):1579-1585　2010
6. 平井郁仁　IBD 診療に役立つ指標を知る IBD Research　4(3)
7. 平井郁仁、松井敏幸　第 1 章 潰瘍性大腸炎 Crohn 病　－Indeterminate colitis の概念－　炎症性腸疾患鑑別診断アトラス　南江堂　23-26

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

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

「小腸単純性潰瘍」報告例の解析

分担研究者　清水誠治　　大阪鉄道病院　医務部長／消化器内科部長

過去30年間の邦文文献検索により，回腸終末部を除く小腸に概ね類円形と判断できる打ち抜き様潰瘍がみられる症例29例を集計し，病像につき分析を行った．その結果，報告されている疾患名称が多岐にわたっていた．また病像にはかなりのばらつきがあり，均一な疾患とは考えにくいことが判明した．しかし，まずは肉眼所見によって暫定的に疾患概念を構築し，その後に病態の解明，細分類につなげていく必要があると考えられる．

A．研究目的

「小腸単純性潰瘍」についての報告の現状を明らかにすること．

B．研究方法

小腸に概ね類円形と判断できる打ち抜き様潰瘍がみられる症例を過去約30年間に発表された邦文文献から検索し，その現状を解析した．検討に際して回盲部に発生する狭義の単純性潰瘍との重複を避けるため，同時に回盲弁から15cmの範囲に病変がみられる症例は除外した．

（倫理面への配慮）

文献的な検討であり，倫理的問題はない．

C．研究結果

上記の条件を満たす症例は29例みられ，全例手術症例であった．集計結果は以下の通りであった．

1）年齢：9～82歳（平均56.0歳）

2）性別：男性20例(69%)，女性9例(31%)

3）症状：腹痛19例(65.5%)，穿孔15例(51.7%)，下血9例(31.0%)，貧血1例(3.4%)，発熱1例(3.4%)，不明1例(3.4%)

4）発生部位：回腸16例(55.2%)，空腸8例(27.6%)，両方5例(17.2%)

5）潰瘍個数：1個12例(41.4%)，2-5個11例(37.9%)，6-10個4例(13.8%)，11個≦2例(6.9%)

6）潰瘍の大きさ（最大）：5mm≧5例(17.2%)，6-10mm5例(17.2%)，11-20mm2例(6.9%)，21mm≦7例(24.1%)

7）潰瘍の深さ（最深）：U1-II5例(17.2%)，U1-III6例(20.7%)，U1-IV13例(44.8%)，不明5例(17.2%)

8）腸間膜との位置関係：対側14例(48.3%)，付着側5例(17.2%)，両側3例(10.3%)，不明7例(24.1%)

9）Behçet徴候の有無：口内炎の記載が1例にみられたのみであった．

D．考察

従来，小腸潰瘍は次のように分類されている．

- 特異性小腸潰瘍（腸結核，腸チフスなど）
- 疾患概念の確立した非特異性腸疾患（Crohn病など）
- 全身疾患の一分症（腸管Behçet，血管炎など）
- 放射線・循環障害による腸潰瘍
- 薬剤性腸潰瘍（サイアザイド系利尿薬，KCl製剤，NSAIDsなど）
- その他の非特異性小腸潰瘍

最後のその他の非特異性小腸潰瘍には単純性潰瘍（原発性非特異性小腸潰瘍と同義）と非特異性多発性小腸潰瘍症が含まれている．1960年代に岡部，崎村らが提唱した非特異性多発性小腸潰瘍症は特異な潰瘍形態から独立した疾患として捉えられている．小腸単純性潰瘍と原発性非特異性小腸潰瘍は同義に扱われており，主に切除例で小腸の打ち抜き様類円形潰瘍と理解されている．しかし実際の症例報告では以下の通り様々な名称で報告されている：単純性（小腸）潰瘍，非特異性単純性小腸潰瘍，非特異性（小腸）潰，原発性非特異性（小腸）潰瘍，特発性（小腸）潰瘍，孤立性（小腸）潰瘍，多発性出血性小腸潰瘍，分類不能小腸潰瘍など．

症例数が少なく診断名の統一もなされていないため，認知度が低く十分な病態解明の対象になっていないのが現状である．

一方，非特異性多発性小腸潰瘍症として報告されている症例の中に，かなりの割合で輪走/斜走病変以外の肉眼型（類円形，不整形）が含まれていた．また非特異性多発性小腸潰瘍症では一般に潰瘍は浅いとされるが，穿孔例がみられ，その場合の潰瘍形態は