

類円形，不整形，地図状と記載されていることが多かった。逆に輪状潰瘍による腸閉塞をきたした症例が単純性潰瘍として報告されている例もみられた。

今回，小腸に発生した「類円形の打ち抜き様潰瘍」の症例を集計した結果からは，諸属性にかなりのばらつきがあり，均一な疾患とは考えにくい。またベーチェット徴候が殆どの症例でみられず，回盲部にみられる狭義の単純性潰瘍とも異なっていると考えられる。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かなければ現状からの進展は期待できない。その際にどのような名称を用いるかが問題となるが，回盲部の狭義の単純性潰瘍を含め包括的に扱うことが望ましく，単純性潰瘍症（あるいは症候群）simple ulcer disease (or syndrome)と総称し発生部位によって回盲部型(ileocecal type)，小腸型(small intestinal type)，食道型(esophageal type)，咽頭型(pharyngeal type)など亜分類すれば，現在該当する名称がない症例を整理していくことが可能と考えられる。

E. 結論

回腸終末部を除く小腸に類円形の打ち抜き様潰瘍がみられた小腸単純性潰瘍の報告例を集計した。均一な疾患群とは考えられないが，まずは肉眼所見に基づいて疾患概念を構築し，その上で病態解明に結びつけていく必要がある。

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

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 臨床検査科長

腸管ベーチェット病 (BD) はその炎症が非特異性であるため、積極的な病理診断がむづかしいとされてきた。腸管 BD とクローン病 (CD) の組織学的鑑別を目的とした本研究により、現在まで以下の差異が明らかになってきた。CD に比較した腸管 BD 病変の特徴は、1) 肉眼的に境界明瞭な大型、円形～卵円形の打ち抜き様潰瘍が多いこと、2) 断面のルーペ像は下掘れ傾向の強いフラスコ型潰瘍で潰瘍底は概して平坦であること、3) 組織学的に潰瘍底の滲出壊死層が薄く、この層の好中球と肉芽組織層の形質細胞浸潤が軽いこと、4) 腸壁を突き通すような線状・帯状の全層性炎症や非潰瘍部漿膜下のリンパ球集簇はまれであること、5) 潰瘍縁粘膜の絨毛の萎縮、陰窩の配列異常、形質細胞浸潤は CD よりもさらに限局性で軽度な変化にとどまること病変が多いことである。これらの特徴的差異に注目すれば、切除標本の大多数が診断可能である。

共同研究者

国崎玲子 (横浜市大附市民総合医療センター
炎症性腸疾患センター)
樋田信幸 (兵庫医大消化器内科)
小林清典 (北里大東病院消化器内科)
飯塚文瑛 (東京女子医科大学消化器病センター)
野沢昭典 (横浜市立大附市民総合医療センター
消化器病センター)
星野恵津夫 (癌研有明病院消化器内科)
鈴木康夫 (東邦大医療センター佐倉病院消化器内科)
味噌洋一 (新潟大分子病態病理学)

(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、腸管 BD 42 病変、CD 45 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) 肉眼的に境界明瞭な大型、円形～卵円形の打ち抜き様潰瘍が多い。2) 断面のルーペ像は下掘れ傾向の強いフラスコ型潰瘍で潰瘍底は概して平坦である。3) 組織学的に潰瘍底の滲出壊死層が薄く、この層の好中球と肉芽組織層の形質細胞浸潤が軽い。4) CD にしばしばみられる腸壁を突き通すような線状・帯状の全層性炎症や非潰瘍部漿膜下のリンパ球集簇は腸管 BD ではまれである。5) 腸管 BD の潰瘍縁粘膜にも CD と同様の絨毛の萎縮、陰窩の配列異常、形質細胞浸潤が認められるが、CD よりもさらに限局性で軽度な変化にとどまる病変が多い。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病 (BD) は組織学的に「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、クローン病 (CD) と対比して、腸管 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

多施設から腸管 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)、NP57 (neutrophil) 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。

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、将来的には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

腸管ペーチェット病・単純性潰瘍の治療効果の検討

研究分担者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

腸管ペーチェット病・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より手術例およびインフリキシマブ無効例の予測因子を検討した。手術に寄与する因子として男性、回腸病変の存在、単純性潰瘍、ステロイド使用、インフリキシマブ使用であった。一方でアンケート調査の限界として、時間的な要素が考慮されていないこと、多彩に治療法の治療開始時期の存在があげられ、前向きを検討が必要であると考えられた。

共同研究者
長沼 誠、長堀正和（東京医科歯科大）

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および類似疾患である腸管ペーチェット病の手術例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

腸管ペーチェット病・単純性潰瘍における手術例に影響する因子の検討

平成21年度に施行した多施設アンケート調査（総括責任者：慶應義塾大学消化器内科 日比紀文先生）より少なくとも経過中に1回以上の手術を要した症例に寄与する因子後ろ向きに調査した。また経過中に免疫調節薬およびインフリキシマブを使用した症例の臨床背景因子も併せて調査した。調査する因子として性別、発症年齢、ペーチェット病の病型（完全型・不全型・疑い・単純性潰瘍）、罹患範囲（小腸、回盲部、結腸）、潰瘍の形態（典型例、非典型例）、治療法について調査した。手術群と非手術群における各因子の割合を χ^2 乗検定にて比較した。使用する解析ソフトはSPSS (Version18)を使用した。

（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

腸管ペーチェット病・単純性潰瘍における手術に寄与する因子

アンケートは451例の患者のうち、臨床情報の記載が適切になされていた310例を対象とした。手術歴を有する症例は116例（37.4%）であった。手術既往歴のある例は男性（男性43.9%、女性30.1%）、回腸病変を有する例（回腸病変あり45.5%、なし26.2%）、典型病変（典型病変44.1%、非典型病変18.8%）例で有意に多かった。またペーチェット病より単純性潰瘍の症例で手術例が多かった。治療法ではステロイドの使用歴を有する例（ステロイド使用歴あり43.0%、なし27.4%）、インフリキシマブ使用歴のある例（インフリキシマブ使用歴あり47.2%、なし33%）で同様に有意に手術例が多かった。

D. 考察

本年度の研究より腸管ペーチェット病・単純性潰瘍に対する手術例が数多く存在することが明らかになった。手術に寄与する因子は男性、回腸病変の存在、単純性潰瘍、ステロイド使用、インフリキシマブ使用であった。一方でアンケート調査の限界として、時間的な要素が考慮されていないこと、多彩に治療法の治療開始時期の存在があげられ、前向きを検討が必要であると考えられた。

E. 結論

本年度の研究より腸管ペーチェット病・単純性潰瘍に対する手術例の現状が明らかになり、本疾患に対する治療に難渋している症例が少なからず存在することが示唆された。また手術にいたる因子が明らかになったことより高危険群に対する本疾患の治療介入の必要性があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shinohara T, Nemoto Y, Kanai T, Kameyama K, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Totsuka T, Ikuta K, Watanabe M: Upregulated IL-7R α expression on colitogenic memory CD4⁺ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis. *J Immunol*. (in press), 2011.
2. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: The suppression of H α th1 gene expression directly regulated by Hes1 via Notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. (in press), 2011.
3. Naganuma M, Watanabe M, Hibi T: Safety and usefulness of balloon endoscopy in Crohn's disease patients with postoperative ileal lesions. *J Crohn's Colitis*. 51: 73-74, 2011.
4. Hyun SB, Kitazume Y, Nagahori M, Toriihara A, Fujii T, Tsuchiya K, Suzuki S, Okada E, Araki A, Naganuma M, Watanabe M: Magnetic resonance enterocolonography is useful for simultaneous evaluation of small and large intestinal lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. (in press), 2010.
5. Iwasaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Zheng X, Kano Y, Okamoto E, Okada E, Araki A, Suzuki S, Sakamoto N, Kitagaki K, Akashi T, Eishi Y, Nakamura T, Watanabe M: Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of H α th1 and Klf4. *J Gastroenterol*. (in press), 2010.
6. Akiyama J, Okamoto R, Iwasaki M, Zheng X, Yui S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 393:662-667, 2010.
7. Kameyama K, Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Sakamoto N, Totsuka T, Hibi T, Watanabe M: IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4⁺ IL-7R alpha high memory T cells in chronic colitis. *Eur J Immunol*. 40: 2423-2436, 2010.
8. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, Miyazawa R, Arakawa H: Inflammatory bowel disease in children:

epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol*. 45: 911-917, 2010.

2. 学会発表

1. Watanabe M: Key issues in the pathogenesis of UC: How much do we know? 第96回 日本消化器病学会総会, 2010年4月23日、新潟.
2. Watanabe M: Double balloon enteroscopy as superb diagnostic and research tool. International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010, 2010年8月12日、Chile.
3. Watanabe M: Novel insight into the pathogenesis of inflammatory bowel disease. International Symposium of Advances in Medical and Surgical Treatment of Colorectal disorders 10-13 de august 2010, 2010年8月12日、Chile.
4. 渡辺 守: 生体センサーとしての腸上皮. Bio Japan 2010, 2010年9月3日、横浜.
5. 渡辺 守: 新しい時代に入ったクローン病治療を考える. 日本消化器病学会関東支部 第17回教育講演会, 2010年11月3日、大宮.

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

研究分担者 松本主之 九州大学病院消化管内科 診療准教授

腸型ベーチェット病と単純性潰瘍の異同について、長期臨床経過を観察した 31 例および抗 TNF- α 抗体例 8 例について検討した。1) 単純性潰瘍 21 例のうち、初診時に口腔内アフタがみられた 16 例中 6 例は不全型ベーチェット病へと進展したが、初診時にベーチェット徴候を伴わない 5 例には進展例はなかった。2) インフリキシマブを投与した腸型ベーチェット病 (疑い例を含む) 6 例中 4 例では潰瘍の癒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。以上より、ベーチェット徴候を伴わない単純性潰瘍と腸型ベーチェット病は異なる疾患である可能性が示唆された。

A. 研究目的

本邦を含むアジア諸国では腸型ベーチェット病と単純性潰瘍の有病率は比較的高い。いずれも回盲部に好発する大きな下掘れ潰瘍 (定型病変) を特徴とするが、その異同については未だ不明である。そこで、自験例の臨床経過を遡及的に検討し、両者の異同について考察した。

B. 研究方法

1) 1976 年から 2005 年に九州大学病態機能内科学、およびその関連施設で経験した腸型ベーチェット病と単純性潰瘍 31 例の臨床像の推移を検討した。腸型ベーチェット病と単純性潰瘍は、回盲部の非特異的な下掘れ傾向を示す潰瘍 (定型病変)、あるいは本邦ベーチェット病の診断基準で疑い以上の基準を満たし、消化管に潰瘍性病変がみられた例とした。ベーチェット病の国際診断基準を満たす例をベーチェット病確定例 (以下 DBD)、本邦診断基準の疑い例をベーチェット疑い (SBD)、それ以外を non-BD とした。

2) 2003 年以降に抗 TNF- α 抗体インフリキシマブを投与した 8 例の臨床像と効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は遡及的な臨床上の検討であり、倫理面に支障はないと判断した。

C. 研究結果

対象 31 例の臨床像の推移を図に示す。1.2 年から 16.2 年の間に、完全型・不全型ベーチェット病 (DBD) はいずれも経過中 DBD としての臨床経過を示した。加えて、初回診断時に SBD と判断された 16 例中 6 例は経過中に DBE の臨床徴候を満たした。新たに出現

した症状は皮膚症状 (5 例)、眼症状 (1 例)、陰部潰瘍 (1 例)、中枢神経症状 (3 例)、および関節炎 (1 例) であった。

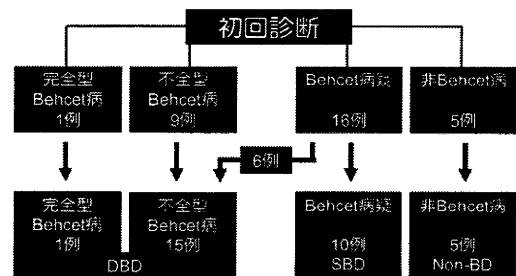


図. 自験腸型ベーチェット病・単純性潰瘍の臨床経過 (1976年-2005年の31例、経過観察期間1.2年-16.2年)

2)

腸病変に対するインフリキシマブの治療効果を表にまとめた。SBD 4 例、DBD 2 例、Non-BD 2 例に対して、クローン病に準じて寛解導入療法を施行したが、1 例は無効、他の 1 例は有害事象のため、維持療法は施行できなかった。DBD あるいは SBE 6 例中 4 例では寛解導入が著効かつ寛解維持が可能であった。これに対して Non-BD 2 例では寛導入療法が無効、あるいは維持療法時に再発がみられた。

表. 自験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効果

症例	年齢	診断	治療	臨床病型	消化管病変		効果	
					病型	罹患部位	寛解導入	寛解維持
1.	30	33	SBD	定型病	終末回腸	著効	寛解	
2.	71	71	DBD	定型+非定型	大腸	有効	寛解	
3.	23	38	Non-BD	定型+非定型	回腸・大腸	無効	-	
4.	33	37	Non-BD	定型+非定型	食道・回腸	有効	再発	
5.	50	51	SBD	定型	終末回腸	有効	再発	
6.	31	38	SBD	非定型	大腸	著効	寛解	
7.	34	38	SBD	非定型	大腸	有効	-	
8.	25	28	DBD	定型	終末回腸	著効	寛解	

*有害事象のため、維持投与不可。

D. 考察

腸型ベーチェット病と単純性潰瘍の異同に関しては議論の余地がある。腸型ベーチェット病は全身疾患の一部分症としての腸病変であり、定型病変のみならず、非定型病変も発生する。一方、単純性潰瘍は定型病変で定義された疾病である。このように、2疾患の概念が根本的に異なっているため、両者を明確に区別することは困難である。

今回の検討では、長期経過観察中に単純性潰瘍の一部が腸型ベーチェット病に進展するが非進展例が存在すること、さらに後者とそれ以外では抗TNF- α 療法に対する反応が異なることが明らかとなった。すなわち、従来単純性潰瘍として取り扱われてきた腸病変に病態の異なったものが含まれている可能性が示唆された。今後、このような観点から単純性潰瘍を見直すべきと考えられる。

E. 結論

長期臨床経過と治療反応性から、腸型ベーチェット病と単純性潰瘍が異なった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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

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

研究分担者 藤山佳秀 滋賀医科大学内科学講座 教授

当施設で実施したシングルバルーン小腸内視鏡で経験した原因不明の小腸潰瘍症例について臨床的検討を行った。また単純性潰瘍について潰瘍発生部位、腸間膜との位置関係、潰瘍個数について文献的考察を行った。一方、小腸潰瘍の発症機序・治療法を探ることを目的として、小腸内視鏡下に脂肪乳剤を粘膜表面撒布することによる局所粘膜炎症性サイトカイン発現への影響を検討した。その結果、臨床的には非特異性多発性小腸潰瘍症ではその治療法が、単純性潰瘍については非典型例の取り扱いが課題となると考えられた。一方、脂肪乳剤は終末部回腸粘膜内 TNF α の発現をむしろ抑制する可能性が示唆された。

共同研究者
辻川知之（滋賀医大総合内科）

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

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症ならびに単純性潰瘍症例を提示し、その特徴と問題点を考察する。

B. 研究方法

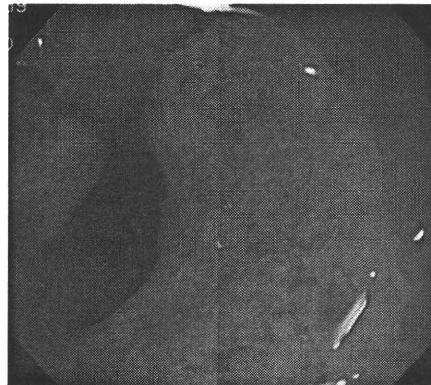
当科で、OGIB あるいは慢性貧血の精査目的にてシングルバルーン小腸内視鏡を行った症例 74 例のうち、原因不明の小腸潰瘍症例 5 症例を対象とした。

C. 研究結果

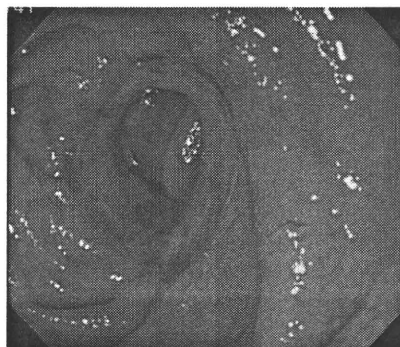
1. 非特異性多発性小腸潰瘍症例

5 症例中 2 症例は潰瘍の形状から非特異性多発性小腸潰瘍症と考えられた。

症例 1 は、30 歳代男性、10 年前より黒色便と慢性の鉄欠乏性貧血があり、小腸内視鏡では回腸を中心に斜走する幅広の潰瘍が認められた。治療は月 1 回の経静脈的鉄剤投与とメサラジン、アザチオプリン、イルソグラジン内服を継続するも潰瘍治癒傾向は認められなかった。



症例 2 は、60 歳代女性、30 歳代から貧血を指摘されている。小腸切除歴あり、小腸内視鏡では回腸を中心に輪状潰瘍や不整形潰瘍を認めた。出血コントロールのため小腸部分切除を施行するも貧血改善は得られなかった。



2. 単純性潰瘍症例

症例 3 は、70 歳代女性で、小腸潰瘍は回盲弁より口側に 30cm に存在した。

症例 4 は、40 歳代男性で、小腸潰瘍は回盲弁より

140cmに存在した。小腸部分切除が施行され、病理学的にも単純性潰瘍と矛盾しなかった。

症例5は、慢性腎不全にて透析中の60歳代男性で、2回の大量下血の既往を持つ。潰瘍は中部回腸の単発性類円形潰瘍で、切除病理所見からは虚血の関与を示唆する所見を認められたが、術後に吻合部再発を来している。

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断においては、消化管出血に患者本人が気づいていない場合もあり、慢性鉄欠乏性貧血症例を対象とした積極的な小腸病変検索が必要と考えられた。なお、両症例とも血族婚・家系内集積は認めなかった。

本症の治療法は未だ確立されていないが、NSAIDs潰瘍に有効とされるレバミピド、イルソクラジンの短期投与では効果が見られなかった。

典型的な単純性潰瘍の病変は回盲部に存在するが、これまで単純性潰瘍として報告された症例の集計41例中、回腸に限局したのが28例、空腸限局が4例、全小腸にわたる病変は7例であった。稀な病変部位の単純性潰瘍として報告されるバイアスが存在するとしても、回盲部以外の小腸に潰瘍が生ずることは決して少なくないと考えられ、単純性潰瘍か否かを決定する上で十分注意すべきと考えられた。

<単純性潰瘍の発生部位>

回腸限局	空腸限局	全小腸
28例(68.3%)	4例(9.7%)	7例(17.1%)

<腸間膜との位置関係>

付着側	付着側 対側	不定	記載なし
7例 (17.1%)	13例 (31.7%)	3例 (7.3%)	18例 (43.9%)

<潰瘍発生個数>

単発潰瘍	多発潰瘍
19例(46.3%)	22例(53.7%)

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

A. 研究目的

原因不明の小腸潰瘍症の病態への食事性因子の関与の可能性を明らかにするため、食事性脂肪(脂肪乳剤)の小腸粘膜炎症性サイトカイン発現に対する影響について探索的検討を行った。

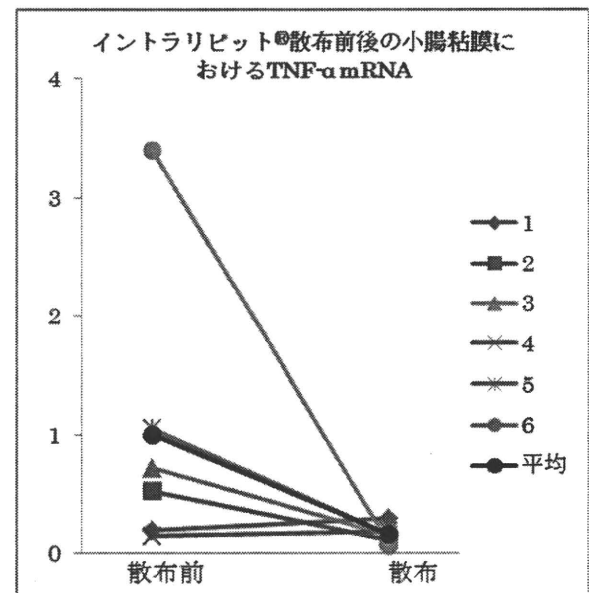
B. 研究方法

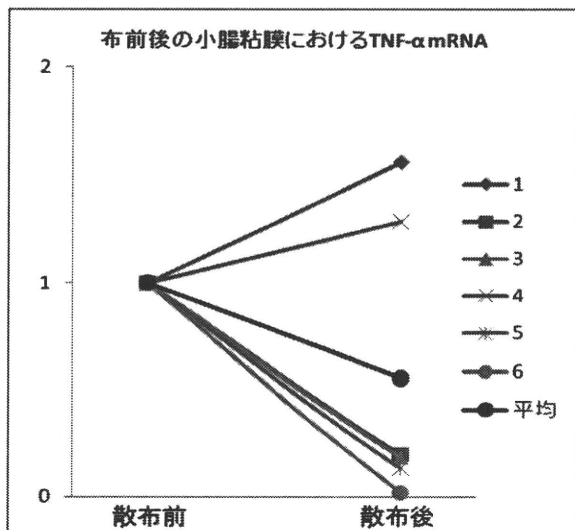
インフォームド・コンセントの得られたクローン病症例の小腸内視鏡検査施行時に、終末回腸内視鏡的健常粘膜部より脂肪乳剤(イントラリピッド®)撒布前と撒布30分後に生検を行い、粘膜内サイトカイン(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)のmRNA発現をRT-PCRにて半定量的に測定した。

また、10週齢C57BL/6雌マウスを用い、回腸末端より2cmの部位を3-0ナイロン糸にて結紮、その0.5cm肛門側にイントラリピッド®を1ml注入した。同様に結紮部より口側にPBS 1mlを注入し20分間静置した。両部位より各々1cm長の腸管を採取し、TRIzol reagent®にてmRNAを抽出しquantitative PCRを行った。

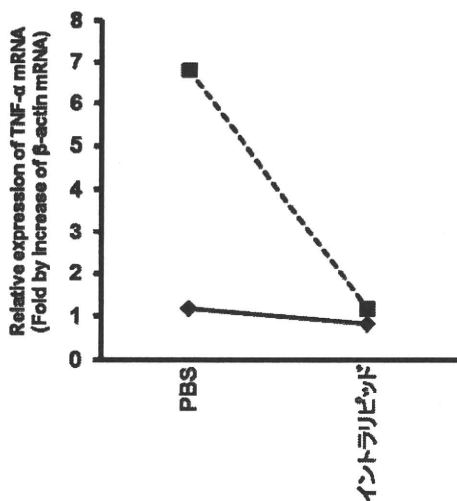
C. 研究結果

クローン病症例終末回腸粘膜における脂肪乳剤撒布後の粘膜内TNF- α のmRNA発現レベルは、撒布前に比して6例中4例で低下、2例で増加を認めたが、低下した4例は何れも撒布前生検粘膜での比較的高発現例であった。IL-6は撒布前生検でmRNA発現を認めたのは1例のみであったが、脂肪乳剤撒布で検出限界以下となった。IL-1 β については、6例中5例で増加傾向を示したが、統計学的な有意差はみとめなかった。





一方、C57BL/6 雌マウスの検討 (n=2) でもヒト終末回腸での結果と同様に、脂肪乳剤注入腸管で対照 (PBS 注入) 腸管に比して、TNF- α mRNA の発現が抑制された。



D. 考察

クローン病増悪因子の一つとして、食事脂肪の影響が疫学調査や成分栄養剤脂肪付加の臨床研究から明らかにされている。しかし、食事時の脂肪成分がクローン病小腸粘膜に直接どのような影響を及ぼしているかについてはほとんど明かにされていない。

このことから、ヒト小腸粘膜における炎症性サイトカイン mRNA 発現への脂肪乳剤散布の影響を、シングルバルーン小腸内視鏡施行クローン病症例で検討したところ、予測した結果に反して、イントラリピッド[®]に TNF- α mRNA の発現抑制がある可能性が示された。今後、背景粘膜病態を踏まえた詳細な検討を必要としているが、脂肪乳剤 (大豆由来脂肪酸) が粘膜局所において抗炎症作用の一面を持つと考えられ、原因不明の小腸潰瘍の管理への臨床応用の観点からも興味深い結果と

考えられる。

(倫理面への配慮)

本課題の実施にあたっては、滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobori A, Bamba S, Imaeda H, Ban H, Tsujikawa T, Saito Y, Fujiyama Y, Andoh A. Butyrate stimulates IL-32 α expression in human intestinal epithelial cell lines. World J Gastroenterol. 16(19); 2355-2361, 2010

2. 学会発表

Tsujikawa T, Andoh A, Fujiyama Y, Nakamura S, Matsumoto T, Hosoe N, Suzuki Y, Hirai F, Matsui T. Exhaustive analysis of inflammation, nutrition, and oxidative stress in Crohn's disease during induction therapy. UEGW 2010 Centro de Convenciones Internacional de Barcelona 2010年10月24日~30日

辻川知之、安藤朗、馬場重樹、佐々木雅也、藤山佳秀 ワークショップ「小腸病変評価の標準化に向けて」;クローン病の小腸病変に対するシングルバルーン小腸内視鏡による病変評価の有用性 第7回日本消化管学会 国立京都国際会館 2011年2月19日

辻川知之、安藤朗、佐々木雅也、藤山佳秀 高齢者におけるシングルバルーン小腸内視鏡検査の特徴と問題点 第52回日本老年医学会学術集会 神戸商工会議所 2010年6月25日

辻川知之、馬場重樹、斉藤康晴、安藤朗、藤本剛英、高橋憲一郎、望月洋介、西田淳史、塩谷淳、西村貴士、小泉祐介、稲富理、仲原民夫、佐々木雅也、藤山佳秀 バルーン小腸内視鏡時の眸アミラーゼ上昇の危険因子 第79回日本消化器内視鏡学会総会 グランドプリンスホテル高輪 2010年5月14日

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 (Chronic Nonspecific Multiple ulcers of small intestine : CNUS) とし
ばしば相違を論じられる疾患として Cryptogenic Multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) が知
られている。CMUSE は、これまで欧米を中心に、症例が報告されてきた難治性の原因不明な多発小腸潰瘍症
である。その疾患背景には、近年、血管炎の関与が推察されており、CNUS の病態を検討するにあたり、両
者の相違に関する検討は重要である。文献的検討から、CNSU と CMUSE は、発症形式、発症時期、好発部位、
性差等から差異を認め、異なる疾患単位の可能性もあると考えられた。

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 (Chronic Nonspecific Multiple ulcers of small intestine : CNUS) と同
様に小腸に慢性・再発性の潰瘍および狭窄を形成す
る疾患として、欧米を中心に Cryptogenic
Multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE)
が報告されている。両者の相違に関して文献的に検
討する。

B. 研究方法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) を
用い CMUSE に関する論文を検索し、検索しえた文献
から画像および、画像所見の特徴の記載を抜粋し、
これまでに得られている非特異性多発性小腸潰瘍症
(CNSU) の所見との比較を行う。

(倫理面への配慮)

本研究には倫理的側面は含まれていない。

C. 研究結果

CMUSE に関する論文は 7 件検索しえた。CMUSE
はその臨床的特徴として [1] [2]、①青年期～中年期
の原因不明の小腸狭窄、②粘膜および粘膜下層まで
の表層性の潰瘍、③術後も再燃し、また慢性に経過
する、④炎症反応マーカーの上昇がない、⑤血管炎、
特に結節性多発動脈炎との関連が想定されるもの
に関しては、ステロイド反応性が見られる等の特徴
がある。画像所見としては、Chang DK ら [3] は、小腸 X
線像と小腸内視鏡像を提示しているが、これらは既

報 [4] で CNSU の特徴と述べている X 線画像上の高度
の小腸狭窄と内視鏡像の幅が狭く浅いテープ状潰瘍
とそれぞれほぼ同様の所見であった。しかし、その
病変の局在に関しては、空腸から近位回腸に多く [2]、
中には十二指腸球部以降の十二指腸および空腸に潰
瘍および狭窄病変が局在している報告 [5] もあり、こ
れまでに中下部回腸に好発すると報告 [6] されてき
た CNSU とは趣が異なる。

D. 考察

欧米を中心に報告されてきた CMUSE と本邦を中心に
報告・研究されてきた CNSU ではその人種的背景も異
なるため、その異同を一概に論ずることは困難では
あるが、CNSU は一般に幼若年期に発症し、持続する
消化管出血から高度の貧血を呈しうる疾患であるが
[6]、CMUSE は青年期～中年期に小腸狭窄に伴う腸管
通過障害や腹痛を主症状として発症するとあり、そ
の発症時期および発症様式、好発部位からは異なる
疾患単位である可能性があるかと推察される。

類似点としては慢性貧血を伴う原因不明の小腸潰瘍
であり、クローン病と異なり、UL-2 程度までの浅い
潰瘍であること。多発性狭窄を多く合併すること。
炎症反応マーカーの上昇を認めないことなどが挙げ
られる。

相違点としては病変の局在 (CMUSE は空腸から近位
回腸に多く、十二指腸の報告もあるのに対し、CNSU
は中下部回腸に好発する)、血管炎との関連およびス
テロイド剤への反応性 (CMUSE は血管炎との関連を
示唆する症例が報告されており、そのような症例に
はステロイドが有効であるのに対し、CNSU はステロ
イドに反応しない)、性差 (CMUSE はどちらかという
と男性に多い傾向ともいえるが、CNSU は女性に多い

と報告されている)などが挙げられる。

上記のように異なる病態である可能性が推測されるが、同じ病態として報告している文献もみられ、今後明確な診断基準を示していく必要がある。

E. 結論

CNUS と CMUSE はともに近接・多発する非対称性狭窄、浅い境界明瞭な潰瘍等の特徴を有し、その臨床像には、類似点があるが、その発症時期、性差、臨床経過および好発部位等で異なる。

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

【文献】

1) Perlemuter G, et al Cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. Gut. 2001; 48(3):333-8.

2) Perlemuter G, et al. Multifocal stenosing ulcerous of the small intestine revealing vasculitis associated with C2 deficiency. Gastroenterology 1996;100:1628-32.

3) Chang DK et al. Double ballon endoscopy in small intestinal Crohn's disease and other inflammatory disease such as cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE). Gastrointest Endosc. 2007;66(3 Suppl):S96-8

4) 山本博徳: 非特異性多発性小腸潰瘍症の画像診断 (X線、内視鏡) 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 平成21年度研究報告書 P30-31

5) Fraile G et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) in a man with a diagnosis of X-linked reticulate pigmentary disorder (PDR). Scand J Gastroenterol. 2008;43(4)506-10

6) 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

研究成果に関する一覧

書籍

執筆者氏名	論文題名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
藤山佳秀 安藤 朗	第7章 病因・病態 II病原微生物による感染論	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	269-275	2010
田中正則	生検所見と生検診断	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	225-233	2010
田中正則	鑑別診断	日比紀文	炎症性腸疾患	医学書院	東京	234-241	2010

論文

執筆者氏名	論文題名	雑誌名	巻(号)	ページ	出版年
Hosoe N, Kobayashi T Kanai T Bessho R Takayama T Inoue N Imaeda H Iwao Y Kobayashi S Mukai M Ogata H and <u>Hibi T</u>	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 <u>Hibi T</u> and Okamoto S	Non-tuberculous mycobacterial infection localized in small intestine developing after allogeneic bone marrow transplantation.	Intern Med	49(12)	1191-1193	2010
Kameyama K Nemoto Y Kanai T Shinohara T Okamoto R Tsuchiya K Nakamura T Sakamoto N Totsuka T <u>Hibi T</u> and <u>Watanabe M</u>	IL-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) IL-7Ralpha(high) memory T cells in chronic colitis.	Eur J Immunol	40(9)	2423-2436	2010
Kamada N Hisamatsu T Honda H Kobayashi T Chinen H Takayama T Kitazume MT Okamoto S Koganei K Sugita A Kanai T and <u>Hibi T</u>	TL1A produced by lamina propria macrophages induces Th1 and Th17 immune responses in cooperation with IL-23 in patients with Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis	16(4)	568-575	2010

Nakamura S Hisamatsu T Kikuchi J Adachi M Yamagishi Y Imaeda H Hosoe N Naganuma M Ebinuma H Okamoto S Kanai T Ogata H Hanaoka H Furuya Y Kawano Y Bokuda K Sasamura H Uchida H Endo T Hashiguchi A Kameyama K Mukai M and <u>Hibi T</u>	A case of IgA-related enteropathy complicated with gastrointestinal bleeding and progressive IgA nephropathy: a possible variant Henoch-Schönlein purpura?	Intern Med	49(6)	1755-1761	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 <u>Hibi T</u>	Competition between colitogenic Th1 and Th17 cells contributes to the amelioration of colitis.	Eur J Immunol	40(9)	2409-2422	2010
Kanai T <u>Watanabe M</u> and <u>Hibi T</u>	Systemically circulating colitogenic memory CD4+T cells may be an ideal target for the treatment of inflammatory bowel diseases.	Keio J Med	58(4)	203-209	2010
目比紀文	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 目比紀文	【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 目比紀文	【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	医学のあゆみ	234(5)	532-537	2010
久松理一 目比紀文	【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 目比紀文	【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 クロウン病におけるCD14+腸管マクロファージの抗原提示能について	消化器と免疫	46	386-38	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)	30-35	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	2010
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
平井郁仁 松井敏幸 他	各論一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
松井敏幸 石原裕士 西村 拓	内視鏡診断の進歩一炎症性腸疾患内視鏡診断学の到達点	Modern Physician	30(7)	893-895	2010

平井郁仁	IBD診療に役立つ指標を知る	IBD Research	4(3)		2010
Yagi Y Andoh A Imaeda H Aomatsu T Ohsaki R Inatomi O Bamba S Tsuji kawa T Shimizu T <u>Fujiyama Y</u>	Interleukin-32 α expression in human colonic subepithelial myofibroblasts.	Int J Mol Med	27(2)	263-268	2011
Komiyama Y Andoh A Fujiwara D Ohmae H Araki Y <u>Fujiyama Y</u> Mitsuyama K Kanauchi O	New prebiotics from rice bran ameliorate inflammation in murine colitis models through the modulation of intestinal homeostasis and the mucosal immune system.	Scand J Gastroenterol	46(1)	40-52	2011
Araki Y Mukai syo K Sugihara H <u>Fujiyama Y</u> Hattori T	Increased apoptosis and decreased proliferation of colonic epithelium in dextran sulfate sodium-induced colitis in mice.	Oncol Rep	24(4)	69-74	2010
Kobori A Bamba S Imaeda H Ban H Tsuji kawa T Saito Y <u>Fujiyama Y</u> Andoh A	Butyrate stimulates IL-32 α expression in human intestinal epithelial cell lines.	World J Gastroenterol	16(19)	2355-2361	2010
Ban H Andoh A Imaeda H Kobori A Bamba S Tsuji kawa T Sasaki M Saito Y <u>Fujiyama Y</u>	The multidrug-resistance protein 4 polymorphism is a new factor accounting for thiopurine sensitivity in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol	45(10)	1014-1021	2010
Sugihara T Kobori A Imaeda H Tsuji kawa T Amagase K Takeuchi K <u>Fujiyama Y</u> Andoh A	The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease.	Clin Exp Immunol	160(3)	386-393	2010
藤山佳秀	特集「小腸疾患:診断と治療の進歩」(企画)	日本内科学会雑誌	100(1)		2011

藤山佳秀 三浦総一郎 本谷 聡 芦沢茂雄 市川仁志	座談会 小腸疾患:診断と治療の進歩 (司会)	日本内科学会雑誌	100(1)	150-165	2011
安藤 朗 馬場重樹 辻川知之 藤山佳秀	腸上皮下筋線維芽細胞と炎症の分子生物学	G.I.Research	19(1)	99-105	2011
安藤 朗 藤山佳秀	バイオマーカーから迫るIBDの診断:サイトカイン解析によるIBDの診断	IBD Research	4(4)	307-312	2010
安藤 朗 藤山佳秀	炎症性腸疾患の今日的アプローチ:腸内細菌からみた炎症性腸疾患	成人病と生活習慣病	40(12)	1345-1350	2010
Iwasaki M Tsuchiya K Okamoto R Zheng X Kano Y Okamoto E Okada E Araki A Suzuki S Sakamoto N Kitagaki K Akashi T Eishi Y Nakamura T Watanabe M	Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4.	J Gastroenterol		in press	2010
Shinohara S Nemoto Y Kanai T Kameyama K Okamoto R Tsuchiya K Nakamura T Totsuka T Ikuta K Watanabe M	Upregulated IL-7R α expression on colitogenic memory CD4 ⁺ T cells may participate in the development and persistence of chronic colitis.	J Immunol		in press	2010
Kameyama K Nemoto Y Kanai T Shinohara T Okamoto R Tsuchiya K Nakamura T Sakamoto N Totsuka T Hibi T Watanabe M	Il-2 is positively involved in the development of colitogenic CD4(+) Il-7Ralpha (high) memory T cells in chronic colitis.	Eur J Immunol	40	2423-2436	2010
Akiyama J Okamoto R Iwasaki M Zheng X Yui S Tsuchiya K Nakamura T Watanabe M	Delta-like 1 expression promotes goblet cell differentiation in Notch-inactivated human colonic epithelial cells.	Biochemical and Biophysical Research Communications	393	662-667	2010

Hoshino S Inaba M Iwai H Ito T Li M Eric Gershwin M <u>Okazaki K</u> Ikehara S	The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis.	J Autoimmun	34(4)	380-389	2010
Fukata N Uchida K Kusuda T Koyabu M Miyoshi H Fukui T Matsushita M Nishio A Tabata Y <u>Okazaki K</u>	The effective therapy of cyclosporine A with drug delivery system in experimental colitis.	J Drug Target	[Epub ahead of print]		2010
<u>田中正則</u>	IBDのスコア化生検診断基準	臨床消化器内科	25(6)	731-734	2010
<u>田中正則</u>	Basal plasmacytosis.	病理と臨床	28(臨時増刊号)	132-133	2010
<u>田中正則</u>	病理医から内視鏡医への注文 IBDの診断	消化器内視鏡	22(7)	1111-1117	2010