

食細胞 NADPH オキシダーゼ欠損マウスの硫酸デキストラン塩感受性

研究協力者 荒谷 康昭 横浜市立大学大学院生命ナノシステム科学研究科 教授

**研究要旨：**

大腸炎誘発剤として汎用されている硫酸デキストラン塩（平均分子量 8,000）を飲水に混合してマウスに経口投与すると、食細胞 NADPH オキシダーゼ (gp91<sup>phox</sup>) ノックアウトマウス (CGD マウス)の方が野生型マウスよりも生存率の低下と直腸近傍の大腸炎の促進が観察された。

**A. 研究目的**

潰瘍性大腸炎は好中球の浸潤を特徴とする原因不明の炎症性腸疾患であるが、食細胞の遺伝的機能不全がその一因である可能性にも興味を持たれるところである。ヒトの白血球の60~70%を占める好中球は、活性酸素を放出して感染した病原微生物を殺菌することが本来の役割であるが、炎症性腸疾患患部には好中球の顕著な浸潤が認められるので、この疾患の発症にも好中球が産生する活性酸素が関与している可能性がある。活性化した好中球は、食細胞NADPHオキシダーゼの触媒により酸素からスーパーオキシド( $\cdot O_2^-$ )を産生し、過酸化水素や次亜塩素酸などの別の活性酸素へと代謝される。本研究では、昨年度に引き続き大腸炎モデル作製に汎用される硫酸デキストラン塩に対する食細胞NADPHオキシダーゼ (gp91<sup>phox</sup>) 欠損マウス (CGDマウス)の感受性を再検討した。

**B. 研究方法**

野生型 C57BL/6 マウス (日本 SLC より購入) および CGD マウスは、8~10 週令のマウスを使用した。飼育管理は、公立大学法人横浜市立大学動物実験指針に準じた。

Dextran sulfate sodium salt (DSS, SIGMA 平均分子量 8,000) をオートクレーブ滅菌した純水に溶解し、さらに終濃度 1.5%, 2%, 2.5%, および 3%DSS 溶液を希釈調製してマウスに自由飲水させた。生存率を観察する一方で、一定期間後にマウスを安楽死させ、大腸下部をホルマリン固定したのち薄切し、H&E 染色を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験にあたっては、「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」等を遵守し、公立大学法人横浜市立大学動物実験指針、同八景キャンパス動物実験指針、ならびに同木原生物学研究所動物実験指針に準じた。必要最小限のマウスを使用することに努め、やむを得ず安楽死させる際には頸椎脱臼

法を採用した。ノックアウトマウスは、「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に準じて、組換え体として飼育した。

### C. 研究結果

マウスに DSS を自由飲水させると数日で大腸炎が発症する。この実験系は大腸炎モデルの作製に汎用されているが、DSS のメーカーや分子量、あるいはその投与量によって、大腸炎発症までの日数や炎症度は大きく異なることを以前から経験しており、このことには細心の注意を要する。昨年度は、平均分子量 5,000 の DSS (SIGMA) を使用した研究結果を報告したが、同試薬の平均分子量が 8,000 に変更されたため、本年度はこの試薬による追試実験から開始した。まず、各濃度の DSS を自由飲水させた際の死亡の有無の経時変化をたどった。1.5%DSS 投与群では、野性型マウスは 42 日間の観察期間中に死亡は認められなかったのに対して、CGD マウスは 25 日目から死亡し始め、42 日までにすべてが死亡した。一方、3%DSS 投与群においては、CGD マウスはすでに 10 日目から死亡し始め、19 日までにすべてが死亡した。また、野性型マウスも 17 日目から死亡が観察され 23 日目までにすべてが死亡した (図 1)。また、死亡に先行して顕著な体重減少が認められた。すなわち、CGD マウスは野性型マウスよりも早期に死亡すること、および DSS が高濃度になることによって早期に死亡することが分かった。

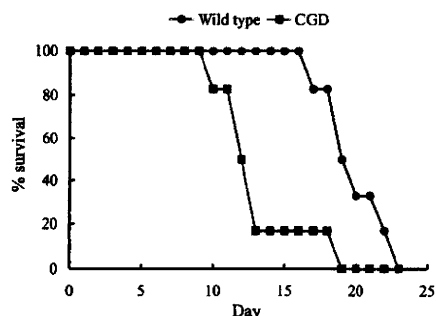


図 1. 3%DSS を自由飲水したマウスの生存曲線

ヒトの大腸炎の活動期には、陰窩膿瘍の形成や腺管杯細胞数の減少が観察される。そこで、2.5%DSS を 8 日間自由飲水させたマウスの大腸の炎症細胞の浸潤および組織の形態変化を H&E 染色像で解析した。野性型マウス、CGD マウスともに盲腸側から直腸側に近づくにつれて大腸炎が酷くなることは共通していた。すなわち、本実験系での大腸炎は直腸側から発症することが推察でき、また分子量 5,000 の DSS を投与した昨年の結果に比べて、早期に発症するよう感じられた。さらに、野性型マウスおよび CGD マウス各々 3 匹ずつの比較において、直腸近傍においては CGD マウスの方が野性型マウスよりも胚細胞の消失程度と炎症細胞の集積程度が著しいことが観察された。以上より、CGD マウスの方が野性型マウスよりも DSS 誘発性大腸炎が重篤化するという昨年度の研究結果はほぼ再現できたと判断した。

一方、CGD マウスに L-kynurenine と IFN- $\gamma$  を投与すると肺炎の症状が部分的に回復するとの報告がある。そこで、L-kynurenine の同様の効果が大腸炎でも認められるかどうか検

討するために、本試薬を DSS とともに自由飲水させたが、現在までに顕著な効果が認められていない。さらなる検討を必要とする。

#### D. 考察

本研究では、DSS（平均分子量 8,000）によって実験的大腸炎を誘発させ、①平均分子量 5,000 の DSS よりも大腸炎誘発活性が強いこと、②CGD マウスの方が野性型マウスよりも早期に死亡すること、③いずれのマウスも直腸側から炎症が発症すること、④CGD マウスの方が野性型マウスよりも直腸近傍の大腸炎がより重篤であること、を観察した。ただし、このような大腸炎の悪化が、CGD マウスがより早期に死亡する原因なのかどうかは明白でなく、このことを知るためにはさらなる解析を必要とする。

CGD マウスにおける大腸炎の重篤化機構はまったく不明である。しかし、本報告者は、肺炎モデルにおいても CGD マウスの方が野性型マウスよりも炎症が重篤化することをすでに突き止めており、その発症メカニズムの解析を進めている。そこで、この先行実験を参考にし、類似のメカニズムで大腸炎も進行しているとの作業仮説のもとに今後解析を進めていくことが望ましいと考えられる。

#### E. 結論

CGD マウスは野性型マウスよりも DSS 投与に対してより感受性を示すことが明らかになった。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし

#### G. 研究発表

1. 成果発表  
未発表

#### 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

慢性肉芽腫症（CGD）の肉芽形成におけるオステオポンチンの関与

分担研究者 蓮井正史 関西医科大学附属枚方病院小児科准教授

**研究要旨** 慢性肉芽腫症（Chronic Granulomatous Disease:CGD）は我が国の先天性免疫不全症候群の中で最も頻度の高い疾患である。細菌、真菌に対する生体防御機構に重要な好中球の活性酸素が産生できないため生下時から易感染性を示す。この疾患の名称の由来ともなった肉芽腫が呼吸器、消化管、泌尿器系に発症しさまざまな合併症をきたす。その病態は不明であり、治療に難渋することも多い。サイトカインの1つであるオステオポンチンをCGD患者血漿で測定し、有意に上昇していたことを明らかにした。今後、オステオポンチンの産生を抑制する薬剤を投与することにより、肉芽腫形成を抑制できる可能性も示唆された。

#### A. はじめに

オステオポンチンは活性化マクロファージやT細胞、好中球から産生されるサイトカインの1つである。サルコイドーシス、側頭動脈炎、珪肺症、結核の組織球や巨細胞にオステオポンチンの発現が認められている。CGDでも炎症部位、消化管、腎臓、泌尿器系に肉芽腫を形成する。CGD腸炎の病態は依然として不明であるが、クローン病類似の肉芽が消化管に形成されることが知られている。その発症機序にオステオポンチンが関与しているか検討をおこなった。

#### B. 対象

CGD5名、CGDキャリアー2名、正常コントロール5名

#### C. 方法

血漿 1cc を ELISA キットにて測定した。検体は

定期の採血時に測定した末梢血液の残りをを用いて測定した。また、本人ならびに両親から同意を得て測定を実施した。

#### D. 結果

CGD群では平均 1251.8ng/ml と正常コントロール群（615.6ng/ml）と比較して有意に上昇していた。キャリアー（699.6ng/ml）とコントロール群は同程度であった。

#### E. 考察

CGD患者においても血漿オステオポンチンが上昇していた。CGD腸炎の発症機序にも関連している可能性が高い。

#### F. 研究発表

論文発表

1. Kaneko K, Tanaka S, Hasui M, Nozu K, Krol

RP, Iijima K, Sugimoto K, Takemura T. A

family with X-linked benign familial

hematuria. *Pediatr Nephrol* 25:545-8,2010

2. Kaneko K, Hasui M, Hata A, Hata D, Nozu K,

Focal segmental glomerulosclerosis in a boy

with Dent-2 disease. *Pediatr Nephrol*

25:781-2,2010

3. 蓮井正史、金子一成：輸液療法、小児内科 42：

265-270,2010

#### 学会発表

蓮井正史、磯崎夕佳、木全貴久、金子一成：

ニューモシスチス肺炎で致死的経過を辿った

IgA 腎症の 1 例、第 42 回日本小児感染症学会

(仙台)、2010

臨床検体におけるガレクチンレベルの検討と臨床症状について  
～ガレクチン9を用いたマウス実験的腸炎に対する治療応用～

研究分担者 平島光臣 香川大学医学部医学系研究科免疫病理学 教授

**研究要旨** 患者の血漿や組織における炎症性サイトカイン等と同時に自然免疫や獲得免疫に重要な作用を示す galectin-9 を測定し、臨床症状経過等との関連を明らかにする。さらにリンパ球やマクロファージ機能発現における galectin-9 の意義を検討することで難治性腸炎の理解や治療に重要な情報を寄与する。

#### A. 研究目的

NEMO 異常症等難治性炎症性腸疾患における種々サイトカインや Galectin-9 の変動と上記疾患の臨床症状の重症度等との関係を検討することで疾患での免疫異常の状態を明らかにする。

#### B. 研究方法

患者の血漿や組織等を用いて Galectin-9 を始めとしたサイトカインの変動を検討する。また、血液や組織を用いて自然免疫担当細胞やその他リンパ球系の細胞の動態や変動について検討を加える。また、そこで得られた所見を基に動物モデルを用いて疾患のガイドラインや治療の方向性を考えるための情報を与える。

（倫理面への配慮）

ヒトサンプルを用いる場合や動物実験を行う際には規定の方法を遵守して行う。

#### C. 研究結果

本年度は未だヒトのサンプルが集まっていないために、ELISAや免疫組織染色の準備を行った。さらに Galectin-9 が自然免疫系に非常に重要な作用を示していることを動物モデルを用いて明らかにした。これらの研究で Galectin-9 が TLR や CD14 など細菌感染等で発症に関与すると考えられている因子群の制御に関与していることが明らかにされた。

#### D. 考察

細菌やウイルスが TLR と結合することによりそのシグナルがマクロファージ等の自然免疫細胞に入ることが腸炎のみならずすべての細菌関連感染症の発症に重要であることは疑いがない。すなわちこの経路の異常によって発症するのが感染性腸炎のみならず NEMO 腸炎の発症機序である。このことからこれらの経路、すなわち自然免疫に関係した因子や細胞の機能や動態を検討することが今後の当該疾患の理解や治療法開発に多大の貢献をなすと予想される。この中でも我々が見出した Galectin-9 は感染症などにおいてもマスター制御因子として機能することが明らかにされつつあり、世界に先駆けての臨床研究となりうると考える。

#### E. 結論

動物実験や他のヒト疾患において Galectin-9 が治療剤として応用できるほど著明な効果を示し、その機構が自然免疫の調節とそれに続く適応免疫への効果によって明らかにされた。本研究をさらに進めることで難治性炎症性疾患のガイドラインの作製と同時にこれらの疾患に対する治療剤開発ということも視野に入れて研究できると予想される。

#### F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Arikawa T, Saita N, Oomizu S, Ueno M, Matsukawa A, Katoh S, Kojima K, Nagahara K, Miyake M, Yamauchi A, Kohrogi H, and Hirashima M. (2010) Galectin-9 expands immunosuppressive macrophages to ameliorate T cell-mediated lung inflammation. *Eur J Immunol*, 40(2): 548-558.
2. Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M (2010) Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia*, 24 (4): 843-850.
3. Tanikawa R, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Tanaka Y. (2010) Galectin-9 induces osteoblast differentiation through the CD44/Smad signaling pathway. *BBRC*, 394(2): 317-322.
4. Katoh S, Nobumoto A, Matsumoto N, Matsumoto K, Ehara N, Niki T, Inada H, Nishi N, Yamauchi A, Fukushima K, Hirashima M. (2010) Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 153(3): 294-302.
5. Kuroda J, Yamamoto M, Nagoshi H, Kobayashi T, Sasaki N, Shimura Y, Horiike S, Kimura S, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. (2010) Targeting activating transcription factor 3 by galectin-9 induces apoptosis and overcomes various types of treatment resistance in chronic myelogenous leukemia. *Molecular Cancer Research*, 8 (7): 994-1001.
6. Kadowaki T, Inagawa H, Kohchi C, Hirashima M, Soma G. (2010) Preparation of lipopolysaccharide derived from *Pantoea agglomerans* labeled with fluorescence as a tracer for kinetics analysis. *Anticancer Res*, 30(8): 3151-3157.
7. Dardalhon V, Anderson AC, Karman J, Apetoh L, Chandwaskar R, Lee DH, Cornejo M, Nishi N, Yamauchi A, Quintana FJ, Sobel RA, Hirashima M, Kuchroo VK. (2010) Tim-3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells. *J. Immunol.*, 185: 1383-1392.
8. Mishra R, Grzybek M, Niki T, Hirashima M, Simons K. (2010) Galectin-9 trafficking regulates apical-basal polarity in Madin-Darby canine kidney epithelial cells. *PNAS*, 107 (41): 17633-17638.
9. Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smithy M, Niki T, McWilliams R, Randall J, McMahan R, Rangachari M, Dobrinskikh E, Busson P, Polyak SJ, Hirashima M, Rosen HR. (2010) A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in chronic hepatitis C infection. *Plos One*, 5(3): e9504.
10. Sehrawat S, Reddy PBJ, Rajasagi N, Suryawanshi A, Hirashima M, Rouse BT. (2010) Galectin-9/TIM-3 interaction regulates virus-specific primary and memory CD8+ T cell response. *PLOS Pathogens*, 6 (5): e1000882.
11. Horlacher T, Oberli MA, Werz DB, Krock LH, Bufali S, Stocker B, Mishra R, Sobek J, Simons K, Hirashima M, Niki T, Seeberger PH. (2010) Determination of carbohydrate-binding preferences of human galectins with carbohydrate microarrays., *ChemBioChem*, 11 (11): 1563-1573.
12. Chagan-Yasutan H, Shiratori B, Siddiqi UR, Saitoh H, Ashino Y, Arikawa T, Hirashima M, Hattori T. (2010) The increase of plasma galectin-9 in a patient with insulin allergy: a case report. *Clin Mol Allergy*, 8: 12 (1-4).
13. Yoshida H, Teraoka M, Nishi N, Nakakita S, Nakamura T, Hirashima M, Kamitori S. (2010) X-ray structures of human galectin-9 C-terminal domain in complexes with a biantennary oligosaccharide and sialyllactose. *J Biol Chem*, 285 (47): 36969-36976.
14. Sakai K, Kawata E, Ashihara E, Nakagawa Y, Yamauchi A, Yao H, Nagao R, Tanaka R, Yokota A, Takeuchi M, Hirai H, Kimura S, Hirashima M, Yoshimura N, Maekawa T. (2011) Galectin-9 ameliorates acute GVH disease through the induction of T-cell apoptosis. *Eur J Immunol*, 41(1): 67-75.
15. Vega-Carrascal I, Reeves EP, Niki T, Arikawa T, McNally P, O' Neill SJ, Hirashima M, McElvaney NG. (2011) Dysregulation of TIM-3/Galectin-9 pathway in the cystic fibrosis airways. *J. Immunol.*, in press.
16. Iqbal AJ, Sampaio ALF, Maione F, Greco KV, Niki T, Hirashima M, Cooper D, Perretti M. (2011) Endogenous galectin-1 in a murine model of paw edema: emerging notion of galectin-9 pro-resolving effect. *Am. J. Pathol.*, in press.
17. Zhou Q, Meghan E. Munger ME, Veenstra RG, Hirashima M, Munn DH, Murphy WJ, Azuma M, Anderson AC, Kuchroo VK, and Blazar BR. (2011) Co-expression of T-Cell Immunoglobulin and Mucin 3 Protein (Tim-3) and Program Death-1 (PD-1) Identifies a T-Cell Exhaustion Phenotype in Mice with Disseminated Acute Myelogenous Leukemia. *Blood*, in press.

### 2. 学会発表

1. Hirashima M. Galectin-9 beneficially modulates macrophage functions in inflammation and cancer. 18th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages. 2010 5.20-21, Kumamoto.
2. 平島光臣. ガレクチン9とマクロファージ. 第9回四

国免疫フォーラム. 2010. 6. 19、愛媛県東温市

3. Oomizu S, Arikawa T, Niki T, Yamauchi A, Hirashima M. Galectin-9 down-regulates Th17 cell differentiation independently of Tim-3/Galectin-9 interaction. 第14回国際免疫学会議、2010. 8. 23、神戸市
4. 平島光臣. Galectin-9 と Tim-3 による免疫制御機構について. 東京医科歯科大学大学院 2010. 10. 26、東京.
5. Hirashima M. Galectin-9 in autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer. 18th Yonsei International Gastroenterology Symposium. 2010. 12. 4, Seoul, Korea.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし



#### IV. 添付資料

NEMO 異常症・CGD 腸炎の  
実態調査票

## NEMO異常症難治性炎症性腸疾患の実態調査

施設・症例情報			
貴施設名		貴診療科	
電話番号		Fax	
症例生年月日	西暦 年 月	症例性別	男・女
記載者氏名		Email	

患者背景	
現在の年齢 ( 歳 ヶ月)	身長 ( cm) 体重 ( kg)
精神発達遅滞	<input type="checkbox"/> 有り (IQ ) (DQ ) ( 歳 ヶ月相当)
	<input type="checkbox"/> なし
<input type="checkbox"/> 母親の習慣性流産	<input type="checkbox"/> 歯牙の欠損、異常
<input type="checkbox"/> 発汗異常	<input type="checkbox"/> 毛髪の異常
<input type="checkbox"/> 好酸菌感染症	<input type="checkbox"/> 色素失調症様皮膚所見
<input type="checkbox"/> リンパ浮腫	<input type="checkbox"/> 免疫グロブリン異常
<input type="checkbox"/> 自己免疫疾患	<input type="checkbox"/> ヘルペス属感染症
	<input type="checkbox"/> 肺炎球菌感染症
	<input type="checkbox"/> 大理石病
	<input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患
その他認められた症状・所見	

診断根拠詳細

NEMO異常症診断時年齢 歳 カ月  
 NEMO変異  有  無  未検  
 遺伝子検査時年齢 歳 カ月  
 検査依頼先施設 ( )  
 変異部位 ( )  
 NEMO FACS検査  有  未見  不明 あるいは FACS結果が不明  
 NEMO FACS検査結果 ( )  
 染色体FISH検査  有  正常  性染色体キメリズムあり  
 未検  その他異常 ( )

炎症性腸疾患の合併

炎症性腸疾患発症時年齢  なし  有 ( 歳 カ月頃)  
 認められる症状・所見 (検査時 年 月 日 発症後 日目)  
 発熱  なし  37.5℃以上の発熱の出現  38℃以上の持続  
 下痢  なし  4回/日以下、 5～9回/日、 10～14回/日、 15回以上/日  
 粘血便  なし  有  (+)  (++)  (+++)  
 頻脈 (>100/min)  なし  あり  
 貧血 (<10g/dl)  なし  あり  
 白血球数  10<sup>4</sup> 未満  10<sup>4</sup> 以上  
 CRP mg/dl, ESR / mm  
 腹痛  なし  軽度あり  重症 (Face score 評価で)  
 体重  正常に増加  増加不良  減少傾向  
 食欲不振  なし  軽度あり  重症  
 その他認められる症状・所見  
 肛門周囲膿瘍  腸瘻  その他 ( )

炎症性腸疾患の主な検査

便培養検査  未施行  施行 結果 ( )

消化管抗酸菌検査  未施行  培養  PCR  
結果 ( )

CMV 感染症  未施行  施行 方法・結果 ( )

Clostridium difficile (CD) トキシン  未施行  施行 結果 ( )

腸管造影放射線検査  未施行  施行 (方法 )

罹患範囲	直腸、 左結腸、 全結腸、 小腸、 胃					
粘膜表面のびまん性変化・粗造	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
多発性のびらん・潰瘍	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
偽ポリポーシス	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
ハウストラの消失	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
縦走潰瘍	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
数石状所見	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
Ski 状変化	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
腸管の狭窄・短縮	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり

その他認められた所見

消化管内視鏡検査  施行  未施行

粘膜傷害 なし～軽度 血管透過性消失 多発性 潰瘍形成  
偽ポリポーシス 易出血性

その他認められた所見

消化管病理組織検査  施行  未施行

細胞浸潤  なし、 好中球、 好酸球、 単核、 形質細胞、 マクロファージ、  
 その他 ( )

陰窩膿瘍  なし  あり

杯細胞減少  なし  軽度あり  高度にあり

肉芽腫の有無  有  無

その他認められた所見 (可能な限り、病理検査結果のコピーの添付をお願いします。ただ、個人を特定できる箇所は消去願います)

その他の検査において認められた所見

検査名  所見なし  有 (結果 )

検査名  所見なし  有 (結果 )

検査名  所見なし  有 (結果 )

臨床経過の概要 (臨床経過表を添付して頂ければ助かります。個人を特定できる箇所は消去願います)

炎症性腸疾患に対する治療

ペンタサ (開始年齢 歳 ヶ月) 使用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

サラゾピリン (開始年齢 \_\_\_\_\_) 使用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

ステロイド (開始年齢 歳 ヶ月) 使用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

抗 TNF $\alpha$ 抗体 (開始年齢 歳 ヶ月) 用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

プロバイオティク等 ( \_\_\_\_\_ ) (開始年齢 歳 か月) 使用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

その他 (薬剤名 \_\_\_\_\_) (開始年齢 歳 ヶ月) 使用量\_\_\_\_\_mg/kg

緩解 改善 無効

特に改善した症状：

血液検査結果（腸炎発症時と重症化した時期）

腸炎発症時、重症化した時期	歳	ヶ月、	歳	ヶ月
赤血球	_____		_____	
Hb	_____		_____	
血小板	_____		_____	
白血球数	_____		_____	
好中球	_____	%	_____	%
好酸球	_____	%	_____	%
リンパ球	_____	%	_____	%
単球	_____	%	_____	%
リンパ球分画				
CD 3 陽性細胞数	_____	%	_____	%
CD 1 9 陽性細胞数	_____	%	_____	%
CD 1 6 / CD 5 6 陽性細胞数	_____	%	_____	%
CD 4 / 8 比	_____		_____	
CRP	_____		_____	
ESR	_____		_____	

その他免疫学的検査（	歳	ヶ月時）
IgG	_____	~ mg/dl
IgM	_____	~ mg/dl
IgA	_____	~ mg/dl
IgD	_____	~ mg/dl
CH 5 0	_____	~ U/ml
ウイルス特異的抗体（		）
同種血球凝集素（		） 血型

リンパ球幼若化試験 PHA \_\_\_\_\_ コントロール \_\_\_\_\_

Con A \_\_\_\_\_ コントロール \_\_\_\_\_

NK活性 正常 低下 未検

\_\_\_\_\_ %Lysis \_\_\_\_\_ (貴施設基準値 \_\_\_\_\_ ~ \_\_\_\_\_)

抗核抗体 陽性 陰性 未検

合併症

播種性BCG感染症 有 無 未接種 家族歴有

遷延性抗酸菌感染症 有 (起炎菌 \_\_\_\_\_) 無 家族歴有

その他重症感染症 有 (起炎菌 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

血球貪食症候群 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

血管炎 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

SLE 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

紫斑病 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

関節炎 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

悪性腫瘍 有 (診断名・発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

気管支喘息 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

アトピー性皮膚炎 有 (発症年齢 \_\_\_\_\_)

無 家族歴有

神経疾患 脳症 脳炎 髄膜炎 脳膿瘍 てんかん発作



	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> その他 ( )
脳形成異常	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
心血管疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
呼吸器疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
腎・泌尿器疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
肝・胆・膵疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
眼疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
耳鼻科疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
皮膚疾患	<input type="checkbox"/> 伝染性軟属腫	<input type="checkbox"/> 疣贅 <input type="checkbox"/> 乾癬
	<input type="checkbox"/> 手掌角化症	<input type="checkbox"/> その他 ( )
代謝・内分泌疾患	<input type="checkbox"/> 有り	(詳細 )
	<input type="checkbox"/> 無し	<input type="checkbox"/> 家族歴有
その他特記すべき合併症	( )	

その他 NEMO に対する診断・治療についてご意見があればご記入下さい。

アンケートは以上です。ありがとうございました。

## CGD 腸炎の実態調査

施設・症例情報			
貴施設名		貴診療科	
電話番号		FAX	
症例生年月日	西暦 年 月	症例性別	男 ・ 女
記載者氏名		Email	

患者背景	
現在の年齢 ( 歳 ヶ月)	身長 ( cm) 体重 ( kg)
CGD の臨床症状発現 ( 歳 か月)	
CGD の診断年齢 ( 歳 か月)	
遺伝子検査	<input type="checkbox"/> gp91-phox 欠損 <input type="checkbox"/> p22-phox 欠損 <input type="checkbox"/> p47-phox 欠損 <input type="checkbox"/> p67-phox 欠損 <input type="checkbox"/> その他 ( ) <input type="checkbox"/> 未検 (診断法 )
現在の治療	<input type="checkbox"/> ST 合剤の内服 <input type="checkbox"/> IFN- $\gamma$ の皮下注射 <input type="checkbox"/> イトリゾールの内服 <input type="checkbox"/> 骨髄移植 <input type="checkbox"/> その他 ( )

**CGD 腸炎の合併**

**あり**

**なし**

CGD 腸炎の発症年齢  なし  有 ( 歳 か月)

診断年齢 歳 か月

**認められる症状・所見**

発熱  なし  37.5℃以上の発熱の出現  38℃以上の持続

下痢  なし  4回/日以下  5~9回/日  10~14回/日  15回以上/日

粘血便  なし  有  (+)  (++)  (+++)

貧血  なし  あり (Hb mg/dl)

白血球数  10<sup>4</sup>未満  10<sup>4</sup>以上

腹痛  なし  軽度あり  重症 (Face score 評価で)

体重  正常に増加  増加不良  減少傾向

食欲不振  なし  軽度あり  重症

**CGD 腸炎を疑った症状・検査所見 (複数回答可)**

不明熱 (感染源不明の発熱)

CRP 陽性が持続

下痢

腹痛

体重増加不良

その他 ( )

CGD 腸炎の検査

1) 腸管造影放射線検査

未施行  施行

罹患範囲		直腸、	左結腸、	全結腸、	小腸、	胃
粘膜表面のびまん性変化・粗造	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
多発性のびらん・潰瘍	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
偽ポリポーシス	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
ハウストラの消失	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
縦走潰瘍	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
敷石状所見	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
Ski 状変化	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
腸管の狭窄・短縮	<input type="checkbox"/> なし	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり	<input type="checkbox"/> あり
その他認められた所見						

2) 消化管内視鏡検査

施行  未施行

粘膜浮腫  びらん  潰瘍

血管透見像の消失  易出血性

その他認められた所見 ( )

3) 病理組織検査

施行  未施行

細胞浸潤  なし  好中球  好酸球  単核球  形質細胞、 マクロファージ、

その他 ( )

陰窩膿瘍  なし  あり

杯細胞減少  なし  軽度あり  高度にあり

肉芽腫の有無  有  無

その他認められた所見 (可能な限り、病理検査結果のコピーの添付をお願いします。ただ、個人を特定できる箇所は消去願います)