

口腔内アフタの有無別からみた 腸管ベーチェット病および単純性潰瘍の病変分布と臨床経過

研究分担者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

腸管ベーチェット病(BD)と単純性潰瘍(SU)の鑑別基準は明確ではない。そこで当科における腸管 BD もしくはSUと診断された27例を口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍の有無別から、非BD群5例とBD群22例に分けて見直し、消化管病変の性状、分布と臨床経過について検討した。その結果、病変の分布として非BD群は回盲部に限局する傾向があったが、BD群は回盲部以外にも食道、回腸、大腸に多発する傾向が認められた。また、非BD群には経過中に口腔内アフタなどのBD症状を発症したものはなかったが、BD群では2例において病型変化と進展が認められた。また、難治性症例における手術率は非BD群に高い傾向がみられ、さらに再燃による再手術例も多かった。以上から、再発性の口腔内アフタ性潰瘍の有無別からみれば、両者の病態は異なる可能性が示唆され、いわゆるSUをBD症状のないものとすれば、その頻度は低いものと見積もられた。

共同研究者
高木靖寛、平井郁仁 (福岡大筑紫病院)

A. 研究目的

腸管BDとSUはともに回盲部の円形ないし類円形の下掘れ潰瘍を特徴とし、その定型的病変の肉眼形態、病理組織像は類似している。しかし、両者を区別する明確な鑑別基準は明確ではなく、双方の病変の形態や分布、治療効果、臨床経過などの病態の異同については一定の見解が得られていない。今回、当科でBDもしくはSUと診断された症例を見直し、BDの主症状である口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍の有無別からみた消化管病変の分布、性状、臨床経過の違いについて検討した。

B. 研究方法

対象：1985年から2010年までに当科でBDもしくはSUと診断された27例(9例は既手術例)を対象とした。また、いずれも病理学的に特異的炎症所見はなく、感染症、薬剤関連性腸炎、膠原病などの全身性疾患に起因する腸炎が否定されてのものであった。厚労省の診断基準からみると、不全型10例、疑い12例、BD症状なし5例で、不全型と疑い22例(口腔内アフタ(+))21例をBD群、BD症状なし5例(全例口腔内アフタなし)を非BD群とした。

方法：27例のX線、内視鏡所見から病変の性状は、

①定型的病変；10mm以上の境界明瞭な円形～類円形潰瘍、②中～小潰瘍；定型的病変に類似する5～10mmの潰瘍、③地図状潰瘍；大きさの割に比較的浅い地図状潰瘍、④アフタ・びらん；5mm以下の小病変、⑤潰瘍性大腸炎様病変に分けた。病変の分布は①食道、②胃、十二指腸、③空腸、④回腸(回盲弁から10cm以上離れた部位)、⑤回盲部、⑥結腸、⑦直腸に分けた。

検討項目：口腔内アフタの有無別からみた、①消化管病変の分布と性状、②臨床経過(手術率、BD病型変化)について検討した。

(倫理面への配慮)

特記事項なし。

C. 研究結果

1. 消化管病変の分布と性状

1) 非BD群

5例全例に回盲部の典型的病変が認められ、うち4例(80%)が回盲部に限局していた。回盲部以外に病変を認めたものは1例(20%)のみで、食道から直腸まで広範な消化管病変を呈した。

2) BD群

22例中20例(91%)に定型的病変が認められた。回盲部に限局したものは8例(36%)、回盲部単発病変4例のみであった。14例(64%)は回盲部以外の消化管にも広く病変が認められた。これらの4例は

食道に定型的病変を呈し、7例は回盲部から離れた回腸に病変を伴っていた。またBD群の7例は結腸・直腸病変を呈した。まれな非定型的病変として27例中2例(7%)にUC様病変が認められ、これらは何れもBD群であった。

3) 非BD群とBD群の消化管病変の分布の比較 (Table 1)

定型的発生部位とされる回盲部に限局する病変は非BD群が80%で、BD群の36%に比べ頻度が高い傾向であった ($p=0.07$)。回盲部以外の小腸、結腸・直腸病変の頻度は両者に統計学的な有意差はなかったが、いずれも非BD群に比べ、BD群の頻度がやや高かった。

2. 臨床経過 (Table 2)

非BD群とBD群の平均経過観察期間は12.4(4~24)年、13.6(3~32)年であった。この間、非BD群で口腔内アフタなどのBD症状が出現した症例はなかった。BD群では22例中2例(9%)に病型変化がみられ、1例は眼症状と外陰部潰瘍が発生しBD疑いから不全型BDとなった。他の1例は不全型BDに回盲部定型病変が発生し、腸管BDとなった。内科的治療抵抗性で手術となったものは、非BD群が3例(60%)ですべて回盲部の定型的病変に対して行われ、3例はいずれも再手術となった。BD群では9例(41%)が手術となり、7例が回盲部の定型的病変、1例が回盲部と回腸の定型的病変に対して手術が行われた。うち5例が再手術を受けていた。

D. 考察

腸管BDとSUはともに回盲部の境界明瞭で円形から類円形の下掘れ潰瘍を特徴とする疾患で、両者の定型的病変は病理学的にも差異はない。しかし、両者の消化管病変の広がりや非定型的病変の頻度、治療成績や予後については、多種多様な意見があり一定の見解が得られていない。これは両者の鑑別基準が明確でないことに起因している。すなわち腸管病変を有する完全型、不全型BDを腸管BDとする基準に異論はないが、BD疑い症例を腸管BDに含める立場と、診断基準を満たさないBD疑い症例をSUとする立場の存在することに起因する。今回、我々は両者をBD症状、とくに再発性口腔内アフタの有無別にかけて自験例を再検討した。その結果、非BD群は症例が少なく、回盲部に限局する傾向があり、手術率が高く、経過中にBD症状を発症したものはなかった。一方、BD群は回盲部に病変を認めるが、それ以外の消化管にも多発する傾向がみられ、経過中にBD症状や腸管病変が出現し、病型が進展したものが認め

られた。

今回、少数例の検討であるが、BD症状、とくに口腔内の再発性アフタ性潰瘍を重要視すれば、その有無別で病態や臨床経過に差異があることが示唆され、両者の鑑別基準を考えるうえで重要な一因となり可能性が示唆された。

E. 結論

1. 口腔内の再発性アフタ性潰瘍をBD症状として重要視すれば、SUの頻度は低いものと見積もられる。
2. 再発性口腔内アフタを重要視し、回盲部に限定せず、消化管に定型的病変を有するものは、他疾患との慎重な鑑別のうえで、腸管BDを考慮する診断基準が必要である。
3. 再発性口腔内アフタを重要視した診断基準から、今後は多数例の検討を行い、非定型的病変も含めた病態診断の発展が期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

平井郁仁、松井敏幸. NSAIDs その他の非特異性の潰瘍：非特異性多発性小腸潰瘍症など. 日本内科学会雑誌 100(1);96-101, 2011

池田圭祐、岩下明德、田邊 寛、原岡誠司、太田敦子、大重要人、金光高雄、平井郁仁、高木靖寛、松井敏幸、蔵原晃一、大津健聖、大城由美. NSAID起因性小腸病変の病理組織学的特徴と鑑別診断. 胃と腸 46(2);137-143, 2011

高木靖寛、古賀章浩、平井郁仁、別府孝浩、矢野 豊、松村圭一郎、別府剛志、長浜 孝、久部高司、松井敏幸、岩下明德、原岡誠司、池田圭祐、田邊 寛、二見喜太郎、前川隆文. 口腔内アフタの有無別からみた腸管Behcet病および単純性潰瘍の病変分布と臨床経過. 胃と腸 46(7);996-1005, 2011

平井郁仁、岸 昌廣、佐藤祐邦、小野陽一郎、矢野豊、久部高司、長浜 孝、高木靖寛、八尾建史、松井敏幸、東 大二郎、二見喜太郎、金光高雄、池田圭祐、岩下明德. Crohn病の食道病変 その合併頻度、臨床像、内視鏡所見について. 46(8);1233-1245, 2011

松井敏幸. 小腸潰瘍. 消化器 now 4-5, 2011

松井敏幸、平井郁仁、別府孝浩. 小腸X線検査(クローン病を中心に) 編集：山本博徳、砂田圭二郎、矢野智則 小腸疾患診療マニュアル 診療のポイントとコツ. メディカルビュー社 東京 18-28, 2011

2. 学会発表

別府剛志、二宮風夫、小野陽一郎、矢野 豊、松井

敏幸、二木 了、石橋由紀子、東 大二郎、二見喜太郎、前川隆文、大重要人、岩下明德、武元良祐、宮岡正喜. 回腸に多発潰瘍を呈した高齢者の Simple Ulcer の一例. 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会 青森 2011. 04. 21-23

二宮風夫、佐藤祐邦、辛島嘉彦、矢野 豊、別府孝浩、平井郁仁、八尾建史、松井敏幸. 診断に苦慮した小腸病変についての検討. 第 91 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 久留米 2011. 06. 24-25

安川重義、高木靖寛、松井敏幸、田邊 寛、岩下明德、二見喜太郎. 続発性アミロイドーシスを合併した単純性潰瘍の 1 例. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 福岡 2011. 10. 21-23

石川智士、小野陽一郎、平井郁仁、松井敏幸、金光高雄、田邊 寛、原岡誠司、岩下明德、城谷吾郎. ステロイド依存症の Behcet 病との鑑別を要した多発性小腸潰瘍の 1 例. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 福岡 2011. 10. 21-23

別府剛志、岸 昌廣、金光高雄、別府孝浩、高木靖寛、松井敏幸、田邊 寛、岩下明德、宮岡正喜. 潰

瘍性大腸炎に類似した大腸病変を呈した腸管ペーチェット病疑診例の 1 例. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 福岡 2011. 10. 21-23

鶴身小都絵、平井郁仁、長浜 孝、久部高司、高木靖寛、松井敏幸、岩下明德. 当院で最近経験したアフタのみのクローン病の 18 例 ～臨床像の特徴を中心に～ 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会 福岡 2011. 10. 21-23

石川智士、鶴身小都絵、平井郁仁、松井敏幸、田邊寛、岩下明德. 診断に苦慮したアフタ様病変のみからなるクローン病の 1 例. 第 92 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会 長崎 2011. 11. 18-19

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

Table 1 非BD群とBD群の病変分布の比較

	回盲部定型的病変	回盲部限局	回盲部以外 の小腸病変
NBD (n=5)	5/5 (100%)	4/5 (80%)	1/5 (20%)
BD (n=22)	17/22 (77%)	8/22 (36%)	7/22 (32%)
	P=0.2		P=0.07
	P=0.6		

	結腸・直腸	上部消化管病変
NBD (n=5)	1/5 (20%)	1/5 (20%)
BD (n=22)	7/22 (32%)	4/22 (18%)
	P=0.6	
	P=0.9	

Fisher's test

Table 2 NBD群とBD群の臨床経過の比較

	平均観察期間 (年)	病型変化	手術率	再手術率
NBD (n=5)	12.4 (4~24)	0/5 (0%)	3/5 (60%)	3/3 (100%)
BD (n=22)	13.6 (3~32)	2/22 (9%)*	9/22 (41%)	5/9 (55%)

* SBD (口腔アフタ+定型的病変) → 2年 → DBD (眼症状、陰部潰瘍)
 DBD (口腔アフタ+眼症状) → 28年 → 腸管BD (定型的病変)

「小腸単純性潰瘍」報告例の解析

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

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 個以上 2 例(6.9%)
- 6) 潰瘍の大きさ(最大)：5mm以上 5 例(17.2%)、

6-10mm 5 例(17.2%)、11-20mm 2 例(6.9%)、21mm以上 7 例(24.1%)

7) 潰瘍の深さ(最深)：U1-II 5 例(17.2%)、U1-III 6 例(20.7%)、U1-IV 13 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

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 医療局長

腸管ベーチェット病 (BD) の炎症像は非特異的とされてきたが、腸管 BD とクローン病 (CD) の組織を比較検討した我々の研究により、ルーベ像や潰瘍底・潰瘍縁の組織所見に有意な差異があることが明らかになった。これらの所見の一つに、潰瘍底に浸潤している CD79a 陽性細胞の密度があるが、肉芽組織内の形質細胞が BD に比して CD で多いことが反映されたものである。CD79a は未熟な B 細胞から成熟形質細胞まで幅広く認識する抗体であるので、形質細胞のみを特異的に標識する CD138 の方が両疾患をより明瞭に区別できる可能性がある。そこで、CD79a と CD138 を用いた免疫組織化学染色標本で優劣を検討した。残念ながら、CD138 は H-E で観察される形質細胞の一部しか標識しないという結果となり、CD の特徴である高度形質細胞浸潤が所見として反映されにくくなった。BD と CD の鑑別における CD138 の有用性は低いと結論された。

共同研究者

国崎玲子, 樋田信幸, 小林清典, 飯塚文瑛,
野沢昭典, 星野恵津夫, 鈴木康夫, 味岡洋一

C. 研究結果

BD 42 病変では、改善 20 病変 (47.6%), 不変 22 病変であった。一方、CD 45 病変では、不変 10 病変、悪化 30 病変 (66.7%) であった。

A. 研究目的

腸管ベーチェット病 (BD) とクローン病 (CD) の潰瘍底は、組織学的に特徴的な差異を示していることが我々の研究で明らかになった。肉芽組織に浸潤する形質細胞の密度はその代表的なものの一つであり、BD に比して CD で有意に高い。形質細胞の分布については、これまで未熟な B 細胞から成熟形質細胞まで幅広く認識する CD79a を用いて研究してきたが、形質細胞のみを特異的に標識する CD138 の方が両疾患をより明瞭に区別できる可能性がある。そこで、CD79a と CD138 を用いた免疫組織化学染色標本で優劣を検討した。

B. 研究方法

BD 42 病変, CD 45 病変について、CD79a と CD138 を用いた免疫染色を施行した。

CD138 で標識される細胞の密度が CD79a に比して低下することが、BD と CD の診断にどのように影響するか検討した。具体的には、BD では“改善 (CD138 の方が BD らしく見えた)”と“不変”のカテゴリー、CD では“不変”と“悪化 (CD138 で CD らしさが失われた)”のカテゴリーに分類した。

(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。

D. 考察

悪化の割合が改善を上回る結果であった。CD138 の免疫染色標本と H-E 標本を対比したところ、CD138 は形質細胞の一部しか標識していないことがわかった。結果として CD の特徴である高度形質細胞浸潤が予想以上に所見として反映されにくくなったのが原因と考えられる。CD138 が形質細胞の一部しか標識しない理由として、BD と CD の肉芽組織に浸潤している形質細胞が CD138 で陽性とならない比較的未熟なものが多い可能性が考えられた。

E. 結論

BD と CD の鑑別における CD138 の有用性は CD79a に比して低い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

田中正則：腸管 Behçet 病・単純性潰瘍と他の炎症性腸疾患との鑑別診断. 胃と腸 46:1016-1022, 2011

2. 学会発表

未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

抗体製剤の治療効果からみた腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の相違の検討

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 教授

抗体製剤の治療効果からみた腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の相違を検討した。インフリキシマブの治療成績は11例中6例(55%)が著効、4例(36%)が無効例であった。性別、年齢、病型、手術歴、治療歴などによりインフリキシマブの治療成績に差は認められなかった。一方潰瘍の形態を巨大・地図状潰瘍に分けた場合に、インフリキシマブ治療前に地図状潰瘍を有した症例(75%)の方が巨大潰瘍を有する症例より(43%)治療成績が高い傾向にあった。また腸管ベーチェット病の方が単純性潰瘍より治療成績が高い傾向にあった。以上より腸管ベーチェット病の方が単純性潰瘍より免疫学的機序が発症・炎症持続に関与しているものと考えられた。

共同研究者

長沼 誠、長堀正和(東京医科歯科大学)
井上 詠、日比紀文(慶應義塾大学)

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。腸管ベーチェット病はベーチェット病の全身症状を有し、回盲部を中心とした腸管に特徴的な潰瘍を呈するのが特徴であるが、これまで両疾患の相同について治療面から検討された報告例はない。本年度は抗体製剤であるインフリキシマブの治療効果からみた腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の相違について検討した。

B. 研究方法

腸管ベーチェット病および単純性潰瘍に対するインフリキシマブの治療効果

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された症例12例の治療効果について、投与3回後の臨床症状の改善の有無を著効(症状消失)、有効(症状の改善はあるが症状

を有する)・無効(症状の改善なし)で評価をおこなった。治療効果の有効性と治療前の臨床背景、内視鏡所見との関連について合わせて検討を行った。

(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。

C. 研究結果

腸管ベーチェット病および単純性潰瘍に対するインフリキシマブ治療成績

12例の臨床背景は、男性7例、女性2例、平均年齢は34.8才、ベーチェット病の病型は完全型はなく、不全型6例、疑い3例、単純性潰瘍は3例であった。全例で回盲部に円形の地図状・深掘潰瘍の典型的な病変が認められた。回盲部以外に潰瘍病変を有する症例は4例(33%)であった。治療歴については10例(87%)でステロイドの使用歴があり、8例(67%)で6-メルカプトプリンまたはアザチオプリンの免疫調節薬の使用歴があった。また手術歴は4例(33%)であった。

治療成績は術後に寛解維持目的で使用した1例を除いた11例で解析をおこなった。11例中6例(55%)が著効、4例(36%)が無効例であった。1例は症状の改善が認められたが、潰瘍部の穿孔により手術となった症例であった。

次に治療成績に寄与する因子について検討した。

表1に示す通り、性別、年齢、病型、手術歴、治療歴などによりインフリキシマブの治療成績に差は認められなかった。一方潰瘍の形態を巨大・地図状潰瘍に分けた場合に、インフリキシマブ治療前に地図状潰瘍を有した症例(75%)の方が巨大潰瘍を有する症例より(43%)治療成績が高い傾向にあった。

D. 考察

本年度の研究よりインフリキシマブの治療成績から腸管ベーチェット病と単純性潰瘍の相違を明らかにすることはできなかった。しかし有意差はなかったが単純性潰瘍より腸管ベーチェット病の症例の方が治療成績がよい傾向にあった。また今回の検討により、インフリキシマブ術後例・ステロイド・免疫調節薬抵抗例に対しても有用であったこと、回盲部病変以外に病変を有する・地図状潰瘍の症例の方がインフリキシマブの有効率が高いことが明らかになった。

インフリキシマブはTNF α などの炎症性サイトカインを抑制することより腸管ベーチェット病の方が治療成績が良いことは、腸管ベーチェット病の方が単純性潰瘍より免疫学的機序が発症・炎症持続に関与しているものと考えられた。

E. 結論

抗体製剤の治療効果からみた腸管ベーチェット病・単純性潰瘍の相違は明らかではなかったが、今後より多くの症例を検討することにより従来の基準とは異なった基準で両疾患を区別できる可能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. Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Nemoto Y, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya

K, Watanabe M: Real-time analysis of P-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelium three-dimensionally cultured in vitro. **Biochem Biophys Res Commun.** (in press), 2012.

2. Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Ichinose S, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Clevers H, Watanabe M: Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5+ stem cell. **Nat Med.** (in press), 2012.
3. Yamaji O, Nagaishi T, Totsuka T, Onizawa M, Suzuki M, Tsuge N, Hasegawa A, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Arase H, Kanai T, Watanabe M: The development of colitogenic CD4+ T cells is regulated by IL-7 in collaboration with natural killer cell function in a murine model of colitis. **J Immunol.** (in press), 2012.
4. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam SS, Camez A: Adalimumab for the Induction and Maintenance of Clinical Remission in Japanese Patients With Crohn's Disease. **J Crohns Colitis.** (in press), 2012.
5. Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M: Interval of less than 5 years between the first and second operation is a risk factor for a third operation for Crohn's disease. **Inflamm Bowel Dis.** 18:17-24, 2012.
6. Nemoto Y, Kanai T, Shinohara T, Ito T, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Lipp M, Eishi Y, Watanabe M: Luminal CD4+ T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propria to blood circulation. **Gastroenterology.** 141:2130-2139, 2011.

7. 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* . 186:2623-2632, 2011.
8. Zheng X, Tsuchiya K, Okamoto R, Iwasaki M, Kano Y, Sakamoto N, Nakamura T, Watanabe M: Suppression of *hath1* gene expression directly regulated by *hes1* via notch signaling is associated with goblet cell depletion in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 17:2251-2260, 2011.
9. Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T: Retrieval of serum infliximab level by shortening the maintenance infusion interval is correlated with clinical efficacy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. (in press), 2011.
10. Watanabe T, Kobunai T, Yamamoto Y, Ikeuchi H, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H: Predicting ulcerative colitis-associated colorectal cancer using reverse-transcription polymerase chain reaction analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 10:134-141, 2011.
11. Naganuma M, Watanabe M, Hibi T: Safety and usefulness of balloon endoscopy in Crohn's disease patients with postoperative ileal lesions. *J Crohns Colitis*. 5: 73-74, 2011.
12. 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* . 46:191-202, 2011.
13. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermayer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S: The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD With the European Crohn's and Colitis Organization: When to Start, When to Stop, Which Drug to Choose, and How to Predict Response? *Am J Gastroenterol*. 106:199-212, 2011.
14. 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*. 17:1063-1072, 2011.
15. Watanabe T, Kobunai T, Ikeuchi H, Yamamoto Y, Matsuda K, Ishihara S, Nozawa K, Iinuma H, Kanazawa T, Tanaka T, Yokoyama T, Konishi T, Eshima K, Ajioka Y, Hibi T, Watanabe M, Muto T, Nagawa H: RUNX3 copy number predicts the development of UC-associated colorectal cancer. *Int J Oncol*. 38: 201-207, 2011.
16. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Nagahori M, Yamamoto H, Kimura H, Sako M, Kawaguchi T, Takazoe M, Yamamoto S, Matsui T, Hibi T, Watanabe M: Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre

- study from Japan. *J Crohns Colitis*. 5: 317-323, 2011.
17. Naganuma M, Watanabe M, Hibi T: The use of traditional and newer calcineurin inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 46:129-137, 2011
 18. Watanabe T, Ajioka Y, Matsumoto T, Tomotsugu N, Takebayashi T, Inoue E, Iizuka B, Igarashi M, Iwao Y, Ohtsuka K, Kudo SE, Kobayashi K, Sada M, Matsumoto T, Hirata I, Murakami K, Nagahori M, Watanabe K, Hida N, Ueno F, Tanaka S, Watanabe M, Hibi T: Target biopsy or step biopsy? Optimal surveillance for ulcerative colitis: a Japanese nationwide randomized controlled trial. *J Gastroenterol* . 46:11-16, 2011.
2. 学会発表
1. Nagahori M, Watanabe M: Patient preferences in the choice of anti-TNF treatments in inflammatory bowel diseases: A questionnaire survey at an academic IBD center in Japan. 2011 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's Clinical & Research Conference. Florida, 2011年12月2日
 2. Yui S, Watanabe M: Regeneration of damaged colon epithelium by transplanted colon atem cells maintained and expanded in vitro. The 5th Japan & US Collaboration Conference in Gastroenterology. Tokyo, 2011年11月9日
 3. Tsuchiya K, Zheng X, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Flagellin via TLR5 on basolateral membrane of primary intestinal epithelial cells(IEC) shows the role of IEC in the response to bacteria . UEGW2011. Stockholm, 2011年10月26日
 4. Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, Akiyama J, Saito E, Watanabe M: Serological test and vaccinations for Measles, Mumps, Rubella, and Varicella Zoster deserve considerations as early as possible after diagnosis of Inflammatory Bowel Disease. UEGW2011. Stockholm, 2011年10月25日
 5. Nemoto Y, Watanabe M: Luminal CD4+T cells penetrate gut epithelial monolayers and egress from lamina propia to blood circulation. 第15回 国際粘膜免疫学会. Paris, 2011年10月25日
 6. Yui S, Nemoto Y, Mizutani T, Zheng X, Nagaishi T, Tsuchiya K, Watanabe M, Nakamura T, Okamoto R, Ichinose S, Sato T, Clevers H: Regeneration of damaged colonic tissue by transplanted colonic epithelial stem cells maintained and expanded in vitro. GI Research Academy 2011. Kyoto, 2011年6月17日
 7. Nemoto Y, Watanabe M: IL-7R α expression on CD4+T cells, but not on other cells is essential for the development of chronic colitis. DDW2011. Chicago, 2011年5月10日
 8. Okamoto R, Watanabe M: Notch-Hes1 pathway and TNF- α synergistically up-regulates OLFM4 expression in the inflamed mucosa of the human intestine. DDW2011. Chicago, 2011年5月7日
 1. 渡辺 守:潰瘍性大腸炎の克服に向けた「厚生労働省難病研究班」の取り組み. 進歩する潰瘍性大腸炎治療. 大阪, 2011年11月27日
 2. 渡辺 守:新しい時代に入ったIBD治療を考え直す. 第19回 日本消化器病学会関東支部教育講演. 東京, 2011年11月13日
 3. 渡辺 守:炎症性腸疾患治療の新展開. 第39回 内科学の展望/第108回 日本内科学会講演会. 横浜, 2011年11月13日
 4. 土屋輝一郎、鄭 秀、加納嘉人、水谷知裕、油井史郎、岡本隆一、中村哲也、渡辺 守: 小腸上皮細胞初代培養による生理的フラジェ

- リン応答解析. 第 49 回 小腸研究会. 東京, 2011 年 11 月 12 日
5. 渡辺 守:新しい時代に入った炎症性腸疾患を考える. 第 105 回 みなとセミナー. 横浜, 2011 年 10 月 27 日
 6. 山地 統、戸塚輝治、鬼澤道夫、柘植直人、鈴木雅博、永石宇司、金井隆典、渡辺 守: マウス腸炎モデルにおける腸炎惹起性 CD4+T 細胞の増殖は IL-7 と NK 細胞により制御される. JDDW2011. 福岡, 2011 年 10 月 23 日
 7. 加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守: Atoh1 発現大腸癌における悪性形質獲得機構解析. JDDW2011. 福岡, 2011 年 10 月 23 日
 8. 藤井俊光、長沼 誠、渡辺 守: 重症潰瘍性大腸炎に対する Hybrid Tacrolimus 療法の試み. JDDW2011. 福岡, 2011 年 10 月 23 日
 9. 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 炎症性腸疾患病原性メモリー CD4+T 細胞は腸管粘膜から全身血流に再循環する. JDDW2011. 福岡, 2011 年 10 月 23 日
 10. 鄭 秀、土屋輝一郎、岩寄美智子、加納嘉人、水谷知裕、油井史郎、岡本隆一、中村哲也、渡辺 守: 初代培養小腸上皮細胞による生理的フラジェリン応答解析. JDDW2011. 福岡, 2011 年 10 月 23 日
 11. 土屋輝一郎、岡本隆一、中村哲也、渡辺 守: IBD における消化管上皮の分化制御と免疫応答. 第 39 回 日本臨床免疫学会総会. 東京, 2011 年 9 月 17 日
 12. 渡辺 守: 潰瘍性大腸炎を知っていますか. 健康プラザかつしかオープニングイベント. 東京, 2011 年 9 月 17 日
 13. 渡辺 守: 炎症性腸疾患における内視鏡を考え直す. 山梨 IBD 講演会 2011. 甲府, 2011 年 9 月 8 日
 14. 岡田英里子、渡辺 守: ダブルバルーン内視鏡を用いた潰瘍性大腸炎患者の小腸所見の検討. 第 81 回 日本消化器内視鏡学会総会. 名古屋, 2011 年 8 月 18 日
 15. 渡辺 守: 治りにくい炎症性腸疾患 新し
 - い視点で繙く. 第 9 回 三重 IBD 研究会. 津, 2011 年 8 月 4 日
 16. 渡辺 守:新しい時代に入ったクローン病治療を考える. 第 5 回 多摩 GI-Endoscopy 研究会. 東京, 2011 年 6 月 30 日
 17. 渡辺 守: 抗 TNF 製剤が炎症性腸疾患治療に与えたインパクト. 第 15 回 日本適応医学会学術集会. 浜松, 2011 年 6 月 25 日
 18. 渡辺 守: 炎症性腸疾患における腸上皮自然炎症調節機構の破綻. 新学術領域: 平成 23 年度第 2 回領域班会議. 東京, 2011 年 6 月 24 日
 19. 渡辺 守: 炎症性腸疾患の病態を新しい側面から繙く. 第 2 回 炎症性腸疾患と免疫を語る会. 横浜, 2011 年 6 月 24 日
 20. 渡辺 守: クローン病. 第 140 回 日本医学会シンポジウム. 東京, 2011 年 6 月 9 日
 21. 渡辺 守: 生物製剤がクローン病治療に与えたインパクト. 第 32 回 日本炎症・再生医学会. 京都, 2011 年 6 月 2 日
 22. 渡辺 守: 炎症性腸疾患の分子標的治療. フォーラム富山「創薬」第 33 回 研究会. 富山, 2011 年 5 月 20 日
 23. 渡辺 守: クローン病に生物学的製剤をどのように使っていくのか～いつ? 誰に? 何を? どのように?～. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 15 日
 24. 秋山純子、長沼 誠、藤井俊光、玄 世鋒、長堀正和、渡辺 守: チオプリン、タクロリムス不応例潰瘍性大腸炎に対するインフリキシマブ (IFX) の検討. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 15 日
 25. 藤井俊光、長沼 誠、渡辺 守: 免疫調整剤/分子生物製剤を用いた難治性潰瘍性大腸炎に対する治療戦略. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 15 日
 26. 渡辺 守: 生物学的製剤がもたらした新しい時代の炎症性腸疾患治療. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 14 日
 27. 長沼 誠、長堀正和、国崎玲子、木村英明、

- 吉村直樹、酒匂美奈子、河口貴昭、高添正和、山本正二郎、松井敏幸、日比紀文、渡辺 守: 本邦における IBD 患者の妊娠・出産の転帰に関する検討. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 14 日
28. 中村哲也、渡辺 守: 再生医療へ向けた腸管上皮研究～幹細胞体外培養と細胞移植～. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 14 日
29. 渡邊聡明、渡辺 守、日比紀文: 潰瘍性大腸炎合併癌に対する診断および治療に関する現状および今後の展望. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 14 日
30. 渡辺 守: 炎症性腸疾患における免疫異常と腸上皮分化・修復・再生障害の接点. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 13 日
31. 渡辺 守、本谷 聡: クロウン病治療 新時代の幕開け. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 13 日
32. 長沼 誠、藤井俊光、国崎玲子、山本慧恵、吉村直樹、高添正和、竹内義明、渡辺 守: 免疫調節薬・抗体製剤使用 IBD 患者におけるインフルエンザ感染症の現状. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 13 日
33. 根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: CD4+CD45RBhighT 細胞移入大腸炎マウスの病態における腸内細菌の役割. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 13 日
34. 玄 世鋒、長沼 誠、渡辺 守: MR エンテロコロノグラフィ (MREC) によるクローン病の小腸大腸病変の同時評価の検討. 第 97 回 日本消化器病学会総会. 東京, 2011 年 5 月 13 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

表1 腸管ベーチェット病・単純性潰瘍に対するインフリキシマブの治療成績に関与する因子の検討

		有効率
性別	男	3/6 (50%)
	女	3/5 (60%)
病型	不全	3/6 (50%)
	疑い	2/2 (100%)
	単純性潰瘍	1/3 (33%)
手術歴	あり	2/3 (67%)
	なし	4/8 (50%)
IFX 投与時ステロイド使用	あり	2/4 (50%)
	なし	4/7 (56%)
ステロイド使用歴	あり	5/10 (50%)
免疫調節薬使用歴	あり	5/6 (87%)
潰瘍の大きさ	巨大	3/7 (43%)
	地図状	3/4 (75%)
潰瘍の広がり	あり	3/4 (75%)
	なし	3/7 (43%)

NSAIDs 惹起性小腸粘膜障害マウスモデルにおける小腸管腔内腸内細菌叢の検討

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

NSAIDs 惹起性小腸粘膜障害マウスモデルにおける小腸管腔内腸内細菌叢プロファイルを tRFLP (terminal Restriction Fragments Polymorphism) 解析 Nagashima 法を用いて検討した。今回の検討条件での小腸粘膜障害は光顕的には軽微にとどまっていたが、小腸管腔内細菌叢の tRFLP 法の結果から推定される菌群構成では Indomethacin 投与群で対照群に比して *Clostridium* subcluster XIVa の有意 ($p < 0.02$) な減少が認められた。一方で、大腸管腔内細菌叢の菌群構成には両群間に有意な差は認められなかった。NSAIDs 投与による微細な小腸粘膜障害においても小腸管腔内腸内細菌叢の構成菌群の変化を生じ、局所粘膜免疫応答に変調がもたらされる可能性が示唆された。

A. 研究目的

NSAIDs 起因性小腸潰瘍症における腸内細菌叢の関与を、マウスモデルを用いて検討することを目的とした。

B. 研究方法

10 週齢の C57BL6 雌性マウス (体重 21.5 ± 0.2 g) を indomethacin 投与群 (n=6) と対照群 (n=6) に群別し、indomethacin は 5% NaHCO_3 溶液に 2mg/ml 濃度で溶解し 1 日 1 回 $100 \mu\text{l}$ /匹 (indomethacin $200 \mu\text{g}$) を皮下投与した。対照群には 5% NaHCO_3 溶液を同様に皮下投与した。

投与開始 7 日目に小腸組織および小腸内容物を採取した。細菌叢の解析は Nagashima 法による t-RFLP 法にて行った。

(倫理面への配慮)

滋賀医科大学動物生命科学センターの規定に則って実施した。

C. 研究結果

小腸粘膜病変は組織学的には indomethacin 投与群で 6 匹中 3 匹に粘膜上皮細胞剥離などの障害が認められたが、他の 3 匹では検討した組織切片では光顕レベルでの粘膜障害は確認されなかった。

小腸内容物の tRFLP 法による腸内細菌叢プロファイル解析から、各 OTU (operational taxonomic unit) について、ヒト糞便サンプルのクローンライブラリー法での解析により得られた塩基配列に対して最も近縁と推定される菌の分類群を検討すると、

Indomethacin 投与群では個体差が大きいものの、*Clostridium* subcluster XIVa の OTU ピーク面積の占める割合が対照群に比して有意に減少していた (t 検定; $p=0.0156$)。 (表 1・図) なお、光顕上での粘膜上皮細胞障害の有無では差は認められなかった。一方、大腸内容物の腸内細菌叢プロファイルで想定される菌群の割合は、両群間に Kruskal-Wallis test で有意な差を認めなかった。 (表 2)

表 1 小腸内容物の 16S rRNA の tRFLP 解析から想定される菌群の割合

(No 1~6 : 対照群, No 12~17: indomethacin 投与群)

推定される菌群	1	2	3	4	5	6	12	13	14	15	16	17
Bifidobacterium	0.0	0.4	0.9	2.8	6.0	2.2	4.26	0	3.87	0	2.74	0.35
Lactobacillales 目	65.3	46.2	65.1	15.1	22.6	39.5	40.2	42.8	13.5	45.9	16.1	31.9
Bacteroides	3.1	8.2	1.4	6.5	5.4	1.2	1.61	1.12	9.42	0	6.54	0.85
Prevotella	3.4	4.6	2.0	2.2	2.8	0.0	4.8	4.11	2.38	0.94	2.46	2.93
Clostridium cluster IV	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
Clostridium subcluster XIVa	3.3	1.6	3.3	2.0	0.4	7.9	1.1	0	0.6	0	0.7	0
Clostridium cluster XI	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0	0	0	0	0	0
Clostridium cluster XVIII	2.2	3.1	1.5	1.7	4.4	3.5	4.24	3.55	2.18	3.35	2.06	4.06
others	22.7	35.9	25.7	69.6	58.3	45.6	43.8	48.4	68	49.8	69.4	59.9

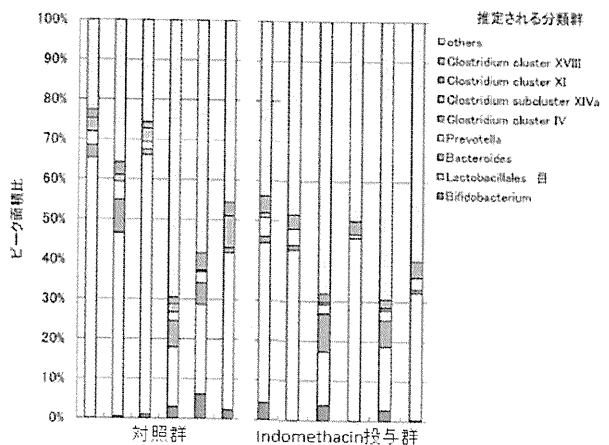


表2 大腸内容物の16S rRNAのtRFLP解析から想定される菌群の割合

(No 1~6: 対照群, No 12-17: indomethacin 投与群)

推定される菌群	1	2	3	4	5	6	12	13	14	15	16	17
Bifidobacterium	0.19	0.52	1.38	2.46	6.35	1.53	1.24	0	2.06	1.1	0.65	0.41
Lactobacillales 目	39.4	22.5	27.1	10.9	13.8	16.3	22.6	27.8	5.49	7.24	6.53	18.2
Bacteroides	12	10.1	11.5	8.57	8.45	12.8	6.38	5.62	11.9	10.1	10	6.07
Prevotella	3.49	5.37	7.81	5.83	2.83	0.63	3.72	1.75	1.51	1.59	1.67	1.87
Clostridium cluster IV	0	0.36	0.29	0	0	0	1.51	0.66	0.39	0.83	1.06	0
Clostridium subcluster XIVa	1.84	8.72	9.2	7.97	3.57	6.58	10.1	4.95	9.46	9.44	10.2	7.61
Clostridium cluster XI	3.66	4.05	1.82	0.84	0	1.34	0	4.2	0	0.6	0.8	0.34
Clostridium cluster XVIII	4.78	2.86	2.29	3.22	3.56	5.37	3.92	5.77	3.54	4.95	4.76	3.5
others	34.6	45.5	38.6	60.2	61.4	55.4	50.6	49.2	65.7	64.1	64.3	62

D. 考察

Clostridium cluster は16S rDNAの塩基配列に基づき、分子系統的にクラスター分けしたものであり、*Clostridium* subcluster XIVaには*Clostridium*の他に*Eubacterium*や*Ruminococcus*属の菌種が含まれる。酪酸産生菌株の多くが含まれるとの報告もみられる。またマウスにおいては難培養性*Clostridia*-related speciesが腸管粘膜T細胞成熟あるいはIgA産生に関与するとされ、また*Clostridium* cluster IVならびに*Clostridium* subcluster XIVaの菌群カクテルが大腸Tregの誘導に関わっていると報告されている。

今回の検討から、軽微な小腸粘膜障害によっても管腔内腸内細菌叢環境の変化がもたらされる可能性があり、それが小腸粘膜内免疫調節機構の異常をもたらすことにより、さらなる粘膜障害を惹起し潰瘍形成の要因となり得る可能性が示唆された。

E. 結論

NSAIDs惹起性小腸粘膜障害マウスモデルにおける小腸管腔内細菌叢の変化をtRFLP法により検討し、indomethacin投与マウスにおいては*Clostridium* subcluster XIVaと推定される菌群割合の減少が示唆された。今後、小腸粘膜内細菌叢の解析、さらには粘膜防御性薬剤の小腸内細菌叢プロファイルへの作用が検討課題となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

藤山佳秀、佐々木雅也 第4章 病態下の静脈・経腸栄養 F. 炎症性腸疾患に対する栄養療法。日本静脈経腸栄養学会 日本静脈経腸栄養学会編 経腸栄養ハンドブック南江堂 東京 361-370 2011
Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Inatomi O, Bamba S, Sasaki M, Saito Y, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Comparison of the fecal microbiota profiles

between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. J. Gastroenterol. 46(4) 479-486 2011

Imaeda H, Andoh A, Aomatsu T, Osaki R, Bamba S, Inatomi O, Shimizu T, Fujiyama Y. A new isoform of interleukin-32 suppresses IL-8 mRNA

expression in the intestinal epithelial cell line HT-29. Mol. Med. Report 4(3) 483-487 2011

Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, Fujiyama Y, Mizoguchi E, Andoh A. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 34(8) 941-948 2011

Imaeda H, Andoh A, Fujiyama Y. Development of a new immunoassay for the accurate determination of anti-infliximab antibodies in inflammatory bowel disease. J. Gastroenterol. Online First™ Sep 28 2011

Takedatsu H, Mitsuyama K, Mochizuki S, Kobayashi T, Sakurai K, Takeda H, Fujiyama Y, Koyama Y, Nishihira J, Sata M. A new therapeutic approach using a schizophyllan-based drug delivery system for inflammatory bowel disease. Mol. Ther. Feb 14 (published online) 2012

2. 学会発表

安藤 朗、藤山佳秀 腸内細菌叢の成立過程からみた炎症性腸疾患の病因論。第97回日本消化器病学会総会 平成23年5月13日 東京

森田幸弘、伴 宏充、児堀綾子、望月洋介、塩谷 淳、西村貴士、稲富 理、馬場重樹、佐々木雅也、斉藤康晴、辻川知之、安藤 朗、藤山佳秀 当院におけるカプセル内視鏡検査の成績—高齢者と非高齢者の比較—。第14回日本高齢消化器病学会 平成23年7月2日

Imaeda H., A. Andoh, H. Ban, R. Osaki, T. Aomatsu, S. Bamba, T. Tsujikawa, Y. Fujiyama Genotyping assay for SNPs of thiopurine sensitivity in Japanese patients with IBD. Asian Pacific Digestive Week 2011 平成23年10月3日 Singapore

伴 宏充、森田幸弘、児堀綾子、望月洋介、塩谷 淳、西村貴士、稲富 理、馬場重樹、佐々木雅也、斉藤康晴、辻川知之、安藤 朗、藤山佳秀 OGIBに対するカプセル内視鏡検査の成績—高齢者と非高齢者の比較。第53回 日本消化器病学会大会 平成

23年10月20日 福岡

塩谷 淳、児堀綾子、望月洋介、伴 宏充、西村貴士、稲富 理、馬場重樹、辻川知之、安藤 朗、佐々木雅也、斎藤康晴、藤山佳秀 5年以上にわたる慢性鉄欠乏性貧血の原因と考えられた非特異性多発性小腸潰瘍症の4例。第82回 日本消化器内視鏡学会総会 平成23年10月23日 福岡

Andoh A., Y.Fujiyama Therapeutic approaches targeting gut microbiota in inflammatory bowel disease. International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods 2011 平成23年11月15日

Imaeda H., A.Andoh, S.Bamba, T.Tsujikawa, Y.Fujiyama Development of a new immunoassay for

the accurate determination of anti-infliximab antibodies in Crohn's disease. 2011 Advances in Inflammatory Bowel Diseases Crohn's & Colitis Foundation's National Clinical & Research Conference 平成23年12月1-3日 Florida

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（慢性出血性小腸潰瘍症）症例 —自験例について—

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

当施設で2009年3月から2011年9月までに、OGIBの精査目的にカプセル内視鏡を施行した80症例のうち、内視鏡所見から非特異性多発性小腸潰瘍症（慢性出血性小腸潰瘍症）と考えられた4症例について、その臨床像を検討した。4症例は何れも長期（6年～30年前後）の病歴を有していたが、うち3例は黒色便からタール便といった顕出血のエピソードを認めている。また、経過中に貧血を繰り返し指摘され鉄剤投与がなされているが、紹介受診時に小球性低色素性貧血を認めたのは1例のみであった。本症の疾患概念は、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する（中略）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」としている。しかし、今後、カプセル内視鏡やバルーン内視鏡による小腸内視鏡検査の普及により、非典型的な症例の増加が考えられ、そのような症例の取り扱いが課題になるものと思われる。

A. 研究目的

カプセル内視鏡はObscure Gastrointestinal Bleeding (OGIB) 症例の精査目的に実施される。そこで、カプセル内視鏡にて非特異性多発性小腸潰瘍症（慢性出血性小腸潰瘍症）と考えられた症例についての臨床像ならびに内視鏡所見を検討することを目的とした。

B. 研究方法

当院で2009年3月から2011年9月までに、OGIBの精査目的にカプセル内視鏡を施行した80症例を検討対象とした。

（倫理面への配慮）

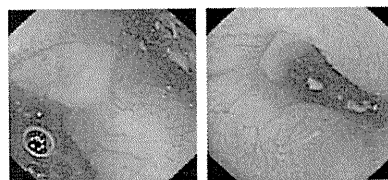
本研究は通常診療の中での検討であり、倫理的な問題点を有しているものではない。

C. 研究結果

OGIBに対するカプセル内視鏡での出血性病変発見率は63.8%であった。その内訳は「びらん・潰瘍性病変」45%、「腫瘍性病変」7.5%、「血管性病変」11.3%で、他に「出血認めるが原因不明」を8.8%に認めた。「所見無し」は35%であった。このうち、非特異性多発性小腸潰瘍症（慢性出血性小腸潰瘍症）と考えられたのは4例であった。

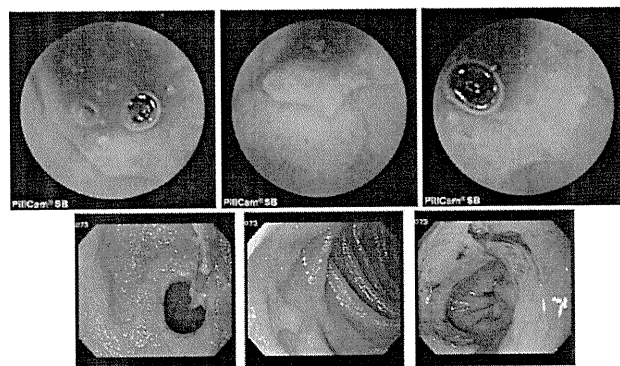
症例1：66歳、女性。6年前よりタール便と貧血を繰り返し認めている。上部・下部消化管内視鏡検

査にて出血源となる病変を指摘できないタール便を認め、小腸病変の精査目的にて受診した。



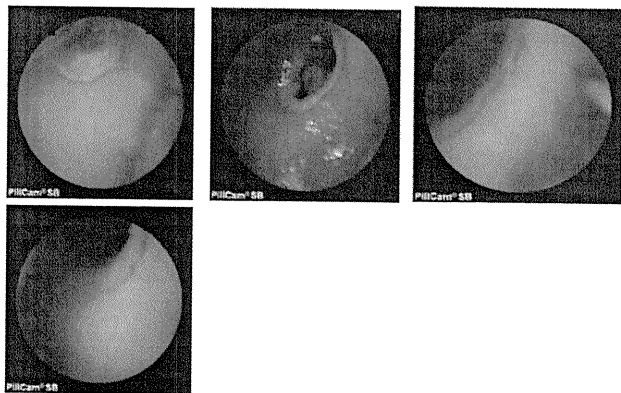
カプセル内視鏡では、回腸に斜走する境界鮮鋭で切れ込み様を呈する浅い潰瘍を2か所に認めた。

症例2：62歳女性。約20年前より貧血を指摘され、繰り返し鉄剤投与を受けている。上部・下部消化管内視鏡検査にて出血源を認めない黒色便の出血源としての小腸病変の精査目的で受診した。



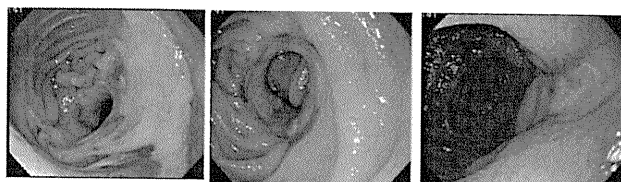
カプセル内視鏡（上段）、シングルバルーン小腸内視鏡（下段）において長軸走行に沿わない地図状の浅い潰瘍を認めた。

症例3：56歳女性。20歳代より慢性の鉄欠乏性貧血として経過観察されていた。貧血は鉄剤投与にてコントロールされていたが、休止にて再燃するため小腸病変の精査目的にて紹介受診。

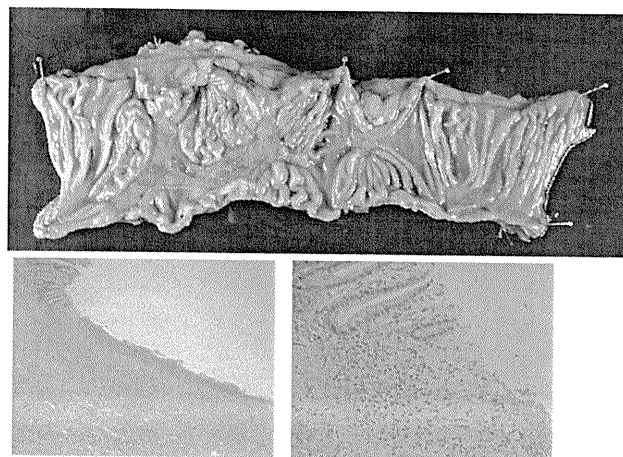


カプセル内視鏡では回腸にテープ上の浅い潰瘍を認めた。

症例4：66歳女性。多発小腸潰瘍による貧血および血便のため、30年前に二度の開腹手術を受けている。再度血便を自覚し高度の貧血を認めたため、小腸病変精査目的にて紹介受診した。



カプセルは滞留し病変指摘できず。シングルバルーン小腸内視鏡は高度癒着のため深部挿入できず。出血コントロールできないため開腹術を施行。術中内視鏡で浅い多発潰瘍を認めた。



切除標本病理組織像では、潰瘍は粘膜内 (U1-I) ~ 粘膜下層 (U1-II) とどまる浅い潰瘍で、随伴する炎症反応は軽度。潰瘍の境界部は急峻に正常粘膜に移行。リンパ球、形質細胞、好酸球浸潤を主とし、肉芽腫、巨細胞は認めなかった。

上記4症例の臨床検査所見を表に示した。CRPの上昇は全例で認めなかった。各症例ともにFe剤投与

等の前治療歴あるいは急性出血症状を加味する必要もあり、貧血病態の判断にはバイアスを考慮する必要があるが、小球性低色素性貧血を呈したのは1例のみであった。症例4は今回と合わせ計3回の小腸切除歴があり、低たんぱく血症ならびに網状赤血球増多を伴う正球性低色素性貧血の持続を認めている。

		症例1	症例2	症例3	症例4
RBC	$\times 10^4/\text{mm}^3$	375	385	444	237
hemoglobin	g/dl	9.7	10.7	8.9	6.5
hematocrit	%	31.6	33.6	30.7	22.7
MCV	μm^3	87	87	69	96
MCHC	%	31.8	31.8	29	28.6
Fe	$\mu\text{g}/\text{dl}$	83	24	15	13
UIBC	$\mu\text{g}/\text{dl}$	200	410	344	192
ferritin	ng/ml	—	3.7	34.4	25.8
総蛋白	g/dl	6.9	6.9	7.5	4.3
albumin	g/dl	4.3	4.1	4	2
cholesterol	mg/dl	180	216	191	141
triglyceride	mg/dl	274	158	110	165
CRP	mg/dl	0.08	0.08	0.02	0.1

D. 考察

カプセル小腸内視鏡やバルーン小腸内視鏡の普及に伴い、小腸の様々な肉眼形態・病理組織所見に基づく病態が明らかにされてきている。慢性出血性小腸潰瘍症 (非特異性多発性小腸潰瘍症) は、「若年時から発症する持続性潜在性小腸出血と、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 (中略)、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」との疾患概念を本研究班で提唱している。

今回、小腸内視鏡所見から本症と考えられた自験例は4例の臨床像は、何れも長期 (6年~30年前後) の病歴を有していたが、うち3例では黒色便からタール便といった顕出血のエピソードを認めている。また、経過中に貧血を繰り返し指摘され鉄剤投与がなされているが、紹介受診時に小球性低色素性貧血を認めたのは1例のみであった。すなわち4例中3例は上記の疾患概念からは非典型的な臨床像を呈しており、今後、このような症例の取り扱いが課題となると考えられた。

E. 結論

OGIBに対するカプセル内視鏡検査を契機に、内視鏡所見から本症が考えられた自験例4例の臨床像を検討し、本症の疾患概念に照らして非典型例とされる症例の取り扱いが今後の課題となることを考察した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Aomatsu T, Imaeda H, Matsumoto K, Kimura E, Yoden A, Tamai H, Fujiyama Y, Mizoguchi E, Andoh A. Faecal chitinase 3-like-1: a novel biomarker of disease activity in paediatric inflammatory bowel disease. *Amiment Pharmacol Ther* 2011 34(8) 941-948

2. 学会発表

塩谷 淳、児堀綾子、望月洋介、伴 宏充、西村貴士、稲富 理、馬場重樹、辻川知之、安藤 朗、佐々木雅也、斎藤康晴、藤山佳秀. 5年以上にわたる慢性鉄欠乏性貧血の原因と考えられた非特異性多発性小腸潰瘍症の4例. 第82回日本消化器内視鏡学会総

会(福岡). 平成23年10月23日

Inoue N., M. Watanabe, T. Matsui, Y. Fujiyama, K. Okazaki, T. Matsumoto, H. Yamamoto, S. Shimizu, M. Tanaka, T. Hibi. Clinical survey of intestinal Behçet's disease and simple ulcer: The first multicenter study in Japan. The 76th Annual Scientific Meeting of the American College of Gastroenterology (Washington, DC). Oct. 31, 2011

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