

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症の実態調査

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学附属病院消化器内科 教授

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しては小児における国内での報告は皆無であるが海外の報告例は散見される。小児科領域での当該疾患の我が国における実態は不詳。近年小児でも簡便に小腸の異常を検査できるカプセル内視鏡の普及により医療現場の実態が大きく変わってきている。以上の背景のもと小児希少難病領域において我が国における当該疾患の小児領域の実態調査を行った。本邦では報告例がないために海外の報告例や文献を検討し一時アンケートの作成を行った。学会の学術委員会などに承認の依頼を得たうえで、日本小児栄養消化器肝臓学会の会員、日本小児外科学会へ一次アンケートの依頼を発送し、我が国における当該小児疾患の初の実態調査を行った。まだ一次調査の途中であるが、予想以上に多くの症例がいることが寄せられている。今後は一次調査を終えて、各症例についての詳細な二次調査を行う予定である。

A. 研究目的

小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しては小児における国内での報告は皆無であるが海外の報告例は散見される (Wael El-Matary et al. Dig Dis Sci, 2010)。顕微鏡的大腸炎はプロトンポンプ阻害剤 (PPI) と免疫抑制の投与によるものが主な原因とされている。小児科領域での経験例が知られているが我が国における実態は不詳。また、小腸疾患に関しては小児ではこれまで容易に検査する方法がなく放置されることが多かったと推測されるが、近年小児でも簡便に小腸の異常を検査できるカプセル内視鏡の普及により医療現場の実態が大きく変わってきている。以上の背景で小児希少難病領域において我が国における当該疾患の小児領域の実態調査をする価値は高いと考えられ、その実態調査を行うことを本研究の目的とした。

B. 研究方法

本邦では報告例がないために海外の報告例や文献を検討し一時アンケートの作成を行った。学会の学術委員会などに承認の依頼を得たうえで、日本小児栄養消化器肝臓学会の会員 (担当: 位田先生)、日本小児外科学会 (担当: 内山先生) へ一次アンケートの依頼を発送した。アンケートの内容は以

下のとおりである。

アンケート調査のお願い

アンケート項目

1. 原因不明の小腸の潰瘍性病変の患者さんの経験がおありでしょうか。

(たとえば非特異性多発性小腸潰瘍など。クローン病や潰瘍性大腸炎、感染症、薬剤性ではない)

回答 有り 無し (どちらかに○を付けてください)

2. 内視鏡などで特別な器質的所見を認めない原因不明の慢性の下痢の患者さんの経験がおありでしょうか。(たとえば免疫不全症に見られる microscopic colitis など、クローン病や潰瘍性大腸炎、感染症、薬剤性、過敏性大腸炎などではない)

回答 有り 無し (どちらかに○を付けてください)

対象は小児 (18 歳以下) に限ります。

付記

1. 原因不明の小腸潰瘍とは臨床的に種々の検査をしたが、感染症やベーチェット病やクローン病、あるいは薬剤起因性の腸管障害でない慢性の原因不明の小腸の潰瘍性病変を指します。あくまで第一次調査ですので原因がわからなかった小児小腸潰瘍のご経験がおありでしたら「経験あり」としてくださっていただければ幸いです。
2. 顕微鏡的大腸炎とは、感染症の除外や炎症性腸疾患などの器質的疾患が除外され、慢性の下痢症状で内視鏡等の画像検査で異常所見を認めない生検病理などでは大腸上皮に膠原繊維の増生をみとめる collagenous colitis やリンパ球の集簇を認める lymphocytic colitis などが知られております。原因は不明ですが消炎鎮痛薬によるものプロトンポンプ阻害薬によるものなどの薬剤性も知られております。海外では免疫不全症の小児で本疾患が報告されておりますが本邦の実態は不明です。

C. 研究結果

小児外科学会

一次アンケート途中結果(平成25年1月16日11時現在) 140施設発送

原因不明の小腸潰瘍病変 あり 10、 なし 61

顕微鏡的大腸炎疑い あり 6、 なし 65

日本小児栄養肝臓消化器学会 途中経過 (平成25年1月16日11時現在)

小腸潰瘍 4例

顕微鏡的大腸炎疑い なし

D. 考察

我が国における当該小児疾患の初の実態調査を行った。まだ一次調査の途中であるが、予想以上に多くの症例がいることが寄せられている。今後は一次調査を終えて、各症例についての詳細な二次

調査を行う予定である。

E. 結論

我が国で初めての小児の顕微鏡的大腸炎と原因不明の小腸潰瘍症、特に非特異的多発性小腸潰瘍に関しての実態調査に着手し、一次調査を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohkubo H, Nakajima A, et al. Assessment of small bowel motility in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction using cine-MRI. Am. J. Gastroenterol. 2013 in press.

2. Ohkubo H, Nakajima A, et al. An epidemiologic survey of chronic intestinal pseudo-obstruction and evaluation of the newly proposed diagnostic criteria. Digestion. 2012;86:12-9.

3. Masaki T, Sugihara K, Nakajima A, Muto T. Nationwide survey on adult type chronic intestinal pseudo-obstruction in surgical institutions in Japan. Surg Today. 2012 ;42(3):264-71.

4. Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K, Tomeno W, Sakai E, Yamada E, Tanida E, Akiyama T, Watanabe S, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takahashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawaguchi M, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. Digestion. 2012 ;85(4):261-5.

5. Homma Y, Akiyama H, Matsuyama R, Makino H, Sakamoto Y, Inamori M, Nakajima A, Maeda S, Tanaka K, Kunisaki C, Endo I. Assessment of Gastric Emptying Function after Gastrectomy using a Real-Time ¹³C Breath Test. Hepatogastroenterology. 2012;59(119).

6. Ohkubo H, Takahashi H, Yamada E, Sakai E, Higurashi T, Uchiyama T, Hosono K, Endo H, Taguri M, Nakajima A. Natural history of human aberrant crypt foci and correlation with risk factors for colorectal cancer. Oncol Rep. 2012

May;27(5):1475-80.

7. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, Ishikawa H, Suganuma T, Kasuga A, Omae M, Kubota M, Ishiyama A, Hirasawa T, Chino A, Inamori M, Yamamoto Y, Yamamoto N, Tsuchida T, Tamegai Y, Nakajima A, Hoshino E, Igarashi M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy*. 2012 Feb;44(2):122-7.

8. Yoneda M, Naka S, Nakano K, Wada K, Endo H, Mawatari H, Imajo K, Nomura R, Hokamura K, Ono M, Murata S, Tohnai I, Sumida Y, Shima T, Kuboniwa M, Umemura K, Kamisaki Y, Amano A, Okanoue T, Ooshima T, Nakajima A. Involvement of a periodontal pathogen, *Porphyromonas gingivalis* on the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*. 2012 Feb 16;12(1):16.

9. Akiyama T, Chiba K, Jono F, Akimoto K, Takahata A, Fujisawa N, Inamori M, Maeda S, Nakajima A, Nakamura A, Koyama S. Successful endoscopic removal of a press-through package in the terminal ileum causing obstructive ileus. *Gastrointest Endosc*. 2012 Mar;75(3):671-2.

10. Hotta K, Kitamoto A, Kitamoto T, Mizusawa S, Teranishi H, So R, Matsuo T, Nakata Y, Hyogo H, Ochi H, Nakamura T, Kamohara S, Miyatake N, Kotani K, Komatsu R, Itoh N, Mineo I, Wada J, Yoneda M, Nakajima A, Funahashi T, Miyazaki S, Tokunaga K, Masuzaki H, Ueno T, Chayama K, Hamaguchi K, Yamada K, Hanafusa T, Oikawa S, Yoshimatsu H, Sakata T, Tanaka K, Matsuzawa Y, Nakao K, Sekine A. Association between type 2 diabetes genetic susceptibility loci and visceral and subcutaneous fat area as determined by computed tomography. *J Hum Genet*. 2012 May;57(5):305-10.

11. Mawatari H, Yoneda M, Kirikoshi H, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Thrombocytopenia is more severe in patients with chronic hepatitis C than in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):606-7.

12. Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H,

Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. *BMC Gastroenterol*. 2012 Mar 26;12(1):25.

13. Higurashi T, Takahashi H, Endo H, Hosono K, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Uchiyama T, Hata Y, Fujisawa N, Uchiyama S, Ezuka A, Nagase H, Kessoku T, Matsuhashi N, Nakayama S, Inayama Y, Morita S, Nakajima A. Metformin efficacy and safety for colorectal polyps: a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2012 Mar 26;12(1):118.

14. Kojima A, Nakano K, Wada K, Takahashi H, Katayama K, Yoneda M, Higurashi T, Nomura R, Hokamura K, Muranaka Y, Matsuhashi N, Umemura K, Kamisaki Y, Nakajima A, Ooshima T. Infection of specific strains of *Streptococcus mutans*, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2012;2:332.

15. Kobayashi N, Sugimori K, Shimamura T, Hosono K, Watanabe S, Kato S, Ueda M, Endo I, Inayama Y, Maeda S, Nakajima A, Kubota K. Endoscopic ultrasonographic findings predict the risk of carcinoma in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Pancreatol*. 2012 Mar;12(2):141-5.

16. Kirikoshi H, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Imajo K, Kato S, Suzuki K, Kobayashi N, Kubota K, Maeda S, Nakajima A, Saito S. Is hepatic arterial infusion chemotherapy effective treatment for advanced hepatocellular carcinoma resistant to transarterial chemoembolization? *World J Gastroenterol*. 2012 Apr 28;18(16):1933-9.

17. Ishimoto S, Wada K, Usami Y, Tanaka N, Aikawa T, Okura M, Nakajima A, Kogo M, Kamisaki Y. Differential expression of aquaporin 5 and aquaporin 3 in squamous cell carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Int J Oncol*. 2012 Jul;41(1):67-75.

18. Akiyama T, Sekino Y, Iida H, Koyama S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Endoscopic

- diagnosis of Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2012 Jul 14;18(26):3477-8.
19. Sekino Y, Endo H, Yamada E, Sakai E, Ohkubo H, Higurashi T, Iida H, Hosono K, Takahashi H, Koide T, Nonaka T, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M (Corresponding author). Clinical associations and risk factors for bleeding from colonic angiectasia: a case-controlled study. *Colorectal Disease.* 2012 Oct;14(10):e740-6.
20. Imajo K, Fujita K, Nozaki Y, Kato S, Yoneda M, Kirikoshi H, Ikejima K, Watanabe S, Wada K, Nakajima A. Hyperresponsivity to low-dose endotoxin during progression to nonalcoholic steatohepatitis is regulated by leptin-mediated signaling. *Cell Metab.* 2012 Jul 3;16(1):44-54.
21. Sekino Y, Yamada E, Sakai E, Ohkubo H, Higurashi T, Iida H, Endo H, Takahashi H, Koide T, Sakamoto Y, Nonaka T, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Influence of sumatriptan on gastric accommodation and on antral contraction in healthy subjects assessed by ultrasonography. *Neurogastroenterology and Motility.* 2012 Dec;24(12):1083-e564.
22. Nakajima T, Matsuhashi N, Nara S, Nakajima A, Imura J, Kihara A, Murata K, Fukushima J, Horiuchi H. An adult case of midgut volvulus in familial visceral myopathy. *Pathol Int.* 2012 Aug;62(8):554-8.
23. Sakamoto Y, Sekino Y, Yamada E, Higurashi T, Ohkubo H, Sakai E, Endo H, Iida H, Nonaka T, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Goto A, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Effect of sumatriptan on gastric emptying: A crossover study using the BreathID system. *World J Gastroenterol.* 2012 Jul 14;18(26):3415-9.
24. Imajo K, Fujita K, Yoneda M, Shinohara Y, Suzuki K, Mawatari H, Takahashi J, Nozaki Y, Sumida Y, Kirikoshi H, Saito S, Nakamuta M, Matsuhashi N, Wada K, Nakajima A. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study. *Hepatol Res.* 2012 Aug;42(8):757-66.
25. Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Nakajima A, Kubota K. Primary leiomyoma of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Dig Endosc.* 2012 Sep;24(5):380.
26. Uchiyama T, Takahashi H, Endo H, Kato S, Sakai E, Hosono K, Yoneda M, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Number of aberrant crypt foci in the rectum is a useful surrogate marker of colorectal adenoma recurrence. *Dig Endosc.* 2012 Sep;24(5):353-7.
27. Nakamura A, Tajima K, Zolzaya K, Sato K, Inoue R, Yoneda M, Fujita K, Nozaki Y, Kubota KC, Haga H, Kubota N, Nagashima Y, Nakajima A, Maeda S, Kadowaki T, Terauchi Y. Protection from non-alcoholic steatohepatitis and liver tumorigenesis in high fat-fed insulin receptor substrate-1-knockout mice despite insulin resistance. *Diabetologia.* 2012 Dec;55(12):3382-91.
28. Sekino Y, Inamori M, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Higurashi T, Iida H, Hosono K, Endo H, Nonaka T, Takahashi H, Koide T, Abe Y, Gotoh E, Koyano S, Kuroiwa Y, Maeda S, Nakajima A. Characteristics of intestinal pseudo-obstruction in patients with mitochondrial diseases. *World J Gastroenterol.* 2012 Sep 7;18(33):4557-62.
29. Higurashi T, Hosono K, Endo H, Takahashi H, Iida H, Uchiyama T, Ezuka A, Uchiyama S, Yamada E, Ohkubo H, Sakai E, Maeda S, Morita S, Natsumeda Y, Nagase H, Nakajima A. Eicosapentaenoic acid (EPA) efficacy for colorectal aberrant crypt foci (ACF): a double-blind randomized controlled trial. *BMC Cancer.* 2012 Sep 19;12(1):413.
30. Kubota K, Sato T, Kato S, Watanabe S, Hosono K, Kobayashi N, Hisatomi K, Matsuhashi N, Nakajima A. Needle-knife precut papillotomy with a small incision over a pancreatic stent improves the success rate and reduces the complication rate in difficult biliary cannulations. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012 Sep 20.

31. Nonaka T, Kessoku T, Ogawa Y, Yanagisawa S, Shiba T, Sakaguchi T, Atsukawa K, Takahashi H, Sekino Y, Iida H, Endo H, Sakamoto Y, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Maeda S, Nakajima A, Gotoh E, Inamori M (Corresponding author). Comparative Study of 2 Different Questionnaires in Japanese Patients: The Quality of Life and Utility Evaluation Survey Technology Questionnaire (QUEST) Versus the Frequency Scale for the Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire (FSSG). *J Neurogastroenterol Motil.* 2013 Jan;19(1):54-60.

32. Endo H, Sakai E, Higurashi T, Yamada E, Ohkubo H, Iida H, Koide T, Yoneda M, Abe Y, Inamori M, Hosono K, Takahashi H, Kubota K, Nakajima A. Differences in the severity of small bowel mucosal injury based on the type of aspirin as evaluated by capsule endoscopy. *Dig Liver Dis.* 2012 Oct;44(10):833-8.

33. Kadomatsu Y, Kojima T, Kohara M, Inamori M. Hepatic Portal Venous Gas Following Percutaneous Endoscopic Gastrostomy. *Internal Medicine.* 2013;52(1):153. Epub 2013 Jan 1.

34. Hirata K, Katayama K, Nakajima A, Takada K, Kamisaki Y, Wada K. Role of leukotriene B(4) receptor signaling in human preadipocyte differentiation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 Nov 5.

35. Hosono K, Yamada E, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Hippo Y, Nakagama H, Nakajima A. Increased tumor necrosis factor receptor 1 expression in human colorectal adenomas. *World J Gastroenterol.* 2012 Oct 14;18(38):5360-8.

36. Yoneda M, Imajo K, Eguchi Y, Fujii H, Sumida Y, Hyogo H, Ono M, Suzuki Y, Kawaguchi T, Aoki N, Sata M, Kanemasa K, Kohgo Y, Saibara T, Chayama K, Itoh Y, Yoshikawa T, Anzai K, Fujimoto K, Okanoue T, Nakajima A; Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (JSG-NAFLD). Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels. *J Gastroenterol.* 2012 Nov 27.

37. Yagi K, Takahashi H, Akagi K, Matsusaka K, Seto Y, Aburatani H, Nakajima A, Kaneda A. Intermediate methylation epigenotype and its correlation to KRAS mutation in conventional colorectal adenoma. *Am J Pathol.* 2012 Feb;180(2):616-25.

2. 学会発表

- 1 関野雄典、稲森正彦、飯田洋、坂本康成、野中敬、中島淳 ミトコンドリア病患者における慢性偽性腸閉塞症の特徴 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題（オーラルセッション）6 Function2 平成24年2月10日 仙台
- 2 古出智子、関野雄典、藤井徹朗、酒井英嗣、日暮琢磨、山田英司、大久保秀則、坂本康成、飯田洋、細野邦広、遠藤宏樹、野中敬、高橋宏和、安崎弘晃、後藤歩、阿部泰伸、後藤英司、前田慎、中島淳、稲森正彦 消化管カルチノイドの臨床的検討 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題（オーラルセッション）9 Neoplasm5 平成24年2月10日 仙台
- 3 酒井英嗣、遠藤宏樹、中島淳 当院におけるカプセル内視鏡検査の経験 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題（オーラルセッション）11 Endoscopy2 平成24年2月10日 仙台
- 4 藤井徹朗、山田英司、関野雄典、日暮琢磨、酒井英嗣、大久保秀則、今城健人、飯田洋、細野邦広、遠藤宏樹、古出智子、高橋宏和、米田正人、後藤歩、阿部泰伸、後藤英司、前田慎、中島淳、稲森正彦 GERDQ問診票の使用経験 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題（オーラルセッション）19 Function3 平成24年2月11日 仙台
- 5 野中敬、藤井徹朗、加藤真吾、山田英司、酒井英嗣、大久保秀則、日暮琢磨、関野雄典、渡辺誠太郎、飯田洋、細野邦広、遠藤宏樹、米田正人、古出智子、高橋宏和、阿部泰伸、後藤英司、前田慎、中島淳、稲森正彦 消化管機能性疾患の診療における問診票の検討；GerDqとFSSGを用いて 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題（オーラルセッション）19 Function3 平成24年2月11日 仙台
- 6 飯田洋、稲森正彦、藤井徹朗、加藤真吾、山

- 田英司、関野雄典、酒井英嗣、日暮琢磨、細野邦広、遠藤宏樹、野中敬、古出智子、高橋宏和、後藤歩、阿部泰伸、後藤英司、大和滋、佐藤元、中島淳 本邦における慢性偽性腸閉塞症症例報告のまとめと内科系調査結果 (CIIPの我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究班報告より) 第8回日本消化管学会総会学術集会 一般演題 (オーラルセッション) 23 Clinical3 平成24年2月11日 仙台
- 7 大久保秀則、山田英司、酒井英嗣、日暮琢磨、遠藤宏樹、高橋宏和、稲森正彦、中島淳 X線不透過マーカーを用いたクエン酸モサプリドの便秘改善効果の評価 第8回日本消化管学会総会学術集会 コアシンポジウム3 機能性消化管疾患：機能性消化管傷害の病態にせまる ―知覚をめぐって― 平成24年2月10日 仙台
- 8 稲森正彦、大田貢由、関野雄典、野中敬、飯田洋、山田英司、酒井英嗣、大久保秀則、日暮琢磨、遠藤宏樹、高橋宏和、古出智子、阿部泰伸、前田慎、中島淳、後藤英司 内視鏡でヘルマン線の同定は可能か 第8回日本消化管学会総会学術集会 ワークショップ8 直腸肛門運動機能と便通異常 平成24年2月11日 仙台
- 9 Eiji Sakai, Hirokazu Takahashi, Eiji Yamada, Takuma Higurashi, Hidenori Ohkubo, Kunihiro Hosono, Hiroki Endo, Shingo Kato, Atsushi Nakajima, Changxu Cui, Reika Takamatsu, Naoki Yoshimi The histopathological characteristics of mucin-depleted foci in patients with sporadic colorectal cancer Pathogenesis of Gastrointestinal and Hepatocellular Carcinomas AACR 2012年3月31日～4月4日 シカゴ
- 10 日暮琢磨、遠藤宏樹、中島淳 S9-10 大腸腫瘍を増大させるレプチンシグナル：動物モデルを用いた検討 第98回日本消化器病学会総会 シンポジウム9：疾患モデル動物を用いた消化器病研究の最前線 平成24年4月20日 (金) 東京
- 11 中島淳、米田正人、角田圭雄 診断minireview 第98回日本消化器病学会総会 パネルディスカッション3：日本消化器病学会診療ガイドライン (NASH・NAFLD) を目指して 平成24年4月20日 (金) 東京
- 12 山田英司、酒井英嗣、中島淳 内臓脂肪と憩室炎の関連についての検討 第98回日本消化器病学会総会 ワークショップ2：大腸憩室の諸問題と解決法 平成24年4月19日 (木) 東京
- 13 中島淳、大久保秀則、稲森正彦 難治性便秘 第98回日本消化器病学会総会 ミニシンポジウム6：消化管残された課題 平成24年4月20日 (金) 東京
- 14 大久保秀則、高橋宏和、中島淳 下部消化管運動障害の評価におけるシネMRI の有用性の検討 第98回日本消化器病学会総会 ミニシンポジウム7：MRI のTopics 平成24年4月19日 (木) 東京
- 15 飯田洋、稲森正彦、藤井徹朗、加藤真吾、山田英司、関野雄典、酒井英嗣、日暮琢磨、大久保秀則、遠藤宏樹、細野邦広、野中敬、古出智子、高橋宏和、後藤歩、阿部泰伸、後藤英司、佐藤元、中島淳 本邦における慢性偽性腸閉塞の疫学調査『慢性特発性偽性腸閉塞症 (CIIP) の我が国における疫学・診断・治療の実態調査 (厚生労働省難治性疾患克服研究事業)』研究班報告 第98回日本消化器病学会総会 一般演題 (口演) 小腸IBD・その他 平成24年4月19日 (木) 東京
- 16 野中敬、藤井徹朗、加藤真吾、山田英司、酒井英嗣、大久保秀則、日暮琢磨、関野雄典、渡辺誠太郎、飯田洋、細野邦広、遠藤宏樹、米田正人、古出智子、高橋宏和、阿部泰伸、後藤英司、前田慎、中島淳、稲森正彦 シタグリプチンによる胃排出能に及ぼす影響に関する検討 第98回日本消化器病学会総会 一般演題 (ポスター) 胃・十二指腸病態・機能 平成24年4月19日 (木) 東京
- 17 遠藤宏樹、酒井英嗣、中島淳 低用量アスピリン関連小腸粘膜傷害に対するPPIの効果 第83回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ2 W2-10 NSAIDs, LDAによる小腸粘膜傷害 5月12日 (土) 東京
- 18 稲森正彦 W8-1. 内視鏡的胃内バルーン留置術の現状と問題点 第83回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ8 肥満症に対する内視鏡治療の最前線 5月14日 (月) 東京

- 19 関野雄典、稲森正彦、中島淳 W8-3. 日本人患者に対する内視鏡的胃内バルーン留置術の効果 第83回日本消化器内視鏡学会総会 ワークショップ8 肥満症に対する内視鏡治療の最前線 5月14日(月) 東京
- 20 大久保秀則、山田英司、酒井英嗣、日暮琢磨、遠藤宏樹、高橋宏和、稲森正彦、中島淳 妊娠中に症状憎悪を反復し結腸切除の検討を余儀なくされた大腸限局型偽性腸閉塞の一例 第319回 日本消化器病学会関東支部例会 (11) 大腸 I 5月26日 東京
- 21 Takuma Higurashi Capsule endoscopic findings of ulcerative colitis patients DDW2012 Poster May19-22, 2012 San Diego
- 22 遠渡貴子、佐藤高光、飯田洋、野中敬、古出智子、後藤歩、稲森正彦、今城健人、渡辺誠太郎、米田正人、芝田渉、小林規俊、桐越博之、斉藤聡、前田慎、細野邦広、遠藤宏樹、高橋宏和、窪田賢輔、中島淳 カプセル内視鏡および小腸内視鏡により診断し得たMeckel憩室出血の1例 第320回 日本消化器病学会関東支部例会 (16) 研修医II (小腸) 平成24年7月7日 東京
- 23 中島淳 成人におけるCIPSの現状 第39回日本小児栄養消化器肝臓学会 (招待シンポジウム) シンポジウム1 CIPS (Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome) をめぐる諸問題 平成24年7月13日 大阪
- 24 酒井英嗣、遠藤宏樹、山田英司、大久保秀則、日暮琢磨、高橋宏和、藤田祐司、永瀬肇、谷口礼央、留野渉、松浦哲也、秦康夫、河村晴信、中島淳 すべての潜在性原因不明消化管出血に対してカプセル内視鏡検査を施行すべきか 第5回カプセル内視鏡学会学術集会 シンポジウム「カプセル内視鏡の適応拡大と今後の展望」平成24年7月29日 東京
- 25 中島淳 患者背景を考慮した慢性便秘への対処法—軽症から重症まで 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 (特別講演) 平成24年8月4日 京都
- 26 内田苗利、山田英司、高橋宏和、中島淳 男女別にみた大腸憩室炎の疫学的背景に関する検討 第8回消化器病における性差医学・医療研究会 セッション1: 消化管・膵臓 平成24年8月4日 京都
- 27 大久保秀則、高橋宏和、中島淳 慢性偽性腸閉塞の腸管蠕動評価におけるシネMRIの有用性 第54回日本消化器病学会大会 シンポジウム14 (消化器病学会・消化器内視鏡学会・消化吸収学会合同) 機能性消化管障害の病態と治療 平成24年10月12日 神戸
- 28 酒井英嗣、遠藤宏樹、中島淳 原因不明消化管出血における小腸血管性病変・潰瘍性病変のリスクファクター 第54回日本消化器病学会大会 パネルディスカッション9 (消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器外科学会合同) 原因不明消化管出血の診断と治療—顕在性 (Overt) vs 潜在性 (Occult) 平成24年10月11日 神戸
- 29 遠藤宏樹、酒井英嗣、中島淳 低用量アスピリン関連小腸粘膜障害の診断・評価におけるPPI併用の影響 第54回日本消化器病学会大会 パネルディスカッション18 (消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器外科学会合同) 小腸疾患に対する診断治療の現況と今後の展望 平成24年10月12日 神戸
- 30 日暮琢磨、高橋宏和、中島淳 大腸内視鏡検査中の映像観賞は苦痛を軽減させるか: 無作為対照試験 第54回日本消化器病学会大会 ワークショップ10 (消化器内視鏡学会・消化器病学会・消化器がん検診学会合同) 患者にやさしい大腸内視鏡検査の工夫 平成24年10月11日 神戸
- 31 Atsushi Nakajima Colon Epithelial Proliferation and carcinogenesis in Diet Induced Obesity. The 3rd Asian-pacific Topic Conference Part7: Nutritional Factors (Nutritional Aspect) in GI Disorders Nov. 3, 2012 Tokyo
- 32 冬木晶子、秦康夫、大久保秀則、中島淳、岡本智子、河原秀次郎 自己免疫性自律神経ガングリオパチーに続発した結腸型偽性腸閉塞の一例 第322回 日本消化器病学会関東支部例会 (6) 専修医VI (下部消化器) 平成24年12月1日 東京
- 33 野中敬、日下部明彦、関野雄典、飯田洋、遠藤宏樹、古出智子、高橋宏和、後藤英司、前田慎、中島淳、稲森正彦 ラモセトロン[®]の胃排出への影響について ~0.1mg錠と5 μ g錠を用いた検討~ 第9回日本消化管学会総会

- 学術集会 一般演題（オーラルセッション）
10（胃運動）平成25年1月25日 東京
- 34 関野雄典、飯田洋、野中敬、前田慎、中島淳、
稲森正彦 胃排出の遅延がどのように症状と
関連するのか：食後愁訴症候群の症状を中心
に 第9回日本消化管学会総会学術集会 コ
アシンポジウム3（機能性消化管疾患：消化管
運動を見直す）平成25年1月25日 東京
- 35 大久保秀則、稲森正彦、中島淳 慢性偽性腸
閉塞症の消化管蠕動評価におけるシネMRIの
有用性：症例対照研究 ワークショップ6（小
腸画像検査の進歩、普及によって小腸疾患の
概念や認識はどう変わったか？）平成25年1月
26日 東京
- 36 飯田洋、稲森正彦、中島淳 消化管のpHを測
る（小腸から大腸へ）ワークショップ6（小腸
画像検査の進歩、普及によって小腸疾患の概
念や認識はどう変わったか？）平成25年1月26
日 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む）
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

非特異性多発性小腸潰瘍症の狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の長期成績

研究分担者 山本 博徳 自治医科大学消化器センター 教授

非特異性多発性小腸潰瘍症は、慢性・再発性に浅い潰瘍を繰り返して形成し、長期経過で小腸狭窄を生ずる。本症の小腸狭窄に対し内視鏡的拡張術は安全に実施可能であり、少数の検討ではあるが、長期にわたり小腸切除術を回避しうる可能性がある有効な治療法である。

共同研究者

新畑博英（自治医科大学 消化器内科）

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、長期の経過で小腸に狭窄病変を生ずることがある¹⁾。従来、本症の小腸狭窄に対して行われてきた外科的小腸切除に替わりうる有効な治療法として、我々は、内視鏡的バルーン拡張術の有効性について平成23年度の本研究分担報告書で報告した²⁾。

今回、自治医科大学附属病院で、ダブルバルーン内視鏡を用い本症に対して内視鏡的拡張術を施行した症例を検討し、その長期予後を検証した。

B. 研究方法

自治医科大学附属病院の内視鏡データベースシステムおよび電子カルテシステムを用い、「非特異性多発性小腸潰瘍症」「慢性出血性小腸潰瘍症」の病名で検索し、2002年以降、内視鏡的拡張術を施行した症例を対象とし、治療内容、偶発症、入院期間等についての検討を行った。

（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

非特異性多発性小腸潰瘍症に対して、計11セッション（経口的挿入1セッション、経肛門的挿入10セッション）の小腸内視鏡検査が実施された。内視鏡検査で指摘された小腸狭窄計67病変（平均6狭窄/1セッション）に対し、ダブルバルーン内視

鏡下に内視鏡的拡張術が施行された。前回の報告と同様に病変は中下部回腸にほとんどが存在し、近接し存在するものが多かった。またいずれの狭窄も狭窄長は短く、併存する潰瘍も浅い病変であった。拡張術後、多くの病変において、拡張部位の内視鏡通過が可能であった。拡張術に伴う偶発症としては、わずかな滲出性出血のみで重篤なもの認めず、

1セッションあたり平均入院日数は6.8日であった。拡張術実施から次の拡張術実施までの平均期間は355日であった。小腸内視鏡検査治療を行うきっかけは、いずれも患者本人の狭窄症状であった。

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は、潰瘍から持続する消化管出血のため高度の貧血を呈しうる疾患であるが、長期経過に伴い小腸狭窄を来すようになり、小腸切除が必要になる場合がある。小腸切除を施行しても、小腸の他部位に再発を繰り返す本症では、外科的切除は根治的治療法にならないばかりか、その後の癒着性イレウスや、繰り返す手術に伴う短腸症候群の引き金となる可能性もある。

本症の小腸狭窄に対し、内視鏡的拡張術を行い長期の経過観察が出来ている症例は、1症例のみではあるが、初回のバルーン拡張術から7年8カ月を経過し、同治療を繰り返すことにより、小腸切除術を回避できている。

但し、基本病態である潰瘍に対する有効な治療法が存在しない現状では、貧血等に対しては対症療法を継続していく必要があり、また拡張術も現時点では繰り返す必要がある。しかし、今回の検討

では、拡張術と拡張術の間隔は平均で約1年であり、1年に一度の内視鏡定期検査と同時に拡張術を行うという頻度であり、また入院期間も短期であったため、患者負担も過大ではないと考えられた。

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症の小腸狭窄に対して、ダブルバルーン小腸内視鏡下のバルーン拡張術は、有効な治療法であり、長期経過を観察できた1症例においては、狭窄は再発を繰り返すもののおよそ1年に1回の内視鏡検査と拡張術を行うことにより、8年に渡り手術を回避出来ていた。

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) 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

2) 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23年度研究報告書 pp43-44, 2012

※腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性から見た包括的研究
平成 23 年度研究報告書掲載の分担研究報告ですが、内容不備があったため再掲いたします。

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

非特異性多発性小腸潰瘍症の狭窄病変に対する内視鏡治療

研究分担者 山本 博徳 自治医科大学消化器センター 教授

非特異性多発性小腸潰瘍症は、慢性・再発性に浅い潰瘍を繰り返して形成し、長期経過で小腸狭窄を生ずる。潰瘍に対する有効な治療法は、未だ確立されていないが、近年の内視鏡機器・治療の進歩に伴い本症の小腸狭窄においても内視鏡的拡張術が安全に実施可能であった。

共同研究者
新畑 博英（自治医科大学消化器内科）

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、慢性・再発性に浅い潰瘍を小腸に形成し、長期の経過で小腸に狭窄病変を生ずることがある¹⁾。発生した小腸狭窄に対しては、従来外科的小腸切除が行われてきた。潰瘍病変に対する有効な治療法は、未だ確立されていないが、近年の内視鏡機器・治療の進歩に伴い本症の小腸狭窄において、従来の外科切除術のみならず、内視鏡的拡張術が可能になった²⁾。自治医科大学附属病院で、ダブルバルーン内視鏡を用い本症に対して内視鏡的拡張術を施行した治療成績を検討し、その有効性の検証を行った。

B. 研究方法

自治医科大学附属病院の内視鏡データベースシステムを用い、「非特異性多発性小腸潰瘍症」「慢性出血性小腸潰瘍症」の病名で検索し、2002 年以降、内視鏡的拡張術を施行した症例を対象とし、治療内容、偶発症等についての検討を行った。

(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

非特異性多発性小腸潰瘍症の小腸狭窄 59 病変

に対し、ダブルバルーン内視鏡下に内視鏡的拡張術が施行された。病変は中下部回腸にほとんどが存在し、近接し存在するものが多かった。またいずれの狭窄も狭窄長は短く、併存する潰瘍も浅い病変であった。拡張術後、多くの病変において、拡張部位の内視鏡通過が可能であった。拡張術に伴う合併症としては、わずかな滲出性出血は認められたが、穿孔は認めず、止血術ないし輸血を要する出血は 1 例も認められなかった。

図 1. 下部回腸に狭窄を伴う浅いらせん状潰瘍

図 2. バルーン拡張術

図 3. 拡張後の状態（出血・穿孔を認めない）

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症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、長期経過に伴い小腸狭窄を来すようになり、小腸切除が必要になる場合がある。小腸切除を施行しても、小腸の他部位に再発を繰り返す本症では、外科的切除は根治的治療法にならないばかりか、その後の癒着性イレウスや、繰り返す手術に伴う短腸症候群の引き金となる可能性もある。

近年の小腸内視鏡機器の進歩に伴い Crohn 病等の小腸狭窄をきたす疾患に対して、内視鏡的バルーン拡張術が施行されるようになり、その有効性が報告されるようになった³⁾。

本症の潰瘍は、病理組織学的に UL-II までの浅

い潰瘍であり、筋層深部まで炎症が波及することはないとされるため、Crohn 病等の腸管壁全層に及ぶ炎症性変化を来す疾患に比較してバルーン拡張術がより安全に施行できる可能性が高い。実際、当施設での経験でも出血、穿孔等の重篤な偶発症の発生は認められなかった。しかし、基本病態である潰瘍に対する有効な治療法が存在しない現状では、内視鏡的拡張術を繰り返し必要とする症例も存在し、今後解決すべき課題の1つである。

E. 結論

非特異性多発性小腸潰瘍症の小腸狭窄に対して、ダブルバルーン小腸内視鏡下のバルーン拡張術は、有効な治療法であり、今回の検討では、重篤な偶発症も認めなかった。

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) 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

2) 西村直之: 慢性出血性小腸潰瘍症 (非特異性多発性小腸潰瘍症). 山本博徳, 砂田圭二郎, 矢野智則 (編). ダブルバルーン小腸内視鏡アトラス. 医学書院, p72-73, 2009

3) Toshiyuki, Matsui, et. al. Long-Term Outcome of Endoscopic Balloon Dilatation in Obstructive Gastrointestinal Crohn's Disease. Gastrointestinal Endoscopy 2005;61:AB26

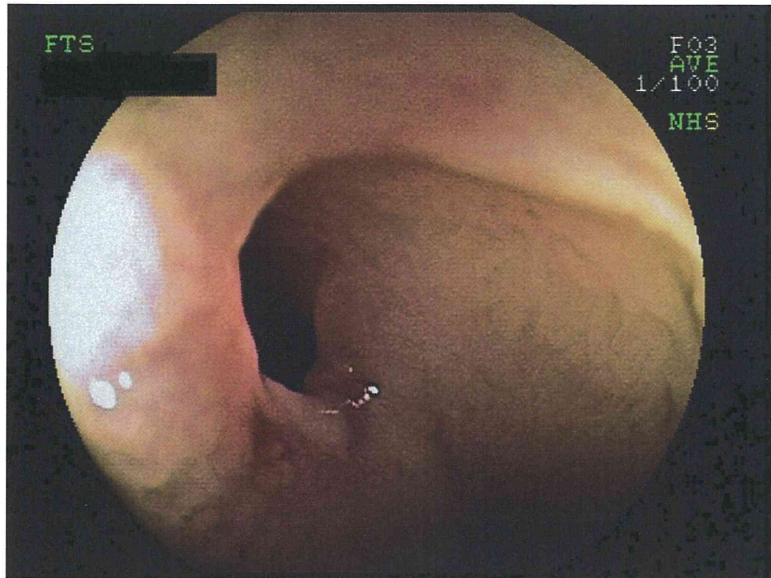


图 1

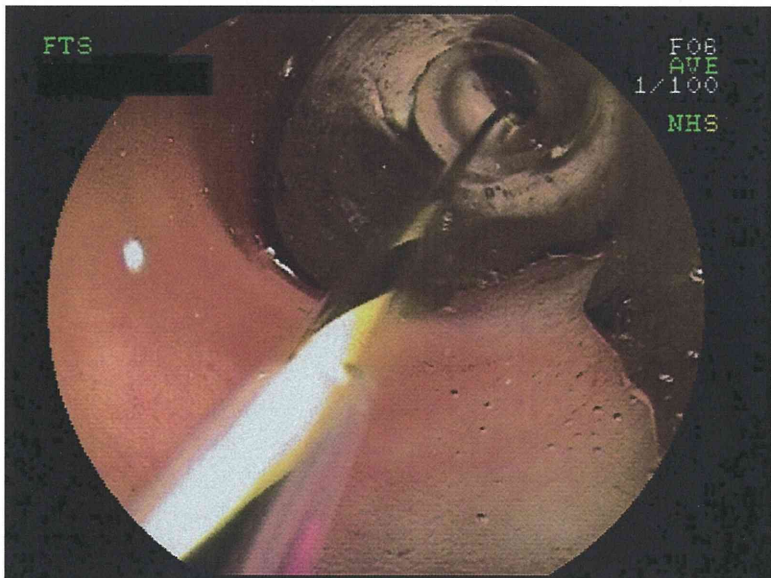


图 2

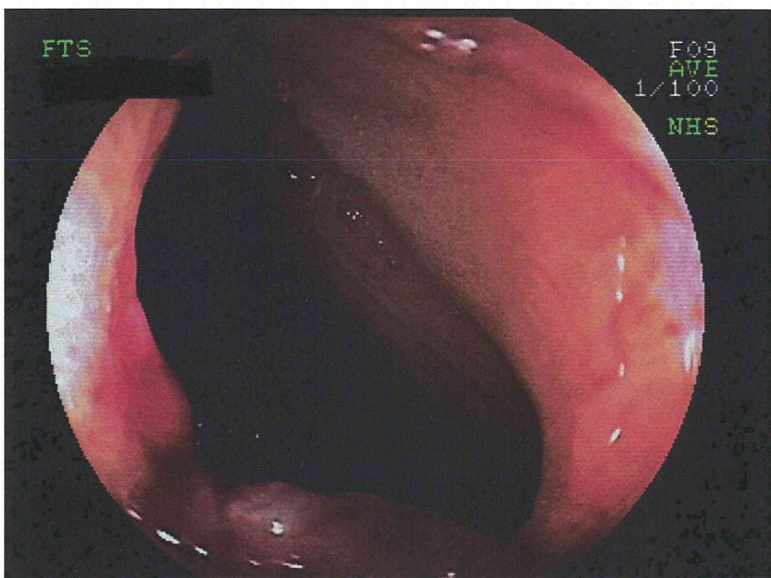


图 3

全エクソームシーケンスによる非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子の同定

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 准教授

非特異性多発性小腸潰瘍症は、小腸の潰瘍に伴う高度の貧血と低蛋白血症を特徴とするまれな消化管疾患の一つである。原因は不明であるが、家系内に血族結婚を認める症例や同胞発症例があることから常染色体劣性遺伝を示すメンデル遺伝性疾患である可能性が示唆されている。本研究は、本症患者および家系内非発症者のゲノム検体を用いたエクソームシーケンスを行うことで原因遺伝子を同定することを目的とした。同胞発症1家系を含む6家系15例（発症者7例、非発症者8例）の血液を採取し、4家系6検体（発症者5例、非発症者1例）をエクソームシーケンスに提出した。今後、候補遺伝子の絞り込みを行い、別症例検体を用いた再現性を確認する予定である。

共同研究者

平井郁仁、松井敏幸（福岡大筑紫病院）
渡辺憲治（大阪市大消化器内科）

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、小腸の潰瘍に伴う高度の貧血と低蛋白血症を特徴とする、まれな消化管疾患の一つである。治療法は確立されておらず、腸管狭窄に対し外科的切除が必要となるなど難治性の経過をたどる¹⁾。原因は不明であるが、家系内に血族結婚を認める症例や同胞発症例があることから常染色体劣性遺伝を示すメンデル遺伝性疾患である可能性が示唆されている²⁾。

本研究は、本症患者および家系内非発症者のゲノム検体を用いたエクソームシーケンスを行うことで本症の原因遺伝子を同定することを目的とした。また原因遺伝子の機能を調べることで小腸における潰瘍形成の機序を明らかにする。

B. 研究方法

- ① 非特異性多発性小腸潰瘍症患者および同一家系内非発症者の同意取得および採血検体収集
- ② エクソームシーケンスによる候補遺伝子の絞り込み
 1. タンパク質コード領域の抽出・濃縮。
 2. 次世代シーケンサーを用いた大量シーケンス。
 3. リファレンス配列へのマッピング。

4. 塩基多型のコール。
5. dbSNP135などの公開データベースを用いたフィルタリング。
6. 家系情報を用いたフィルタリングで候補遺伝子を絞り込む。
7. サンガー法による確認。

- ③ 別症例における検証、原因遺伝子の同定
サンガー法で候補遺伝子のタンパク質コード領域のダイレクトシーケンスを行い、再現性を検証する。④同定した原因遺伝子の機能解析
非特異性多発性小腸潰瘍症患者の小腸における発現解析（タンパク質レベル、mRNAレベル）
培養細胞を用いた機能解析

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学病院の倫理委員会の承認を得たうえで行う。全ての試料についてはインフォームド・コンセントを行い、文書での同意を得た上で採取または使用する。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って遺伝子解析を行う。

C. 研究結果

当科もしくは共同研究施設に通院中の患者および家族のうち、同胞発症1家系を含む6家系15例から書面による同意が得られ、血液の採取を行った（発症者7例、非発症者8例）。DNAを抽出し、4家系6検体（発症者5例、非発症者1例）をエクソームシーケンスに提出した。

現在、エクソームシーケンスの結果を元に

候補遺伝子の絞り込みを行い、サンガー法による確認を行っている。今後、候補遺伝子について別症例の検体を用いて再現性の確認を行う予定である。

D. 考察

近年、次世代シーケンサーを用いたヒトゲノムの網羅的解析によって、メンデル遺伝性疾患の原因遺伝子を同定することが可能となった。なかでも、全ゲノム配列の約2%強でありながら、メンデル遺伝性疾患の原因の約85%が存在していると考えられるタンパク質コード領域のみにターゲットを絞った、いわゆるエクソームシーケンシングが検出力やコストの面で注目されている。本研究は、エクソームシーケンシングを用いて、難治性炎症性腸疾患の一つである非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子を同定するものであり、治療法の開発に繋がると考えられる。

E. 結論

まれではあるが、難治性の経過をたどる非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子を明らかにするため、エクソームシーケンシングを行った。家系情報を用いて、候補遺伝子を絞り込み、別症例の検体を用いて原因遺伝子の同定を行い、機能解析も行う予定である。

参考文献

1. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, et al. Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci.* 2006;51:1357-63.
2. Matsumoto T, Kubokura N, Matsui T, et al. Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. *J Crohns Colitis.* 2011;5:559-65.

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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

腸管 Behçet 病・単純性潰瘍における食道病変の診断学的意義

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 Behçet 病 (BD) もしくは単純性潰瘍 (SU) における上部消化管病変のうち、食道病変の詳細な報告は少ない。そこで、当科において腸管 BD もしくは SU と診断された 31 例の食道病変を検討した。その結果、食道病変は以前の報告例と比較しても頻度が高く、中～下部食道に単発で発生することが多く、形態は回盲部の定型病変と同様の打ち抜き潰瘍を呈していた。以上のことより、BD の診断には、回盲部の定型病変と同様に食道病変も重要視することが必要と考えられた。

共同研究者

安川重義、高木靖寛、平井郁仁
(福岡大筑紫病院)

検討項目：腸管 BD もしくは SU における食道病変の①頻度、②発生時期、③部位と形態、④治療成績について検討した。

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、その定型病変の肉眼形態、病理組織像は類似している。また、両疾患には全消化管に多彩な病変が多発することもあるが、上部消化管病変における詳細な報告例は少ない。今回、当科にて腸管 BD もしくは SU と診断された症例における食道病変の臨床的特徴を明らかにし、確定診断の向上に寄与するかを検討した。

B. 研究方法

対象：1985 年から 2012 年までに当科で BD・SU と診断された 31 例を対象とした。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疾患が否定されたものであった。厚労省の診断基準に合致するものを完全型、不全型に分類し、一つの主症状（主に口腔内アフタ）に定型的腸管病変を有するものを BD 疑い、定型的腸管病変のみで主症状を持たないものを SU と定義すると、31 例の内訳は不全型 10 例、疑い 16 例、SU 5 例であった。
方法：腸管 BD もしくは SU と診断された 31 症例の内視鏡所見から食道病変について検討した。

(倫理面への配慮)

特記事項なし

C. 研究結果

食道病変

①対象症例における頻度は 6 例 (19.3%) であった。
②初発時に既に病変を有する症例は 5 例 (83.3%) で、一例は 10 カ月後に発生した。
③全食道に多発アフタを認めた症例を一例認めたが、病変は中部から下部食道に多く、回盲部の定型病変と同様の打ち抜き潰瘍が 4 例 (66.7%) と高頻度であった。他の一例も境界明瞭な小潰瘍であった。
④治療は 5ASA、PSL、PPI 内服で 5 例 (83.3%) は癒痕化した。内科的治療に抵抗し、手術となったものも一例存在した。

D. 考察

現在、腸管 BD の診断は、厚労省ベーチェット病研究班による完全型、不全型の診断基準を満たし、腸管病変を有する症例である。しかし、確定診断するには主症状が欠如し、確定診断に至らない疑い症例が多い。そこで、今回の研究の結果、腸管 BD もしくは SU の食道病変は、以前の報告より頻

度が高く、下部食道に多く、形態も回盲部の定型病変と類似していることから、腸管 BD に比較的特異的所見と考えられ、診断の手がかりなるのではないかと考えられた。

E. 結論

BD 確診例の腸病変と同様の回盲部病変を有しながら、診断基準を満たさないため（多くは口腔内アフタ+腸病変）、腸管 BD と診断できない症例が多く存在することが、実臨床上の問題点である。今回の研究から BD もしくは BD 疑い症例の中に、比較的高頻度で、回盲部の定型病変に類似する食道病変が出現することがわかった。以上から、他疾患との鑑別や BD 消化管病変の診断に食道病変も重要視することが必要と考えられた。また、今後は腸病変を主体とした BD の新たな診断基準や枠組みが必要と考えられる。全国レベルでの調査が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 高木靖寛、古賀章浩、平井郁仁、別府孝浩、矢野豊、松村圭一郎、長浜孝、久部高司、松井敏幸. 口腔内アフタの有無別からみた腸管 Behçet 病および単純性潰瘍の病変分布と臨床経過 胃と腸 46(7) : 996-1006, 2011
- 2) 平井郁仁、岸昌廣、小野陽一郎、高木靖寛、松井敏幸. Crohn 病の食道病変 胃と腸 46(8) : 1233-1245, 2011
- 3) Seung Woo Yi, Jae Hee Cheon, Jie Hyun Kim. The Prevalence and Clinical Characteristics of Esophageal Involvement in Patients with Behçet's Disease: A Single Center Experience in Korea

2. 学会発表

特になし

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

Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査—多施設へのアンケート調査の計画—

研究分担者 三浦 総一郎 防衛医科大学校 学校長・内科学教授

Cronkhite-Canada 症候群は世界的にも稀な消化管ポリポーシスである。我が国からの発表は比較的多くみられるものの、まとまった実態調査の報告は少ない。本疾患の我が国における現状を把握し、とくにその初期症状、蛋白漏出や栄養障害の合併、悪性腫瘍の合併、治療の現状と効果、予後についての特徴を明らかとする。それに基づいた診断基準を確立し、治療指針の提案を行うことを目的として、多施設へのアンケート調査を計画した。

A. 研究目的

Cronkhite-Canada 症候群は 1955 年に Cronkhite LW および Canada WJ により New England Journal of Medicine に始めて報告された消化管ポリポーシス症候群である。稀少疾患であり、世界的にも 500 例近い症例報告を数えるにすぎない (Sweetner S et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatology 2010)。本症候群はすべての人種に発生しうが、アジアとくに我が国からの発表が多いのが特徴で、その 3/4 を占めるとされる。2009 年までの我が国での報告は 355 例を数えると報告がみられる (松井ら、日本消化器病学会雑誌、2011)。

従って、我が国での本疾患の正確な実態調査が診療指針を得るために世界的に必須のものと考えられるが、現在までまとまった実態調査の報告は少ない。本研究では、本疾患の我が国における現状を把握し、とくにその初期症状、蛋白漏出や栄養障害の合併、悪性腫瘍の合併、治療の現状と効果、予後についての特徴を明らかとすることとする。さらにその結果に基づき、診療上有用な診断基準を確立し、治療指針の提案を行うことを目的とする。今回、日本全国における消化器病を専門に診療している施設へ多施設へのアンケート調査を計画した。

B. 研究方法

(1) 多施設へのアンケート調査

全国の日本消化器病学会指導施設に対し、過去 10 年間に経験した Cronkhite-Canada 症候群に関するアンケート調査を実施する。まず予備調査を施行し、症例の経験の有無を尋ね、その後の本調査への協力を依頼する。臨床情報は、個人調査票に記載し各医療機関より研究事務局へ送付される。その際、調査票にあらかじめ決められたルールに従って連結可能にコード化された「コード番号」、年齢、性別が記載され、事務局ではこのコード番号により臨床情報を管理する。患者の個人情報各医療機関でコード番号と連結して管理する。登録された患者は 1 年後、2 年後に追跡調査を行う場合もある。なお、治療内容には介入しない。

(2) 調査項目

① 患者プロフィール

1. 年齢：現在と発症時の年齢
2. 性別
3. 人種
4. 既往歴
5. 罹患していた他疾患（合併症）：
とくに感染症・腫瘍疾患の有無
6. 服用薬物
7. 嗜好
8. ストレスと発症の因果関係の有無
9. 家族歴：本疾患罹患の有無、家族での癌発症（とくに大腸癌）の有無

② 身体所見、初発自他覚症状

10. 治療前の身長・体重

11. 自他覚症状の有無：

下痢、体重減少、食欲不振、味覚障害、下血あるいは貧血、腹痛、頭皮脱毛症、爪異常栄養症（爪異常）、皮膚色素沈着、浮腫など

12. 上記のうち、病初期から見られたものはどれか

③ 臨床検査成績：（発症時あるいは検査前）

1. 末梢血

2. 血清生化学一般検査

（肝機能、腎機能、栄養指標、炎症反応、を含む）

3. 特殊栄養指標（ビタミン、微量元素など）

4. 自己抗体や免疫グロブリン

5. 腫瘍マーカー

6. 内分泌検査

7. 蛋白漏出性胃腸症や吸収不良症候群に関する特殊検査

8. 特殊感染症に関する検査（Helicobacter pylori 感染、結核感染、後天性免疫不全など）

④ 内視鏡検査（あるいは造影 X-P 検査）によるポリープの所見

1. ポリープの分布

2. 上部・下部消化管内視鏡所見

3. 大腸腺腫や癌の合併の有無

⑤ 消化管ポリープの組織所見

1. 胃病変

2. 小腸病変

3. 大腸病変

⑥ その他の画像診断

腹部エコー、CT など

⑦ 診断は容易であったか？その根拠となった所見、鑑別に苦慮した疾患（もしあれば）

⑧ 合併症

1. 腸管合併症（悪性腫瘍以外）：

腸重積、腸管出血など

2. 腫瘍性病変の合併について

大腸腺腫、大腸癌、胃腺腫、胃癌、その他の癌、その他の腫瘍

⑨ 治療方法：使用した治療法と治療期間

1. 栄養療法：EN, PN

2. 薬物療法：

ステロイド、5-ASA 製剤、NSAIDs、PPI、H2RA、抗生物質、抗アレルギー薬、免疫抑制薬(AZA)、その他

3. 内視鏡的治療法：

内視鏡的ポリープ切除術、その他（止血術など）

4. 外科的手術療法：

手術の時期と術式

⑩ 治療効果について（外科的切除を含む）

1. 症状の改善：

改善した項目、改善に要した期間、改善後の再発の有無

2. 栄養障害の改善：

改善した指標、改善に要した期間、改善後の再発の有無

3. ポリポーシスの改善：

改善した部位、改善に要した期間、改善後の再発の有無

⑪ 予後について（外科的切除を含む）

1. 現在の生存の有無

死亡の場合の年齢と死亡原因

2. ポリペクトミー施行した場合、その後の再発や癌化

（倫理面への配慮）

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得る予定である。予後調査が必要な医療施設では各調査施設の倫理委員会の承認を得る予定である。貸与される臨床調査個人票データは、連結不可能匿名化データとして入手されるため、貸与時にはすでに個人は特定できず、個人情報保護される。また、磁気ディスクにより貸与される個人票データの保管場所は防衛医科大学校内科学講座研究室とし、部屋の施錠管理、PC のパスワード管理・暗号化管理により厳重に保管する。外部機関を含め、一切のデータの貸与を行わず、個人票データは研究終了後速やかに返納する。

C. 研究結果

本研究を有効に進めるために、プロトコールに関する共同研究者による検討を慎重に行った。臨床個人調査票を用いた後ろ向き検討の調査項目に関しては、とくに質問内容や設問の仕方に関して幾つかの問題点が指摘され、修正を加え現在ブラッシュアップ中である。修正した調査票に関して共同研究者の確認を経て、防衛医科大学校の倫理委員会に提出予定である。その後、予後調査に加わっていただく施設に関しては各医療施設の倫理委員会での承認を得る予定である。従って、現時点での研究結果は不明である。

D. 考察

研究目的でも述べたように、本症候群は全世界で500例程度の発表が見られるに過ぎない稀少な消化管疾患であるにもかかわらず、日本での発表が大多数を占めるという特徴を有している。そのため我が国では古くから症例を集計し、その臨床像を捉えた報告がみられてきたが（後藤明彦、羽島市民病院紀要3；1994）、残念ながらそれは20年以上前のまとめであり、最近の我が国での状況を必ずしも反映していない可能性がある。また、和文での発表に留まったため、国際的にその存在が知られていない。今回、全国的に本症候群の最近10年間での実態を調査することにより、我が国での診断・治療についてのコンセンサスを得てそれを提唱し、さらに世界に向けて発信してゆくことを目的としたい。

本研究においてはいくつかの研究に関してのポイントがあり、それについて簡単に述べることにする。

1. 第一は診断基準を設定する際に必要な項目についての考案である。胃・大腸の hamartomatous polyposis の存在は本疾患診断の前提条件になることに疑いはないが、それでは消化器症状として何が必須であるか。例えば下痢や食欲低下は必発で診断基準に入れていくべきかなど、明らかにすべき点は多い。さらに本症候群では特徴的皮膚症状として脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着の3徴候

(Triad)が特徴とされているが、それは病初期には見られないことが多く、吸収障害にともない後に出現するとの説もみられ、その点も明らかにすべきである。

2. 第2にポリポースिसにおける、内視鏡や組織学的特徴をより明確に分かりやすく提示したいと考える。消化管内視鏡の進歩により小腸病変などの記載も可能となったが、組織のみでは他の例えば Juvenile polyp などとは鑑別困難という報告もみられ、この点も検討の必要がある。

3. 第3に本症候群における癌の合併率は通常より高いとされるがその実態をあきらかとしたい。とくに大腸癌（とくに左側）、胃癌の報告が多く、とくに後者は日本からの報告が多い（32例以上）。（Sashadri D et al. Gastroenterol Hepatol 2012 Gastic Cancer 2009）。また、ポリープの組織は hamartomatous polyps であるが、polyp からの癌化も頻度が高い（13%）（Yashiro M Digestion 2004, Sweetser S et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010）とされ、その機序にも諸説がみられる。

4. 第4に本症候群において頻繁に合併すると言われる蛋白漏出性胃腸症、あるいは吸収不良症候群の実態を探り、その病態への影響について明らかとする。

5. 第5に本症に用いられた治療とその成績について我が国での現状をあきらかとする。特に内視鏡診断・治療や種々の薬物療法あるいは栄養療法が実施可能な我が国での有効な治療法にはどのようなものがあるか。その効果の継続はどうか、再発はどうか、外科療法の適応とその成績はどうかなどについて検討する。

現在、有効な治療はステロイド剤と言われるが、副作用の心配もあり、どのくらいの量をどの期間投与すべきかのコンセンサスは得られていない。中止後の再発も多くみられるとされ、免疫抑制剤の併用を勧告する報告もみられる。また、栄養療法はもう一つの治療法の柱とされ、ステロイド無しでも有効であった報告もみられる。両者の併用の有用性も考えられる。その他に PPI や 5-ASA 製