

201324074A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

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 25 年度総括研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 26 年（2014 年）3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

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 25 年度総括研究報告書

研究代表者 日比 紀文

平成 26 年（2014 年）3 月

## 序

希少ゆえに実態把握が遅れ、診断基準すら明らかではなく、さらには標準治療さえも確立されていない難病こそ、厚生労働行政によって促進的に解明する必要がある。その中で、平成 22～24 年の 3 年間にわたり、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）に関する「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班と強固に連携して高い評価の研究事業を展開してきた「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」（研究代表：日比紀文）、「難治性腸管吸収機能障害 Microscopic colitis に関する調査研究」（研究代表：渡辺 守）、「慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究」（研究代表：中島 淳）に加え、病態別にスケールメリットを活かしたオールジャパンの今回の当研究事業は、直接的な患者救済ばかりではなく、これらの疾患の存在、診断基準、標準治療、疾患病態を世界へ発信し、実行する、きわめて意義の高い事業と言える。

当研究事業では、分担施設内の研究にとどまらず、各疾患に対し、それぞれのグループリーダーを中心とした全国調査を通して本邦での現状を効率的に把握することができた。また、対象とした疾患は、その希少性ゆえに、このように全国多施設からの情報を集約しえたことは特筆に値すると思われる。さらには、得られた情報は、1) 疾患の定義、2) 診断基準（案）、3) 実態 を明確にし、対象疾患の診療レベルの標準化から現在の医療において非常に重視される点を実現すること、および今後の研究を充実させる方向で活用されつつある。

本研究事業を通し、今までその希少性がゆえにこれまで着目されていなかったが、個々の医師や施設の経験に依存した医療が行われてきた疾患に対し、その病態理解、患者の実態、診断や治療の方向性とアウトカムを把握することが飛躍的に進歩した。また、実態調査や、診断基準（案）ばかりではなく、治療指針の策定に向けての多大な進歩があった。さらに、腸間膜静脈硬化症では、その原因としてサンシシなど漢方薬の関与を明らかにし、非特異性多発性小腸潰瘍症では、その原因遺伝子を明らかにした。本邦で特に頻度の高い疾患もあり、これらの病態理解へ向けての進歩は世界を先駆けてのものである。

これまで 2 年間にわたって当研究事業にご協力いただいた分担研究者には、深く感謝申し上げるとともに、今後も精力的な調査研究を進めていただき、さらなる発展を期待する次第である。

平成 26 年 3 月

研究代表者 日比紀文

## 目次

疾患の定義、診断基準、実態 一覽

構成員名簿

研究報告

総括研究報告

分担研究報告

研究成果に関する一覽

学会発表に関する一覽

研究事業報告

社会活動報告



# 疾患の定義、診断基準、実態 一覧

単純性潰瘍/腸管ベーチェット病

非特異性多発性小腸潰瘍症

Microscopic Colitis

Cronkhite-Canada 症候群

Celiac 病

蛋白漏出性胃腸症

腸間膜静脈硬化症

腸管気腫症

Henoch-Schonlein 紫斑病 (IgA 血管炎)

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO)

# 単純性潰瘍/腸管ベーチェット病

## I) 疾患の定義 (概念)

腸管ベーチェット病(Behçet' disease; BD)と単純性潰瘍(Simple ulcer; SU)では回盲部にみられる境界明瞭な深掘れ潰瘍や打ち抜き潰瘍が定型的病変である。しかし、まれに大腸や食道などにも潰瘍が発生するが、その明確な頻度や性状は明らかではない。今回、BD, SUの診断における食道病変の病態、概念を明らかにするために多施設へのアンケート調査を行った。

## 2) 疾患の診断基準 (案)

BD 食道病変の意義は、本アンケート調査によりまとめられる。

## 3) 疾患の実態 (全国調査結果)

対象：本研究会関連施設 44 施設に同一紙面によるアンケートを行い、回答のあった 28 施設から得られた BD, SU の総症例 481 例を対象とした。

### 研究結果

#### 1. 対象症例の病型

本邦の BD 診断基準からみた対象 481 例の病型は、BD265 例(55%)、単純性潰瘍 216 例(45%)であった。

#### 2. 食道病変の頻度

481 例における食道病変は 35 例 [M/F=20/15(BD; 11/9, SU; 8/15, 平均年齢 42.4(16~79)歳, BD;39.5 歳, SU; 45.7 歳)で、その頻度は 7.3%(35/481)であった。各病型別では、BD;7.5%(20/265)、SU; 6.9%(15/216)であった。

#### 3. 食道病変による症状(重複あり)

35 例における症状は、胸背部痛、嚥下痛 43%、嚥下困難 14%、胸焼け等(GERD 症状)14%、無症状 31%、不明 6%であった。

#### 4. 食道病変の発生部位(重複あり)

上部食道 16%、中部食道 45%、下部食道 39%であった。

#### 5. 食道病変の性状

潰瘍性状は打ち抜き潰瘍の頻度が 68%と最も多かった。全例潰瘍性病変でありびまん性の炎症性病変は認めなかった。

### まとめ

今回、多施設アンケート調査による 481 例の BD/SU の検討から食道病変の頻度は 7.3%であることがわかった。病変形態の約 70%は打ち抜き潰瘍で、その約 60%は単発病変で特徴的であり、好発部位は中~下部食道であった。以上の結果から、口腔内アフタや眼症状、皮膚症状、陰部潰瘍などの全身症状の有無と腸管潰瘍の所見に加えて、食道病変を診断基準にとり入れることにより本症の診断が向上する可能性が示唆された。

# 非特異性多発性小腸潰瘍症

## 1) 疾患概念

非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時に発症する原因不明の小腸潰瘍症である。本症では、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が終末回腸以外の回腸に多発する。小腸病変の肉眼所見は極めて特徴的であり、輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かかれ、あるいは融合しながら多発する。臨床像としては、慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。これらの症状は中心静脈栄養療法以外のあらゆる治療法に抵抗性に経過する。常染色体劣性遺伝の形式で発症する症例が存在することから、遺伝性疾患である可能性が示唆される。

## 2) 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準（案）

本性の診断基準（案）を以下に示す。

---

### 主要所見

#### A. 臨床的事項

- 1) 複数回の便潜血陽性
- 2) 長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症

#### B. X線・内視鏡所見

- 1) 近接、多発する非対称性狭窄、変形（X線所見）
- 2) 近接多発し、境界鮮鋭で浅く斜走、横走する地図状、テープ状潰瘍（内視鏡所見）

#### C. 切除標本上の特徴的所見

- 1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕
- 2) 潰瘍は地図状ないしテープ状で、横走、斜走する
- 3) すべてUL-IIまでにとどまる非特異性潰瘍

### 鑑別疾患

- 1) 腸結核（疑診例を含む）
- 2) クロウン病
- 3) 腸管ベーチェット病／単純性潰瘍
- 4) 薬剤性腸炎

---

### 確診例：

1. 主要所見のAに加え、Bの1)あるいは2)またはCが認められるもの。
2. 十分に検索された標本上Cを満足するもの。

疑診例：主要所見Aが認められるが、BまたはCの所見が明確でないもの。

注) 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

## 3) 実態調査

平成25年度厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班参加施設を対象とした実態調査によれば、炎症性腸疾患の診断・治療を専門とする全国58施設において計63例が非特異性多発性小腸潰瘍症と診断されていた。このうち、常染色体劣性遺伝の形式が示唆された症例は15例存在した。同58施設において治療中のクロウン病症例数は13,519例であること、平成24年度に個人調査票が提出された本邦クロウン病患者数は34,721例であることから、本邦における非特異性多発性小腸潰瘍症の有病者数は160例程度であると推測される。

## Microscopic Colitis

### 1) 疾患の定義 (案)

慢性持続性の水様性下痢を主徴とし、特徴的な病理学的変化を呈する原因不明の大腸炎である。

### 2) 診断基準 (案)

次の a) のほか、b) のうち 1 項目、c) のいずれか(Collagenous colitis または Lymphocytic colitis) を満たし、下記の疾患が除外できれば確診とする。

- a) 臨床症状：4 週間以上持続する水様性下痢がある。通常、血便は伴わない。
- b) 大腸内視鏡検査：粘膜は肉眼的に正常像を呈するが、時に以下の所見を認めることがある。
- i) 血管透見異常
  - ii) 粗造/顆粒状粘膜
  - iii) 縦走潰瘍/癒痕
  - iv) Cat scratch sign  
(ひび割れした易出血性粘膜)

### c) 生検組織学的検査：下表

	Collagenous colitis	Lymphocytic colitis
表層上皮直下のコラーゲン層 (SECB) の肥厚	あり (SECB $\geq$ 10 $\mu$ m)	なし (SECB $<$ 7 $\mu$ m)
上皮内リンパ球 (IEL) の増加	大多数に見られるが、診断に必須ではない	IEL $\geq$ 20 / 表層上皮細胞 100 個
粘膜固有層のリンパ球・形質細胞浸潤	軽度～中等度(まれに高度)	
表層上皮の傷害 (平坦化・剥離など)	大多数に見られるが、診断に必須ではない	
陰窩の配列異常	なし～軽微	

注意 1: 大腸全域の各部位から生検する。  
注意 2: SECB の肥厚と陰窩の配列異常はオリエンテーション不良の標本では判定しない。

表 1. MC の組織学的診断基準 (案)

### 3) 疾患の実態

平成 21 年-平成 23 年度 Microscopic Colitis 調査研究班にて全国調査を実施済



# Cronkhite-Canada 症候群

## 1) 疾患の定義 (概念)

後天性の胃腸のポリポースで、皮膚症状(脱毛・爪甲萎縮・皮膚色素沈着)を伴う特徴がある。高齢発症の消化管粘膜を炎症の首座とする慢性疾患で、消化吸収不良や蛋白漏出を高率に伴う。世界的に希少な疾患であるが本邦の報告は比較的多い。

## 2) 疾患の診断基準 (案)

Cronkhite-Canada 診断基準(案)

主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポースがみられる。とくに胃・大腸のポリポースがみられ、非遺伝性である。
2. 慢性下痢を主徴とする消化器症状がみられる。
3. 特徴的皮膚症状 (Triad) がみられる。

脱毛、爪甲萎縮、皮膚色素沈着

参考所見

4. 蛋白漏出をともなう低蛋白血症 (低 alb 血症) がみられる。
5. 味覚障害あるいは体重減少・栄養障害がみられる。
6. 内視鏡的特徴： 消化管の無茎性びまん性のポリポースを特徴とする  
胃では粘膜浮腫をともなう境界不鮮明な隆起  
大腸ではイチゴ状の境界鮮明なポリープ様隆起
7. 組織学的特徴： hamartomatous polyps (juvenile-like polyps)： 粘膜固有層を主座に、腺の囊状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をともなう炎症像。介在粘膜にも炎症/浮腫を認める。

- 主要所見のうち1は診断に必須である。
- 主要所見の3つが揃えば確定診断とする (1 + 2 + 3)。
- 1を含む主要所見が2つあり、4あるいは6 + 7があれば確定診断とする。(1 + 2 + 4) (1 + 3 + 4) (1 + 2 + 6 + 7) (1 + 3 + 4 + 6 + 7)。
- 1があり、上記以外の組み合わせで主要所見や参考所見のうちいくつかの項目が見られた場合は疑診とする。

## 3) 疾患の実態 (全国調査結果)

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した。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した。

実施した調査により、全国131施設より、過去10年間に総計191症例の診断例を認知した。その臨床像についての解析を行った。

ステロイドは多くの症例に有効であるが、改善にはしばしば数ヶ月以上を必要とされる。稀な重症例では強力な免疫抑制療法が必要な例もある。高率に再燃し、また長期経過中に malignant potential が高い事が判明した。

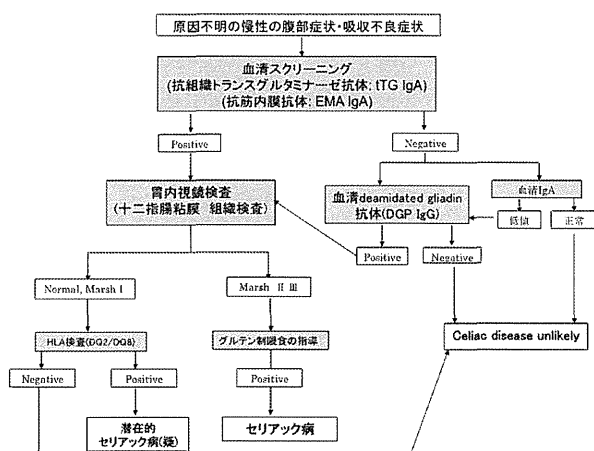
# Celiac 病

## 1) 疾患の定義 (概念)

Celiac 病は小麦タンパク成分のグルテンに対する異常な免疫応答により、絨毛萎縮と吸収障害をきたす原発性吸収不良症候群の代表疾患で、発症には遺伝的素因 (疾患特異的 HLA) が重要とされる。尚グルテンにより同様な消化管の症状を呈するが組織障害の見られない例が近年多く認識され、これらを non-celiac グルテン過敏性腸症という新しい疾患概念で包括する。

## 2) 疾患の診断基準 (案)

わが国での診断アルゴリズムを提唱した (Makharia GK et al. J Gastroenterol Hepatol, in press より改変)。原因不明の吸収不良症候群または小麦摂取にて慢性の腹部症状がみられる場合に、血清学的マーカーの検査を行う。抗体陽性の場合には十二指腸下行脚の生検・組織検査を行う。Marsh II・III に相当する絨毛萎縮が見られた場合はセリアック病と診断される。上皮内細胞増加 (Marsh I) の場合は、疾患特異的 HLA (HLA-DQ2, DQ8) 陽性なら潜在的セリアック病が疑われる。診断的組織所見が得られない場合は、セリアック病の可能性は低いと考えられる。



## 3) 疾患の実態 (全国調査結果)

全国の日本消化器病学会指導施設 967 施設に対し過去 10 年間に経験した celiac 病アンケートを実施し、総計 4 症例の診断例を認知した。同時にわが国の過去における celiac 病の症例報告を PubMed および医学中央雑誌を中心に検索し、7 論文 8 症例の報告を認めた。しかしこれら 12 例について、今回の診断アルゴリズムにて検討した結果、診断に有効な血清抗体と病理組織診断、補助診断となる遺伝的素因 (HLA) のすべての条件を満たす確定的な症例を見いだす事はできなかった。

尚、当院で炎症性腸疾患を含む 338 名を対象とした調査でも、確定的なセリアック病患者は見られなかったが、血清抗体陽性で non-celiac グルテン過敏性腸症が疑われる患者が見いだされた。

## 蛋白漏出性胃腸症

- 1) 疾患の定義（概念） 策定済み
- 2) 疾患の診断基準（案） 策定済み
- 3) 疾患の実態（全国調査結果があるか）実施した。

疾患概念や診断基準がなかったため、ワーキンググループを作り、策定した。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）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 25 年度第 2 回総会にて発表し、了承された。

### 1) 蛋白漏出性胃腸症の概念

消化管粘膜からの血漿蛋白、とくにアルブミンの胃腸管腔への異常漏出によって生じる低蛋白血症を主徴とする症候群である。成因として消化管粘膜の異常、脈管系の異常がある。心疾患など消化管以外の疾患が原因になることがある。

### 2) 疾患の診断基準（案）

・以下の 2 項目の所見を満たす。

低蛋白血症、低アルブミン血症。注 1 注 2 注 3

- a.  $\alpha 1$  アンチトリプシンクリアランス 13ml/日 以上 または 99mTc ヒト血清アルブミンシンチグラフィーで明らかな漏出

注 1：アルブミン値は測定法による差があり、測定法の記載が望ましい。

注 2：低タンパク血症を来す他の病態を除外する：摂取不足、蛋白合成低下、肝不全、ネフローゼ、吸収不良症候群、慢性消耗性疾患、担癌生体など

注 3：蛋白漏出性胃腸症では低蛋白血症、低アルブミン血症を呈しない症例もある。

### 3) 疾患の実態

・日本消化器病学会認定指導施設（968 施設）に過去 5 年間の症例有無についてアンケート調査を依頼した。268 施設より回答を得た。1933 症例あり、うち原発性リンパ管拡張症 48 例、原因不明 16 例、続発性 1869 例だった。統一された診断基準がなかったため、再確認が望ましいと考えられた。

## 腸間膜静脈硬化症

### 1) 疾患概念

腸間膜静脈硬化症 (mesenteric phlebosclerosis)は、大腸壁内から腸間膜の静脈に石灰化が生じ、静脈還流の障害によって、腸管の慢性虚血性変化をきたす疾患であり、静脈硬化性大腸炎(phlebosclerotic colitis)とも呼ばれる。当初は原因不明とされていたが、近年漢方薬長期服用が病因として注目されている。

### 2) 診断基準

以下の特徴的画像所見、組織学的所見から診断されるが、診断基準は未確立である。

[大腸内視鏡] 右側結腸を中心とした粘膜の色調変化(暗青色、暗紫色、暗赤色、青銅色)、浮腫、血管透見消失、半月襞の腫大、伸展不良、管腔狭小、びらん・潰瘍など。

[注腸X線] 右側結腸を中心としたハウストラ消失、拇指圧痕像、管腔狭小化、辺縁の鋸歯状変化、硬化像、粘膜粗糙、バリウム斑など。

[単純X線/CT] 右側結腸を中心とした大腸壁に沿った線状、点状の石灰化。

[病理組織] 静脈壁の著明な線維性肥厚と石灰化、粘膜固有層の著明な膠原繊維の血管周囲性沈着、粘膜下層の高度の線維化など。

手術例では病理組織所見が根拠となる。臨床的には特徴的な内視鏡所見(生検所見も含む)がみられる場合、あるいは注腸X線所見に加えて腸間膜静脈の石灰化がみられる場合に確診と考えられるが、今後コンセンサスを形成する必要がある。

### 3) 疾患の実態

昨年、当班会議で本症の発症要因(特に漢方薬の関与)、病像、経過、治療の現状を明らかにする目的で全国アンケート調査を実施し133施設から222症例の回答を得た。患者年齢：26～89歳(平均63.8歳)。性別：男性78例、女性144例。症状：腹痛100例、下痢38例、腹部膨満、イレウス37例、無症状51例など。基礎疾患：高血圧症73例、肝疾患40例、高脂血症22例など。漢方薬服用に関する病歴聴取：222例中169例(76.1%)で実施され、服用が確認されたのは147例(87.0%)。この内119例(81.0%)でサンシシを含む漢方薬の服用が確認され、14例は詳細不明、14例はその他の漢方薬を服用。漢方薬の種類：加味逍遙散37例、黄連解毒湯36例、辛夷清肺湯14例、茵陳蒿湯13例など。服用期間：3～51年(平均13.6年)。内視鏡所見：右側結腸を中心とした色調異常、伸展不良を認め、びらん・潰瘍は半数以上(有症状群で高率)。腸間膜静脈石灰化：単純X線で66.1%、CTで91.2%にみられ、CTを基準にすると単純X線の感度は73.7%。対処(治療)法：無治療73例、無治療→漢方薬中止13例、無治療→手術10例、漢方薬中止73例、最初から手術36例、内服治療16例であり、漢方薬中止後に手術が行われた症例は殆どみられない。結論としてサンシシ成分を含む漢方薬の長期服用が本症の発生に関与している可能性が示唆された。本症と診断した場合には、漢方薬服用に関する病歴聴取を十分に行い、判明すれば服用中止を指示することが重要である。また医療関係者とともに服用者にも注意喚起を行い、早期発見の方策を確立する必要がある。さらに漢方薬以外の発症要因も明らかにする必要がある。

## 腸管気腫症

### 疾患の定義)

腸管壁に多発性の含気性嚢胞が集簇して存在する病態で、無症状と有症状(腹部膨満感、腹痛、下痢など)のものがある。発症要因として特発性と続発性(消化管疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患、膠原病などに合併)があげられる。

### 診断指針)

①腹部単純X線所見—腸管壁に沿う大小不同のブドウ房状・蜂窩状の透亮像。Free airが見られることもある。②腹部CT所見(肺野条件)—腸管壁や漿膜に一致した多発性の低吸収域。劇症型では門脈内ガスを伴う。③消化管X線造影所見—腸管壁に含気性に富む多発性の半球状陰影欠損(ヒイラギの葉様)。④内視鏡所見—半球状・楕円形の大小不同の柔らかい粘膜下腫瘍様隆起が多発。隆起表面は平滑、色調正だが発赤、びらんを伴うことがある。⑤超音波内視鏡所見—第3層、第5層にacoustic shadow, high echoic lesionsを認める。⑥生検組織所見—粘膜固有層から粘膜下層に嚢胞を認め、嚢胞壁周囲に組織球、異物巨細胞、炎症性細胞浸潤を認める。⑦鑑別診断—リンパ管腫、悪性リンパ腫、ポリポーシス。

### 診断基準)

前述の、②CT所見+④内視鏡所見+⑥組織所見で確診となる。①③⑤の所見は参考所見で満たせば本症の可能性が高くなる。

### 疾患の実態)

50施設からアンケートが回収され、解析症例数は310例であった。

①男女比、好発年齢：男性177：女性133=1.3:1で男性に多く見られた。発症年齢中央値は61.4歳。②職業歴：回答例の約20%が印刷業や板金業など腸管気腫に関連性があると思われる職業歴を有していた。また、9%に有機溶剤の暴露歴があった。③既存症：消化管疾患、糖尿病、慢性呼吸器疾患の順で多かった。消化管疾患の中で多いのは潰瘍性大腸炎、大腸ポリープであった。呼吸器疾患では間質性肺炎、気管支喘息が多かった。④服用薬剤：ステロイド、 $\alpha$ グルコシダーゼ阻害剤、免疫抑制剤が多かった。⑤病型：慢性型が90%、劇症型は10%であった。⑥病変部位：右側結腸が72%を占めた。⑦症状：無し(53%)、腹満感(19%)、腹痛(17%)、下痢(11%)であった。⑧確定診断：内視鏡検査によるもの(68%)、腹部CT検査によるもの(39%)、この2者によるものが多かった。⑨治療：無治療(68%)、原疾患の治療(12%)、高濃度酸素療法(10%)、通常酸素吸入(8%)、手術(5%)であった。⑩経過・予後：病変消失(51%)、病変軽減(21%)、不変(24%)であった。



## Henoch-Schonlein 紫斑病 (IgA 血管炎)

### 1) 疾患の定義 (概念)

アレルギー機序による全身性の細少血管炎

著明な白血球破壊性血管炎 (leuko-cytoplasmic vasculitis:LCV) を伴い血管炎による血管透過性亢進の結果、滲出と出血をきたし、皮膚に発作性に紫斑を認め、消化管病変を伴うことがある。

### 2) 疾患の診断基準

アメリカリウマチ病学会の診断基準

### 3) 疾患の実態 (全国調査結果)

全国主要 65 施設に対する疫学調査 (アンケート調査) をおこなった。アンケート内容は、各施設における罹患数、各患者の患者背景、転機、施行検査、施行検査結果、施行内視鏡検査の種別、その内視鏡所見などを収集した。

その結果、成人 Henoch-Schonlein 紫斑病症例は 25 施設、104 例で認められ、男女比 66 : 38 と男性に多く、26% で腹部症状のみが初発症状であった。胃 13.5%、十二指腸 68.3%、空腸 45.2%、回腸 61.5%、結腸 20.2%、直腸 23.1% で病変が認められた。CT では浮腫、内視鏡では発赤、びらん、潰瘍が特徴的な所見であった。

## 慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) について

### 1) 疾患の定義 (概念)

消化管に器質的な狭窄・閉塞病変を認めないにもかかわらず腸管の病的拡張と腸管内容の通過障害症状を認めるもので、慢性の経過を経るもの。

### 2) 疾患の診断基準 (案)

以下の4項目すべてを満たすものをCIPOと診断する

1. 少なくとも6か月以上前から腸閉塞症状がある。
2. そのうち過去12週は腹痛もしくは腹部膨満を伴うこと。  
(1週間に1回以上の腹痛がある週を腹痛のある週とする)
3. 腹部単純X線検査, 超音波検査, CTで腸管拡張または鏡面像を認める
4. 消化管X線造影検査, 内視鏡検査, CTで器質的狭窄、あるいは閉塞が除外できる。

Ohkubo H, Iida H, Nakajima A, et al. Digestion. 2012; 86:12-9.

### 3) 疾患の実態 (全国調査結果)

2010年に全国疫学調査(国内の全病院の内科, 消化器科, 外科を対象として, 大学病院/一般病院の別, 病床数で層別化し、層化無作為抽出による抽出調査)を実施し、患者数の推計を行った。その結果、年間受療患者数は1148人と推計され、原発性硬化性胆管炎(2007年の疫学調査で約1200人)と同等な稀少疾患であることが判明した。

	対象機関数	抽出機関数	抽出率	有効回答機関数	有効回答率	報告患者数	推計患者数	患者数の95%信頼区間	
大学病院	99	99	100.0%	75	75.8%	35	46	38	58
特別病院	30	30	100.0%	30	100.0%	49	49	49	
500床～	368	194	52.7%	63	32.5%	15	88	41	134
400～499床	349	183	52.4%	84	45.9%	10	42	16	67
300～399床	750	208	27.7%	81	38.9%	11	102	18	186
200～299床	1143	207	18.1%	91	44.0%	25	314	34	594
100～199床	2745	210	7.7%	87	41.4%	2	63	0	149
99床以下	3346	215	6.4%	158	73.5%	21	445	0	930
計	8830	1346	15.2%	669	49.7%	168	1148	573	1724

Iida H, Nakajima A, et al. J Epidemiol, 2013; 23: 288-294.

また、全国から集積した計160人の解析では、男女比77:83、原発性117人(73.1%)、続発性41人(25.6%)であり、続発性のなかでは強皮症によるものが23人(56.1%)と最も多い結果であった。

Ohkubo H, Iida H, Nakajima A, et al. Digestion. 2012; 86:12-9.

# 構成員名簿

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	日比紀文	北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター	教授
研究分担者	金井隆典	慶應義塾大学医学部消化器内科	准教授
	渡辺 守	東京医科歯科大学大学院消化器内科	教授
	中島 淳	横浜市立大学附属病院消化器内科	教授
	山本博徳	自治医科大学富士フィルム国際光学医療講座	教授
	松本主之	岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 (九州大学大学院病態機能内科学 共同研究員)	教授
	松井敏幸	福岡大学筑紫病院消化器科	教授
	平田一郎	藤田保健衛生大学大学院医学研究科消化管内科	教授
	三浦総一郎	防衛医科大学校	大学校長
	清水誠治	JR大阪鉄道病院消化器内科	医務部長
	田中正則	弘前市立病院医療局	局長兼 臨床検査科科长
	福土 審	東北大学大学院医学系研究科行動医学	教授
	藤本一眞	佐賀大学医学部消化器内科	教授
	杉原健一	東京医科歯科大学大学院腫瘍外科	教授
	岩男 泰	慶應義塾大学病院予防医療センター	教授
	小林清典	北里大学東病院消化器内科	診療准教授
	岡本隆一	東京医科歯科大学大学院消化器内科	准教授
	松橋信行	NTT東日本関東病院消化器内科	部長
	佐藤俊郎	慶應義塾大学医学部消化器内科	講師
	武林 亨	慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学	教授
松岡克善	慶應義塾大学医学部消化器内科	助教	
事務局	小林 拓	北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL 03-5791-6487 FAX 03-5791-6489 E-mail drkobataku@gmail.com	
経理事務 担当者	河合祐子	北里大学北里研究所病院事務部経理課 〒108-8642 東京都港区白金5-9-1 TEL 03-5791-6434 FAX 03-5791-6438 E-Mail kawai-y@kitasato-u.ac.jp	

# 研 究 報 告



# 總括研究報告

## 研究総括

研究代表者 日比紀文 北里研究所病院炎症性疾患先進治療センター センター長

成人の消化管希少難病事業では、過去30年以上にわたり、主に炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）に関する『難治性炎症性腸管障害に関する調査研究』が、我が国の厚生労働行政として疫学、病態解明、診断、治療、啓発活動等で多大な貢献を積み重ねてきた。さらに新たな厚生労働事業として、超希少で難治の腸疾患として、原因不明小腸潰瘍症『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』（研究代表；日比紀文）、顕微鏡的大腸炎『難治性腸管吸収機能障害 Microscopic colitisに関する調査研究』（研究代表；渡辺 守）、慢性特発性偽性腸閉塞症『慢性特発性偽性腸閉塞症の我が国における疫学・診断・治療の実態調査研究』（研究代表；中島 淳）で、特定の疾患に焦点を絞った小規模な難治性疾患克服事業が組織され、過去3年間の実績を高く評価されてきた。しかし、成人の腸管疾患はこれまで考えられてきた以上に、免疫、神経、再生、血流、感染など種々の病態が複雑に交差し、さらに多くの希少疾患の存在が明らかとされてきている。これら現状をふまえ、今回の研究では組織的に大規模に検討することで、腸管希少疾患の実態を正確に把握し、疫学、臨床像、診断、治療ガイドライン作成ばかりではなく、遺伝学的、分子病態的に踏み込んだ研究、さらには前向きな臨床研究を進めてきた。具体的には、腸管疾患のうち、腸管ベーチェット/単純性潰瘍、非特異性多発性小腸潰瘍症、顕微鏡的大腸炎、慢性特発性偽性腸閉塞症に、新たに Cronkhite-Canada症候群、腸管気腫症、セリアック病、腸間膜静脈硬化症、Henoch-Scholein紫斑病、蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群を対象とした。2年の研究期間で、すべての疾患の疫学実態調査が完了し、診断基準と治療ガイドラインの作成にも大きな進歩がみられた。さらに、非特異性多発性小腸潰瘍症での遺伝子異や腸間膜静脈硬化症での漢方薬の関与などについては、その病因の解明に迫る成果が得られている。こういった研究成果の推進と並行して、患者情報ネットワークの構築と市民公開講座による啓発活動を包括的に推進してきた。本研究班における成果が、今後のさらなる疾患理解、原因究明、そして根本治療へと発展していくことが期待される。

### A. 研究目的

これまでその希少性ゆえに個別での研究しか行われてこなかった腸管希少難病 1) 腸管ベーチェット/単純性潰瘍、2) 非特異性多発性小腸潰瘍症、3) 顕微鏡的大腸炎、4) Cronkhite-Canada症候群、5) 腸管気腫症、6) セリアック病、7) 腸間膜静脈硬化症、8) Henoch-Scholein紫斑病、9) 蛋白漏出性胃腸症・吸収不良症候群、10) 慢性特発性偽性腸閉塞、を対象に全国レベルで実態を把握し、個々の疾患の診断基準・治療指針を作成することを主たる目的とした。

これまで各個に検討が行われてきた希少腸管難病の取り組みを統合し、さらに発展的に体系化する事業と位置づけ、全国レベルでの症例集積を行い、①疫学、②基礎病態の解明（遺伝学的分野、

免疫学的分野、再生医学分野）、③診断基準の確立、④治療法ガイドラインの作成、⑤患者情報ネットワークの構築、⑥市民公開講座による啓発活動を包括的に行った。

また、疫学専門家と基礎研究者も加わることによって、臨床と研究を一体化した疾患概念の確立ができる研究体制を整えたオールジャパン体制によるスケールメリットを活かすことで、国際的な評価に耐えうる成果を上げることを目標とした。

### B. 研究方法

疫学調査プロジェクトでは、各疾患について、詳細なフォーマットによる全国調査を実施。調査票は日本消化器病学会認定施設を中心に送付し、