

- alpha therapy for early postoperative recurrence of gastrointestinal Behçet's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(5):672–6.
10. Lee JH, Kim TN, Choi ST, Jang BI, Shin KC, Lee SB, Shim YR. Remission of intestinal Behçet's disease treated with anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody (infliximab). *Korean J Intern Med*. 2007;22(1):24–7.
  11. Ju JH, Kwok SK, Seo SH, Yoon CH, Kim HY, Park SH. Successful treatment of life-threatening intestinal ulcer in Behçet's disease with infliximab: rapid healing of Behçet's ulcer with infliximab. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1383–5.
  12. Ugras M, Ertem D, Celikel C, Pehlivanoglu E. Infliximab as an alternative treatment for Behçet disease when other therapies fail. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(2):212–5.
  13. Naganuma M, Sakuraba A, Hisamatsu T, Ochiai H, Hasegawa H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T. Efficacy of infliximab for induction and maintenance of remission in intestinal Behçet's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(9):1259–64.
  14. Donghi D, Mainetti C. Infliximab for the treatment of refractory Adamantiades-Behçet disease with articular, intestinal, cerebral and ocular involvement. *Dermatology*. 2010;220(3):282–6.
  15. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of combination therapy of anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab and methotrexate in refractory entero-Beçet's disease. *Mod Rheumatol*. 2011;21(2):184–91.
  16. Maruyama Y, Hisamatsu T, Matsuoka K, Naganuma M, Inoue N, Ogata H, Iwao Y, Kanai T, Hibi T. A case of intestinal Behçet's disease treated with infliximab monotherapy who successfully maintained clinical remission and complete mucosal healing for six years. *Intern Med*. 2012;51(16):2125–9.
  17. Jung YS, Cheon JH, Park SJ, Hong SP, Kim TI, Kim WH. Clinical course of intestinal Behçet's disease during the first five years. *Dig Dis Sci*. 2013;58(2):496–503.

## 腸管ベーチェット病，クローン病，NSAID 起因性腸炎における陰窩上皮のアポトーシス

研究分担者 田中正則 弘前市立病院 医療局長兼臨床検査科科长

腸管ベーチェット病 (BD, 16 例, 45 個の生検), クローン病 (CD, 22 例, 75 個), NSAID 起因性腸炎 (NE, 29 例, 83 個) の回腸・大腸生検標本を用いて陰窩上皮のアポトーシスの検出頻度を調べた。アポトーシス検出率で H-E と M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色の間に有意差はなく (Wilcoxon の符号付き順位検定), 腸炎を鑑別する上では M30 サイトデス抗体の有用性は高くないと考えられた。BD, CD, NE のアポトーシス検出数の差は有意とはならなかったが, BD に比して CD と NE ではアポトーシスが検出される頻度が高い傾向がみられ ( $p=0.078\sim 0.094$ , Mann-Whitney の U 検定), CD と NE から BD を鑑別する上で重要な所見と考えられた。

### A. 研究目的

腸管ベーチェット病 (BD) とクローン病 (CD) の切除標本には特徴的な組織学的差異があることに加えて, 陰窩上皮のアポトーシスの検出頻度にも差があることがわかってきた。これらの知見を生検診断に応用できるか検討するために, 今回は生検標本を用いて, BD と CD のアポトーシスの検出頻度を調べた。BD の鑑別診断で問題となる NSAID 起因性腸炎 (NE) はアポトーシスがしばしば見られるので, 今回の検討に加えた。

		BD	CD	NE
浅層	H-E	0.00 ± 0.00	0.83 ± 4.02	0.32 ± 1.31
	免疫染色	0.23 ± 1.18	0.76 ± 4.32	0.67 ± 2.78
深層	H-E	0.50 ± 1.62	2.34 ± 9.09	2.71 ± 7.50
	免疫染色	0.00 ± 0.00	0.30 ± 1.20	0.37 ± 1.83

### B. 研究方法

BD 16 例 (43.6 ± 18.9 歳; M/F: 6/10), CD 22 例 (31.5 ± 17.5; 12/10), NE 29 例 (64.1 ± 16.9; 11/18) の病変部生検のパラフィン包埋切片に H-E と M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色を施行した。陰窩上皮のアポトーシスを粘膜の浅層側 1/2 と深部側 1/2 に分けてカウントし, 陰窩 100 個当たりのアポトーシス数として記録した。

(倫理面への配慮)

過去の生検標本を用いた研究で, 氏名などの個人情報 は匿名化された。

### C. 研究結果

検討生検個数は, BD 45 個 (回腸 25 個, 大腸 20 個), CD 75 個 (29 個, 46 個), NE 83 個 (11 個, 72 個) であった。カウントされた陰窩 100 個当たりのアポトーシス検出数の平均値を下表に示す。

アポトーシスの検出数は生検ごとのばらつきが大きく, 疾患間で有意差を示すものはなかったが, BD に比して CD と NE ではアポトーシスが検出される頻度が高い傾向がみられた ( $p=0.078\sim 0.094$ , Mann-Whitney の U 検定)。念のため同様の検討を回腸と大腸に分けておこなったが, 有意差はなかった。

アポトーシスの検出数は, 深層では免疫染色よりも H-E の方が多い傾向があったが, 統計学的有意差はなかった (Wilcoxon の符号付き順位検定)。

### D. 考察

陰窩上皮のアポトーシスは抗癌剤や NSAID 起因性腸炎を示唆する重要所見とされているが, H-E での検出率は高くなく, 認められても生検 1 個につき 1~2 個程度である。M30 サイトデス抗体を用いた免疫染色でより多くのアポトーシスが検出されるものと期待したが, H-E と免疫染色の間で検出率に有意差はなかった。BD, CD, NE の 3 者を鑑別する目的では, M30 サイトデス抗体の有用性は高くないと考えられた。

アポトーシスの検出数は、CDとNEでほぼ同等、BDではCDとNEより低い傾向であった。アポトーシスは生検ごとのばらつきが大きいこともあり有意の差とはならなかったが、BDを鑑別する上で重要な知見である。すなわち、アポトーシスが複数個検出された場合は、BDの可能性は低いと考えて鑑別診断を進めるべきと考えられた。

#### E. 結論

陰窩上皮のアポトーシス検出率でH-EとM30サイトデス抗体を用いた免疫染色の間に有意差はなく、腸炎を鑑別する上でM30サイトデス抗体の有用性は高くないと考えられた。アポトーシスの検出数は、CDとNEでほぼ同等、BDではCDとNEより低い傾向が認められ、BDを生検組織学的に鑑別する手がかりとなる可能性がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

## 全エクソン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 共同研究員  
(岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野 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（大阪市大学消化器内科学）、  
久松理一（慶應義塾大消化器内科）

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. 家系情報を用い候補遺伝子を絞り込む
7. سانガー法による確認

### 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。⑤  
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日本人コントロールでの確認  
コントロール症例において同定した変異の頻度がまれであることをサンガー法で確認する。
- ④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エクソン領域のダイレクトシーケンスを行い、再現性を検証する。
- ⑤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15家系24例か

ら書面による同意が得られ、血液の採取を行った（非特異性多発性小腸潰瘍症発症者 16 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）についてエクソームシーケンスを行った。

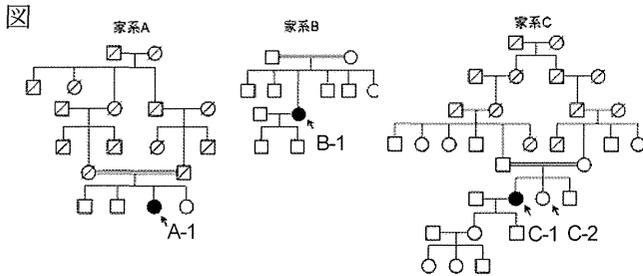


表 1. コールされた変異数

	A-1			B-1			C-1			C-2		
	homo	hetero	ALL									
SNV/indel	51024	61578	112602	49270	56087	105357	47171	60235	107406	49059	55486	104545
NS/SS	4114	5363	9477	4091	5004	9095	3989	5447	9436	4057	4880	8937

NS, non-synonymous; SS, splice-site mutation

表 2. 変異を有する遺伝子数

	A-1			B-1			C-1			C-2		
	homo	hetero	ALL									
NS/SS	2797	3253	5346	2775	3023	5152	2731	3227	5207	2754	2921	5016
Not in dbSNP135	25	265	287	29	257	283	27	286	309	22	159	178

NS, non-synonymous; SS, splice-site mutation

上図の 3 家系 4 検体のシーケンスの結果は、平均  $104.8 \times 10^6$  リード、全ターゲット領域における平均被覆度 66.4、全ターゲット領域中の被覆度 10 以上の領域が占める平均の割合 92.7%であった。表 1 に GATK を用いてコールした変異数及び非同義的変異/スプライス部位の変異数を示す。dbSNP135 に登録されていない非同義的変異もしくはスプライス部位の変異を有する遺伝子数は表 2 のように A-1 287 遺伝子、B-1 283 遺伝子、C-1 309 遺伝子、C-2 178 遺伝子であった。常染色体劣性遺伝形式をとること、A-1、B-1、C-1 は血族結婚を有する発症者であることからホモ変異を有し 3 者に共通する遺伝子に注目したところ、9 遺伝子に絞られた。さらに C-2 は非発症者であることを考慮すると候補遺伝子は SLC02A1 の 1 遺伝子に絞り込まれた。同定された 4 ケ所の変異はいずれもタンパクの機能に変化をきたすと推測される変異であった。

エクソームシーケンスを行った 4 検体を用いて同定された SLC02A1 遺伝子内の 4 ケ所の変異についてサンガー法での確認を行った。次に日本人コントロール 747 検体を用いて 4 ケ所についてタイピングを

行ったところ、exon7 に存在する c. 940+1G>A については 3 例においてヘテロ変異を有していた。

他非特異性多発性小腸潰瘍症 13 例において SLC02A1 遺伝子のエクソン領域の変異を検索したところ、13 例中 12 例にタンパクの機能変化をきたしうる変異をホモ変異またはコンパウンドヘテロ変異として有していた。以上より、非特異性多発性小腸潰瘍症の原因は SLC02A1 遺伝子の変異によるものと断定した。今後、同遺伝子の機能解析を行い、論文化する予定である。

#### D. 考察

本研究から非特異性多発性小腸潰瘍症は SLC02A1 遺伝子変異を原因とする常染色体劣性遺伝性疾患であることが明らかとなった。

SLC02A1 遺伝子はプロスタグランジントランスポーターをコードしている<sup>3)</sup>。プロスタグランジントランスポーターは細胞膜に発現し、プロスタグランジン E2 などの細胞内への取り込みと細胞内からの排出に関与している。これまでに同遺伝子は肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子の一つとして報告されている<sup>4)</sup>。

SLC02A1 遺伝子を原因とする肥厚性皮膚骨膜炎は本症と同様に常染色体劣性遺伝形式を示すが、男性に多いという特徴を有する。患者の尿中のプロスタグランジン E2 および尿中/血漿中のプロスタグランジン代謝産物が高濃度であることから、プロスタグランジン E2 の細胞内への取り込みの異常とプロスタグランジン E2 の代謝障害によって皮膚や骨膜での細胞の増殖が促進されるという機序が推測されている。同一遺伝子の変異を原因とするにもかかわらず、非特異性多発性小腸潰瘍症には肥厚性皮膚骨膜炎様の臨床徴候を伴わない症例が存在する。非特異性多発性小腸潰瘍症は女性に多いことから、性関連遺伝子もしくは性ホルモンがこれらの疾患の発症に関与している可能性が示唆される。またプロスタグランジン E2 は、EP 受容体を介して消化管粘膜保護作用を有することが知られており<sup>5)</sup>、血中プロスタグランジン濃度が高値と考えられる非特異性多発性小腸潰瘍症患者で小腸潰瘍が発生するメカニズムは不明である。今後、これらの疑問点について更なる機能解析が必要と思われる。

#### E. 結論

われわれはエクソームシーケンスを用いて非特異性多発性小腸潰瘍症の原因遺伝子が SLC02A1 遺伝子であることを明らかにした。

参考文献

1. Matsumoto T, et al. Dig Dis Sci, 51:1357-63, 2006
2. Matsumoto T, et al. J Crohns Colitis, 5:559-65, 2011
3. Kanai N, et al. Science, 268:866-9, 1995
4. Zhang Z, et al. Am J Hum Genet, 90:125-32, 2012
5. Hatazawa R, et al. J Pharmacol Exp Ther, 318:691-9, 2006

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

## 非特異性多発性小腸潰瘍症の画像診断・内視鏡的拡張術

研究分担者 山本博徳 自治医科大学消化器内科 富士フィルム国際光学医療講座 教授

非特異性多発性小腸潰瘍症 (Chronic Nonspecific Multiple ulcers of small intestine : CNSU) の画像所見について、研究班施設より診断画像を収集し、その特徴的画像所見を検討した。自治医科大学の内視鏡データベースより CNSU の狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の成績を retrospective に検討した。その結果、CNSU の小腸狭窄に対して、内視鏡的拡張術は偶発症なく安全に施行可能であった。また CNSU としばしば相違を論じられる疾患として知られている Cryptogenic Multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) との相違を文献的に検討し、両者は異なる疾患単位であると考えられた。

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・再発性に浅い特徴的な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<sup>1)</sup>。本症は非常に稀な疾患であり、特徴的と考えられている小腸潰瘍の画像所見の周知は十分とは言い難い。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<sup>2)</sup>。そこで本研究では、以下の①～③を目的とした。

①非特異性多発性小腸潰瘍症 (Chronic Nonspecific Multiple ulcers of small intestine : CNSU) の特徴的画像所見の抽出および画像診断の確立。

②CNSU の狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の治療成績の検討。

③CNSU と同様に小腸に慢性・再発性の潰瘍および狭窄を形成する Cryptogenic Multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) との相違に関する文献的検討。

### B. 研究方法

①本研究班員に文書で協力を依頼し、画像提供を頂いた8施設より14症例の画像所見を収集し、その特徴的画像所見を検討した。

②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～2011年の期間で、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。

③PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) を用い CMUSE に関する論文を検索し、文献から画像および、画像所見の特徴の記載を抜粋し、これまでに得られている非特異性多発性小腸潰瘍症 (CNSU) の所見との比較を行った。

(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

①特徴的画像所見の抽出・画像診断の確立  
過去の文献<sup>1)・6)</sup>より本症に特徴的と報告されている

a) 境界先鋭で平坦な地図状潰瘍

b) 幅の狭いテープ状潰瘍

c) 近接・多発する非対称性変形

d) 枝分かれする不整形潰瘍

e) その他、本症の特徴を示すと考えられる所見

等の画像所見を中心に本研究班班員へ画像収集の協力を依頼した。8施設より14症例 (X線検査4症例、内視鏡検査13症例、カプセル内視鏡検査1症例、重複あり) の画像所見を収集しえた。

上記の地図状潰瘍とテープ状潰瘍は内視鏡検査にて7症例で観察され、いずれも特徴的な所見を良好に描出可能であった。1例のみに実施されていたカプセル内視鏡でも狭窄を伴った幅の狭いテープ状潰瘍は描出可能であった。今回収集しえたX線画像ではこれらの所見は指摘できなかつた。一方X線検査を実施された全症例で小腸狭窄を認めた。所見c)

についてはX線、内視鏡検査ともに確認できたが、小腸全体における分布の俯瞰性についてはX線検査の方が有用な印象があった。所見d)については内視鏡検査で1例指摘された。またその他の本症の特徴を示すと考えられる所見として、斜走傾向を示す潰瘍、らせん状狭窄、小潰瘍・びらん等を認めた。

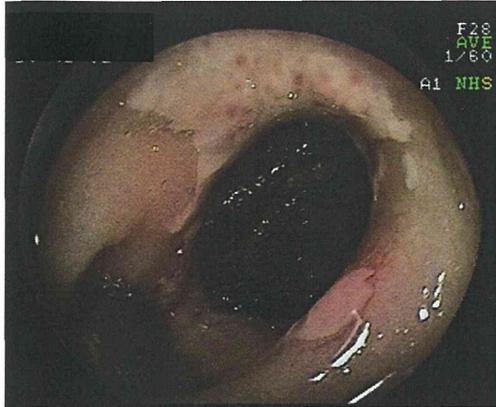


図1. 平坦な地図状潰瘍

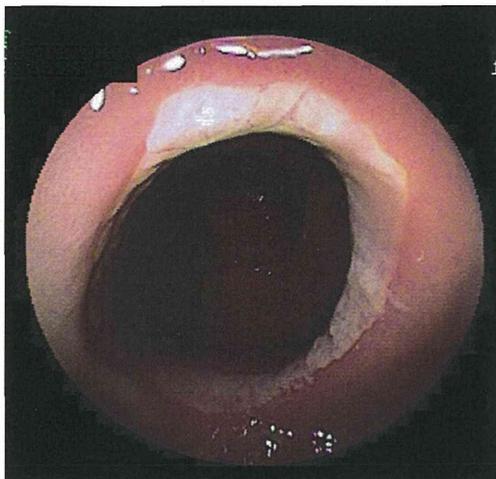


図2. 幅の狭いテープ状潰瘍



図3. 幅の狭いテープ状潰瘍 (カプセル内視鏡像)

②CNSUの狭窄病変に対する内視鏡的拡張術の治療成績の検討

自治医科大学附属病院消化器内科で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、拡張部位を内視鏡が通過可能であった。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。

【症例提示】

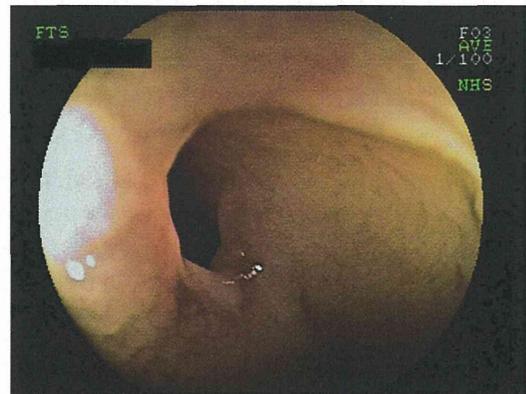


図3. 下部回腸に狭窄を伴う浅いらせん状潰瘍

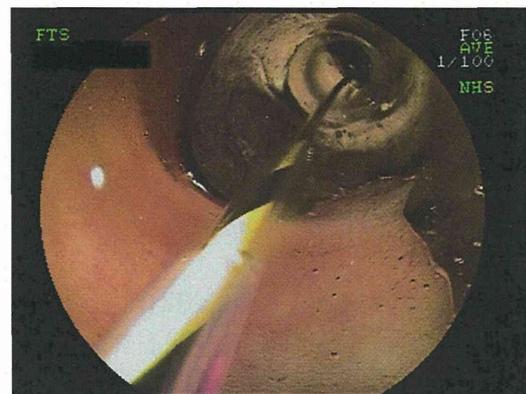


図4. バルーン拡張術



図5. 拡張後の状態 (出血・穿孔を認めない)

### ③CNSU と Cryptogenic Multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) との相違に関する文献的検討

CMUSE に関する論文は7件検索しえた。CMUSE はその臨床的特徴として<sup>7) 8)</sup>、①青年期～中年期の原因不明の小腸狭窄、②粘膜および粘膜下層までの表層性の潰瘍、③術後も再燃し、また慢性に経過する、④炎症反応マーカーの上昇がない、⑤血管炎、特に結節性多発動脈炎との関連が想定されるものに関しては、ステロイド反応性が見られる等の特徴がある。画像所見としては、Chang DK ら<sup>9)</sup> は、小腸 X 線像と小腸内視鏡像を提示しているが、これらは既報<sup>10)</sup> で CNSU の特徴と述べている X 線画像上の高度の小腸狭窄と内視鏡像の幅が狭く浅いテーブ状潰瘍とそれぞれほぼ同様の所見であった。しかし、その病変の局在に関しては、空腸から近位回腸に多く<sup>8)</sup>、中には十二指腸球部以降の十二指腸および空腸に潰瘍および狭窄病変が局在している報告<sup>11)</sup> もあり、これまでに中下部回腸に好発すると報告<sup>1)</sup> されてきた CNSU とは趣が異なる。

### CNSU と CMUSE の画像所見の相違

	CNSU	CMUSE
共通点	近接・多発する非対称性狭窄 (輪状の浅く境界明瞭な潰瘍)	
相違点 (好発部位)	中下部回腸に好発	空腸から上部回腸に好発

### 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<sup>12)</sup>。

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と比較してバルーン拡張術が安全に施行で

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。また狭窄部のバルーン拡張術をくりかえすことによって、最長8年8カ月にわたり腸管切除を回避できている症例もある。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

CNSU の特徴的画像所見について提示し、検査 modality による特徴的所見の相違についても述べた。長期化した CNSU に生じた小腸狭窄に対して、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、重篤な偶発症は認めなかった。CNSU と CMUSE はともに近接・多発する非対称性狭窄、浅い境界明瞭な潰瘍等の特徴を有し、その臨床像には、類似点があるが、その発症時期、性差、臨床経過および好発部位等で差異があり、異なる疾患単位であると考えられる。本報告書の内容は平成21年～平成24年の本研究報告書で報告したものと同一の内容を含むものである。

### 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)

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) 岡部治弥、崎村正弘、岡山昌弘、他：非特異性原発性小腸潰瘍の3例。日内会誌 55:215, 1966
- 4) Matsumoto T et al: Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: a proposal of the entity from Japanese gastroenterologists to

- Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc.* 66:S99-107, 2007
- 5) 平井郁仁、松井敏幸：慢性出血性小腸潰瘍症 —い  
わゆる非特異性多発性小腸潰瘍症—。小腸疾患 2008  
胃と腸。43(増刊号)：603-609, 2008
- 6) Matsumoto T et al :Endoscopic Features of Chronic  
Nonspecific Multiple Ulcers of the Small  
Intestine: Comparison with Nonsteroidal  
Anti-inflammatory Drug-Induced Enteropathy. *Dig  
Dis Sci.* 51:1357-1363, 2006
- 7) Perlemuter G, et al Cryptogenetic  
multifocal ulcerous stenosing enteritis: an  
atypical type of vasculitis or a disease mimicking  
vasculitis. *Gut.* 2001;48(3):333-8.
- 8) Perlemuter G, et al. Multifocal stenosing  
ulcerous of the small intestine revealing  
vasculitis associated with C2 deficiency.  
*Gastroenterology* 1996;100:1628-32.
- 9) Chang DK et al. Double balloon endoscopy  
in small intestinal Crohn's disease and  
other inflammatory disease such as cryptogenic  
multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE).  
*Gastrointest Endosc.* 2007;66(3 Suppl):S96-8
- 10) 山本博徳：非特異性多発性小腸潰瘍症の画像 診  
断 (X線、内視鏡) 厚生労働科学研究費補助金特定疾  
患対策研究 原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概  
念、疫学、治療体系の確立に関する研究 平成21年  
度研究報告書 P30-31
- 11) Fraile G et al. Cryptogenic multifocal  
ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) in a  
man with a diagnosis of X-linked reticulate  
pigmentary disorder (PDR). *Scand J Gastroenterol.*  
2008;43(4)506-10
- 12) Toshiyuki, Matsui, et. al. Long-Term Outcome of  
Endoscopic Balloon Dilatation in Obstructive  
Gastrointestinal Crohn's Disease.  
*Gastrointestinal Endoscopy.* 2005;61:AB26

## 本邦小児消化器専門施設調査による非特異性多発性小腸潰瘍症の検討

研究分担者 松橋信行 NTT 東日本関東病院消化器内科 部長

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。少数ではあるが（特に）稀少である小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

### 研究協力者

大久保秀則、中島 淳  
（横浜市大病院内視鏡センター）  
内田恵一  
（三重大消化管・小児外科）

12 症例の内訳は以下の通りであった。

疾患名	症例数 (n=12)
単純性潰瘍	1⇒3
非特異性多発性小腸潰瘍症	6
その他の原因不明の小腸潰瘍	1⇒3
顕微鏡的大腸炎	0

### A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。病因は未解明な点が多く、今回は小児科・小児外科領域の専門施設を中心にアンケートをFAXにて送付し、本邦における臨床像や治療の実態調査を行った。

### <単純性潰瘍症例>

性別	現在の年齢	罹病期間	発症年齢	既往歴	罹患部位	潰瘍の数	潰瘍の形態	ペーチェット兆候	HLA-B27	腸管合併症	腸管外合併症	治療	合併症
女	12歳2か月	4年2か月	8歳	なし	回盲部	単発	打ち抜き	なし	なし	なし	なし	PDN抵抗性、IFX耐性、ADA寛解維持	なし
男	22歳6か月	14年7か月	7歳11か月	アトピー性皮膚炎	回盲部・盲腸	単発	打ち抜き	なし	なし	なし	なし	SASA+ムコスタで改善	なし
男	6歳2か月	2年9か月	3歳5か月	アトピー性皮膚炎	回盲部	単発	非定型	不全型	あり	なし	口内炎、外陰部潰瘍	PDN著効	なし

不全型ペーチェットと診断されているので集計から除外

### <非特異的多発性小腸潰瘍症>

性別	現在の年齢	罹病期間	発症年齢	既往歴	罹患部位	潰瘍の数	腸管内での部位	潰瘍の形態	腸管合併症	腸管外合併症	治療	手術
女	5歳6か月	3年10か月	1歳8か月	なし	回腸	3	傾向無	輪走、斜走	鉄欠乏性貧血	なし	鉄剤、TPNからED+クローン食で寛解導入	
男	16歳8か月	12年	4歳8か月	なし	胃、十二指腸、回腸	3	傾向無	輪走、斜走	狭窄・蛋白漏出性腎臓症、鉄欠乏性貧血、成長障害、低栄養	なし	ED、鉄剤、成長ホルモン、PPI、低残渣食	広範囲胃十二指腸切除（10歳時）
女	10歳6か月	3年6か月	7歳	なし	十二指腸、小腸、回盲部	多数	傾向無	傾向無	なし	なし	5-ASA, AZA, ED, IFX	
女	22才10か月	12年10か月	10歳	なし	回腸	6	腸間膜両方	輪走	狭窄・蛋白漏出性腎臓症、鉄欠乏性貧血	糖尿病	鉄剤、5-ASA、ミヤBM、ムコスタ	小腸狭窄形成術（20才時）
女	11歳7か月	5か月	11歳2か月	なし	回盲部	5	腸間膜対側	円形	なし	腸部潰瘍	5-ASA、ミヤBM、コルヒチン	
女	25歳1か月	6年	18歳	ヒルシウス、ブルンク病	回腸	多発・腸間膜無数	両方	輪走	鉄欠乏性貧血	なし	5-ASA、鉄剤	

不全型ペーチェットと診断されているので集計から除外

### B. 研究方法

本邦における小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設 30 施設と小児外科学会認定・教育関連施設 138 施設（重複 2 施設）に 1 次アンケートを FAX し、返信があった施設にはさらに 2 次アンケートにて患者背景や臨床像、治療に関して調査をおこなった。最終的に 10 施設（久留米大学小児科、信州大学小児科、自治医科大学小児科、宮城県立こども病院総合診療科、もりおかこども病院小児科、大阪大学小児外科、鹿児島大学小児外科、近畿大学医学部奈良病院小児外科、昭和大学小児外科、三重大小児外科）から（類似関連疾患も含めて）12 症例が登録された。

### C. 研究結果

<その他の原因不明の小腸潰瘍症例>

性別	現在の年齢	罹病期間	発症年齢	既往症	罹患部位	潰瘍の数	潰瘍の形態・特徴	腸管合併症	腸管外合併症	治療	その他
女	8歳8か月	3年4か月	5歳	肺動脈狭窄症	空腸	単発	輪状	なし	貧血	鉄剤	
男	31歳3か月	8年4か月	23歳11ヶ月	ヒルシュスブルグ病	空腸、回腸	多発	小腸結腸側々吻合部を含む全小腸に白苔を伴う	Blind-loop症候群	貧血	ベンタサ内服	症状改善
男	17歳9か月	2年5か月	15歳4か月	ヒルシュスブルグ病	回腸、回盲部、盲腸	多発	回結腸・空腸側々吻合した回腸盲腸部	なし	なし	ベンタサ注腸	マイコプラズマ肺炎による急性脳症で死亡

ヒルシュ関連性腸炎を否定できず

確実に非特異的多発性小腸潰瘍症と診断できる4症

Case	Gender	Age at onset	Age at diagnosis	Symptoms at onset	Symptoms during clinical course				Family history of enteropathy	Consanguinity
					Positive occult blood in stool	Anemia	Hypo-proteinemia	others		
1	F	1y8m	4y5m	anemia	+	+	+	-	-	-
2	M	4y8m	15y	Anemia, hypoproteinemia	+	+	+	GR	-	-
3	F	7y	8y2m	Abdominal pain	+	+	+	-	-	-
4	F	1y	18y	hypoproteinemia	UK	+	+	DM	-	-

例

またこれらの病変部の所見や治療経過は以下の通りであった。

Case	Gastro duodenal lesions	Enteroscopic findings of ulcer		Intestinal complications	Extra-intestinal complications	Granuloma in biopsy or surgical specimen	OFT	PPD	Behcet like symptoms	HLA-B51	Drug induced enteropathy
		Distribution	Number of ulcer								
1	-	Circular, linear, oblique	3	-	-	-	-	-	-	-	-
2	Stomal, duodenal ulcer	Circular, oblique	3	Single ileal stricture	-	-	-	-	-	-	-
3	Duodenal ulcer	Circular, oblique	30	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	Circular	6	Multiple ileal stricture	-	-	NE	-	-	-	-

Case	Medical therapy		Surgical therapy			Age at present	Follow up after diagnosis	Symptoms at present	
	At onset	Present	operation	age at operation	duration from onset			anemia	hypoproteinemia
1	TPN, ED, iron	ED, RRF	-	-	-	5y6m	1y1m	-	-
2	TPN, ED, PPI, GH, iron	RRF, iron	DG	10 y.o.	5y2m	16y8m	1y8m	+	-
3	PSL, ED, iron	5-ASA, AZA, IFX	ileal resection	15 y.o.	10y4m	10y6m	2y4m	-	-
4	5-ASA, iron	5-ASA, iron	Strictureplasty	18y7m	17y	22y10m	4y10m	+	-

D. 考察

非特異性多発性小腸潰瘍症は原因不明の難治性疾患であり対処療法が主体とされる。本邦小児症例は、クローン病や潰瘍性大腸炎に準じた治療法（サリチル酸製剤、ステロイド剤、免疫調整剤、栄養療法）が試みられていることが本研究より明らかとなった。本邦における推定患者400人程度と極めて稀少であり標準的治療は未確定であるため、本調査は少数ではあるが（特に）小児症例を集積したという点で非常に価値ある研究である。

E. 結論

難治性稀少疾患である本疾患の病態解明には症例集積および実態調査は必要不可欠であり、今後さらなる症例集積が望まれる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

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  
特記事項なし

## 難治性腸管吸収障害 Microscopic Colitis に関する調査研究

研究分担者 岡本隆一 東京医科歯科大学大学院消化管先端治療学分野 准教授  
研究分担者 渡辺 守 東京医科歯科大学大学院消化器病態学分野 教授

本研究班はわが国で患者数が増加しつつある難治性腸管吸収機能障害 Microscopic Colitis (以下 MC) に対し、わが国独自の疾患概念の確立、並びに診断・治療指針を策定することを目的とし、平成 21 年度より調査研究を行っている。特に重症・難治例に対する新規治療法開発の必要性に鑑み、病態解明研究の遂行とこれを基盤とした新規治療法開発を行うことを併せて目的とし、調査研究を行ってきた。従来希少とされていた本疾患であるが、本研究で推進してきた全国実態調査により総計 140 例に上る MC 症例の診断・治療が経験されている実態が明らかとなった。また、これら症例の解析から、長期ステロイド剤投与・免疫調節剤投与・長期中心静脈栄養・大腸全摘術等の治療を要した難治・重症 MC 例が存在し、特に若年女性発症例に難治化のリスクがある可能性が明らかとなった。本邦における MC の疾患認知度は低く、IBS 等の他疾患として加療され適切な診断・治療が行われていない場合がしばしば存在する一方、診断過程に於いて小腸内視鏡・カプセル内視鏡が実施された結果、小腸病変を伴う MC 症例が存在し、欧米とは異なる独自の疾患カテゴリーである可能性が示されている。しかしながら、治療において基準となるわが国の MC 患者を対象とした臨床試験成績は皆無であり、そのため寛解導入及び寛解維持の両局面に於いて 13 種以上に上る薬剤が探索的に用いられ、各々の治療経験を共有・蓄積し、活用するシステムも整備されていない。前記の実態調査結果をふまえ、本研究班ではわが国における MC の疾患概念・定義(案)及び診断基準(案)を策定した。また、わが国に根拠と成る治療経験の蓄積・臨床試験成績が存在しない実態を踏まえ、治療指針(案)並びに臨床調査個人票(案)を策定し、今後わが国における MC 症例の診断・治療成績を蓄積し、より実態に則した基準・指針へと発展させるための基盤整備を行った。病因究明を目指した基礎研究プロジェクトに於いては本疾患病態の主座と考えられる腸管上皮細胞の機能的解析に不可欠であった正常腸上皮の初代培養系、並びに同細胞の生理機能を解析する系の確立に成功している。本研究における成果を更に発展させる事により、今後急激な増加を迎えることが予想されるわが国 MC 患者に対し、適切な診断・治療体系を確立し、難治例に対しても高い有効性が確保された新規治療法の開発へと進展することが期待される。

### A. 研究目的

Microscopic colitis (以下 MC) は、慢性下痢を主徴とする原因不明の消化管疾患である。1970 年代に欧米で疾患概念が提唱され、近年欧米では患者数の急激な増加が示されていることから、その診断・治療法が模索され、注目を集めている。実際、米国においては 2011 年に米国消化器病学会による MC の診断・治療指針が提示され、更に欧州に於いては専門家による国際コンソーシアム (European Microscopic Colitis Group, EMCG) が編成され、2013 年に重症度に応じたより詳細なガイドラインが提示されている。わが国に於いても生活様式の欧米化に伴い、MC 患

者の増加が高く危惧され、実際わが国における同疾患の経験・報告が増加しつつある。しかしながら同疾患の実態を全国規模で包括的に調査した資料や基準となるべき診断指針・治療指針は未だ提示されておらず、また疾患そのものの認知度が著しく低いため、診断・治療の両面に於いて個別に対応する臨床医が経験に基づく散発的な診断・治療を行わざるを得ないのが実状である。従って我が国の実態及び動向を捉えることはもとより、これら個別症例の診断・治療過程を共有・蓄積すること、わが国における MC の診断・治療体系を構築し、現状に則して臨機応変に改訂していくこと、は従来不可能であった。しかしながら、わが国に

おける MC 患者が増加の一途であり、かつ一定の割合で重篤・難治化する現状を鑑みると、同疾患の診断・治療体系の構築、並びに新規治療法の開発を行うことが急務であることは明らかである。

本研究班は上記の現状に対し、1)わが国における MC の実態を調査し、患者動向の把握と疾患概念の確立を行うこと、2)わが国独自の病態・臨床像を基盤とした診断・治療指針を策定すること、3)当該分野に於ける画期的手法を用いた病因解明研究を推進し、病因に立脚した新規治療法を開発すること、を目的とした調査研究を平成 21 年度より継続的に実施している。本研究により明らかとされるわが国 MC の実態や臨床像の特徴、並びに本症患者の診断・治療指針を、一般医師、コメディカル及び国民に対し広く発信することにより、本疾患に対する認知度を高め、より正確かつ一定の質を確保した継続的な実態調査の実施と診断・治療体系の基盤作りを目指す。また、欧米と際立って異なる臨床像を呈するわが国 MC の特徴を明示する事により、最終的には本研究における成果を世界に向け発信することを目指している。

本研究の目的の一つである、わが国 MC の診断・治療の体系化・標準化を進めることは、今後わが国における臨床研究等を実施し、治療のエビデンスを蓄積していく上で不可避のプロセスである。さらにこれら疫学的アプローチと並行して実施される病因・病態解明を目指した基礎研究は、現時点で治療法が全く確立していない難治・重篤例への対策として、唯一の希望であり、従って重要かつ必須のプロジェクトである。このように疫学的アプローチと病因・病態解明研究を両輪とする本研究により、今後わが国に於いて増加が見込まれる MC 患者に対し、適切な診断・治療体系の基盤が築かれることが期待できる。

## B. 研究方法

### 1. 包括的疫学解析プロジェクト

#### (1)MC の患者分布及び経験症例の実態調査

MC の地域・性別・年齢層別の患者分布、及び診断症例の調査を行い、わが国における MC 患者の年次動向を把握可能な患者登録システムの基盤整備を目指した。

#### (2)臨床調査個人票の作成と普及

前記(1)の運用に当たり、患者数・臨床像・治療内容の動向とその効果を把握するため、必要な指標を選定し、これを簡潔に記載可能な臨床調査個人票を作成する。同調査票を利用し、患者背景や治療効果についての経験を共有・解析可能な患者登

録システムの構築を目指した。

#### (3)重症・難治化リスク因子の抽出

(2)における臨床調査個人票を用い、重症・難治化症例を対象とした調査について解析を加え、重症・難治化を予測するリスク因子の抽出を試みた。

### 2. 指針作成プロジェクト

#### (1)MC 診断基準(案)の作成

疫学調査プロジェクトの結果を踏まえ、わが国の実態を反映させた初の診断基準(案)作成を行い、啓蒙・普及を試みた。

#### (2)治療指針(案)の作成

欧米で先行して提示されている MC 治療に関する指針に対し、わが国に於ける現行の治療体系、薬剤認可状況等を勘案した治療指針(案)の作成を行い、啓蒙・普及を試みた。

### 3. 病因解明・治療法開発プロジェクト

#### (1)患者由来腸管上皮細胞の in vitro 機能解析系構築

本症の主徴を担う腸管上皮の吸収・分泌機能の解析と疾患責任分子の同定には患者由来腸管上皮の in vitro 解析系の構築が極めて有用である。しかしながら、従来は癌組織由来の細胞株のみを in vitro の解析に資することが可能で、非癌腸管組織を背景とする機能異常を解析することは不可能であり、MC 病因解明の極めて大きな障壁であった。本研究では本症に特有の腸上皮細胞異常を機能的に解析する系を構築するため、ヒト腸管上皮細胞の初代培養系を構築し、患者由来腸管上皮細胞の in vitro 機能解析系の構築を試みた。

#### (2)ヒト腸管上皮における電解質輸送チャネルの発現解析

難治・重篤化した MC 患者の腸管上皮細胞に内在する機能異常の要因となり得る分子群として、同細胞に発現する電解質輸送チャネル分子群が挙げられる。本疾患の病因候補分子となり得る新規電解質輸送チャネル分子につき、発現解析を実施した。

### 4. 啓蒙・広報プロジェクト

国民・患者・一般臨床医に対する啓蒙・広報  
上記各プロジェクトにおいて得られた成果を国民に向け広く公開・提示し、疾患概念・診断・治療指針(案)の啓蒙と普及を推進した。

#### (倫理面への配慮)

研究対象者に対しては、個人情報秘密保持・人権保護に配慮し、血液や生検検体、手術検体などからの資料採取に際しては、研究目的の十分な説明を行う。また、被検者が研究協力を拒否しても不利益を受けないことを十分に説明し、インフォームドコンセントを得る。研究班を通じて行う臨

床治験は、各施設の倫理委員会の認可を受け、目的、必要性、安全性、副作用、さらには拒否しても不利益を受けないことの説明を徹底させる。また、文書における同意を得た上で実施するものとするとともに、同意後の中止の受付を認めるものである。動物実験に関しては、各施設の動物実験ガイドラインに準拠して、動物実験委員会の承認を受けて実施する。

## C. 研究結果

### 1. 包括的疫学解析プロジェクト

#### (1) MC の患者分布及び新規症例の実態調査

本研究で推進してきた全国実態調査により総計140例に上るMC症例の診断・治療が経験されている実態が明らかとなった。

対象症例を解析した結果、男女比はおおよそ4:6であり、主要罹患年代は60歳代が最も多いことから、好発年齢・性別像は中年以降の女性であることが示され、欧米と共通する臨床像であった。患者の地域分布に一定の傾向はなく、全国に患者の分布が見られた。

発症の背景因子として、PPI・NSAIDsに起因する薬剤関連MCが多く経験されているものの、組織学的な確診が得られていない症例も含まれ、薬剤起因性症例の正確な分布については統一した診断基準に基づく今後の実態調査により、より詳細に明らかになるものと考えられた。

また、これら症例の解析から、1)長期ステロイド剤投与・免疫調節剤投与・長期中心静脈栄養・大腸全摘術等の治療を要した難治・重症MC例が存在すること、これら症例は40歳未満の発症例でより多く経験されていることが明らかとなった。この点については(3)にて、より詳細な解析を行っている。

本調査に於いて欧米の概念では未だ認知されていない小腸病変を有する症例の存在が確認された。更に、従来の欧米に於ける概念では「内視鏡所見は正常」と定義されていたものの、診断に際し特徴的な内視鏡所見(周辺に粘膜変化を伴わない縦走潰瘍(裂創)、表層の血管透見不良、微細血管の増生、顆粒状変化、Cat scratch signなど)が契機となっている症例も多く経験されており、これらもわが国の診断・治療体系の中では一定の位置付けが必要と考えられた。

これらの知見は欧米から発信された従来の疾患定義を覆すもので、我が国独自の疾患像や診断体系の必要性を明確に示している。わが国MCの臨床像の認識が欧米と異なる結果となった要因として、

1)本邦の遺伝的背景に基づく差異が小腸病変の主たる要因である可能性、及び2)本症の診断が大腸・小腸内視鏡及びカプセル内視鏡に精通した施設で実施され、小腸病変ならびに大腸粘膜の微細病変を拾い上げる機会が多かった可能性、の両者が考えられる。

調査対象施設のいずれに於いても、診断に於いては一定の基準は存在せず、確定診断に1年以上要する症例の存在が確認された。診断に際して病理学的所見をスタンダードとする施設が主であるものの、その材料となる内視鏡生検の採取方法については標準化されておらず、診断指針を確立する上で明確にすべき点と考えられた。

本調査における治療に関する項目に於いて、MCに対して使用経験がある薬剤は延べ13種に上った。いずれも寛解導入・維持の両面に於いてわが国に於けるエビデンスは存在しないため、他疾患を含めた経験に基づき投与の判断を行っていることが推測される。従って治療法や難治例に対する対応の判断基準は施設により大きく異なり、統一したアルゴリズムが存在しないことが浮き彫りとなっている。

#### (2) 臨床調査個人票の作成と普及

特に重症・難治例の病態把握を目的とした調査項目・指標を選定し、臨床調査個人票(案)を作成した。同調査票を用い、重症・難治例の背景因子、臨床経過、各種治療の有効性、経験に関する調査を実施し、後述の(3)の解析が可能な回答が得られることを確認した。

#### (3) 重症・難治化予測因子の抽出

上記(2)における臨床調査個人票を解析した結果、発症年齢が20-30代の女性に於いて長期的な中心静脈栄養管理・外科手術といった治療を要した難治例が複数例経験され、これに該当しない例とは際立った特徴を有していることが考えられた。従って、性別及び発症年齢(若年における発症)が難治化のリスク因子である可能性が示された。

### 2. 指針作成プロジェクト

#### (1) 診断基準(案)の作成

上記の調査結果に基づき、現時点では本邦症例に特異な小腸病変や内視鏡所見を念頭に起きつつ、疾患概念・定義(案)として、以下の定義を提案した。

#### **疾患概念・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。

上記疾患概念に従い、診断の手順(案)として、以下を提案した。

**診断の手順 (案)**

慢性持続性の水様性下痢により本症が疑われるときには、服薬歴を聴取するとともに細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外する。次に全大腸内視鏡検査を行って本症に特徴的な腸病変の有無を確認し、他疾患を除外する。この際、大腸各セグメントから生検を行う。必要に応じ、カプセル内視鏡、小腸内視鏡などを行って小腸病変の有無を除外する。

具体的な診断基準(案)として、以下の項目を挙げ

**診断基準(案)**

次の a) のほか、b) のうち 1 項目、c) のいずれかを満たし、下記の疾患が除外できれば診断とする。

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：別表

る。

除外するべき疾患として、潰瘍性大腸炎、クローン病、細菌性赤痢、アメーバ性大腸炎、サルモネラ腸炎、キャンピロバクタ腸炎、大腸結核、クラジミア腸炎などの感染性腸炎が主体で、その他にクローン病、放射線照射性大腸炎、薬剤性大腸炎、リンパ濾胞増殖症、虚血性大腸炎、腸型ベーチェットなどが挙げられる。診断基準に於いて必須項目となる病理組織所見に

ついては、以下の案が提示された(立案：弘前市立病院・田中正則先生、表 1)。病理診断に資する生検組織の採取に関しても標準化を促す為、診断に際しては原則として「大腸各部位からの Step Biopsy」を行う事、を具体的に提言・記載した。表 1. MC の組織学的診断基準(案)

治療指針(案)の作成

	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。

前記調査結果並びに現行のわが国での薬剤認可状況・使用経験を勘案し、治療指針(案)を策した(立案：岩手医科大学・松本主之先生、図)。

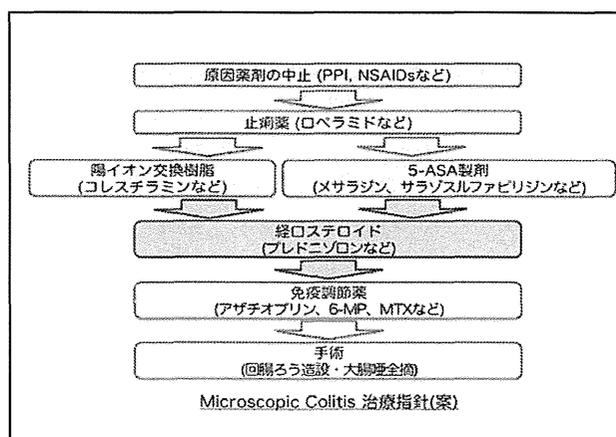


図. MC 治療指針(案)

### 3. 病因解明・治療法開発プロジェクト

患者由来腸管上皮細胞の in vitro 機能解析系構築マウス及びヒト腸管上皮の初代培養法を樹立し、これらが正常腸上皮機能を維持したまま in vitro における長期維持・培養増殖が可能となる技術の確立に成功した。また、腸上皮が有する輸送機能として P-glycoprotein 蛋白の輸送機能に着目し、

腸上皮初代培養系に於いて蛍光標識基質を用いた機能評価が可能となることを明らかにしている。ヒト腸管上皮における電解質輸送チャネルの発現解析

近年発見された新規カルシウム活性化 Cl<sup>-</sup> イオンチャネルファミリーであるベストロフィン・ファミリー分子 (BEST) につき、ヒト腸管における発現解析を行った。その結果、BEST2 はヒト大腸杯細胞特異的に、BEST4 はヒト吸収上皮特異的に発現し、いずれも上皮細胞の基底膜側に分布していることが示された。また、炎症粘膜においては BEST2 の発現が減少する一方、BEST4 の発現は保たれることが明らかとなった。BEST ファミリー分子は Cl<sup>-</sup> 輸送並びに HCO<sup>-</sup> 輸送も担う分子機能が示されていることから、MC 患者の腸管上皮におけるこれら分子の発現・機能について、今後の解析対象に加えるべきものと考えられた。

#### 4. 啓蒙・広報プロジェクト

##### (1) 国民に対する啓蒙・広報

本研究による成果である実態調査の結果・診断指針(案)・治療指針(案)は一般医家に向けた特集記事として専門誌に掲載され、既に一般医家に向けた啓蒙が実施されている。また、本研究期間内にラジオ番組等への出演等を通じ国民に向けての広報・啓蒙活動を併せて実施した。

#### D. 考察

本研究を実施した結果、わが国で既に多くの MC 症例が経験され、経験的な治療が実施されていることが明らかとなった。しかしながら、現状ではこれら個別の経験・各種治療への応答性に関する客観的評価を蓄積するシステムが構築されておらず、今後予想される MC 患者の増加に備え、実態把握と治療法開発における情報収集に於いて未だ基盤が脆弱であると言わざるを得ない。しかしながら本研究班の研究を通じ、1) わが国初の診断指針(案)・治療指針(案)を策定し、疾患認知を目指した啓蒙活動と統一した基準に基づく実態調査の基盤が整備されたこと、2) 臨床調査個人票(案)を策定し、患者登録における基盤整備を進めたことにより、適切な診療体制構築における初期課題は達成し得たものと考えられる。しかしながら、今後の予想されるわが国の状況に十分対応するには、今回端緒についた以下の諸課題を精力的に発展させることが重要である。

(1) 患者実態把握、及び治療情報収集の為の患者登録システムの整備

本研究に於いて策定した診断基準に基づく患者実

態の再調査、並びにこれに基づく発症の背景因子、重症・難治症例のリスク要因の再検証が必要である。併せて、これら調査結果や診断モダリティの進歩に基づく診断基準の弾力的な改訂作業を継続して行っていく必要がある。

(2) 治療指針の改訂及びエビデンスの確立を目指した臨床研究の推進

本研究で策定した治療指針(案)において、病態における治療法の使い分けの必要性(重症 vs 軽症、Lymphocytic vs Collagenous など)、寛解導入及び維持における投薬法・投薬期間の相違などは未だ明確なエビデンスに基づいて示すことが困難である。また、欧米において第一選択とされ、エビデンスが存在する唯一の薬剤とされている Budesonide については国内未承認であり、他消化管疾患も含めわが国では使用経験に乏しいのが実情である。従って Budesonide を含め、今後わが国における MC 治療の臨床研究を支援・推進しつつ、治療指針(案)についても知見の集積に伴い随時改訂を加えていくことが不可欠である。

(3) 病因究明研究の継続と新規治療法開発

本研究により開発に成功した腸上皮培養系を活用することにより、微小患者検体から上皮機能異常を司る分子標的の同定が期待できる。同培養細胞を用いた電解質輸送チャネル等の MC 病因候補遺伝子の発現・機能の解析により、新たな病態・疾患像が解明されることが期待できるが、特に重症・難治例の病態解明に焦点を絞って、既存治療では有効な治療が存在しない同患者群へ新たな治療法を提供することを目指すことが今後最も重要な課題である。

#### E. 結論

本研究により、本邦 MC の実態が初めて明らかにされた。さらに本邦初となる MC の診断指針(案)・治療指針(案)を策定した。我が国の MC はその臨床像に於いて欧米型 MC とは大きく異なる面を有する可能性があり、従って今後わが国で急増が見込まれる MC 患者に対し、有効な治療体系を構築する過程に於いては継続的な調査研究活動、並びに病因究明を目指した基礎研究を強力に推進することが必須である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表

渡辺 守

Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Matsuura M, Nakase H, Hibi T, Matsumoto T, Nouda S, Higuchi K, Ohmiya N, Goto H, Kurokawa S, Motoya S, Watanabe M: Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: A multicenter survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 29:96-101, 2014.

Murano T, Okamoto R, Ito G, Nakata T, Hibiya S, Shimizu H, Fujii S, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 443:840-846, 2014.

Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M: Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol.* 49:93-99, 2014.

Suzuki M, Motoya S, Hanai H, Matsumoto T, Hibi T, Robinson AM, Mostafa NM, Chao J, Arora V, Camez A, Thakkar RB, Watanabe M: Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis.

*J Gastroenterol.* (Epub ahead of print), 2013. Fordham RP, Yui S, Hannan NRF, Madgwick A, Vallier L, Pedersen RA, Nakamura T, Watanabe M, Jensen KB: Transplantation of expanded fetal intestinal progenitors contributes to colon regeneration after injury. *Cell Stem Cell.* 13:734-744, 2013.

Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of Bestrophin-2 and Bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells. *PLoS One.* 8:e79693, 2013.

Takahara M, Nemoto Y, Oshima S, Matsuzawa Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Yamamoto K, Watanabe M: IL-7 promotes long-term in vitro survival of unique long-lived memory subset generated from mucosal effector memory CD4+ T cells in chronic colitis mice. *Immunol Lett.* 156:82-93, 2013.

Fukata N, Okazaki K, Omiya M, Matsushita M, Watanabe M; The Members of the Ministry of Health and Welfare of Japan's Inflammatory Bowel Diseases Study Group.: Hematologic malignancies in the Japanese patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print), 2013.

Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Matsumoto S, Watanabe M: Th1/Th17-Mediated Interstitial Pneumonia in Chronic Colitis Mice Independent of Intestinal Microbiota. *J Immunol.* 190:6616-6625, 2013.

Watanabe M, Nishino H, Samejima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T: Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine suppositories in active ulcerative colitis patients with rectal inflammation - a placebo-controlled study. *Aliment Phar Ther.* 38:264-273, 2013.

Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, Sato N, Yoshinari T, Motegi K, Kinouchi Y, Takazoe M, Suzuki Y, Matsumoto T, Kawakami K, Matsumoto T, Hirata I, Tanaka S, Ashida T, Matsui T: C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print), 2013.

Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y: Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 19:1681-1690, 2012.

Watanabe K, Sasaki I, Fukushima K, Futami K, Ikeuchi H, Sugita A, Nezu R, Mizushima T, Kameoka S, Kusunoki M, Yoshioka K, Funayama Y, Watanabe T, Fujii H, Watanabe M, for the Surgical Research Group, the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease, Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan: Long-term Incidence and Characteristics of Intestinal Failure in Crohn's disease: A Japanese Multicenter Study. *J Gastroenterol.* (Epub ahead of print), 2013.

Ohyagi M, Ohkubo T, Yagi Y, Ishibashi S, Akiyama J, Nagahori M, Watanabe M, Yokota T, Mizusawa H: Chronic inflammatory demyelinating

polyradiculoneuropathy in a patient with Crohn's disease. *Intern Med.* 52:125-128, 2013.

Kano Y, Tsuchiya K, Zheng X, Horita N, Fukushima K, Hibiya S, Yamauchi Y, Nishimura T, Hinohara K, Gotoh N, Suzuki S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of malignant potential in colon cancer is regulated by the stabilization of Atonal homolog 1 protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 432:175-181, 2013.

Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T, on behalf of the guideline project group of intractable Inflammatory Bowel Disease granted by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Guidelines Committee of the Japanese: Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol.* 48:31-72, 2013.

Naganuma M, Nagahori M, Fujii T, Morio J, Saito E, Watanabe M: Poor recall of prior exposure to varicella zoster, rubella, measles, or mumps in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 19:418-422, 2013.

Naganuma M, Fujii T, Kunisaki R, Yoshimura N, Takazoe M, Takeuchi Y, Saito E, Nagahori M, Asakura K, Takebayashi T, Watanabe M: Incidence and characteristics of the 2009 influenza (H1N1) infections in inflammatory bowel disease patients. *Journal of Crohn's & colitis.* 7:308-313, 2013.

Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T: Reply to the letter by A. M. Bianco et al. regarding 'Effects of family history on IBD characteristics in Japanese patients'. *J Gastroenterol.* 48:145-146, 2013.

Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4+ memory T cells. *Gut* 62:1142-1152, 2013.

Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, Takeuchi Y, Watanabe M: A prospective analysis of the incidence and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 48:595-560, 2013.

Okada E, Araki A, Suzuki S, Morio Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Histological diagnosis of follicular lymphoma by biopsy of small intestinal normal mucosa. *Dig Endosc.* 5:544-546, 2013.

Araki A, Suzuki S, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Watanabe M: Modified single-operator method for double-balloon endoscopy. *Dig Endosc.* 24:470-474, 2012.

Araki A, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Suzuki S, Morio-Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Endoscopic ultrasound with double-balloon endoscopy for the diagnosis of inverted Meckel's diverticulum: a case report. *J Med Case Rep.* 6:328, 2012.

Fujita K, Naganuma M, Saito E, Suzuki S, Araki A, Negi M, Kawachi H, Watanabe M: Histologically confirmed IgG4-related small intestinal lesions diagnosed via double balloon enteroscopy. *Dig Dis Sci.* 57:3303-3308, 2012.

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.* 18:1480-1487, 2012.

Kuwahara E, Asakura K, Nishiwaki Y, Inoue N, Watanabe M, Hibi T, Takebayashi T: Effects of family history on inflammatory bowel disease characteristics in Japanese patients. *J Gastroenterol.* 47:961-968, 2012.

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.* 419:238-243, 2012.

Ono Y, Kanai T, Sujino T, Nemoto Y, Kanai Y, Mikami Y, Hayashi A, Matsumoto A, Takaishi H, Ogata H, Matsuoka K, Hisamatsu T, Watanabe M, Hibi T: T-helper 17 and

interleukin-17-producing lymphoid tissue inducer-like cells make different contributions to colitis in mice. *Gastroenterology*. 143:1288-1297, 2012.

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*. 6:160-173, 2012.

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*. *Inflamm Bowel Dis*. 18: 17-24, 2012.

Watanabe T, Sasaki I, Sugita A, Fukushima K, Futami K, Hibi T, Watanabe M: Time trend and risk factors for reoperation in Crohn's disease in Japan. *Hepatogastroenterology*. 59:1081-1086, 2012.

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*. 18: 618-623, 2012.

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 NK cell function in a murine model of colitis. *J Immunol*. 188:2524-2536, 2012.

#### 岡本隆一

Murano T, Okamoto R, Ito G, Nakata T, Hibiya S, Shimizu H, Fujii S, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes the IL-22-mediated antimicrobial response by enhancing STAT3-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 443:840-846, 2014.

Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Nakata T, Mizutani T, Yui S, Akiyama-Morio J, Nemoto Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific

expression of Bestrophin-2 and Bestrophin-4 in human intestinal epithelial cells. *PLoS One*. 8: e79693, 2013.

Takahara M, Nemoto Y, Oshima S, Matsuzawa Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Yamamoto K, Watanabe M: IL-7 promotes long-term in vitro survival of unique long-lived memory subset generated from mucosal effector memory CD4+ T cells in chronic colitis mice. *Immunol Lett*. 156:156, 2013.

Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Nakamura T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Bone marrow-mesenchymal stem cells are a major source of interleukin-7 and sustain colitis by forming the niche for colitogenic CD4+ memory T cells. *Gut*. 62:1142-1152, 2013.

Nemoto Y, Kanai T, Takahara M, Oshima S, Okamoto R, Tsuchiya K, Matsumoto S, Watanabe M: Th1/Th17-Mediated Interstitial Pneumonia in Chronic Colitis Mice Independent of Intestinal Microbiota. *J Immunol*. 190:6616-6625, 2013.

Kano Y, Tsuchiya K, Zheng X, Horita N, Fukushima K, Hibiya S, Yamauchi Y, Nishimura T, Hinohara K, Gotoh N, Suzuki S, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of malignant potential in colon cancer is regulated by the stabilization of Atonal homolog 1 protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 432:175-181, 2013.

Okada E, Araki A, Suzuki S, Morio Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Histological diagnosis of follicular lymphoma by biopsy of small intestinal normal mucosa. *Digestive Endoscopy*. 25: 544-546, 2013.

Araki A, Tsuchiya K, Oshima S, Okada E, Suzuki S, Morio-Akiyama J, Fujii T, Okamoto R, Watanabe M: Endoscopic ultrasound with double-balloon endoscopy for the diagnosis of inverted Meckel's diverticulum: a case report. *J Med Case Rep*. 6:328, 2012.

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*. 419: 238-243, 2012.

Yui S, Nakamura T, Sato T, Nemoto Y, Mizutani