

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.

2. 学会発表

渡辺 守

Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Fujii S, Nakata T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: IL-22-mediated antimicrobial response is regulated by *hes1* via *stat3*-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. *UEGW2013*, Berlin, 2013年10月16日.

Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of *bestrophin-2* and *bestrophin-4* is regulated by notch signaling in human intestinal epithelial cells. *UEGW2013*, Berlin, 2013年10月14日.

Shimizu H, Okamoto R, Nakata T, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Complete conversion of crypt progenitor cells into *ATOH1*-positive cells by targeted deletion of *DLL1* and *DLL4* in *LFR5*-positive intestinal stem cells. *UEGW2013*, Berlin, 2013年10月14日.

Takahara M, Nemoto Y, Oshima S, 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. *UEGW2013*, Berlin, 2013年10月14日.

Tsuchiya K, Kano Y, Watanabe M: Cancer Stemness In Mucinous Colon Cancer. *BIT's 6th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells-2013*. Dairen, 2013年10月13日.

Watanabe M: JGF Marshal & Warren Lecture: Adult tissue stem cell therapy for gastrointestinal diseases. *GASTRO 2013*. Shanghai, 2013年9月23日.

Watanabe M: Colonic Stem Cell Culture and Transplantation-Application in Mucosal Immunology. *ICMI 2013*, Vancouver, 2013年7月19日.

Suzuki M, Nagaishi T, Onizawa M, Yamazaki M, Tsuge N, Watanabe M: Myosin Light Chain Kinase is Involved in the Development of an Animal Model of Colitis-Associated Tumor. *ICMI 2013*, Vancouver, 2013年7月17日.

Watanabe M: Colonic Stem Cell Culture and Transplantation -Application in Mucosal Immunology-. *RCAI-JSI International Symposium*. Yokohama, 2013年6月27日.

Nagahori M, Saito E, Fujii T, Otsuka K, Watanabe M: Analysis of indication and volume of colonoscopy for ulcerative colitis patients in the era of mucosal healing. 1st Annual Meeting of *AOCC*. Tokyo, 2013年6月14日.

Watanabe M: Epidemiology of Asian IBD. 1st Annual Meeting of *AOCC*. Tokyo, 2013年6月13日.

Watanabe M: State-of-the-Art lecture: Stem cell therapy in IBD? *Falk Sympo2013*. Stuttgart, 2013年6月8日.

Ito G, Murano T, Shimizu H, Fujii S, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of *Bestrophin-4*, a novel absorptive cell specific *HCO3-/Cl-* channel, in human intestinal epithelial cells. *DDW2013*. Orland, 2013年5月20日.

Fujii T, Naganuma M, Kitazume Y, Saito E, Nagahori M, Watanabe M: MR enterocolonography can predict clinical recurrence of Crohn's disease. *DDW2013*. Orland, 2013年5月20日.

Horita N, Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Kano Y, Xiu Zheng, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Live imaging of single cell reveals single stem cell dynamics in an organoid derived from murine small intestine. *DDW2013*. Orland, 2013年5月20日.

Tsuchiya K, Fukushima K, Kano Y, Hibiya S, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Stabilization of *Atoh1* protein by *TNF- α* in colitic cancer might acquire the cancer stemness. *DDW2013*. Orland, 2013年5月20日.

Shimizu H, Okamoto R, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Complete

conversion of crypt progenitor cells into ATOH1-positive cells by targeted deletion of DLL1 and Dll4 in LGR5-positive intestinal stem cells. DDW2013. Orland, 2013年5月20日.

高原政宏、根本泰宏、大島 茂、渡辺 守: 炎症性腸疾患マウスモデルにおける腸炎惹起性 memory stem cell. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 2013年11月27日.

永石字司、渡辺 守: 炎症性腸疾患の病態理解と実験モデル. 第41回日本臨床免疫学会総会. 下関, 2013年11月27日.

渡辺 守: 腸からヒト全身を繙く新しい時代に向けて. 第68回日本大腸肛門病学会学術集会. 東京, 2013年11月16日.

渡辺 守: 炎症性腸疾患の治療を考え直す. 木曜会特別講演会. 東京, 2013年11月14日.

土屋輝一郎、堀田伸勝、林 亮平、日比谷秀爾、福島啓太、加納嘉人、渡辺 守: 全小腸マッピング生検によるクローン病病態解析. 第51回小腸研究会. 名古屋, 2013年11月9日.

渡辺 守: 消化管からヒト全身を繙く新しい時代の到来. 第102回日本消化器病学会九州支部例会/第96回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 宮崎, 2013年11月8日.

渡辺 守: 炎症性腸疾患の最新治療戦略. 13th APPSPGHAN-40th JSPGHAN 2013. 東京, 2013年11月3日.

渡辺 守: IBDにおける治療を考え直す. 多摩腸疾患カンファレンス. 東京, 2013年11月1日.

荒木昭博、岡田英理子、渡辺 守: 術後胆道へのアプローチ・ダブルバルーン内視鏡の一人法. JDDW2013. 東京, 2013年10月12日.

仁部洋一、金子 俊、竹中健人、後藤文男、岡本英子、加納嘉人、福田将義、新田沙由梨、藤井俊光、齋藤詠子、櫻井 幸、岡田英理子、鈴木伸治、荒木昭博、大塚和朗、朝比奈靖浩、渡辺 守: 抗血栓薬内服患者におけるヘパリン置換法下での大腸内視鏡的粘膜切除術後出血の検討. JDDW2013. 東京, 2013年10月11日.

渡辺 守: 潰瘍性大腸炎の治療における医師と患者の意識比較. JDDW2013. 東京, 2013年10月9日.

渡辺 守: 新ガイドライン作成の基本コンセプト. JDDW2013. 東京, 2013年10月9日.

齋藤詠子、長堀正和、渡辺 守: IBDに対する内科治療とその限界. JDDW2013. 東京, 2013年10月9日.

渡辺 守: 腸からヒト全身を繙く新しい時代の到

来. 北海道 IBD 講演会. 札幌, 2013年9月14日.

渡辺 守: IBDにおける治療を考え直す. 岡山 IBD カンファレンス. 岡山, 2013年9月12日.

渡辺 守: 東京医科歯科大学消化器内科の活動に見る最新情報の UP to DATE. 文京・小石川地区消化器疾患先端医療セミナー. 東京, 2013年9月9日.

渡辺 守: 炎症性腸疾患: 最新の知見と治療戦略. 平成25年度日本消化管学会教育集会. 東京, 2013年9月8日.

渡辺 守: IBD 診療の進歩と近未来像-治る時代へ-. 第12回市民公開講座プログラム 炎症性腸疾患の治療をめぐって. 東京, 2013年8月10日.

高原政宏、根本泰宏、大島 茂、渡辺 守: 炎症性腸疾患マウスモデルにおける腸炎惹起性 memory stem cell. 第50回日本消化器免疫学会総会. 東京, 2013年8月2日.

高原政宏、根本泰宏、大島 茂、渡辺 守: 炎症性腸疾患マウスモデルにおける腸炎惹起性 memory stem cell 同定の試み. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」. 東京, 2013年7月26日.

渡辺 守: 炎症性腸疾患における内視鏡を考え直す. 千葉 IBD フォーラム. 千葉, 2013年7月13日.

渡辺 守: 炎症性腸疾患の up to date. 日本消化器病学会関東支部 第22回教育講演会. つくば, 2013年6月23日.

堀田伸勝、土屋輝一郎、渡辺 守: 全小腸マッピング生検検体を用いた網羅的遺伝子発現解析によるクローン病特異的遺伝子の同定. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2013年5月10日.

齋藤詠子、長堀正和、渡辺 守: 潰瘍性大腸炎(UC)に対するインフリキシマブ(IFX)の中長期予後の内視鏡的検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2013年5月10日.

岡田英理子、土屋輝一郎、岩寄美智子、堀田伸勝、福島啓太、日比谷秀爾、加納嘉人、大塚和朗、荒木昭博、渡辺 守: 腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2013年5月10日.

上山俊介、堀内亮郎、真栄城剛、浅野 徹、古本洋平、間野真也、村山巖一、石橋史明、外山雄三、港 洋平、村松雄輔、宮本勇治、松田真輝、那須啓一、佐崎なほ子、鈴木伸治、忠願寺義通、藤木和、渡辺 守: EBD 時 EST の ERCP 後膵炎回避における有効性の検討. 第85回日本消化器内視鏡

- 学会総会. 京都, 2013年5月10日.
- 岡田英理子、土屋輝一郎、岩寄美智子、堀田伸勝、福島啓太、日比谷秀爾、加納嘉人、大塚和朗、荒木昭博、渡辺 守: NSAIDs服用患者における全小腸粘膜の病態学的検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2013年5月10日.
- 岡田英理子、土屋輝一郎、岩寄美智子、堀田伸勝、福島啓太、日比谷秀爾、加納嘉人、大塚和朗、荒木昭博、渡辺 守: 潰瘍性大腸炎 (UC) に対するインフリキシマブ (IFX) の中長期予後の内視鏡的検討. 第85回日本消化器内視鏡学会総会. 京都, 2013年5月10日.
- Kano Y, Tsuchiya K, Watanabe M: The acquirement of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. 第71回日本癌学会学術総会. Sapporo, 2012年9月20日.
- Tsuchiya K, Kano Y, Watanabe M: The stabilization of Atoh1 protein in colitic cancer induces cancer stemness and chemoresistance. 第71回日本癌学会学術総会. Sapporo, 2012年9月19日.
- Kano Y, Tsuchiya K, Watanabe M: New classification based on Atoh1 expression in colon cancer might be useful as Biomarker. 第10回日本臨床腫瘍学会. Osaka, 2012年7月27日.
- Watanabe M: Adult Stem Cell Therapy for Gastrointestinal Diseases. International Ulcer Week 2012. Tokyo, 2012年7月12日.
- Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. ISSCR2012. Yokohama, 2012年6月14日.
- Yui S, Nakamura T, Nemoto Y, Mizutani T, Fukuda M, Nozaki K, Yamauchi Y, Mochizuki W, Zheng X, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Regeneration of damaged colon epithelium by transplanted colon Lgr5+ stem cells maintained and expanded in vitro. 第10回幹細胞シンポジウム. Awajishima, 2012年6月1日.
- Tsuchiya K, Kano Y, Mizutani T, Yui S, Nakamura T, Watanabe M: The stabilization of Atoh1 protein in colon cancer acquires cancer stemness and chemoresistance. 第10回幹細胞シンポジウム. Awajishima, 2012年6月1日.
- Watanabe M: Stem Cells. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日.
- Nemoto Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Matsumoto S, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4+ T cells develop TH1/TH17 mediated interstitial pneumonia independent to intestinal bacterial antigens. AGA. San Diego, 2012年5月22日.
- Tsuchiya K, Zheng X, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Flagellin response via TLR5 on basolateral membrane of primary intestinal epithelial cells is regulated by Notch signaling. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日.
- Nemoto Y, Kanai T, Matsumoto T, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4+ T cells develop Th1/Th17 mediated interstitial pneumonia independent to intestinal bacterial antigens. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日.
- Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Real-time analysis of p-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelial cells three-dimensionally cultured in vitro. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日.
- Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of Gelsolin superfamily genes, Gelsolin and Scinderin, and promotes re-assembly of actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日.
- Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the Atoh1 protein stabilization. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日.
- Fujii T, Naganuma M, Saito E, Nagahori M, Watanabe M: Intravenous tacrolimus therapy can rapidly induce remission in refractory ulcerative colitis. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日.
- Murano T, Okamoto R, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Hes1 promotes IL-22-Mediated epithelial regeneration through enhancement of STAT3-Dependent transcription in human intestinal epithelial cells. AGA. San Diego, 2012年5月19日.

渡辺 守: IBD 診療の進歩と近未来像-治る時代へ-。第 11 回市民公開講座プログラム 炎症性腸疾患の治療をめぐって。名古屋, 2012 年 12 月 16 日。

油井史郎、中村哲也、渡辺 守: マウスおよびヒトの正常な腸管上皮初代培養法の確立。第 3 回 Japan Gut Forum。東京, 2012 年 11 月 24 日。

渡辺 守: 腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生。第 14 回北関東・甲信越「GUT フォーラム」プログラム。東京, 2012 年 11 月 24 日。

渡辺 守: 腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生。第 50 回小腸研究会。京都, 2012 年 11 月 10 日。

渡辺 守: ~はじめに~治療における医師と患者のギャップ調査。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 13 日。

渡辺 守: 「消化器疾患治療の最新のトピックス」大腸: 炎症性腸疾患-最近の進歩-。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 13 日。

藤井俊光、長堀正和、渡辺 守: クロウン病小腸大腸病変の評価および再燃予測における MR エンテロコロノグラフィー (MREC) の有用性。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 12 日。

渡辺 守: 消化器病学会特別企画 1: 日本消化器病学会ガイドライン (大腸ポリープ、機能性消化管障害、NAFLD/NASH) 中間報告。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 12 日。

加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守: 新たな「分化度」スケーリングを用いた大腸癌形質制御と個別化医療への可能性。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 11 日。

渡辺 守: Go beyond usual standard care in Crohn's disease management。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 11 日。

渡辺 守: IBD 治療において免疫調節薬を実際にどう使うか。JDDW2012。神戸, 2012 年 10 月 11 日。

渡辺 守: 新しい消化管再生医療-難病克服に向けて-。医科学術研究会。千葉, 2012 年 10 月 4 日。

土屋輝一郎、加納嘉人、中村哲也、渡辺 守: 大腸における幹細胞維持とがん幹細胞発現機構。第 44 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会。高知, 2012 年 9 月 28 日。

渡辺 守: 腸管幹細胞を用いた消化管上皮再生。平成 24 年度第 1 回クリニカルサミット。東京, 2012 年 9 月 28 日。

渡辺 守: 炎症性腸疾患における内視鏡を考え直す。OMC Gastroenterology & Hepatology Research Group カンファレンス。大阪, 2012 年 9 月 27 日。

渡辺 守: 大腸上皮幹細胞 -培養系の確立と移植への応用-。がん若手研究者ワークショップ。蓼科, 2012 年 9 月 6 日。

藤井俊光、齊藤詠子、長堀正和、長沼 誠、大塚和朗、渡辺 守: MR enterocolonography (MREC) の実際とクローン病小腸大腸病変の評価における有用性。第 30 回日本大腸検査学会総会。東京, 2012 年 9 月 1 日。

長堀正和、藤井俊光、齊藤詠子、渡辺 守、大塚和朗: クロウン病診療における当院での MREC (MR enterocolonography) の試み モニタリングとしての有用性。第 30 回日本大腸検査学会総会。東京, 2012 年 9 月 1 日。

加納嘉人、土屋輝一郎、渡辺 守: 新たな分化度スケーリングを用いた大腸がん形質制御とバイオマーカーとしての可能性。第 10 回 日本臨床腫瘍学会学術集会。大阪, 2012 年 7 月 27 日。

根本泰宏、金井隆典、渡辺 守: 炎症性腸疾患難治性の要因としての腸炎惹起性メモリー CD4+T 細胞維持機構の解析。第 49 回 日本消化器免疫学会総会。鹿児島, 2012 年 7 月 6 日。

永石宇司、山地 統、戸塚輝治、鬼澤道夫、柘植直人、鈴木雅博、金井隆典、渡辺 守: 慢性大腸炎モデルにおける腸炎惹起性 T 細胞の増殖は IL-7 と NK 細胞により制御される。第 49 回 日本消化器免疫学会総会。鹿児島, 2012 年 7 月 6 日。

渡辺 守: 新しい時代に入った IBD~考えておくべきこと~。名古屋 IBD セミナー。名古屋, 2012 年 6 月 29 日。

長堀正和、藤井俊光、齊藤詠子、森尾純子、長沼 誠、渡辺 守: 炎症性腸疾患患者における抗 TNF α 受容体拮抗薬の選択に関する研究。第 98 回 日本消化器病学会総会。東京, 2012 年 4 月 21 日。

藤井俊光、齊藤詠子、森尾純子、長堀正和、長沼 誠、渡辺 守: 難治性潰瘍性大腸炎に対する Tacrolimus 静注療法の有用性と安全性の検討。第 98 回 日本消化器病学会総会。東京, 2012 年 4 月 21 日。

水谷知裕、中村哲也、渡辺 守: 正常小腸上皮培養細胞を用いた MDR1 依存性薬剤排出機構の解析。第 98 回 日本消化器病学会総会。東京, 2012 年 4 月 20 日。

渡辺 守: 日本消化器病学会大腸ポリープ診療ガイドラインを目指して。第 98 回 日本消化器病学会総会。東京, 2012 年 4 月 20 日。

本谷 聡、渡辺 守、日比紀文: 日本人クローン病患者に対するアダリムマブ長期継続投与による 3 年間の寛解維持効果。第 98 回 日本消化器病学会

会総会. 東京, 2012年4月19日.

藤井俊光、長沼 誠、渡辺 守: 抗体製剤使用炎症性腸疾患患者における血中濃度測定と中和抗体測定の意義. 第98回日本消化器病学会総会. 東京, 2012年4月19日.

中村哲也、渡辺 守: 単一幹細胞からの大腸上皮大量培養と細胞移植による大腸上皮再生. 第98回日本消化器病学会総会. 東京, 2012年4月19日.

岡本隆一

Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Fujii S, Nakata T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: T IL-22-mediated antimicrobial response is regulated by *hes1* via *stat3*-dependent transcription in human intestinal epithelial cells. UEGW2013. Berlin, 2013年10月16日.

Ito G, Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Lineage-specific expression of *bestrophin-2* and *bestrophin-4* is regulated by notch signaling in human intestinal epithelial cells. UEGW2013. Berlin, 2013年10月14日.

Shimizu H, Okamoto R, Nakata T, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4⁺ T cells Complete conversion of crypt progenitor cells into ATOH1-positive cells by targeted deletion of *DLL1* and *DLL4* in *LFR5*-positive intestinal stem cells. UEGW2013. Berlin, 2013年10月14日.

Horita N, Tsuchiya K, Hibiya S, Fukushima K, Kano Y, Xiu Zheng, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Live imaging of single cell reveals single stem cell dynamics in an organoid derived from murine small intestine. DDW2013. Orland, 2013年5月20日.

Tsuchiya K, Fukushima K, Kano Y, Hibiya S, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Stabilization of *Atoh1* protein by TNF- α in colitic cancer might acquire the cancer stemness. DDW2013. Orland, 2013年5月20日.

Shimizu H, Okamoto R, Fujii S, Ito G, Murano T, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Complete conversion of crypt progenitor cells into ATOH1-positive cells by targeted deletion of *DLL1* and *DLL4* in *LGR5*-positive intestinal stem

cells. DDW2013. Orland, 2013年5月20日.

Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the *Atoh1* protein stabilization. ISSCR2012. Yokohama, 2012年6月14日.

Yui S, Nakamura T, Nemoto Y, Mizutani T, Fukuda M, Nozaki K, Yamauchi Y, Mochiduki W, Zheng X, Nagaishi T, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Regeneration of damaged colon epithelium by transplanted colon *Lgr5*⁺ stem cells maintained and expanded in vitro. 第10回幹細胞シンポジウム. 淡路島, 2012年6月1日.

Nemoto Y, Kanai T, Okamoto R, Tsuchiya K, Nakamura T, Matsumoto S, Watanabe M: Colitogenic effector memory CD4⁺ T cells develop TH1/TH17 mediated interstitial pneumonia independent to intestinal bacterial antigens. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日.

Tsuchiya K, Zheng X, Kano Y, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: Flagellin response via TLR5 on basolateral membrane of primary intestinal epithelial cells is regulated by Notch signaling. DDW2012. San Diego, 2012年5月22日.

Mizutani T, Nakamura T, Morikawa R, Fukuda M, Mochizuki W, Yamauchi Y, Nozaki K, Yui S, Okamoto R, Tsuchiya K, Watanabe M: Real-time analysis of p-glycoprotein-mediated drug transport across primary intestinal epithelial cells three-dimensionally cultured in vitro. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日.

Okamoto R, Murano T, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: Notch signaling regulates expression of *Gelsolin* superfamily genes, *Gelsolin* and *Scinderin*, and promotes re-assembly of actin cytoskeleton in human intestinal epithelial cells. DDW2012. San Diego, 2012年5月21日.

Kano Y, Tsuchiya K, Horita N, Zheng X, Okamoto R, Nakamura T, Watanabe M: The acquisition of cancer stemness in colon cancer by the *Atoh1* protein stabilization. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日.

Murano T, Okamoto R, Shimizu H, Ito G, Tsuchiya K, Nakamura T, Watanabe M: *Hes1* promotes IL-22-Mediated epithelial regeneration

through enhancement of STAT3-Dependent transcription in human intestinal epithelial cells. DDW2012. San Diego, 2012年5月19日.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得

渡辺 守、中村哲也: 「大腸上皮幹細胞の単離・

培養技術と、これを用いた大腸上皮移植技術」特願 2011-236469

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—診断基準作成と診療指針の提言—

研究分担者 三浦総一郎 防衛医科大学校学校長

Cronkhite-Canada 症候群は世界的にも稀な消化管ポリポースである。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実施した。Cronkhite-Canada 症候群においては、早期より生じる下痢などの症状と栄養障害にともない慢性的に出現する所見があり、ステロイドの改善効果は3か月以上を有するが、ポリープの改善にはより長期を要する。従って、ステロイド使用は十分な用量で長期にわたり続ける必要があり、内視鏡所見の改善を投薬の中止・減量の指標とすべきである。また、高齢者の罹患が多いことを加味し、薬物副作用や合併症への注意しつつ栄養管理をおこなう細心のフォローアップが必要であることが明らかとなった。また、一般の population よりはるかに確率が高い胃や大腸の癌化の可能性が示唆され、長期に渡り定期に内視鏡あるいは他の画像診断でフォローアップして行くことの重要性が認識された。今回、現状調査を踏まえた診断基準（案）を策定した。今後は本診断基準の妥当性を広く検証するとともに、クリニカルクエストを用いた診療ガイドラインを完成予定である。これらの診断基準および診療ガイドラインを活用して本症を早期発見し治療を開始することにより、栄養障害によるリスクを軽減することを啓蒙し、さらに計画的なフォローアップを行うことで、本邦における本症候群の予後のさらなる改善を目指したい。

共同研究者

防衛医科大学校消化器内科 渡辺知佳子
防衛医科大学校消化器内科 穂苅量太
防衛医科大学校光学医療診療部 高本俊介
藤田保健衛生大学消化器内科 平田一郎
弘前私立病院臨床検査科 田中正則

研究協力施設（順不同）

旭川医科大学病院、札幌医科大学附属病院、北海道大学病院、釧路労災病院、KKR 札幌医療センター、北海道医療センター、札幌東徳洲会病院、砂川市立病院、岩手医科大学附属病院、東北大学病院、秋田大学医学部附属病院、中通総合病院、東京医科大学茨城医療センター、自治医科大学附属病院、伊勢崎市民病院、埼玉医科大学病院、獨協医科大学越谷病院、済生会川口総合病院、自治医科大学附属さいたま医療センター、赤心堂病院、千葉大学医学部附属病院、船橋市立医療センター、東京大学医学部附属病院、杏林大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、東京医科大学八王子医療センター、東京女子医科大学病院、日本大学医学

部附属板橋病院、NTT東日本関東病院、がん研究会 有明病院、平塚胃腸病院、北里大学北里研究所病院、山王病院、至誠会第二病院、東邦大学医療センター大橋病院、三宿病院、北里大学病院、昭和大学藤が丘病院、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、横須賀共済病院、横浜市南部病院、日本鋼管病院、横浜栄共済病院、信州上田医療センター、新潟市民病院、金沢大学附属病院、公立松任石川中央病院、富山労災病院、岐阜市民病院、長野中央病院、土岐市立総合病院、順天堂大学医学部附属静岡病院、浜松医療センター、浜松南病院、名古屋市立大学病院、藤田保健衛生大学病院、愛知県がんセンター中央病院、名古屋第一赤十字病院、海南病院、総合大雄会病院、済生会松阪総合病院、長浜赤十字病院、三菱京都病院、大阪府立大学医学部附属病院、大阪医科大学附属病院、近畿大学医学部附属病院、大阪府立急性期・総合医療センター、大阪赤十字病院、北野病院、済生会中津病院、石切生喜病院、市立堺病院、淀川キリスト教病院、牧病院、神戸大学医学部附属病院、兵庫医科大学病院、宝塚市立病院、姫路聖マリア

病院、三木山陽病院、大和高田市立病院、和歌山県立医科大学附属病院、島根大学医学部附属病院、益田赤十字病院、岡山大学病院、川崎医科大学附属病院、広島市立広島市民病院、広島鉄道病院、広島市立安佐市民病院、山口大学医学部附属病院、徳山中央病院、山口赤十字病院、健康保険鳴門病院、徳島赤十字病院、市立宇和島病院、松山赤十字病院、高知病院、高松市民病院、久留米大学病院、北九州市立医療センター、社会保険田川病院、九州中央病院、福岡東医療センター、長田病院、産業医科大学若松病院、佐賀大学医学部附属病院、熊本大学医学部附属病院、別府医療センター、中津市立中津市民病院、中頭病院、九州大学大学院、公立八女総合病院、福岡山王病院、宮崎大学医学部付属病院、飯塚病院

A. 研究目的

Cronkhite Canada 症候群は 1955 年に初めて報告された消化管ポリポーシス疾患で、近年までに世界で約 500 例報告されている希少疾患である。日本からの報告が圧倒的に多く、355 例ほどある。

古くは、低栄養・感染・出血などにより 5 年後の死亡率が 55% の clinical malignancy に達するとの報告 (Daniel et al: Medicine 1982) や、また、最近では胃癌・大腸癌などの悪性疾患の合併症例の報告がみられ、高齢者に多くみられることより、悪性腫瘍ではないが、臨床的に予後が良くない可能性も懸念される。

治療において汎用されているステロイドは、高齢者においては感染症の合併症が危惧され、また、中止後の再発の懸念もあるが、投与計画についての現状でのコンセンサスはない。また、消化管のポリポーシスの内視鏡・病理像では、hamartomatous polyposis で、juvenile polyp との鑑別に、腺管の嚢胞状の拡張や介在粘膜の浮腫などが特徴とされるが、実際には鑑別はなかなか困難ともいわれる。

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、近年の臨床像の特徴について、まとまった実態調査の報告が少ない。本研究では、我が国における Cronkhite Canada 症候群の現状を把握し、頻度や臨床像の特徴を明らかとすることとした。特に、診断基準の候補となるような初期症状や内視鏡像、蛋白漏出や栄養障害にともなう特徴的合併症の出現などに着目した。また、悪性腫瘍の合併、内科的あるいは外科的治療の現状と効果、予後についての特徴を明らかとすることとした。

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実施し、その調査結果に基づき、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した。

B. 研究方法

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 症候群に関しての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。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した。

(2) 調査項目

以下の項目につき調査した。

(詳細な項目については前回の研究報告を参照)

- ① 患者プロフィール
- ② 身体所見、初発自他覚症状
- ③ 臨床検査成績：(発症時あるいは検査前)
- 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
- ⑤ 消化管ポリープの病理組織所見
- ⑥ その他の画像診断
- 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 (とくに腫瘍性病変に着目して)
- ⑨ 治療方法：使用した治療法と治療期間
- ⑩ 治療効果について (外科的切除を含む)
- ⑪ 予後について (外科的切除を含む)

(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た (承認番号 1154)。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、個人情報は保護される。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

(1) 本邦における現状調査の成績まとめ

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結果、以下の点が明らかとなった。

1) 患者プロフィール

男女比は男性が約 2 倍多い。平均発症年齢は 63.3 歳

2) 初発症状と経過中出现した症状の頻度

下痢を中心とする腹部症状が比較的初期よりある (85%以上) が、比較的高齢の患者が多く初期は重篤感にとぼしい。

一方、栄養障害や進行癌を伴ってから、内視鏡検査が行われ診断に至ることも決して少なくない。栄養障害の症状として外杯葉症状 (爪異栄養・脱毛・色素沈着) の合併が特徴的である (60-70%) が、病初期から見られる率は下痢などの不定の腹部症状に比べてやや低い。腹痛や浮腫もみられることもあるが、半数程度の頻度にとどまる

3) 低蛋白血症と蛋白漏出の有無

低蛋白血症 (低アルブミン血症) は病初期から比較的高頻度 (約 75%) に見られるが、実際に消化管への蛋白漏出を証明できているのは約半数程度の症例で、アルブミン漏出シンチでは陽性例が約 3/4 程度に留まる。

4) ポリープの分布と内視鏡・病理所見

胃 (ほぼ 100%)、大腸 (95%以上) を首座とするポリポーシスがみられ、非遺伝性ポリポーシス疾患である。小腸を検索しえた症例では、やはり胃や大腸と同様に高頻度に見られると推測された。内視鏡では無茎性びまん性の多数のポリポーシスを特徴とし、以前より言われるように胃では粘膜浮腫をと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がみられた。病理所見では胃ではほとんどが hamartomatous polyps であったが、大腸ではそれに加えて腺腫を 1/3 程度に検出することが多かった。組織では粘膜固有層を主座に、腺の嚢状拡張、粘膜の浮腫と炎症細胞浸潤をとともなう炎症像がみられ、介在粘膜にも炎症/浮腫を認めるという特徴を満たしていた。

5) 腫瘍性病変の合併

胃では早期癌 1.1%、進行癌 3.8%を経過中に認

め、大腸では早期癌 3.3%、進行癌 4.4%を認めた。同世代での腫瘍性病変の頻度と比べると明らかに高率に悪性腫瘍が発生していると考えられる。

6) 使用した内科的および外科的治療方法

原則として内科的治療が選択されており、多くステロイドが使用されていた。内視鏡治療も腺腫や早期癌を対象に 80 症例以上で施行されていた。栄養療法もやはり 80 例以上で施行されており、難治例に関して免疫調節薬や抗 TNF- α 製剤なども用いられていたが、少数例に留まった。

外科治療は 30 症例以上に施行され、主として合併する悪性腫瘍に対して行われた。その他、少数例で腸重積や栄養不良に対して行われた。

7) 治療効果の臨床的検討

ステロイド治療に対する反応は比較的良好である (95% 以上) が、難治例・再発例がみられた。症状の改善からいうと、まず下痢の改善が一番早くみられ、それに続いて体重減少などの栄養障害が改善し、それと同時に外胚葉異常所見が改善し、内視鏡所見の回復が一番遅かった。また、これらの臨床症状や内視鏡所見は比較的可逆的で、不十分な治療により再発も多く見られた。

ステロイドは長期に比較的大量を服用する必要があり、高齢者にしようすることを考慮すると副作用の発生には注意が必要であると思われた。

尚、内視鏡治療のあとも、再発例、同時多発例や追加外科切除例もみられ、さらに、外科治療を行った場合は、術後の感染症には十分な注意を要すると考えられた。

8) 予後の検討

現時点での死亡例は 29 例 (約 15%) であり、1980 年代と比べて予後は改善していると思われた。また、死亡例に関しても、他臓器の悪性腫瘍や、他疾患の合併によるものが多く、本症にとともなう栄養不良が直接の原因での死亡はみられなかった。

(2) 診断基準 (案) の作成

上記の調査結果に基づき、現時点では本邦からの報告が全世界的にも多数を占めることを背景に、その臨床像や内視鏡所見を念頭におきつつ、以下の診断基準 (案) を提案した (表 1)。

Cronkhite-Canada 診断基準 (案) (表 1)

主要所見

1. 胃腸管の多発性非腫瘍性ポリポーシスがみられる。とくに胃・大腸のポリポーシスがみられ、

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シスを特徴とする
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、腺の嚢状拡張、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) 診断基準 (案) の有用性の検証

今回この診断基準 (案) を用いた場合、診断できる確率は何%か検証することにより、本診断基準が実際の臨床現場で有用かどうかを調べた。

A. 主症状の3つが揃っている症例は69.6%であった。

B. 主症状のうち2つが揃っており、蛋白漏出所見あるいはポリープ内視鏡所見・病理所見で診断できた症例は27.7%であった。従ってA + B = 97.3%は、この診断基準で確定となった。

一方、C. 主症状の1 (ポリポーシス) があり、その他の所見の組み合わせで、疑診となった症例は2.7%程度みられ (浮腫+内視鏡組織所見が多い)、今後の検討を要すると考えられた。

(4) 診療 (治療) ガイドライン作成にむけて

今後の活動方針として、診療 (治療) ガイドライン作成を予定している。

1) 全国アンケートは現時点で高率に回収でき、ほぼ分析も完了しているが、まだ個々の症例につき不明な点や、調査を必要とする項目などあり、早急に完成させる。

2) 診断基準 (案) について提案したが、班研究員の意見、あるいは学会での有識者の意見をもらい、よりリファインされたものに変更を検討する。

3) 診療ガイドラインの作成にとりかかる。以下の手順でとりかかる。

1. 診断・治療を中心に、Cronkhite-Canada 症候群診療の鍵となるいくつかの項目について今回あきらかとなったので、約20数個の Clinical Question を設定し、それに対する Statement を、エビデンスを重視して今回の本邦調査および諸外国も含む過去の文献をもとに、作成する。デルファイ法にて、ガイドライン作成委員により評価し結果を公表する。

2. 診療ガイドライン作成にあたっての参考となる Statement 例は以下のごとくである。

・消化器がんの発生頻度は同世代の population に比べてより高率である。

・ポリープの内視鏡治療後も、再発例、同時多発例、癌化例がみられるので定期的な経過観察が必要である。

・ステロイド治療に対する反応は良好である (95%以上) が、難治例・再発例がある。内視鏡所見の回復がステロイド減量・中止の目安となる。

・ステロイドは長期に比較的大量を服用する必要があり、とくに高齢者では感染症など副作用の発生には注意が必要である。

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、羽島市民病院起用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。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、現時点での診断・治療についての最新情報として世界に向けて発信してゆくことを目的とした。さらに本邦での診療基準 (案) を提

唱し、その有用性を検証するとともに、さらに有用な診療ガイドラインの作成に向けて作業を進めてゆくこととした。

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1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。胃や大腸を首座とするポリポーシスはほぼ100%にみられ、非遺伝性ポリポーシス疾患であることは間違いない。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)が特徴とされ診断の根拠とされているが、病初期それでは消化器症状として約6-7割の出現にとどまり、無い症例もあることが分かった。一方、消化器症状として、例えば下痢はかなり初期から高頻度に出現すると分かった。従ってこの3症状を重要な主要症状として選んだ。

2. 第2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による低蛋白血症の出現があるが、本症に特徴的なものとして知られる。確かに低蛋白血症とくに低アルブミン血症は高頻度に見られたが、消化管への蛋白漏出を検査にて証明した症例は半数以下にとどまっており、これを診断基準の必須項目とするよりは、重要な参考項目とすべきと考えた。

3. 第3にポリポーシスにおける、内視鏡や組織学的特徴であるが、特徴的な hamartomatous polyp の所見を呈する症例も多いが、とくに大腸では腺腫性のポリープ像を合併することも多いことがわかった。また、内視鏡のみでは炎症性腸疾患にもなる炎症性ポリープも鑑別が困難な場合があるのではと考えられ、一方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、やはり、内視鏡的肉眼所見と組織所見の両者を加味して総合的に診断することが良いと考えた。

4. 以上のような検討結果から、主要所見のうち2つでも、他に蛋白漏出を伴う低蛋白血症あるいは内視鏡や組織所見で Cronkhite-Canada 症候群に一致する成績であれば確診とすることにした。一方、味覚障害あるいは体重減少・食欲不振などの症状は、前者はそれほど高頻度でみられず、後者は非特異的症状なので、確定診断の根拠からは除外した。

5. 今回の大きな収穫は、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明らかとし得たことである。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)とされており、その機序にも諸説がみられる。本検討でも胃では早期癌1.1%、進行癌3.8%を経過中に認め、大腸では早期癌3.8%、進行癌4.4%を認めた。これは同年代でのがん発生頻度と比べると胃、大腸ともに明らかに高率であり、Cronkhite-Canada 症候群の背景胃・大腸粘膜は、がん発生の母地となるのではないかと考えられた。

大腸では腺腫の合併が半数近くに見られたように、sporadic な発癌ではなく、adenoma-carcinoma sequense 的な大腸癌合併の頻度が高く、定期的な経過観察が必要と思われる。また、内視鏡治療にて腺腫や早期胃癌のESDの適応でも、切除後の再発例、同時多発例や追加外科切除例もあり、注意を要すると思われた。さらに、内視鏡観察に際して、介在粘膜も炎症により浮腫状なため、比較的高頻度に合併する悪性疾患の肉眼的判別は実際にはなかなか困難であり、同時多発に潜在する可能性もあり、注意を要するとともに定期的なフォローアップの必要性がクローズアップされた。

現在、内科的治療法で多数のポリープを退縮させた上で、残存する1cm以上のポリープを内視鏡的に切除する。残存するポリープに異型性がみられたら subtotal colectomy を行うという治療法を推奨する報告もみられるが (Sweetser S et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010)、どのようなモダリティを用いてフォローアップするかについては今後の前向き検討が必要となろう。

6. 次に本症に用いられた治療方法とその治療効果について我が国での現状を明らかとし得た。内科的薬物治療法が主流であるが、半数程度には栄養療法も施行されており、栄養サポートは良く行われている印象があった。従って外科治療は2割弱の症例にとどまり、その主な原因は腸重積の他は悪性腫瘍の発生であった。

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かったが、今回の検討で、比較的長期間しかも充分量を投与する必要があることがわかった。難治例には免疫調節薬や抗TNF- α 製剤も用いられていた

が、ステロイド治療に対する反応は比較的良好であった(95%以上)。しかし短期間あるいは中途半端に中止すると再発例がみられるので、下痢など早期の症状改善をもとにステロイドをあまりに早く減量せず、栄養状態の改善を確認し、さらに内視鏡的なポリープの改善を確認してから、中止或いは維持量への減量を行うのがよいと考えられた。

しかし、比較的高齢者に多く発症することを考慮すると、免疫抑制を長期につづけることによる感染症の合併あるいは癌の発生率上昇などが危惧される場所である。尚、免疫調節薬や抗TNF- α 製剤の効果については今回症例が少なく検証できなかった。

6. 本疾患の予後について、今回30年前とは異なり、かなり改善が見られたことが明らかとなった。とくに本邦において内視鏡検査の進歩とともに本疾患をかなり早期の段階で診断できるようになり治療介入を早くに行えるようになったこと、さらに栄養障害に対する栄養サポート技術が発達してきたこと、の2点がかつて55%近い死亡率があり、clinical malignancyとされていた本疾患の予後を大きく替えた原因と考えている。

しかし、悪性腫瘍の発生率が高いこと、ステロイド投与に伴う副作用にとくに高齢者では注意しなければならないこと、とくに外科手術後では合併症にひときわき留意しなければならない。また、長期における予後改善を目的としたフォローアップ計画についての有効な方法についても、今後さらなる検討を要する。

本研究で策定した診断基準(案)は実際の臨床現場に即した有用なものであると考えられたが、その実態に即した改訂を順次行ってゆくとともに、啓蒙・普及をおこない、適切な早期診断を遂行できる施設を増加させてゆく必要がある。また、今回の研究成果を踏まえ、診療(治療)ガイドライン作成にとりかかる。その際は20程度のclinical questionとそれに対するstatementを用意するが、今回、診療ガイドライン作成にあたっての核となるStatementのエビデンスとなるべき種々の重要な成績を得ることができた。しかし、内視鏡的フォローアップの実際(どのようなモダリティーを用いてどのくらいのインターバルで行うか)などについての議論を積む必要があると考えられた。

E. 結論

以上のような検討を通じて、本邦でのCronkhite-Canada症候群の現在の実態を明らかとすることができた。それにより、本症候群の診

断基準(案)を策定できた。今後、調査結果をより完全なものとし、診断基準をリファインさせるとともに、本疾患の診療ガイドラインを策定する。

Cronkhite-Canada症候群においては、早期より生じる症状と栄養障害にともない慢性的に出現する所見があり、ステロイドの改善効果は3か月以上を有するが、ポリープの改善にはより長期を要する事がわかり、長期にわたるステロイド使用が必要とされる。高齢者の罹患が多いことを加味し、薬物副作用や合併症への注意しつつ栄養管理をおこなう細心のフォローアップが必要であることが明らかとなった。

また、一般のpopulationよりはるかに確率が高い癌化の可能性が示唆され、長期に渡り定期に内視鏡あるいは他の画像診断でフォローアップして行くことの重要性が認識された。今後はこの診断基準およびこれから完成される診療ガイドラインに準拠して早期発見し治療を開始することを推進し、計画的なフォローアップを行うことで、本邦での本症候群の予後のさらなる改善を目指したい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Sato, H., Narimatsu, K., Hozumi, H., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Dietary lipids and sweeteners regulate glucagon-like peptide-2 secretion. Am. J. Physiol.

Gastrointest. Liver Physiol. 2013 Apr; 304(8): G708-G714.

2. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Endoscopic finding of spontaneous hemorrhage correlates with tumor necrosis factor alpha expression in colonic mucosa of patients with

- ulcerative colitis. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2013 Aug; 28(8): 1049-1055.
3. Hozumi, H., Hokari, R., Kurihara, C., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Involvement of autotaxin/lysophospholipase D expression in intestinal vessels in aggravation of intestinal damage through lymphocyte migration. *Lab. Invest.* 2013 May; 93(5): 508-519.
4. Murakami, K., Kurihara, C., Oka, T., Shimoike, T., Fujii, Y., Takai-Todaka, R., Park, Y.B., Wakita, T., Matsuda, T., Hokari, R., Miura, S., Katayama, K. Norovirus binding to intestinal epithelial cells is independent of histo-blood group antigens. *PLoS One.* 2013 Jun; 8(6):e66534.
5. Watanabe, C., Komoto, S., Hokari, R., Kurihara, C., Okada, Y., Hozumi, H., Higashiyama, M., Sakuraba, A., Tomita, K., Tsuzuki, Y., Kawaguchi, A., Nagao, S., Ogata, S., Miura, S. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J. Gastroenterol.* 2013 Jun 12. [Epub ahead of print]
6. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Ueda, T., Hozumi, H., Sato, S., Hokari, R., Kurihara, C., Komoto, S., Watanabe, C., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. 1,4-Dihydroxy-2-naphthoic acid from *Propionibacterium freudenreichii* reduces inflammation in interleukin-10-deficient mice with colitis by suppressing macrophage-derived proinflammatory cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2013 Sep; 94(3): 473-480.
7. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids exacerbate dextran sodium sulphate-induced colitis by promoting the up-regulation of macrophage-derived proinflammatory cytokines involved in T helper 17 cell polarization. *Clin. Exp. Immunol.* 2013 Dec;174(3): 459-71.
8. Hokari, R., Matsunaga, H., Miura, S. Effect of dietary fat on intestinal inflammatory diseases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:33-6.
9. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Ueda, T., Hozumi, H., Sato S., Hokari, R., Kurihara, C., Watanabe, C., Tomita, K., Komoto, S., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Trans fatty acids in diets act as a precipitating factor for gut inflammation? *J Gastroenterol Hepatol.* 2013 Dec;28 Suppl 4:29-32.
10. Hozumi, H., Hokari, R., Shimizu, M., Maruta, K., Narimatsu, K., Sato, H., Sato, S., Ueda, T., Higashiyama, M., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Phlebosclerotic colitis that was difficult to distinguish from collagenous colitis. *Dig. Endosc.* 2013 Jul 31. [Epub ahead of print]
11. Higashiyama, M., Hokari, R., Miura, S. Response to Letter: Cilostazol and its emerging benefits in gastroenterology besides its attenuating effect on indomethacin-induced small intestinal injury. *Scand J Gastroenterol.* 2013 Jan;48(1):125.
12. Watanabe, C., Hokari, R., Miura, S. Chronic antibiotics-refractory diversion pouchitis successfully treated with leukocyteapheresis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis* (in press) Accepted 03-Dec-2013
13. 東山正明、秋葉保忠、三浦総一郎、Kaunitz, J.D. ATP-P2Y-Duox2 による十二指腸粘膜防御機構、潰瘍 (Ulcer Research) , 40: 1-3, 2013
14. 丸田紘史、三浦総一郎 : 蛋白漏出性胃腸症、菅野健太郎、上西紀夫、井廻道夫編、消化器疾患最新の治療 2013-2014、南江堂、東京、p190-193,

2013. 1

15. 穂苺量太、三浦総一郎：機能性下痢や機能性便秘へのアプローチ—診断とくにIBSとの鑑別、一般的治療法、日本内科学会雑誌 102(1)：77-82,

2013. 1

16. 三浦総一郎：クローン病、山口 徹、北原光夫、福井次矢編、2013 今日の治療指針—私はこう治療している、医学書院、東京、p452-454, 2013. 1

17. 三浦総一郎：大腸憩室疾患、永井良三、太田健編、疾患・症候別 今日の治療と看護、南江堂、東京、p462-463, 2013. 3

18. 三浦総一郎：病態栄養の基礎知識—腸管機能と栄養、日本病態栄養学会編、病態栄養専門師のための病態栄養ガイドブック—改訂第4版、メディカルレビュー社、大阪、p26-30. 2013. 4

19. 三浦総一郎：虚血性大腸炎、急性出血性直腸潰瘍、矢崎義雄監修、内科学 第10版、朝倉書店、東京 p1026-1028、2013. 4

20. 三浦総一郎：蛋白漏出性胃腸症、矢崎義雄監修、内科学 第10版、朝倉書店、東京 p1033-1034、2013. 4

21. 渡辺知佳子、高本俊介、佐藤宏和、穂苺量太、三浦総一郎：吸収不良症候群・蛋白漏出性胃腸症、臨床消化器内科 28 (7)：1045-1053, 2013. 6

22. 渡辺知佳子、三浦総一郎：吸収不良症候群、浅香正博、菅野健太郎、千葉 勉編、消化器病学基礎と臨床、西村書店、東京、p847-852, 2013. 10

23. 渡辺知佳子、三浦総一郎：小腸、大腸および胃の分子標的治療、小俣政男、千葉 勉監修、専門医の為の消化器病学第2版、医学書院、東京、p168-172, 2013. 10

24. 三浦総一郎：胃切除症候群、浦部晶夫、太田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎編、今日の処方改訂第5版、南江堂、東京、p291-294, 2013. 11

68. 三浦総一郎：吸収不良症候群、浦部晶夫、太田健、川合眞一、島田和幸、菅野健太郎編、今日の処方改訂第5版、南江堂、東京、p295-298, 2013. 11

25. 伊東 傑、山下充孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、高城 健、清水基規、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：出血を契機に診断し得た胃過形成性ポリープの1例、Progress of Digestive Endoscopy (日本消化器病学会関東支部機関誌)83 (1)：112-113, 2013. 12

26. 西井 慎、清水基規、高城 健、山下充孝、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、緒方 衝、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：治療経過を内視鏡で観察し得た

Cronkhite-Canada 症候群の1例、Progress of Digestive Endoscopy (日本消化器病学会関東支部機関誌)83 (1)：144-145, 2013. 12

2. 学会発表

1. Watanabe, C., Komoto, S., Kurihara, C., Okada, Y., Narimatsu, K., Sato, H., Hozumi, H., Hokari, R., Miura, S. Increased prevalence of celiac specific antibody in Japanese IBD patients and the effect of gluten intake. Digestive Disease Week 2013, Orlando, 5. 18-21, 2013

2. Okada, Y., Tsuzuki, Y., Sato, H., Narimatsu, K., Hokari, R., Tomita, K., Kurihara, C., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Bone marrow dendritic cells exposed to trans-fatty acids exacerbate DSS-induced colitis through promotion of TH17 differentiation and up-regulation of proinflammatory cytokines. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 5. 18-21, 2013

3. Narimatsu, K., Hokari, R., Yasutake, Y., Sato, H., Hozumi, H., Sato, S., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Lipoarabinomannan, toll-like receptor 2 agonist, attenuates indomethacin-induced intestinal lesions through modulating leukocyte migration and TNF α production. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 5. 18-21, 2013

4. Sato, S., Yang, Q., Kohan, A. B., Wang, F., Miura, S., Tso, P. Lipid absorption stimulates both GLP-1 and GLP-2 secretion into lymph. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 5. 18-21, 2013

5. Kurihara, C., Hokari, R., Sato, S., Hozumi, H., Sato, H., Narimatsu, K., Yasutake, Y., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Kawaguchi, A., Nagao, S., Miura, S. Fatty acids exposure modifies mRNA expression of inflammatory cytokines in macrophages induced by enterobacteria. Digestive Disease Week 2013 Orlando, 5. 18-21, 2013

6. 三浦総一郎：教育講演：炎症性腸疾患の栄養指導、第16回日本病態栄養学会年次学術集会、2013. 1. 12-13, 京都

13. 成松和幸、穂苺量太、佐藤宏和、佐藤伸悟、八月朔日秀明、上田俊秀、東山正明、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦

- 総一郎：Toll-like receptor 2 agonistによるインドメサシン(IND)起因性小腸潰瘍の抑制効果、第9回日本消化管学会総会学術集会、2013. 1. 25-26, 東京
14. 成松和幸、穂苺量太、安武優一、佐藤宏和、栗原千枝、岡田義清、渡辺知佳子、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：Amelioration of NSAID-induced small intestinal lesions by Toll-like receptor 2 agonist through decreasing leukocyte migration to intestinal mucosa. 第38回日本微小循環学会総会、2013. 2. 8-9, 東京
15. 成松和幸、穂苺量太、三浦総一郎：NSAIDs惹起性小腸潰瘍に対する Toll-like receptor 2 を介した治療法の検討、パネルディスカッション：小腸病変の診断と治療の進歩、第99回日本消化器病学会総会、2013. 3. 21-23, 鹿児島
17. 高城 健、永尾重昭、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、清水基規、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、三浦総一郎：スクリーニングや上部消化管 ESD 後フォローアップを目的とした消化管内視鏡検査における AFI の有用性の検討、第85回日本消化器内視鏡学会総会、2013. 5. 10-12, 京都
18. 清水基規、永尾重昭、高城 健、佐藤宏和、成松和幸、高本俊介、川口 淳、三浦総一郎：胃 ESD および EMR 症例の偶発症の現況、第85回日本消化器内視鏡学会総会、2013. 5. 10-12, 京都
19. 井上悌仁、古橋廣崇、尾崎隼人、山下允孝、清水基規、高城 健、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：当院における大腸憩室出血に対する検討、第85回日本消化器内視鏡学会総会、2013. 5. 10-12, 京都
21. 佐藤宏和、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患の大腸粘膜におけるリンパ管新生因子の発現亢進に関する検討。第36回日本リンパ学会総会、2013. 5. 14-15, 福岡
22. 溝口明範、高城 健、伊藤 傑、西井 慎、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、清水基規、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎、渡辺英伸：好酸球形食道炎の一例、第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 6. 15-16, 東京
23. 伊藤 傑、山下允孝、西井 慎、溝口明範、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、高城 健、清水基規、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：一部に癌化を伴い出血を契機に診断しえた胃多発過形成ポリープの一例、第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 6. 15-16, 東京
24. 西井 慎、清水基規、高城 健、伊藤 傑、溝口明範、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、富田謙吾、高本俊介、穂苺量太、川口淳、永尾重昭、三浦総一郎：治療経過を内視鏡で追うことができた Cronkhite-Canada 症候群の一例、第96回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 6. 15-16, 東京
25. 高本俊介、穂苺量太、富田謙吾、渡辺知佳子、佐藤伸悟、八月朔日秀明、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、高城 健、清水基規、山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山寺勝人、長谷和生、永尾重昭、三浦総一郎：小腸穿孔により緊急手術を要した高齢者クローン病の2例、第16回日本高齢消化器病学会、2013. 7. 6, 名古屋
26. 井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、清水基規、高城 健、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、佐藤伸悟、八月朔日秀明、渡辺知佳子、富田謙吾、穂苺量太、三浦総一郎、高本俊介、永尾重昭：巨大肝転移巣が発見の契機となり、分子標的薬治療が有効であった、非機能性神経内分泌腫瘍の一例、第325回日本消化器病学会関東支部例会、2013. 7. 13, 東京
27. 岡田義清、都築義和、佐藤宏和、成松和幸、安武優一、穂苺量太、富田謙吾、栗原千枝、高本俊介、渡辺知佳子、永尾重昭、三浦総一郎：ふなずし由来新規ラクトバシラス属菌が有する強力な大腸炎抑制の作用機序、ワークショップ：プロバイオティクス・腸内細菌と消化器免疫、第50回日本消化器免疫学会総会、2013. 8. 1-2, 東京
28. 露木和彬、井上悌仁、成松和幸、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、安武優一、佐藤宏和、佐藤伸悟、八月朔日秀明、碓井真吾、渡辺知佳子、富田謙吾、川口 淳、穂苺量太、三浦総一郎、高本俊介、永尾重昭：難治性消化性潰瘍から機能性膵内分泌腫瘍、多発内分泌腫瘍1型と診断し、経過観察している一例、第326回日本消化器病学会関東支部例会、2013. 9. 14, 東京
29. 岡田義清、都築義和、三浦総一郎：伝統的発酵食品ふなずし由来新規プロバイオティクス療法の有用性についての検討、パネルディスカッション：機能性食品や補助食品の消化器疾患における

役割、第 55 回日本消化器病学会大会、第 44 回日本消化吸収学会総会、第 21 回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2013 Tokyo、2013. 10. 9-12, 東京

30. 山下允孝、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、清水基規、高城 健、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、永尾重昭、川口 淳、三浦総一郎：当院における高齢者に対する早期胃癌 ESD の検討、第 86 回日本消化器内視鏡学会総会、第 21 回日本消化器病週間内合同企画 JDDW 2013 Tokyo、2013. 10. 9-12, 東京

31. 渡辺知佳子、穂苺量太、高本俊介、三浦総一郎：Cronkhite-Canada 症候群の本邦における現状調査、シンポジウム：希少または原因不明の小腸病変、第 51 回小腸研究会、2013. 11. 9, 名古屋

32. 成松和幸、佐藤宏和、八月朔日秀明、佐藤伸悟、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患における尿酸の働き、第 68 回日本大腸肛門病学会学術集会、2013. 11. 15-16, 東京

33. 堀内和樹、安江千尋、吉松亜希子、西井 慎、清水基規、高城 健、伊藤 傑、溝口明範、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：治療経過を内視鏡で追うことのできた Cronkhite-Canada 症候群の一例、第 31 回日本大腸検査学会総会、2013. 11. 29-30, 東京、

34. 安武優一、成松和幸、佐藤宏和、八月朔日秀明、佐藤伸悟、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、三浦総一郎：炎症性腸疾患における尿酸の役割の検討、第 41 回日本潰瘍学会、2013. 12. 6-7, 大阪

35. 佐藤宏和、穂苺量太、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、尾崎隼人、井上悌仁、古橋廣崇、山下

允孝、安武優一、成松和幸、佐藤伸悟、八月朔日秀明、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、永尾重昭、三浦総一郎：クローン病における内視鏡検査と MR enterography の有用性に関する比較、シンポジウム；炎症性腸疾患診療における内視鏡検査の意義、第 97 回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 12. 14-15, 東京

36. 西村弘之、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、山下允孝、安江千尋、堀内和樹、吉松亜希子、丸田紘史、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、碓井真吾、渡辺知佳子、高本俊介、富田謙吾、穂苺量太、永尾重昭、三浦総一郎：内視鏡で診断し得た Henoch-Schönlein 紫斑病の 2 例、第 97 回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 12. 14-15, 東京

37. 恒成嵩純、山下允孝、露木和彬、西村弘之、堀内和樹、安江千尋、吉松亜希子、井上悌仁、尾崎隼人、古橋廣崇、安武優一、佐藤宏和、成松和幸、渡辺知佳子、高本俊介、穂苺量太、川口 淳、永尾重昭、三浦総一郎：拡大観察が診断に有用であった早期十二指腸癌の 1 例、第 97 回日本消化器内視鏡学会関東地方会、2013. 12. 14-15, 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
なし

2. 実用新案登録
なし

Celiac 病の本邦における現状調査—疾患特異的抗体の検出率とアンケート調査について—

研究分担者 三浦総一郎 防衛医科大学校 学校長

Celiac 病は小麦成分のグルテンに対する異常な免疫応答を生じ、絨毛萎縮と吸収障害をきたす代表的な原発性吸収不良症候群の代表疾患である。とくに北米・ヨーロッパを中心に世界的にも多く遭遇するが、以前より我が国では本疾患を引き起こすきっかけとなる遺伝的素因に乏しいことより、その報告は極めてわずかであった。昨今の炎症性腸疾患の我が国で急激な増加を鑑みて、同様の炎症性の腸疾患である celiac 病が本邦においても小麦摂取量の増加や生活習慣の欧米化を背景として増加しているのを見逃している可能性が考えられる。とくに下痢・腹痛などの症状が類似している炎症性腸疾患患者の中に本症が隠されている可能性を考えた。実際に研究対象となった本邦の炎症性腸疾患患者では抗 celiac 特異的血清抗体価の増加している症例が対照の 10 倍近くみられた。しかし、それらの症例において HLA 検査あるいは十二指腸生検の病理検査を施行すると celiac 病と確診できる症例はみられなかった。また全国の消化器病専門施設へのアンケートおよび過去の症例報告の文献検索においても、抗 celiac 特異的血清抗体価の増加、生検病理検査、celiac 特異的 HLA の条件をいずれもクリアする確定診断症例は見られなかった。我が国での症例の蓄積は困難であるので、診断基準あるいは診断アルゴリズムは広範囲なアジア地域でコンセンサスの得られた新しい診断基準をもとに作成するのが妥当であると考えられた。しかし一方、本研究において我が国でも抗 celiac 特異的血清抗体価の増加している症例がとくに炎症性腸疾患患者において 10%以上もみられ、対照群においても 1%以上みられたことは、抗 celiac 特異的血清抗体価のみを検索して、アルゴリズムに沿った診断を行わないと非常に多くの non-celiac disease を celiac 病と誤診してしまう可能性を示唆している。このような症例の多くは、non-celiac gluten hypersensitivity (グルテン過敏性腸症：NCGS) であると考えられる。本症は比較的新しい疾患概念で、遺伝的素因に基づく celiac 病とは異なり、gluten への透過性および感受性が高まる病態であり、まとまった実態調査の報告は少ない。診断アルゴリズムを作成し、本疾患の我が国における実態を把握し、グルテン制限食の治療効果、予後についての特徴を明らかにすることは急務と思われる。この疾患概念を広く普及させることが、celiac 病との誤診を避け、療養指導を適確に行っていく上で重要なことであると考える。

共同研究者

渡辺知佳子、穂苅量太
(防衛医科大学校消化器内科)

高本俊介
(防衛医科大学校光学医療診療部)

研究協力施設

産業医科大学病院、福岡大学筑紫病院

で罹患率は約 1%にも達すると言われている。しかし本邦ではいまだで少数の報告があるが極めて稀な疾患とされる。本症は麦類に含まれるグルテンに対する細胞性免疫を介したアレルギーが生じ、絨毛萎縮を特徴とする吸収不良症候群を引き起こすが、病因として特殊な HLA の発現という遺伝的素因が重要視されており、そのために日本を含む東アジアでの罹患率が低いとされる。また、本来主にコメが主食であった本邦では、環境要因として小麦製品への暴露の機会も少なかったと考えられる。

一方、我が国での炎症性腸疾患患者の罹患率は年々急激に増加しており、この原因として遺伝的要因にかかわらず大きい変化をみせた、衛生状況や食事内容などの生活環境の欧米化が挙げられている。

A. 研究目的

Celiac 病は欧米では約 260 人に一人みられるという比較的ありふれた疾患であり、しかも近年その罹患率の増加が報告されており、スクリーニング検査

同様な腸管の炎症性腸疾患である celiac 病においても同様のことが当てはまる可能性があるが、その詳細については明らかにされていない。実際にカナダに移住した日本人で celiac 病が見られたとの報告がある。従ってとくに、最近の我が国での小麦食品の消費量は増加の一途をたどっているが、celiac 病は実際に我が国でも増えているのではないのか？その際に潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) と誤って診断されている可能性はないのか？という点について検討を要すると考える。即ち、我が国では celiac 病のスクリーニングとして有用な抗 celiac 特異的血清抗体を測定することが一般的に施行されていない現状では本症をみのがしている可能性が高いのではないかと考えた。そこで本研究では、IBD 患者として診断している患者の中に celiac 病と診断できる患者がいるのではないのか、または合併している症例があるのではないのかという仮説を立てた。

近年、celiac 病のスクリーニング検査として、以前より特異性の高い、抗組織トランスグルタミナーゼ抗体 (anti-tTG) および抗デアミノ化グリアグリアジンペプチド抗体 (anti-DGP) が開発され、欧米では実用化が始まっている。従って、以下の検討を行うことを目的とした。

1) 防衛医科大学校に通院する IBD 患者を対象として、同意を得て特異的 celiac 病血清抗体価を調べ、IBD 患者のなかでの抗体陽性率を検討した。その陽性者に対して、十二指腸生検、HLA 検査などを施行し、celiac 病の確診の得られるものがどの程度に存在するかにつき検討した。

2) 全国の消化器病専門施設にアンケート調査を実施し、celiac 病の症例が存在するか、それがどのような診断根拠に基づいているかを精査した。同様に、現在までの論文や学会発表での本邦症例を検索しその症例について検討を行った。

3) アジア諸国での動向や今回の調査結果に基づき、診療上有用な診断基準あるいは有効な celiac 病の診断アルゴリズムを確立し、それを用いて治療指針の提案を行うことを目的とした。

B. 研究方法

(1) IBD 患者における抗 celiac 特異的血清抗体の検討とその陽性者に対する診断確定に向けての検討
過去 3 年間に防衛医大を受診した、16 歳以上の 172 例の IBD 患者を対象とした (クローン病 62 例、潰瘍性大腸炎 100 例)。同期間に大腸内視鏡を施行した無症状の患者を対照群とした。セリアック病の疾

患特異的な血清抗体 (anti-tTG, anti-DGP) を測定した。そのいずれかが陽性であった患者に対して、血液中で抗筋内膜 (anti-endomysial) -IgA 抗体および HLA (DQ/DR) を測定し、上部消化管内視鏡にて十二指腸粘膜を観察するとともに、生検を行い、病理検査に供した。

セリアック病の疾患特異的な血清抗体が陽性であった患者に対してはその旨を説明し、グルテン制限食を施行するか否かを選択してもらい、半年後に制限食施行群と未施行群で血清抗体価および大腸内視鏡検査を施行した。

(2) 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 celiac 病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。

同時に我が国での過去における celiac 病の症例報告について、PubMed および医学中央雑誌を中心に検索を行った。

報告例や経験例に関して検討した項目は以下の通りである。

- ① 患者プロフィール (日本人か外国人かを含む)
- ② 症状や血液検査成績：吸収不良症候群の症状を呈していたか否か。
- ③ 血清診断：どのような血清抗体を用いて診断したか
- ④ 内視鏡検査：内視鏡所見
- ⑤ 十二指腸や小腸の病理組織所見
- ⑥ HLA 検査の有無

以上の成績を総合的に判断し、それぞれの症例で確定診断の根拠は何であったのか、以下に述べる診断基準で確定診断の妥当性があるか否かにつき検討した。

(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た (平成 22 年 4 月 16 日、承認番号 783、平成 23 年 2 月 17 日、承認番号 866、平成 25 年 11 月 11 日、承認番号 1197)。

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った。また、被験者が研究協力を拒否しても不利益をう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て、文書における同意を得た上で実施した。

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力されるため、個人は特定できず、個人情報は保護される。また、磁気ディスクによる個人

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ない。

C. 研究結果

(1) IBD患者における抗 celiac 特異的血清抗体の検討

検索した全362例中、34例はanti-tTGあるいはanti-DGPのいずれかが陽性であり、そのうち15例は両者ともに陽性であった。172例のIBD患者においては、anti-tTGの陽性率およびanti-DGPの陽性率は、クローン病で両者ともに約20%、潰瘍性大腸炎で約10%であり、抗 celiac 特異的血清抗体の出現率はIBD患者において対照群に比べて圧倒的に高値を示した($P < 0.01$)。

それぞれの群の抗体価を調べると、クローン病のそれは潰瘍性大腸炎に比べ、高値である傾向を示した。一方、対照群で陽性例が3例みられたが、それらの抗体価は正常上限をわずかに超えた値であった

(図1)。また、anti-tTGとanti-DGPの陽性者は必ずしも一致を見ないが、その抗体価につ

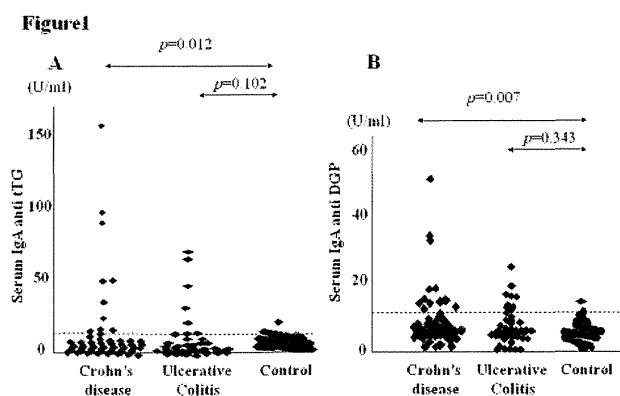


図1 クローン病および潰瘍性大腸炎患者における血清 anti-tTG と anti-DGP 抗体価 (Watanabe C et al. J Gastroenterol 2013 Jun 12 (Epub ahead of print)より引用)

いて両者は良く相関していた。また、IBDの疾患活動性と抗 celiac 特異的血清抗体の陽性率との関係を調べると、HBIで表したクローン病、Mayo scoreで表した潰瘍性大腸炎とも抗 celiac 特異的血清抗体の陽性率と相関を示した。

34例の陽性者について、抗筋内膜抗体およびHLA検査を行った。抗筋内膜抗体陽性者は見られなかった。HLA検査ではceliac病に特異的とされるHLA-DQ2は検出されなかったが、HLA-DQ8陽性者は4名みられた。次にceliac病診断の'gold standard'とさ

れる内視鏡およびその生検所見について抗体陽性者の34例で検討した。いずれの症例にも特徴的所見とされるホタテ貝様粘膜所見や絨毛萎縮は見られなかった。1例のクローン病患者でIELの軽度増加と軽度の絨毛萎縮を認めたが、それはHLA-DQ8の陽性者ではなかった。その他4例のIBD患者に絨毛萎縮をともなわないIELの軽度増加を認め、その中の1例のみHLA-DQ8陽性であった。

25例のanti-tTG陽性患者のうち、8例がグルテン制限食による治療を希望し、他の8例が非制限食でのエントリーに同意された。6か月後にanti-tTG値を比較すると有意に制限食を施行した群で抗体価が低下した。anti-DGPでも同様の結果であった。また、臨床症状を比較すると主に下痢を中心とした症状の改善がグルテン制限食を施行した群でみられた。以上の成績はWatanabe C et al. J Gastroenterol 2013 Jun 12 (Epub ahead of print)に発表した。

(2) 全国アンケートの調査結果および文献検索

実施した調査により、全国967施設より、過去10年間に総計4症例の診断例を認知した。認知した症例につき、患者プロフィール、吸収不良症状や血液検査成績、血清診断結果、内視鏡所見や生検病理組織所見、HLA検査などの臨床像についての解析を行った結果、以下の点が明らかとなった。すなわち4例のうち吸収不良を伴う絨毛萎縮を認める症例は2例、血清celiac特異抗体を認める症例は1例であったが、病理組織で絨毛萎縮を認める例では血清抗体が陰性であり、抗体陽性例では病理検査が行われていない。また、残りの1例は詳細が不明であった。

全国アンケートではceliac病の経験報告は少なかったため、同時に我が国における過去におけるceliac病の症例報告について同様の内容で検討した。過去の文献では7論文8症例の報告がみられた。うち1論文は在外邦人の報告である。

ここでも6例に絨毛萎縮を認めており、グルテン負荷は5例に陽性であるが、血清抗体は調べられていない。但し1例は血清tTG抗体陽性で絨毛萎縮も認めるが、HLA DQ2/DQ8は検出できなかった。従って、下記にのべるようにすべての条件をみたま確定的な症例を報告中に見出すことはできなかった。

(3) 診断アルゴリズム (案) による診断フローチャートの作成

上記の研究結果に基づき、現時点では本邦において特異的celiac病血清抗体陽性患者は、とくにIBDでは10-20%と高率に見られることが明らかになった。そうではない無症状の対照populationにおいても

約 1.5%にみられた。しかし、HLA 検査や内視鏡での組織検査の結果を考慮すると、遺伝学的にも組織学的にも確定的な症例は存在しない結果となった。さらにアンケートや文献の調査結果においても確定的な症例に乏しいことを考慮すると、本邦症例に基づいて診断基準や指針を設けるのは困難であることが想定された。

そこで、昨年インドで行われた WGO と APAGE の合同企画による celiac 病に関するコンセンサスマーケティング（防衛医大より渡辺知佳子研究協力者が参画）において、協議の上で提唱されたアジアにおける celiac 病の診断アルゴリズム（Makharia GK et al J Gastroenterol Hepatol accepted 2014 Jan 20）を本邦にアレンジして導入することが妥当であると考えた（図 2）。

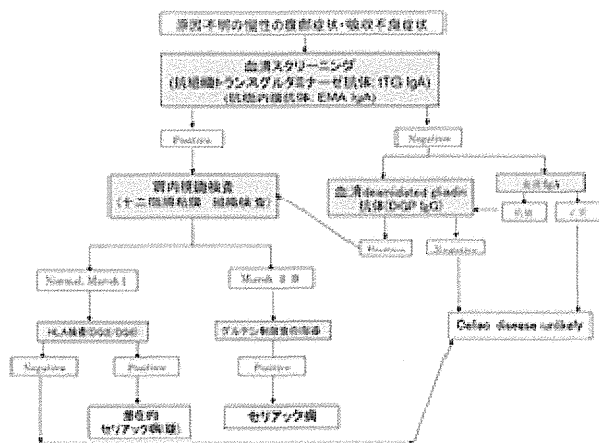


図 2 わが国における celiac 病の診断アルゴリズム（案）
（Makharia GK et al J Gastroenterol Hepatol in press 2014 を改変）

（4）Non-celiac gluten 過敏性腸症（NCGS）の提唱その診断アルゴリズムの確立

上記 celiac 病診断アルゴリズムを今回の IBD 患者での検討にあてはめると、多くの患者は特異的 celiac 病血清抗体が陽性であるにもかかわらず、本当の celiac 病とは言えない（Celiac disease unlikely）の範疇に入ると考えられる。それでは、このような患者はどのような病態に基づくのであろうか。まず、小麦 IgE-RAST にて小麦アレルギーの可能性を除外し、血清グリアジン抗体（AGA）が陽性であれば、non-celiac gluten 過敏性腸症（NCGS）の可能性が高まる。本疾患は最近その存在が欧米を中心に注目されてきた概念で、その確定診断にはグルテン制限の有効性と小麦含有食による悪化を確認しなければならないが、本疾患に関しては我が国で存在する可能性が高いのではないかと考えられる。

図 3 にその診断アルゴリズムを提唱した。これに基づき本邦での NCGS の実態が明らかとなると考えられる。IBD では本症の合併率が高い可能性があり、また、消化管の不定愁訴を訴える症例中に NCGS が含まれる可能性もある。NCGS に対してはグルテン制限食が極めて有効であると考えられるので、今後の活動方針として、診療（治療）ガイドライン作成を予定している。

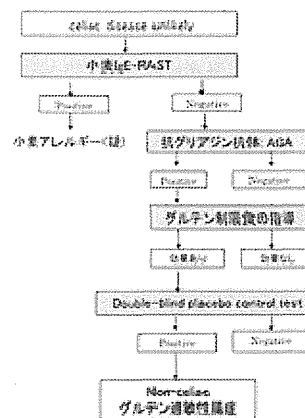


図 3 Non-celiac gluten 過敏性腸症（NCGS）の診断アルゴリズムの提唱

D. 考察

研究目的でも述べたように、本疾患は欧米を中心にコーカサス人種に多く見られる病気であるが、最近インドなどアジア地域においても増加の傾向が見られる。一方、我が国では散発的な少数の報告が見られるが、臨床症状、血清の celiac 病特異抗体の増加、病理組織所見での証明、さらには遺伝学的な適合性（celiac 特異的といわれる HLA-DQ8・HLA-DQ2）のすべての条件を満たす、誰が見ても celiac 病の確定診断例と言える症例は、本邦の過去の症例の報告の中にみられないと言って良いのではないかと考えられた。同様に、今回行った IBD 患者を対象とした研究ならびに全国調査からも、すべての条件を満たしている例はやはり見られず、celiac 病の確定例は日本人では実証できていない可能性があると考えられた。

今回インドで行われた WGO/APAGE の Joint-Meeting（2013 年）で欧米のみならずアジアの研究者がその症例を持ち寄り、アジアでの celiac 病のコンセンサスを発表したことは有意義な事であると思われる。その中で celiac 病の診断アルゴリズム