

ムが提唱されたが、症例経験に乏しい我が国ではそれを導入するのが妥当であると考えられる。ただし、Marsh 1程度で celiac 病と診断しては危険であるので、Marsh 1以下はHLA 検査を必須とするように改変した。実際に、我々の行った IBD 患者を対象とした研究にこの基準を当てはめてみると、血清抗体価が陽性であっても、組織検査やHLA 検査をクリアしないと celiac 病と診断されないことになり、経過観察が必要な潜在的 celiac 病疑いが1例という結果となり、このアルゴリズムの有効性が示されたと考えられる。

即ち、今回の検討において、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、本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。現在、抗 celiac 特異的血清抗体価を検討する試みは特に我が国の消化器病専門施設でも一般的ではない現状であるが、もし将来、本検査が一般的となった場合には、IBD 患者などを中心として非常に多くの抗 celiac 特異的血清抗体陽性例を認識する結果となり、我が国で celiac 病が増加しているという短絡的なメッセージの発信につながる危険性がある。そういう意味でもこの診断アルゴリズムの学会への啓蒙が重要であると考えている。

それではCeliac disease unlikely と診断受けた、特異抗体が高く消化器症状を有する患者はどのように考えればよいのか？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った病態であり、まとまった実態調査の報告は少ない。その正確な病因は不明であるが、何らかの契機でグルテンに対する食物アレルギーとは異なる機序で腸管粘膜透過性亢進などによる過敏症が生じていると考えられる。今回、本疾患の本邦での頻度が比較的高い事を想定されたので、我が国における診断アルゴリズムを celiac 病のそれに引き続く形で作成した。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。そこで、今後不定の消化器愁訴を有する患者を対象として、抗 celiac 特異的血清抗体陽性例はどの程度に存在するか。Celiac 病が否定された場合に、NCGS の疾患概念にあてはまる症例はどのくらい存在するのかについて検

討予定である。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られる。

今後の活動方針として以下のように考えている。

1. 全国アンケート調査および文献で過去に発表されている症例についての追加調査が必要である。
2. 診断基準(案)について(celiac 病の我が国での診断アルゴリズムおよび non-celiac gluten sensitivity の診断基準の両者)を、今回提案できたが、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、よりリファインする必要があるかどうか、検討していく。
3. Non-celiac gluten sensitivity については、我が国での実態を調べる必要があり、より大きな population での検討を計画している。さらに前向き研究をおこないグルテン制限食の効果などにつき検証する。
4. その結果により、NCGC の診断基準(改定案)および診療ガイドラインの作成をおこなう。

## E. 結論

以上のような検討を通じて、本邦での celiac 病の実態がはじめて明らかとなってきた。

抗 celiac 特異的血清抗体価は celiac 病のスクリーニング検査として大変有用であるが、本疾患に罹患していなくても、とくに NCGS では抗体価の上昇をみることがある。IBD においては一般の population よりはるかに確率が高い可能性が示唆された。従って、抗 celiac 特異的血清抗体価の上昇だけで、celiac 病と診断してはならない。今回 WGO-APAGE による celiac 病の診断アルゴリズムを用いて celiac 病の確診にいたる重要性を提案したが、今後はこの診断基準に準拠して診断を行う必要性を強調したい。我が国では、やはり従来と同じく celiac 病は非常に稀な疾患であると考えられた。

一方、抗 celiac 特異的血清抗体価の上昇はみられるが、小麦アレルギーを有さず、celiac 病が否定的な症例は Non-celiac gluten sensitivity (NCGS) という新しい疾患概念が考えられた。本症は比較的最近提唱された概念であるが、比較的その頻度は高く存在することが本邦でも想定されたので、今後 celiac 病との誤診を避ける意味でも、また正確な病態の把握とそれに基づく治療法の確立が急務と考えられる。今後、抗 celiac 特異的血清抗体価をさらに多くの population で検討することにより、その実態と対策を明らかにする必要がある。

## 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. 穂苅量太、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: クロウン病、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 TNFalpha 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：好酸球性食道炎の一例、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 回日本消化器学会総会、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

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

## 蛋白漏出性胃腸症診断基準案、原発性リンパ管拡張症診断基準案の提案

研究分担者 穂苅量太 防衛医大消化器内科 教授

蛋白漏出性胃腸症と原発性リンパ管拡張症の本邦での実態につき全国調査を実施した。原発性リンパ管拡張症は 50 例に満たないという回答を得たが、明確な診断基準がない実態が明らかになった。そこでプロジェクトチームを作り、両疾患の診断基準（案）を作成した。

### 研究協力者

三浦総一郎（防衛医大）  
二宮風夫、松井敏幸  
（福岡大筑紫病院消化器内科）  
井上拓也（大阪医大 2 内）  
中村正道（名古屋大消化器内科）  
大宮直木（藤田保険病院）  
渡邊龍之（産業医大 3 内）  
藤山佳秀（滋賀医大消化器内科）  
矢野智則（自治医大消化器内科）  
菅 智明（信州大 2 内）  
朝倉 均（こうかんクリニック）

### A. 研究目的

蛋白漏出性胃腸症、なかでも原発性リンパ管拡張症は極めて稀な疾患であり、慢性に経過する難治性の疾患である。世界的にも case report や case series レベルの報告しかない。また本邦でも、世界的にも明確な診断基準は存在しない。最初に 1961 年に Waldmann が報告して 50 年以上経過し、その間に診断器具は飛躍的に進歩を遂げた。そこで現代に沿う診断基準を再作成し、それを基に将来的な実態調査の基盤を作ることを目的とした。

### B. 研究方法

蛋白漏出性胃腸症、原発性リンパ管拡張症の症例を有する 10 施設の医師に診断基準作成のプロジェクトメンバーを依頼した。診断に使用している方法、異常値のカットオフをアンケート調査し、診断基準案を作成した。全ての施設に同意が得ら

れるまで改訂を繰り返し、現在の診断法に見合う診断基準案を策定した。

（倫理面への配慮）

個人情報は一切取り扱っていない。

### C. 研究結果

別紙のごとく、蛋白漏出性胃腸症診断基準（案）、原発性リンパ管拡張症診断基準（案）を策定した。

### D. 考察

蛋白漏出性胃腸症について

- ・炎症性腸疾患の急増により罹患患者の数、割合の多くを占めるに至っている。このような 2 次性の蛋白漏出性胃腸症を含めて、疾患概念を診断基準に明確に記した。
- ・アルブミン値の基準：平成 25 年の日本肝臓学会のアルブミン値の正常値に関する勧告に沿い、測定法で正常値が異なる現状を踏まえ、「低たんぱく血症、低アルブミン血症」の記載とした。
- ・稀な疾患であることより、診断基準に記載した 2 所見は必須であり、1 つしか満たしていないものを疑い例と扱わないこととした。
- ・蛋白漏出性胃症：低アルブミン血症を呈しない症例もあるとは注に記載。

原発性リンパ管拡張症について

- ・組織学的リンパ管拡張の意義につき検討された。リンパ管拡張が粘膜固有層でなく粘膜下層で明瞭な例があること。またリンパ管拡張が、小腸にびまん性でなく所々に起こりうること。以上から検出感度が問題になった。
- ・内視鏡の進歩により特徴的所見が得られる頻度が上昇した。

以上2点から、組織学的リンパ管拡張を証明できなくても、蛋白漏出性腸症と内視鏡的典型的所見を備えるものを疑診とした。

- ・ 概念に、拡張したリンパ管に乳糜がうっ滞し、蛋白漏出性腸症をきたすことを記載した。
- ・ リンパ管拡張が組織学的にあっても乳糜がうっ滞せず、蛋白漏出性腸症をきたさない疾患（ペーチェット病、リンパ産生過剰、透過性亢進など）を除外するため、蛋白漏出性腸症をきたすことを必須条件とした。

#### E. 結論

蛋白漏出性胃腸症診断基準案、原発性リンパ管拡張診断基準案を提案した。

#### F. 健康危険情報

該当せず

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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、p190-193、2013. 1

##### 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

## 腸間膜静脈硬化症の実態に関する全国調査の結果

研究分担者 清水誠治 JR 大阪鉄道病院 医務部長

腸間膜静脈硬化症の実態を把握する目的で全国調査を行い、222 例のデータが寄せられた。とくに漢方薬服用についての病歴聴取の有無を調査項目に加えたところ、病歴聴取が行われていたのは 169 例 (76.1%) で、その内 147 例 (87.0%) で漢方薬服用が確認された。サンシシ成分を含む漢方薬の服用が確認されたのは、147 例中 119 例 (81.0%) であったが、詳細不明例を含めるとさらに高率になる可能性がある。サンシシ成分を含む漢方薬が単一の発症要因とはいえないが、今後服用者に対する注意喚起を行うとともに早期診断の方策を講じることが必要である。

### A. 研究目的

腸間膜静脈硬化症は、大腸壁内から腸間膜にかけて静脈の石灰化、静脈還流障害による腸管の慢性虚血性変化をきたす疾患である。本症は慢性経過を辿り腹痛、便通異常、イレウスなどの症状を契機に診断されるが、無症状のことも少なくない。当初、特発性として報告されたが、発症要因として漢方薬の関与が注目されている。

これまで散発的な症例報告や文献検索が行われていたが、全国規模の実態調査は実施されていなかった。今回、本症の発症要因（とくに漢方薬の関与）、病像、経過、治療の現状を明らかにするためにアンケートによる全国調査を行った。

### B. 研究方法

昨年 11 月に、症例シートを約 1400 施設に送付した。調査項目は、診断時年齢、性別、症状、基礎疾患、内服薬（漢方薬服用に関する問診の有無を含む）、画像診断および生検所見、治療法、経過である。

（倫理面への配慮）

患者個人の特定がなされないよう調査項目に配慮し、回収、集計に際しても細心の注意を払った。

### C. 研究結果

133 施設から回答を得て 222 症例のデータが集積された。診断に関しては内視鏡と生検で診断されたものが最も多かったが、腹部単純 X 線、CT、注腸 X 線などが様々な組み合わせで施行されており、手術後に病理診断がなされた症例も含まれていた。

1. 年齢・性別：年齢は 26～89 歳、平均年齢は 63.8

歳、性別は男性 78 例、女性 144 例 (1:1.8) であった。

2. 症状：222 例における症状は腹痛が 100 例 (45.0%) と最多で、下痢が 38 例 (17.3%)、腹部膨満、イレウスがいずれも 37 例 (16.8%)、悪心嘔吐が 23 例 (10.5%)、便秘が 17 例 (7.7%)、血便が 16 例 (7.3%) であった。一方、無症状の症例が 51 例 (23.3%) を占めた。

病歴期間は不明が多く、記載されている場合も 0 ヶ月～23 年と大きなばらつきがみられた。

3. 基礎疾患：222 例における基礎疾患は、高血圧症 (73 例, 33.2%)、肝疾患 (40 例, 18.2%)、高脂血症 (22 例, 10.0%)、糖尿病 (17 例, 7.7%)、自己免疫疾患、心疾患 (いずれも 15 例, 6.8%)、悪性腫瘍 (14 例, 6.4%)、更年期障害、慢性閉塞性肺疾患、アトピー性皮膚炎、橋本病を含む甲状腺疾患 (いずれも 10 例, 4.5%) が上位を占めた。

4. 漢方薬服用：漢方薬服用に関する病歴聴取を行ったとする回答は 222 例中 169 例 (76.1%) であり、その内で漢方薬服用が確認されたのは 147 例 (87.0%) であった。これら 147 例の内、119 例 (81.0%) でサンシシ成分を含む漢方薬の服用が確認されたが、14 例は詳細不明、14 例はサンシシを含まない漢方薬を服用していた。漢方薬服用聴取群の 70.4% でサンシシ成分を含む漢方薬が服用されており、内訳は加味逍遙散 (37 例, 31.1%)、黄連解毒湯 (36 例, 30.3%)、辛夷清肺湯 (14 例, 11.8%)、茵陳蒿湯 (13 例, 10.9%) が上位を占めていた。

サンシシを含む漢方薬の服用期間は 24 例で不明であったが、判明した 95 例では 3～51 年 (平均 13.6 年) であった。年数別にみると 20 年以上が 23 例、15-19 年が 17 例、10-14 年が 26 例、5-9 年が 22 例、5 年未満が 7 例で、5 年以上が 92.6%、10 年以上が 69.5% であ



った。

## 5. 病変範囲と画像所見

内視鏡が施行された症例の内、観察範囲が不十分なものと一部の術後症例を除いた206例における病変範囲は、終末回腸15例(7.3%)、盲腸180例(81.8%)、上行結腸206例(100%)、右側横行結腸179例(86.9%)、左側横行結腸123例(59.7%)、近位下行結腸75例(36.4%)、遠位下行結腸62例(30.1%)、S状結腸31例(15.0%)、直腸8例(3.9%)であった。これらの症例で記載されていた内視鏡所見は、色調異常203例(98.5%)、浮腫147例(71.4%)、びらん・潰瘍124例(60.2%)、狭窄35例(17.9%)であった。

症状とびらん・潰瘍の関連については、有症状群で有意にびらん・潰瘍が高率であった( $p < 0.01$ )。

腸間膜静脈の石灰化については、単純X線が実施された180例中119例(66.1%)、CTが実施された205例中187例(91.2%)で観察された。単純X線とCTの両方が実施された症例は172例であり、その内CTで石灰化がみられた156例中、単純X線で石灰化がみられたのは115例(73.7%)であった。

## 6. 治療法と経過

222例全体でみると選択された治療法は、(A)無治療が73例(33.0%)、(B)無治療で経過観察中に漢方薬を中止した症例が13例(5.9%)、(C)無治療で経過観察中に手術が行われた症例が10例(4.5%)、(D)漢方薬中止が73例(33.0%)、(E)最初から手術が行われた症例が36例(16.3%)、(F)内服治療が16例(7.2%)であった。内服治療に用いられる薬剤としてはワーファリン、5-ASAが主であった。

サンシシを含む漢方薬を内服していた119例での治療は(A)14例(11.7%)、(B)13例(10.9%)、(C)8例(6.7%)、(D)63例(52.9%)、(E)19例(16.0%)、(F)2例(1.7%)であった。一方、漢方薬服用聴取群で漢方薬内服が確認されなかった22例では、(A)13例(59.1%)、(C)1例(4.5%)、(E)5例(22.7%)、(F)3例(13.6%)であった。

## D. 考察

腸間膜静脈硬化症に関しては、これまで散発的な症例報告や文献検索がなされてきた。その中で、本症と漢方薬の長期服用との関連性が示唆されていたが、最近サンシシ成分が原因物質である可能性が高いことが注目されている。すでに黄連解毒湯、加味逍遥散の添付文書では腸間膜静脈硬化症が副作用である可能性が記載されており、本症が薬剤起因性腸管障害として捉えられつつある。一方で漢方薬との関連が見いだせない症例が存在することも事実である。当然の事ながら薬剤起因性であれば薬剤の中止が対処法として第一選択になる。

実際、漢方薬の服用に関しては通常の病歴聴取で申告されないことが多いと考えられるため、今回の調査では漢方薬の服用に関する病歴聴取の有無を調査項目に含めた。実際にこの点に特化した病歴聴取がなされているかどうかアンケート調査では限界があるが、222例中169例(76.1%)で漢方薬服用についての病歴聴取がなされていた。その内で漢方薬服用が確認されたのは147例(87.0%)であった。これら147例中の119例(81.0%)でサンシシ成分を含む漢方薬の服用が確認された。漢方薬の詳細が不明な症例の中にサンシシ成分を含む漢方薬を服用している症例が含まれている可能性を考慮するとさらに高率である可能性がある。またサンシシ成分を含む漢方薬の服用期間は判明した限りでは平均13.6年ときわめて長期に及んでいた。

本症は腹痛、便秘異常、イレウスなどの症状を契機に診断されることが多いが、無症状の症例も約4分の1にみられ極めて緩徐に病変が進行していくことが推測される。病状が進行して手術が行われている症例も少なくなく、発症後早期の無症状の時期に発見することが重要と考えられる。そのための方策としては、サンシシ成分を含む漢方薬が腸間膜静脈硬化症の原因である可能性を周知するとともに、5年以上服用している患者で検査を推奨することが必要と考えられる。その場合、大腸内視鏡を主なうことが望ましいが、CTで腸間膜静脈の石灰化の有無を評価することも有用と考えられる。単純X線はCTを基準にした場合に検出感度が低く不十分と考えられる。

治療に関しては、漢方薬服用が判明している場合には服用中止という選択が可能であるが、不明の場合には無治療で経過観察、内服治療、手術と対処法の選択肢が狭まる。無治療で経過をみることが出来る症例があるが経過中に増悪して手術が行われている症例も少なからずみられる。一方で、漢方薬を中止した症例では手術例がないことは強調する必要がある。

今後検討すべき課題としては、診断基準を確立すること、発症要因としての漢方薬についてより正確な状況を把握すること、対処法別の長期経過を明らかにすること、漢方薬との関連性が見いだせない症例における発生要因を明らかにし対処法を確立すること、漢方薬が関与しない症例に対する治療法を探ることが挙げられる。

## E. 結論

腸間膜静脈硬化症に関する全国調査を行った結果、サンシシ成分を含む漢方薬の長期服用が本症の発生要因の一つであると推定された。服用者に注意喚起を行うとともに、発症早期に診断するための方策を講じる必要がある。

謝辞：今回の調査に御協力いただきました方々に深謝  
致します。

F. 健康危険情報  
特記事項なし

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・登録情報

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

## 「腸管気腫症」—全国アンケート調査に基づいた疾患概念と診療指針の策定—

研究分担者 平田一郎 藤田保健衛生大学消化管内科 教授

「腸管気腫症」の実態を明らかにする目的で全国アンケート調査を行い50施設から得られた腸管気腫症310例のデーターに関して解析を行った。この解析結果に文献的考察を加味してその疾患概念、診断指針、治療指針を策定した。

### A. 研究目的

「腸管気腫症」の実態を明らかにしその疾患概念、診断指針、治療指針を策定する。

### B. 研究方法

全国アンケート調査により本邦における「腸管気腫症」の実態を把握する。アンケート調査による実態と従来の文献に記載されている事項との異同を考察する。（倫理面への配慮）

患者個人情報保護のため、アンケートを依頼された医師は患者個人情報を含まない臨床研究データーを所定の用紙に記載しプロジェクト分担医師のもとに郵送する。

### C. 研究結果

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。

### D. 考察・結論

1) 疾患概念：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。

2) 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。

3) 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。

4) 治療指針：①無症状の場合は自然消失もあるので無治療で経過観察を行なっても良い。②消化管狭窄や壊死などの器質的疾患の無い限り、原疾患の治療や原因薬剤の中止を行なうと伴に高濃度酸素療法或いは通常酸素吸入を行なう。③消化管狭窄、腸管壊死、高度の出血を伴う場合は外科的処置を行なう。④劇症型（急性壊死性腸炎、腸間膜動静脈血栓症による虚血性腸炎、門脈内空気塞栓など）の場合は緊急手術が必要となる。

⑤予後：無治療で消失。気腫像は短期から長期持続。再発例あり。

E. 健康危険情報：無し

F. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

“Multicenter analysis of clinicopathological features of pneumatosis cystoideus intestinalis”

というタイトルで投稿予定。(発表雑誌は未定)

2. 学会発表

未

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

下記いずれも無し

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

## Henoch-Schonlein 紫斑病の本邦における現状調査

研究分担者 岩男 泰 慶應義塾大学病院予防医療センター 教授

本邦における成人 Henoch-Schonlein 紫斑病の実態を把握することを目的とし、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。成人 Henoch-Schonlein 紫斑病の消化管病変は小腸に、多く認められ、病態解明には小腸病変のさらなる解析が必要であると考えられた。

共同研究者  
細江直樹（慶應義塾大内視鏡センター）

### A. 研究目的

本邦における成人 Henoch-Schonlein 紫斑病の実態を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

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。具体的なアンケート内容は、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。

（倫理面への配慮）

個人情報、アンケート用紙には記載せず、匿名化した情報のみを記載することとした。

### C. 研究結果

成人 Henoch-Schonlein 紫斑病症例は 25 施設、104 例で認められ、そのアンケート結果をまとめた。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。

### D. 考察

成人発症の Henoch-Schonlein 紫斑病症例は、25 施設、104 例で認められ、予想以上に患者数は多い結果とな

った。皮膚の紫斑が特徴的ではあるが、腹部症状のみが初発症状となる場合もあり、消化管病変を把握することは、診断治療に重要であることが示唆された。CT では浮腫像のみしかとらえることができなかったが、内視鏡では発赤、びらんなど微細な病変をとらえることができた。小腸に病変が多く（空腸 45.2%、回腸 61.5%）、その病変を観察することは病態把握に重要であると考えられた。

### E. 結論

成人 Henoch-Schonlein 紫斑病の消化管病変は小腸に、多く認められ、病態解明には小腸病変のさらなる解析が必要である。

### 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

## 慢性偽性腸閉塞症の画像診断学的及び病理学的解析

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学附属病院内視鏡センター 教授

慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction：以下CIP0）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性かつ重篤な疾患である。CIP0は、診断時のみならず病勢把握のためには度重なる放射線画像検査が必要となるが、その際放射線被曝が臨床上大きな問題となる。そこで我々は、放射線被曝を伴わず、かつ腸管蠕動を直接動画として評価できるモダリティとして、シネMRIを用いたCIP0患者の腸管蠕動評価を行った。これによりシネMRIはCIP0患者の蠕動低下をIBS患者や健常者と明らかな有意差を持って指摘しうることを証明した。一方で、CIP0病理学的解析では、HE染色と免疫染色の組み合わせにより筋原性、神経原性、カハール介在細胞性などのサブタイプが知られているが、これらの病理学的異常は、腸管拡張の原因と考えるべきか、腸管拡張の結果として起こる二次性的変化と考えるべきか、controversialである。そこで我々は、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行った。非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIP0（巨大結腸症）には病理学的異常がもとより存在し、何らかのトリガーを経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

慢性偽性腸閉塞症（Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction：以下CIP0）は、器質的疾患が存在しないにもかかわらず長年にわたり腸閉塞症状を来す難治性疾患であり、時に致命的となりうるなど、下部消化管運動障害の中で最も重篤な疾患である。CIP0は、その長期にわたる疾患経過ゆえ、診断時のみならず病勢把握のためには度重なる放射線画像検査が必要となるが、その際放射線被曝が臨床上大きな問題となる。そこで我々は、放射線被曝を伴わず、かつ腸管蠕動を直接動画として評価できるモダリティの必要性を痛感した。近年登場したシネMRIを用いたCIP0患者の腸管蠕動評価を行い、シネMRIのCIP0診断への有用性を検証することとした（研究1）。

一方で、CIP0の病態解明には病理学的解析は必須である。これまでHE染色と免疫染色の組み合わせにより筋原性、神経原性、カハール介在細胞性などのサブタイプが知られているが、これらの病理学的異常は、腸管拡張の原因と考えるべきか、腸管拡張の結果として起こる二次性的変化と考えるべきか、依然controversialである。そこで我々は、拡張腸管（病変部）と非拡張腸管（非病変部）の比較を行い、病理学的側面からCIP0の病態生理

の解明を試みた（研究2）。

### B. 研究方法

研究1：厚労省診断基準を満たすCIP0患者12名、IBS患者12名、健常者12名にそれぞれシネMRIを施行した。撮影条件は1.5 Tesla system, b-TFE sequence, TR/TE=4.1/2.0 ms, flip angle (FA)=80 degrees, FOV=38×38cm, matrix=256, slice thickness=10mm, temporal resolution=0.5s, scan time =16sとした。腸管蠕動の定量評価のために、平均腸管径、収縮率、収縮周期をエンドポイントとして群間比較を行った。

研究2：結腸限局型慢性偽性腸閉塞症（巨大結腸症）患者31名の手術検体（全層生検標本）を全国から集積した。計53検体（病変部31検体、非病変部22検体）に対して、筋異常評価のためにHE染色、神経異常評価のためにHu C/D染色、カハール介在細胞評価のためにCD117 (c-kit) 染色を行った。病変部と非病変部の病理学的所見の比較を行った。

（倫理面への配慮）

本調査は、横浜市立大学附属病院研究倫理委員会の承認を得て施行した。プライバシー保護に万全の配慮を施した。

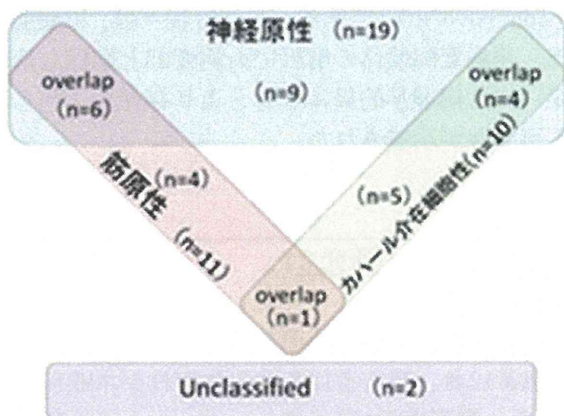
### C. 研究結果

#### 研究 1 :

	健常者 N=12	IBS 患者 N=12	CIPO 患者 N=12	P value
平均腸管径 (mm)	11.1±1.5	10.9±1.9	43.4±14.1	<0.001
収縮率 (%)	73.0±9.3	74.6±9.4	17.1±11.0	<0.001
収縮周期 (秒)	7.8±1.0	7.4±1.0	7.9±1.4	NS

CIPO群は他の2群よりも有意に平均腸管径が高く、また有意に収縮率が低かった。一方収縮周期はいずれの群においても有意差を認めなかった。

#### 研究 2 :



Stain		Concordance rates (%)
HE	Myopathy	5/6 (83.3)
	Neuropathy	5/5 (100)
Hu C/D	Hypoganglionosis	14/15 (93.3)
	Non-hypoganglionosis	5/7 (71.5)
CD117	ICC abnormalities	5/6 (83.3)

筋原性は35%、神経原性は61%、カハール介在細胞性は32%の症例に認められ、若干であるが各サブタイプのオーバーラップも認められた。非病変部検体の解析では、70-100%の高い確率で病変部と同様な病理学的異常が認められた。

### D. 考察

研究 1. シネMRIを用いることでCIPO群を健常者及びIBS患者と鑑別することが可能である。とくにCIPO発症初期の患者はIBS症状を呈することがあり、両者の鑑別が困難なことがある。全く異なる臨床経過を呈する両者の鑑別は極めて大切であるが、シネMRIを用いることで早期の段階でCIPOをIBSから分離鑑別することができる。シネMRIは放射線被曝を伴わずに施行でき、腸管蠕動を動画で直接的に評価できる有用なモダリティと考えられる。診断時のみならず、フォローアップや治療前後での比較にも役立ち、今後の日常臨床での普及が期待される。

研究 2. 非病変部検体の解析でも病変部と同様な病理学的異常が認められたことにより、CIPO(巨大結腸症)には病理学的異常がもとより存在し、何らかのトリガーを経て結果として徐々に腸管拡張が生じる可能性が示唆された。

### E. 結論

シネMRIは、診断時のみならず、フォローアップや治療前後での比較にも役立ち、今後の日常臨床でのさらなる普及が期待される。巨大結腸症においては非病変部にも病理学的異常が見られるが、どんなトリガーを経て拡張に至るのか、この点の解明が今後の課題である。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- Ohkubo H, Kessoku T, Fuyuki A, et al. Assessment of Small Bowel Motility in Patients with Chronic Intestinal Pseudo-Obstruction Using Cine-MRI. Am J Gastroenterol 2013 Jul;108(7):1130-108:1130-9.
- Ohkubo H, Masaki T, Matsushashi N, et al. Histopathologic findings in patients with idiopathic megacolon: a comparison between dilated and non-dilated loops. Neurogastroenterol Motil 2013 in press

#### 2. 学会発表

DDW 2013 Poster Session, Orland, USA. May 21, 2013

Ohkubo H, Nakajima A, et al. Histopathologic

features of surgical specimens in patients with chronic intestinal pseudo-obstruction:

Analysis in Japanese population

2013年9月14日 第326回 日本消化器病学会関東支部例会 大久保秀則, 中島淳

「症状に周期性変化を認めた代償期偽性腸閉塞症の1例」

「突然発症し結腸垂全摘にて改善した結腸限局型偽性腸閉塞の1例」

UEGW 2013 Poster Session, Berlin, German. Oct 16, 2013

Ohkubo H, Nakajima A, et al. HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF SURGICAL SPECIMENS IN PATIENTS WITH CHRONIC INTESTINAL PSEUDO-OBSTRUCTION IN JAPANESE POPULATION

2013年11月8日 第15回日本神経消化器病学会慢性偽性腸閉塞ミニシンポ 大久保秀則, 中島淳

MS-2 「慢性偽性腸閉塞症患者の腸管全層生検の病理学的解析：拡張部と非拡張部の比較」

MS-3 「シネMRIは慢性偽性腸閉塞症の小腸蠕動を明確に描出する：症例対照研究」

2013年12月7日 第327回 日本消化器病学会関東支部例会 大久保秀則, 中島淳

「シネMRIで診断しルビプロストンが奏功した巨大結腸症の1例」

The 4th Asian Pacific Single Topic Conference in Tagaytay, Philippines, Jan 12, 2014

Ohkubo H, Nakajima A. Can cine-MRI detect the IBS patients complicated with SIBO?" Oral Presentation.

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



## 慢性偽性腸閉塞症の病態に関する研究

研究分担者 福土 審 東北大学病院心療内科 教授

慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudo-obstruction; CIP)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の希少疾患である。本研究では、その cellular level あるいは subcellular level での障害部位を特定することを長期目標とする。本年度はその前提となる症例集積を実施した。

### 研究協力者

庄司知隆、遠藤由香、佐藤康弘、  
田村太作、町田貴胤、町田知美  
(東北大学病院心療内科)

### A. 研究目的

消化管生理学の進歩によって、腫瘍・潰瘍・炎症・感染・外傷・奇形などの形態変化を欠くにもかかわらず腹痛・下痢・便秘・悪心・嘔吐などの消化器症状を訴え続ける患者群の生理が次第に明らかにされてきている。これらの大部分は消化管機能異常、特に消化管運動異常に由来するものと考えられる。その中でも、明らかな消化管運動異常を呈する疾患群は食道から大腸まで幅広く存在する。その疾患群の中でも慢性偽性腸閉塞症(chronic intestinal pseudo-obstruction; CIPO)は、小腸・大腸を中心として消化管運動が全般的に低下し、最も重症を呈する難治性の希少疾患である。本研究では、その cellular level あるいは subcellular level での障害部位を特定することを長期目標とする。本年度は前年度に続き、症例集積により、その前提となる情報収集を行った。

### B. 研究方法

対象は1996年-2014年の間、東北大学病院心療内科において入院加療を実施したCIPO患者18例である。年齢は16歳から73歳、男性8例、女性10例である。

入院後、症状を分析するとともに、立位腹部単純X線写真、小腸内圧、大腸内圧、マーカー消化

管通過試験、胃電図、血液検査を実施した。治療は固形食物摂取量を減量し、減量熱量を液体補助栄養食または中心静脈栄養法にて補給した。薬物療法はprobiotics、mosapride、もしくは、大建中湯を投与した。1例には脳死下小腸移植手術が実施された。

(倫理面への配慮)

診療情報の分析と公表に関して患者本人の承諾を得ている。

### C. 研究結果

CIPO患者18例の臨床像を表1と表2に示した。CIPO患者は、全身検索の結果、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患の診断がついた場合、そのままCIPOとし、小腸・大腸運動の低下の原因となる疾患が見いだされない場合には慢性特発性偽性腸閉塞(chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction; CIPO)とした。性別とCIPO/CIPO診断に有意な関連性を認めた(Fisher exact test,  $p = 0.025$ )。即ち、CIPOにおいては、男性が70%、女性が30%であるのに対し、CIPOでは男性が12.5%、女性が87.5%であった。

CIPOの原因疾患としては、全身性硬化症ならびにその関連疾患のcalcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias (CREST)症候群が87.5%を占め、僅かにミトコンドリア脳筋症が12.5%であった。初診時の主訴は上部消化管症状では腹痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、食物詰まり感、下部消化管症状では、腹痛、腹部膨満、便秘、下痢であった。

立位腹部単純X線写真にて72.2%の症例に小腸の鏡面像を認めた。大腸のガス増加は94.4%の症

例に認めた。病像に関して統計的検索を実施したが、性別と CIPO/CIPO 診断に有意な関連性を認めただけ以外には統計学的に意味がある関連はなかった。

#### D. 考察

CIPO は小腸・大腸運動障害の最も重症の病型である。神経-筋のどの部位が主に障害されるかによって visceral neuropathy と visceral myopathy に分類される。全身性硬化症、アミロイドーシス、神経変性疾患などの原因疾患を見出し得る群を単に CIPO と呼ぶ。これに対し、原因疾患を特定できず、原因不明のものは CIPO と呼ばれる。小腸を含む下部消化管運動が低下するが、病変の主座が小腸にある場合と大腸にある場合がある。いずれでも進行・重症化すると消化管壁運動が極度に低下し、巨大十二指腸や巨大結腸を呈する。

自験例を概観すると、性別と CIPO/CIPO 診断に関連性を認め、CIPO においては、男性が 70%、女性が 30%と男性優位であるのに対し、CIPO では男性が 12.5%、女性が 87.5%と女性優位であった。これは、CIPO の原因疾患には自己免疫疾患が多く、自己免疫疾患は女性優位に発症し、その比率は 9:1 であることが一因であると考えられる。しかし、これだけでは、CIPO において、男性が 70%、女性が 30%と男性優位であることは説明できない。単一施設のデータには限界はあるものの、われわれの施設においては、消化管機能と全体像から診断を下しており、これが、偶然の所見であるのか否か、組織診断も含めた症例集積が必要である。

CIPO は下部消化管運動機構が障害される訳だが、その原因分子は症例の希少性もあって確定しているとは言えず、Cajal 介在細胞のマーカー蛋白である c-kit の発現低下やミトコンドリア遺伝子異常が散発的に報告されているにとどまっている。原因遺伝子・蛋白の同定を行う戦略が必要である。

#### E. 結論

CIPO の臨床例の集積から、今後の診療の更なる展開が望まれる。

#### F. 健康危険情報

危険情報はない。

#### 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) Fukudo S, Machida T, Endo Y, Shoji T, Kano M, Kanazawa M. When and how should we study colonic motility? In; Quigley EMM, Hongo M, Fukudo S (eds): Functional and GI Motility Disorders. Frontiers of Gastrointestinal Research, Karger, Basel, Switzerland, vol 33, pp65-81, 2014. (DOI: 10.1159/000356745)

2) 福土審. クロライドチャンネルを介した便秘治療. Medical Science Digest 39 (14): 680-683, 2013.

##### 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

表 1. 慢性偽性腸閉塞症の連続症例表 (東北大学病院心療内科)

患者 ID	年齢	性別	診断	入院	原発続発	原疾患	併存疾患
1	16	男	CIIPO	あり	特発性	-	-
2	32	男	CIIPO	あり	特発性	-	-
3	31	女	CIIPO	あり	特発性	-	神経性過食症
4	30	男	CIIPO	なし	特発性	-	-
5	23	女	CIIPO	あり	特発性	-	-
6	64	男	CIIPO	あり	特発性	-	-
7	46	男	CIIPO	あり	特発性	-	-
8	70	男	CIIPO	あり	特発性	-	神経因性膀胱
9	12	男	CIIPO	なし	特発性	-	-
10	61	女	CIIPO	あり	特発性	-	-
11	17	女	CIPO	あり	続発性	MELAS	-
12	60	男	CIPO	あり	続発性	SSc	PM/Sjogren/Tbc
13	37	女	CIPO	なし	続発性	SSc susp	-
14	59	女	CIPO	あり	続発性	CREST	-
15	69	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-
16	73	女	CIPO	あり	続発性	CREST	-
17	72	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-
18	73	女	CIPO	あり	続発性	SSc	-

CIIPO: chronic idiopathic intestinal pseudo-obstruction

CIPO: chronic intestinal pseudo-obstruction

MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes

SSc: systemic sclerosis

CREST: calcinosis, Raynaud's syndrome, esophageal motility, sclerodactyly, telangiectasias syndrome

PM: polymyositis

Sjogren: Sjogren's syndrome

Tbc: pulmonary tuberculosis

\*性別と CIIPO/CIPO 診断に有意な関連性を認める (Fisher exact test,  $p = 0.025$ )。CIIPO は男性、CIPO は女性優位である。

表 2. 慢性偽性腸閉塞症の連続症例表 (続き)

患者 ID	発症-初診 (年)	上部主訴	下部主訴	腹部膨満
1	3	腹痛	腹痛	あり
2	0.5	腹痛	腹痛	あり
3	14	腹部膨満	腹部膨満	あり
4	20	腹部膨満	腹部膨満	あり
5	2	-	便秘	あり
6	2	悪心	便秘	なし
7	3	-	下痢	あり
8	0.3	腹痛	腹痛	あり
9	2	腹部膨満	腹部膨満	あり
10	0.5	悪心	腹痛	-
11	3	腹部膨満	腹部膨満	あり
12	3	食物詰まり感	-	-
13	7	嘔吐	-	あり
14	6	嘔吐	腹部膨満	あり
15	1	-	便秘	あり
16	0.2	嘔吐	腹痛	あり
17	2	嘔吐	便秘	あり
18	1	悪心	-	あり