

201442066A

厚生労働科学研究委託業務

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業）

難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索

平成26年度

委託業務成果報告書

研究代表者 松本 主之

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業）による委託業務として、岩手医科大学が実施した平成26年度「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 疾患概要・診断基準・診断基準画像 一覧	1
II. 総括研究報告	
「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」	17
松本 主之（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野）	
III. 分担研究報告	
「腸間膜静脈硬化症に関する全国調査結果の解析」	21
日比 紀文（北里大学北里研究所病院炎症性腸疾患先進治療センター）	
「炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究の結果解析と今後の展望」	24
高後 裕（旭川医科大学消化器血液腫瘍制御内科学）	
「小腸炎症性疾患の消化管粘膜における栄養吸収構造の解析」	30
中村 正直（名古屋大学大学院医学系研究科・消化器内科学）	
「非特異性多発性小腸潰瘍症8例における腸管外合併症 ～皮膚・骨病変を中心に～」	32
松井 敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）	
「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4例」	35
内田 恵一（三重大学消化管・小児外科）	
「いわゆる非特異性多発性小腸潰瘍症9例の臨床的検討」	37
大宮 直木（藤田保健衛生大学消化管内科）	
「非特異性多発性小腸潰瘍症における小腸粘膜SLCO2A1免疫染色の診断上の有用性」	39
久松 理一（慶應義塾大学医学部消化器内科）	
「SLCO2A1の機能解析の現状」	41
久松 理一（慶應義塾大学医学部消化器内科）	
「非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡像とアトラス作成の試み」	43
緒方 晴彦、細江 直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）	
「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」	46
江崎 幹宏、梅野 淳嗣（九州大学大学院病態機能内科学）	

「患者検体のプロスタグランジン濃度測定法の確立」	50
末松 誠、杉浦 悠毅（慶應義塾大学医学部医化学教室）	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧	53
V. 学会発表に関する一覧	67
VI. 知的財産権・社会活動報告	73
VII. 研究事業報告	77
VIII. 研究成果の別刷り	103
IX. 研究班構成	495

I . 疾患概要・診断基準・診断基準画像 一覽

消化器系疾患分野

非特異性多発性小腸潰瘍症

1. 概要

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

2. 疫学

平成25年度厚生労働省難治性炎症性腸管障害調査研究班参加施設を対象とした実態調査によれば、炎症性腸疾患の診断・治療を専門とする全国58施設において計63例が非特異性多発性小腸潰瘍症と診断されていた。平成24年度に個人調査票が提出された本邦クローン病患者数は34,721例であることから、本邦における非特異性多発性小腸潰瘍症の有病者数は160例程度であると推測される。

3. 原因

原因不明である。本症を40年に亘って集積した報告によれば、約半数の症例で両親に血族結婚が確認され、うち3例で同胞発症がみられている。また、実態調査においても、63例中15例で血族結婚がみられている。少数例の遺伝子解析によれば、本症患者において、プロスタグランジントランスポーターであるSLCO2A1のホモ変異、ないし接合ヘテロ変異が確認されている。以上より、本症の原因としてプロスタグランジン代謝障害の可能性が考えられる。

4. 症状

女性に好発し、多くは幼・若年期に発症する。長期間におよぶ持続性潜性の消化管出血による高度の貧血および低蛋白血症に関連した症状が主症状である。すなわち、顔面蒼白、易疲労感、浮腫、第二次性徴を含めた成長障害がみられ、女性では無月経が少なくない。確定診断までに長時間を要することが多いので、この間鉄剤投与、輸血などを繰り返し受けることになる。消化管の狭窄症状として腹痛を訴えることはあるが、下痢や肉眼的血便、発熱はない。

5. 合併症

長期例、中心静脈栄養療法施行例、手術例では狭窄を合併する。小腸外の病変として、十二指腸病変や大腸病変がみられることがある。その性状は癒痕化した小腸病変に類似し、偽憩室を伴うこともある。全身合併症として、持続性低栄養状態に伴う骨粗鬆症や脂肪肝がみられる。さらに、男性では皮膚骨膜肥厚症に類似したばち状指、皮膚硬化、骨膜肥厚を伴うことがある。

6. 治療法

本症の小腸病変に対して有効な薬剤は確立されていない。副腎皮質ステロイド、アミノサリチル酸製剤、アザチオプリン、インフリキシマブ等はいずれも無効である。中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒に至らしめ、貧血と栄養状態も改善する。経腸栄養療法は貧血や低蛋白血症の再発予防効果を有する。しかし、経口摂取を再開すると再発する。従って、治療の中心は貧血と低栄養状態に対する鉄剤投与、輸血、栄養療法となる。回腸病変を切除しても、術後早期に新生病変が発生する。従って、外科的治療はできるだけ回避すべきである。狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術が有効な場合がある。

7. 研究班

難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索（慢性小腸潰瘍症研究班）

非特異性多発性小腸潰瘍症コンセンサス・ステートメント

「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」班

「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」班

作成：非特異性多発性小腸潰瘍症コンセンサス・ステートメント開発パネル

長沼 誠（慶應義塾大学消化器内科）

渡辺憲治（大阪市立大学消化器内科）

松岡克善（慶應義塾大学消化器内科）

小林清典（北里大学東病院消化器内科）

辻川知之（滋賀医科大学総合内科学）

平井郁仁（福岡大学筑紫病院消化器内科）

中村志郎（兵庫医科大学下部消化管科）

松本主之（九州大学病態機能内科学）

新畑博美（自治医科大学消化器肝臓内科）

上野文昭（大船中央病院）

はじめに

非特異性多発性小腸潰瘍症は、1960年代に本邦で提唱された疾患である。本症は特徴的な臨床症状と経過を有し、他の小腸疾患とは明らかに異なった肉眼所見がみられる。しかしながら、その名称に“非特異性”という用語が用いられてきたため、組織学的に“非特異的”な種々の小腸潰瘍をきたす疾患と混同されてきた。加えて、本症は比較的稀な疾患であるため、概念が混乱したまま疾患の名称が先行してきたのが現状である。

小腸内視鏡検査の普及に伴い、小腸潰瘍に遭遇する機会が明らかに増加している。そこで、非特異性多発性小腸潰瘍症の疾患概念を広く普及させることを目的とし、本コンセンサス・ステートメントを作成し診断基準の確立を試みた。なお、疾患名として“慢性出血性小腸潰瘍”も用いられることもあるが、欧米文献で“非特異性多発性小腸潰瘍症”の英訳である“chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine”（CNSUと略す）が用いられているので、日本語名称は“非特異性多発性小腸潰瘍症”、本文中の記載はCNSUで統一する。

1. 小腸病変の特徴

1) 肉眼所見

CNSUの病変は、終末回腸以外の中部・下部回腸に多発する。罹患部位は種々の程度の狭窄を伴うものの、腸管肥厚は軽度であり、癒着や瘻孔形成はない。

病変が最も顕著な部位には、明瞭な境界を有する平坦な潰瘍がみられ、その一部は輪走、斜走、縦走しながら横軸方向に伸びだす（**図1**）。そのため隣接する潰瘍が融合や枝分かれした形態を呈することがある。小腸皺襞は潰瘍辺縁まで正常に保たれ、潰瘍は一見して粘膜剥離の様相を呈する。潰瘍周囲の正常粘膜部は偽憩室様の外観を呈することがある。ただし、炎症性ポリープや敷石像を伴うことはない。

2) 組織所見 (図2)

潰瘍は粘膜層ないし粘膜下層に限局し (U-IまたはII)、筋層におよぶことはない。形質細胞、リンパ球、好酸球を主体とする軽度の炎症細胞浸潤がみられ、時としてリンパ濾胞を伴うことがある。潰瘍辺縁のごく一部に再生粘膜がみられるのみで、急峻に正常上皮に移行する。線維化は潰瘍底およびその近傍に限局する。

生検組織所見も上記とほぼ同様であり、潰瘍辺縁の絨毛萎縮のないほぼ正常の小腸粘膜と、潰瘍底の軽度の炎症細胞浸潤および線維化がみられるのみである。

3) 中心静脈栄養療法による修飾

後述のように、CNSUの潰瘍を治癒に至らしめる治療法は中心静脈栄養療法のみである。本治療後の肉眼所見と病理所見は上述とは大きく異なる。すなわち、潰瘍は顕著な治癒傾向を示し多数の癒痕として認められるようになる (図3)。

2. 臨床像

1) 症状

女性に好発し、多くは幼・若年期に発症する。長期間におよぶ持続性潜性の消化管出血による高度の貧血および低蛋白血症に関連した症状が主症状である。すなわち、顔面蒼白、易疲労感、浮腫、第二次性徴を含めた成長障害がみられ、女性では無月経が少なくない。確定診断までに長時間を要することが多いので、この間鉄剤投与、輸血などを繰り返し受けることになる。消化管の狭窄症状として腹痛を訴えることはあるが、下痢や肉眼的血便、発熱はない。

2) 家族歴

しばしば同胞発症を認める。しかしながら、親子発症例は皆無に等しい。一方、発症者の両親に血族結婚を認めることがあり、何らかの遺伝的素因が関与する可能性が否定できない。

3) 身体所見

眼瞼結膜に貧血がみられ、皮膚は蒼白である。機能性収縮期心雑音を聴取する。若年発症例では低身長・低体重が認められる。四肢や顔面に浮腫がみられ、さらに無恥毛を伴うこともある。腹部には異常所見を認めない。

4) 臨床検査所見

便は黄色軟便であり、便潜血検査は持続的に陽性を示す。末梢血には著明な小球性低色素性貧血が認められ、ヘモグロビン値は5-10g/dl程度である。血清鉄は低値を示す。白血球増多はない。高度の低蛋白血症と低アルブミン血症がみられ、血清総蛋白値は4-6g/dlを示す。C反応性蛋白は陰性ないし軽度の上昇にとどまる。貧血のため血沈は亢進することが多い。ツベルクリン反応や結核菌に対するクオンティフェロン検査は陰性である。その他、本症に特異的なバイオマーカーは同定されていない。

5) 合併症

長期例、中心静脈栄養療法施行例、手術例では狭窄を合併する。小腸外の病変として、十二指腸病変や大腸病変がみられることがある。その性状は癒痕化した小腸病変に類似し、偽憩室を伴うこともある。全身合併症として、持続性低栄養状態に伴う骨粗鬆症や脂肪肝がみられる。

3. 小腸X線・内視鏡所見

1) 小腸X線所見

CNSUの小腸病変は、変形、バリウム斑、狭窄として描出される。

最も重要な所見は変形である。充満像が有用であり、近接多発する浅い潰瘍が辺縁硬化像、あるいは軽度の湾入像として描出される(図4)。癒合した幅広い潰瘍は側面像で幅の広い硬化像として描出される。さらに、枝分かれした潰瘍が偽憩室様所見として描出されることもある。これらの変形・硬化所見は非対称性に観察される。

CNSUの潰瘍は浅く、バリウム斑として描出することは容易ではない。二重造影像(図5)よりも、むしろ丹念な圧迫像で明瞭に描出される(図6)。

2) 小腸内視鏡所見

経肛門的バルーン内視鏡を用いた回腸の内視鏡観察が本症の診断に極めて有用である。内視鏡検査により、潰瘍、狭窄、偽憩室形成が確認可能である。

典型的病変は、境界が明瞭な浅い粘膜欠損として観察され、潰瘍周囲に反応性隆起を伴うことはなく、介在粘膜は正常である。白苔は薄く、容易に脱落し潰瘍底が露出する。これらの潰瘍は輪走(図7)、縦走(図8)、ないし斜走し(図9)、長期罹患例では管腔変形を伴うようになる。たとえ管腔の狭小化を伴っても、全周性狭窄部(図10)、ないし偽憩室部(図11)に開放性潰瘍を伴うことが多い。ただし、敷石像や炎症性ポリープを伴うことはない。

4. 鑑別診断

1) 腸結核

結核菌が証明されない腸結疑診例とCNSUとの鑑別が問題となる。しかし、病変分布と性状、および免疫学的マーカーを参照すれば鑑別可能である。

2) クローン病

臨床像、消化管病変の性状、組織所見から小腸型クローン病との鑑別は可能である。

3) 腸管ベーチェット病／単純性潰瘍

全身症状、罹患部位と腸病変の性状から鑑別可能である。

4) 薬剤性腸炎

薬剤性腸炎のなかでも、非ステロイド性消炎鎮痛薬による小腸病変はCNSUに類似している。薬剤使用歴を含めた臨床経過から鑑別可能である。

5. 類縁疾患

CNSUとの異同は明らかではないが、共通点を有する疾患として以下の報告がある。

1) Cryptogenic multifocal ulcerous enteritis (CMUSE)

空腸、回腸に境界明瞭な潰瘍と多発性再発性狭窄をきたす疾患として報告されている。臨床像はCNSUに類似するが、発症年齢、臨床経過、好発部位は異なっている。

2) Chronic ulcerous duodenojejunoileitis

基本的にはセリアック病を背景とし、慢性炎症と小腸潰瘍をきたす疾患である。CNSUとセリアック病は無関係であり、異なった疾患と考えられる。

3) 細胞質フォスホリパーゼA2 (cPLA2) 欠乏症による腸病変

cPLA2遺伝子のホモ変異による血小板機能異常により出血性小腸潰瘍を繰り返す疾患である。肉眼的血便が主症状である。

6. 診断基準 (表1)

以上のように、CNSUは慢性の臨床経過と特徴的小腸病変を有する疾患である。従って、臨床像と小腸X線・内視鏡所見あるいは小腸切除標本の病理所見を組み合わせてCNSUを診断し、他疾患を除外することが肝要である。表1に本ステートメント・パネルが提案する診断基準を示す。なお、診断に際して臨床的事項である貧血・低蛋白血症の程度、および小腸病変の肉眼所見やX線・内視鏡所見には個体差があることに留意する必要がある。

7. 治療と予後

1) 治療

本症の小腸病変に対して有効な薬剤は確立されていない。副腎皮質ステロイド、アミノサリチル酸製剤、アザチオプリン、インフリキシマブ等はいずれも無効である。

中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒に至らしめ、貧血と栄養状態も改善する。経腸栄養療法は貧血や低蛋白血症の再発予防効果を有する。しかし、経口摂取を再開すると再発する。従って、治療の中心は貧血と低栄養状態に対する鉄剤投与、輸血、栄養療法となる。

回腸病変を切除しても、術後早期に新生病変が発生する。従って、外科的治療はできるだけ回避すべきである。狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術が有効な場合がある。

2) 予後

生涯にわたって貧血と低蛋白血症が持続する。また、狭窄のため手術に至る場合が多いが、術後再発をきたす。生命予後に関しては不明であるが、本症が直接の死因となることはない。

文献

1. 笹川力、木村明、大沢源吾、他 原発性非特異性多発性小腸潰瘍 胃と腸 2:1547-1551, 1967
2. 岡部治弥、崎村正弘 仮称“非特異性多発性小腸潰瘍症” 胃と腸 3:1539-1549, 1968
3. 崎村正弘 “非特異性多発性小腸潰瘍症”の臨床的研究—限局性腸炎との異同を中心として 福岡医誌 61:318-340, 1970
4. 小山真、曾我淳、武藤輝一 二組の姉妹にみられた非特異性原発性小腸潰瘍症の検討 胃と腸 7:1643-1648, 1972
5. 三上素子、武富嘉亮、沖田肇、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の姉妹例 広島医学 29:1247-1253, 1976
6. 八尾恒良 非特性小腸潰瘍 臨床科学 13:789-797, 1977
7. 大串秀明、八尾恒良、尾前照雄、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 胃と腸 12:393-398, 1977
8. 藤井輝美、日高覚、江村武志、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の一症例 臨床と研究 55:1846-1849, 1978
9. 室豊吉、中田恵輔、河野健次、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の一例 臨床と研究 58:1845-1848, 1981
10. 岡田光男、今村健三郎、淵上忠彦、他 Saccharated ferric oxideの長期静脈投与によって骨軟化症を合併した非特異性多発性小腸潰瘍症の2例 日内会誌 71:1566-1572, 1981
11. 増尾光樹、雷哲明、中村輝久、他 姉妹にみられた非特異性多発性小腸潰瘍性の2手術例 日消外会誌 18:2150-2163, 1985

12. 内藤滋人、高柳昇、高瀬真一、他 貧血、浮腫、脾酒腫を呈した非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 北関東医学 35:427-431, 1985
13. 河村英治、林正樹 非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 小児科臨床 40:2171-2175, 1987
14. 押谷伸英、北野厚生、重本達弘、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 日消誌 85:272-275, 1988
15. 松井敏幸、飯田三雄、桑野恭行、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の長期経過 胃と腸 24:1157-1169, 1989
16. 帆足俊男、松井敏幸、竹中国昭、他 十二指腸第二部に潰瘍性病変を伴った非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 胃と腸 26:1407-1412, 1991
17. 小林清典、五十嵐正弘、勝又伴栄、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 胃と腸 29:868-870, 1994
18. 若林健司、勝又伴栄、吉澤繁、他 長期間HENを施行中の非特異性多発性小腸潰瘍症の一例 JJPEN 21:651-653, 1999
19. 森山友章、星加和徳、井上滋夫、他 栄養療法が有効であった非特異性多発性小腸潰瘍症の1例 川崎医会誌 25:307-312, 1999
20. 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、東京、176-186, 2004
21. 松本主之、中村昌太郎、江崎幹宏、他 非特異性多発性小腸潰瘍症の小腸内視鏡所見 非ステロイド性抗炎症剤起因性小腸潰瘍症との比較 胃と腸41:1637-1648, 2006
22. 松本主之、江崎幹宏、矢田親一郎、他 NSAIDs起因性小腸潰瘍と非特異性多発性小腸潰瘍症における小病変 胃と腸 44:951-959, 2009
23. 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22年度分担研究報告書 pp34-35, 2011
24. Bayless TM, Kapelowitz RF, Shelley WM, et al. Intestinal ulceration. A complication of celiac disease. N Engl J Med 276:996-1002, 1967
25. Modigliani R, Poitras P, Galian A, et al. Chronic non-specific ulcerative duodenojejunoileitis. Report of four cases. Gut 20:318-328, 1979
26. Robertson DA, Dixon MF, Scott BB, et al. Small intestinal ulceration. Diagnostic difficulties in relation to coeliac disease. Gut 24:565-574, 1983
27. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. Gastroenterology 93:480-489, 1987
28. Perlemuter G, Chaussade S, Soubrane O, et al. Multifocal stenosing ulcerations of the small intestine revealing vasculitis associated with C2 deficiency. Gastroenterology 100:1628-1632, 1996
29. Biagi F, Lorenzini P, Corazza GR. Literature review on the clinical relationship between ulcerative jejunoileitis, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. Scand J Gastroenterol 35:785-790, 2000
30. Santolaria S, Cabezali R, Ortego J, et al. Diaphragm disease of the small bowel. A case without apparent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. J Clin Gastroenterol 32:344-6, 2001.
31. Perlemuter G, Guillevin L, Legman P, et al. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. An atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. Gut 48:333-338, 2001

32. Spencer H, Kitsanta P, Riley S. Cryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis. *JR Soc Med* 9:538-40, 2004
33. Yao T, Iida M, Matsumoto T, Yao T. Chronic hemorrhagic ulcers of the small intestine or chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine. In: Yao T, Iida M, eds, *Diseases of the small intestine*. Igaku-Shoin, Tokyo, p176-186, 2004
34. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, et al. Nonspecific multiple ulcers of the small intestine unrelated to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Clin Pathol* 57:1145-1150, 2004
35. Matsumoto T, Nakamura S, Esaki M, et al. Enteroscopic 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
36. Matsumoto T, Iida M, Matsui T, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine. A proposal from gastroenterologists to Western enteroscopists. *Gastrointest Endosc* 66:s99-s107, 2007
37. Adler DH, Cogan JD, Phillips JA, et al. Inherited human cPLA2a deficiency associated with impaired eicosanoid biosynthesis, small intestinal ulceration, and platelet dysfunction. *J Clin Invest* 118:2121-2131, 2008
38. Adler DH, Phillips JA 3rd, et al. The enteropathy of prostaglandin deficiency. *J Gastroenterol*. 44:s1-7, 2009
39. Ohmiya N, Arakawa D, Nakamura M, et al. Small-bowel obstruction. Diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and fluoroscopic enteroclysis, and the outcome of enteroscopic treatment. *Gastrointest Endosc* 69:84-93, 2009
40. Tokuhara D, Watanabe K, Okano Y, et al. Wireless capsule endoscopy in pediatric patients. The first series from Japan. *J Gastroenterol* 45:683-691, 2010
41. Chen Y, Ma W, Chen JM, Cai JT. Multiple chronic non-specific ulcers of the small intestine characterized by anemia and hypoproteinemia. *World J Gastroenterol* 16:782-784, 2010
42. Matsumoto T, Kubokura N, Matsui T, et al. Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. *J Crohns Colitis*. 5:559-65. 2011

表 1. 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見

A. 臨床的事項

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

B. X線・内視鏡所見

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

C. 切除標本上の特徴的所見

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

鑑別疾患

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

確診例：

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

疑診例：主要所見Aが認められるが、BまたはCの所見が明確でないもの。

注) 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

图 1

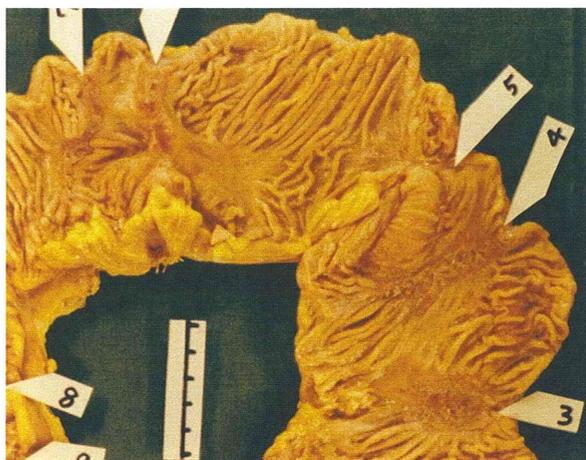


图 2

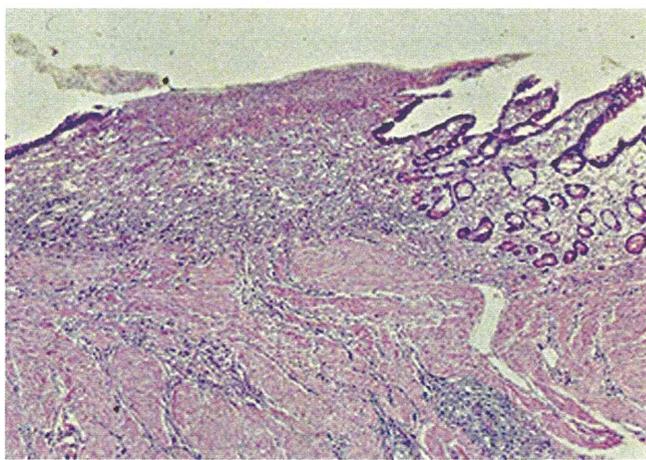


图 3



图 4



图 5

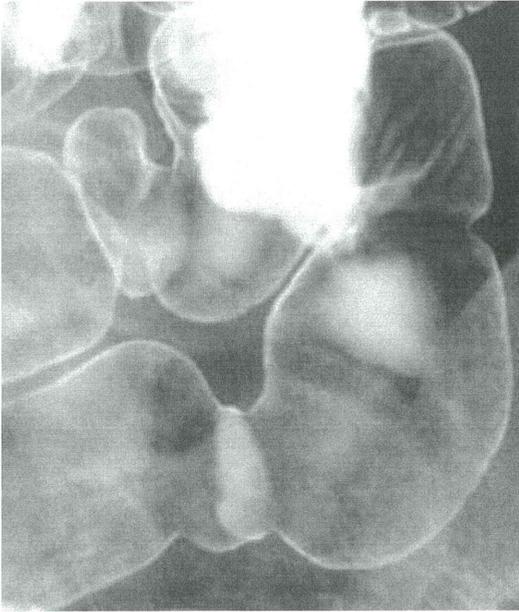


图 6

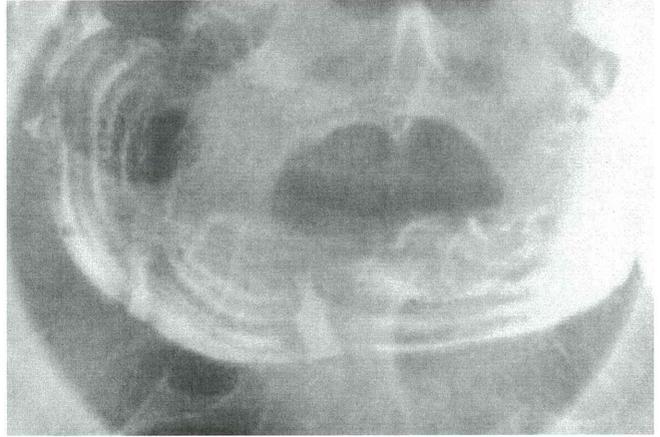


图 7

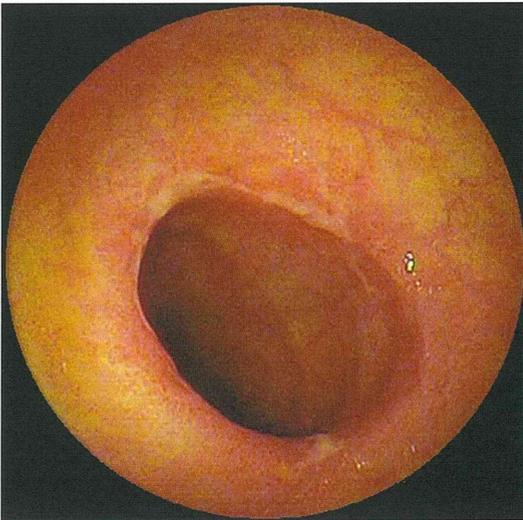


图 8



图 9

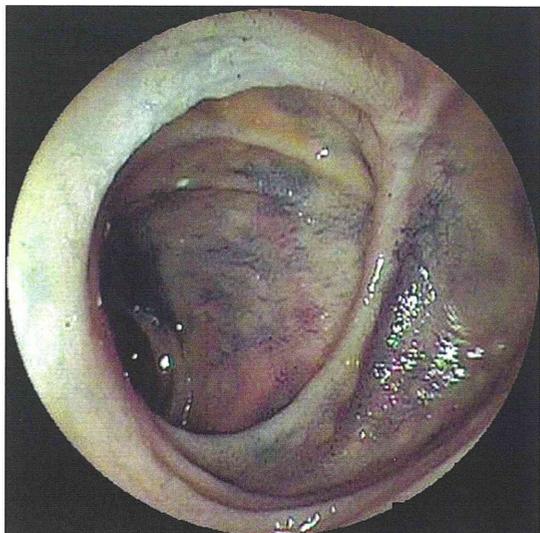


图 10

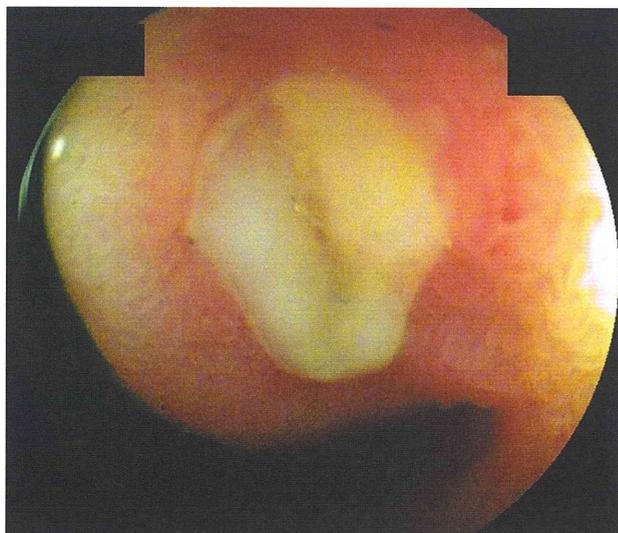


图 11



Ⅱ . 総括研究報告

厚生労働科学研究費委託事業
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業）
「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」
総括研究報告書

難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索

研究代表者 松本 主之 岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症は、若年時より鉄欠乏性貧血と低栄養状態で発症し、回腸を中心とした消化管に潰瘍が発生する難治性疾患である。我々は、難治性疾患等克服研究事業の一つとして、本症の病態解明と治療法確立をめざした研究を開始した。本年度は、「腸管希少難病群の疫学、病態、診断、治療の相同性と相違性からみた包括的研究」班が報告した診断基準の見直し、診断基準を満たした患者の集計と遺伝子解析、責任遺伝子の機能解析、疾患広報と小腸内視鏡アトラスの作成、質量分析を用いたプロスタグランジン代謝の解析を開始した。原因遺伝子としてプロスタグランジンのトランスポーターを規定する*SLCO2A1*が抽出され、本遺伝子のホモ変異ないし接合ヘテロ変異が本症の発症に関与することを明らかにした。今後、プロスタグランジン関連腸症としての本症の病態解析と治療法探索を継続する予定である。

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症（以下CNSU）は、貧血と低蛋白血症を臨床症状とし、回腸に組織学的には非特異的な潰瘍が慢性再発性に発生する難治性疾患である。本邦では1960年代に疾患概念が提唱されたものの、稀少疾患であること、疾患概念が十分に理解されていない、などの理由により病態解明が遅れていた。一方、厚労科研特定疾患対策研究『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』（日比班）のプロジェクトにより、本症患者が本邦に広く分布することが明らかとなり、遺伝性疾患である可能性も示唆された。

我々はクローン病と潰瘍性大腸炎を対象とする厚生労働科学研究難治性疾患等克服研究事業「難治性炎症性腸間障害に関する調査研究」班と協調しながら、CNSUの病態解明と治療法確立をめざした研究が必要と考えた。そこでゲノム解析プロジェクト、ゲノム機能解析プロジェクト、診断法・モニタリングプロジェクトの3つからなる本研究を開始した。

B. 研究方法

ゲノム解析プロジェクトでは、症例検討会を開催し、全国から本症の診断基準を満たす症例を集積した。家系内発症例4例と非発症同胞1例を対象とし、エクソーム・シークエンス法を用いて原因遺伝子を探索した。抽出された候補遺伝子について、集積例を対象としサンガー法で遺伝子変異の有無を検討した。さらに、健常者とクローン病症例についても候補遺伝子のスクリーニングを行った。

ゲノム機能解析プロジェクトでは、同定された遺伝子の発現部位を免疫組織化学法で確認し、培養細胞を用いて変異導入による機能解析も行った。さらに、ノックアウトマウスの作成を開始した。診断法・モニタリングプロジェクトでは、診断基準の見直し、内視鏡を用いた小腸病変の実態把握とアトラス作成、さらに、質量分析法を用いた組織や尿を用いたモニタリング方法の開発に着手した。

なお、ゲノム解析プロジェクトにおいては、各

研究組織において倫理審査を受け、匿名化の上で臨床情報と遺伝情報を管理した。

C. 研究結果

エクソーム・シーケンス法により、患者4例でホモ変異、かつ同胞非発症1例でヘテロ変異が共通した遺伝子は*SLCO2A1*のみであった。そこで、他のCNSU症例を検討したところ、12例中11例で*SLCO2A1*のホモ変異ないし接合ヘテロ変異が認められた。これに対し、健常者では1500例中3例にヘテロ変異が認められたのみであった。一方、クローン病603例中2例に接合ヘテロ変異が認められた。以上より、*SLCO2A1*が本症の原因遺伝子である可能性が強く示唆された。なお、CNSU16例において*SLCO2A1*に7つの変異が同定されている。

機能解析プロジェクトでは、*SLCO2A1*が健常者の小腸内血管内皮細胞で発現すること、およびCNSU症例ではその発現が認められないことが確認できた。さらに、HEK細胞にCNSU症例で認められた*SLCO2A1*遺伝子変異を導入すると、野生型導入で認められた細胞膜上の蛋白発現が消失し、細胞内PGE2取り込み能の低下も確認された。

診断法・モニタリングプロジェクトでは、診断基準に遺伝子診断や組織*SLCO2A1*蛋白発現の項目を追加することの是非を検討した。この点に関しては、追試の結果を待って最終判断することとした。別項のように、小腸内視鏡アトラスの作成と質量分析によるモニタリング法の確立にも着手している。

D. 考察

CNSUは原因不明の難治性小腸潰瘍症として本邦においてその存在が報告されてきた。本症に極めて類似した臨床像と小腸病変を呈する病態が、米国では遺伝性エイコサノイド代謝異常と血小板機能障害を伴う小腸潰瘍症（遺伝性cPLA2 α 欠乏症）として、さらに仏国と韓国からはcryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis (CMUSE) の名称で報告されてきた。

ただし、これらの疾患は顕性消化管出血がみられること、上部小腸にも潰瘍が好発することなど点から、CNSUとは異なった疾患と考えるのが妥当と思われる。

遺伝性cPLA2 α 欠乏症は、小腸潰瘍を合併する全身性疾患であり、*cytosolic phospholipase 2* (cPLA2 \cdot) 遺伝子のホモ変異による遺伝性疾患と考えられている。一方、CMUSEは1970年代に欧州で報告された原因不明の小腸潰瘍症で、血管炎を伴う可能性が考えられてきた。ところが、最近出血性小腸潰瘍を呈し慢性再発性に経過するCMUSEの同胞発症家系におけるcPLA2 \cdot 遺伝子の遺伝子のホモ変異が確認されている。以上のことから、プロスタグランジン代謝異常が小腸潰瘍の一因となること、およびCMUSEとして報告されていた小腸潰瘍症の本態が、遺伝性cPLA2 α 欠乏症であることが示されている。

我々は、CNSUに同胞発症例や両親の血族結婚が認められることに着目し、本研究においてプロスタグランジン輸送蛋白を規定する*SLCO2A1*を同定した。すなわち、遺伝性cPLA2 α 欠乏症と同様にCNSUもプロスタグランジンに関連した疾病である可能性が示唆される。遺伝性ないし先天性プロスタグランジン代謝・輸送の異常による小腸疾患群、すなわちプロスタグランジン関連腸症とも呼称すべき疾病概念が存在すると思われる。

E. 結論

CNSUの遺伝子解析により本症の発症に*SLCO2A1*のホモ変異、ないし接合ヘテロ変異が関与することが明らかとなった。さらなる症例の集積と遺伝子解析、および*SLCO2A1*の機能解析を進め、本症の病態解明が必要と思われる。また、小腸内視鏡とプロスタグランジンの局在と代謝から本症のモニタリング法を確立し、プロスタグランジン腸症の疾患概念と治療法確立にむけ、研究を継続する。

Ⅲ . 分担研究報告