

希少疾患プロジェクト：総括

研究分担者 松本主之 岩手医科大学消化器内科消化管分野 教授

研究要旨：希少疾患プロジェクトでは、非特異性多発性小腸潰瘍症、家族性地中海熱、腸管ペーチェット病の3疾患に関して、診療ガイドライン作成、遺伝子・形質発現の関係、診断におけるバイオマーカー、あるいは治療法に関する前向き研究を行った。これらの研究を介して、各疾患の病態解明とともに炎症性腸疾患の鑑別疾患としての重要性を知らしめる活動ができたと考える。

共同研究者

久松理一（杏林大学第三内科）

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科）

渡辺憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）

梅野淳嗣（九州大学病態機能内科学）

細江直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）

と臨床像を対比した。また、細江は CEAS の上部消化管病変に関する多施設研究を開始した。

FMF と CEAS に関しては、遺伝子解析を含めて各施設の IRB の承認を得て行なったものであり、倫理的に問題ないと考える。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の鑑別疾患として重要と考えられる希少疾患のうち、腸管ペーチェット病（BD）、家族性地中海熱（FMF）、非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）の診断・治療法について各個研究の進捗状況を確認する。

B. 研究方法

1. BD：久松が 11 名よりなる腸管病変分科会を組織し、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「ペーチェット病に関する調査」（水木班）と合同ガイドライン作成を行った。一方、渡辺らは腸管ペーチェット病に対するステロイドとアダリムマブの治療効果に関する比較試験（Castle study）を継続した。

2. FMF：仲瀬を中心に、全国多施設の FMF 症例を集積し、FMF 遺伝子解析結果と臨床像を比較した。さらに、同定された遺伝子変異の機能解析を行った。

3. CEAS：梅野を中心として、全国多施設の CEAS 症例を集積し、SLC02A1 遺伝子解析結果

C. 研究結果

1. BD：腸管病変の診断、予後、モニタリングと治療目標、内科治療の総論・各論、外科治療、その他の項目について、28 項目のクリニカル・クエッション（CQ）を設定し、推奨および解説文を作成した。これらを含むペーチェット病診療ガイドラインの編集作業が終了し、パブリックコメントと関連学会の承認を経て発行される予定である。一方、Castle study では中間解析のためにデータ収集中である。

2. FMF：全国から 40 例以上の症例が集積され、遺伝子型と消化管病変の関係について検討を開始した。また、仲瀬による機能解析では、FMF の遺伝子型別の Th1、Th2、および Th17 サイトカイン調節異常が証明されている。

3. CEAS：梅野らは全国から 50 例以上の症例を集積した。遺伝子変異要請例の約 20% において、肥厚性皮膚骨膜炎の三徴（ばち状

指、皮膚硬化、骨膜肥厚)がみられ、これらは男性有意であった。一方、CEASでは尿中PG代謝産物(U-PGM)が上昇し、クローン病との鑑別法となる可能性を報告した。細江は、CEASの上部消化管病変に関するアトラス作成に着手した。

D. 考察

いずれの疾患も、今後炎症性腸疾患の鑑別疾患としてさらに重要性が増すと考えられる。BDに関しては、診療ガイドラインの発行により本邦における治療の標準化が期待される。FMFとCEASは、今後病態に応じた治療法の確立が課題である。

E. 結論

BD、FMF、CEASは炎症性腸疾患の鑑別疾患として常に念頭に置くべき疾患である。

F. 健康危険情報

突起事項なし。

G. 研究発表

1. Umeno J, et al. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 2018 Aug;53(8):907-915

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。