

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候について

研究協力者 梅野 淳嗣 九州大学大学院病態機能内科学 助教

研究要旨： 遺伝学的に確定診断された非特異性多発性小腸潰瘍症 46 例の臨床像を検討した。本症は女性に多いこと、貧血は必発するが肉眼的血便はほぼみられないこと、炎症所見は比較的低値にとどまること、約 30%に血族結婚を認めることが確認された。消化管外徴候としてばち指を 10 例、骨膜炎を 11 例、皮膚肥厚を 8 例に認めた。性別による比較では、胃病変は女性に有意に多く、ばち指、骨膜炎や皮膚肥厚といった肥厚性皮膚骨膜炎の所見は男性に有意に多かった。

共同研究者

冬野 雄太（九州大学大学院病態機能内科学）
松野 雄一（九州大学大学院病態機能内科学）
江崎 幹宏（佐賀大学光学医療診療部）
梁井 俊一（岩手医科大学医学部内科学講座消化器内科 消化管分野）
大宮 直木（藤田保健衛生大学消化管内科学）
久松 理一（杏林大学医学部第三内科学）
渡辺 憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）
細江 直樹（慶應義塾大学内視鏡センター）
緒方 晴彦（慶應義塾大学内視鏡センター）
平井 郁仁（福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター）
松井 敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科）
八尾 恒良（佐田厚生会 佐田病院）
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）
CEAS study group

した¹⁾。同遺伝子変異は肥厚性皮膚骨膜炎の原因としても知られており²⁾、実際にばち指、皮膚肥厚や骨膜炎などの消化管外徴候を伴う CEAS 症例が存在することも判明した³⁾。しかし、CEAS の臨床像については多数例での検討がなく、未だ不明な点が多い。本研究では全国調査の結果を元に本症の臨床像について検討した。

B. 研究方法

2012 年から 2016 年までの 5 年間に、九州大学病態機能内科学および研究協力施設において臨床徴候と経過から CEAS が疑われ、当科で実施した遺伝子解析の結果 CEAS と確定診断された 46 例を対象とした。対象症例の臨床背景、消化管病変および消化管外病変について遡及的に検討した。

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、病理学的に肉芽腫などの特異的炎症所見を伴わず粘膜層または粘膜下層に限局する浅い潰瘍が小腸に多発するまれな疾患である。

近年我々は、全エクソーム解析によって本症がプロスタグランジン輸送体をコードする *SLC02A1* 遺伝子の変異を原因とすることを明らかにし、"chronic enteropathy associated with *SLC02A1* gene" (CEAS) という新たな呼称を提唱

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学病院および研究協力施設の倫理委員会の承認を得たうえで行った。全ての試料についてはインフォームド・コンセントを行い、文書での同意を得た上で採取または使用した。また「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って遺伝子解析を行った。

C. 研究結果

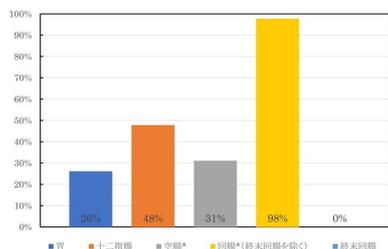
SLCO2A1 遺伝子内に 11 種類の変異を同定し、最も多く見られた変異は c.940+1G>A 変異（スプライス部位の変異）であった。症例の内訳は男性 13 例、女性 33 例であり、男女比は約 1:2.5 であった（表 1）。

表 1. CEAS 患者の臨床像 (n=46)

性別 男性 / 女性	13 / 33
診断時年齢 (歳, 中央値)	40 (7-69)
発症時年齢 (歳, 中央値)	16.5 (1-69)
血族結婚	13 (28%)
家系内発症	10 (22%)
NSAIDs 使用歴†	2 (4.5%)
診断時 NSAIDs 使用‡	0 (0%)
H. pylori 感染§	5 (24%)
症状 (受診契機)	
貧血	45 (98%)
腹痛	18 (39%)
浮腫	11 (24%)
下痢	2 (4%)
吐血	1 (2%)
血便	1 (2%)
診断時採血検査	
ヘモグロビン (g/dl, 中央値)	9.6 (2.3-13.7)
血清蛋白 (g/dl, 中央値)	5.2 (2.7-8.2)
CRP (mg/dl, 中央値)	0.20 (0-1.6)
外科手術 (腸切除など)	29 (63%)
消化管外徴候	
ばち指*	10 (22%)
骨膜炎*	11 (25%)
先端骨融解症	1 (2%)
大関節痛	7 (15%)
皮膚肥厚*	8 (17%)
脂漏症	3 (7%)
座瘡	7 (15%)
顔面紅潮	4 (9%)
動脈管開存	1 (2%)

発症時年齢は 1~69 歳（中央値 16.5 歳）であった。いとこ婚やはとこ婚などの血族結婚を 13 例（28%）、姉妹発症などの家系内発症を 10 例（22%）に認めた。最も多い受診契機は貧血であり、45 例（98%）にみられた。一方、肉眼的血便を認めたのは 1 例（2%）のみであった。診断時の CRP 値は 0~1.6mg/dl（中央値 0.20）であった。経過中 29 例（63%）で腸管切除などの外科手術が施行されていた。

消化管病変のうち、最も高頻度に見られた部位は終末回腸を除く回腸であり、検索可能であった 45 例中 44 例（98%）に潰瘍性病変を認めた（下図：病変の部位別頻度）。



X線による評価を行った 44 例中 14 例

（32%）に肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴のいずれか（ばち指、骨膜炎または皮膚肥厚）がみられた。また男性 5 例では 3 主徴の全てを有し、肥厚性皮膚骨膜炎の診断基準を満たしていた。

表 2. CEAS 患者の臨床像 (性別での比較)

	男 (13例)	女 (33例)	P値*
診断時年齢 (歳, 中央値)	31	40.5	NS
発症時年齢 (歳, 中央値)	14	19	NS
血族結婚	3 (23%)	10 (30%)	NS
家系内発症	3 (23%)	7 (21%)	NS
過去の NSAIDs 使用歴†	1/13 (7.7%)	1/31 (3.2%)	NS
H. pylori 感染§	1/11 (9.1%)	4/10 (40%)	NS
症状 腹痛	4 (31%)	14 (42%)	NS
罹患部位			
胃	0	12 (36%)	0.01
十二指腸	8 (62%)	14 (42%)	NS
空腸§	5 (42%)	9 (27%)	NS
回腸 (終末回腸を除く)§	11 (92%)	33 (100%)	NS
外科手術 (腸切除など)	6 (46%)	23 (70%)	NS
<i>SLCO2A1</i> 遺伝子 c.940+1G>A のホモ変異	7 (54%)	10 (30%)	NS
消化管外徴候			
ばち指	7 (54%)	3 (9%)	0.003
骨膜炎 (全 42 例)	7 (54%)	4 (13%)	0.008
大関節痛	2 (15%)	5 (15%)	NS
皮膚肥厚	8 (62%)	0	<0.0001

*Fisher の正確確率検定もしくは Mann-Whitney U 検定。評価可能であった †44 例, ‡21 例, §45 例中。

で有意に少なく（男性 0% vs 女性 36%, $P = 0.01$ ）、血清総蛋白値は男性で有意に高値であった（ $P = 0.009$ ）。消化管外徴候では、ばち指、骨膜炎や皮膚肥厚といった肥厚性皮膚骨膜炎の主徴はいずれも男性に有意に多くみられた（ばち指 54% vs 9%, $P = 0.003$ 、骨膜炎 54% vs 13%, $P = 0.008$ 、皮膚肥厚 62% vs 0%, $P < 0.0001$ ）。

D. 考察

遺伝学的に確定診断された CEAS 46 例の臨床像を遡及的に検討し、本症は女性に多いこと、貧血はほぼ必発であるが肉眼的血便は余りみられないこと、CRP 値は比較的低値であることが確認された。また本症は青年期に好発するとされているが、個々の症例で発症年齢は大きく異なる（1~69 歳）ことも示された。小腸病変の画像所見、上部消化管病変あるいは消化管外徴候から本症が疑われる場合には、診断確定のために *SLCO2A1* 遺伝子変異の検索を行うことが大切と考えられた。

E. 結論

本症は多発小腸潰瘍をきたす疾患の鑑別の一つとして知っておくべきであり，クローン病や腸結核などと明らかに異なる臨床像を呈することが示された．

参考文献

1. Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLC02A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet* 11:e1005581,2015
2. Zhang Z, Xia W, He J, et al. Exome sequencing identifies SLC02A1 mutations as a cause of primary hypertrophic osteoarthropathy. *Am J Hum Genet* 90:125-132,2012
3. 梅野 淳嗣, 江崎 幹宏, 河内 修司, 他. ばち指と皮膚肥厚所見を呈した非特異性多発性小腸潰瘍症の2例. *胃と腸* 51:1069-1076,2016

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, Hirakawa Y, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Watanabe K, Hosoe N, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, and Matsumoto T. Measurement of prostaglandin metabolites is useful in diagnosis of small bowel ulcerations. *World J Gastroenterol* 25(14) 1753-1763 2019

Yanai S, Yamaguchi S, Nakamura S, Kawasaki K, Toya Y, Yamada N, Eizuka M, Uesugi N, Umeno J, Esaki M, Okimoto E, Ishihara S, Sugai T, Matsumoto T. Distinction between Chronic Enteropathy Associated with the SLC02A1 Gene and

Crohn's Disease. *Gut Liver* 13(1) 62-66 2019

Eda K, Mizuochi T, Takaki Y, Ushijima K, Umeno J, Yamashita Y. Successful azathioprine treatment in an adolescent with chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: A case report. *Medicine* 97(41) e12811 2018

Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol* 53(8) 907-915 2018

Umeno J, Matsumoto T, Hirano A, Fuyuno Y, Esaki M. Genetic analysis is helpful for the diagnosis of small bowel ulceration. *World J Gastroenterol* 24(28) 3198-3200 2018

Yamaguchi S, Yanai S, Nakamura S, Kawasaki K, Eizuka M, Uesugi N, Sugai T, Umeno J, Esaki M, Matsumoto T. Immunohistochemical differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene and other inflammatory bowel diseases. *Intest Res* 16(3) 393-399 2018

江崎 幹宏, 鳥巢 剛弘, 梅野 淳嗣, 平野 敦士, 岡本 康治, 冬野 雄太, 前畠 裕司,

河野 真一, 膳所 圭三, 原田 英, 保利 喜史, 藤原 美奈子, 松本 主之 出血を主徴とする小腸非腫瘍性病変の診断と治療 胃と腸 53(6) 838-846 2018

梁井 俊一, 梅野 淳嗣, 江崎 幹宏, 松本 主之 非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene:CEAS) IBD Research 12(2) 93-97 2018

2. 学会発表

Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, Hirakawa Y, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Watanabe K, Hosoe N, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, and Matsumoto T. Usefulness of Prostaglandin E-major urinary metabolite measurement for the differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS) and Crohn's disease Asian Pacific Association of Gastroenterology Cebu, Philippine 2018年9月21日

Matsuno Y, Umeno J, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Watanabe K, Hosoe N, Kochi S, Kurahara K, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T, and Esaki M Usefulness of Prostaglandin E-major urinary metabolite measurement for the differentiation between chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS) and Crohn's disease Crohn's & Colitis Congress Las Vegas, USA 2018年1月19日

松野 雄一, 梅野 淳嗣, 鳥巢 剛弘, 平川 洋一郎, 冬野 雄太, 岡本 康治, 安川 重義, 平井 郁仁, 渡辺 憲治, 細江 直樹, 河

内 修司, 藏原 晃一, 八尾 恒良, 北園 孝成, 松本 主之, 江崎 幹宏 CEASとCrohn病の鑑別における尿中プロスタグランジンE主要代謝産物濃度測定の有用性に関する検討 第10回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2018年11月22日

梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘, 江崎 幹宏, 梁井 俊一, 大宮 直木, 久松 理一, 渡辺 憲治, 細江 直樹, 緒方 晴彦, 平井 郁仁, 松井 敏幸, 八尾 恒良, 松本 主之, CEAS study group 非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候について - 全国調査報告 - 第10回日本炎症性腸疾患学会学術集会 京都 2018年11月22日

梁井 俊一, 中村 昌太郎, 川崎 啓祐, 永塚 真, 上杉 憲幸, 梅野 淳嗣, 菅井 有, 松本 主之 非特異性多発性小腸潰瘍症とクローン病の上部消化管粘膜におけるSLC02A1蛋白発現 日本小腸学会 東京 2018年10月27日

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