

## 非特異性多発性小腸潰瘍症

研究分担者 内田恵一 三重大学医学部附属病院 小児外科 准教授

### 【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、回腸中下部に浅い多発性の潰瘍と潰瘍瘢痕の混在した病変を認め、潜在性あるいは顕性出血による高度な貧血を特徴とする小腸潰瘍症である。成人領域・小児領域いずれにおいても非常に稀少かつ難治性の疾患である。近年、SLC02A1遺伝子異常が明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 gene (CEAS、SLC02A1関連腸症)の疾患概念が確立してきた。本研究では、小児症例と成人症例を比較することにより、小児例では、1歳から発症する症例があり、小児期の十二指腸潰瘍例の、難治例や貧血継続例などでは、鑑別疾患として本症も念頭におく必要があることが明らかになった。

また、本研究では、令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

### A．研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は、小児期から成人期に発症する慢性消化管疾患であり、本邦における症例数は約400例と考えられている。現在、確立された治療法はなく、本症に対する医療政策確立に向けて、遺伝子異常と臨床像の研究を行うことが本研究の目的である。

### B．研究方法

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業「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」研究班（松本班）と協力し、非特異性多発性小腸潰瘍症の症例を集積し、臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

当科（三重大学医学部附属病院小児外科）で経験した小児症例の臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。

（倫理面への配慮）

各施設の倫理委員会での承認後に、匿名化を行い患者情報と検体を収集し、SLC02A1遺伝子異常の検査はDNAエクソーム解析を行った。

### C．研究結果

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床像では、病変は終末回腸を除く回腸にほぼ全例病変が存在する。性差は、回腸、空腸、十二指腸には有意差は無かったが、胃病変は女子には35%にみられるものの男性には全く見られなかった。外科手術は男性40%、女性74%の症例で行われていた。また、SLC02A1遺伝子のc.940+1G>Aホモ変異が、男性で70%、女性で32%に見られ、63%の症例では十二指腸病変を有していた。

小児症例6例の検討では、発症時期が1歳の症例があったが、診断は8-18歳でなされていた。5例で十二指腸潰瘍、4例で多発小腸潰瘍を有し、幽門即位切除、十二指腸狭窄形成術、小腸狭窄形成術、小腸部分切除などが行われていた。遺伝子変異と臨床像に明らかな関連は見

いだせなかった。1例にばち状指が認められるようになっている。

令和元年7月1日に本症を小児慢性特定疾患に登録することができた。

#### D．考察

本症は、難病指定済で診断基準も作成されている疾患であるが、本研究の成果として小児慢性特定疾患に登録することができたことは大きな成果であったと考える。

([https://www.shouman.jp/disease/details\\_next/12\\_05\\_018/](https://www.shouman.jp/disease/details_next/12_05_018/))

本研究では、乳児期から発症する症例があり、小児期の十二指腸潰瘍例の難治例や貧血継続例などでは、鑑別疾患の一つとなりうることが分かった。そして、小児例では、初期のクローン病と診断されて、過剰な治療を受けている可能性があり、過剰医療による患児への負荷、医療経済への影響が懸念される。

本症には難病の皮膚骨膜肥厚症を合併する症例があり、長期フォローが今後も必須である。また、治療法が未確立であり、選択的COX-2 inhibitor (セレコキシブ) 投与などの効果をみるとともに、新規治療薬の発見、開発も重要な課題である。

そして、SLC02A1遺伝子の変異と臨床症状との明確な関係が不明である。本研究でも、兄弟で同じ遺伝子異常があっても、臨床症状、病変の重症度の程度が異なる理由が不明である。今後、小腸内視鏡の小児検査例増加と啓発の結果

で、全国的に新規症例が発見されるものと思われる。症例を蓄積し研究を行う必要があると考える。

#### E．結論

本症を小児慢性特定疾患に登録することができ、今後も活発な啓発により症例を蓄積し、病態解明と治療法の確立を行う必要がある。

#### F．研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

- 1) 2019年6月12-15日 EUPSA (セルビア)  
CLINICAL CHARACTERISTICS AND SURGICAL OUTCOMES OF CHRONIC ENTEROPATHY ASSOCIATED WITH *SLC02A1* GENE  
Keiichi Uchida, Yuhki Koike, Mikihiro Inoue, Kohei Matsushita, Kohei Otake, Satoru Kondo, Yoshinaga Okugawa, Yoshiki Okita, Junichiro Hiro, Masaki Ohi, Yuji Toiyama, Toshimitsu Araki, Masato Kusunoki

#### G．知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得 なし

##### 2. 実用新案登録 なし

##### 3. その他 なし