

## 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（CEAS）、家族性地中海熱（FMF）、腸管ベーチェット病（BD）、クロンクハイト・カナダ症候群（CCS）の4疾患に関して、診断基準改訂、診療ガイドライン作成、診断アトラス、遺伝子・形質発現の関係、診断におけるバイオマーカー、治療法に関する前向き研究を行った。なかでも、CEASの診断基準改訂とBDの診療ガイドラインに関しては今後広報する必要がある。一方、FMFは症例の集積が終了し、今後の解析が期待される。また、CCSではアトラスの概要がほぼ確定した。これらの研究を介して、炎症性腸疾患の鑑別疾患としての希少疾患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（杏林大学消化器内科）

仲瀬裕志（札幌医科大学消化器内科）

穂苅量太（防衛医科大学校消化器内科）

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）

2. FMF：仲瀬を中心に、全国多施設のFMF症例を集積し、MEFV遺伝子解析結果と臨床像を比較した。また、仲瀬はAMEDの研究資金を獲得し、遺伝子の機能解析を推進した。これらを元に診断基準と内視鏡アトラスの作成に向けた班会議を開催した。

3. CEAS：梅野を中心として、全国多施設のCEAS症例を集積し、SLC02A1遺伝子解析結果と臨床像を対比した。これらのデータを元に、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。

4. CCS：穂苅を中心に、疾患アトラス作成作業を開始した。症例数の多い全国多施設からメンバーが参集し、疾患概要の解説についてコンセンサスミーティングを行った。

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、腸管ベーチェット病（BD）、家族性地中海熱（FMF）、非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）、クロンクハイト・カナダ症候群（CCS）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「ベーチェット病に関する調査」（水木班）と合同ガイドラインの最終版を確定した。一方、渡辺らは腸管ベ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。

### 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

奨および解説文を完成した。パブリックコメントと関連学会の承認を経て発行された。一方、Castle studyでは中間解析を行い、ステロイドとアダリムマブの治療効果がほぼ同等であることが示された。

2. FMF：全国から60例以上の症例が集積された。MEFV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。班会議では、FMFに関連した消化管病変の名称を「MEFV遺伝子関連腸炎」とすることで合意が得られた。

3. CEAS：梅野らは全国から60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。以上より、非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準を下記のように改訂した。

4. CCS：疾患概要のなかで、治療法に関する議論が進んだ。なかでも、ステロイドの使用方法と、免疫調節薬を含む他の治療法に関する

議論が必要と考えられた。一方、各施設から積極的な症例提示の意向が確認できた。

#### 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。CEAS、およびCCSにおいては、病態に応じた治療法の確立が課題である。一方、FMFは診断基準の確立、および遺伝子型と臨床像の解析が必要と思われる。

#### 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。

#### 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) 腸管パーチエット病/単性潰瘍
- 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)

1. 確診例、疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。
2. SLC02A1遺伝子のホモバリアント、ないしヘテロ接合バリアントが確認された場合、chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene (CEAS)と診断する。
3. cPLA2 $\alpha$ 遺伝子のホモバリアント、ないしヘテロ接合バリアントが確認された場合、chronic multifocal ulcerous stenosing enteropathy (CMUSE)と診断する。
4. 消化管生検組織や長管切除標本中の血管内皮におけるSLCO2A1蛋白発現低下が確認された場合、CEAS疑と診断する。
5. 尿中プロスタグランジン代謝産物(PGE-MUM)濃度上昇が確認された場合、CEAS疑と診断する。
6. ばち状指、皮膚肥厚、骨膜炎など肥厚性皮膚骨膜炎に合致する所見が確認された場合、CEAS疑と診断する。