

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：非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）は、小腸に多発潰瘍を来す難治性の遺伝性疾患である。SLC02A1 遺伝子変異を有することが確認された CEAS 患者 61 例（男性 21 例，女性 40 例）を対象とし，消化管および消化管外の臨床徴候の頻度を調査した。蛋白の機能異常をもたらすと推測される 14 種類の SLC02A1 遺伝子変異が確認された。貧血はほぼ全例にみられたが，肉眼的血便を認めたのは 2 例のみであった。33 例に小腸切除などの外科的手術が施行されていた。消化管における潰瘍性病変の部位別罹患率は，胃 25%，十二指腸 44%，空腸 27%，回腸（終末回腸を除く）93%，終末回腸 5%であった。消化管外徴候として，ばち指を 26%，骨膜炎を 25%，皮膚肥厚所見を 21%に認めた。臨床徴候を性別で比較したところ，胃病変は女性に多くみられ，ばち指，骨膜炎および皮膚肥厚性変化は男性において有意に多くみられた。以上より，消化管病変の特徴的所見に加え，腸管外徴候を有する場合があることや臨床徴候に性差があることも CEAS の重要な特徴と考えられる。

共同研究者

冬野 雄太（九州大学大学院病態機能内科学）
鳥巢 剛弘（九州大学大学院病態機能内科学）
江崎 幹宏（佐賀大学医学部附属病院光学医療診療部）
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（藤田医科大学消化管内科学）
久松 理一（杏林大学医学部消化器内科学）
渡辺 憲治（兵庫医科大学腸管病態解析学）
細江 直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）
緒方 晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）
平井 郁仁（福岡大学医学部消化器内科学講座）
久部 高司（福岡大学筑紫病院消化器内科）
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）

A. 研究目的

非特異性多発性小腸潰瘍症は，病理学的に肉芽腫等の特異的炎症所見を伴わない小腸潰瘍が多発する稀な疾患である。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常染色体劣性遺伝病であ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した¹⁾。SLC02A1 は肥厚性皮膚骨膜炎の原因遺伝子としても知られており，一部の CEAS 患者には消化管病変だけでなく，ばち指，骨膜炎や皮膚肥厚性変化などの消化管外徴候がみられることが報告されている²⁾。CEAS 患者の臨床徴候の特徴を明らかにすることを目的として全国調査を行った。

B. 研究方法

2012-2019 年の期間中に研究協力施設に通院中かつ SLC02A1 遺伝子変異を有することが確認された CEAS 患者を対象とし，消化管および消化管外の臨床徴候の頻度を調査した。

（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

対象は61例（男性21例，女性40例）であり，蛋白の機能異常をもたらすと推測される14種類の *SLCO2A1* 遺伝子変異が確認された。発症時年齢の中央値は18.5歳（1-69歳）であり，血族結婚は26%に認められた。貧血はほぼ全例にみられたが，肉眼的血便を認めたのは2例のみであった。33例（54%）において小腸切除など外科的手術が施行されていた。ほぼ全例で終末回腸を除く回腸に潰瘍性病変がみられ，44%に十二指腸病変が見られた。

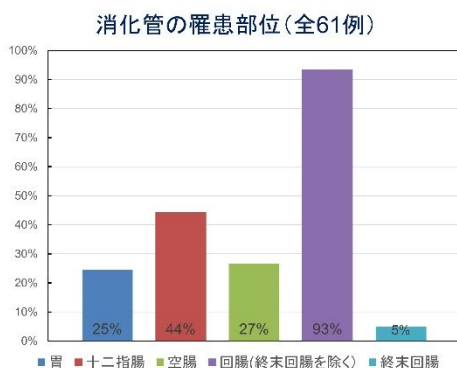


図 1.

消化管外徴候として，ばち指を16例（26%），骨膜症を15/59例（25%），皮膚肥厚所見を13例（21%）に認めた。臨床徴候を性別に分け比較したところ，胃病変は女性に多くみられ，ばち指，骨膜症および皮膚肥厚性変化は男性において有意に多くみられた（図2）。

CEASの臨床像（性別での検討）

	男(21例)	女(40例)	P値*
診断時年齢(歳, 中央値)	37	40	NS
発症時年齢(歳, 中央値)	15	19	NS
血族結婚	4(19%)	12(30%)	NS
茶系内発症	6(29%)	10(25%)	NS
症状 腹痛	9(43%)	16(40%)	NS
罹患部位			
胃	1(5%)	14(35%)	0.011
十二指腸	11(52%)	16(40%)	NS
空腸†	7(35%)	9(23%)	NS
回腸(終末回腸を除く)*	19(95%)	37(93%)	NS
外科手術(腸切除など)	8(38%)	25(63%)	0.10
<i>SLCO2A1</i> 遺伝子c.940>1G>Aのホモ変異	9(43%)	11(28%)	NS
消化管外徴候			
ばち指	12(57%)	4(10%)	0.0001
骨膜症†	11(52%)	4(11%)	0.0011
大関節痛	4(19%)	0(15%)	NS
皮膚肥厚	13(62%)	0	<0.0001

図 2.

*Fisherの正確確率検定もしくはMann-Whitney U検定。詳細可能であった。†60例，*59例での検討。

D. 考察

遺伝学的に確定診断されたCEAS61例を対象とした本検討から，既報³⁾と同様に本症は女性に多いこと（男女比1:2），貧血は必発するが肉眼的血便はほぼみられないこと，CRPは比較的低値であることが確認された。従来，本症は若年で発症するとされており，本検討における発症時年齢の中央値も18.5歳と若年であったが，その範囲は1-69歳と幅広く症例によって発症時期が大きく異なることが示唆された。

CEAS患者61例中14例（31%）にばち指，骨膜症や皮膚肥厚といった肥厚性皮膚骨膜症の所見が確認され，そのうち男性5例では肥厚性皮膚骨膜症の3主徴を全て有していた。つまり，CEASと肥厚性皮膚骨膜症はいずれも *SLCO2A1* 遺伝子変異を原因とした疾患であり，一部の症例では両疾患の臨床徴候を併せ持つことが確認された。また，両疾患は通常性差のない常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝病であるにも関わらず，CEASは女性に多く，肥厚性皮膚骨膜症は男性に多くみられること，さらに今回の検討において胃病変は女性に多く，ばち指，骨膜症，皮膚肥厚などの肥厚性皮膚骨膜症の臨床徴候は男性に多くみられたことを考慮すると，両疾患の臨床徴候の発現には，性染色体や性関連ホルモンなど *SLCO2A1* 遺伝子変異以外の修飾因子が強く関与する可能性が推測された。

E. 結論

消化管病変の特徴的所見に加え，腸管外徴候を有する場合があることや臨床徴候に性差があることもCEASの重要な特徴と考えられる。

参考文献

1. Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, et al. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLCO2A1* Gene, Encoding

a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet 11:e1005581, 2015

2. 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.
3. Umeno J, Esaki M, Hirano A, et al. Clinical features of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. J Gastroenterol. 53:907-915, 2018.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, Fujioka S, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, Okimoto T, Murakami K. Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1*-associated Primary Hypertrophic Osteoarthropathy. Intern Med. 59:491-494, 2020.

Matsuno Y, Umeno J, Esaki M, Hirakawa Y, Fuyuno Y, Okamoto Y, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, 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 25:1753-1763, 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 *SLCO2A1* Gene and Crohn's Disease. Gut Liver 13:62-66 2019

冬野雄太, 梅野淳嗣, 平野敦士, 保利喜史, 藤原美奈子, 前畠裕司, 小林広幸, 河内修司, 蔵原晃一, 安川重義, 平井郁仁, 鳥巢剛弘, 江崎幹宏. 小腸の非腫瘍性疾患 非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS. 胃と腸 54:485-495, 2019.

梁井俊一, 梅野淳嗣, 松本主之. 非特異性多発性小腸潰瘍症. 新薬と臨牀. 68:241-245, 2019.

2. 学会発表

Umeno J, Fuyuno Y, Torisu T, Hirano A, Esaki M, Yanai S, Ohmiya N, Hisamatsu T, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hirai F, Hisabe T, Matsui T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T, CEAS Study Group. A nationwide survey of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene in Japan. 15th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (Vienna, Austria), 2020年2月

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