

## 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、2017 年から 2019 年の 3 年間を通じて、非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）、家族性地中海熱（FMF）関連消化管病変、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 疾患について症例を集積し、診断基準確定・改訂、診療ガイドラインと診断アトラス作成を行った。CEAS のアトラス作成・診断基準改訂、および BD の診療ガイドラインは完成型を提示することができた。FMF は順調に症例の集積が進行しており、遺伝子型と臨床徴候の関係が明らかとなりつつある。CCS に関しては、画像診断と治療を網羅したアトラスの草案が作成されている。以上のように、炎症性腸疾患の鑑別疾患としての上記希少疾患について最も信頼できるエビデンスを創出できたと考える。

### 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）

### A. 研究目的

炎症性腸疾患の鑑別疾患は多岐に亘っている。なかでも、希少疾患とされてきた腸管ベーチェット病（BD）と非特異性多発性小腸潰瘍症は、本邦と東アジアで有病率が高いとされている。また、前者は単一遺伝子疾患であることが明らかとなり、chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene（CEAS）と呼称されるようになった。一方、2012 年以降、遺伝性疾患である家族性地中海熱（FMF）の消化管病変が潰瘍性大腸炎やクローン病に酷似することが報告され、注目されている。さらに、クロンクハイト・カナダ症候群（CCS）の主たる病態は、消化管の広範囲におよぶ原因不明の炎症と考えられている。そこで、本研究班では 2017 年

から 2019 年に上記疾患について症例集積や診療ガイドライン作成を行い、希少疾患の広報活動を重なった。

### B. 研究方法

1．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。

2．FMF：仲瀬を中心に、全国多施設の症例を集積し、MEFV 遺伝子解析結果と臨床像を比較した。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．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。

4．CCS：穂苅を中心に、全国の症例登録データベースの解析結果を元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 の承認を得て行なったものであり、倫理的に問題ないとする。

### C. 研究結果

本稿では、本研究班で実際の症例を集積した CEAS と FMF について研究結果を報告する。

1. CEAS : 61 例の CEAS 症例 ( 男性 21 例 , 女性 40 例 ) が集積され , 14 種類の *SLC02A1* の病的バリエーションが確認された . 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 . 消化管外徴候として , ばち指を 16 例 ( 26% ) , 骨膜炎を 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 .

2. 74 例の MEFV 遺伝子の病的バリエーション陽性症例が集積された . 診断時の平均年齢は 38 歳、男女比は 2 : 3 であり、FMF 典型例は約 30% . 残りの約 70% は非典型例、あるいは FMF 症状を有さない症例であった . 全消化管に消化管病変が存在し、中でも、空腸 ( 約 60% ) や大腸 ( 約 80% ) に病変が多く認められた . 上部消化管 ( 食道・胃・十二指腸 ) にはアフタ、びらんが 23%、潰瘍性病変は 14% に認められ、小腸病変の頻度は、それぞれ約 32% であった . なお縦走潰瘍は約 8% に認められた . 大腸では 71% に潰瘍性大腸炎様の全周性粘膜所見がみられたが、直腸非罹患例が多かった . 加えて、大腸では偽ポリポーシスないし縦走潰瘍病変 ( 14% ) 狭窄例 ( 10% ) も認められた . 以上のように

### D. 考察

従来、希少と考えられてきた CEAS は単一遺伝子疾患であることが判明している . 本研究の結果から、従来の臨床診断基準に従って症例を抽出し、遺伝子診断を行うことが妥当と考えられた . そこで、*SLC02A1* に加えて欧米で小腸潰瘍症の原因として単離されている *cPLA2a* を非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準に追記し、令和元年度研究報告書に報告した .

一方、FMF の消化管病変については未だ症例報告をみるのみであり、系統的な解析はない . MEFV 遺伝子変異陽性例を対象とした本研究の結果から、本症の消化管病変として、潰瘍性大腸炎に酷似した大腸病変と、クローン病に類似した空腸の小病変が特徴的と考えられた . また、典型的な FMF の臨床像に欠如する症例が多いことから、これらの腸病変を「MEFV 遺伝子関連腸炎」と呼称することが妥当と考えられた .

### E. 結論

炎症性腸疾患の鑑別疾患として、BD に加えて CEAS、MEFV 遺伝子関連腸炎、および CCS は常に留意すべき疾患である .

### F. 健康危険情報

特記事項なし .

### 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。