

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準改定・患者データベース作成・トランジション

研究分担者 内田恵一 三重県立総合医療センター 診療部長・小児外科長

研究要旨：非特異性多発性小腸潰瘍症は、非特異的な組織像を呈する浅い潰瘍が小腸に多発する稀な疾患である。近年のエクソーム解析によって、プロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の変異を原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなり、Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1* gene (CEAS、*SLCO2A1* 関連腸症)の疾患概念が確立してきた。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。ばち指、皮膚肥厚や骨膜炎などの消化管外徴候を伴うこともある。小腸病変の肉眼所見は輪走ないし斜走する帯状の潰瘍が枝分かれ、あるいは融合しながら多発する。中心静脈栄養療法以外の治療法に抵抗性であり、難治性の経過をたどる。このような難治疾患の患者さんのQOL向上には、的確な診断基準とデータベース化、そして、充実したトランジションシステムが望まれる。

本研究では、まず、非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝学的検査を含めた新診断基準を作成し、日本小児外科学会、および、日本消化器病学会の承認を得た。そして、継続的に患者データベースを充実させ、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成した。

共同研究者

松本 主之（岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野）

梅野 淳嗣（九州大学大学院病態機能内科学）

大宮 直木（藤田医科大学消化器内科）

細江 直樹（慶應義塾大学内視鏡センター）

江崎 幹宏（佐賀大学消化器内科）

中山 佳子（信州大学小児科）

井上 幹大（藤田医科大学小児外科）

上には不可欠である。本研究の目的は、遺伝学的異常を含めたシームレスな新診断基準を作成し、充実した患者データベースを作成する事により臨床像の研究を行い、小児期から成人期への充実したトランジションシステムを構築することである。

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「難治性小児消化器疾患の医療水準向上および移行期・成人期のQOL向上に関する研究」班（田口班）と協力し、非特異性多発性小腸潰瘍症の症例を集積し、患者データベース作成により臨床・遺伝学的特徴を明らかにする。それらをもとに、遺伝学的異常を含めたシームレスな新診断基準を作成する。また、小児外科疾患や小児性腸疾患の移行期医療の資料を参考に、本症に対する移行期支援ガイドを作成する。

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200例と考えられている稀少難治性疾患である。現在確立された治療法はなく、難治性の経過をたどることがあり、小児期から移行期、成人期にかけて、シームレスなフォローアップが患者さんのQOLの向

診断基準（案）改訂について、以下の検討事項が提出され、改訂に盛り込むこととなった。

1. 大学研究室外でも *SLC02A1* 遺伝学検査が可能となり、診断基準内に記載する。(2022年1月末現在、非保険検査)
2. *SLC02A1* 遺伝子の病的バリエーションが確認された場合、chronic enteropathy associated with *SLC02A1* gene (CEAS) と診断する。
3. 年代的に、遺伝学的検査を行わずに、難病登録されている患者さんに不利益にならないような診断基準とする。
4. 小児例では、難治性十二指腸潰瘍狭窄のために、小腸内視鏡などで小腸が十分検索できない症例があることを考慮する。
5. 消化管生検組織や腸管切除標本中の血管内皮における *SLC02A1* 蛋白発現低下が確認された場合、CEAS が疑われる。
6. 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 が疑われる。
7. 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 が疑われる。
8. 疾患鑑別を十分行い、不必要な遺伝学的検査を避けるため、多くの鑑別疾患を列挙する。

(倫理面への配慮)

遺伝学的検査を研究グループの施設で行う際には、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う。

C. 研究結果

【新診断基準について】

新診断基準案として、以下を作成し、日本小児外科学会、日本消化器病学会の学会承認を

得た。ただし、2022年3月31日時点で、厚生労働省による最終確定は行われていない。

<診断基準>

Definite を対象とする。

非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見

A. 臨床的事項

長期にわたる鉄欠乏性貧血と低蛋白血症

B. 消化管病変（十二指腸～回腸、主に回腸）*

1) と3)、又は2) と3) を認めるもの

1) 多発する非対称性の変形や狭窄、輪状狭窄

2) 境界鮮鋭で斜走、横走する浅い潰瘍、地図状・テープ状潰瘍

3) 生検組織や切除標本の病理組織学的検査で肉芽腫などの特異的炎症所見が見られない

C. *SLC02A1* 遺伝学的検査 病的バリエーションを認める

D. 鑑別疾患

1) 腸結核（疑診例を含む） 2) クローン病

3) 腸管ベーチェット病／単純性潰瘍 4) 薬剤性腸炎 5) 好酸球性胃腸炎 6) 放射線性腸炎 7) 虚血性小腸炎 8) 地中海熱関連腸炎 9) リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍 10) 感染性腸炎、など

副所見

1) 消化管生検組織や切除標本中の血管内皮における *SLC02A1* 蛋白発現低下

2) 尿中プロスタグランジン代謝産物 (PGE-MUM) 濃度上昇

3) 肥厚性皮膚骨膜炎に合致する所見

<診断のカテゴリー>

Definite :

3つの主要所見 A～C のうち2つ以上を満たし、Dを除外したもの。

Possible :

主要所見のA又はBを満たし、副所見のいずれかを認め、Dを除外したもの。

【患者データベースについて】

2011年11月から2021年12月までに、71例において、*SLCO2A1* 遺伝子の病的変異を認めている。

【トランジションシステムの構築について】

下記のように、非特異性多発性小腸潰瘍症の移行期支援ガイドを作成し、難病センターのHPに掲載する予定である。

<非特異性多発性小腸潰瘍症の移行期支援ガイド>2021年11月27日

1. 疾患名および病態

【非特異性多発性小腸潰瘍症】

浅い潰瘍が主に小腸に多発する稀な疾患であり、近年プロスタグランジン輸送体をコードする *SLCO2A1* 遺伝子の病的バリエーションを原因とする遺伝性疾患であることが明らかとなった。慢性の鉄欠乏性貧血と低蛋白血症を主徴とし、炎症所見はないか軽微にとどまる。

2. 一般的な治療概略

【症状】

長期にわたる鉄欠乏性貧血や低蛋白血症、そして、消化管狭窄症状として腹痛がある。

【診断時期】

乳幼児期から成人期

【検査】

内視鏡検査：十二指腸から回腸に、輪状または帯状の浅い潰瘍が多発する。

SLCO2A1 遺伝学的検査：病的バリエーションを認める。

除外診断：腸結核、クローン病、腸管ペーチェット病／単純性潰瘍、薬剤性腸炎、好酸球性胃腸炎、放射線性腸炎、虚血性小腸炎、地中海熱関連腸炎、リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍、感染性腸炎、など

【内科治療、外科治療】

内科的治療：根治療法はなく、鉄剤、輸血、経腸栄養療法、経静脈栄養療法が行われる。

外科的治療：十二指腸狭窄や小腸狭窄に対して手術が必要になることがある。

3. 合併症、後遺障害とその対応

【消化吸収障害】

持続性栄養障害による、ビタミン・微量元素欠乏、骨粗しょう症、脂肪肝をきたすことがある。

【合併疾患】

ばら指、皮膚肥厚、骨膜炎を呈する肥厚性皮膚骨膜炎（指定難病 165）に関しては、皮膚科でのフォローが必要である。

4. 社会支援

【小児慢性特定疾患事業】

対象疾患となっている。

【特定疾患治療研究事業】

指定難病として対象疾患となっている。

【身体障害者手帳】

小腸機能障害の障害程度が該当する場合、対象となる。

【特別児童扶養手当】

精神又は身体に障害を有する児童について、生活に影響する支障の程度により都道府県単位で認定される。所得制限がある。

【生活用具支給補助】

本疾患に関して特別なものはありません。

【自立支援医療（育成医療）】

中心静脈栄養法を行っている場合に対象となります。

5. 移行期、成人期の問題点

生涯にわたって経過観察が必要であるため、可能ならば、主診療科を小児診療科（小児科、小児外科）から、成人診療科（消化器内科、消化器外科）に適切な時期に、移行すべきである。

【ヘルスリテラシー・自己管理能力の獲得】

移行期、成人期では、自分の疾患を理解し、

自分の体調や内服薬剤を自己管理できることは重要である。

【就学、就労】

病状が不安定で就学、就労が困難な場合や、心理的ストレスを抱える場合がある。

【医療費、保険制度】

上記社会支援参照

【妊娠、出産】

妊娠・出産を希望する場合には、本疾患の主治医や、産科、消化器内科などの医療者間の連携を要する。

【継続すべき治療】

定期的に血液検査や内視鏡検査での経過観察が必要である。合併症発症時には病態に応じた治療が必要である。

【小児診療科から成人診療科へ】

移行に要する期間は様々であり、移行期（トランジション）医療の成功の可否は、医療者間の密な連携と詳細な情報提供が重要である。

【専門医師とのネットワーク作り】

稀少疾患であるため、診療科医師は、厚生労働省難治性疾患等政策研究事業研究で本疾患を担当する研究班や、炎症性腸疾患などを担当する難治性炎症性腸管障害に関する研究班に所属する医師との連携を整えるべきである。

【参考資料】各学会ホームページからダウンロード可能

日本小児外科学会 「外科疾患を有する児の成人期以降についてのガイドブック」

日本小児栄養消化器肝臓学会 「成人移行期小児炎症性腸疾患患者の自立支援のための手引書」、「小児炎症性腸疾患患者の消化器内科・外科への移行支援」

D. 考察

本症は、本邦で疾患概念が確立し、病因である遺伝学的異常も明らかにされた疾患である。

今回、遺伝学的異常を含めた新診断基準が作成され、世界で唯一の診断基準であると思われる。本症への治療はいまだ未確立であるが、診療医には移行期支援ガイドを参考にさせていただくことで、患者さんの QOL 向上に寄与できるものとする。

今後、患者データベースを充実させ臨床像・遺伝学的特徴をより明らかにするとともに、疾患アトラスの改訂も予定しており、患者さんの QOL 向上、治療法の確立に貢献していきたいと考える。

E. 結論

難治性小児消化器疾患の一つである非特異性多発性小腸潰瘍症の医療水準向上、および、移行期・成人期の QOL 向上を目指し、本症の新診断基準を作成し、患者データベースの充実化を図り、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成した。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 岡本 康治, 鳥巢 剛弘. 【炎症性腸疾患診療の新たな展開】非特異性多発性小腸潰瘍症 (CEAS). 臨牀と研究. 98・573-578・2021

2) 松本 主之, 梅野 淳嗣. 【消化管の非腫瘍性疾患-最新の知見と注目すべき疾患-】CEAS:疾患概念、臨床・病理像、確定診断. 病理と臨床. 39・560-564・2021

3) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘. 【最近注目されている腸の炎症性疾患】非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS. 日本大腸肛門病学会雑誌. 74・581-587・2021

4) 内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、長野由佳、問山裕二、梅野淳嗣、松本主

之、田口智章. 小児外科疾患における公費負担医療の種類と申請方法 非特異性多発性小腸潰瘍症. 小児外科. 53・332-336・2021

2. 学会発表

1) 内田恵一、井上幹大、小池勇樹、松下航平、長野由佳、佐藤友紀、田口智章、問山裕二. 非特性多発性小腸潰瘍症 CEAS に対する厚労省政策研究事業の二つの班の連携. 第58回日本小児外科学会. 2021. 4. (横浜)

2) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巢 剛弘, 江崎 幹宏, 北園 孝成, 松本 主之, CEAS study group. 非特異性多発性小腸潰瘍症の内視鏡的特徴. 第12回日本炎症性腸疾患学会学術集会. 2021, 11. (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特記すべき事項なし

2. 実用新案登録

特記すべき事項なし

3. その他

特記すべき事項なし