厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
総括／分担研究報告書（令和 3 年度）

非特異性多発性小腸潰瘍症の臨床徴候についての調査研究

研究分担者／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．SLCO2A1 遺伝子変異を有することが確認された CEAS 患者 69 例（男性 24 例，女性 45 例）を対象とし，消化管病変の特徴を中心に検討した．消化管における潰瘍性病変の部位別罹患率は，胃 22%，十二指腸 43%，空腸 26%，回腸（終末回腸を除く） 94%，終末回腸 4%であった．空腸・回腸病変は，辺縁が明瞭かつ比較的浅い開放性潰瘍が多発しており，輪状潰瘍のほか横走傾向のある帯状潰瘍や斜走する細長いテープ状潰瘍など多彩な形態を呈していた．切除標本の肉眼所見は，正常粘膜が島状に残された，いわゆる正常粘膜島が特徴の一つと考えられた．十二指腸病変として襞上の粘膜欠損，輪走・斜走する潰瘍，狭窄を認めた．本症の診断には，消化管病変の詳細な検討が重要であり，病変の分布と形態学的特徴を評価することで他疾患とある程度鑑別可能と思われる．

共同研究者
冬野 雄太（九州大学大学院病態機能内科学）
鳥巣 剛弘（九州大学大学院病態機能内科学）
江﨑 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）
内田恵一（三重大学医学部附属病院小児外科）
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 *SLCO2A1* 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 *SLCO2A1* gene"(CEAS)という新たな呼称を提唱した．*SLCO2A1* は肥厚性皮膚骨膜症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，骨膜症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

2011-2021 年の期間中に研究協力施設に通院中かつ *SLCO2A1* 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

遺伝学的に CEAS であることが確認され，臨床情報が利用可能だったのは 69 例（男性 24 例，女性 45 例）であった．対象症例中には蛋白の機能異常をもたらすと推測される 19 種類の *SLCO2A1* 遺伝子変異が確認された．37 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．消化管における潰瘍性病変の部位別罹患率は，胃 22%，十二指腸 43%，空腸 26%，回腸（終末回腸を除く） 94%，終末回腸 4%であった．十二指腸病変は，小腸病変と類似した輪走・斜走する潰瘍，狭窄といった病変以外に襞上の粘膜欠損が見られることがあり，本症に特徴的な所見の一つと考えられた（図 1）．

図 1．CEAS の十二指腸病変．

十二指腸下行脚から水平脚に襞上の粘膜欠損，輪走・斜走する潰瘍や狭窄を認める．

図 2．切除標本の肉眼所見．

正常粘膜島が観察される．

空腸・回腸病変は，辺縁が明瞭かつ比較的浅い開放性潰瘍，輪状潰瘍，横走傾向のある帯状潰瘍や斜走する潰瘍など多彩な形態を呈していた．また切除標本の肉眼所見は，正常粘膜が島状に残された，いわゆる正常粘膜島が特徴の一つと考えられた（図 2）．

D．考察

CEAS の内視鏡を中心とした検討から，消化管病変の分布や形態を詳細に検討することでクローン病や腸結核などの他疾患との鑑別はある程度可能と思われた．鑑別点としては胃・十二指腸病変を認めることがあること，十二指腸襞上の粘膜欠損や正常粘膜島などの本症に特徴的と考えられる所見が挙げられる．十分な検討が困難な場合など鑑別が難しい場合は，消化管外徴候，尿中プロスタグランジン代謝産物（PGE-MUM）や遺伝子検査が参考になると考えられる．本研究で得られた知見を元に新しい診断基準を提案中である．

E．結論

本症の診断には消化管病変の詳細な評価が重要と考えれる．

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1．論文発表

梅野 淳嗣，冬野 雄太，松野 雄一，岡本 康治，鳥巣 剛弘．非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）．臨牀と研究 98:573-578，2021.

松本 主之，梅野 淳嗣．CEAS:疾患概念、臨床・病理像、確定診断．病理と臨床 39:560-564，2021.

松野 雄一，梅野 淳嗣，冬野 雄太，鳥巣 剛弘．炎症性腸疾患の画像所見と鑑別診断 輪状潰瘍．胃と腸 56:1527-1533，2021.

梅野 淳嗣，冬野 雄太，松野 雄一，鳥巣 剛弘．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.

梅野 淳嗣，内田 恵一，松本 主之．非特異性多発性小腸潰瘍症（CEAS）．日本消化器病学会雑誌 119:201-209,2022.

２.学会発表

梅野淳嗣，冬野雄太，松野雄一，鳥巣剛弘，江﨑幹宏，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 年 12 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