

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襲上の粘膜欠損，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）
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）
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

2011-2022 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。発症時年齢の中央値は 19 歳 (1-69 歳) であり、血族結婚は 19 例 (28%) に認めた (表 1)。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。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。ほぼ全例で終末回腸を除く回腸に病変があり、43% に十二指腸病変が見られた (図 1)。

性別 男:女	24:45	
診断時年齢 (歳)	7~70	(中央値 42)
発症時年齢 (歳)	1~69	(中央値 19)
血族結婚あり	19例	(28%)
家系内発症あり	18例	(26%)
過去のNSAIDs使用歴	7/59例	(12%)
診断時NSAIDs使用	2/60例	(3%)
<i>H. pylori</i> 感染	7/28例	(25%)
症状 (受診契機)		
貧血	63例	(91%)
腹痛	29例	(42%)
浮腫 14例, 下痢 4例, 低蛋白血症 3例, 血便 2例, 吐血 1例, 嘔吐 1例		
初診時検査		
Hb (g/dl)	2.3~14.4	(中央値 9.7)
血清蛋白 (g/dl)	2.7~8.2	(中央値 5.3)
CRP (mg/dl)	0~3.5	(中央値 0.28)
外科手術 (腸切除など)	37例	(54%)

表 1. CEAS 患者の臨床徴候

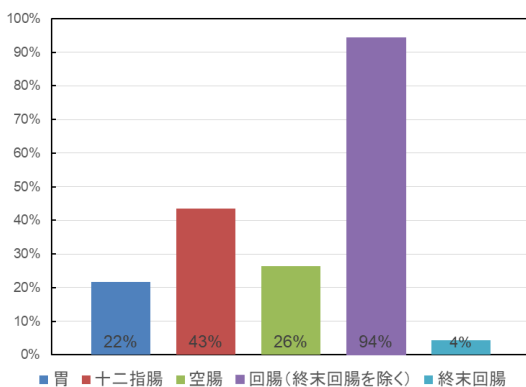


図 1. 消化管病変の罹患部位

消化管外徴候として、ばち指を 17 例 (25%)、骨膜炎を 16/65 例 (25%)、皮膚肥厚所見を 14 例 (21%) に認めた (表 2)。肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴 (ばち

指、骨膜炎、皮膚肥厚) を全て有する症例は 7 例あり、全て男性であった。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。

骨格系異常	例数	割合 (%)
ばち指	17例	(25%)
骨膜炎 (X線評価)	16/65例	(25%)
先端骨融解症 (X線評価)	3/65例	(5%)
大関節痛	11例	(16%)
膝関節液貯留	4例	(6%)
皮膚異常		
多汗症	6例	(9%)
皮膚肥厚	14例	(21%)
脂漏性皮膚炎	5例	(7%)
尋常性ざ瘡	7例	(10%)
顔面紅潮	8例	(12%)
発達異常		
動脈管開存	1例	(1%)
頭蓋骨縫合遅延	0例	(0%)

表 2. CEAS 患者の消化管外徴候の頻度

D. 考察

遺伝学的に確定診断された CEAS 69 例を対象とした本検討から、既報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 は比較的低下であることが確認された。

ばち指、骨膜炎や皮膚肥厚といった肥厚性皮膚骨膜炎の所見のいずれかが約 30% の CEAS 患者において確認され、そのうち男性 7 例では肥厚性皮膚骨膜炎の 3 主徴を全て有していた。また臨床徴候には男女差があることも確認された。

<p>主要所見</p> <p>A. 臨床的事項</p> <p>長期にわたる鉄欠乏性貧血と低蛋白血症</p> <p>B. 消化管病変 (十二指腸~回腸, 主に回腸)</p> <p>1) と 3) または 2) と 3) を認めるもの</p> <p>1) 多発する非対称性的変形や狭窄, 輪状狭窄</p> <p>2) 境界鮮鋭で斜走, 横走する深い潰瘍, 地図状・テーブ状潰瘍</p> <p>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</p> <p>C. <i>SLCO2A1</i> 遺伝学的検査</p> <p>病的バリエーションを認める</p> <p>D. 鑑別疾患</p> <p>1) 腸結核 (疑診例を含む) 2) クローン病 3) 腸管ペーチェット病/単純性潰瘍</p> <p>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</p> <p>9) リンパ増殖性疾患などの小腸腫瘍 10) 感染性腸炎など</p> <p>副所見</p> <p>1) 消化管生検組織や切除標本中の血管内皮における <i>SLCO2A1</i> 蛋白発現低下</p> <p>2) 尿中プロスタグランジン代謝産物 (PGE-MUM) 濃度上昇</p> <p>3) 肥厚性皮膚骨膜炎に合致する所見</p>
<p><診断のカテゴリー></p> <p>Definite:</p> <p>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。</p> <p>Possible:</p> <p>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。</p>

表 3. 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準案

本研究で得られた知見を元に新しい診断基準を提案し、現在厚生労働省の承認待ちの状態である(表3)。また本症には血栓症が多く発症する可能性があり、今後臨床徴候を追加調査する予定としている。

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可能性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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagasue T, Hirano A, Torisu T, Umeno J, Shibata H, Moriyama T, Kawasaki K, Fujioka S, Fuyuno Y, Matsuno Y, Esaki M, Kitazono T. The Compositional Structure of the Small Intestinal Microbial Community via Balloon-Assisted Enteroscopy. *Digestion*. 103:308-318, 2022.

Shiroma S, Higuchi K, Ota H, Umeno J, Ishioka M, Hirasawa T, Kuba H, Ono T, Uchima R, Nagamura R. A rare case of an enterochromaffin-like neuroendocrine tumor associated with parietal cell dysfunction treated using endoscopic submucosal dissection. *Clin J Gastroenterol*. 15:1041-1047, 2022.

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.

梅野 淳嗣, 鳥巢 剛弘. 【図説「胃と腸」画像

診断用語集 2022】疾患 下部消化管

CEAS(chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene). *胃と腸*. 57:651, 2022.

原田 英, 梅野 淳嗣, 森崎 晋史, 才木 琢登, 谷口 義章, 鈴木 俊幸, 松野 雄一, 冬野 雄太, 鳥巢 剛弘, 末兼 浩史. 貧血の改善にカルボキシマルトース第二鉄注射液が有効であった非特異性多発性小腸潰瘍症の1例. *日本消化器病学会雑誌*. 119:651-657, 2022.

内田 恵一, 井上 幹大, 梅野 淳嗣, 大宮 直木, 江崎 幹宏, 細江 直樹, 中山 佳子, 松本 主之, 田口 智章. 【診断困難な小児外科症例: 早期診断へのポイントとヒント】非特異性多発性小腸潰瘍症. *小児外科* 54:1085-1087, 2022.

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. Clinical features of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene. The 18th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Copenhagen, Denmark, 2023, 3.

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