

## 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一 三重県立総合医療センター 診療部長兼小児外科部長

松本 主之 岩手医科大学医学部 教授

梅野 淳嗣 九州大学病院 講師

水落 建輝 久留米大学医学部 准教授

### 【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 *SLC02A1* 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 *SLC02A1* gene (CEAS、*SLC02A1*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。

現在、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のち、厚生労働省に提出している。今後、難病センターホームページで改変される予定である。そして、患者データベースの作成では、継続的に充実させ登録症例数は着実に増加している。さらに、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成し、難病センターホームページ上で、患者さんも医療者も利用できるように掲載されている。

今後、新診断基準案や移行期支援ガイド、改訂版アトラスなどで、本症を啓発する。長期経過調査や難病研究班との横断的連携などで、本症患者さんのQOL向上にさらに貢献していく。

### 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。

さらに、新診断基準（案）と移行期支援ガイドの周知をおこない、改訂版アトラス正式発刊する。患者データベースの充実においては、疫学追跡調査を行う予定である。そして、難治性腸管障害班や肥厚性皮膚骨膜炎研究班との横断的連携を行うとともに、本診断基準（案）に含

まれてる遺伝学的検査の保険収載を目指すものである。

## 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「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（久松班）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。

新診断基準（案）は、すでに作成されており、難病センターHPの改訂タイミングが来たら一斉に変更となる。移行期医療ガイドは、現在の難病センターHPに掲載済である。改訂版アトラスは、2016年アトラスの改訂版であり、新診断基準（案）の記載、遺伝子診断の確定した症例の訂正、小児例を含む症例画像の追加、変更がされており、HPの新診断基準掲載後に発刊する予定である。

これらを、学会や研究会、アトラスを用いての周知することにより、小児期にピックアップされる症例の増加を期待する。

患者データベースの充実においては、疫学追跡調査（カテーテル血栓症、子宮内膜症、狭窄に対する治療、長期経過）を行う予定である。

本研究班での非特異性多発性小腸潰瘍症グループは以下のメンバーである。

松本主之（岩手医科大学消化器内科消化管分野）  
内田恵一（三重県立総合医療センター 小児外科）  
梅野淳嗣（九州大学病院）  
水落建輝（久留米大学 小児科）

（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

### 【患者データベースについて】

2011年11月から2023年11月までに、72例において、*SLC02A1*遺伝子の病的変異を認めている。

グループ内の症例経験者より、子宮内膜症やカテーテル血栓症発症症例が多い傾向があり、腸管狭窄に対する治療を含め、長期追跡調査を計画中である。

### 【トランジションシステムの構築について】

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に掲載し、啓発活動を行っている。

### 【新診断基準（案）について】

作成終了し、2024年4月予定のHPへの掲載待ちである。

### 【アトラス改訂版について】

2024年4月予定のHPへの新診断基準（案）掲載待ちで、新診断基準（案）を掲載し、発刊する予定である。

## 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、新診断基準案や移行期支援ガイド、改訂版アトラスなどで、本症を啓発する。長期経過調査や難病研究班との横断的連携などで、本症患者さんのQOL向上にさらに貢献していく。

## E. 結論

希少難治性消化器疾患の一つである非特異性多発性小腸潰瘍症の長期的QOL向上と小児期からのシームレスな医療体制構築の目指し、本症の新診断基準を作成し、小児期から成人期への移行期支援ガイドを作成した。今後、新診断基準案や移行期支援ガイド、改訂版アトラスなどで、本症を啓発する。長期経過調査や難病研究班との横断的連携などで、本症患者さんのQOL向上にさらに貢献していく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Koike Y, Yin C, Sato Y, Nagano Y, Yamamoto A, Kitajima T, Shimura T, Kawamura M, Matsushita K, Okugawa Y, Amano K, Okita Y, Ohi M, Inoue M, Uchida K, Hirayama M, Toiyama Y. Promoter methylation levels of microRNA-124 in non-neoplastic rectal mucosa as a potential biomarker for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in pediatric-onset

- patients. *Surg Today*. 2023 Aug 23. doi: 10.1007/s00595-023-02738-1. Epub ahead of print. PMID: 37610628.
- 2) Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K, Kawasaki Y, Saida Y, Sano Y, Takeuchi Y, Tajika M, Nakajima T, Banno K, Funasaka Y, Hori S, Yamaguchi T, Yoshida T, Ishikawa H, Iwama T, Okazaki Y, Saito Y, Matsuura N, Mutoh M, Tomita N, Akiyama T, Yamamoto T, Ishida H, Nakayama Y. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335-347.
  - 3) Matsushita K, Uchida K, Koike Y, Inoue M, Nambu R, Muise AM, Toiyama Y. Lymphoma of the colon in a 5-year-old female with ulcerative colitis. *Pediatr Int*. 2023 Jan;65(1):e15468.
  - 4) Inoue M, Uchida K, Nagano Y, Matsushita K, Koike Y, Okita Y, Suzuki T, Toiyama Y. Preoperative myopenia and myosteatoses and their impact on postoperative complications in children with inflammatory bowel disease. *Surg Today*. 2023 Apr;53(4):483-489.
  - 5) Yasuda R, Arai K, Kudo T, Nambu R, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Kato K, Yamashita Y, Mitsuyama K, Mizuochi T. Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein and calprotectin in children with inflammatory bowel disease: A multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;38(7):1131-1139.
  - 6) Hagiwara SI, Abe N, Hosoi K, Hara T, Ishige T, Shimizu H, Mizuochi T, Kakiuchi T, Kunisaki R, Matsuoka R, Kondou H, Kakuta F, Nakayama Y, Kimura T, Maeyama T, Honma H, Hirano D, Saruta M, Yoshida T, Okayasu I, Etani Y. Utility of a rapid assay for prostaglandin E-major urinary metabolite as a biomarker in pediatric ulcerative colitis. *Sci Rep*. 2023 Jun 19;13(1):9898.
  - 7) Yokoyama K, Yamamoto Y, Nambu R, Hagiwara SI, Abukawa D, Mizuochi T, Kudo T, Sado T, Iwata N, Ishige T, Iwama I, Kumagai H, Arai K, Shimizu T. Safety and efficacy of vedolizumab in pediatric patients with ulcerative colitis: multicenter study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jul;38(7):1107-1115.
  - 8) Nambu R, Arai K, Kudo T, Murakoshi T, Kunisaki R, Mizuochi T, Kato S, Kumagai H, Inoue M, Ishige T, Saito T, Noguchi A, Yodoshi T, Hagiwara SI, Iwata N, Nishimata S, Kakuta F, Tajiri H, Hiejima E, Toita N, Mochizuki T, Shimizu H, Iwama I, Hirano Y, Shimizu T; JPIBD-R. Clinical outcome of ulcerative colitis with severe onset in children: a multicenter prospective cohort study. *J Gastroenterol*. 2023 May;58(5):472-480.
  - 9) Kiyohara H, Yamazaki H, Moriya K, Akimoto N, Kawai S, Takenaka K, Fukuda T, Tominaga K, Umeno J, Shinzaki S, Honzawa Y, Takagi T, Ichikawa H, Endo T, Ozaki R, Andoh A, Matsuoka K, Hibi T, Kobayashi T; IBD Terakoya Group. White Blood Cell Counts and Future Relapse in Ulcerative Colitis under Low-Dose Thiopurine Treatment in Real-World Practice: A 3-Year Japanese Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Inflamm Intest Dis*. 2023 Dec 28;9(1):1-10.
  - 10) Kondo M, Torisu T, Nagasue T, Shibata H, Umeno J, Kawasaki K, Fujioka S, Matsuno Y, Moriyama T, Kitazono T. Duodenal microbiome in chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol*. 2023 Dec 14. doi: 10.1007/s10157-023-02434-x. Epub ahead of print. PMID: 38095826.
  - 11) Saiki T, Torisu T, Harada A, Kajiya Y, Taniguchi Y, Morisaki S, Umeno J, Suekane H, Kitazono T. Usefulness of Serum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Surrogate Marker of Small Bowel Mucosal Injury in Crohn's Disease. *Inflamm Intest Dis*. 2023 Jul 10;8(2):69-76.
  - 12) Yoshida Y, Fujioka S, Moriyama T, Umeno J, Kawasaki K, Fuyuno Y, Matsuno Y, Ihara Y, Torisu T, Kitazono T. Disease Flares Following COVID-19 Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel

- Disease. Intern Med. 2023 Dec 15;62(24):3579-3584.
- 13) Watanabe K, Nojima M, Nakase H, Sato T, Matsuura M, Aoyama N, Kobayashi T, Sakuraba H, Nishishita M, Yokoyama K, Esaki M, Hirai F, Nagahori M, Nanjo S, Omori T, Tanida S, Yokoyama Y, Moriya K, Maemoto A, Handa O, Ohmiya N, Tsuchiya K, Shinzaki S, Kato S, Uraoka T, Tanaka H, Takatsu N, Nishida A, Umeno J, Nakamura M, Mishima Y, Fujiya M, Tsuchida K, Hiraoka S, Okabe M, Toyonaga T, Matsuoka K, Andoh A, Hirota Y, Hisamatsu T; J-COMBAT study group. Trajectory analyses to identify persistently low responders to COVID-19 vaccination in patients with inflammatory bowel disease: a prospective multicentre controlled study, J-COMBAT. J Gastroenterol. 2023 Oct;58(10):1015-1029.
- 14) Yokote A, Imazu N, Umeno J, Kawasaki K, Fujioka S, Fuyuno Y, Matsuno Y, Moriyama T, Miyawaki K, Akashi K, Kitazono T, Torisu T. Ferroptosis in the colon epithelial cells as a therapeutic target for ulcerative colitis. J Gastroenterol. 2023 Sep;58(9):868-882.
- 15) Yokote A, Umeno J, Kawasaki K, Fujioka S, Fuyuno Y, Matsuno Y, Yoshida Y, Imazu N, Miyazono S, Moriyama T, Kitazono T, Torisu T. Small bowel capsule endoscopy examination and open access database with artificial intelligence: The SEE-artificial intelligence project. DEN Open. 2023 Jun 22;4(1):e258.
- 16) Liu Z, Liu R, Gao H, Jung S, Gao X, Sun R, Liu X, Kim Y, Lee HS, Kawai Y, Nagasaki M, Umeno J, Tokunaga K, Kinouchi Y, Masamune A, Shi W, Shen C, Guo Z, Yuan K; FinnGen; International Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Chinese Inflammatory Bowel Disease Genetics Consortium; Zhu S, Li D, Liu J, Ge T, Cho J, Daly MJ, McGovern DPB, Ye BD, Song K, Kakuta Y, Li M, Huang H. Genetic architecture of the inflammatory bowel diseases across East Asian and European ancestries. Nat Genet. 2023 May;55(5):796-806.
- 17) Matsumoto T, Umeno J, Jimbo K, Arai M, Iwama I, Kashida H, Kudo T, Koizumi K, Sato Y, Sekine S, Tanaka S, Tanakaya K, Tamura K, Hirata K, Fukahori S, Esaki M, Ishikawa H, Iwama T, Okazaki Y, Saito Y, Matsuura N, Mutoh M, Tomita N, Akiyama T, Yamamoto T, Ishida H, Nakayama Y. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Juvenile Polyposis Syndrome in Children and Adults-Secondary Publication. J Anus Rectum Colon. 2023 Apr 25;7(2):115-125.
- 18) Kondo M, Torisu T, Ihara Y, Kawasaki K, Umeno J, Kawatoko S, Tsuchimoto A, Nakano T, Okabe Y, Kitazono T. Clinical Features of Gastroduodenal Ulcers in Kidney Transplant Patients. Intern Med. 2023 Dec 1;62(23):3437-3443.
- 19) Umeno J, Torisu T. Importance of Magnifying Endoscopy in the Diagnosis and Management of Gastric Juvenile Polyposis Syndrome. Intern Med. 2023 Nov 15;62(22):3265-3266.
- 20) Esaki M, Ihara Y, Tominaga N, Takedomi H, Tsuruoka N, Akutagawa T, Yukimoto T, Kawasaki K, Umeno J, Torisu T, Sakata Y. Predictive factors of the clinical efficacy of ustekinumab in patients with refractory Crohn's disease: tertiary centers experience in Japan. Int J Colorectal Dis. 2023 Mar 1;38(1):57.
- 21) Kawasaki K, Torisu T, Esaki M, Eizuka M, Kawatoko S, Kumei T, Hirai M, Kondo M, Fujioka S, Fuyuno Y, Matsuno Y, Umeno J, Moriyama T, Kitazono T, Sugai T, Matsumoto T. Continuous use of antithrombotic medications during peri-endoscopic submucosal dissection period for colorectal lesions: A propensity score matched study. J Gastroenterol Hepatol. 2023 Jun;38(6):955-961.
- 22) Yamazato M, Yanai S, Oizumi T, Eizuka M, Yamada S, Toya Y, Uesugi N, Sugai T, Matsumoto T. Appropriate leucine-rich  $\alpha$ -2 glycoprotein cut-off value for Japanese patients with ulcerative colitis. World J Clin Cases. 2023 Nov 16;11(32):7753-7760.
- 23) Matsumoto T, Imai K, Goda Y, Fujimitsu

- Y, Kajioka T, Kihara H, Funaki Y, Imaki S, Ueno M. Questionnaire Survey for Inflammatory Bowel Disease Patients in Japan; A Web-Based Japan, Crohn's Disease, Ulcerative Colitis, Patients Survey. *Crohns Colitis* 360. 2023 Nov 17;5(4):otad069.
- 24) Gonai T, Toya Y, Kudara N, Abe K, Sawaguchi S, Fujiwara T, Eizuka M, Hirai M, Miura M, Urushikubo J, Yamada S, Kumei T, Yamaguchi S, Sugai K, Asakura K, Orikasa S, Matsumoto T. Is bowel preparation necessary for early colonoscopy in patients with suspected colonic diverticular bleeding?: A multicenter retrospective study with propensity score matching analysis. *DEN Open*. 2023 Nov 2;4(1):e311.
- 25) Hirai M, Yanai S, Kunisaki R, Nishio M, Watanabe K, Sato T, Ishihara S, Anzai H, Hisabe T, Yasukawa S, Maeda Y, Takishima K, Ohno A, Shiga H, Uraoka T, Itoi Y, Ogata H, Takabayashi K, Yoshida N, Saito Y, Takamaru H, Kawasaki K, Esaki M, Tsuruoka N, Hisamatsu T, Matsumoto T. Effectiveness of endoscopic resection for colorectal neoplasms in ulcerative colitis: a multicenter registration study. *Gastrointest Endosc*. 2023 Nov;98(5):806-812.
- 26) Yamamoto T, Nakase H, Watanabe K, Shinzaki S, Takatsu N, Fujii T, Okamoto R, Matsuoka K, Yamada A, Kunisaki R, Matsuura M, Shiga H, Bamba S, Mikami Y, Shimoyama T, Motoya S, Torisu T, Kobayashi T, Ohmiya N, Saruta M, Matsuda K, Matsumoto T, Maemoto A, Murata Y, Yoshigoe S, Nagasaka S, Yajima T, Hisamatsu T; iCREST-CD Study Group. Diagnosis and Clinical Features of Perianal Lesions in Newly Diagnosed Crohn's Disease: Subgroup Analysis from Inception Cohort Registry Study of Patients with Crohn's Disease (iCREST-CD). *J Crohns Colitis*. 2023 Aug 21;17(8):1193-1206.
- 27) Nagano K, Hata E, Asano T, Tsuchiya H, Takagishi M, Yamazaki H, Tominaga S, Matsumoto T. Safety and Effectiveness of Ustekinumab for Crohn's Disease in Japanese Post-marketing Surveillance in Biologic-Naive and -Experienced Conriemed. *Crohns Colitis* 360. 2023 Jan 12;5(1):otad001.
- 28) Eizuka M, Toya Y, Kosaka T, Oizumi T, Morishita T, Kasugai S, Yanai S, Sugai T, Matsumoto T. Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. *Intern Med*. 2023 Sep 15;62(18):2651-2654.
- 29) Nakase H, Wagatsuma K, Nojima M, Matsumoto T, Matsuura M, Iijima H, Matsuoka K, Ohmiya N, Ishihara S, Hirai F, Takeuchi K, Tamura S, Kinjo F, Ueno N, Naganuma M, Watanabe K, Moroi R, Nishimata N, Motoya S, Kurahara K, Takahashi S, Maemoto A, Sakuraba H, Saruta M, Tominaga K, Hisabe T, Tanaka H, Terai S, Hiraoka S, Takedomi H, Narimatsu K, Endo K, Nakamura M, Hisamatsu T. Anxiety and behavioral changes in Japanese patients with inflammatory bowel disease due to COVID-19 pandemic: a national survey. *J Gastroenterol*. 2023 Mar;58(3):205-216.
2. 学会発表
- 1) 内田恵一、家城英治、畠村麻生、山本晃、辻浦誠治、横江毅、尾嶋英紀、毛利靖彦、田口智章 非特性多発性小腸潰瘍症に対する難治性疾患等政策研究事業研究班の取り組み 2023年第78回日本消化器外科学会総会 2023/7/12 函館
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし