

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 非特異性多発性小腸潰瘍症

内田 恵一 三重大学医学部附属病院小児外科 准教授

### 共同研究者

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

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

### 【研究要旨】

非特異性多発性小腸潰瘍症は、本邦において疾患概念が確立され、*SLC20A1*遺伝子異常が原因であることも発見された疾患である。本邦罹患者は約400名と推定され、小児期から発症し長きにわたり患者を悩ませ、小児慢性特定疾病、および、指定難病に登録されている。本症に罹患した患者のQOLを向上のためには、診断基準の確立、患者のデータベース作成、そして、小児期から成人期へのスムースなトランジション体制の確立が望まれ、本年度より、本研究班と難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（久松班）が合同プロジェクトとして本症に取り組むことになった。

本研究のデータベースより、消化管病変の特徴的所見に加え、腸管外徵候を有する場合があることや臨床徵候に性差があることもCEASの重要な特徴と考えられた。小児慢性特定疾病と指定難病の登録資料の統一は行われており、診断基準案改定、トランジションの手引書作成、小児期から成人期へのスムースなトランジション体制の構築により、専門医師による充実したフォローアップ体制が確立され、患者のQOL向上に貢献できるものと考える。

### A. 研究目的

本症は、本邦において疾患概念が確立され、*SLC20A1*遺伝子異常が原因であることも発見された疾患である。本症は、小児期から発症し長きにわたり患者を悩ませ、小児慢性特定疾病、および、指定難病に登録されている。本症に罹患した患者のQOLを向上のためには、診断基準の確立、患者のデータベース作成、そして、小児期から成人期へのスムースなトランジション体制の確立が望まれ、本年度より、本研究班と難治性炎症性腸管障害に関する調査研究（久松

班）が合同プロジェクトとして本症に取り組むことになった。

本症は、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*SLC20A1*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 SLC20A1 gene"*(CEAS)という新たな呼称を提唱した<sup>1)</sup>。*SLC20A1*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徵候がみられることが報告されている。小児期発症例も明らかになり<sup>2)</sup>、CEAS患者の臨床徵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

診断基準(案)改訂について、*SLC02A1*遺伝子検査の追加や、検査施設などの検討・交渉を行っている。データベースに関しては、現データベースの充実を行っている。トランジションに関しては、まれな本症に対して小児期から成人期へのシームレスなトランジション体制の構築を検討している。

臨床的特徴の検討では、2012-2020年の期間中に研究協力施設に通院中かつ*SLC02A1*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徵候の頻度を調査した。

### (倫理面への配慮)

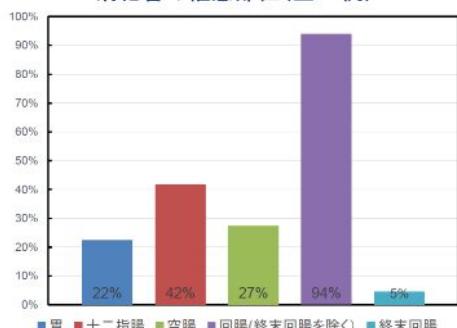
本研究は九州大学病院および研究協力施設の倫理委員会の承認を得たうえで行った。全ての試料についてはインフォームド・コンセントを行い、文書での同意を得た上で採取または使用した。また「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に沿って遺伝子解析を行った。

## C . 研究結果

診断基準(案)改訂では、*SLC02A1*遺伝子検査が、かずさDNA研究所で、保険適応外で行っていただく見通しとなり、検査制度の質も向上すると思われる。将来は保険診療内で行われるようになることが望まれる。遺伝子検査が可能になることにより、診断基準案改定案を作成する予定である。

データベースに関しては、現データベースの充実を行っている。本症の臨床的特徴を本年度までのデータベースより記す(図1)。

図1 消化管の罹患部位(全67例)



対象は68例(男性23例、女性44例)であり、蛋白の機能異常をもたらすと推測される16種類の*SLC02A1*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27%に認めた。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。35例(53%)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、42%に十二指腸病変が見られた。

消化管外徵候(図2)として、ばち指を16例(24%)、骨膜症を15/63例(5%)、皮膚肥厚所見を13例(20%)に認めた。臨床徵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、骨膜症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

トランジションに関しては、小児炎症性腸疾患のトランジションに関する資料<sup>3, 4)</sup>を参考に検討している。小児期からのトランジション先の施設としては、難治性腸管障害班の施設が望ましいと考えられ、まれな本症に対して小児期から成人期へのシームレスなトランジション体制の構築を検討している。

図2 CEASの消化管外徵候(全67例)

骨格系異常	
ばち指	16例 (24%)
骨膜症(X線評価)	15/63例 (24%)
先端骨融解症(X線評価)	3/63例 (5%)
大関節痛	11例 (17%)
膝関節液貯留	4例 (6%)
皮膚異常	
多汗症	6例 (9%)
皮膚肥厚	13例 (20%)
脂漏性皮膚炎	5例 (8%)
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%)
頭蓋骨縫合遲延	0例 (0%)

## D . 考察

遺伝学的に確定診断されたCEAS68例を対象とした本検討から、既報<sup>5)</sup>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は比較的低値であることが確認された。従来、本症は若年で発症するとされており、本検討における発症時年齢の中央値も19歳と若年であったが、その範囲は1~69歳と幅広く症例によって発症時期が大きく異なることが示唆された。

CEAS患者68例中16例(23%)にばち指、骨膜症や皮膚肥厚といった肥厚性皮膚骨膜症の所見が確認され、そのうち男性6例では肥厚性皮膚骨膜症の3主徴を全て有していた。つまり、CEASと肥厚性皮膚骨膜症はいずれも*SLC02A1*遺伝子変異を原因とした疾患であり、一部の症例

では両疾患の臨床徴候を併せ持つことが確認された。また、両疾患は通常性差のない常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝病であるにも関わらず、CEASは女性に多く、肥厚性皮膚骨膜症は男性に多くみられること、さらに今回の検討において胃病変は女性に多く、ばち指、骨膜症、皮膚肥厚などの肥厚性皮膚骨膜症の臨床徴候は男性に多くみられたことを考慮すると、両疾患の臨床徴候の発現には、性染色体や性関連ホルモンなど*SLCO2A1*遺伝子変異以外の修飾因子が強く関与する可能性が推測された。

診断基準案改定により、より高精度に本症の診断がなされると思われる。データベース作成と充実により、消化管病変の特徴的所見に加え、腸管外徴候を有する場合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た。小児慢性特定疾病と指定難病の登録資料の統一は行われており、診断基準案改定、トランジションの手引書作成、小児期から成人期へのスムースなトランジション体制の構築により、専門医師による充実したフォローアップ体制が確立され、患者のQOL向上に貢献できるものと考える。

#### E . 結論

本研究班での3つの取り組み、診断基準案の改定、データベースの作成と充実、トランジション体制の確立に関して、プロジェクトの進捗状況を述べた。

#### 参考文献

- 1) Umeno J, Hisamatsu T, Esaki M, Hirano A, Kubokura N, Asano K, Kochi S, Yanai S, Fuyuno Y, Shimamura K, Hosoe N, Ogata H, Watanabe T, Aoyagi K, Ooi H, Watanabe K, Yasukawa S, Hirai F, Matsui T, Iida M, Yao T, Hibi T, Kosaki K, Kanai T, Kitazono T, Matsumoto T. A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the *SLCO2A1* Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. *PLoS Genet* 11:e1005581, 2015
- 2) Uchida K, Nakajima A, Ushijima K, Ida S, Seki Y, Kakuta F, Abukawa D, Tsukahara H, Maisawa SI, Inoue M, Araki T, Umeno J, Matsumoto T, Taguchi T. Pediatric-onset Chronic Nonspecific Multiple Ulcers of Small Intestine: A Nationwide Survey and Genetic Study in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017 Apr;64(4):565-568.
- 3) Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists. *Pediatr Int.* 2021 Jan;63(1):65-71.
- 4) Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, Ohtsuka Y, Arai K, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Adult gastroenterologists' views transitional care: Results from a survey. *Pediatr Int.* 2019 Aug;61(8):817-822.
- 5) Umeno J, Esaki M, Hirano A, Fuyuno Y, Ohmiya N, Yasukawa S, Hirai F, Kochi S, Kurahara K, Yanai S, Uchida K, Hosomi S, Watanabe K, Hosoe N, Ogata H, Hisamatsu T, Nagayama M, Yamamoto H, Abukawa D, Kakuta F, Onodera K, Matsui T, Hibi T, Yao T, Kitazono T, Matsumoto T; CEAS study group. Clinical features of chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* gene: a new entity clinically distinct from Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 53:907-915, 2018.

#### F . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sonoda A, Wada Y, Togo K, Mizukami K, Fuyuno Y, Umeno J, Fujioka S, Fukuda K, Okamoto K, Ogawa R, Okimoto T, Murakami K. Characteristic Facial Appearance Was the Key to Diagnosing Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1*-Associated Primary Hypertrophic Osteoarthropathy: A Case Report. *Intern Med.* 59(4) · 491-494 · 2020
- 2) Tsuzuki Y, Aoyagi R, Miyaguchi K, Ashitani K, Ohgo H, Yamaoka M, Ishizawa K, Kayano H, Hisamatsu T, Umeno J, Hosoe N, Matsumoto T, Nakamoto H, Imaeda H. Chronic Enteropathy Associated with *SLCO2A1* with Pachydermoperiostosis *Intern Med* 59(24) · 3147-3154 · 2020
- 3) Nakanishi T, Nakamura Y, Umeno J. Recent advances in studies of *SLCO2A1* as a key regulator of the delivery of prostaglandins to their sites of action. *Pharmacol Ther* [Epub ahead of print] 2021

- 4) 梅野淳嗣, 江崎幹宏, 松本主之 非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)の病態と特徴 日本消化器内視鏡学会雑誌 62(8)・1457-1466・2020
- 5) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 鳥巣 剛弘 非特異性多発性小腸潰瘍症 (chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene) IBD Research 14(4)・236-242・2020

## 2. 学会発表

- 1) 内田 恵一, 井上 幹大, 小池 勇樹, 松下 航平, 重盛 恒彦, 市川 崇, 大井 正貴, 向山 裕二, 荒木 俊光, 田口 智章, 楠 正人 . 非特異性多発性小腸潰瘍症の遺伝子解析と外科治療 . 第120回日本外科学会定期学術集会 . 東京 . 2020. 08, (Web発表)
- 2) 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: A nationwide survey of chronic enteropathy associated with SLC02A1 gene in Japan. 15th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation. Vienna, Austria, 2020, 2
- 3) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 鳥巣 �剛弘. 小腸疾患の病態解明と治療の進歩 非特異性多発性小腸潰瘍症(CEAS)の臨床徴候. 第106回日本消化器病学会総会. 広島. 2020, 8. (紙上発表)

- 4) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 鳥巣 剛弘, CEAS study group. 非特異性多発性小腸潰瘍症 (CEAS) の病変部位と臨床・遺伝学的要因の関連. 第99回 日本消化器内視鏡学会総会. 京都. 2020, 9. (Web発表)
- 5) 梅野 淳嗣, 冬野 雄太, 松野 雄一, 鳥巣 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診断における遺伝子検査の現状. 第11回日本炎症性腸疾患学会学術集会. 2020, 12. (Web発表)

## 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