

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

研究協力者

梅野 淳嗣 九州大学病態機能内科学 講師

### 【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。

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おり、成人診療科へのトランジションへ利用されることが望まれる。

### 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。

本年度は、患者データベースの充実と、トランジションの書類作成を確定し、難病センターホームページに掲載することである。

### 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。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。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（九州大学病態機能内科学）  
大宮直木（藤田医科大学消化器内科）  
江崎幹宏（佐賀大学消化器内科）  
細江直樹（慶應義塾大学内視鏡センター）  
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）

（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1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。

### 【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に掲載した。

<非特異性多発性小腸潰瘍症の移行期支援ガイド>

#### 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*SLC02A1*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。

*SLC02A1* 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、腸管ペッチェット病／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】

ばち指、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．研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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 日本消化器病学会雑誌 119・651-657・2022
- 2) 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
- 3) 梅野 淳嗣, 内田 恵一, 松本 主之 【消化管の希少な炎症性疾患を考える】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

- 1) 内田恵一、小池勇樹、松下航平、長野由佳、佐藤友紀、東浩輝、毛利靖彦、田口智章、問山裕二．非特異性多発性小腸潰瘍症の新診断基準案．第122回日本外科学会定期学術集会．2022，4．（熊本）

## 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