小腸潰瘍診療の進歩

松本 主之

Key words 非特異性多発性小腸潰瘍症, 遺伝性疾患, 小腸内視鏡, 非ステロイド性抗炎症薬

はじめに

21世紀初頭より, 消化管疾患の診断法として小腸内視鏡検査に顕著な進歩がみられた. その1つはカプセル内視鏡であり, 非侵襲的な小腸内視鏡観察を可能とした検査法として全世界で普及している. もう一法は, 日本で開発されたバルーン内視鏡と呼ばれる方法であり, スコープとオーバーチューブの先端に接着したバルーンを用いることにより, 深部小腸へのスコープ挿入と診断および治療まで可能となった.

小腸は腫瘍性病変が比較的少なく, 逆に非腫瘍性疾患の頻度が高い領域である. 中でも, Crohn病は日本でその有病率が増加の一途をたどる難治性疾患である. 一方, Crohn病以外にも小腸には難治性非腫瘍性疾患が存在する. それらのうち, 非特異性多発性小腸潰瘍症 (chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: CNSU) は, 岡部ら¹⁾と崎村²⁾が提唱した慢性・難治性の非特異的小腸潰瘍症であ

る^{3, 4)}. 本症は稀と考えられてきたが, 前述した小腸内視鏡の普及により注目されるようになった疾患である. 我々は, 最近本症の原因遺伝子を同定することに成功し, その成果を報告することができた. 本稿では, その過程を含めて本症の特徴を概説し, 希少疾患の病態解明における臨床情報収集の重要性を示してみたい.

1. 非特異性多発性小腸潰瘍症の特徴⁵⁾

1) 小腸病変

CNSUは1960年代に日本で初めて報告された疾患である. 下部回腸を主たる罹患範囲とし, 病変の特徴は「粘膜ないし粘膜下層にとどまり治癒傾向のない非特異的な多発小腸潰瘍」と要約されている. 肉眼的には周囲正常粘膜と明瞭な辺縁を有する切れ込み様の浅い潰瘍が特徴的であり, 横走・斜走する粘膜欠損が枝分かれするように発生し, 隣接する潰瘍と融合傾向を示

岩手医科大学消化器内科消化管分野

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 13. Progress in the diagnosis of enteropathy.
Takayuki Matsumoto : Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Iwate Medical University, Japan.
本講演は, 平成28年4月16日 (土) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

表1 非特異性多発性小腸潰瘍症の診断基準

主要所見
A. 臨床的事項
1) 複数回の便潜血陽性
2) 長期にわたる小球性低色素性貧血と低蛋白血症
B. X線・内視鏡所見
1) 近接，多発する非対称性狭窄，変形（X線所見）
2) 近接多発し，境界鮮鋭で浅く斜走，横走する地図状，テープ状潰瘍（内視鏡所見）
C. 切除標本上の特徴的所見
1) 回腸に近接多発する境界鮮鋭で平坦な潰瘍またはその瘢痕
2) 潰瘍は地図状ないしテープ状で，横走，斜走する
3) すべてUL-IIまでにとどまる非特異性潰瘍
鑑別疾患
1) 腸結核（疑診例を含む） 2) クロウン病
3) 腸管バーチェット病/単純性潰瘍 4) 薬剤性腸炎
確診例：
1. 主要所見のA2項目に加え，Bの1)あるいは2)またはCが認められるもの
2. 十分に検索された標本上Cを満足するもの
疑診例：主要所見Aが認められるが，BまたはCの所見が明確でないもの
注）確診例，疑診例いずれも鑑別疾患の除外が必須である。

す。組織学的には最深部でも粘膜下層までにとどまり，決して固有筋層に至ることのない組織欠損である。組織学的には真に“非特異的”な所見を呈するのみであり，軽度のリンパ球，形質細胞浸潤と線維化が認められる。ただし，中心静脈栄養療法を施行すると，潰瘍が急速に瘢痕化し，腸管の変形や狭窄が顕著となる⁵⁾。

2) 頻度と臨床像

2013年に厚生労働省「腸管希少難病群の疫学，病態，診断，治療の相同性と相違性から見た包括的研究班」（日比班）の一環として，本症の全国アンケート調査が行われた。具体的には，炎症性腸疾患を専門とする全国の医療施設を対象とし，CNSUと診断された症例数，それらのうち両親に血族結婚を認める症例数，および同施設におけるCrohn病症例数について調査を行った。その結果，全国58施設から63例のCNSU症例の報告があった⁶⁾。同58施設のCrohn病症例は約13,500例であったこと，同年，炎症性腸

疾患個人調査票で厚労省のデータベースに登録されたCrohn病患者が約34,000例であったことから，日本におけるCNSUの有病者数は約150～200例程度と推測された。

本症の臨床的特徴は，若年時（多くは学童期）に指摘される貧血と低蛋白血症であり，これらに起因する易疲労感，浮腫，成長障害および二次性徴障害が主たる臨床像である。これに対して，消化器症状として肉眼的血便や便通障害を認めることはない。したがって，若年時には消化器疾患の可能性を指摘されることなく見過ごされる患者も少なくないのが現状である。検査所見では便潜血陽性が持続し，小球性低色素性貧血，高度の低アルブミン血症がみられる。Crohn病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患とは異なり，白血球数，C反応性蛋白，赤沈値， $\alpha 2$ グロブリンなどの非特異的炎症所見は陰性か，弱陽性にとどまることも本症の特徴である。

3) CNSUの診断基準（表1）

前述のように，小腸内視鏡検査の普及により小腸疾患が注目されてきたこと，およびCNSUが一生を通じて難治性に経過する疾患であることから，本症の概念を広く普及させることが急務と考えられた。そこで，同班から2013年にCNSUの診断基準が提唱されている。この診断基準は，本邦Crohn病の診断基準と同様に，消化管病変の特徴，臨床像および鑑別疾患を網羅したものとなっている。

2. 臨床上的新知見

1) 非ステロイド性抗炎症薬起因性小腸潰瘍症との類似性

小腸内視鏡検査法の確立と普及により，上部消化管に潰瘍を惹起することが知られる非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）内服者の50%ないしそれ以上に小腸潰瘍が認められることが明らかと

図1 NSAIDs起因性小腸潰瘍 (A) と非特異性多発性小腸潰瘍症 (B) の内視鏡所見

図2 非特異性多発性小腸潰瘍症例の家系図

なった。さらに、NSAIDs起因性小腸潰瘍は、下部回腸に好発し、非選択的NSAIDsのみならず低用量アスピリンや選択的シクロオキシゲナーゼ2阻害薬などでも惹起されることも示されている。興味深いのは、NSAIDs起因性小腸潰瘍とCNSUにおける小腸潰瘍の内視鏡所見である。NSAIDsによる小腸潰瘍は下部小腸に多発し、細い輪状潰瘍ないし縦走潰瘍が特徴的である (図1A)。これらの所見は一見、CNSUの小腸病変に極めて類似している。すなわち、CNSUの小腸病変も、正常粘膜を介し、明瞭な辺縁を有する浅く幅の狭い粘膜欠損が特徴的であり、潰瘍周囲に反応性隆起を伴うことはない (図1B)⁷⁾。

2) 家族歴

次に注目されたのは、CNSU患者の家族歴である。従来より、CNSUの症例報告に両親の血族結婚や同胞発症が明記された症例が存在していた²⁾。そこで、自験CNSU症例の家族歴を詳細に再聴取したところ、13例中7例で両親に3親等ないし5親等の血族結婚が確認され (図2)、これらのうち3例で小腸潰瘍症の同胞発症もみられた⁸⁾。以上のことから、CNSUが蛋白機能低下を伴う常染色体劣性遺伝の疾病である可能性が示唆された。

3) プロスタグランジン (prostaglandin : PG) 関連腸症の報告

文献的検索を行うと、CNSUと同様ないし類似した小腸潰瘍症として遺伝性エイコサノイド代謝異常と血小板機能障害を伴う遺伝性cytosolic phospholipase A2 α (cPLA2 α) 欠乏症⁹⁾およびcryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritis^{10, 11)} (CMUSE) という2疾患が欧米から報告されている。

遺伝性cPLA2 α 欠乏症は、2008年にAdlerら⁹⁾が報告した小腸潰瘍症である。本症は、PG合成の第一段階の酵素PLのうち、細胞内に存在するcPLA2 α を規定するPLA2 G4Aのホモ変異のため、PGおよびトロンボキサン合成障害が惹起さ

図3 SLCO2A1の特徴

Gene : Solute carrier organic anion transporter family, member 2A1
Prostaglandin transporter (PGT)
Position : chr3 : 133651540-133748920 (GRCh37)
mRNA : 4234 bp 3 splice variants
Protein : 764AA 84,505Da
Function : prostaglandin transporter,
mediating the uptake and clearance of prostaglandins in numerous tissues
Gene expression (LSBM database)

れ、その結果、血小板機能異常と再発性小腸潰瘍を来す代謝異常症と考えられている。一方、CMUSEは1970年代からフランス、ベルギーなどの欧州諸国で報告が散見される疾患である¹⁰⁾。臨床像の特徴として、青年期から中年期の発症、ならびに空腸および回腸の多発性全周性潰瘍が挙げられており、再発性に経過している。さらに興味深いことに、最近PLA2 G4Aのホモ変異によるCMUSEの同胞発症例が報告されている。本家系の小腸潰瘍発症例では、小腸上皮における蛋白発現の欠失と血小板凝集能低下も確認されている¹¹⁾。以上のことから、全く異なった地域から報告され、文献上極めて稀少な小腸潰瘍症のCMUSEと遺伝性cPLA2 α 欠乏症が、実際は同一疾患であること、および細胞質内のPG代謝異常が一因となる可能性が示唆されている。

3. CNSUの病態解明¹²⁾

以上を背景とし、我々はCNSUの原因遺伝子を

2つのルートから同定した。まず、CNSU家系内発症例を対象とし遺伝子を探索した。対象は、両親の血族結婚が証明されたCNSU 3例、および同胞非発症者1名とした。これら4名のゲノムをエクソーム解析で分析し、発症者でホモ変異、非発症者でヘテロ変異を示す遺伝子として、特定遺伝子を候補遺伝子として同定した。一方、上記対象とは異なった家系であり、両親に血族結婚のないCNSU姉妹家系を詳細に調査したところ、姉妹の同胞である男性が、劣性遺伝性疾患である肥厚性皮膚骨膜症に罹患していた。以上のルートから同定された候補遺伝子は、いずれも第3染色体に存在するSLCO2A1であった。

SLCO2A1は全身諸臓器の細胞に発現する膜蛋白であり、主にPGE2を細胞内に輸送するトランスポーターとして知られている(図3)。前述のように、太鼓ばち状指、長管骨の骨膜性肥厚、脳回転状頭皮を含む皮膚肥厚症を3主徴とする肥厚性皮膚骨膜症は、SLCO2A1のホモ変異のため、血中PG代謝産物が上昇することにより発症

表2 非特異性多発性小腸潰瘍症（CNSU）、健常者、Crohn病（CD）における *SLCO2A1* 変異アレルの頻度

エクソン	塩基	アミノ酸 異常	アレル頻度		
			CNSU (n=16)	健常者 (n=747)	CD (n=603)
1	4	c.421 G>T	E141X	1/32	1/1,194
2	4	c.547 G>A	G183R	0/32	1/1,194
3	5	c.664 G>A	G222R	4/32	0
4	7	c.940+1 G>A	splice	19/32	3/1,494
5	10	c.1372 G>T	V458F	2/32	0
6	10	c.1461+1 G>C	splice	2/32	0
7	13	c.1807C>T	R603X	4/32	0

すると考えられている。しかし、*SLCO2A1* と小腸潰瘍症との関係については未報告であった。そこで、CNSU、健常者およびCrohn病患者を対象とし、*SLCO2A1* を解析したところ、CNSU患者では全アレルにアミノ酸変化を伴う変異がみられたが、健常者ではヘテロ変異が1/500の頻度で認められるのみであった。一方、Crohn病患者603例中2例においてホモ変異ないし接合ヘテロ変異が確認された（表2）。これら2例の診断はCNSUと考えられる。

以上より、CNSUが*SLCO2A1* のホモ変異ないし接合ヘテロ変異で発症する遺伝性疾患であること、主たる病態がPGの輸送障害による細胞内PG欠乏である可能性が示唆された。すなわち、CNSUとCMUSEはNSAIDs起因性小腸潰瘍と同様にPGに関連した小腸潰瘍症であり、これら3疾患を“PG関連腸症”として包括すべきと我々は考えている。一方、今回の知見から、CNSUを1

つの疾患単位として扱うために、chronic enteropathy associated with *SLCO2A1* (CEAS) の名称を提唱したい。細胞内PG欠乏による小腸粘膜病変の発生機序解明および治療法確立に向けた研究への展開が急務と思われる。

おわりに

難治性小腸疾患と考えられてきたCNSUの病態解明に関して、疾病の歴史、臨床的特徴および最近の遺伝子解析の結果を提示した。希少疾患の研究においては、ゲノムやメタゲノム解析を前提とした詳細な臨床データの集積が必須と考えられた。本症の治療に向けた研究が今後の大きな課題である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：松本主之；講演料（エーザイ、キョーリン製薬、田辺三菱製薬）

文献

- 1) 岡部治弥, 崎村正弘: 仮称“非特異性多発性小腸潰瘍症”. 胃と腸 3: 1539-1549, 1968.
- 2) 崎村正弘: “非特異性多発性小腸潰瘍症”の臨床的研究: 限局性腸炎との異同を中心として. 福岡医誌 61: 318-340, 1970.
- 3) 八尾恒良: 非特異性小腸潰瘍. 臨床科学 13: 789-797, 1977.
- 4) Matsumoto T, et al: Non-specific multiple ulcers of the small intestine unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Pathol 57: 1145-1150, 2004.
- 5) 八尾恒良, 他: 臨床病理学的所見からみた非特異性多発性小腸潰瘍症—慢性出血性小腸潰瘍症. 胃と腸 50: 917-931, 2015.
- 6) 松本主之: 非特異性多発性小腸潰瘍症, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「腸管希少難病群の疫学, 病態, 診断, 治療の相同性と相違性から見た包括的研究」平成24～25年度 総合研究報告書. 2013, 4.
- 7) Matsumoto T, et al: Endoscopic features of chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine: comparison with nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. Dig Dis Sci 51: 1357-1363, 2006.
- 8) Matsumoto T, et al: Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. J Crohns Colitis 5: 559-565, 2011.
- 9) Adler DH, et al: Inherited human cPLA (2alpha) deficiency is associated with impaired eicosanoid biosynthesis, small intestinal ulceration, and platelet dysfunction. J Clin Invest 118: 2121-2131, 2008.
- 10) Perlemuter G, et al: Cryptogenetic multifocal ulcerous stenosing enteritis: an atypical type of vasculitis or a disease mimicking vasculitis. Gut 48: 333-338, 2001.
- 11) Brooke MA, et al: Cryptogenic multifocal ulcerating stenosing enteritis associated with homozygous deletion mutations in cytosolic phospholipase A2- α . Gut 63: 96-104, 2014.
- 12) Umeno J, et al: A Hereditary Enteropathy Caused by Mutations in the SLCO2A1 Gene, Encoding a Prostaglandin Transporter. PLoS Genet 11: e1005581, 2015.