

非特異性多発性小腸潰瘍症 画像診断アトラス

日本医療研究開発機構委託研究開発費(難治性疾患実用化研究事業)
「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」

2016年3月作成

非特異性多発性小腸潰瘍症アトラスの序文に変えて

非特異性多発性小腸潰瘍症(chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine : CNSU)は、1960年代に本邦の岡部らと崎村が提唱した慢性・難治性の小腸潰瘍症である。本症は極めて稀と考えられてきたが、バルーン内視鏡の普及によりその存在が注目されるとともに、クローン病との鑑別も問題となる難治性疾患といえる。

2013年の厚生労働省「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みた包括的研究(日比班)」におけるアンケート調査では、有病者が約150～200例程度と推測されている。一方、小腸内視鏡検査の普及により症例が集積され、本症が常染色体劣性遺伝の形式をとる疾患であることが明らかとなった。さらに、2010年より開始された遺伝子解析の研究成果により、本症の原因遺伝子として、プロスタグランジンの細胞内トランスポーターを規定するSLCO2A1が抽出された。すなわち、細胞内プロスタグランジン欠乏が本症の主たる病態であることが明らかとなり、小腸疾患の領域に大きなインパクトを与えている。一方、SLCO2A1は太鼓ばち状指、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の原因遺伝子としても注目されている。事実、腸管外病変として肥厚性皮膚骨膜症の症状を合併する非特異性多発性小腸潰瘍症患者も存在する。

以上のことから、本症の英語疾患名がchronic enteropathy associated with SLCO2A1(CEAS)という新名称に変更され、これを契機に本難治性疾患の病態解明と治療法の探索が開始されたところである。そこで、「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」研究班は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業の業務委託を受け、①消化器専門医における本症の認知度を向上させ、②他疾患との内視鏡所見の相違を明らかにし、③さらなる症例を集積することを目的に、非特異性多発性小腸潰瘍症のアトラス作成を試みた。その成果が本書であり、臨床像と美しい画像により本症の特徴が見事に集約されたものと確信している。

CEASの病態が解明されるに伴い、類縁疾患のcryptogenic multifocal ulcerous stenosing enteritisやNSAIDs起因性小腸潰瘍症などを含む“PG関連腸症”の概念も確立されつつある。臨床医にとっては小腸潰瘍症の知識を整理し臨床能力を向上するために、基礎研究を志す研究者にとっては病態解明の糸口として本書が必ずや役立つものと確信している。最後に、本アトラスの作成に際して全ての作業を快く引き受けて頂いた慶應義塾大学内視鏡センターの緒方晴彦先生、細江直樹先生に深謝するとともに、多くの症例の提供を頂いた研究協力者の皆様に感謝申し上げる。

岩手医科大学内科学講座

消化器内科消化管分野

松本 主之

目次

1	非特異性多発性小腸潰瘍症の疾患概要、診断基準	4
2	トピックス: <i>SLCO2A1</i> 遺伝子変異について	8
3	症例画像選択基準と画像解説のポイント (症例の選択基準と画像解説文の表記法など)	9
4	症例画像	
●	切除検体画像との対比	10
●	確診例画像 (免疫染色法による小腸粘膜 <i>SLCO2A1</i> 蛋白発現異常、 もしくは <i>SLCO2A1</i> 遺伝子変異を確認した症例)	14
●	疑診例画像 (免疫染色法による小腸粘膜 <i>SLCO2A1</i> 蛋白発現異常、 <i>SLCO2A1</i> 遺伝子変異のいずれも未施行)	24
●	内視鏡的拡張術施行例画像 (疑診例)	28
5	プロジェクトメンバー	30

1 非特異性多発性小腸潰瘍症の疾患概要、診断基準

はじめに

非特異性多発性小腸潰瘍症は、1960年代に本邦で提唱された疾患である。本症は特徴的な臨床症状と経過を有し、他の小腸疾患とは明らかに異なった肉眼所見がみられる。しかしながら、その名称に“非特異性”という用語が用いられてきたため、組織学的に“非特異的”な種々の小腸潰瘍をきたす疾患と混同されてきた。加えて、本症は比較的稀な疾患であるため、概念が混乱したまま疾患の名称が先行してきたのが現状である。疾患名として“慢性出血性小腸潰瘍”も用いられることもあるが、本アトラスでは、日本語名称は“非特異性多発性小腸潰瘍症”、英語表記は新しい疾患名である“chronic enteropathy associated with *SLCO2A1*” (CEAS) で統一する。

1. 小腸病変の特徴

1) 肉眼所見

CEASの病変は、終末回腸以外の中部・下部回腸に多発する。罹患部位は種々の程度の狭窄を伴うものの、腸管肥厚は軽度であり、癒着や瘻孔形成はない。

病変が最も顕著な部位には、明瞭な境界を有する平坦な潰瘍がみられ、その一部は輪走、斜走、縦走しながら横軸方向に伸びだす。そのため隣接する潰瘍が融合や枝分かれした形態を呈することがある。小腸皺襞は潰瘍辺縁まで正常に保たれ、潰瘍は一見して粘膜剥離の様相を呈する。潰瘍周囲の正常粘膜部は偽憩室様の外観を呈することがある。ただし、炎症性ポリープや敷石像を伴うことはない。

2) 組織所見

潰瘍は粘膜層ないし粘膜下層に局限し (UL-IまたはII)、筋層におよぶことはない。形質細胞、リンパ球、好酸球を主体とする軽度の炎症細胞浸潤がみられ、時としてリンパ濾胞を伴うことがある。潰瘍辺縁のごく一部に再生粘膜がみられるのみで、急峻に正常上皮に移行する。線維化は潰瘍底およびその近傍に局限する。

生検組織所見も上記とほぼ同様であり、潰瘍辺縁の絨毛萎縮のないほぼ正常の小腸粘膜と、潰瘍底の軽度の炎症細胞浸潤および線維化がみられるのみである。

3) 中心静脈栄養療法による修飾

後述のように、CEASの潰瘍を治癒に至らしめる治療法は中心静脈栄養療法のみである。本治療後の肉眼所見と病理所見は上述とは大きく異なる。すなわち、潰瘍は顕著な治癒傾向を示し多数の癒痕として認められるようになる。

2. 臨床像

1) 症状

女性に好発し、多くは幼・若年期に発症する。長期間におよぶ持続性潜性の消化管出血による高度の貧血および低蛋白血症に関連した症状が主症状である。すなわち、顔面蒼白、易疲労感、浮腫、第二性徴を含めた成長障害がみられ、女性では無月経が少なくない。確定診断までに長時間を要することが多いので、この間鉄剤投与、輸血などを繰り返し受けることになる。消化管の狭窄症状として腹痛を訴えることはあるが、下痢や肉眼的血便、発熱はない。

2) 家族歴

しばしば同胞発症を認める。しかしながら、親子発症例は皆無に等しい。一方、発症者の両親に血族結婚を認めることがあり、何らかの遺伝的素因が関与する可能性が否定できない。

3) 身体所見

眼瞼結膜に貧血がみられ、皮膚は蒼白である。機能的収縮期心雑音を聴取する。若年発症例では低身長・低体重が認められる。四肢や顔面に浮腫がみられ、さらに無恥毛を伴うこともある。腹部には異常所見を認めない。

4) 臨床検査所見

便は黄色軟便であり、便潜血検査は持続的に陽性を示す。末梢血には著明な小球性低色素性貧血が認められ、ヘモグロビン値は5-10g/dL程度である。血清鉄は低値を示す。白血球増多はない。高度の低蛋白血症と低アルブミン血症がみられ、血清総蛋白値は4-6g/dLを示す。C反応性蛋白は陰性ないし軽度の上昇にとどまる。貧血のため血沈は亢進することが多い。ツベルクリン反応や結核菌に対するクオンティフェロン検査は陰性である。その他、本症に特異的なバイオマーカーは同定されていない。

5) 合併症

長期例、中心静脈栄養療法施行例、手術例では狭窄を合併する。小腸外の病変として、十二指腸病変や大腸病変がみられることがある。その性状は癒痕化した小腸病変に類似し、偽憩室を伴うこともある。

全身合併症として、持続性低栄養状態に伴う骨粗鬆症や脂肪肝がみられる。

3. 小腸X線・内視鏡所見

1) 小腸X線所見

CEASの小腸病変は、変形、バリウム斑、狭窄として描出される。

最も重要な所見は変形である。充満像が有用であり、近接多発する浅い潰瘍が辺縁硬化像、あるいは軽度の彎入像として描出される。癒合した幅広い潰瘍は側面像で幅の広い硬化像として描出される。さらに、枝分かれした潰瘍が偽憩室様所見として描出されることもある。これらの変形・硬化所見は非対称性に観察される。

CEASの潰瘍は浅く、バリウム斑として描出することは容易ではない。二重造影像よりも、むしろ丹念な圧迫像で明瞭に描出される。

2) 小腸内視鏡所見

経肛門的バルーン内視鏡を用いた回腸の内視鏡観察が本症の診断に極めて有用である。内視鏡検査により、潰瘍、狭窄、偽憩室形成が確認可能である。

典型的病変は、境界が明瞭な浅い粘膜欠損として観察され、潰瘍周囲に反応性隆起を伴うことはなく介在粘膜は正常である。白苔は薄く、容易に脱落し潰瘍底が露出する。これらの潰瘍は輪走、縦走、ないし斜走し、長期罹患例では管腔変形を伴うようになる。たとえ管腔の狭小化を伴っても、全周性狭窄部、ないし偽憩室部に開放性潰瘍を伴うことが多い。ただし、敷石像や炎症性ポリープを伴うことはない。

4. 鑑別診断

1) 腸結核

結核菌が証明されない腸結核疑診例とCEASとの鑑別が問題となる。しかし、病変分布と性状、および免疫学的マーカーを参照すれば鑑別可能である。

2) クローン病

臨床像、消化管病変の性状、組織所見から小腸型クローン病との鑑別は可能である。

3) 腸管ベーチェット病／単純性潰瘍

全身症状、罹患部位と腸病変の性状から鑑別可能である。

4) 薬剤性腸炎

薬剤性腸炎のなかでも、非ステロイド性消炎鎮痛薬による小腸病変はCEASに類似している。薬剤使用歴を含めた臨床経過から鑑別可能である。

5. 類縁疾患

CEASとの異同は明らかではないが、共通点を有する疾患として以下の報告がある。

1) Cryptogenic multifocal ulcerous enteritis (CMUSE)

空腸、回腸に境界明瞭な潰瘍と多発性再発性狭窄をきたす疾患として報告されている。臨床像はCEASに類似するが、発症年齢、臨床経過、好発部位は異なっている。

2) Chronic ulcerous duodenojejunoileitis

基本的にはセリアック病を背景とし、慢性炎症と小腸潰瘍をきたす疾患である。CEASとセリアック病は無関係であり、異なった疾患と考えられる。

3) 細胞質フォスホリパーゼA2 (cPLA2) 欠乏症による腸病変

cPLA2をコードするPLA2G4A遺伝子の変異による血小板機能異常により出血性小腸潰瘍を繰り返す疾患である。肉眼的血便が主症状である。

6. 診断基準(表1)

以上のように、CEASは慢性の臨床経過と特徴的小腸病変を有する疾患である。従って、臨床像と小腸X線・内視鏡所見あるいは小腸切除標本の病理所見を組み合わせることでCEASを診断し、他疾患を除外することが肝要である。表1に本ステートメント・パネルが提案する診断基準を示す。なお、診断に際して臨床的事項である貧血・低蛋白血症の程度、および小腸病変の肉眼所見やX線・内視鏡所見には個体差があることに留意する必要がある。

7. 治療と予後

1) 治療

本症の小腸病変に対して有効な薬剤は確立されていない。副腎皮質ステロイド、アミノサリチル酸製剤、アザチオプリン、インフリキシマブ等はいずれも無効である。

中心静脈栄養療法は潰瘍を治癒に至らしめ、貧血と栄養状態も改善する。経腸栄養療法は貧血や低蛋白血症の再発予防効果を有する。しかし、経口摂取を再開すると再発する。従って、治療の中心は貧血と低栄養状態に対する鉄剤投与、輸血、栄養療法となる。

回腸病変を切除しても、術後早期に新生病変が発生する。従って、外科的治療はできるだけ回避すべきである。狭窄に対しては内視鏡的バルーン拡張術が有効な場合がある。

2) 予後

生涯にわたって貧血と低蛋白血症が持続する。また、狭窄のため手術に至る場合が多いが、術後再発をきたす。生命予後に関しては不明であるが、本症が直接の死因となることはない。

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)

- 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(※2)

- 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) 腸管ベーチェット病/単純性潰瘍
- 4) 薬剤性腸炎

確診例:

1. 主要所見のA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。

※1 切除検体画像 症例3(12ページ)、確診例画像 症例3(15ページ) 参照

※2 切除検体画像 症例2(11ページ)、切除検体画像 症例3(12ページ) 参照

〔非特異性多発性小腸潰瘍症コンセンサス・ステートメントを一部改変(平成25年度「原因不明小腸潰瘍症の実態把握、疾患概念、疫学、治療体系の確立に関する研究」班作成)〕

CEASの報告例のなかに、患者両親の血族結婚に関する記載がみられる。また、同胞発症例の報告も散見される。そこで、プロスタグランジン (PG) 代謝関連蛋白の遺伝子を標的として、CEASの原因遺伝子を2つのルートから探索した。

まず、血族結婚家系を対象とし遺伝子解析を行った。家族歴の明らかなCEAS3例、および同胞非発症者1名を対象とし、エクソーム解析により発症者でホモ変異、非発症者でヘテロ変異を示す遺伝子を探索したところ、特定の遺伝子が同定された。一方、上記対象とは全く別個で両親に血族結婚のないCEAS姉妹家系において、同胞の男性が劣性遺伝性疾患の肥厚性皮膚骨膜炎であったことから、原因遺伝子を同定した。以上のルートから同定された遺伝子は、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である。近年、太鼓ばち状指、長管骨の骨膜炎性肥厚、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炎の原因遺伝子としても注目されている。そこで、CEAS、健常者、Crohn病患者のSLCO2A1を解析したところ、CEAS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1/500の頻度でヘテロ変異が認められるのみであった。一方、Crohn病603例中2例でホモ変異ないし接合ヘテロ変異が確認された。これら2例はいずれも小腸型Crohn病であったことから、実際にはCEAS症例と考えられる。

免疫組織化学法で検討すると、SLCO2A1は正常腸管では主として粘膜固有層や粘膜下層の血管内皮細胞に発現する。これに対し、CEASではその発現がほぼ消失している。一方、CEASで同定された変異SLCO2A1を培養細胞に遺伝子導入すると、細胞膜上の蛋白発現が消失すること、PGE₂の細胞内取り込み能が低下することも確認されている。

(症例の選択基準と画像解説文の表記法など)

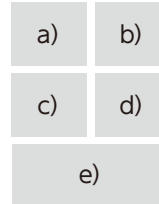
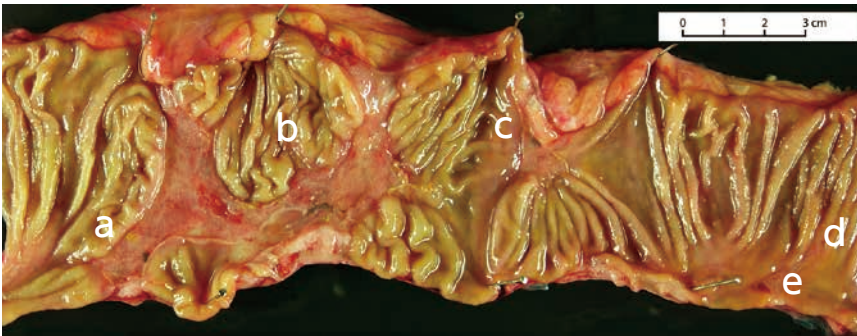
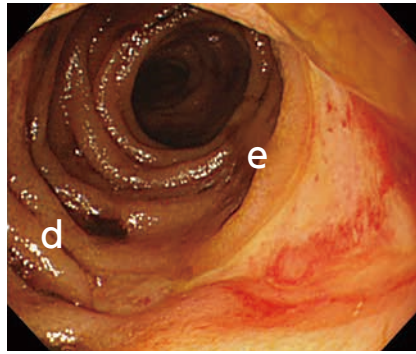
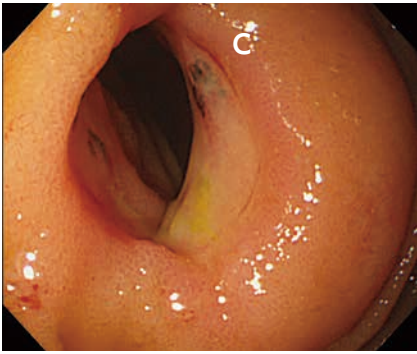
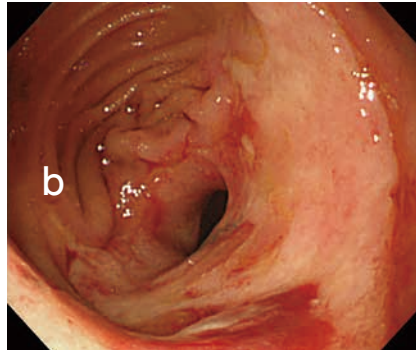
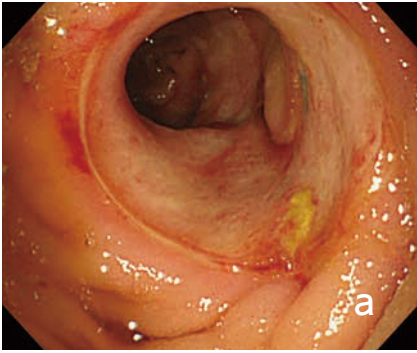
本アトラスは、全国17施設における倫理委員会の承認後、症例画像を集積し、専門医による画像検討委員会を開催、画像アトラスにふさわしい症例を抽出した。画像選択の基準は、本症に特徴的であることはもちろんではあるが、生検検体の免疫染色法による小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常、もしくはSLCO2A1遺伝子変異のいずれも認められないものは、今回のアトラスから除外した。また、免疫染色法による蛋白発現検査、SLCO2A1遺伝子変異検査いずれも未施行の場合は疑診例と記載し、分けて提示してある。画像解説文は、年齢、姓、発症年齢、小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常の有無、SLCO2A1遺伝子変異の有無、男性の場合は肥厚性皮膚骨膜炎の有無、ヘモグロビン値、血清アルブミン値、提示画像のmodality、解説文という順で提示してある。画像の提示順は、本症の形態的な特徴を切除検体と対比しながら理解した後、読み進めるうちに、本症の内視鏡画像の特徴を理解できるように工夫し、①手術施行で切除検体画像があるもの、②確診例、③疑診例、④内視鏡的拡張術施行例(疑診例)としてある。

4 症例画像

● 切除検体画像との対比

症例1

60歳代、女性。発症年齢36歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未検査)、SLCO2A1遺伝子変異(未検査)。ヘモグロビン値 6.6g/dL、血清アルブミン値 2.0g/dL。



術中内視鏡検査

貧血のコントロール目的に小腸部分切除術を施行した。

- a) 中部回腸にスムーズな辺縁を有する全周性の潰瘍性病変を認める。
- b) 潰瘍面は易出血性であり、一部に内腔の狭小化を認める。
- c) 輪状に内腔の狭小化をみとめ、狭窄面には輪状潰瘍を認める。
- d) 斜走する潰瘍を認め、潰瘍面は易出血性である。

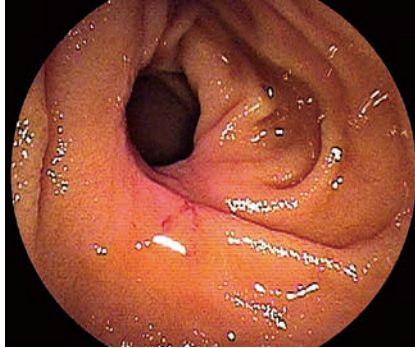
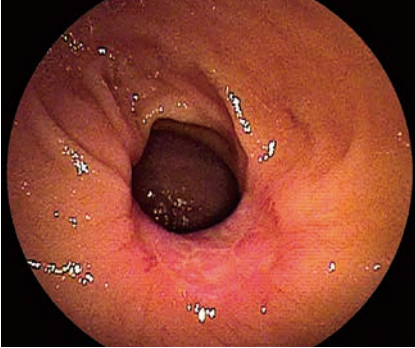
小腸切除検体

マッピングをa, b, c, d, eで示した。

- e) 回腸に斜走する浅い多発する潰瘍性病変を認め、ケルクリング襞の目立つ正常粘膜が島状に残存している。

症例2

20歳代、男性。発症年齢1歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。肥厚性皮膚骨膜炎(+)。ヘモグロビン値 2.3g/dL、血清アルブミン値 3.0g/dL。

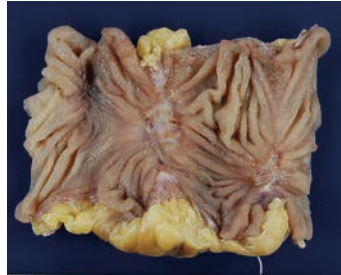
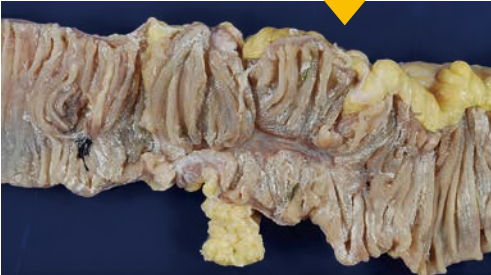
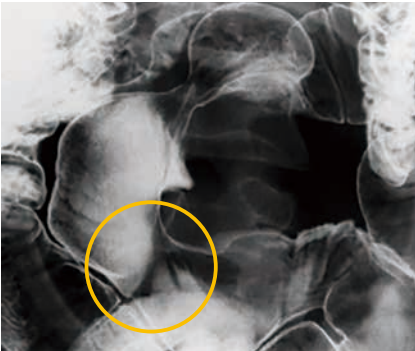


a)

b)

c)

d)



バルーン小腸内視鏡検査

a) b)

中部小腸にひだ集中を伴う類円形の浅い潰瘍を認める。

小腸造影検査

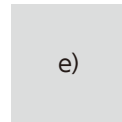
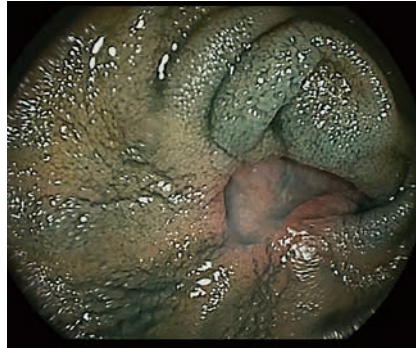
c) 中部小腸に非対称性的の変形、浅いバリウム斑を認める。

小腸部分切除後の固定標本

d) 幅が狭く境界明瞭で平坦なテープ状の潰瘍が多発し、横走・縦走している。潰瘍は比較的浅く、一部で枝分かれしながら隣接する潰瘍と融合している。介在粘膜は正常。

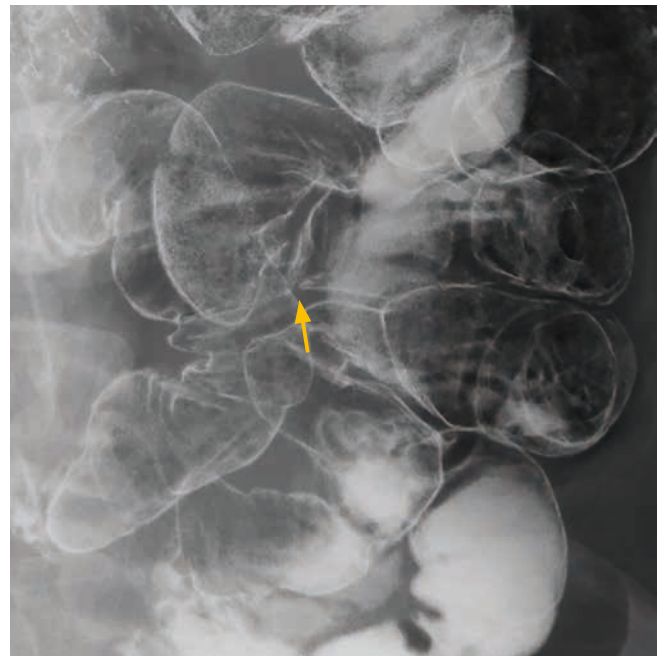
症例3

60歳代、男性。発症年齢15歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。肥厚性皮膚骨膜炎(+)。ヘモグロビン値 9.1g/dL、血清アルブミン値 2.3g/dL。



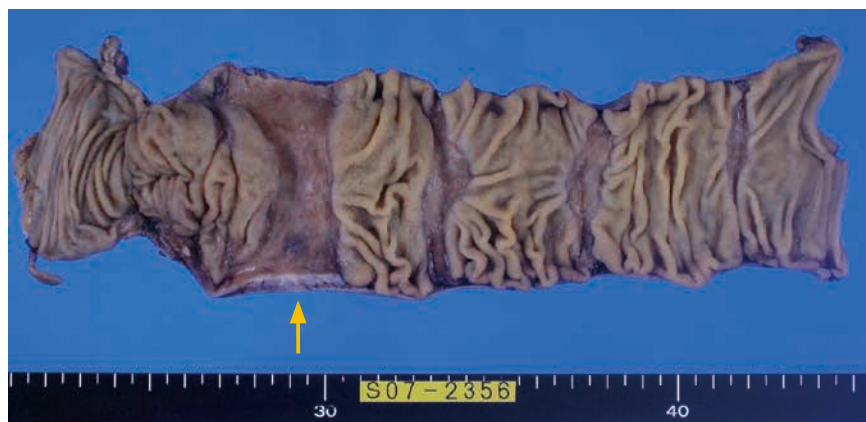
バルーン小腸内視鏡検査

- a) 空腸に認めた浅い潰瘍性病変。
- b) c) 空腸吻合部には半周性の潰瘍と粘膜集中像を認める。
- d) 空腸に認めた全周性潰瘍。潰瘍面は均一、辺縁は極めて鮮明であり、潰瘍のすぐ近傍の絨毛もほぼ正常である。



小腸造影検査

- e) 空腸の充影像では辺縁に変形、硬化を認め、壁に取り囲まれた浅い潰瘍(↑)も認められる。
- f) 同部の二重造影では、Kerckring皺壁の走行異常と伸展不良や変形が認められる。



g)

h)

i)

空腸部分切除後の固定標本

g) 内視鏡検査で認めた全周性潰瘍 (↑) とともに比較的狭い範囲に一定の傾向を持たない境界鮮明な潰瘍が多発している。周囲の介在粘膜は正常である。

上下肢骨X線

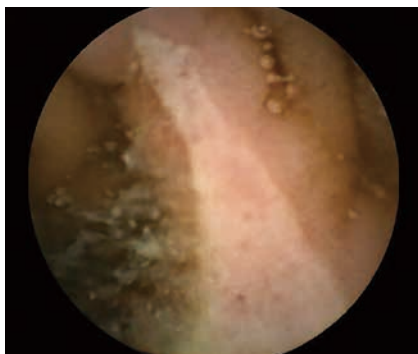
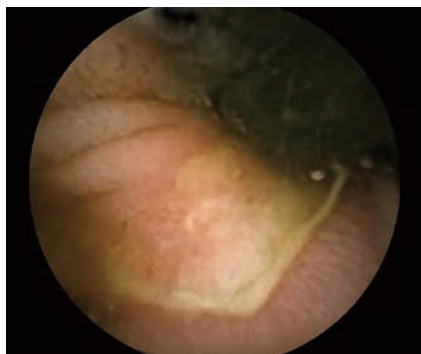
h) 右上肢のX線所見で橈骨, 第1中指骨に皮質骨の肥厚を認める。

i) 右膝関節のX線所見にて皮質骨の肥厚と外側に伸びだした不整なflyingを認める。

● 確診例画像 (免疫染色法による小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常、もしくはSLCO2A1遺伝子変異を確認した症例)

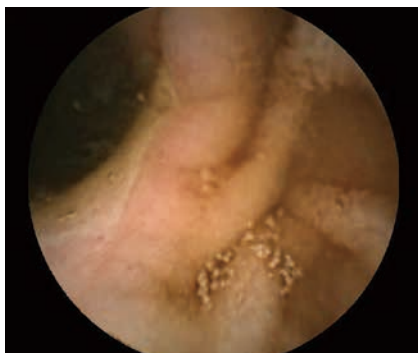
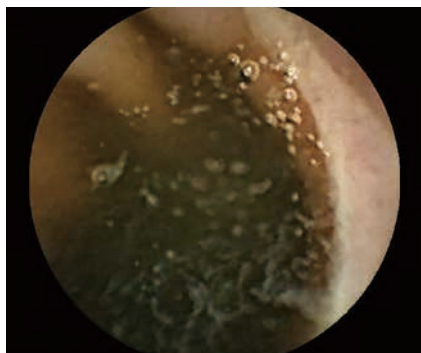
症例1

50歳代、女性。発症年齢50歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.9g/dL、血清アルブミン値 3.7g/dL。



a) b)

c) d)

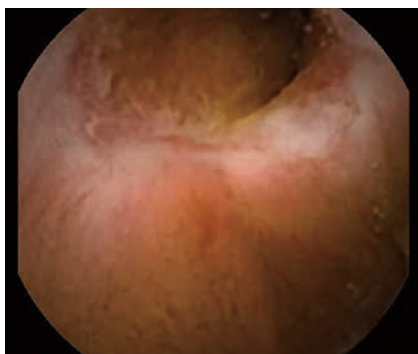
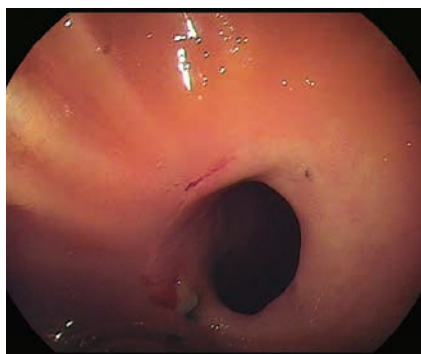


カプセル内視鏡検査

- a) 回腸上部に比較的幅が広く、辺縁は明瞭な潰瘍を認め、浅い白苔を伴っている。
- b) 回腸上部に斜走傾向の浅い白苔を伴う潰瘍を認める。
- d) 回腸中部に輪状傾向の辺縁明瞭な浅い潰瘍を認める。

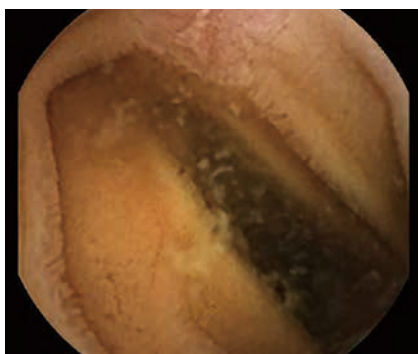
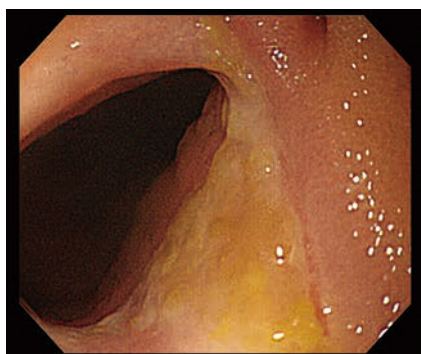
症例2

40歳代、女性。発症年齢7歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 7.1g/dL、血清アルブミン値 4.1 g/dL。



a) b)

c) d)



バルーン小腸内視鏡検査

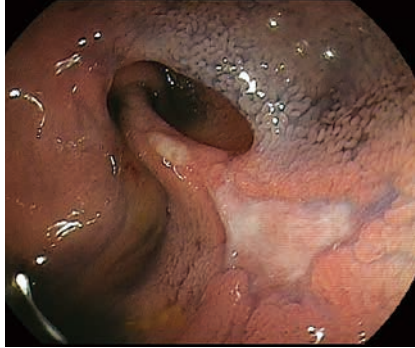
- a) 回腸中部に輪状の潰瘍瘢痕を認め全周性に狭窄している。
- c) 回腸下部に幅が広く浅い潰瘍を認め管腔は狭小化している。

カプセル内視鏡検査

- b) 回腸中部に輪状の潰瘍瘢痕を認め管腔は狭小化している。
- d) 回腸中部 12時方向に小さなびらんを認める。

症例3

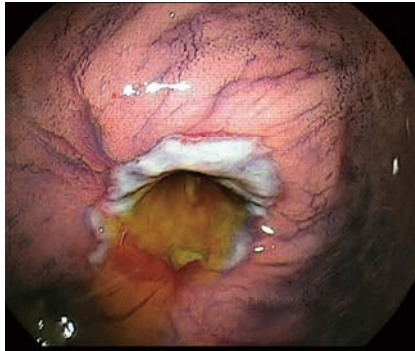
50歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.5g/dL、血清アルブミン値 1.8g/dL。



a) b)

c) d)

e) f)



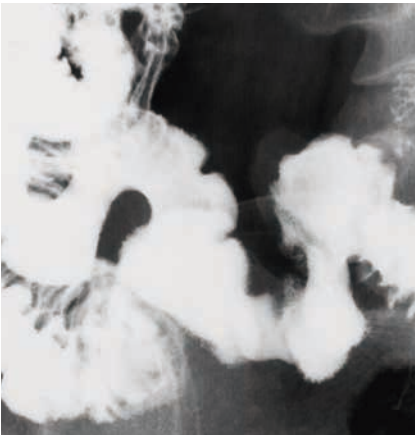
バルーン小腸内視鏡検査

a) b)

下部回腸に輪状狭窄と近傍に斜走傾向の浅い潰瘍を認める。

c) 骨盤内回腸にはKerckring皺壁の走行異常とびらんを認める。

d) 回腸-回腸吻合部に認めた全周性の潰瘍で、辺縁は極めて鮮明である。



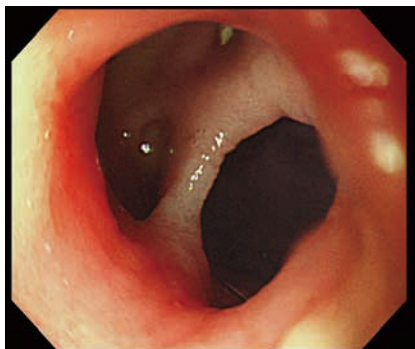
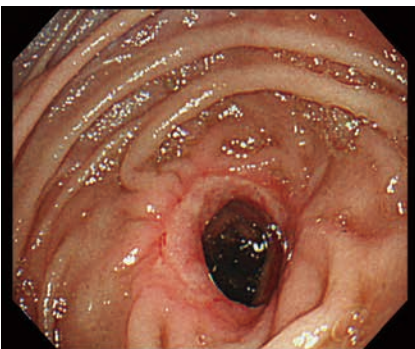
小腸造影検査

e) 下部回腸の充影像では大小の彎入と硬化像、一部に小さなニッシュを認める。

f) 彎入部の圧迫像では浅い潰瘍を認める。

症例4

50歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 7.2g/dL、血清アルブミン値 2.2g/dL。



a) b)

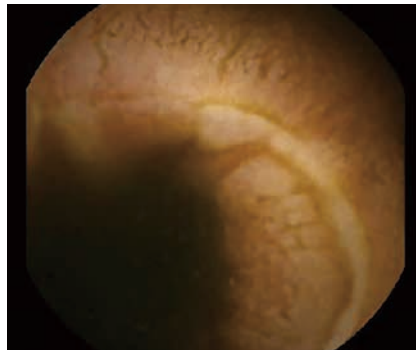
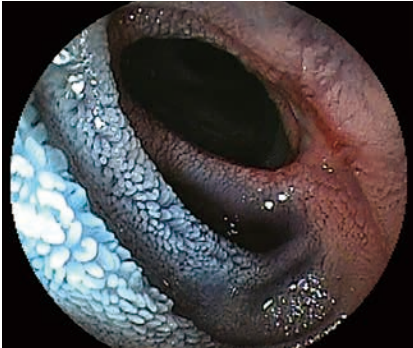
バルーン小腸内視鏡検査

a) 空腸-空腸吻合部近傍に狭窄を伴う輪状潰瘍を認める。

b) 回腸中部に狭窄を認め、タッシュェ形成も認められる。

症例5

60歳代、女性。発症年齢50歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 7.4g/dL、血清アルブミン値 2.5g/dL。



a)

b)

c)

d)

バルーン小腸内視鏡検査

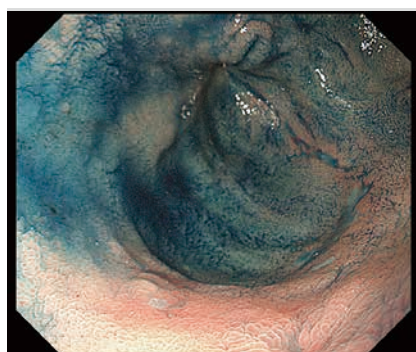
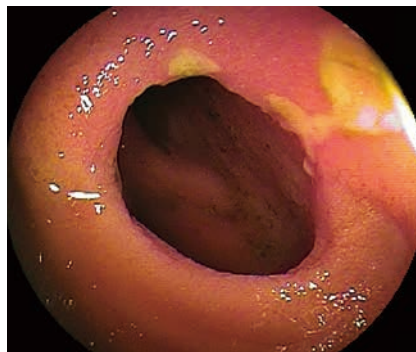
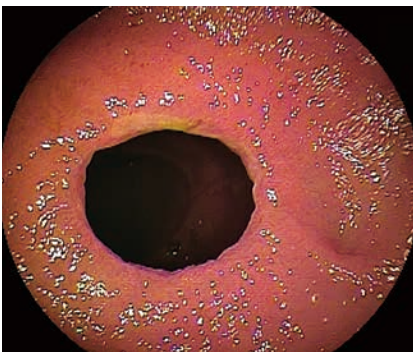
- a) 下部回腸に癒痕による変形と浅い縦長のびらんを認める。
- b) 同じく下部回腸に辺縁鮮明な半周性の潰瘍を認める。

カプセル内視鏡検査

- c) 回腸に細長いテープ状の潰瘍を認める。
- d) テープ状潰瘍は斜走傾向であり、辺縁は極めて鮮明である。

症例6

40歳代、男性。発症年齢20歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。肥厚性皮膚骨膜炎(+)。ヘモグロビン値 7.2g/dL、血清アルブミン値 1.5g/dL。



a)

b)

c)

d)

バルーン小腸内視鏡検査

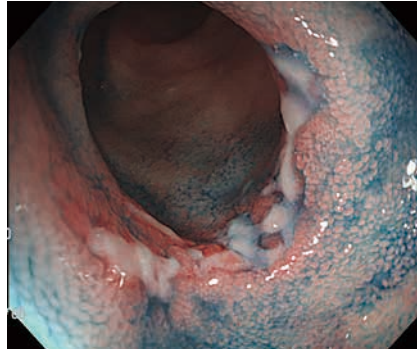
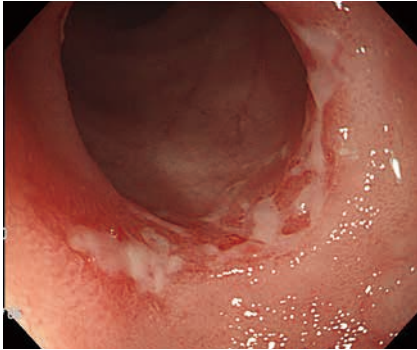
- a) b) 骨盤内回腸に軽度の管腔狭小化があり、同部に細長く、浅い潰瘍を認める。

上部消化管内視鏡検査

- c) 十二指腸第二部にH2 stageの浅い潰瘍性病変を伴う軽度の管腔狭小化を認める。
- d) 狭小化の肛門側には浅く縦長のびらんを認め、粘膜はやや粗造である。

症例7

50歳代、女性。発症年齢17歳。回腸部分切除術後。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ばち指(+)。ヘモグロビン値 9.6g/dL、血清アルブミン値 1.9g/dL。



a)

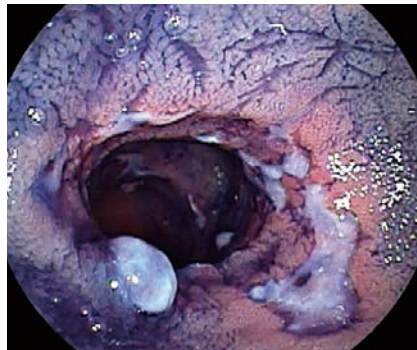
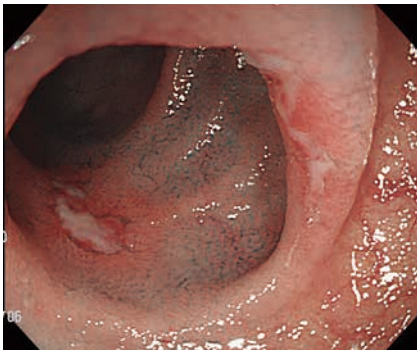
b)

c)

d)

e)

f)



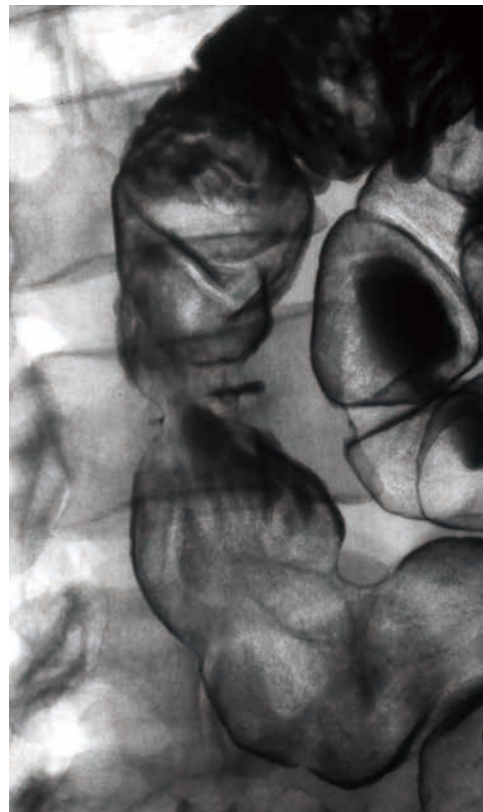
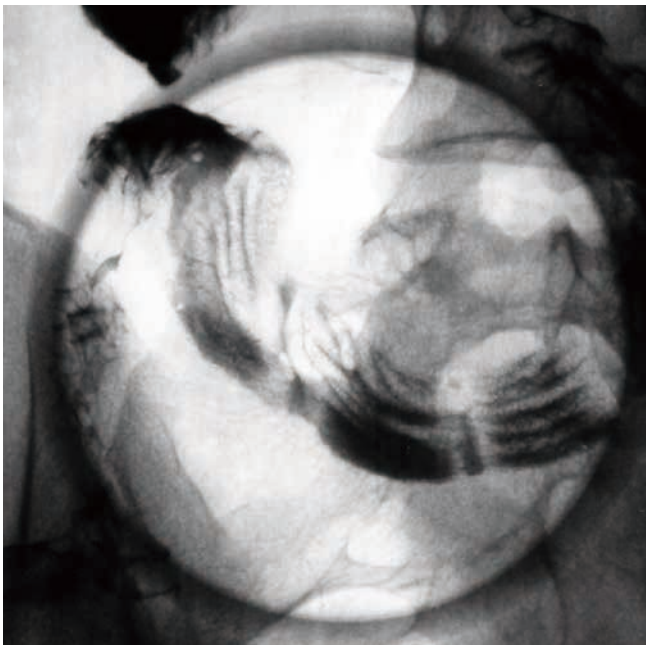
回腸内視鏡検査(2004年)

a) b) c)

回腸下部に輪状ないし短く縦走する浅い開放性潰瘍を認める。

バルーン小腸内視鏡検査(2014年)

d) 回腸下部に輪状に配列する浅い潰瘍性病変が多発している。軽度の管腔狭小化もみられる。



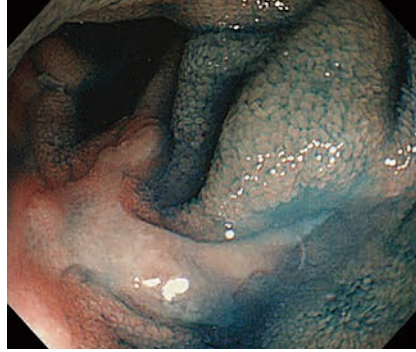
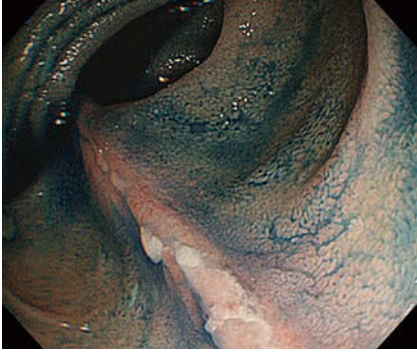
小腸造影検査

e) 圧迫像で骨盤内小腸にひだの途絶を伴う明瞭なバリウム斑が描出される。

f) 横走傾向の開放性潰瘍が周囲の硬化像とともにみられる。

症例8

70歳代、女性。発症年齢37歳。幽門側胃部分切除術後、回腸部分切除術後。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.5g/dL、血清アルブミン値 2.3g/dL。



a)

b)

c)



回腸内視鏡検査

a) b)

回腸に縦走ないし斜走する浅い開放性潰瘍を認める。

上部消化管内視鏡検査

c) 胃・十二指腸吻合部に斜走する浅い開放性潰瘍を認める。潰瘍には治癒傾向もみられる。

症例9

20歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 8.8g/dL、血清アルブミン値 2.6g/dL。

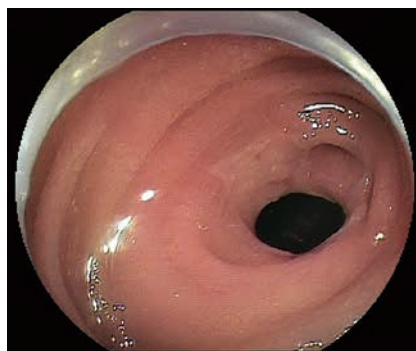
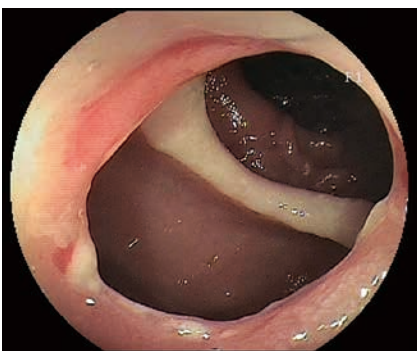


a)

b)

c)

d)



バルーン小腸内視鏡検査

a) 回腸に多発した輪状潰瘍および輪状狭窄を認める。

潰瘍の一部には斜走傾向がみられる。狭窄は高度で内視鏡の通過は困難であった。

b) 回腸に多発した輪状潰瘍および輪状狭窄を認める。

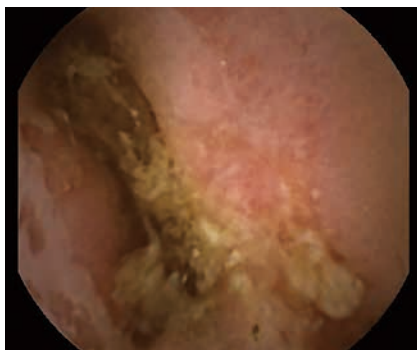
潰瘍の一部には斜走傾向がみられる。

c) d)

回腸に多発した輪状潰瘍および輪状狭窄を認める。

症例10

40歳代、女性。発症年齢27歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.9g/dL、血清アルブミン値 2.4g/dL。



a)

b)

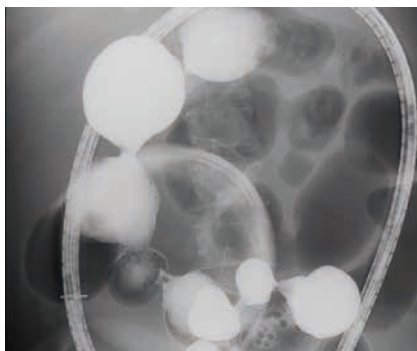
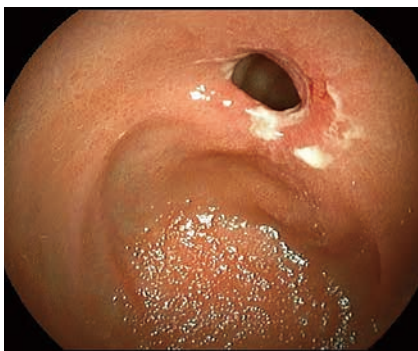
カプセル内視鏡検査

a)b)

回腸に輪状傾向を示すびらんを複数箇所認める。

症例11

40歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.0g/dL、血清アルブミン値 2.1g/dL。



a)

b)

経肛門的バルーン小腸内視鏡検査

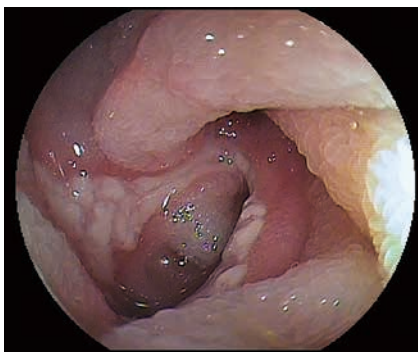
a) 骨盤内回腸を中心に多発狭窄と狭窄前拡張を認める。
狭窄は浅い潰瘍を合併する。

バルーン小腸内視鏡下選択的小腸造影検査

b) 骨盤内回腸を中心に多発狭窄と狭窄前拡張を認める。
狭窄は浅い潰瘍を合併する。

症例12

40歳代、女性。発症年齢38歳。ピロリ菌陰性胃潰瘍の既往有り。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 7.1g/dL、血清アルブミン値 3.1g/dL。



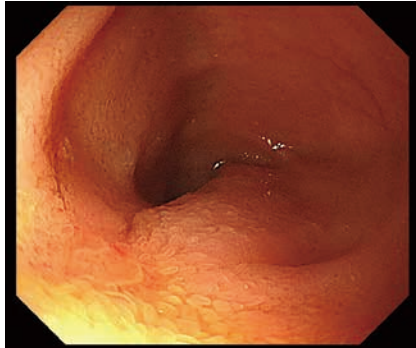
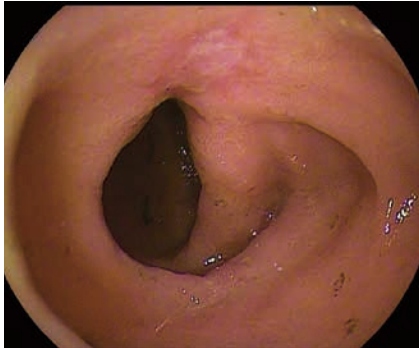
a)

経肛門的バルーン小腸内視鏡検査

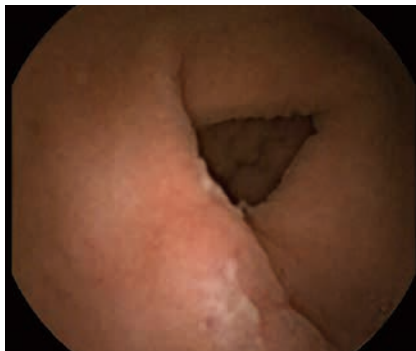
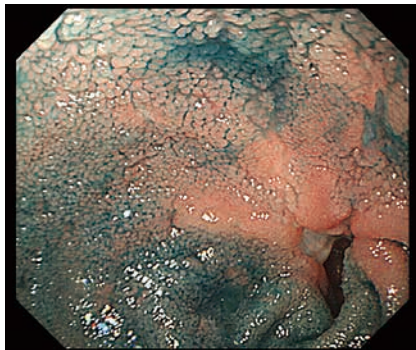
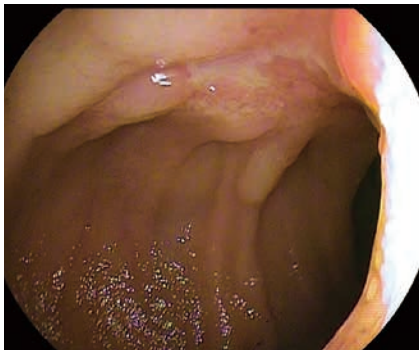
a) 骨盤内回腸に輪走、斜走する潰瘍と捻れたような腸管変形・狭窄を認める。

症例13

40歳代、男性。発症年齢46歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。肥厚性皮膚骨膜炎(+)。ヘモグロビン値 2.5g/dL、血清アルブミン値 3.3g/dL。



a)	b)
c)	d)
e)	f)
g)	h)



バルーン小腸内視鏡検査

- a) 回腸下部に浅い潰瘍を認め、ひだが斜走している。
- b) 回腸下部に斜走傾向の潰瘍を認める。
- c) 回腸下部に浅い潰瘍を認め、ひだが斜走している。
- d) 回腸下部に深い潰瘍と狭窄を認める。

カプセル内視鏡検査

- e) f) 回腸に斜走する潰瘍を認める。

皮膚所見

- g) ばち指を認める。

手指骨X線所見

- h) 骨膜肥厚所見あり。



前腕



下腿

i)

j)

k)

前腕骨X線所見

i) 骨膜肥厚所見あり.

脛骨X線所見

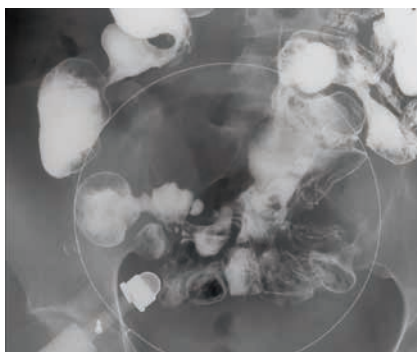
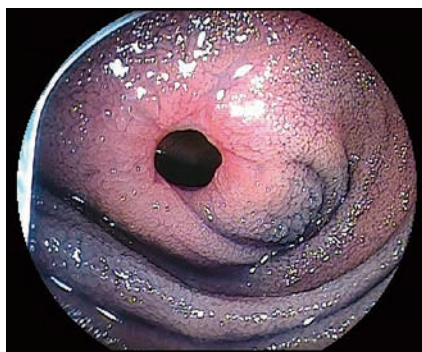
j) 骨膜肥厚所見あり.

頭部CT

k) 脳回様皮膚を認める.

**症例14**

20歳代、女性。発症年齢23歳。ピロリ菌陽性胃潰瘍の既往あり。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 7.1g/dL、血清アルブミン値 3.1g/dL。



a)

b)

バルーン小腸内視鏡検査

a) 骨盤内回腸を中心に膜様狭窄と非対称の腸管変形あり.

小腸造影検査

b) 骨盤内回腸を中心に膜様狭窄と非対称の腸管変形あり.

症例15

50歳代、女性。発症年齢31歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 10.2g/dL、血清アルブミン値 3.6g/dL。



a)

バルーン小腸内視鏡検査

- a) 吻合部狭窄。狭窄上にびらん，小潰瘍合併。
狭窄口側には輪状傾向の潰瘍が多発している。

症例16

40歳代、男性。発症年齢14歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。肥厚性皮膚骨膜炎(+)。ヘモグロビン値 8.5g/dL、血清アルブミン値 2.9g/dL。



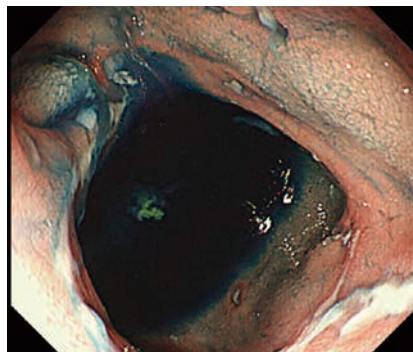
a)

バルーン小腸内視鏡

- a) 下部空腸に限局して，腸管の変形を伴う地図状潰瘍が多発している。

症例17

40歳代、女性。発症年齢16歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 9.8g/dL、血清アルブミン値 1.9g/dL。

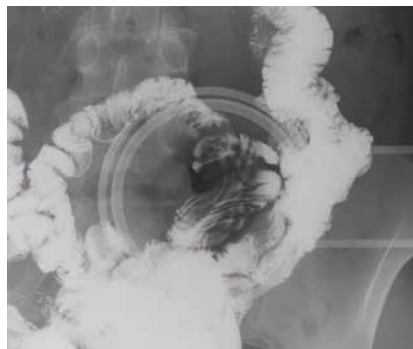
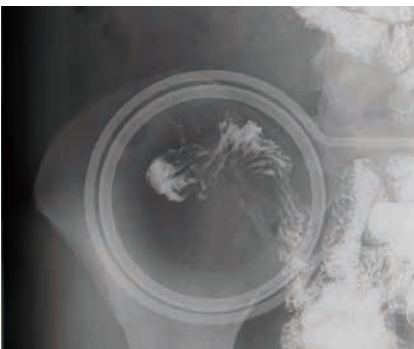


a)

b)

c)

d)



バルーン小腸内視鏡検査

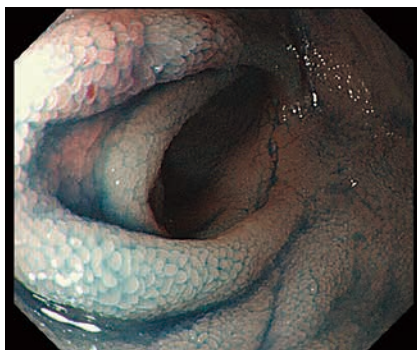
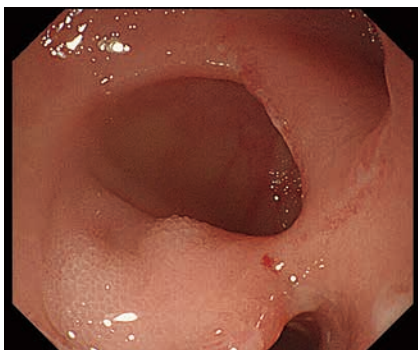
- a) 回腸下部に斜走する癒痕，一部浅い潰瘍が認められる。
b) 回腸下部の輪状潰瘍。

小腸造影検査

- c) d) 回腸に浅い，斜走，輪状の潰瘍が認められる。

症例18

40歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 8.6g/dL、血清アルブミン値 1.9g/dL。

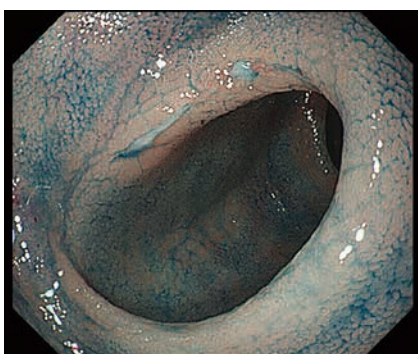


a)

b)

c)

d)



バルーン小腸内視鏡検査

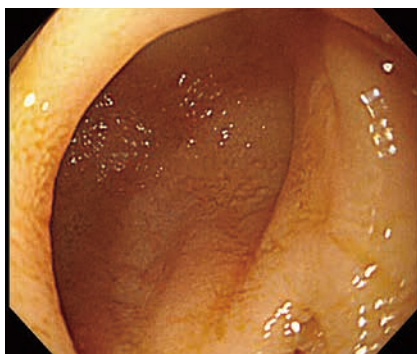
- a) 回腸下部に憩室様変形、浅いびらんを認める。
- b) 回腸下部、癒痕部にも斜走傾向が認められる。
- c) 回腸の癒痕、憩室様の変形を認める。

小腸造影検査

- d) 回腸の癒痕、憩室様の変形を認める。回腸下部、癒痕部にも斜走傾向が認められる。

症例19

30歳代、女性。発症年齢13歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(+)、SLCO2A1遺伝子変異(+)。ヘモグロビン値 8.4g/dL、血清アルブミン値 2.8g/dL。



a)

b)

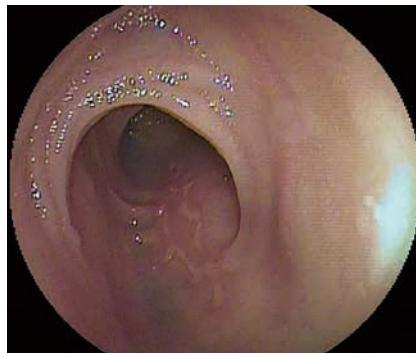
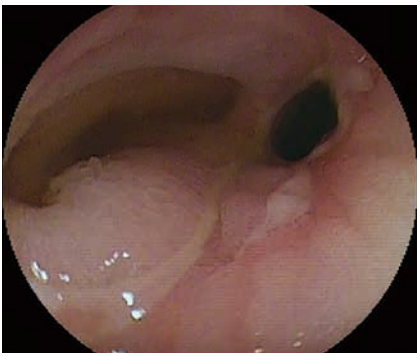
上部消化管内視鏡検査

- a) b) 十二指腸球部に変形(タッシュェ)を認める。本症では十二指腸病変も散見される。

● 疑診例画像 (免疫染色法による小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常、SLCO2A1遺伝子変異のいずれも未施行)

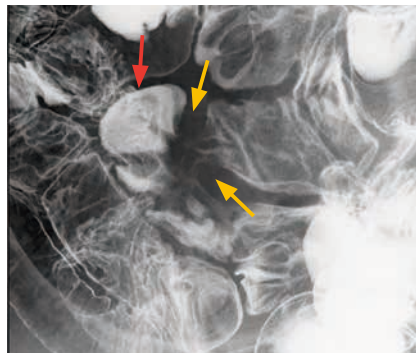
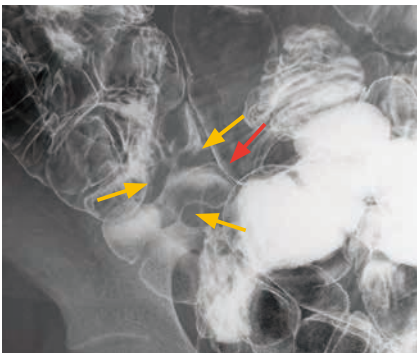
症例1

30歳代、女性。発症年齢8歳。SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 14.0g/dL (鉄剤投与あり)、血清アルブミン値 1.6/dL。



a) b)

c) d)



バルーン小腸内視鏡検査

- a) 中部回腸に横走・斜走潰瘍が癒合して偽憩室を形成している。
- b) 中部回腸に縦走傾向を示す浅い潰瘍を認める。

ゾンデ法小腸造影検査

- c) d) 骨盤内小腸に偏側性ないし両側性変形が多発し(黄矢印)、タッチェ形成も確認される(赤矢印)。

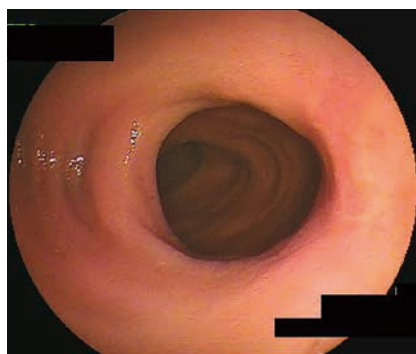
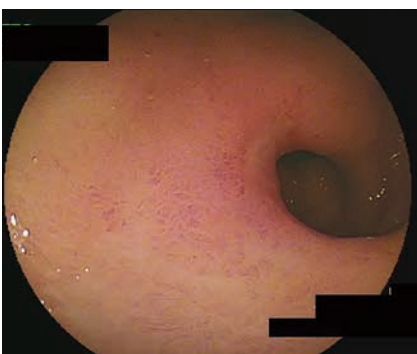
症例2

60歳代、女性。発症年齢不明。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 6.4g/dL、血清アルブミン値 2.2g/dL。



a) b)

c) d)



バルーン小腸内視鏡検査

- a) 回盲弁に浅い潰瘍を認める。
- b) 回腸下部に浅い潰瘍と瘢痕による変形を認める。
- c) 回腸下部に斜走する帯状の潰瘍が多発している。
- d) 回腸下部に輪走する潰瘍瘢痕を認める。

症例3

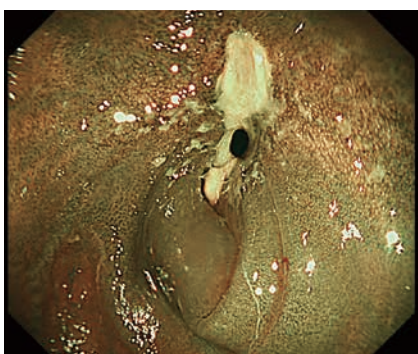
20歳代、女性。発症年齢18歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 11.1g/dL、血清アルブミン値 2.8g/dL。



a)

b)

c)



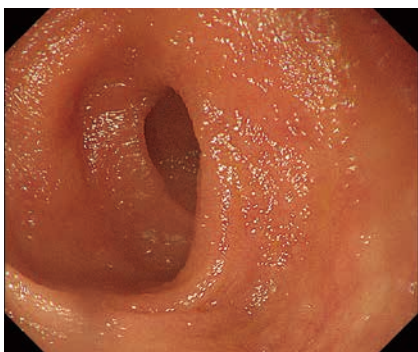
バルーン小腸内視鏡検査

a) b) c)

回腸に浅い潰瘍を伴う狭窄が多発している。
癒痕は斜走傾向が認められる。

症例4

40歳代、男性。発症年齢18歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(検体量不足で判定困難)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。肥厚性皮膚骨膜炎なし。ヘモグロビン値 14.8g/dL(輸血後)、血清アルブミン値 4.7g/dL。



a)

b)

c)



バルーン小腸内視鏡検査

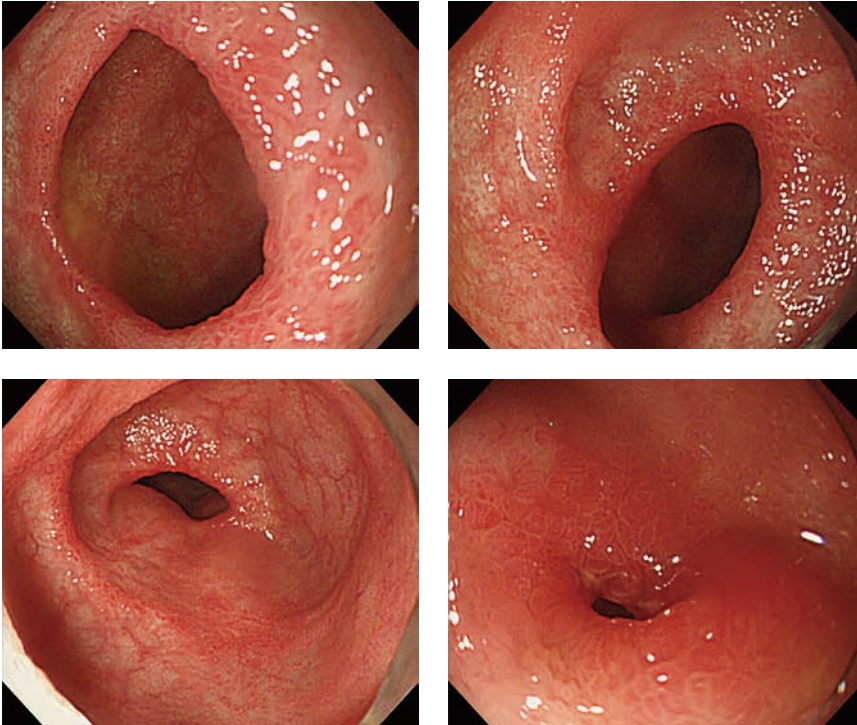
a) 回腸下部に斜走傾向を持つ変形を認める。

b) c)

回腸下部に浅い潰瘍を伴う狭窄を認める。
癒痕部には斜走傾向が認められる。

症例5

40歳代、女性。発症年齢不明。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 10.0g/dL、血清アルブミン値 2.9g/dL。



a) b)

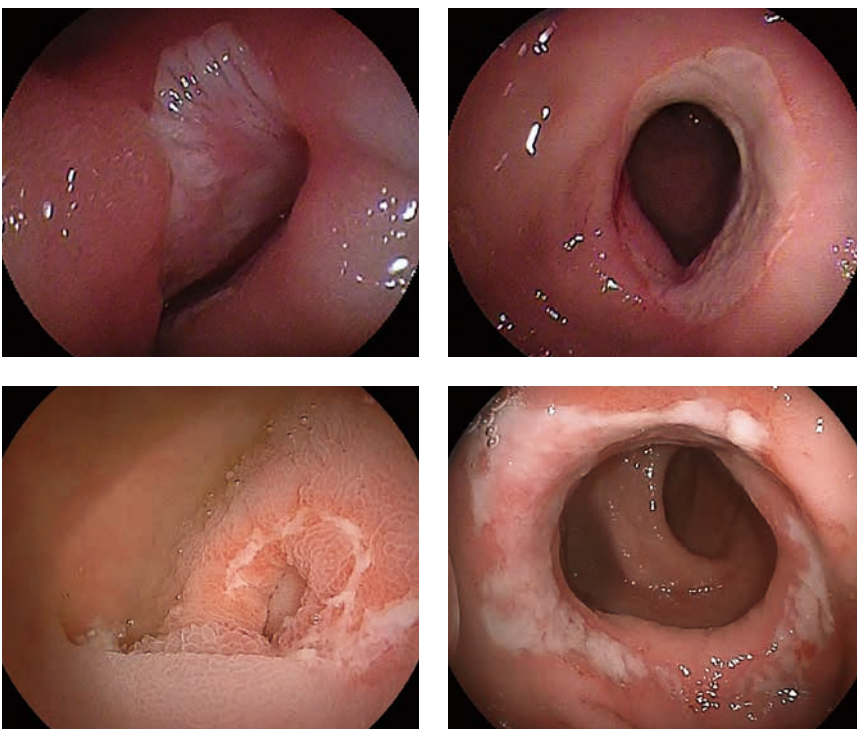
c) d)

バルーン小腸内視鏡検査

- a) 回腸下部に輪状傾向を持つ瘢痕を認める。
 b) c) 回腸下部に斜走傾向を持つ瘢痕, 変形を認める。
 d) 回腸下部に高度の狭窄を認める。

症例6

30歳代、女性。発症年齢10歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 9.2g/dL、血清アルブミン値 3.7g/dL。輸血歴有り。手術歴無し。



a) b)

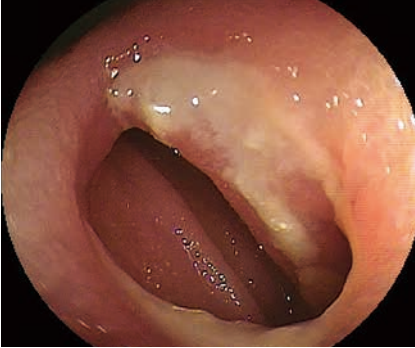
c) d)

バルーン小腸内視鏡検査

- a) 回盲弁から口側40cmに浅い潰瘍を伴う軽度狭窄を認める。
 b) 回腸下部に輪状から螺旋状の浅い潰瘍を認める。
 c) 回盲弁から口側40cmに内径5mmほどの狭窄を認める。
 d) 回腸下部に輪状の浅いテーブ状潰瘍を認める。

症例7

40歳代、女性。発症年齢31歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 8.0g/dL、血清アルブミン値 1.4g/dL。



a)

b)

バルーン小腸内視鏡検査

a) 回腸に亜全周潰瘍を認める。他の回腸にも潰瘍多発。

小腸造影検査

b) 回腸に亜全周潰瘍を認める。他の回腸にも潰瘍多発。

● 内視鏡的拡張術施行例画像(疑診例)

非特異性多発性小腸潰瘍症の狭窄に対するバルーン拡張術

非特異性小腸潰瘍症の潰瘍は、UL-I~IIと浅く、狭窄も筋層を巻き込まない膜様狭窄となる。このため、狭窄部に潰瘍を伴っていても、大径のバルーン拡張術が比較的安全に行える。ただし、強い屈曲部では拡張用バルーンがまっすぐな棒状になって狭窄前後の腸管壁が穿孔する可能性があるため、十分な長さのガイドワイヤを挿入し、狭窄部前後の腸管形状を整えて行う必要がある。

症例1

50歳代、女性。発症年齢8歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)。ヘモグロビン値 6.1g/dL、血清アルブミン値 2.8g/dL。



- | | |
|----|----|
| a) | b) |
| c) | d) |

小腸切除検体

a) 41歳時に回腸多発狭窄に対して小腸部分切除

バルーン内視鏡

b) キャストフードを装着したバルーン内視鏡

バルーン小腸内視鏡検査

c) 回腸下部の内径3~8mmの狭窄
d) バルーン拡張

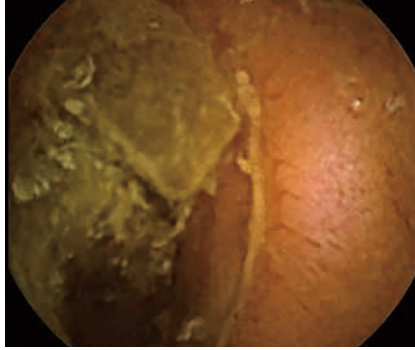
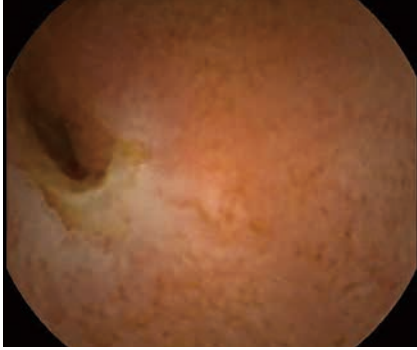
<拡張説明>

キャストフード(b)を装着したバルーン小腸内視鏡で、回腸下部の内径3~8mmの狭窄(c)に対し内視鏡的拡張術を施行した。挿入時に13.5mmまでバルーン拡張(d)しながら通過し、戻りで全ての狭窄を15mmまでバルーン拡張した。



症例2

20歳代、男性。発症年齢25歳。小腸粘膜SLCO2A1蛋白発現異常(未施行)、SLCO2A1遺伝子変異(未施行)、肥厚性皮膚骨膜炎(不明)、ヘモグロビン値 7.8g/dL、血清アルブミン値 4.4g/dL。



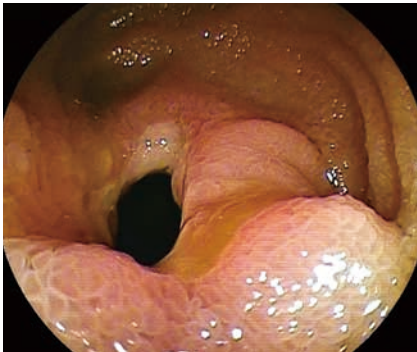
a)

b)

c)

d)

e)



カプセル内視鏡検査

a) b)

カプセル内視鏡にても周囲は正常な粘膜が介在し、明瞭な辺縁を伴うびらん病変が回腸下部に多発。

狭窄をとめないカプセル内視鏡が滞留し、後日経肛門的バルーン小腸内視鏡にて回収。

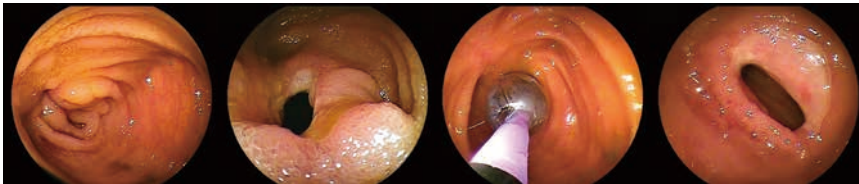
バルーン小腸内視鏡検査

c) 回腸下部に浅いびらん伴う輪状潰瘍の多発を認める(バルーン拡張前)。

d) バルーン拡張後。

e) 滞留カプセル回収時のバルーン小腸内視鏡画像。

狭窄部を拡張後、滞留したカプセル内視鏡を回収した。

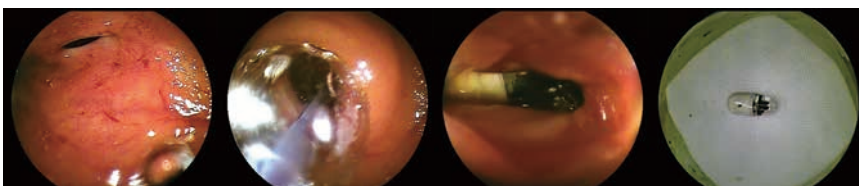


遠方
バルーン拡張前

近接
バルーン拡張前

バルーン拡張

バルーン拡張後



バルーン拡張前

バルーン拡張

バルーン拡張後

カプセル回収

5 プロジェクトメンバー

関係者一覧

研究代表者：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）

研究分担者：緒方 晴彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）

- 共同研究者：荒木 俊光（三重大学消化管小児外科学）
今枝 博之（埼玉医科大学総合診療内科）
上野 義隆（広島大学内視鏡診療科）
梅野 淳嗣（九州大学病院消化管内科）
江崎 幹宏（九州大学病院消化管内科）
大北 喜基（三重大学消化管小児外科学）
大塚 和朗（東京医科歯科大学医学部附属病院光学医療診療部）
大宮 直木（藤田保健衛生大学消化管内科）
小野寺 馨（札幌医科大学内科学第一講座）
尾関 啓司（名古屋市立大学消化器・代謝内科学）
蔵原 晃一（松山赤十字病院胃腸センター）
佐々木 誠人（愛知医科大学消化管内科）
猿田 雅之（東京慈恵会医科大学消化器内科）
新崎 信一郎（大阪大学消化器内科）
馬場 重樹（滋賀医科大学消化器内科）
久松 理一（杏林大学医学部第3内科）
平井 郁仁（福岡大学筑紫病院消化器科）
細江 直樹（慶應義塾大学医学部内視鏡センター）
梁井 俊一（岩手医科大学内科学講座消化器内科消化管分野）
矢野 智則（自治医科大学消化器内科）
山上 博一（大阪市立大学消化器内科）

終わりに寄せて —“CNSU”から“CEAS”へ—

岩手医科大学の松本主之教授を班長に、「難治性小腸潰瘍の診断法確立と病態解明に基づいた治療法探索」研究班が立ち上がった。本研究の対象疾患となる中心が非特異性多発性小腸潰瘍症 (chronic nonspecific multiple ulcers of the small intestine : CNSU) で、本疾患は本邦における患者総数が現時点でおよそ200例に満たないまさに希少難病であり、これまでは原因不明でその診断法は臨床症状と画像検査に頼られ治療法も対症療法のみという状況であった。それが松本教授らと慶應義塾大学医学部の久松理一先生 (現杏林大学医学部教授) らのグループによる研究で、*SLCO2A1*という原因遺伝子が同定され、英文標記もchronic enteropathy associated with *SLCO2A1*(CEAS)に変更されたことは、本邦から世界に発信した重要な知見として大きなインパクトとなったといえる。

今回、松本班長のご指示により、潰瘍性大腸炎やクローン病のように広くその疾患概念や画像所見が認知されていない本疾患を、より多くの消化器を専門とする医師に理解を深める目的でアトラス作成のプロジェクリーダーを拝命した。疾患概要や診断基準と、*SLCO2A1*遺伝子のトピックスに続き、数少ない本疾患をお持ちの全国の先生方にお声掛けをして、できる限り多くの症例画像を集めさせていただいた。これらを免疫染色法による小腸粘膜*SLCO2A1*蛋白発現異常もしくは*SLCO2A1*遺伝子変異を確認した症例を確診例とし、未だその異常発現と遺伝子変異を確認できていない症例を疑診例として別々に提示した。また、紹介画像としては内視鏡所見を中心に、X線造影所見と手術により得られた切除標本との対比を行い、より本疾患の理解が深まるようにレイアウトしたつもりである。まだ改善すべき点が多々あることは十分認識しているが、現時点において本疾患における世界で最も詳細で鮮明な画像アトラスになったと自負している。

今回作成したアトラス初版本が真の病態解明と根本的治療法の確立に結びつくような発展性をもった書籍として評価いただくことを祈念してやまない。また今後はさらに症例を集積し、類似疾患との明確な鑑別が可能となるように努めたい。最後に、本企画を提案していただいた松本主之班長、実務担当として中心になって活躍してくれた細江直樹先生ならびに多くの画像をご提供いただいたすべての先生方に心より感謝申し上げます。

慶應義塾大学医学部内視鏡センター
緒方 晴彦

