

2023年8月29日放送

小児の炎症性腸疾患 現状と課題

順天堂大学 小児科学
主任教授 清水 俊明

今年の4月14日に第126回日本小児科学会学術集会の会頭講演としてお話しさせていただいた、小児の炎症性腸疾患－Past and Future－についてお話しさせていただきます。

炎症性腸疾患 (IBD)

炎症性腸疾患 (以下 IBD) は主に潰瘍性大腸炎 (以下 UC) とクローン病とからなる、原因不明の消化管粘膜の炎症によって生じる慢性の下痢や腹痛、血便などを主症状とする疾患です。

かつては日本人には稀とされていましたが、年々その患者数は増加しており、UC は本邦で最多の指定難病となっています。

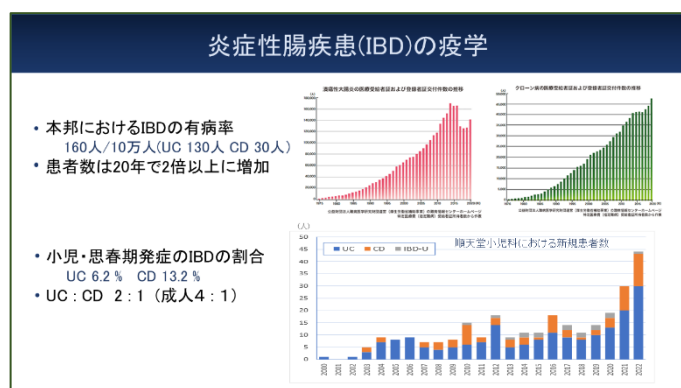
小児においても同様にその患者数は増加しており、当科では現在週にひとり以上のペースで新規の IBD 患児が入院しています。

では、なぜ本邦において IBD 患者がそのような増加しているのか、という問いに対する明確な回答は未だないのですが、その病因から考えることが大切だと思います。

遺伝的素因に何らかの環境因子が作用し、腸内細菌叢の乱れや消化管粘膜の免疫異常が惹起され、IBD が発症あるいは再燃・増悪を繰り返すと考えられています。

したがって、おそらくストレスや抗菌薬使用の増加、あるいは生活環境や食事内容の変化などの環境因子の影響、エピジェネティックな変化による遺伝的素因の問題、さらにはディスバイオーシスによる腸内細菌叢の変化などが、近年の IBD 患者の増加の原因となっていると推察されます。

そのなかでも、 ω -3系脂肪酸摂取量の減少、およびエピジェネティックな変化と IBD の増加に



ついでに、この関係を当教室のデータを基に、後程解説したいと思います。

診断の手順

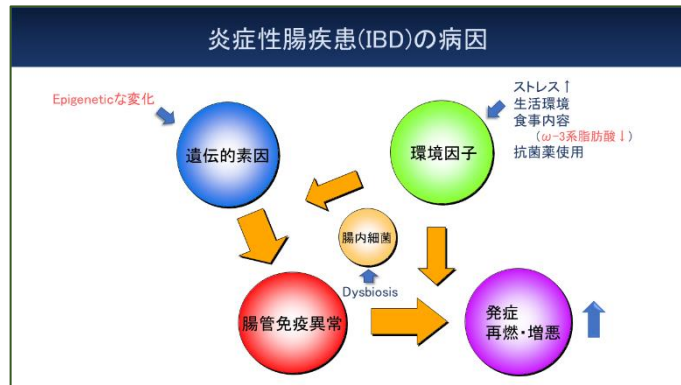
まずは、小児領域でも非常に増えている IBD を見逃さずしっかり診断するための手順をサマライズしたいと思います。

2週間以上続く慢性のあるいは2か月以上に亘る反復性の下痢、血便、腹痛があれば IBD を念頭に置く必要がある訳ですが、加えて口内炎や肛門部病変、発熱や関節痛、体重増加不良や減少、成長障害などが認められる場合は IBD を積極的に疑って検査を行うことになると思います。

特に近年 IBD のバイオマーカーとして注目されている、血中ロイシン・リッチ・グリコпротеイン (LRG) や便中カルプロテクチンは小児でもその有用性は認められています。

ここまでの臨床症状や経過、検査所見から IBD が強く疑われた場合、あるいは否定できない場合は、内視鏡検査を行って、その所見や生検サンプルによる組織所見から UC やクローン病の確定診断を行っていくことになる訳です。

ただ残念なことに、内視鏡検査をしっかりと施行できる小児科医および小児施設は決して多くなく、小児の IBD の診断と治療を適切に行っていくうえで、内視鏡が行える pediatric gastroenterologist を育成していくことが喫緊の課題と考えます。



順天堂大学での研究結果

次に、先に述べた近年の IBD 患者数増加の原因を説明し得るかもしれない、当教室での研究結果のひとつ目をご紹介します。

私達は、まずデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を用いて幼若ラットで UC モデルの作製を行い、その UC モデルを使用して ω-3 系脂肪酸の有用性をレーザー Doppler 血流計や Ussing chamber を用いて評価致しました。

また臨床研究として、UC 患児に ω-3 系脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (以下 EPA) 製剤を投与して、その寛解維持効果を検討致しました。

結果は、ラットモデル又はヒトの UC において、ω-3 系多価不飽和脂肪酸であるエゴマ油や魚油の投与により、細胞膜

リン脂質中の EPA 濃度が上昇しアラキドン酸濃度が減少することが確認されました。

その結果、アラキドン酸から生合成される炎症性エイコサノイドである PGE2 や LTB4 が減少し、微小循環の改善やクローリオン分泌の抑制を介して、IBD の臨床症状の改善や寛解の維持が認められたと考えています。

したがって、逆に ω-3 系脂肪酸の欠乏が炎症性エイコサノイドの産生増加を招いて、IBD の発症に関与している可能性が推察される訳です。

実際 ω-3 系脂肪酸の最大の供給源である魚介類の摂取量は年々減ってきており、国民健康・栄養調査では、それまで魚介類の摂取量は ω-6 系脂肪酸を豊富に含む肉類の摂取量より多かったのに対し、2008 年頃から魚介類の摂取量は肉類の摂取量を下回るようになり、最近では魚介類の摂取量は肉類の摂取量の 60%程度となっています。

すなわち、日本人における魚介類などの ω-3 系脂肪酸の摂取量減少が、アラキドン酸や炎症性エイコサノイドの増加を来し、IBD 症例の増加につながっているのではという考えです。

もうひとつの近年における IBD の増加傾向を説明し得る当教室での研究結果として、エピジェネティックな変化が IBD の発症に関与することを報告しています。

炎症性腸疾患の病因として、遺伝的素因や環境因子、さらには腸内細菌叢や免疫異常が関与するとされている一方で、近年小児 IBD の病因として単一の病的遺伝子による IBD、いわゆる monogenic IBD が少なからず存在することがわかってきています。

その monogenic IBD の大きな特徴として、発症年齢が非常に低いということが挙げられます。

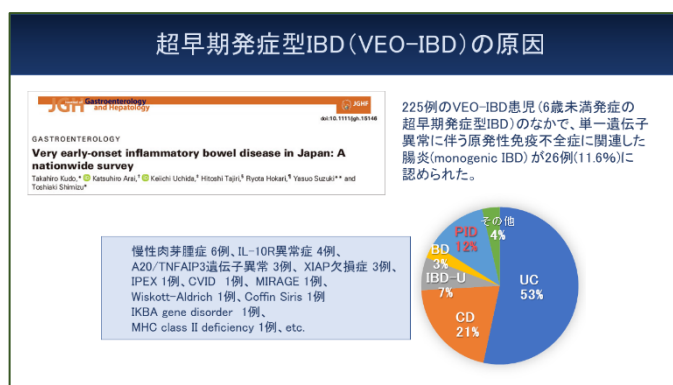
当教室で行った全国調査の結果では、6 歳未満発症の超早期発症型 IBD 225 例のうち、慢性肉芽腫症、IL-10 受容体異常症、A20/ハプロ不全症、XIAP 欠損症などの原発性免疫不全症に関連した monogenic IBD が 26 例 (11.6%) に認められました。

Monogenic IBD を診断することの意義として、致死的な経過をとる場合のある monogenic IBD が適切な治療で完治することや、原因遺伝子の同定や発現蛋白の機能解析の結果、標的分子製剤の開発あるいは腸管外病変や感染症の予測が可能となることなどが考えられます。

実際私たちも若年発症の IBD で治療抵抗性であったため遺伝子検査を行い、XIAP 欠損症や IL-10 受容体異常症と診断して、骨髄移植によって完治した症例を経験しています。

現在、当教室では monogenic IBD が疑われる症例に対しては、17 遺伝子を検査する IBD 遺伝子検査パネルで陰性だった症例に、全エクソーム解析又は全ゲノム解析を行って、候補遺伝子を検索して機能解析を行っています。

ここではそのなかで、近年の IBD の増加の説明となるかもしれない研究結果を紹介したいと思います。



症例は2歳でIBDを発症した妹と9歳で発症した姉の姉妹で、妹は小腸と大腸に病変を認めたのに対し、姉は小腸のみに病変を認めていました。

遺伝子解析の結果、ともにホモで非特異性多発性小腸潰瘍を発症するSLCO2A1変異をヘテロで認めました。

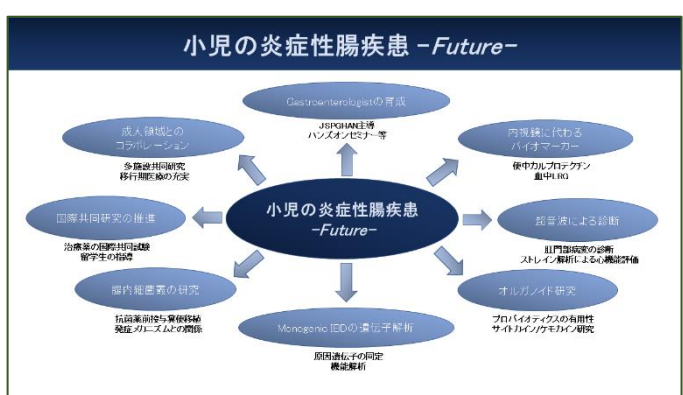
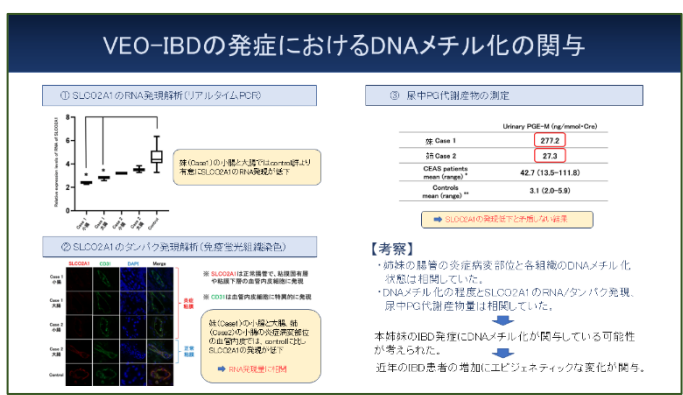
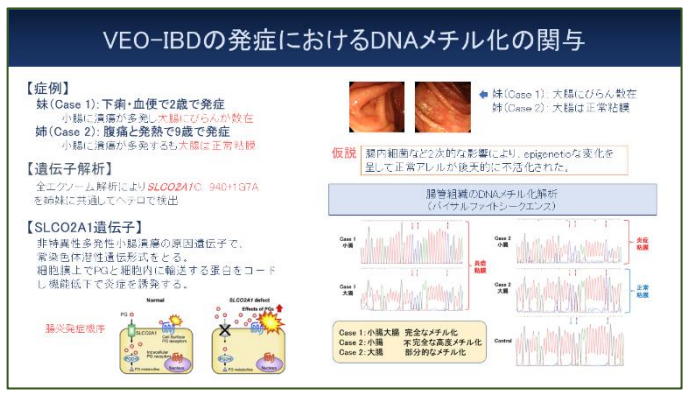
そこで、腸内細菌など2次的な影響により epigenetic な変化を来し、正常アレルが後天的に不活化された可能性を考え、腸管組織の DNA メチル化解析を行いました。

結果は、妹の小腸・大腸において完全なメチル化を認めたのに対し、姉は病変のない大腸では部分的なメチル化を認めるのみでした。

さらに、SLCO2A1 の RNA 発現やタンパク発現解析、尿中プロスタグランジン代謝産物の測定などの結果と DNA メチル化の程度とが関連していたことより、本姉妹の IBD の発症に DNA メチル化が関与している可能性が考えられ、近年の IBD 患者の増加にこの epigenetic な変化が関与していることが推察されました。

今後に向けて

現在その患者数が非常に増加している小児の IBD 患児をしっかりと診断し、そして治療していくことは小児科医にとっても大変重要であり、そのためには、臨床では、内視鏡に代わるバイオマーカーや超音波による非侵襲的な診断、および成人領域とのコラボレーション、研究では腸内細菌やオルガノイドを用いての研究、monogenic IBD の遺伝子解析や治療薬の国際共同研究の推進、そして教育面では、内視鏡検査を施行できる pediatric gastroenterologist の育成などが非常に重要となってくると考えています。



「小児科診療 UP+to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>