

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：15401
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17K09384
研究課題名（和文）ゲノムバイオマーカーとカプセル分光画像によるリウマチ関連小腸粘膜傷害の早期診断
研究課題名（英文）Early diagnosis of small-bowel injuries related to rheumatoid arthritis using genome biomarker and capsule endoscopy
研究代表者
岡 志郎（Oka, Shiro）
広島大学・病院（医）・講師
研究者番号：30403538
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：関節リウマチを含む膠原病患者では、自覚症状がなくても高い頻度で小腸病変（薬剤性粘膜傷害、血管性病変など）が存在することが明らかとなり、その診断には臓器粘膜病変部の微細な色調変化を強調するシステムである分光画像処理機能によるカプセル内視鏡検査が有用であることが明らかとなった。なお、小腸粘膜傷害や血管性病変を合併しやすいリスク因子に関しては遺伝子解析を含めたさらなる検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

関節リウマチを含む膠原病患者では、小腸粘膜傷害や血管性病変を合併するリスクがあり、その早期診断には分光画像処理機能を応用した小腸カプセル内視鏡検査が有用である。腹部症状や貧血などがある場合のみならず無症状であっても状況に応じて積極的に小腸カプセル内視鏡検査を施行すべきであり、早期診断と治療により改善が得られる。

研究成果の概要（英文）：Capsule endoscopy using flexible spectral imaging color enhancement is useful for the evaluation to diagnose the severity of the small-bowel lesions, and the detection of small-bowel mucosal injuries and angioectasias in patients with collagenous disease, especially for rheumatoid arthritis. The further analysis using genome biomarker is necessary to establish predictive factors of small-bowel lesions in patients with collagenous disease.

研究分野：消化器内科

キーワード：カプセル内視鏡 小腸粘膜傷害 関節リウマチ 膠原病 早期診断

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチ (RA) の合併症としての消化管病変は、消化管アミロイドーシス、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) などの治療薬によるもの、血管炎による消化管病変の3つが中心である。特に NSAIDs による消化管傷害は未だ RA 消化管傷害の主体であるが、リスクを考慮したケアにより上部消化管(胃・十二指腸)傷害は予防可能となってきた。一方、カプセル内視鏡(CE)の普及により、NSAIDs 内服は小腸粘膜傷害のリスクとなることが分かってきた。NSAIDs による小腸粘膜傷害機序は胃粘膜傷害と異なり、NSAIDs による上皮細胞の直接傷害と COX 阻害による prostaglandin 欠乏に起因する粘膜防御機能の低下、腸内細菌の関与により粘膜傷害に起因するとされる。

ただし、RA 患者全員に NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害が発生する訳ではなく、そのリスク因子は明らかになっていない。また、RA 患者の予後に関連する続発性アミロイドーシス (AA 型) では RA が主因 (90%) とされる。平均 10 年以上の RA 長期罹病者に発生しやすいとされるが、RA の疾患活動性が高くない時期に発症することもあり、持続的な疾患活動性による炎症病態が重要な危険因子である。特に消化管アミロイドーシスは十二指腸～深部小腸に好発するが、現在その確定診断は生検組織での Congo red 染色でアミロイド沈着を検出することであり、深部小腸の AA アミロイドーシス診断に関する簡便かつ低侵襲な画像診断法は確立されていない。

2. 研究の目的

RA 関連小腸粘膜傷害の実態解明とともに、ゲノムバイオマーカーと疫学データを組み合わせた非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 起因性小腸粘膜傷害に関する発症リスク予測モデルを確立する。また、分光画像処理機能を使用した CE による早期小腸 AA アミロイドーシスの画像診断システムを構築し、RA 患者の NSAIDs 起因性小腸粘膜傷害発症リスクに関して効率的な予測診断法、分光画像処理機能を応用した CE による小腸 AA アミロイドーシスの早期診断法を確立する。

3. 研究の方法

RA 患者に対して書面による同意を得た上で提供されるヒト由来試料(血液)および診療情報を用いる。試料および診療情報を連結可能匿名化後、ヒト血液由来試料からゲノム DNA を抽出する。また、診療情報から疫学データ(年齢や潰瘍の既往、血液型など)を抽出する。これらの患者のうちバルーン内視鏡検査を行う患者については小腸粘膜を生検にて採取する。目標症例数として 100 人(小腸粘膜傷害あり群 50 例、小腸粘膜傷害なし群 50 例)の試料および資料を収集する。

CE 読影には、分光画像処理機能 (flexible spectral imaging color enhancement ; FICE) は通常内視鏡像から被写体の分光情報を推定し、臓器粘膜病変部の微細な色調変化を強調するシステムを使用する。各 RGB (赤緑青) の設定は FICE1 (R:595nm/G:540nm/B:535nm)、FICE2 (R:420nm/G:520nm/B:530nm)、FICE3 (R:595nm/G:570nm/B:415nm) の原理を応用することで早

期の小腸 AA アミロイドーシスにおける微細な粘膜面の色調変化を捉えられる可能性がある。また、FICE は色調を自由に設定可能なため以前我々が報告したシミュレーターを用いて、適切な最も有用な条件設定の基礎的検討から診断支援システムを構築する。CE 所見を元に小腸 AA アミロイドーシスの罹病範囲および重症度との関連性を検討する。

また、PSCA 遺伝子上の SNPs と LDA 起因性小腸粘膜傷害との再現性が確認できた場合や新規のゲノム変異を確認した場合には機能解析を行う。機能解析の方法としては、NSAIDs 起因性小腸炎患者の小腸粘膜（正常部および粘膜傷害部）より RNA を抽出し、PSCA 蛋白の発現量と SNPs と関連性の有無について real-time PCR を用いて検討する。

4．研究成果

当初、RA 患者のリクルートに努めたが、研究期間内に同意を得られた患者が十分でないため、対象を膠原病患者（強皮症や全身性エリテマトーシスなど）に広げることとした。最初に膠原病患者を含む潜在性原因不明の小腸出血患者 357 件に対して CE をカプセル分光画像を含めて解析した結果、CE 所見陽性率 44% (157/357)、責任病変指摘率 27% (98/357) であった。責任小腸病変は全て治療が施行され、その内訳は angioectasia 61 例、非特異性潰瘍 10 例、NSAIDs 潰瘍 8 例の順に多かった。経過観察中に顕性出血や責任病変による貧血増悪はなく長期予後も良好であった。次に 2020 年 3 月までに集積したカプセル内視鏡(CE)を施行した RA28 例(女性 21 例,平均年齢 72 歳),全身性強皮症(SSc) 53 例(女性 49 例,平均年齢 65 歳)別に,CE の平均食道-胃-小腸通過時間,全小腸観察率,小腸病変指摘率と病変の内訳を解析した。通常及びカプセル分光画像による画像解析を施行し、CE の平均消化管通過時間(食道-胃-小腸)は,RA 9-54-280 分,SSc 26-42-273 分で SSc で食道通過時間が有意に長かった。全小腸観察率は RA 56%,SSc 68% で RA が有意に低かった。小腸病変指摘率は RA 64% (16/25),SSc 42% (18/43),SLE 50% (6/12) で、病変の内訳は RA: 発赤/びらん 10 例 (35%),潰瘍 7 例 (25%),angioectasia 1 例 (4%),SSc: angioectasia 11 例(21%),発赤/びらん 10 例(19%),潰瘍 4 例(8%)であった。RA と SSc 患者の約半数に小腸病変を認め、特に SSc で治療を要する angioectasia の頻度が高かった。

現在、ダブルバルーン内視鏡による小腸粘膜の生検組織(RA10 例・SSc25 例)を用いたゲノムバイオマーカーを解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kunihara S, Oka S, Tanaka S, Tsuboi A, Otani I, Chayama K.	4. 巻 16
2. 論文標題 Management of occult obscure gastrointestinal bleeding patients based on long-term outcomes.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Therap Adv Gastroenterol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/1756284818787408. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Iio S, Oka S, Tanaka S, Tsuboi A, Otani I, Kunihara S, Chayama K.	4. 巻 1
2. 論文標題 Clinical Utility of Emergency Capsule Endoscopy for Diagnosing the Source and Nature of Ongoing Overt Obscure Gastrointestinal Bleeding.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gastroenterol Res Pract.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2019/5496242. eCollection 2019.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 飯尾澄夫、岡 志郎
2. 発表標題 全身性強皮症患者に対するカプセル内視鏡検査の有用性
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯尾澄夫、岡 志郎
2. 発表標題 膠原病患者に対するカプセル内視鏡による小腸病変の診断
3. 学会等名 第98回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	田中 信治 (Tanaka Shinji) (00260670)	広島大学・病院(医)・教授 (15401)	
研究 分担者	卜部 祐司 (Urabe Yuji) (10648033)	広島大学・病院(医)・助教 (15401)	