

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790726

研究課題名(和文)セリアック病の臨床実態調査と、その経過に関する前向き検討

研究課題名(英文)Prevalence of serum celiac antibody in Japan

研究代表者

渡邊 知佳子(WATANABE, CHIKAKO)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育学部医学科  
専門課程・講師)

研究者番号：90365263

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：Celiac病は麦蛋白グルテンに対する異常な免疫応答により、絨毛が萎縮し吸収不良をきたす疾患で、欧米では罹患率約1%とされる。昨今、炎症性腸疾患(IBD)の我が国で急激な増加を鑑みて、同様の炎症性の腸疾患であるceliac病も、生活習慣の欧米化を背景に、潜在的に増加の可能性が示唆される。特に腹部症状が似ているIBD患者に潜在する可能性を考え調査した。特異的抗体の陽性例がみられたが、HLA・病理検査でceliac病確診例はなかった。血清抗体のみで、アルゴリズムに沿った診断を行わないとnon-celiac diseaseをceliac病と過剰診断する恐れもある。

研究成果の概要(英文)：[Background] Although the incidence of inflammatory bowel diseases (IBD) in Japan has increased, the prevalence of celiac disease is considered very low with the lowest genetic disposition. IBD is reported as the most common comorbidity because of the high positive rate of serological celiac markers. The aim of this study was to examine the current incidence of celiac disease, especially in IBD patients in Japan, where both wheat consumption and incidence of IBD have increased. [Methods] A total of 172 patients with IBD and 190 controls in Japan were screened for serum antibody of tissue transglutaminase and deaminated gliadin peptide. In sero-positive patients, HLA testing and upper gastrointestinal endoscopy with duodenal biopsy was performed. [Conclusion] Despite the increased incidence of IBD and high positivity for serum celiac antibody in Japanese IBD patients, no true-positive celiac disease was noted, suggesting the presence of gluten intolerance in these populations.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：下部消化管学 粘膜免疫 セリアック病 グルテン 過敏性腸症

## 1. 研究開始当初の背景

Celiac 病は欧米での罹患率は約 1% という比較的ありふれた疾患であり、しかも近年その罹患率の増加が報告されている。しかし本邦では、いままで少数の報告があるだけの極めて稀な疾患とされる。本症は麦類蛋白グルテンに対する異常な免疫応答により特徴的な絨毛萎縮をきたす、原発性吸収不良症候群の代表的疾患である。病因として特異的な HLA の発現という遺伝的素因が重要視されており、そのために日本を含む極東アジアでの罹患率が低いとされる。また、古来コメが主食であった本邦では、環境要因として小麦製品への暴露の機会も少なかったと考えられる。

一方、我が国での炎症性腸疾患患者の罹患率は年々急激に増加しており、この原因として遺伝的要因にかかわらず大きい変化をみせた、衛生状況や食事内容などの生活環境の欧米化が挙げられている。腸管の炎症性疾患である celiac 病においても同様のことが当てはまる可能性があるが、その詳細については明らかにされていない。実際にカナダに移住した日本人で celiac 病が見られたとの報告がある。

従って本邦の小麦消費量は増加の一途をたどっており、celiac 病は実際に我が国でも増えているのではないかとその際に潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患 (IBD) と誤って診断されている可能性はないのか？と考えた。即ち、我が国では celiac 病のスクリーニングとして有用な celiac 特異的血清抗体を測定することが一般的に施行されていない現状では、本症をみのがしている可能性が高いのではないかと考えた。そこで IBD 患者として診断している患者の中に celiac 病と診断できる患者がいるのではないかと、または合併している症例があるのではないかと仮説を立てた。

## 2. 研究の目的

当院に通院する IBD 患者を対象として、同意を得て欧米のアルゴリズムにしたがって血清検査・組織検査を行い、celiac 病の診断の得られる例がどの程度に存在するかにつき検討した。

## 3. 研究方法

過去 3 年間に防衛医大を受診した、16 歳以上の IBD 患者を対象とした。同期間に大腸内視鏡を施行した無症状の患者を対照群とした。セリアック病の疾患特異的な血清抗体 (anti-tTG, anti-DGP) を測定した。そのいずれかが陽性であった患者に対して、血液中で抗筋内膜抗体および HLA を測定し、上部消化管内視鏡にて十二指腸粘膜を観察するとともに、生検を行い、病理検査に供した。

セリアック病の疾患特異的な血清抗体が陽性であった患者に対してはその旨を説明し、グルテン制限食を施行するか否かを選択してもらい、半年後に制限食施行群と未施行群で血清抗体価および大腸内視鏡検査を施行した。

本研究の実施につき、防衛医科大学校倫理委員会の承認を得た (平成 22 年 4 月 16 日、承認番号 783, 平成 23 年 2 月 17 日、承認番号 866, 平成 25 年 11 月 11 日、承認番号 1197)。

## 4. 研究成果

### (1) 患者背景

当院を受診し同意の得られた、16 歳以上の 172 例の IBD 患者を対象とした (クローン病 62 例、潰瘍性大腸炎 110 例)。同期間に大腸内視鏡を施行した無症状の患者を対照群とした。

### (2) 抗 celiac 特異的血清抗体の検討

近年、celiac 病のスクリーニング検査として、欧米の診断アルゴリズムで推奨される診断感度・特異性の高い、抗組織トランスグルタミナーゼ抗体 (anti-tTG) および、新規に開発され実用化が始まっている抗デアミノ化グリアジンペプチド抗体 (anti-DGP) につい

て検討した。

検索した全 362 例中、34 例は anti-tTG あるいは anti-DGP のいずれかが陽性であり、そのうち 15 例は両者ともに陽性であった。172 例の IBD 患者においては、anti-tTG の陽性率および anti-DGP の陽性率は、クローン病で両者ともに約 20%、潰瘍性大腸炎で約 10% であり、抗 celiac 特異的血清抗体の出現率は IBD 患者において対照群 (1.6%) に比べて圧倒的に高値を示した ( $p < 0.01$ )。

それぞれの群の抗体価を調べると、クローン病のそれは潰瘍性大腸炎に比べ、高値である傾向を示した。一方、対照群で陽性例が 3 例みられたが、それらの抗体価は正常上限をわずかに超えた値であった (図 1)。また、anti-tTG と anti-DGP の陽性者は必ずしも一致を見ないが、その抗体価について両者は良く相関していた。

セリアック病の合併が高頻度とされる 1 型糖尿病 (T1DM) 32 例、自己免疫性肝炎 (AIH) 38 例についても同様に調査したところ、それぞれ 1 例ずつの anti-tTG 陽性者を認めた。

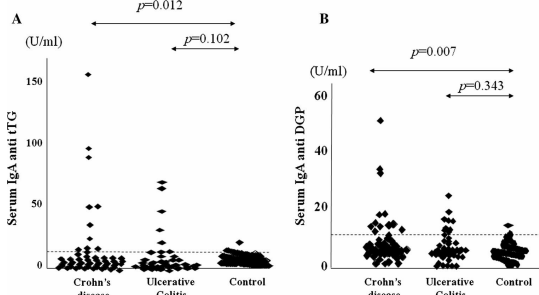


図 1 クローン病および潰瘍性大腸炎患者における (A) 血清 anti-tTG と (B) 血清 anti-DGP 抗体価 (Watanabe C et al. J Gastroenterol 2014;49(5):825-34 より引用)

また、IBD の疾患活動性と celiac 特異的血清抗体の陽性率との関係を調べると、HBI で表したクローン病、Mayo score で表した潰瘍性大腸炎とも抗 celiac 特異的血清抗体の陽性率と相関を示した。

34 例の陽性者について、抗筋内膜抗体および HLA 検査を行った。抗筋内膜抗体陽性者は

見られなかった。HLA 検査では celiac 病に特異的とされる HLA-DQ2 は検出されなかったが、HLA-DQ8 陽性者は 4 名みられた。次に celiac 病診断の 'gold standard' とされる内視鏡およびその生検所見について抗体陽性者の 34 例で検討した。いずれの症例にも特徴的所見とされる絨毛萎縮は見られなかった。1 例のクローン病患者で IEL の軽度増加と軽度の絨毛萎縮を認めたが、それは HLA-DQ8 の陽性者ではなかった。その他 4 例の IBD 患者に絨毛萎縮をとまなわない IEL の軽度増加を認め、その中の 1 例のみ HLA-DQ8 陽性であった。

なお、T1DM と AIH における anti-tTG 陽性者は、抗筋内膜抗体・celiac 病に特異的 HLA はみられなかった。

### (3) グルテン制限食の効果

25 例の anti-tTG 陽性患者のうち、8 例がグルテン制限食による治療を希望し、他の 8 例が非制限食でのエントリーに同意された。6 か月後に anti-tTG 値を比較すると有意に制限食を施行した群で抗体価が低下した。anti-DGP でも同様の結果であった。また、臨床症状を比較すると主に下痢を中心とした症状の改善が、グルテン制限食を施行した群でみられた (図 2)。

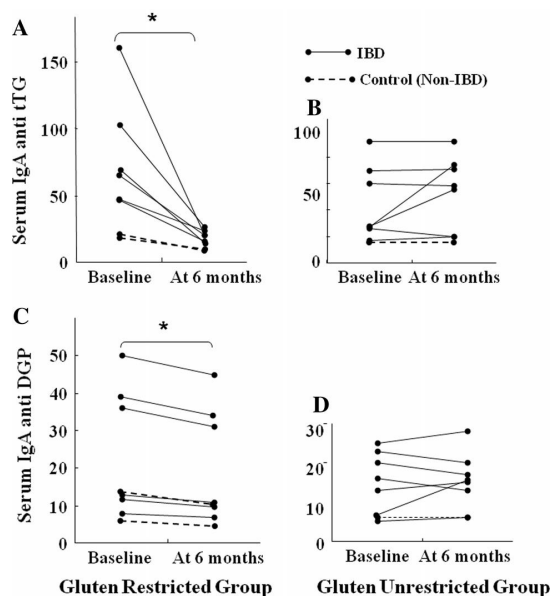


図 2 celiac 特異的血清抗体陽性者におけるグルテン制限食事指導による (A) 血清

anti-tTG と(C)血清 anti-DGP 抗体価の変化。  
グルテン非制限における(B)血清 anti-tTG  
と(D)血清 anti-DGP 抗体価の変化。(Watanabe  
C et al. J Gastroenterol 2014;49(5):825-34  
より引用)

以上の成績は Watanabe C et al. J  
Gastroenterol 2014;49(5):825-34 に発表  
した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

1. Watanabe C, Komoto S, Hokari R, Kurihara  
C, Okada Y, Hozumi H, Higashiyama M,  
Sakuraba A, Tomita K, Tsuzuki Y, Kawaguchi  
A, Nagao S, Ogata S, Miura S. Prevalence  
of serum celiac antibody in patients with  
IBD in Japan. J. Gastroenterol.  
2014;49(5):825-34. (査読有)

2. Makharia GK, Mulder CJ, Goh KL, Ahuja V,  
Bai JC, Catassi C, Green PH, Gupta SD,  
Lundin KE, Ramakrishna BS, Rawat R, Sharma  
H, Sood A, Watanabe C, Gibson PR; World  
Gastroenterology Organization-Asia  
Pacific Association of Gastroenterology  
Working Party on Celiac Disease. Issues  
associated with the emergence of coeliac  
disease in the Asia-Pacific region: a  
working party report of the World  
Gastroenterology Organization and the  
Asian Pacific Association of  
Gastroenterology. J Gastroenterol Hepatol.  
2014; 29(4):666-77. (査読有)

〔学会発表〕(計5件)

1. Watanabe C, Komoto S, Kurihara, C,  
Okada Y, Narimatsu K, Sato H, Hozumi H,  
Hokar R, Miura S. Increased prevalence of  
celiac specific antibody in Japanese IBD  
patients and the effect of gluten intake.  
Digestive Disease Week 2013, Orlando

2. Watanabe C, Hokari R, Kurihara C,  
Ueda T, Hozumi H, Sato H, Narimatsu K,

Okada Y, Sato S, Komoto S, Tomita K,  
Kawaguchi A, Nagao S, Miura S.  
Prevalence of celiac disease in patients  
with inflammatory bowel disease: A study  
from Japan. Disease Week 2012, San  
Diego.

3. 渡辺知佳子, 穂苅量太, 高本俊介, 三浦総  
一郎 当科におけるセリアック病の実態調  
査:疾患特異的血清抗体と炎症性腸疾患の関  
連について 第50回小腸研究会 2012年11  
月 京都

4. 渡辺知佳子, 穂苅量太, 三浦総一郎 我が  
国における炎症性腸疾患とセリアック病の  
関連について 第54回日本消化器病学会大会,  
第20回日本消化器病週間内合同企画  
JDDW 2012 2012年10月 神戸

5. 渡辺知佳子, 穂苅量太, 高本俊介, 富田謙  
吾, 三浦総一郎 本邦におけるセリアック病  
の実態の臨床調査~炎症性腸疾患患者におけ  
る合併の可能性について~ 第98回日本消  
化器病学会総会 2012年4月 東京

〔図書〕(計3件)

1. 渡辺知佳子, 三浦総一郎:小腸、大腸お  
よび胃の分子標的治療、小俣政男、千葉 勉  
監修、専門医の為の消化器病学第2版、医  
学書院、東京、p168-172, 203.10

2. 渡辺知佳子, 三浦総一郎:吸収不良症候  
群、浅香正博、菅野健太郎、千葉 勉編、  
消化器病学 基礎と臨床、西村書店、東京、  
p847-852, 2013.10

3. 渡辺知佳子, 高本俊介、穂苅量太, 三浦  
総一郎:セリアック病と炎症性腸疾患  
臨床免疫・アレルギー科: 52-56, 2014.01

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

渡辺知佳子 (WATANABE, Chikako)

防衛医科大学校 医学教育部医学科専門課  
程・講師

研究者番号: 90365263