

Clinical Case Study

Celiac Disease Refractory to a Gluten-free Diet?

Leann M. Mikes¹, Sheila E. Crowe², Grant C. Bullock¹, Nancy E. Taylor¹ and David E. Bruns^{1, a}

¹ Department of Pathology and ² Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, VA.

^aAddress correspondence to this author at the Department of Pathology, Box 800214, University of Virginia Medical School, Charlottesville, VA 22908; e-mail deb6j@virginia.edu.

臨床症例研究

グルテン除去食治療抵抗性のセリアック病

症例

75歳の女性が、セリアック病（グルテン過敏性腸炎）の兆候と症状が持続するために外来に紹介されてきた。自己報告ではグルテン除去食を守っていたという。患者は排ガスの増加、腹部膨満、数か月間で15 kgの体重減少、両下肢の紅斑を訴えた。患者は入院の上、補液と副腎皮質ホルモンを含む治療を6ヶ月続けた。

セリアック病の診断は6年前に下されており、(a) 典型的な胃腸症状と便培養およびCD抗原が陰性であること、(b) セリアック病の血清学的検査が陽性であること、(c) 通特記すべき異常のない小腸内視鏡所見、(d) 小腸生検で慢性炎症性細胞の浸潤を伴う絨毛の扁平化に基づいている。当時、この患者の血液検査結果は、抗グリアジン抗体 (AGA) -IgG 0.8AU (基準値<10AU)、IAGA-IgA 1.1AU (<5AU)、抗組織トランスアミナーゼ (tTG) IgA 9.2AU (<4AU)、総IgAは正常、抗筋内膜抗体 (EMA) 価正常であった。CTではリンパ腫は否定的で、上部消化管および小腸のバリウム造影は正常であった。過去2年間に行われた内視鏡的生検では、上皮内リンパ球浸潤を伴う絨毛の萎縮が持続していた。紹介直前に再び行われた生検では慢性炎症性細胞の浸潤を伴った絨毛の扁平化を認め、これは、我々の施設の消化器病理医の意見も同様であった。

患者は、感じの良い痩せた年配の女性で、特にストレスはなく、退職して二人の成人の子連れで結婚した。喫煙や飲酒歴はなく、セリアック病、肝疾患、大腸癌の家族歴もない。既往歴として、5年前に内頸動脈ステント留置をしている。身体所見にはヘルペス皮膚炎とは異なった斑状丘疹状皮膚炎が下肢に見られる以外特記すべきことはない。

患者は、血圧 133/59mmHg、脈拍 51 回/分、体温 36.5℃、体重 59.4 kg。紹介以降の血液検査結果は、Vit.B₁₂ 245ng/L[基準範囲 (RI)、251-911]、抗 tTG-IgA13AU (RI、0-20AU)、5'ヌクレオチダーゼ 22.1U/L (RI、4.0-11.5U/L) であった。

患者は栄養士の勧めに従って、グルテン除去食に変更した。一時的に症状が改善し、消化管機能も正常となったが、短期間で症状が再燃した。さらなる検査で、セリアック病の合併症として知られる疾患、細菌性腸炎、内視鏡による腸炎、乳糖不耐症などは除外された。患者の症状が治療に抵抗性で、長期間、持続的にステロイド療法を要しているため、食道、胃、十二指腸内視鏡を行って、十二指腸生検を実施した。ホルマリン固定の小腸生検組織を分子学的診断ができる研究所に送付し、追加検査を依頼した。

■ 考察

セリアック病

セリアック病はT細胞によって引き起こされる、いくつもの要素が絡む小腸の慢性炎症性疾患で、腸粘膜の炎症、絨毛の萎縮、腺窩の過形成を特徴とし、有病率は人口のおよそ1%である。自己免疫性疾患のなかで、セリアック病は発病の環境因子（グルテン）も自己抗原（t-TG）も分かっている、珍しい疾患である(1)。

グルテンを含む主な食品は、小麦、ライ麦、大麦、オート麦だが、オート麦のグルテンはセリアック病には関係しないとされている。グルテンは胃酸、消化酵素によって、より小さなペプチドに分解される。小腸で、tTGがグルタミンをグルタミン酸に変換することで、グルテンタンパク質のHLA class II分子間隙への親和性が増す。修飾されたペプチドは、おそらく微生物のペプチドに似ているために、T細胞に不適切に認識される。このような免疫原性ペプチドの同一性は解明されてきた(2)(3)(4)。セリアック病患者の多くはHLA-DQ2を発現しており(95%)、それ以外はHLA-DQ8が多い。HLA-DQ2とHLA-DQ8の両方またはいずれかを発現していることは、セリアック病の十分条件ではなく、別の遺伝子座、ストレス、炎症、感染などほかの因子もセリアック病発症の要素と考えられている。セリアック病のカギとなる治療は生涯にわたる厳密なグルテン除去食である。

セリアック病の診断

セリアック病は血清学的検査、小腸生検、グルテン除去食で症状が改善されることを基準に診断される(5)(6)。セリアック病の血清学的検査には、抗EMA IgA、抗tTG IgAがある。抗AGAは感度、特異度が低いため、現在は推奨されていない。[抗AGA IgA 感度 75-95%、特異度 80-95%(7)、抗AGA IgG 感度 57-100%、特異度 47-94%(8)]

抗EMA検査では、患者血清中の抗体が、サルやヒトの食道またはヒトの臍帯の平滑筋周囲の結合組織に結合し、免疫染色法で検出する。tTGとしてのEMAを同定する事は、抗tTG免疫法の開発につながった。この検査は当初、ギニアピッグのtTGを使用していたが、現在はヒトのtTG、赤血球由来の本来のtTG、あるいは組み替えtTGを使用している。抗tTG検査は、抗EMAとより簡単にでき、費用効果もよく、結果は客観的で定量的である。抗tTG検査は臨床状態や集団が様々であっても、感度100%、特異度90%以上である(表1参照)(7)。

9つの脱アミノ化されたグリアジンペプチドに対する抗体の検査が、近年商業的にできるようになったが、診断の正確さについてはほとんど公表されていない。

表 1 セリアック病の通常の血清検査の感度、特異度、尤度比

| Table 1. Sensitivity, specificity, and likelihood ratios of common serological tests for celiac disease. ^a | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| Test | Sensitivity | Specificity | Positive likelihood ratio | Negative likelihood ratio |
| IgA-EMA-ME | 80–90% | 99.5% | 160–180 | 0.1–0.2 |
| IgA-EMA-HU | 92.5% | 99.6% | 231 | 0.1 |
| IgA-tTG-GP | 85–95% | 95.4% | 18–21 | 0.05–0.16 |
| IgA-tTG-HR | 90.2% | 95.4% | 20 | 0.1 |

^a Adapted from (7). Values shown are from a metaanalysis of mixed populations of adults and children in a variety of clinical settings. EMA, endomysial antibody; ME, monkey esophagus; HU, human umbilical cord; tTG, tissue transglutaminase; GP, guinea pig; HR, human recombinant.

診断のゴールドスタンダードは、グルテン含有食を食べている患者から、一連の小腸粘膜生検を 4-8 検体採取し、病理組織学的な評価を行うことである。

治療への反応が悪い原因

今回のようなグルテン除去食でも改善しないセリアック病患者はまれである。治療に反応しない主な要因は 3 つある。(i) 不注意で、あるいは意図的にグルテン除去食を厳密に行っていない、(ii) 小腸での過剰な細菌増殖、乳糖不耐、内視鏡腸炎などの合併症がある、(iii) グルテン除去によって改善しない疾患である。今回示した症例は、食事制限を守り、乳糖不耐や内視鏡腸炎、小腸での過剰な細菌増殖、十二指腸潰瘍、あるいは、リンパ腫は認められなかった。これらのことから、長期間のグルテン除去食にも関わらず、小腸上皮内にリンパ球浸潤を伴って絨毛の萎縮が続く、治療抵抗性セリアック病であることが示唆される。治療反応性セリアック病であっても治療抵抗性セリアック病であっても、(この症例のように) 食事療法を行うと、抗体価は低下し、再度グルテンに暴露しても、正常範囲のままであることが一般的である。

治療抵抗性セリアック病は、小腸粘膜の T 細胞集団によって 2 種類に分類され、I 型は多クローン性、II 型は単クローン性である(9)。単クローン性 T 細胞集団が存在する場合、“潜在性上皮内 T リンパ腫”と言われるが、これが悪性化するわけではなく、腸炎関連 T 細胞リンパ腫が続発することがある。

T 細胞受容体 γ (TCR γ) 鎖遺伝子再構築

今回の症例では T 細胞受容体の γ 鎖遺伝子再構築の解析は、小腸生検片を用いて T 細胞単クローン性集団があるかどうかを分子学的方法で検査する。

機能的ヒト T 細胞受容体 γ 鎖は、T 細胞受容体抗原 γ 鎖遺伝子の 10 の可変領域 (V) 分節、5 の結合領域 (J) 分節の 1 つずつのランダムな再組換えによりコード化される。骨髄での T 細胞成熟過程で、V 遺伝子分節と J 遺伝子分節がランダムに組換えられ、機能的ヒト T 細胞受容体 γ 鎖が作られる。

ヒト T 細胞受容体 γ 鎖の遺伝子分節は 7 番染色体短腕 14 上にあり、すべての T 細胞はここに 2 つの (父親由来と母親由来の) 対立遺伝子を持っている。T 細胞の成熟過程で片方または両方の対立遺伝子が組換えられ、単クローン性 T 細胞は 1 アレルまたはアレルの組換え T 細胞受容体 γ 鎖遺伝子を持っている。

単クローン性 T 細胞の検査は、対になった特定の PCR プライマーで保存された隣接する V 遺伝子分節と J 遺伝子分節を検出する。組換えられていない V 分節と J 分節は生殖細胞系では離れて配置しているため、PCR 産物はできない。PCR 産物ができるのは、組換えられた V 分節と J 分節があるときだけだ。特定の V 分節と J 分節の組換えによって、決まった大きさの PCR 産物ができる。セリアック病ではない人には多様な T 細胞があり、各 T 細胞がそれぞれの T 細胞受容体を持ち (多クローン性集団)、多くの違ったサイズの PCR 産物ができる (図 1A)。今回の患者の小腸生検切片からの検査では、2 アレルの T 細胞受容体遺伝子組換えがみつかった (その 1 つを図 1B に示す)。扁平化した絨毛と優位な単クローン性 T 細胞をもつという小腸内視鏡の結果は、この患者が II 型の治療抵抗性セリアック病であるということを示唆している。

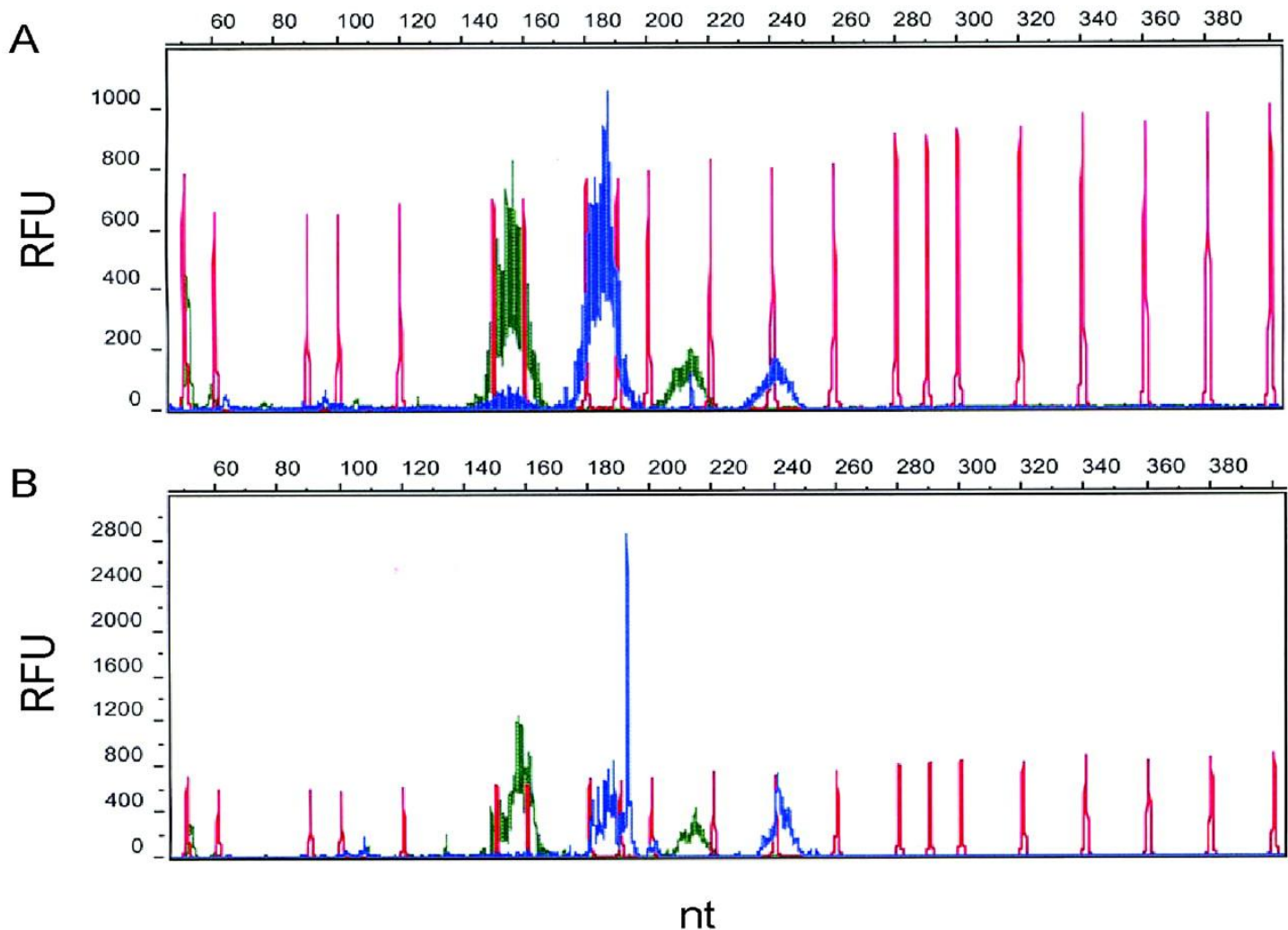


図 1. TCR γ 鎖再構築の検査

PCR を用いた T 細胞受容体 γ 鎖遺伝子クローン性の解析では、大きさが 145-255 ヌクレオチドの 4 種類の増幅産物があり、T 細胞受容体 γ 鎖の V 領域遺伝子分節 1-8 と 10、5 つの J 領域遺伝子分節のうちの 4 つから成る。4 種類は、V 領域 1-8 と J 領域 1.1/2.1 (230-255 ヌクレオチド、青)、V 領域 1-8 と J 領域 1.3/2.3 (195-230 ヌクレオチド、緑)、V 領域 10 と J 領域 1.1/2.1 (175-195 ヌクレオチド、青)、V 領域 10 と J 領域 1.3/2.3 (145-175 ヌクレオチド、緑) である。1 つのクローン集団の T 細胞は、どれも同じ V 領域と J 領域を再構築しており、背景となる多クローン性 T 細胞と比べて濃く蛍光される、特異的な大きさの目立つピークを持つ。この結果は、ある 1 つの T 細胞集団が増殖し、他の T 細胞より数で勝っていることを示唆する。PCR 産物の大きさの分布は、使われたプライマーによって決まり、正規分布を示す。プライマーの 1 つが蛍光標識されていて、キャピラリーゲル電気泳動のあとに見分けられるようになっている。蛍光濃度によってある PCR 産物の、その他の PCR 産物と比べた相対的な量がわかる。大きさのマーカーは赤で示されている。(A) 多クローン性の対照は、多クローン性 T 細胞受容体の分に対応したパターンになる。多クローン性はランダムな大きさと高さで、1 つの目立ったピークはない。(B) 今回の患者の小腸生検組織からは、V10 と J1.1/2.1 (175-195 ヌクレオチド、青) で標識したプライマーで増殖された、優位な T 細胞受容体 γ 鎖の遺伝子構築が認められた。この優位な増幅物 (192 ヌクレオチド) の蛍光のピークは、多クローン性の背景の 3 倍の高さであった。

タイプ 2 治療抵抗性セリアック病の予後と治療

タイプ 2 治療抵抗性セリアック病の 5 年生存率は 50%未満で、T 細胞性リンパ腫と感染が最も多い死亡原因である。治療法の選択には副腎皮質ステロイドかチオプリンやインフリキシマブなどの免疫抑制剤があげられる。免疫抑制療法はリンパ腫の進行を促進するという懸念があるが、この危険度を裏付けるデータはない。セリアック病において腸管細胞死を増強するサイトカインである、IL-15 に対する抗体による治療法 (10) と幹細胞移植が現在研究されている。

TCR の研究結果に基づいて、患者のグルテン除去食をどれだけ厳守しているかを繰り返し確認し、患者の数ヶ月続くステロイドへの依存性を確認し、副腎皮質ホルモンの減量と離脱を目標に 6-メルカプトプリンを用いた免疫抑制療法が開始された。患者は現時点では、副腎皮質ホルモンが中止でき、6-メルカプトプリン単剤でコントロール良好である。

覚えておくべきポイント

- ・セリアック病の有病率は 1%で、診断は血清学的テストと小腸生検とグルテン除去食による症状の改善が揃う事による。
- ・小麦、ライ麦、大麦がセリアック病に加担するグルテンの主な食事源になっている。オート麦のグルテンは、セリアック病を引き起こさないようだ。
- ・抗ヒト tTG 抗体検査は、ほぼ 100%に近い感度を示す。抗グリアジン抗体のテストは低い感度と特異度のためもはや推奨されない。
- ・グルテン除去食への反応しない理由はいくつか可能性があり、グルテン除去食を守っていない、他の同時に存在する状態（例えば小腸細菌の異常増殖、ラクトース不耐症、内視鏡腸炎など）、あるいはタイプ 1 あるいは 2 の治療抵抗性セリアック病である。
- ・グルテン除去食を遵守している事が確認された治療抵抗性セリアック病に対する検査法は、T 細胞クローンが小腸粘膜に顕著に存在するかどうかを見るための TCR γ 遺伝子再配列研究である。

謝辞

Grant/funding Support: L.M.M.'s postdoctoral training in clinical chemistry and laboratory medicine is supported by a Past Presidents' Scholarship from the Van Slyke Foundation of the American Association for Clinical Chemistry. G.C.B. is supported by a Ruth L. Kirschstein National Research Service Award 1F32HL086046-01. We thank the Department of Pathology for additional support of L.M.M.

Financial Interests: None declared.

参考文献

1. Kagnoff M. Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *J Clin Invest* 2007;117:41-49. Shan L, Molberg O, Parrot I, Hausch F, Filiz F, Gray G, et al. Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science (Wash DC)* 2002;297:2275-2279.
2. Kim C, Quarsten H, Bergseng E, Khosla C, Sollid L. Structural basis for HLA-DQ2-mediated presentation of gluten epitopes in celiac disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4175-4179.
3. Jabri B, Sollid L. Mechanisms of disease: immunopathogenesis of celiac disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:516-525.
4. Rostom A, Murray J, Kagnoff M. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006;131:1981-2002.
5. NIH Consensus Development Program. NIH consensus development conference on celiac disease. <http://consensus.nih.gov/2004/2004CeliacDisease118main.htm> (Accessed July 2007).
6. Rostom A, Dube C, Cranney A, Saloojee N, Sy R, Garritty C, et al. The diagnostic accuracy of serologic tests for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005;128:S38-S46.
7. Hill I. What are the sensitivity and specificity of serologic tests for celiac disease? Do sensitivity and specificity vary in different populations?. *Gastroenterology* 2005;128:S25-S32.
8. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, Patey N, Matuchansky C, Jabri B, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy-associated T-cell lymphoma. French Coeliac Disease Study Group. *Lancet* 2000;356:203-208.
9. Mention J, Ahmed M, Begue B, Barbe U, Verkarre V, Asnafi V, et al. Interleukin 15: a key to disrupted intraepithelial lymphocyte homeostasis and lymphomagenesis in celiac disease. *Gastroenterology* 2003;125:730-745.

■ 論説

Robin G. Lorenz

University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL.

Address correspondence to the author at: University of Alabama at Birmingham, 1825 University Blvd., SHEL 602, Birmingham, AL 35294-2182. Fax 205-996-9113; e-mail rlorenz@uab.edu.

セリアック病のゴールドスタンダードの診断法では十二指腸生検で絨毛の扁平化、クリプトの過形成と上皮内リンパ球数(IELs)の上昇に加えて、グルテンフリーの食事療法後に続く腸生検でこれらの組織学的所見の改善を見る事の両方が必要とされる(1)。新しい血清学的検査法の開発は、現在の抗組織トランスグルタミナーゼ(tTG) IgA、つまり筋内膜抗体の開発に関わる自己抗体、の標準診断法を作りあげた。

この症例では、患者の本来の診断は生検と抗 tTG IgA により行われた。彼女はグルテン除去食治療抵抗性であったが、食事療法を遵守していない事による可能性があった。この可能性が除外されたとき、臨床反応の悪さに対する最も考慮される理由は患者がセリアック病の深刻な合併症、すなわち腸炎関連 T 細胞リンパ腫(EATL)

または治療抵抗性セリアック病、を抱えていることである。EATL は腸管上皮における異常 T 細胞の存在を確認するための生検と免疫組織化学分析に基づいて過去に診断された IELs のクローン性増殖である。この症例は EATL 合併治療抵抗性セリアック病における T 細胞レセプター (TCR) 遺伝子再配列のための PCR の使用を検証し、このアプローチが腸生検でクローン性再配列を確認できる事を実証した最初で数少ない症例の一つである。しかし、注意が必要なのはオリゴあるいは単一 IEL 増殖が多くの治療抵抗性セリアック病 (タイプ 1 及び 2 とともに) で見られるため、EATL と治療抵抗性セリアック病の鑑別への使用には限界がある(2)。T 細胞表面レセプター (CD3 と CD8) の免疫組織化学分析と組織学的所見は EATL と治療抵抗性セリアック病の診断により有用である。血清学テストは初期診断にのみ有用である。

謝辞

Grant/funding Support: None declared.

Financial Disclosures: None declared.

参考文献

1. Green P, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-1743.
2. Al-toma A, Verbeek W, Mulder C. The management of complicated celiac disease. Dig Dis 2007;25:230-236.

■ 論説

Susan H. Barton and Joseph A. Murray^a

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN.

^aAddress correspondence to this author at: Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN. e-mail murray.joseph@mayo.edu.

治療抵抗性セリアック病 (RCD) はしばしば疑われるが、別のあるいは追加の診断が患者の症状を説明できる事はよくある。まず、慎重に元の診断、特に生検のスライドや血清学検査を見直すことが重要である。セリアック病の危険因子に関係する特異な遺伝子ペア、DQA1*05:DQB1*02 (DQ2) または DQA1*03:DQB1*0302(DQ8)、の欠如はセリアック病でない可能性を示唆する。RCD はタイプ 1 (多クローン性) タイプ 2 (変形上皮内 T 細胞のクローン性拡大) に分類される。単一クローンの表現型は細胞質の CD3 を持つが、典型的な T 細胞の表現マーカーである CD8 や CD4 と T 細胞レセプター β F1 を欠く上皮内リンパ球の免疫組織化学的分析により検出されうる。この症例で示されたように、腸生検で抽出された DNA の PCR による T 細胞レセプター遺伝子再配列分析は T 細胞クローンの同定の代替の方法となる。PCR に十分な DNA はたいてい固定された生検材料からも得られるが、我々は新鮮凍結サンプルからはより多くの DNA が得られ、感度の良いしかし特異度は劣る PCR の手法に加えてサザンブロットも可能にする事がわかった。DNA 抽出は組織ブロックを破壊するので、先に免疫組織化学分析を施行しておくべきであるという事も知っておくべきである。上皮内リンパ球のクローン性変化のフローサイトメトリーによる同定は最近診断のための代替法として使われるようになってきた。

タイプ 2RCD の診断は臨床的に重要な意味をもつ。T 細胞クローン性変化は典型的には腸炎関連 T 細胞リンパ腫 (EATL) へ連続的に移行する最初のステップだと考えられている。EATL への移行は RCD タイプ 2 の患者にはよく見られ、高い死亡率と関係がある。RCD タイプ 2 患者への免疫抑制剤の使用は理論的にはリンパ腫への変化を促進する危険があり議論のあるところである。初期の結果が励みになり、最近の積極的な自己幹細胞移植を伴う骨髄破壊的化学療法は RCD タイプ 2 の患者に使われる。より最近では、ブデゾニドが RCD タイプ 1 タイプ 2 ともに全体の臨床症状を改善し長期の免疫抑制に関連する副作用を低減する事が示された。治療に関わらず RCD タイプ 2 の患者の臨床症状は重度の栄養不良からしばしば悪化する。Mikesh らによつて的確に示されたように、不応性のセリアック病は難しい病体である。

(訳者：北村 則子)

謝辞

Grant/funding Support: S.H.B. is supported by the NIH training grant T32 DK07198. J.A.M. is supported by NIH grants DK57892 and 071003.

Financial Disclosures: J.A.M. has been a consultant to Astra Zeneca, Alvine Inc., and Novartis and an investigator for Alba Therapeutics and Dynagen Inc.

参考文献

1. Al-toma A, Visser OJ, van Roessel HM, von Blomberg BM, Verbeek WH, Scholten PE, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in refractory celiac disease with aberrant T cells. *Blood* 2007;109:2243-2249.
2. Daum S, Ipczynski R, Heine B, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Therapy with budesonide in patients with refractory sprue. *Digestion* 2006;73:60-68.