# グルテンフリー穀物 食品と飲料,セリアック病-2

瀬口 正晴(SEGUCHI Masaharu)<sup>1,2</sup> 竹内 美貴(TAKEUCHI Miki)<sup>3</sup>中村 智恵子(NAKAMURA Chieko)<sup>3</sup>

1 神戸女子大学, 2 日本穀物科学研究会会長, 3 神戸女子短期大学

Key Words:グルテンフリー セリアック病

本論文「グルテンフリー穀物 食品と飲料,セリアック病-2」は,"Gluten-Free Cereal Foods and Beverages" (Editted by E. K.Arendt and F.D.Ballo) 2008 by Academic Press (ELSEVIER),の第 1 章 Celica disesse by Carlo Catassi and Alessio Fasanono の一部を翻訳し紹介するものである。

# 病因

空腸粘膜の異常がセリアック病の証明である (plate1.1)。セリアック病と診断された時、セリアック腸疾患は腸管上皮細胞間リンパ球 (IELs) の数の増加によって確定し、陰窩肥大でマークされ、完全な絨毛の消失(小児絨毛萎縮症[フラット]病変)がある。他の多くの病気もフラット生体組織検査を起こすだろうが、

この発見が西洋社会の問題の人にみられ、殆ど完全にセリアック病を示している。病因的変化は、それほど悪くはなく、弱く小児絨毛萎縮症と陰窩肥大(部分的絨毛萎縮)あるいは IELs (湿潤病変)の分離された湿潤によって特徴づけられる。セリアック病疾患は遺伝的および環境的要因の2つの症状による最終段階の病変である(Fasano and Catassi: 2001.) (Fig.1.4)。

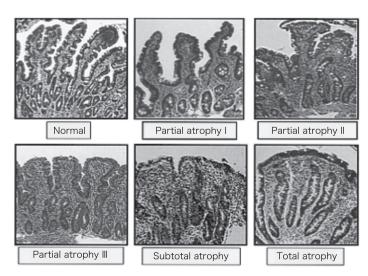


Plate 1.1 小腸絨毛。左上から右下へ:正常,一部損傷あるいは萎縮,セリアック病患者の完全に萎縮した絨毛。

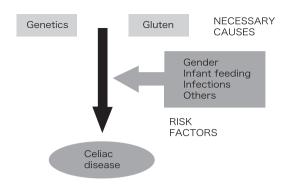


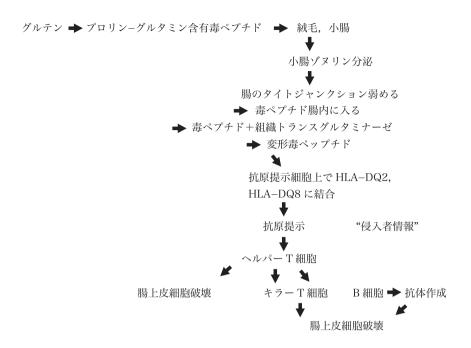
Fig.1.4 セリアック病の原因

一卵性双生児の一致性は 86% で, 一方, 異性双生児はわずか 20% であり, このことは遺伝的要因が強い影響であることを示している (Greco et al.: 2002)。これらのうち HLA は 40-50% がセリアック病の遺伝子関与と考えられる (Sollid and Lie: 2005)。ほぼ患者の 90% は HLA-DQ2 ヘテロダイマー (DQA1\*0501/DQB1\*0201) の cis 型 (一方の親のクロモソーム上), あるいは trans 型 (各親からの 1 個クロモソーム上にコードしている 2 個の DQ2 対立遺伝子) にある。殆どのヒトは HLADQ2- 陽性でなく, HLA-

DQ8(DQA1\*0301/DQB1\*0302) を表す。患者の 少数には2つの DQ2 対立遺伝子の1つだけが 存在する (即ち DQB1\*0201 あるいはまれに DOA1\*0501)。異なった組み合わせ HLA-DO-対 立遺伝子の傾向にあるものは病気の危険性に影 響するが、これは DOB\*02 遺伝子の二重コピー を示す事によって起こりえる他の遺伝子タイプ (例えば DO2/X あるいは DO8/X) より多くある と考えられる。DQB1\*0201 対立遺伝子に対す るホモ接合症もまた、高い組織的スコアと強く 結びつき, 手に負えないスプルー(口腔炎と下 痢をともなう腸吸収不全症)の高いリスクを伴 う (Stepniak and Koning: 2006a)。ほとんどのセ リアック病患者は DO2 あるいは DO8 をもつ。 しかし 20-30% ほどの健康の人もまた同じキャ リアーである。HLA-DQ2 あるいは DQ8 の存在 は必要であるが、十分なケースではない。セリ アック病への遺伝的素因の少なくとも 60% は, 数十の他の遺伝子に関連しており、それぞれが 疾患の発症に僅かな寄与を加える (Loiuka and Sollid: 2003).

# Intestinal lumen Cytokines Tk Cytokines APC T AGA, AEA, Anti-tTG B Submucosa

Plate1.2 腸粘膜でグルテンペプチドへの適応 T 細胞媒介の応答が、セリアック病につながる「解説」。



ミオシン IXB(MYO9B) 遺伝子のある可能な役割が、最近ドイツの研究で明らかになり、そこではこの慣例にとらわれないミオシン分子が小腸のバリアーの完全な状態に影響することを述べている(Monsuur, et al.: 2005.)。あきらかに"漏れる穴"があり、グルテンペプチドが小腸の上皮細胞層を通り、しみ込み量の増加を許し、そしてグルテンタンパク質に対する食事耐性を破る危険性増加に寄与するものである。しかし、この発見は他の国、たとえば英国(Hunt, et al.: 2006.)、ノルウェー、スウェーデン(Anuuudser, et al.: 2006.)では認められなかった。

他の遺伝子クロモソーム 5,6 上に発見される期待がもてる証拠がある。これらの遺伝子のあるものは、実際に一般の自己免疫に対し傾向があるようだ。これはタイプ I 型糖尿病患者がセリアック病をもっているがその蔓延を説明するものであろう(Stepniak and Koning; 2006a.)。

一連の異常生理症状が自己免疫反応をひきおこし、そのはじまりは小腸粘膜のバリアー機能の変化を伴って起こる。最近の記述ではセリアック病患者中 Zonulin がレギュレーションできなくなり、腸でペプチドがタイトジャン

クションの調整中, 少なくとも一部分, グリ アジンペプチドの腸の透過性をあげるような 反応があるようだ (Drago, et al.: 2006)。 lamina propria= 気室膜では tTG はグルタミンをマイナ スチャージのグルタミン酸にかえ, 所謂デアミ ネーションのプロセスである。デアミネーショ ンした後、グリアジンペプチドは HLA 分子に 親和性をもち、抗原提示細胞 (APCs) の膜に位 置する HLA 分子への親和力を大きく増加する。 グリアジンペプチドと HLA 分子との間の相互 作用が腸の T 細胞を活性化する。炎症性サイ トカイン (例えばインターフェロン -y) の放出 は活性化されたT細胞でおこるが、恐らく腸 細胞にダメージを与え、腸陰窩の激増をおこし、 最後には腸粘膜構造をひどく痛める原因となる (Plate1.2)。最近になってわかったことだが、 グルテンペプチドに対し自己免疫疾患の引き起 こしは、生来の自己免疫のメカニズムにきっ ちり関与しているということだ (Londei, et al.: 2005.)。グリアジンによるフラグメント p31-43 はインターロイキン 15(IL-15)を引き起こし, それは活性化した粘膜固有層中の樹状細胞が活 性化されて出てくる。このシトキンは IELs を

刺激し、NKG2D レセプターをあらわし、上皮 細胞は MICA 分子を出す。NKG2D レセプターは MICA リガンドを伴いからみあい、IELs は 上皮細胞を殺し、組織の崩壊を起こす。腸の樹 状突起細胞の活性化は腸の感染症(病気)によって引き起こされる。

興味深いことは、ロタウイルスタンパク質に対する抗体が活性あるセリアック病と関係あることである (Zanone, et al.: 2006.)。この抗体は自己抗原 (tTG) を認識し、腸透過性を増加でき、モノサイト活性化を引き起こす。

# 幼児食事, セリアック病の危険, 関連の自己免 疫疾患

最近の研究から、幼児栄養のパターンがセリアック病、他の自己免疫疾患の悪化に重要な役割を演じていることがわかった。母乳で育てる事は、セリアック病の危険性を遅らせることができる、あるいは低下させることができると考えられた(Akobeng, et al.: 2006.)。母乳のミルクの陽性の効果は、少なくとも多少は生まれたばかりの子供の小腸の微生物コロニー形成プロセスに寄与する。

グルテン導入の年齢とセリアック病の危険 性との間の関係については未だ論争の的であ る。欧州小児消化器病学会および栄養学会 (ESPGHAN) によると、ヨーロッパの子供の食 事にはグルテン含有穀物は生まれて6ヶ月以後 に導入すべきだと言っている。しかしながら離 乳期の穀物の質と摂取量に大きな違いがあり, それは近隣諸国でもそうである (Ascher, et al.: 1993.)。またセリアック病の生じる危険性のあ る家族では子供にグルテンを導入することを遅 らせる傾向にある。スウエーデンではセリアッ ク病初期の"流行"が 1980 年代後期から 1990 年代初期に起こった。スウエーデンの流行病の 遡及分析から, 子供に母乳育児期にグルテンを たべさせるとセリアック病の危険は減らす、あ るいはグルテンを導入しても母乳を続けるのが よかった (Ivarsson, et al.: 2002.)。この発見か らスウエーデン小児科医は、もし母親が年齢 6ヶ月で母乳を止めるつもりならば子供へのグルテン含有補助食をその6ヶ月前から行なう事を勧めている。

一方タイプ I 糖尿病の遺伝的リスクの子供に関する予測研究から、タイプ I 糖尿病とセリアック病の危険性は、ともに 3-4ヶ月前、あるいは 7ヶ月後に子供へのグルテン摂取開始することで増加することを示した(Norris, et al.: 2003, 2005.)。危険の可能性がグルテン導入時期の遅れ(年齢 7ヶ月後)と関係あることは、混迷と反直感的な所見でさらなるはっきりした確信であった。

# 所見 (臨床症状)

セリアック病の所見は大きい(Table 1.1, 1.2 と Fig.1.5)。子供のセリアック病の典型的な形は胃腸症状で、食事にグルテンを入れた後、6 から 24 ヶ月の間にはじまる。幼児、年齢の低い子供が病気をもって育つと、慢性下痢、腹部膨満、筋肉疲労、低血圧、食欲不振、不幸な行動をもつ。グルテンを摂取して数週間、数ヶ月以内、体重増加スピードが落ち、最後には体重減少が見られる。セリアック病の危険性は、爆発性水様性下痢、顕著な腹部膨満、脱水、電解質不均衡、低血圧および嗜眠があり、過去には一般的であったが、一部は現在でもまれに見られる(Fasano and Catassi: 2001.)。

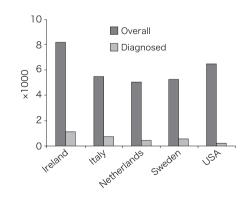


Fig.1.3 各国のセリアック病の蔓延 overall; 全患者 Diagnosed; 治療中, そのギャップが celiac iceberg (セリアック氷山)

Table 1,1 セリアック病 (CD) の臨床症状

#### \_\_\_\_\_ 未治療のセリアック病に続発する徴候

#### CD の典型的な症状

腹部膨満食欲不振,過敏性・慢性・再発性下痢症 状または体重減少,嘔吐,筋肉が破壊するセリアッ ク危機(稀)疲労

#### CD の非典型的症状

関節炎、アフタ性口内炎、便秘、歯のエナメル質 欠損、疱疹状皮膚炎、肝炎、鉄欠乏性貧血、思春 期の遅延、再発性の腹痛、低身長

#### CDの関連性自己免疫疾患

1 型糖尿病, 甲状腺炎, ズーグレン症候群, その他神経学的および精神的障害, 運動失調, うつ病, 頭蓋内カルシキサンチンを伴うてんかん発作

Table1,2 セリアック病の組織学的および臨床的スペクトル

	組織学的臨床的発現
セリアック病の 典型的兆候	完全に発現した陽症 腸の症状
セリアック病の 非典型的兆候	完全に発現した腸症 腸以外の症状
無症状	完全に発現した腸症 最小限の訴えまたは無症状(沈 黙) (血清学的スクリーニング検査 で時々発見される)
潜在的	最小限の異変,腸疾患または正 常な小腸粘膜 無症候群

#### 経時的な臨床的変化

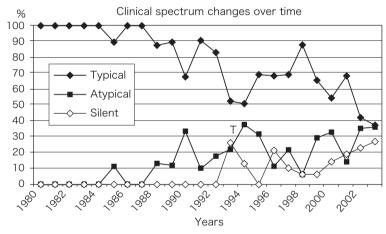


Fig. 1.5 セリアック病の臨床的変化の経時変化 —◆—典型的症状 —■—非典型的症状 —◇—無症状(沈黙)

異常なセリアック病は通常、大きな子供にみられ、明白な吸収不良症候群の様相は見られない。その徴候は腸筋および腸間外にある。腸管の徴候は再発性腹痛、歯状エナメル基欠損、再発性アクタ性口内炎、便秘である。6-12%の患者で、血液学クリニックに通う鉄欠乏性貧血患者はセリアック病であった。貧血は典型的には経口鉄療法に抵抗的である。身長が低く、思春期の遅れ等、健常な子供ではない場合の第1に現れる症状である。セリアック病は、成長スピードの最もゆっくりな一般的な有機的原因で

あり、それは成長ホルモン欠乏症よりも一般的であるが、他の症状は慢性疲労とアミノトランスフェラーゼ血清レベルの分離増加である。

セリアック病をもつ大人では、下痢が最も一般的な兆候であり、50%以上の患者に症状が出る。しかし症状が出る期間が様々であり、厳しく見ると以前は健康人であった人もいる(Holmes and Catassi, 2000.)。貧血であろうがなかろうが倦怠感と疲れ、および体重減少が一般的な徴候である。腹部の膨張は約1/3の患者に現れる。神経障害、小腸変性症を示す運動失調

症,関節症,不妊症,および出血障害はあまり一般的な症状ではない。疱疹上皮膚炎,水泡性皮膚疾患は現在多くの大人のセリアック病患者に起こる病気の異形と考えられている。約4%のセリアック病は妊娠期間あるいは出産後数週間,数ヶ月間に現れる。また,高齢者にセリアック病が増加し,今日では約25%は60歳以上の人が診断される。一般に考えられているのとは別に,患者の95%はGFDをうまく使い,人生の質をずっと向上させた生活を楽しんでいる。

セリアック病は無症状 (沈黙) と定義されるが、それは典型的なグルテン感受性腸障害の人がいつも明らかに健康なひとを対照としているからである。セリアック病の多数の無症状 (沈黙) の人が危険なグループの人と報告されて来た (例えばタイプ I 糖尿病、および一次親族)、そしてスクリーニングプログラムの中に登録される一般のサンプルの人々もそうである。詳細な医学試験の結果、これらの無症状 (沈黙) の多くは、低悪性度の病気で、そのため心身の健康が低下したのだとされる病気である。

セリアック病の可能性のある形は、EMAか、あるいは anti-tTG 抗体、典型的 HLA 素因 genotype (DQ2 か DQ8) が陽性に表れることで診断され、しかし小腸の生体組織検査で正常あるいは僅かに異常の粘膜構造(IEL カウントの増加)である。これらのケースは典型的なセリアック病の腸障害が人生の後半部に進む危険性のあるケースである。

# 合併症

骨疽鬆症は未治療セリアック病によく知られた合併症の一つである(Hernandeg and Green: 2006.)。持続性絨毛萎縮は,低骨鉄属欠乏と関係ある。骨異変ははじめカルシウム,ビタミンD欠乏,次に腸吸収不良と考えられていた。最近は骨の代謝異常が原因と言われ,その中にはサイトカインと局所/全身要因の間の関係を含みそれは骨形成と再吸収に影響する要因である。小児集団でGFDの迅速な施行を行ない,

骨の集合の満足のゆく回復ができた (Barera, et al.: 2000.)。反対に骨疽鬆症の大人で 2 時的にセリアック病になったヒトは、ただちの回復はなく、骨折を減らす骨疽鬆症の標準の療法の効果に関する結論的なデーターはない。この発見は、セリアック病合併症をさけるため予防的仲介として初期の診療の必要性を強調する。

神経学上の精神障害の広がりはセリアック病 の患者に増加している。グルテン感受性の神経 学シンドローム (運動不調, 抹消神経障害), 他病気)の人々はいろいろな特発性神経病理学, 認知できる高グリアジン抗体, HLA-DQ2 ある いは DQ7をもつ患者で考えられて来た。さら にこれらの病気の研究では高神経抗体 (抗パー キンソン病, 抗神経核, 抗 GAD) が言われて いる (Hadjivassiliou, et al.: 2003)。 てんかんは セリアック病患者でより一般的であり,一方て んかんによるシンドローム, 後頭部石灰化てん かんの存在でセリアック病は広く受け入れられ ている (Gobbi, et al.: 1992.)。鬱病はセリアッ ク病患者の約10%に定常の食事で影響する。 自閉症とセリアック病の間の関係は、未だ論争 の的となっている。そして組織的にうまくデザ インされた研究によって、グルテンが本来自閉 症を引き起こすものかどうか、あるいはセリ アック病の背景の外にあるのかどうか進められ ているが未だこの問題は残っている。初潮がお そく閉経がはやいのが未治療セリアック病患者 で、それらと治療したものあるいはコントロー ルとを比較した (Holmes and Catassi.: 2000.)。 セリアック病は女, 男両方で不妊の原因であ る。反復中絶は未治療セリアック病の特徴であ りグルテンを止めることで妊娠がうまく進むよ うだ。セリアック病の男は可逆的に不妊となる。 不能, 性腺機能低下症, 精子移動性異常, 形態 異常が起こる。潰瘍性大腸炎は、吸収不良で特 徴づけられ、殆どいつも平らな小腸生検と慢性 潰瘍が空腸,回腸で主に見られる。空腸炎が進 むとセリアック病患者にその治療を受けさせる か、あるいはこれまでよくコントロールされ た GDF で治療する。発症から前悪性腫瘍ある

いは低グルード悪性腫瘍になる。腸間膜リンパ節キャビテーションはまれで、長年の未治療のセリアック病に影響する重大な合併症で、GFD治療に反応しない患者には疑問が残る。

少数の成人患者では、GFD の治療がセリアッ ク病に反応しなかった。無反応性の最も可能 性の高い原因は、継続的なグルテン摂取であ り,自由勝手または迂闊であった可能性がある。 GFD を受け入れないセリアック病患者は、手 に負えない食事によるスプルー (小腸の病気) 患者に属す。異常なクローン性上皮内T細胞 集団は、難治性腸障害関連T細胞リンパ腫と して現在分類されている難治性スプルーを有す る患者の最大75%で見出すことができる。こ れらの患者は、典型的には、ステロイドまたは アザチオプリンおよびシクロスポリンなどの免 疫抑制剤による治療を含む薬理学的治療を受け る (Daum, et al, 2005)。もし患者がこれらの治 療に反応しないならば、最終的な方法は非経口 栄養治療になる。しかしながらこれらの療法の どれも正確な制御された研究ではない。

セリアック病は腺リンパ腫や他の種の癌,例 えば特に小腸, 咽頭, 食道の腺癌に関係がある。 エンテロパシー関連 T 細胞リンパ腫( EATL) は、高グレードのセリアック病と特異的に結 びつく上部小腸の T細胞非 - Hodgkin リンパ腺 (NHL) のまれな形である。この NHL の亜タ イプが、かつてあるいは付随して診断されたセ リアック病に起こる。患者の下位グループにセ リアック病の手に負えない形の進行的な悪化が ある。 EATL は IELs のクローン増殖でおこり, そしてしばしば診察時に頒布される。特別の症 状は liver/spleen, thyroid, skin, 鼻孔, 脳では一般 的でないわけではない。 EATL を持つ患者の眺 望は暗い。最近の研究は次の事を示している。; (1) セリアック病は NHL の危険性への大きな 増加と結びつき、特に T-cell と 1 次的に腸に位 置するものについて(EATL);(2)セリアッ ク病 - リンパ腫に関与するものは、これまで考 えられるほど一般的ではなく,対処的危険性3 に近い; (3) もし, 特別の発見 (T-cell origin あるいは又1次腸内在化)以外、セリアック病のスクリーニングははじめにはどんな第1次的場所のNHLをもつ患者にも必要なわけではない。(4)療法的には温和(あるいは無症状(沈黙))なかたちのものとむすびつくNHLの危険性は、セリアック病の典型的な病気におけるより低い。幾つかの継続的研究は、特にもし生後1年から始めるときにはGFDは癌の成長を抑える。GFDへの強い支持は非常に強い癌の形の部分集合をおさえる唯一の可能性がある(Catassie, et al.: 2005.)。

# 診断

#### 血清学的試験

腸の生体組織検査はセリアック病診察に必要なものと考えられているが、血清学的試験はしばしば各個人、病気確認のため手順の示されたヒトに用いられる(Hill, et al.: 2005)。商業的には用いられる方法には IgA-, IgG-AGA、EMA、anti-tTG、anti-actin 抗体が含まれる。これらのテストは特に消化器症状を持たない人に有用であり、さらにセリアック病と結びつく病気をもつヒトに有用であり、それは第1位親戚のヒトの既知の病気の症状のスクリーニングと同様である。それはセリアック病の広がりを求める疫学的研究にまた広く用いられている。

AGA (Anti-gliadin) 抗体は、セリアック病の診療で広く用いられる初めての血清学的マーカーであった。IgA-AGA の感受性は、報告研究の中で子供で 0.52-1.00, 大人で 0.65-1.00 の範囲であった。IgA-AGA の特異性は子供で 0.92-0.97 の範囲、大人で 0.71-0.97 の範囲であった。IgG-AGA は IgA-AGA と同じ感受性であり、しかし特異性はずっと低くほぼ 0.5 である。これはセリアッック病を持たない多くの個人も IgG-AGA 抗体を示す。誤った陽性試験は、他のいろいろな消化器病気をもつヒトで記録されるが、そこには食欲不振、胃炎、胃腸炎、炎症性腸疾患、嚢胞性腺い症、牛乳タンパク質不耐性が含まれる。

EMAs は IgA クラスの自己抗体で、ヒト、サ

ル組織のコラーゲンマトリックス中の抗原に対するものである。 EMA テストは、モンキーの食道、あるいはヒトのへその緒を基質にする免疫蛍光法を用いたものである。正確なテストは両方の基質で類似である。この試験の性質は行うのに時間がかかり、一般に高額だが、取扱いをオペレーターにまかせ、非常に間違いやすい。子供で EMA の感度は 0.88-1.00、大人で 0.87-0.89 である。 EMA の特異性は子供で 0.91-1.00で大人では 0.99 である。 EMA テストは 2 歳以下の子供では正確性が低い。

tTG は EMA が陽性なら大部分の自己抗原の原因となるとわかった。はじめに導入された時、anti-tTG アッセイではモルモットタンパク質を抗原として用いた。その結果、ヒト tTG 遺伝子のクローニングがヒト tTG タンパク質に基づく ELISA 法の発達を誘導した。子供、大人両方の IgA クラス anti-tTG の感受性はともに 0.92-1.00 であった。anti-tTG の特異性は子供、大人ともに 0.91-1.00 であった。ヒト組み替えタンパク質とヒト由来赤血球組織 tTGを用いた anti-tTG アッセイは、モルモットタンパク質を用いたアッセイに比べてより高い感受性 (0.96-1.00 対 0.89-0.94) であり、特異性は (0.84-1.00 対 0.74-0.98) であった。

アクチンは細胞骨格ネットワークのキー構造 タンパク質であるが特に腸の微絨毛に多い。 IgA クラス anti-アクチン抗体は、免疫蛍光法、 あるいは ELISA 法で確認でき、セリアック病 で絨毛の細胞骨格のダメージに寄与するよう であり、小腸ダメージの病因に関与するよう である。セリアック病患者の血清に存在する anti-アクチン自己抗体は、最近ひどい小腸の 絨毛萎縮症のマーカーとして暗示されている (Clemente, et al.: 2004.)。最近のデーター, 実 験の考察に基づいて,正確性,信頼性,コスト 面から IgA 抗体と tTG の測定がセリアック病 の初期の試験に薦められている。セリアック病 のヒトは又 IgA 欠乏のヒトでもあり, IgA-antitTG あるいは IgA-EMA の異常に高いレベルに はないだろう。そこでセリアック病を検査する 時,セリアック病の徴候の疑いの問題のある場合,血清 IgA 定量の測定が IgA-anti-tTG IgA が低い時の説明を簡単にする。選択的に IgA 欠乏,セリアック病の徴候ある人には, IgG-anti-tTG の試験が推薦された。セリアック病に対する血清学的試験が陰性の場合ですら,慢性下痢の子供,成長できない子供,そして危険なグループの子供(例えば選択的 IgA 欠乏,あるいはセリアック病の陽性のファミリー歴で),セリアック病と互換性のある徴候をもつヒトは,腸の生検が有効で血清反応陰性の異常なケースあるいは他の粘膜の病気の徴候を見つけるのに有益である (Hill, et al.: 2005.)。

# 小腸生検

小腸生検は診療の基本であり、セリアック病の症状のあるすべての患者で行なうべきである。生検は、吸引・ギロチン機構をもつカプセルを用いて得られる(例えば Wutson capsule)。今回、殆どの生検は子供、大人でも普通の光ファイバー機器の消化器内視鏡検査で行なう。内視鏡は多くの生検に用いられ、サンプルエラーを最小にできる (Homes and Catassi: 2000)。セリアック病で起こった特徴的な歴史上変化は、IELsの数の増加(100 腸細胞中リンパ球は30 個以上)、陰窩の伸び(陰窩長の増加)、全絨毛萎縮に対する一部、絨毛:陰窩比の低下(Plate1.1)である。固有層は変化し、そこには分裂指数増加、形質細胞、リンパ細胞、肥満細胞、好酸球の浸潤を含め変化する。

IELs の増加は、多分絨毛構造中変化以上グルテン感受性のより高い感受性指標であり、それらは病気のコースの中で初期にみられ、他の構造回復の様相が見られる前に消える。 Marshによって導入され Oberhuher によって修正された組織学的グレードシステムは、セリアック病の組織学的変化を分類し、タイプ 0 あるいは浸潤段階(正常)、タイプ 1 あるいは湿潤障害(IELs の増加)、タイプ 2 あるいは過形成障害、タイプ 3 あるいはタイプ 3a (部分陰窩萎縮)、タイプ 3b( 亜絨毛萎縮)、タイプ 3c (全絨毛萎

縮)を含むタイプ 3 あるいは破壊障害である (Oberhuber, *et al.*: 1999.)。

セリアック病の診療をはっきりさせるために 全ての場合に腸の生検テストが進められる。セ リアック病で組織学的変化は継ぎだらけのもの であるため、薦められるのは多くの生検見本を 2次あるいは3次に十二指腸の抹消部分から得 たものが推薦される。絨毛萎縮 (Marsh type3) がセリアック病の特徴的な組織的様相であると いうのは良い証拠だ。(Marsh type 2)で陰窩過 形成のある浸潤変化の存在が生検ででることは セリアック病と一致するがしかし未だ明快な証 拠ではない。これらのケースの診療は、セリアッ ク病の陽性の血清学的試験 (anti-tTG あるいは EMA) で強める事が出来る。そのことで血清 学的試験が陰性なら腸の変化の他の病気が考え られ、さらにそれも除外されるならセリアック 病の診療は再考される。浸潤の変化の存在だけ (Marsh type 1) の腸の生検であれば、それはセ リアック病に特徴的ではない。付随して、陽 性の血清試験はセリアック病 (Anti あるいは EMA) であらば、問題がセリアック病であり そうな事だ。診療が不確かでさらなる策が考え ねばならぬ環境下では、HLA タイプの測定を 含め、繰り返しの生検あるいは GFD での治療、 そして血清試験、生検の繰り返しを考えねばな らぬ(Hill, et al.:2005.)。セリアック病の診断は、 以前特徴的な組織的変化が小腸生検ででたヒト で、しっかりした GFD 処理後完全に徴候の解 決があった時、セリアック病とはっきりいえる。 陽性の血清的試験が、きっちりした GFD でこ の場合治療後に逆に陰性になったら、セリアッ ク病の診療のさらなる支持できる証拠になる。

## HLA 試験

HLA-DQ2 と DQ8 をコードする対立遺伝子決定のため、ポリメラーゼ鎖配列特異的オリゴヌクレオチドタイピング法を利用している。 HLA- 関連の危険(高あるいは低)の存在は第2世代の商用キットを用いて HLA-DQ2 と DQ8遺伝子型の完全な特徴付けを可能にした。最近 になって2つのこの試験の医学的応用が考慮された;(1) 危険因子(例えば最近親者や I 型糖尿病患者)のセリアック病の可能性は無視する。HLA体質の遺伝子型は病気進展に対し必要なファクター(しかし十分ではないが)なので、陰性である HLA タイプの傾向値は非常に高い(例えば DQ2-および DQ8-陰性のヒトの大部分は決してセリアック病ではないだろう);(2)セリアック病は DQ2-および DQ8-陰性のヒトには99%C確実に除外できる)。

# 管理

セリアック病の治療とは、食事からグルテン を含む穀物の除外を生涯を通して行なうことで ある。世界の多くの地域でヨーロッパ, 北米, オーストラリア, 北アメリカのグルテンーリッ チの食品, 例えばパン, パスタは重要食品だ。 グルテンを含む食品とは,本質的には毎日のエ ネルギー源であり、食事として楽しむものであ る。変化を始める事が必要で、GFDを行なう 事は大切で毎日の生活に大きなインパクトを与 える。その食事を始める事は重要なステップで, 経験のある医師と管理栄養士により同情的に 扱われねばならぬ (Holmes and Catassi, 2000.)。 小麦, ライ麦, 大麦に関わるものは GFD から 排斥される。オート麦の GFD からの排斥は未 だ議論の的である。殆ど例外なく、これまで医 学的研究ではオート麦の体への取り込みは病気 を起こさないか, あるいは子供, 大人何れのセ リアック病、あるいは疱疹状皮膚炎をもつ組織 的悪化を引き起こさなかった (Haboubi, et al.: 2006.)。しかしながら多くの商業的に利用され るオート麦商品は、グルテン含有穀物とクロス コンタミをおこし、穀物食品からは排除する必 要がある。

グルテンを含まない穀物として食べられるものは米,トウモロコシがある。他の天然食品,例えば野菜,サラダ,豆,ソバ,果物,ナッツ,肉,魚,家禽,チーズ,卵,ミルクは制限なしに食べられる。広範囲の魅力的な,味のいいグ

ルテンーフリー食品は、グルテンがないと保証されたもので、特にセリアック病の患者用につくられており、国際認識マークでラベルされており、それは小麦のクロスイヤー(交差した耳)がラベルされる。困難な問題があるが、それは"隠れたグルテン"と食品のコンタミの問題である。

GFDをスタートして、症状のあった患者の医学的な改善が次第にあらわれ、同時にセリアック腸閉塞が治る。子供では改善の最初のサインは、2-3 日以内に現れ食欲がでて機嫌が良くなる、しかし徴候が完全に消えるまで数ヶ月かかる。GFD1-2 年以内セリアック病関連血清抗体は消え、小腸絨膜構造の正常化が起こる(Fasano and Catassi: 2001.)。患者は生命のために厳しく追求すべきで、特に特別のクリニックではそうであり、他方、患者は GFD から多分殆ど離れる。グルテンを取ったヒトは、たまたまか、あるいは目的をもって、何れも十分に腸閉塞になり、そして健康は悪性腫瘍、骨疽鬆症を含むリスクにさらされる。

#### 隠れたグルテン

多くの商品、すぐに食べられるようになっているもの、さらにコンビニ食は小麦粉で出来ているものが多い。そこにはグルテンの入ったタンパク質あるいはグルテンを含んだデンプン、増量剤、安定剤、加水分解のものが多く入っている。これはソーセージ、魚の指、チーズスプレッド、スープ、ソース、調味料、ミンチパイのミースミート、投薬、ビタミン剤に含まれる。全ての真のエール、ビールラガー、スタウトは避けねばならない、しかしスピリッツ、ワイン、リガー、サイダーは大丈夫だ。多くの国々でのその国の穀物協会は、ハンドブックを出版しており、そこには利用できるグルテンフリー食品がリストアップされている。

これらのハンドブックは定期的に更新され、 セリアック病患者用に不可欠なものがのってい る。重要な事は、食品のリストはその国で纏め る事の出来るものの単なる利用出来るリストに すぎない事を覚えておくことだ。同じ食物でよく知られたブランド名を持つものは別の国でもわずかにちがったレシピーで許可されて作られる。それらは同じ様にみえるし、味も同じだ。しかしある国ではグルテンフリーで、ある国ではちがう。殆ど不可能なのは"zero gluten level"食物をたもつことであり、グルテンのコンタミは食品中に非常に一般的である。特にセリアック病の食事処理にターゲットをおいて作った製品でも僅かのグルテンタンパク質の入ることがあり、それは製粉、貯蔵操作あるいは多量の成分として、小麦デンプンの存在によることから、元々のグルテンフリー穀物にクロスコンタミの原因のためである。

## 低グルテン摂取の結果

セリアック病患者への低レベルグルテンの 取り込みの影響について小さな研究結果があ る。(Ciclitira, et al.: 1984.) は, 一人の患者への グリアジン添加 (グルテンの大部分の毒性区 分)の毒性、タイムレスポンスの分析を行なっ た。彼らの結論は 10mg では変化なし、100mg 僅かに変化あり、500mg 穏やかな変化(中くら いの), 1gでは小腸の形態に強いダメージを与 えた。同じグループはまた次の報告をしている が, 2.4-2.8 mg/ 日のグルテン摂取量では, 治療 終了セリアック病患者の1あるいは6週間後の 何れでも空腹生検組織学上の変化はなかった。 Ejderhamnら (1988)は、毎日 4-14mg のグリア ジンの摂取で GFD の長期治療したが、セリアッ ク病のヒトの小腸粘膜の組織には影響しなかっ たと報告している。または最近フィンランド の研究によると, 20-36mg の毎日のグルテンの 取り込み試験では腸の組織にはわかるほどの 効果はなかった (Kaukinen, et al.: 1999. Peraaho, et al.: 2003.)。我々は、以前 100mg グリアジン /日で4週間試験したが小腸の構造に悪化をみ た, そして組織的な変化から1日 500mg グリ アジンでは患者にとり、もっとひどくなってい た (Catassi, et al.: 1993.)。最後に、もっと多い グルテン摂取量(毎日1-5gのグルテン)の場 合で、病院、研究所、組織的レベルで子供、大人両方でテストしたが、西部の国々の非セリアック病の人々の10-20g/日の正常のグルテン摂取量よりも低かったが、それは病気のぶり返しの原因となった(Jansson, et al.: 2001.)。

我々は最近, 見込みある二重盲式の多施設 試験を用いてグルテントレースの毒性(10-50mg/日) 試験をセリアック食で行なった。大 人患者 39 人で、生検的にセリアック病のヒト と GFD で少なくとも 2 年間治療したヒトで行 なった。毎日のグルテン摂取のバックグラン ドは 5mg 以下とした。ベースライン評価 (To) のあと、患者は毎日食事するように決め、90 日間, 0mg, 10mg, 50mg グルテンを含むカプ セルを摂取した。診療, 血清学的, 小腸組織学 評価を To で行い, さらにグルテン" ミクロチャ レンジ"(T1)を行った。この研究は、極小グル テンに対する感受性を大規模な患者間変動で明 らかにするものである。セリアック病の患者は はっきりした小腸組織悪化を僅か毎日 10mg の みの摂取で示したが,一方他のモノは明らかな 粘膜組織改良が 50mg の毎日のグルテンで 3 ヶ 月のチャレンジ後みられた。この大きい個人間 の違いから、我々は 50mg の毎日のグルテン摂

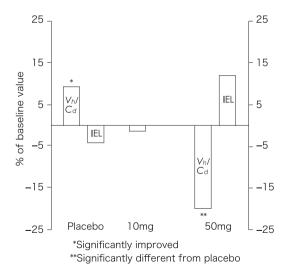


Fig.1,6 セリアック病患者の腸内モルフォロジー 指数の平均変化は、0,10 または 50mg の 1 日グルテ ンを 3 ヶ月投与した。

取では少なくとも 3 ヶ月間ならば腸の形態計測 結果(陰窩の深さあたり絨毛の高さの減少)の はっきりした悪化がセリアック病治療患者で認 められた(Caytassi, et al.: 2007b)(Fig.1,6)。

#### グルテン許容範囲問題点

安全という消費許容範囲の設定は、特に病気 の世界的大きな広がりがある報告の中で、セリ アック病を持つ患者にとって健康上の大きな重 要点である (Fasano and Catassi: 2001.)。セリアッ ク病に関しての最近の NIH 合意会議で、米国 ではセリアック病にかかっている 300 万人ほど の人々に光をあてた。最近承認された食品ア レルゲン表示と消費者保護法とともに、これら の所見は, 医療政策, 食品の安全性, 立法上の ガイドライン,産業関連の法的責任の面で空白 になっている。"グルテン許容範囲"の話題は Codex Alimentarius the WHO/FAO コミッション によって評価されたが、そこでは国際レベルで の食品の標準設定を担当している。異なった地 域の国々でグルテンの混入(百万分の1の表示, ppm) の最大レベルに関し、均一なガイドライ ンの意識が妨害され、それはマーケットに出す セリアック病治療用食品の商品に許容されるも のである。これは大きくレビューされたホット トピックスである (Hischenhuber, et al.: 2006.)。

北ヨーロッパ国々ではグルテン 200ppm までセリアック用の食品で許可され、それは小麦デンプンを成分として用いるためである。逆により慎重な値は 20ppm であり、北米、南ヨーロッパの国々で認められている。医学的な分析データーに基づくものでは、フィンランドの専門家は最近その中間の 100ppm を唱えている (Collin, et al.: 2004.)。

許容範囲に関する決定は、最小の毒性ドースのみならずグルテンフリー食品の消費量にもよる。ミクロチャレンジの研究結果から 200ppm は安全な許容範囲ではないとわかり、危険なグルテン取り込み量 50mg が名目上のグルテンフリー食品の摂取(1日 250g あるいはそれ以上)の消費量に達している。100ppm の許容範

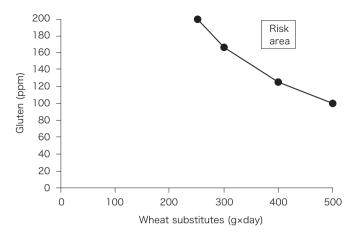


Fig.1.7 日々のグルテン 50mg の危険摂取量は、グルテンフリー 食品中のグルテン濃度と毎日のグラム数のような小麦代替物の 毎日の摂取量の異なる組み合わせによって達することができる。

囲もまた 100g の食品から 10mg 相当のグルテンとなり、一般の利用にはおそらく適していない。特にイタリアのような国では小麦代替の消費はしばしば 500g/1 日の量まである(Gibert, et al.: 2006.)。20ppm の許容範囲は、"特別のセリアック食品"からのグルテン摂取量が十分 50mgより下回るもので、様々なグルテン感受性の患者の食事習慣に安全性を与えるものである(Fig.1,7)。

# 参考文献

- 1. Akoben. A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., and Heller, R. F.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a sytematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.* **91**: 39-43, 2006.
- 2. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: celiac sprue. *Gastroenterology* **120**: 1522-1525, 2001.
- 3. Amundsen. S. S., Monsuur, A.J., Wapenaar, M. C. *et al.*: Association analysis of MY09B gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum. Immunol.* **67**: 341-345, 2006.
- 4. Ascher H., Holm. K., Kristiansson, B., and Maki, M.: Different features of coeliac diseae in two neighbouring countries. *Arch. Dis. Child* **69**: 375-380, 1993.
- 5. Barera, G., Mora, S., and Brambilla. P. *et al.*, Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**: 71-75, 2000.
- Bdioui. F., Sakly. N., Hassine. M, and Saffar. H.: Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. Gastroenterol. Clin. Biol. 30: 33-36, 2006.
- 7. Bonamico, M, Mariani. P., and Danesi H. M. el al.: Prevalence and clinical picture of celiac disease in italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* **33**: 139-143, 2001.
- 8. Book, L., Hart, A., Black, J., Feolo. M., Zone, J. J., and Neuhansen, S. L.: Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a U.S. study. *Am. J. Med. Genet.* **98**: 70-74, 2001.
- Branski. D., Fasano. A., and Troncone.R.: Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. J. Pediatr. 149: 295-300, 2006.
- Cataldo, F., Marino, V., and Ventura. A. et al.: Prevalence and clinical features of selective immnoglobolin A
  deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and
  Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. Gut 42: 362-365, 1998.
- 11. Catassi. C.: The world map of celiac disease. Acta Gastroenteeol. Latinoam. 35: 37-55, 2005.
- 12. Catassi. C., Rossini, M., Ratsch, I. M. et. al.: Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* 34:1515-1519, 1993.
- 13. Catassi. C., Ratsch, I. M., Fabiani. E. er al.: Coeliac disease in the year 2000, exploring the iceberg. *Lancet* 343: 200-203, 1994.
- 14. Catassi. C., Fabiani, E., Ratsch, I. M., *et al.*: The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr. Suppl.* **412**: 29-35, 1996.
- 15. Catassi. C., Ratsch. I. M., Gandolfi, L. et al.: Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? Lancet

- 354: 647-648, 1999.
- 16. Catassi. C., Doloretta, Macis, M., Ratsch. I. M., De Virgilis, S., and Cucca, F: The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* **58**: 402-406. 2001.
- 17. Catassi. C., Bearzi, 1., and Holmes, G. K.: Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterol.* **102** (4 Suppl 1): S79-86, 2005.
- 18. Catassi. C., Kryszak, D., Jacques, O. L. *et al.*: Detection of celiac disease in primary care: a multicemer case-finding study in North America. *Am. J. Gastroenterol.* **102**:1454-1460, 2007a.
- 19. Catassi. C., Fabiani. E., Iacono, G. *et al.*: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**:160-166, 2007b.
- 20. Ciclitira, P. J., Evans, D. J., Fagg, N. L. K., Lennox, E.S., and Dowling, R. H.: Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patiems. *Clin. Sci.* 66: 357-364, 1984.
- Ciclitira, P. J., Cerio, R., Ellis, H. J., Maxton, D., Nelufer, J. M., and Macartney, J. M.: Evaluation of a gliadincontaining gluten-free products in coeliac patients. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* 39C: 303-308, 1985.
- 22. Clemente, M. G., Musu, M. P., Troncone, R. *et al.*: Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **99**: 1551-1556, 2004.
- Collin, P., Thorell, L., Kaukinen, K., and Maki, M.: The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of celiac disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* 19: 1277-1283, 2004.
- Cook, H. B., Burt, M, J., Collett. J. A., Whitehead. M. R., Frampton, C.M., and Chapman, B. A.: Adult celiac disease: prevalence and clinical significance. J. Gaatroenterol. Hepatol. 15: 1032-1036, 2000.
- 25. Corazza, G., Valentini, R. A., Frisoni, M. *et al.*: Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterology* **103**: 1517-1522, 1992.
- Csizmadia, C. G. D. S., Mearin, M. L., von Blomberg, B. M. E., Brand, R., and Verloove-Vanhorick, S. P.: An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 353: 813-814, 1999.
- Daum, S., Cellier, C. and Mulder, C. J.: Refractory coeliac disease. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 19: 413-424, 2005.
- 28. Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M. R. *et al.*: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* **41**: 408-419, 2006.
- 29. Ejderhamn, J., Veress, B., and Strandvik, B.: The long term effect of continual ingestion of wheat starch-containing gluten-free products in celiac patients. In:Kumar, P. J. ed. Coeliac Disease: One Hundred Years. Leeds: Leeds University Press, pp. 294-297, 1988.
- 30. Fasano, A. and Catassi, C.: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* **120**: 636-651, 2001.
- 31. Fasano, A. Berti, I., and Gerarduzzi, T. *et al.*: A multicenter study on the seroprevalence of celiac disease in the United States among both at risk and not at risk groups. *Arch. Intern. Med.* **163**: 286-292, 2003.
- 32. Gee, S.: On the coeliac affection. St Bart. Hosp. Rep. 24: 17-20, 1890.
- 33. Gibert, A., Espadaler, M., Angel Canela, M., Sanchez, A., Vaque, C., and Rafecas, M.: Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20. 100 or 200 p.p.m.? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 18: 1187-1195, 2006.
- 34. Gobbi, G., Bouquet, F., Greco, L et al.: Coeliac disease, epilepsy, and cerebralcalcifications. The Italian Woking Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* **340**: 439-443, 1992.
- 35. Gomez, J. C., Selvaggio, G. S., Viola, M., Pizarro, B., la Motta, G., and de Barrio, S.: Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am. J. Gastrroenterol.* **96**: 2700-2704, 2001.
- Greco, L., Romino. R., Coto, I. et al.: The first large population based twin study of coeliac disease. Gut 50: 624-628, 2002.
- 37. Greenn, P. H. R, Stavropoulos, S. N., Panagi, S. et al.: Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. Am. J. Gastroenterol. 96: 126-131, 2001.
- 38. Haboubi, N. Y., Taylor, S., and Jones, S.: Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad. Med. J.* 82: 672-678, 2006.

- 39. Hadjivassiliou, M., Grunewald, R., Sharrack, B. *et al.*: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 126: 685-691, 2003.
- Hakanen. M., Luotola, K., Salmi, J, et al.: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. Dig. Dis. Sci. 46: 2631-2635, 2001.
- 41. Hernandez, L. and Green, P. H.: Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **8**: 383-389, 2006.
- 42. Hervonen, Hakanen, M., Kaukinen, K., Collin, P., and Reunala, T.: First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**: 51-55, 2002.
- 43. Hill, I., Dirks, M. H., Liptak, G. S. *et al.*: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 40: 1-19, 2005.
- 44. Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B. *et al.*: Review article: Safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 23: 559-575, 2006.
- 45. Holmes. G. K. T.: Screening for coeliac disease in typc I diabetes. Arch. Dis. Child. 87: 495-499, 2002.
- 46. Holmes. G. K. T. and Catassi. C.: Coeliac Disease. Oxford: Health Press.
- 47. Hovell, C. J., Collett, J. A., Vautier, G. *et al.*: High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med. J. Aust.* 175;247-250, 2001.
- 48. Hunt. K. A., Monsuur, A. J., McArdle, W. L. et al.: Lack of association of MY09B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. Gut 55: 969-972, 2006.
- 49. Ivarsson, A., Hornell, O., Stenlund, H., and Persson, A.: Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 75: 914-921, 2002.
- 50. Jansson, U. H. G., Gudjonsdottir, A. H., Ryd, W., and Kristiansson, B.: Two different doses of gluten show a dose-dependent response of enteropathy, but not of serological markers during gluten challenge in children with celiac disease. *Acta. Paediatr.* **90**: 255-259, 2001.
- 51. Johnston, S. D., Watson, R. G. P., McMillan, S. A., Sloan, J. and Love, A. H. G.: Coeliac desease detected by screening is not silent—simply unrecognized. *Q. J. Med.* 91: 853-860, 1998.
- Kaukinen, K., Collin, P., Holm, K. et al.: Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up stady. Scand. J. Gastroenterol. 34: 909-914, 1999
- 53. Lewin, R.: A revolution of ideas in agriculture origins. Science 240: 984-986, 1988.
- Londei. M., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Quaratino, S., and Maiuri, L.: Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol. Immunol.* 42: 913-918, 2005.
- 55. Louka. A. S. and Sollid. L. M.: HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* **61**: 105-117, 2003.
- 56. Maki. M., Holm. K., and Lipsanen. V. *et al.*: Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. *Lancet* **338**: 1350-1353, 1991.
- 57. Maki. M., Mustalahti, K., Kokkonen, J. *et al.*: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N. Engl. J. Med.* **348**: 2517-2524, 2003.
- 58. Meloni, G., Dore, A., Fanciulli, G., Tanda, F., and Bottazzo, G. F.: Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* **353**: 37, 1999.
- 59. Monsuur, A. J., Bakker, P. I., Alizadeh, B. Z. *et al.*: Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat. Genet* 37: 1341-1344, 2005.
- 60. Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G. *et al.*: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* **290**: 1713-1720, 2003.
- Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J. et al.: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. JAMA 293: 2343-2351, 2005.
- Oberhuber, G., Granditsch, G., and Vogelsang, H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 11: 1185-1194, 1999.
- 63. Peraaho, M., Kaukinen, K., Paasikivi, K. *et al.*: Wheat-starch based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease. Prospective and randomised study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 17: 587-594, 2003.

- 64. Ratsch, I. M. and Catassi, C.: Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull. World Health Organ.* **79**: 541-545, 2001.
- 65. Sategna-Guidetti, C., Volta, U., Ciacci, C. *et al.*: Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 751-757, 2001.
- 66. Shahbazkhani, B., Malekzadeh, R., and Sotoudeh, M., et al.: High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 15: 475-478, 2003.
- 67. Shan. L., Molberg. O., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., and Gray. G. M.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* **247**: 2275-2279, 2002.
- 68. Simoons, F. J.: Celiac disease as a geographic problem. In: Walcher, D. N. and Kretchmer, N. eds. Food. Nutrition and Evolution. Masson: New York. pp. 179-199, 1981.
- 69. Sollid. L. M. and Lie. B. A.: Celiac disease genetics current concepts and practical applications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 3: 843-851, 2005.
- 70. Sood, A., Midha, V., Sood, N., Avasthi. G., and Sehgal, A.: Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, Noah India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 21: 1622-1625, 2006.
- 71. Stepniak, D. and Koning, F.: Celiac disease sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* **67**: 460-468, 2006a.
- 72. Stepniak, D. and Koning, F.: Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends Biotechnol.* **24**: 433-434, 2006b.
- 73. Valentino, R., Savastano, S., Tommaselli, A. P. et al.: Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid antnimmunity. *Horm. Res.* **51**: 124-127, 1999.
- 74. Vitoria, J. C., Arreita, A., Astigarraga, I., Garcia-Masdevall, D., and Rodriguez-Soriano, J.: Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 19: 304-309, 1994.
- 75. Zanone, G., Navone, R., Lunardi, C. *et al.*: In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* **3**: e358, 2006.