

200926255A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患
概念確立と治療指針作成のための臨床研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下 芳一

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究

研究代表者 島根大学医学部内科学第二 木下芳一----- 1

(資料1) 好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎アンケート調査用紙

(資料2) 好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎のホームページ

(資料3) 好酸球性食道炎の診断指針(案)、治療指針(案)

(資料4) 好酸球性胃腸炎の診断指針(案)、治療指針(案)

II. 分担研究報告

1. 好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の実態調査と好酸球性胃腸炎のデータ解析、
新しいマーカー検索

研究分担者 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 千葉 勉---- 11

2. 好酸球性胃腸炎に関するアンケート調査、ならびに診断基準に関する考察

研究分担者 福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸、石川智士----- 15

3. 再発性の好酸球性胃腸炎に対するシクロスポリンを用いた治療の試み

研究分担者 九州大学病院消化管内科 松本主之、森山智彦----- 19

4. 本邦における好酸球性食道炎の実態

研究分担者 日本医科大学医学部消化器内科学 坂本長逸、岩切勝彦---- 22

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 25

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I . 総括研究報告

好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と 治療指針作成のための臨床研究

研究代表者 木下芳一（島根大学医学部内科学第二）

好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と 治療指針作成のための臨床研究

研究代表者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の全国の実態を明らかとすることを目的として調査を行い、最近5年以内に診断を受けた好酸球性食道炎36例、好酸球性胃腸炎149例を集積した。これらの例の臨床像を解析することで、日本人患者の特徴を明らかとすることができた。明らかとなった特徴を加味して、日本人患者に適切な診断指針案、治療指針案を作成した。今後、診断指針をより客観的なものとする、治療中の病勢を繰り返して測定することを目指して、eotaxin等の客観的なマーカーの開発を行っていくことが重要であると考えられた。

研究分担者

千葉 勉（京都大学・教授）
松井敏幸（福岡大学筑紫病院・教授）
松本主之（九州大学病院・講師）
坂本長逸（日本医科大学・教授）

A. 研究目的

好酸球性食道炎と胃腸炎は食道または胃腸管の粘膜に著明な好酸球の浸潤が認められ、これが引き起こす炎症のために、食道、胃、小腸／大腸の生理的な機能が障害されるため、嚥下障害、腹痛、イレウス症状、下痢、腹水、低タンパク血症等をおこす難治性の疾患である。この2疾患は、発症頻度が低く、日本では好酸球性食道炎は100～200例、好酸球性胃腸炎は500～1000例程度ではないかと推定されている。このためこれらの疾患の日本人の実態の把握が十分ではなく、本難治性疾患を有する例への救済対策をとることができていない。そこで、本研究では好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の日本での実態を明らかとし、その実態に基づいて国内の診断基準を統一し、均一な治療を提供するための診断基準と治療指針を作成することを目的とする。診断基準を確立できれば、今後患者数、重症度、治療反応性等の正確な臨床情報を把握していくことが可能となると考えられる。

B. 研究方法

好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎は頻度の低い疾患で一般医にとっては診断を確定することが困難である。また、症状が強く難治性のことが多いため初期には入院のうえ精査と加療が行われることが多い。そこで、まず、これら2疾患の日本での実態を把握するため消化器病の専門医が勤務し、入院加療を行うことができる日本消化器病学会の認定施設1078に対して郵送で別紙（資料1）の手紙を郵送し、好酸球性食道炎と胃腸炎の実態調査への協力とデータの提供を依頼した。

さらに、郵送施設以外で診断、加療を受けている患者を把握するために、島根大学のホームページにリンクさせた好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎のホームページを立ち上げ（資料2）、これを通じて疾患の病態、診断、治療に関する情報を提供するとともに、好酸球性食道炎、胃腸炎例についての情報提供を依頼した。

また、過去の好酸球性食道炎と胃腸炎の症例報告をpubmed、医中誌を用いて系統的な検索をし、症例報告されている日本人の好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎例の情報収集を行った。次いで、郵送、ホームページ、文献検索で得られた例の間で重複しているものを外して日本人の実態像として解析を行った。

最後に、この解析結果を欧米で従来から持ち

いられてきた好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断基準と比較検討しつつ、日本人のこれら2疾患の特徴、実体を加味した診断基準と治療のメルクマールを作成した。

C. 研究結果

郵送、ホームページ、文献検索で集積された過去5年以内に新たに日本国内で診断され、治療を受けた好酸球性食道炎は36例、好酸球性胃腸炎は149例であった。

好酸球性食道炎の臨床データを解析すると、①平均年齢51才（26～79才）で中年にピークがある。②男性が80%を占める。③初発症状は嚥下障害が最も多い（60%）。④食道壁の著明な肥厚を有する例が64%を占め、CTで同定が可能である。⑤内視鏡検査を行うと、食道粘膜に白斑、縦走溝が気管様の狭窄よりも高頻度に観察され、日本人の好酸球性食道炎の特徴であると考えられる。⑥末梢血中の好酸球の増加を認める例は30%で多くはない。⑦22%の例で喘息の合併が、44%の例には何らかのアレルギー疾患を合併している、の7つの点が明らかとなった。さらに、好酸球性食道炎の治療においてはプレドニゾロン、または吸収用のフルチカゾンの内服が使用されており、初期治療効果は十分に高いがステロイドの減量に伴って再燃が生じやすいことが明らかとなった。抗アレルギー薬の有効性は一定していなかった。

これらの実体に基づいて、日本人の好酸球性食道炎の特徴と考えられる、男性に多いこと、中年に多いこと、嚥下障害が主訴になりやすいこと、内視鏡検査で微細な白斑や縦走溝が食道粘膜にみられること、食道壁の肥厚が著明なことを考慮して、日本人用の好酸球性食道炎の診断指針案と治療指針案を資料3のように作成した。

好酸球性胃腸炎のデータを解析すると、①平均年齢46才（7～85才）で中年にピークがある。②男女比はほぼ同数である。③初発症状は腹痛と下痢を同時に有する例が最も多く、全例の約40%を占める。④約90%の例で末梢血中に著明な好酸球の増加がある。⑤27%の例で喘息の合併が、46%の例で何らかのアレルギー疾患を合併している、の5つの点が明らかとなった。さらに好酸球性胃腸炎の治療においては20～

40mg/dayのプレドニゾロンの使用が行われていることが多いが、減量に伴って再発を起ししやすいことも明らかとなった。

これらの実体に基づいて、日本人の好酸球性胃腸炎の特徴と考えられる、男女差がないこと、中年に多いこと、下痢と腹痛が主訴となりやすいこと、アレルギー疾患を合併しやすいことを考慮して、日本人用の好酸球性胃腸炎の診断指針案と治療指針案を資料4のように作成した。

D. 考察

好酸球性食道炎は日本での報告は少ないが欧米からの報告が増加しつつある疾患で、胃食道逆流症との合併例が報告され、その関係が注目されている。今回の日本での実態調査の結果、欧米からの報告に比較して年齢の高い中年に多いこと、男性に多いこと、嚥下障害を主訴としやすいことが日本人患者の特徴であることが明らかとなった。これらの情報に基づいて日本人用の診断基準案を作成したが、診断基準内に食道粘膜中に1視野あたり20個以上の好酸球が存在するという点以外には客観的な診断マーカーを組み込むことができず、診断が症状や内視鏡像等の主観的なマーカーに頼らざるをえない状況であった。このため、今後診断の客観的なマーカーとなりうる好酸球の産生や組織への移行に関わりが深い、IL-4、-5、-13、eotaxin-1、-2、-3、thymic stromal lymphopoietinの末梢血中、食道粘膜組織中の量の測定を行い、これらが診断や病勢を示す客観的なマーカーとなりうるか否かについて検討を行っていきたいと計画を立てている。

今回の検討では、好酸球性食道炎の粘膜に欧米で高頻度に報告されている食道狭窄に比較してより微細な好酸球のmicro abscessを示す小白斑や縦走溝が高頻度に認められていた。微細な内視鏡診断において多くの医療施設に高分解能の内視鏡装置が設置され、また内視鏡診断の専門医が多い日本において、好酸球性食道炎の存在とその重要性が多くの臨床医に認識されれば、本疾患の内視鏡像の特徴がより明確となり、診断基準をより良いものに改訂していくこともできると期待される。

好酸球性胃腸炎は欧米からよりも日本からの

報告が多い疾患で、国別では日本からの症例報告が最も多い。ところが、現在でも古く1990年に欧米で作成されたTalleyの診断基準が日本においても使用され続けている。Talleyの診断基準は、消化管症状があり、胃腸管に好酸球が多く浸潤しており、好酸球の局所への浸潤を増加させる他疾患がなければ基準を満たす極めて曖昧な基準であり、浸潤している好酸球の数についても客観的な数が示されていない。今回の実態調査で、日本人の好酸球性胃腸炎の特徴が明らかとなったことをうけて、日本人にあう、できるだけ客観的な診断基準を作成した。今後は好酸球性食道炎と同様に、今回作成した診断基準をより客観性の高いものに改訂するために、本疾患においてもIL-4、-5、-13、eotaxin-1、-2、-3等について検討を行っていくことが必要と考えられる。

E. 結論

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の全国実態調査を行い最近5年間に発症した好酸球性食道炎36例、好酸球性胃腸炎149例を集積した。これらの例を解析することで日本人患者の特徴を明らかとして、これに基づいてそれぞれの疾患について診断指針案と治療指針案を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1 Furuta K, Adachi K, Ohara S, Morita T, Tanimura T, Koshino K, Kinoshita Y. Acid inhibition on first and seventh days after starting administrations of two different proton pump inhibitors in Japanese subjects : Randomized two-way crossover study. J Int Med Res, in press
- 2 Koshino K, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Nakata S, Tanimura T, Miki M, Kinoshita Y. Effects of mosapride on esophageal functions and gastroesophageal reflux. J. Gastroenterol Hepatol, in press
- 3 Rahman F, Kadowaki Y, Ishihara S, Tobita H, Imaoka H, Fukuhara H, Aziz M, Furuta

K, Amano Y, Kinoshita Y. Fibroblast derived HB-EGF promotes Cdx2 expression in esophageal squamous cells. Lab Invest, in press

- 4 Yoshida K, Furuta K, Adachi K, Ohara S, Morita T, Tanimura T, Nakata S, Miki M, Koshino K, Kinoshita Y. Effects of anti-hypertensive drugs on esophageal body contraction. World J Gastroenterol, in press

- 5 Fukuhara H, Kadowaki Y, Ose T, Aziz MM, Ishihara S, Takasawa S, Kinoshita Y. In vivo evidence for the role of Reg I in gastric regeneration: transgenic overexpression of Reg I accelerates the healing of experimental gastric ulcers. Lab Invest, in press

- 6 Otani A, Amano Y, Koshino K, Takahashi Y, Mishima Y, Imaoka H, Moriyama I, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Is autofluorescence imaging endoscopy useful for the determination of invasive depth in gastric cancer? Digestion. 81: 96-103, 2010.

- 7 Komazawa Y, Amano Y, Yuki M, Fukuhara H, Mishiro T, Mishiro T, Shizuku T, Kinoshita Y. Oolong tea is useful for lens cleansing in transnasal small-caliber esophagogastroduodenoscopy. Endoscopy. 42: 104-108, 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

日本消化器病学会認定施設ならびに関連施設

指導責任者 殿

謹啓

時下、ますますご清栄のこととお慶び申し上げます。

さて、この度厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 「好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究」班では、全国疫学調査を行うこととなりました。これらの疾患は症例数自体少なく、消化器臨床の現場でも対応に苦慮することも少なくありません。

そこで、日本での実態を把握するための調査を行わせていただきます。過去5年間に貴施設において経験された好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の患者数をFAXにてお知らせいただければ幸いです。この症例を経験された施設では、個人調査票をご記入いただき返送をお願いいたします。3症例分の個人調査票を同封しております。もしそれ以上の症例を経験されておりましたら、大変お手数ですがコピーをしてご記入いただきますようお願いいたします。この調査の締切りを12月11日（金）とさせていただきます。また、当研究班ではホームページ（<http://ee.shimane-u-internal2.jp/>）を開設しています。ご覧いただければ幸いです。

ご多忙のところ大変恐縮ではございますが、ご協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

謹白

平成21年11月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と
治療指針作成のための臨床研究班

研究代表者 木下 芳一

《お問い合わせ先》

島根大学医学部第2内科

〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

TEL 0853-20-2190

FAX 0853-20-2187

*この調査票をFAXにてご返送ください。

(FAX:0853-20-2187)

島根大学医学部第2内科 木下芳一 宛

好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の調査票

当院において、2004～2009年の間に経験した好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎は以下のとおりです。

- ・ 好酸球性食道炎 _____ 例
- ・ 好酸球性胃腸炎 _____ 例

*経験された施設は、お手数ですが個人調査表のご記入をお願いします。

記入いただいた個人票は、返信用封筒でご返送ください。

貴施設名 _____

担 当 _____

連絡先TEL _____

締切り：12月11日（金）

調 査 票

() 好酸球性食道炎、 () 好酸球性胃腸炎

患者 発症時の 年齢 _____ 性別 _____

発症時の主訴：

発症時の副症状：

アレルギー歴：

発症時検査データ：CBC

生化学

RBC	/μℓ	TP	/dℓ
Hb	/dℓ	Alb	/dℓ
WBC	/μℓ	AST	IU
好中球	%	ALT	IU
好酸球	%	LDH	IU
リンパ球	%	BUN	mg/dℓ
単球	%	Cr	mg/dℓ
他	%	Na	mEq/ℓ
		K	mEq/ℓ
		Cl	mEq/ℓ
便潜血		CRP	mg/dℓ

X線検査所見：

C T 検査所見：

内視鏡検査所見：

病 理 所 見：

治療内容とその効果：

ご 所 属

ご担当者

連絡先TEL

好酸球性食道炎の診断指針(案)

1. 症状(嚥下障害、つかえ感等)を有する。
2. 食道粘膜の生検で上皮内に20/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は食道内の数ヶ所を行うことが望ましい)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。
4. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. 男性
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である。

1と2は必須 これら以外の他の項目も満たせば可能性が高くなる。

好酸球性食道炎の治療指針(案)

1. プレドニゾン20-40mg/日の内服
あるいは
吸入用フルチカゾンの内服
が行われることが多いが投与量、減量スピード、
中止の時期、再発、再燃時の対応については
一定の見解はない。
2. 抗アレルギー薬の有効性については一定しない。

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University



好酸球性胃腸炎の診断指針(案)

1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に20/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は数ヶ所以上で行うことが望ましい)
3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
9. グルココルチコイドが有効である。

1と2または3は必須

これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる。

好酸球性胃腸炎の治療指針(案)

1. プレドニゾン20-40mg/日の内服が行われることが多いが
投与量、減量スピード、中止の時期、治療抵抗例に対する対応、
再発、再燃時の対応 については 一定の見解はない。

Ⅱ．分担研究報告

- 1．好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の実態調査と好酸球性胃腸炎のデータ解析、新しいマーカー検索

研究分担者 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 千葉 勉

- 2．好酸球性胃腸炎に関するアンケート調査、ならびに診断基準に関する考察

研究分担者 福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸、石川智士

- 3．再発性の好酸球性胃腸炎に対するシクロスポリンを用いた治療の試み

研究分担者 九州大学病院消化管内科 松本主之、森山智彦

- 4．本邦における好酸球性食道炎の実態

研究分担者 日本医科大学医学部消化器内科学 坂本長逸、岩切勝彦

好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の実態調査と好酸球性胃腸炎のデータ解析、 新しいマーカー検索

研究分担者 千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨

好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎は消化管粘膜上皮内への好酸球浸潤を主とする炎症性（アレルギー性）疾患であるが、本邦ではその実態が明らかではなく、病態については不明な点が多い。そこで、本研究では、好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎患者の臨床像を明らかにすべく実態調査を行ないデータ解析を行なうとともに、炎症性T helper type 2(Th2)型免疫応答誘導因子であるthymic stromal lymphopoietin (TSLP)に着目し、TSLPによる消化管粘膜における好酸球活性化機構について解析を行なった。実態調査では好酸球性食道炎3例、好酸球性胃腸炎7例について解析し、好酸球性食道炎は、平均年齢が32.3歳で全例男性であり、全例胸部症状を有し、食物アレルギーと関連が深い、血中の好酸球増多との関連は示唆されなかった。一方、好酸球性胃腸炎は、平均年齢54.6歳で女性に多く、症状は様々で、食物アレルギー以外のアレルギーとの関連を認め、末梢血好酸球増多を認めた。また、TSLPに着目した解析では、TSLPで刺激した樹状細胞からEotaxins2の分泌誘導が生じ、好酸球活性化が起こることが明らかとなった。消化管上皮では、細菌感染や炎症性Ths2サイトカイン刺激などによりTSLPの発現誘導が生じた。この誘導は樹状細胞を粘膜局所に誘導しうるケモカインの分泌誘導や、B細胞の活性化因子として重要なBAFFの発現誘導も伴い、CD4陽性T細胞が消化管粘膜においても炎症性Th2サイトカインを産生するT細胞に分化誘導しうるということが明らかとなった。以上のことから、TSLPの発現が消化管での好酸球性疾患のマーカーとなる可能性が示唆された。

A. 研究の背景と研究目的

【研究の背景】

好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎は消化管粘膜上皮内への好酸球浸潤を主とする炎症性（アレルギー性）疾患であり、欧米では発生率が高く、その疾患概念が確立し病態解析と治療法の確立に向けた取り組みが進んでいるが、本邦ではいまだ疾患概念そのものの認知も低く、その実態と病態についてはほとんど明らかではない。

欧米での解析では、好酸球性食道炎について、特に小児では、喘息や食物アレルギーとの関連が示唆されており、アレルギーとなる食物の摂取をやめることで、病態が改善することが報告されており、また、免疫調整剤としてのステロイドの局所療法、ロイコトリエン(D4)受容体拮

抗薬、ヒト化抗IL-5モノクローナル抗体(Mepolizumab)が有効であると報告されている。病態での解析から、食物抗原など何らかのアレルゲンが誘因となり、肥満細胞や、Th2細胞の活性化が生じ、これらの活性化した免疫担当細胞は、IL-5を分泌し骨髄での好酸球の生成と活性化を促進する。また活性化免疫担当細胞から分泌されるIL-4,IL-13などのサイトカインが粘膜上皮に作用し、好酸球の粘膜への遊走を惹起するケモカインEotaxins1,2,3の分泌を誘導し、活性化好酸球の粘膜上皮内への浸潤が誘導されることが示唆されているが、その病態はまだ不明な点が多い。

一方で、thymic stromal lymphopoietin (TSLP)は、粘膜上皮細胞等から分泌されるサイ

トカインであり、その受容体は樹状細胞に高発現しており、喘息、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患の病態形成に深く関わっていることが示唆されている。また、TSLPは、樹状細胞の活性化を介して、T細胞の分化を誘導し、炎症性Th2型免疫応答の誘導をもたらすことが知られている。しかし、TSLPの好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の病態への関与に関しては明らかではない。

【研究目的】

今回の研究では、本邦での好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念と病態解析にむけて京都大学関連病院での実態調査を行ない、データ解析を行なうとともに、炎症性Th2型免疫応答誘導因子であるTSLPに着目し、TSLPによる消化管粘膜における好酸球活性化機構について解析を行なった。

B. 研究方法

- 1) 2005年12月から2009年12月まで、京都大学消化器内科または、関連病院で診断、加療した好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎と考えられる患者に関して、臨床データを解析した。
- 2) ヒト消化管上皮におけるTSLP発現を、定量的RT-PCR法、抗TSLP抗体を用いた免疫組織染色にて解析した。また、ヒト消化管粘膜上皮細胞株を用いて、細菌感染、病原体成分、サイトカイン刺激などにて上皮にTSLP発現が誘導されるか種々の条件で、定量的RT-PCR法、培養上澄を用いたTSLP特異的ELISAにて解析した。TSLP発現誘導条件で、同時に誘導される各種ケモカイン、サイトカインについても同様に解析した。そして、TSLPを含む粘膜上皮細胞株の上澄を用いて、実際にヒト骨髓系DCの活性化が誘導可能か解析し、さらに、TSLPにて活性化したDCにて、好酸球の活性化やCD4⁺T細胞の炎症性Th2サイトカイン産生細胞への分化が誘導されるのか、ヒト末梢血から精製した細胞を用いた培養系にて解析した。

(倫理面への配慮)

末梢血および生検組織の解析を行なう場合は、各被験者、患者に対して、インフォームドコンセントを行なった。

C. 研究結果

- 1) 上記調査にて、好酸球性食道炎3例、好酸球性胃腸炎7例が報告された。

(1) 好酸球性食道炎症例は、平均年齢32.3歳(25-42歳)で全例男性であった。全例胸部のつかえ感など症状を有し、2例で食物アレルギーなどアレルギーの既往歴があった。アレルギー既往のある2例で血清IgEは高値を示していたが、全例血中の好酸球の増多はなかった。内視鏡での生検では全例食道粘膜上皮内への20個以上/HPFの好酸球の浸潤を認めた。

(2) 好酸球性胃腸炎症例は、平均年齢54.6歳(26-76歳)で男性2例女性5例であった。症状は腹痛下痢、腹部膨満感などで、5例で気管支喘息、ダニアレルギーなどを認めた。末梢血では全例、好酸球の増多を認めた。病変部位は胃4例、十二指腸-小腸4例、大腸2例で多臓器に好酸球浸潤を認めたものが3例であった。

- 2) TSLPの消化管での好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎病態への関与の可能性について解析した。

(1) TSLPで刺激した骨髓系のCD11陽性樹状細胞からEotaxins2の分泌が誘導され、このケモカインを含む培養上澄にて好酸球を培養すると活性化し、CD11bやCD69分子の発現増強が認められた。

(2) 上皮に着目して解析を行ない、ヘリコバクター感染にて、病原体との直接的な接触によって、ヒト胃、腸管粘膜上皮にTSLPの発現が誘導されることを見いだした。胃粘膜上皮におけるこのTSLPの発現誘導は、樹状細胞を粘膜局所に誘導しうるケモカインmacrophage inflammatory protein-3 α の分泌誘導と、B細胞の活性化因子として重要なBAFFの発現誘導も伴っていた。

(3) TSLP発現誘導細胞株の培養上清により、樹状細胞の活性化が誘導可能であり、その培養上清で活性化した樹状細胞とCD4陽性T細胞の共培養により、CD4陽性T細胞は、Th1サイトカインのみならず、炎症性Th2サイトカインをも産生するT細胞へ分化誘導された。

(4) 一方、大腸粘膜上皮におけるTSLPの発現上

昇は、細菌感染のみならず、tumor necrosis factor (TNF)- α + IL-4刺激にても誘導されることを見いだした。このTNF- α 依存性なTSLP発現誘導は、Th1サイトカインであるinterferon- α では生じず、IL-8等の他の炎症性サイトカインとは異なる制御機構が働いていることが示唆された。

- (5) また、TNF- α + IL-4刺激による上皮からのTSLP発現誘導は、Toll様受容体3リガンド刺激にてさらに増強されることを見いだした。さらに、Toll様受容体3は樹状細胞にも発現しており、Toll様受容体3リガンドとTSLPにて共刺激にて活性化した樹状細胞からはIL-23の産生が誘導され、この樹状細胞との共培養にてCD4陽性T細胞は炎症性Th2細胞のみならずTh17細胞へも分化誘導された。

D. 考察

- (1) 今回の症例調査から、好酸球性食道炎が末梢血での好酸球増多を伴わないのに対して、好酸球性胃腸炎では末梢血での好酸球増多を伴っていた。また、好酸球性食道炎が食物アレルギーとの関連性が高いことは以前から示唆されており今回の調査でもその傾向があった。これらのことから、好酸球性食道炎が、食物抗原に対する粘膜局所での好酸球誘導性の免疫応答が優位である疾患であるのに対して、好酸球性胃腸炎は全身性の好酸球増多を誘導する免疫応答の粘膜所見としての疾患である可能性が示唆された。
- (2) 好酸球性食道炎の食道粘膜では、eotaxin3の発現上昇が報告されており、TSLPの発現上昇の報告はなく、TSLP非依存性の免疫応答による病態が示唆された。これに対して、今回の実験解析では、胃と腸粘膜上皮では、細菌やサイトカイン刺激で、TSLPの発現が誘導されること、また、TSLPで刺激した樹状細胞からは好酸球の粘膜局所への誘導を惹起するeotaxin2の発現誘導が起こること、さらに、TSLPとpolyICで刺激した樹状細胞からは、好酸球活性化を誘導するTh2サイトカインのみならず、気管支喘息の病態で好酸球の活性化に関連が示唆されているIL-17も分泌された。以上のことから、好酸球性胃腸炎では、TSLP依

存性の免疫応答が生じることも、その病態形成に参与している可能性が有るのではないかと推測された。

E. 結論

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎はその病態形成機構が異なる可能性が示唆され、その一因として粘膜上皮でのTSLP発現誘導の有無が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

[論文発表]

1. Akitake R, Watanabe T, Zaima C, Uza N, Ida H, Tada S, Nishida N, Chiba T: Possible involvement of T helper Type 2 responses to toll -like receptor ligands in IgG4-related sclerosing disease. Gut 2010(in press).
2. Tanaka J, Saga K, Kido M, Nishiura H, Akamatsu T, Chiba T, Watanabe N. Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. Dig Dis Sci. 2010(in press).
3. Kido M, Tanaka J, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Chiba T, Watanabe N. Helicobacter pylori promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. Infect Immun. 78(1), 108-114, 2010.
4. Tanaka J, Watanabe N, Kido M, Saga K, Akamatsu T, Nishio A, Chiba T: Human TSLP and TLR3 ligand promote differentiation of Th17 cells with central memory phenotype under Th2-polarizing conditions. Clin Exp Allergy 39:89-100: 2009.
5. Fujiwara M, Miyamoto S, Iguchi K, Matsunaka T, Sakashita H, Tsuruyama T,

Kanegane H, Marusawa H, Nakase H, Chiba T: Acute Epstein-Barr virus infection presenting as severe gastroenteritis without infectious mononucleosis-like manifestations. Clin J Gastroenterol 2:398-403:2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

好酸球性胃腸炎に関するアンケート調査、ならびに診断基準に関する考察

研究分担者 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器科 教授

研究要旨

好酸球性胃腸炎の日本での実態調査を行った。実態調査の結果、日本人患者の特徴が明らかとなった。ただし症例を収集する過程で現在用いられている診断基準や病型分類が日本人の実態に即していないと考えられた。

研究協力者

石川智士（福岡大学筑紫病院消化器科・助手）

A. はじめに

好酸球性胃腸炎は比較的まれな疾患であり、本邦報告例は200例に満たない。その臨床像や診断基準は示されてはいるものの¹⁾²⁾、その有用性が確立されているとは言い難い。今回研究班「好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究」では病態、病変分布、診断基準の確立を目的としてアンケート調査をおこなった。その調査結果を報告し、いくつかの項目に対して考察を加えた。

研究班が今回行ったアンケート調査に基づき、結果を示す。集計された149例は主に2004年から2009年に診断されている。集計結果は年齢、性別、アレルギー歴、主訴、生検での診断の有無、治療法、予後、採血所見、内視鏡像、画像所見、病変部位、腹水の有無に及んだ。

B. 集計結果

144例の平均年齢は46歳（7~85歳）、男性は54%、女性46%と男性に多かった。

アレルギー歴を有するものは48%（66/137例）であった。

症状では腹痛76/144例、下痢77/144例で両症状共に約50%に認められた。また、胸痛を訴える症例も14%（21/144例）程度に存在した。採血上、好酸球の上昇を好酸球増多である500/

μl以上とすると84%（124/144例）の症例で陽性であった。

上部および下部消化管内視鏡検査上、びらん43%（62/142例）、発赤41%（59/142例）、浮腫38%（54/142例）であった。

粘膜からの生検で好酸球浸潤により診断した症例は95%（137/144例）だった。

EUSやCTでの腸管壁肥厚は57%（83/144例）だった。

閉塞により手術になる症例も存在するが、狭窄をきたした症例は6%（10/144例）と少数であった。しかし記載のないものも127例と多く、信頼性には欠ける。

病変の部位としては消化管のすべての部位に好酸球が浸潤しうるが、一般に胃や小腸に多いと言われている。集計した症例を内視鏡、X線検査、あるいは病理学的に検討され、病変は食道9%（13/144例）、胃31%（45/144）、大腸41%（60/144例）であり、大腸病変も多く存在した。

腹水は記載のある例のうち52%（48/85例）に存在した。

C. 考察

【病態に関する考察】

好酸球性胃腸炎は何らかの誘因により消化管に好酸球が浸潤するため、様々な消化器症状が出現する原因不明のまれな疾患である。全消化管に浸潤するが、胃と小腸に多く、食道と大腸

は比較的まれとされている³⁾。年齢は4から80歳（平均39歳）と幅広く罹患するが30歳代から50歳代の男性に多く、今回のアンケート調査結果とよく合う⁴⁾⁵⁾。

本症の約半数に気管支喘息、アレルギー性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、蕁麻疹などのアレルギー疾患が合併する。特定の食品摂取後や薬剤服用後の発症がみられることなどからアレルギー機序が関与することが考えられている。

しかし、近年アレルギー反応によるものだけではなく、生体側の因子として好酸球に作用するサイトカイン、ケモカインの中でIL-5、IL-13やeotaxinが関与しているといわれている。IL-5は末梢血への好酸球の放出に、eotaxinは炎症組織への好酸球の遊走に関わると報告されている^{5)~9)}。

【診断の考察】

明確な診断基準は確立されていない。一般にはTalleyらの報告した診断基準が用いられている¹⁾。すなわち①何らかの消化器症状が存在すること。②消化管の1ヵ所以上に生検好酸球浸潤がみられるか、または末梢血で好酸球増多を伴い、特徴的なX線所見を認めること。③寄生虫などその他の好酸球増多を示す疾患が除外できること。上記3項目を満たすものを好酸球性胃腸炎と診断している。しかし、その他の疾患をどこまで除外するかなど明確な基準は無く、今後の課題となりうる。また好酸球性腹水など診断のための有用な所見も診断基準として加えることも検討が必要と思われる。

末梢血好酸球増多は約8割、IgEは約6割の症例で上昇するとされている¹⁰⁾。必須ではないが診断の補助となりうると思う。

Talleyの診断基準

①消化管症状が存在すること

②消化管の1ヵ所以上に生検で好酸球浸潤が証明されるか、または末梢血好酸球増多と特徴的なX線所見が見られること

③寄生虫などその他の好酸球増多を示す他疾患が除外できること

上記①、②、③を満たすもの

Talley NJ, et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. Gut 31;54-58, 1990

表1 Talleyの診断基準

【病型の考察】

Kleinらは好酸球の浸潤部位と臨床像を対応させ病型分類を行った²⁾。

Kleinの病型分類と症状

Predominant mucosal layer disease

下痢、腹痛、悪心嘔吐、浮腫、体重減少、易疲労感などが主症状

Predominant muscle layer disease

腹痛、悪心嘔吐、腹部膨満などが主症状

Predominant subserosal layer disease

腹痛、腹部膨満、下痢、嘔吐などが主症状。
好酸球性腹水を認める

Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. Medicine 49; 299-319, 1970

表2 Kleinの病型分類

Predominant mucosal layer diseaseは主として粘膜層に病変を有し、腹痛、下痢、嘔気、嘔吐、体重減少、易疲労感などを主症状とする。Predominant muscle layer diseaseは筋層に病変を有し、消化管壁の肥厚と硬化が生じるため、腹痛、嘔気、嘔吐、腹部膨満感など胃、小腸の閉塞症状を来す。

Predominant subserosal layer diseaseは漿膜下に病変を有し、腹痛、腹部膨満感、下痢、嘔気、嘔吐などを主症状とする。腹膜炎、好酸球性腹水を生じる。