

201024(20A)

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22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下芳一

平成 23 (2011) 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) 好酸球性食道炎の診断指針 (案)、治療指針 (案)

(資料2) 好酸球性胃腸炎の診断指針 (案)、治療指針 (案)

(資料3) Talleyらの診断指針

(資料4) 各施設への協力依頼文、調査票

(資料5) 平成22年に行った情報提供

II. 分担研究報告

1. 好酸球性食道炎に関与するTh2型免疫応答誘導サイトカインthymic stromal lymphopoietin (TSLP)の消化管粘膜での役割

研究分担者 京都大学医学研究科消化器内科学 千葉 勉、渡部則彦 --- 13

2. 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

研究分担者 福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸、石川智士 ----- 16

3. 好酸球性胃腸炎の多彩な病態に関する検討

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. プロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症の原因としての好酸球性食道炎の頻度に関する研究

研究分担者 日本医科大学消化器内科学 坂本長逸、岩切勝彦 ----- 22

5. 当科における好酸球性食道炎の臨床像

研究協力者 東北労災病院消化器内科 大原秀一 ----- 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 27

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第二 教授

研究要旨

昨年度は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、過去5年間に日本において診断された疾患を集積した。さらにこの集積データに基づいて、それぞれの診断指針案と治療指針案を作成した。本年度は、この診断と治療の指針案の有用性の検証を行った。好酸球性食道炎では、診断指針を用いて疫学調査を行い内視鏡検査受検例5,000例に1例の頻度で好酸球性食道炎例が診断されることが明らかとなり、診断指針の有用性が示された。好酸球性胃腸炎においても、従来用いられていたTallyらの診断基準に比較して、新たに作成した診断の指針が有用であることが明らかとなった。さらに病勢の評価を目指して血液中の各種マーカーの測定を行ったが、単独で有用なマーカーは存在しなかった。今後は生検材料を用いた病勢マーカーの開発へと研究を進めることが必要であると考えられる。

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）

例への適応性を検討することで検証することを第一の目的とした。さらに、これらの疾患の診断の参考となり、病勢を判定して治療方針の決定の参考となる血液検査マーカーの検索を行うことを第二の目的として研究を行った。

A. 研究目的

好酸球性食道炎と胃腸炎は消化管の粘膜に著明な好酸球の浸潤を認め、これが引き起こす炎症のために消化管の生理機能が障害され嚥下障害、腹痛、イレウス症状、下痢、腹水、低蛋白血漿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十分な症例の情報を集積することが困難であったため、その診断や治療のガイドラインが整備されていなかった。このため、本研究では平成21年度の研究において、日本国内で過去5年間に診断された好酸球性食道炎と胃腸炎の症例の実態調査を行い36例の好酸球性食道炎と149例の好酸球性胃腸炎の症例データを集積した。これらのデータを基に、それぞれの疾患の診断と治療の指針を作成し公表した。

これに基づいて平成22年度の研究においては、平成21年度に作成した診断と治療の指針が有用であるか否かを、疫学調査と新たに診断された

B. 研究方法

1. 診断と治療の指針の有用性の検証

まず、平成21年度に作成した好酸球性食道炎の診断と治療の指針を島根県内の17病院に勤務する消化器科医に十分に解説し、特に患者の特徴や自覚症状についての説明を行った。さらに診断指針（資料1）に書かれている特徴的な内視鏡像については、典型例の内視鏡写真を用いて十分に周知した。その後、2010年7月から12月までの6ヶ月間に、17病院で内視鏡検査を受検する例を対象として、好酸球性食道炎患者のスクリーニングと生検による確定診断を行った。17病院で島根県内で行われる内視鏡検査の70～80%程度の例の検査を行っている。

分担研究者の坂本長逸教授のグループでは、胸やけ、嚥下障害等の症状を有する非びらん性胃食道逆流症（NERD）例のうち、プロトンポンプ阻害薬（PPI）を用いた治療に抵抗する例を

対象として、好酸球性食道炎例がどれくらい存在するかを21年度に作成した診断の指針を用いて検索を行った。

一方、好酸球性胃腸炎に関しては、松井敏幸教授のグループを中心として新たに発見された患者を対象として、平成21年度に作成した診断の指針（資料2）と、従来から欧米を中心として使用されていたTalleyらの診断の指針（資料3）の比較検討が行われた。

2. 診断、病勢診断の補助となる客観マーカーの検索

好酸球性食道炎の診断の補助となるとともに、病勢を判定して治療方針の決定に役立つ血液検査等のマーカーの確立を目指した検討を行った。まず、平成21年度の研究において消化器病学会の認定施設1078施設に対して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お願いしたが、この時に協力が可能と返事をいただいた施設に対して資料4を郵送して、好酸球性食道炎、胃腸炎患者の血液と組織生検検体およびより詳しい臨床データの提供を依頼した。提供された血液検体を対象として、食物特異的なIgEの存在、IL-5、-13、-15、eotaxin3、TSLP(thymic stromal lymphopoietin)の測定をマルチプレックスサスペンションアレイ解析を用いて行った。

C. 研究結果

1. 診断と治療の指針の有用性の検討

好酸球性食道炎の診断の指針に沿った検索を、島根県内の17病院で内視鏡検査を受検する約2万例を対象に前向き調査として行ったところ、4例の好酸球性食道炎例が発見され、平成21年度に作成した診断の指針は診断ツールとして有用性が高いこと、また内視鏡検査5,000例に1例の好酸球性食道炎患者が存在していることが明らかとなった。この頻度は従来日本で考えられていたより好酸球性食道炎がはるかに多いことを示しており、また診断指針の有用性が明確に示されたと考えられる。

さらに坂本長逸教授のグループで行われた調査では、PPI治療に抵抗するNERD例の中の4.3%に好酸球性食道炎が存在していることを示していた。対象例が23例であるため今後のより大きなグループを対象とした検討が必要ではあるが、この成績も診断の指針の有用性を示している。

最後に研究協力者の大原秀一副院長のグループでは、平成21年度の診断指針を参考にしつつ一般診療を行うことで、多数の好酸球性食道炎が発見されることが明らかとしており、この成績も診断指針の有用性を示すものであった。

一方、好酸球性胃腸炎の診断の指針の有用性に関して新たに診断された例を対象として、松井敏幸教授のグループを中心として行った検討においても、平成21年度に作成した診断の指針が従来用いられていたTalleyらの診断の基準よりも有用性が高いことが明らかとなった。

2. 診断、病勢診断の補助となる客観マーカーの検索

全国の施設より提供いただいた血液検体（好酸球性食道炎12検体、好酸球性胃腸炎14検体、Hypereosinophilic syndrome 5検体、コントロール21検体）を対象として、まず抗原特異的なIgEの存在を、1検体について33種の抗原に対する特異IgEの検出を試みた。抗原特異的なIgEは全体としては、好酸球性食道炎、胃腸炎例とコントロールの間で存在頻度に差は認められなかった。ところが、好酸球性食道炎、胃腸炎においては食物抗原に対する特異IgEが存在する頻度がコントロールよりも高く、特にミルク、チーズ、牛肉に対する特異IgEを有する頻度が高いことが明らかとなった。

好酸球性食道炎、胃腸炎の発症機序について検索が進み、これらの疾患の発症にIL-5、-13、-15、eotaxin3、TSLPが重要な役割りを有していることが明らかとなってきた。そこで同じ血液材料を用いて、IL-5、-13、-15、eotaxin3、TSLPの測定を行った。骨髄を含む全身の臓器に好酸球の浸潤と、これに基づく機能障害を認めるHypereosinophilic syndromeにおいては、これらのいずれの値も高値であった。一方、好酸球性食道炎例でも胃腸炎例でも、これらのいずれのサイトカインの血中濃度にも異常値は認められず、末梢血を材料とした診断、病勢のマーカーの設定は困難であると考えられた。

D. 考察

好酸球性胃腸炎は日本に比較的多い疾患であり、反対に好酸球性食道炎は日本では極めて稀な疾患であると考えられていた。平成22年度の研究においては、平成21年度に作成した診断と治療

の指針が有用であることが示されたとともに、上記の従来の考えが間違っていたことが明らかとなった。好酸球性食道炎は欧米では年間に人口10万人に30人程度発見されている。一方、日本においても健診を含む内視鏡検査10万に換算すると20人前後の好酸球性食道炎が発見されることとなり、決して少ないわけではないことがわかった。また、PPI抵抗性のNERD例の中には4.3%に本疾患が混入していることがわかり、日常の診療においてPPI抵抗性NERD例を中心に好酸球性食道炎の発見に努め、有効な治療を行っていくことが必要であることが明らかとなった。このため、今後は平成21年度研究で作成され、平成22年度研究でその有用性が確認できた診断の指針を広く医師にも一般にも多くの方法で伝え、本疾患の認知度を医師、一般者の中で高めていくことが必要であろうと考えられ、平成22年度に行った情報提供（資料5）に加えて平成23年度にも行っていくことが重要と考えられた。

本年度の研究においては、血中のサイトカインおよび抗原特異的IgEの測定を全国の施設から提供された検体を用いて測定した。

Hypereosinophilic syndromeを有する例の検体では、これらのサイトカインの血中濃度は明らかに高値であったが、好酸球性食道炎、胃腸炎では正常コントロールとの間に差が認められなかった。したがって、これらのサイトカインの上昇は、病変が全身に及んではじめてみられる現象であり局所臓器のみの障害では上昇せず、診断マーカーとしての感度が十分に高いわけではないことが明らかとなった。したがって今後は、生検材料を用いて局所の組織を対象とした診断、病勢マーカーの検索をおこなっていくことが必要となると考えられた。特異抗原IgEとしては、ミルク、チーズ、牛肉という牛に関係する食物抗原に対するIgEを有する好酸球性食道炎、胃腸炎が多くみられた。この現象はこれらの疾患の発症に牛関係の食品の関与を疑わせるもので、病因の検討を行っていくうえで有意義な成績であると考えられた。

E. 結論

好酸球性食道炎、胃腸炎の診断と治療の指針の有用性の検討を行い、平成21年度に作成した

指針の有用性を示した。また、好酸球性食道炎の頻度は従来考えられていたより高く、特にPPI抵抗性NERD例の中には4%にみられた。血清サイトカインの測定は、診断と病勢判定のマーカーとしては感度が十分に高くはないことが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 木下芳一:好酸球性食道炎. Medical Practice 27: 1754, 2010.
2. 相見正史, 木下芳一:好酸球性食道炎—注目の疾患—. 成人病と生活習慣病 40: 906-910, 2010.
3. 木下芳一, 吉野生季三:好酸球性胃腸炎. In: どう診る?小腸疾患—診断から治療まで(上西紀夫, 荒川哲男, 中島 淳, 藤本一眞, 松橋信行編), 診断と治療社, 東京, 2010, pp102-105.
4. 木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 藤代浩史:好酸球性食道炎の診断と治療. Gastroenterol Endosc 53: 3-15, 2011.
5. Fukuhara H, Kadowaki Y, Ose T, Aziz M, Ishihara S, Takasawa S, Kinoshita Y: In vivo evidence for the role of Reg1 in gastric regeneration: transgenic overexpression of Reg1 accelerates the healing of experimental gastric ulcers. Lab Invest 90: 556-565, 2010.
6. Rahman F, Kadowaki Y, Ishihara S, Tobita H, Imaoka H, Fukuhara H, Aziz K, Amano Y, Kinoshita Y: Fibroblast derived HB-EGF promotes Cdx2 expression in esophageal squamous cells. Lab Invest 90: 1033-1048, 2010.
7. Mishima Y, Ishihara S, Aziz MD, Oka A, Kusunoki R, Otani A, Tada Y, Yong-Yu L, Moriyama I, Oshima N, Yuki T, Amano Y, Matsumoto S, Kinoshita Y: Decreased production of IL-10 and TGF- β in TLR-activated intestinal B cells in SAMP1/Yit mice. Immunology 131: 473-487, 2010.

8. Imaoka H, Ishihara S, Kazumori H, Kadowaki Y, Aziz MD, Rahman FB, Ose T, Fukuhara H, Takasawa S, Kinoshita Y: Exacerbation of indomethacin-induced small intestinal injuries in Reg1-knockout mice. *Am J Physiol* 299: G311-G319, 2010.
9. Rahman FB, Ishihara S, Aziz MD, Mishima Y, Oshima N, Li YY, Sanches-Siles AA, Otani A, Oka A, Kusunoki R, Tada Y, Moriyama I, Ishimura N, Yuki T, Kazumori H, Amano Y, Sato S, Ansary MU, Kinoshita Y: Heparin-binding EGF-like factor augments esophageal epithelial cell proliferation, migration and inhibits TRAL-mediated apoptosis via EGFR/MAPK signaling. *Scand J Gastroenterol* 45: 1350-1359, 2010.
10. Kadota C, Ishihara S, Aziz MM, Rumi MA, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Kinoshita Y: Downregulation of SIGIRR/TIR8 expression in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clinical and Experimental Immunology* 162: 348-361, 2010.
11. Kazumori H, Ishihara S, Takahashi Y, Amano Y, Kinoshita Y: Roles of kruppel-like factor 4 in oesophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development. *Gut*, in press
12. Li YY, Ishihara S, Aziz MM, Oka A, Kusunoki R, Tada Y, Yuki T, Amano Y, Ansary MU, Kinoshita Y: Autophagy is required for toll-like receptor-mediated interleukin-8 production in intestinal epithelial cells. *International J Molecular Medicine*, in press

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. プレドニゾロン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)

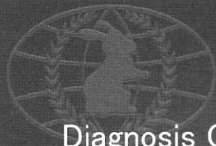
1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に20/HPF以上の好酸球が存在している。
(生検は数ヶ所以上で行うことが望ましい)
3. 腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
9. グルココルチコイドが有効である。

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. プレドニゾロン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。
局所作用ステロイドの有効性の報告が増加している。

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University



好酸球性胃腸炎

Diagnosis Criteria

1. 消化管症状が存在すること。
2. 消化管の1か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 満たすもの

Talley NJ et al. Gut 1990

Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University

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の研究活動として、これらの疾患の客観的な診断と病勢の客観的な判定を目指して、血清、血漿、消化管粘膜の生検組織中のIL-5、eotaxin等のサイトカインの測定を行いたいと考えております。まとめて測定させていただくため結果はしばらくお待ちいただくこととなりますが、無料で測定をいたしますので検体をお持ちの場合にはお送りいただければ幸いです。

血清（血漿）は、凍結で 2m l

生検組織の場合は ホルマリン・パラフィンブロックで
未染色の切片を貼り付けたスライドグラス 3枚

を お送りいただければ幸いです。

送付方法は 宅急便（血清・血漿は冷凍便）で着払いでお送りください。
生検組織のスライドグラスは同封のケースをご利用ください。

送付先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学医学部第二内科 木下芳一 宛

* 血清・血漿をお送りいただく際には、検体の受取りを確実にするためにお送りいただく前に下記まで連絡をお願いします。

TEL 0853-20-2190 担当：事務 増崎

調 査 票

() 好酸球性食道炎、 () 好酸球性胃腸炎

検体の種類： () 血清、
 () 血漿、
 () 生検組織
 () 食道、 () 胃、 () 十二指腸、
 () 小腸、 () 大腸

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

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

【平成22年に行った情報提供】

山形 潟 日 報
2010年(平成22年)7月25日(日曜日)

慢性の食道炎、胃腸炎

一部に「アレルギー性」

好酸球関与、標準薬効かず

慢性の食道炎や胃腸炎の一部に、頻りにアレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

山形県立中央病院の消化器内科で、アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

別の病気と間違えられ

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。



胃腸の内視鏡検査で、好酸球性胃腸炎の病態が認められる。左は好酸球性胃腸炎、右はアレルギー性胃腸炎。山形県立中央病院消化器内科提供

二つの病気の診断指針案

好酸球性胃腸炎

- 1 飲み込みの障害、食後吐き気がする感
- 2 粘膜の腫脹を伴った一定以上の好酸球
- 3 内視鏡検査で好酸球性炎症が認められる
- 4 CTや超音波検査で食道の腫脹が認められる
- 5 血液検査で好酸球が増加
- 6 別病にない
- 7 PPIは有効、ステロイドは有効
- 8 1と2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

アレルギー性胃腸炎

- 1 腹痛、下痢、嘔吐など
- 2 粘膜の腫脹を伴った一定以上の好酸球
- 3 腫脹がより、腸管に好酸球が認められる
- 4 アレルギーマネジメント
- 5 血液検査で好酸球が増加
- 6 CTや超音波検査で好酸球性炎症が認められる
- 7 内視鏡検査で好酸球性炎症が認められる
- 8 ステロイドは有効
- 9 1と2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

山形県立中央病院消化器内科提供

山形 潟 日 報
2010年(平成22年)8月2日(月曜日)

消化管炎にアレルギー性

厚労省研が実態調査

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

好酸球関与、標準薬効かず

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

山形 潟 日 報
2010年(平成22年)7月30日(金曜日)

好酸球関与の消化管炎

厚労省研究研が実態調査

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

半数がアレルギー疾患合併 通常の薬効かないケースも

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。



上は好酸球性胃腸炎の病態、下はアレルギー性胃腸炎の病態。山形県立中央病院消化器内科提供

山形 潟 日 報
2010年(平成22年)8月2日(月曜日)

アレルギー疾患合併も

厚労省研究研が実態調査 別の病気と区別 早めの診断大切

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。アレルギー性や好酸球関与の病態が認められることが、山形県立中央病院の消化器内科で明らかになった。

二つの病気の診断指針案

好酸球性胃腸炎

- 1 飲み込みの障害、食後吐き気がする感
- 2 粘膜の腫脹を伴った一定以上の好酸球
- 3 内視鏡検査で好酸球性炎症が認められる
- 4 CTや超音波検査で食道の腫脹が認められる
- 5 血液検査で好酸球が増加
- 6 別病にない
- 7 PPIは有効、ステロイドは有効
- 8 1と2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

アレルギー性胃腸炎

- 1 腹痛、下痢、嘔吐など
- 2 粘膜の腫脹を伴った一定以上の好酸球
- 3 腫脹がより、腸管に好酸球が認められる
- 4 アレルギーマネジメント
- 5 血液検査で好酸球が増加
- 6 CTや超音波検査で好酸球性炎症が認められる
- 7 内視鏡検査で好酸球性炎症が認められる
- 8 ステロイドは有効
- 9 1と2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

山形県立中央病院消化器内科提供

京都新聞
Kyoto Shinbun
(KINEN / Kyoto)
2010. 8. -3
p.44-47

消化器炎にアレルギー性も

二つの病気の診断指針案

好酸球性食道炎

- ①飲み込みの障害、食べ物がつかえる感じ
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③内視鏡検査で白色や黄色い苔、炎症(はれ)など
- ④CTや超音波検査で食道の壁に厚み
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥アレルギー検査
- ⑦PPHは有効、ステロイドが有効
- ⑧以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

好酸球性胃腸炎

- ①腹痛、下痢、嘔吐(おう吐)など
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③アレルギー検査で一定数の好酸球
- ④アレルギー検査で好酸球が増加
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥CTで胃や腸管の壁に厚み
- ⑦内視鏡検査で、はれや赤み、びらん
- ⑧ステロイドが有効
- ⑨以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる (厚労省研究班による)

「アレルギー性」の好酸球性食道炎(ES)と胃腸炎(EG)は、アレルギー性疾患の一種で、アレルギー反応によって食道や胃腸の粘膜が炎症を起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

アレルギー性疾患の診断指針案

厚労省研究班が実施調査... アレルギー性疾患の診断指針案をまとめた。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

好酸球関与、ステロイドが効果

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

秋田魁新報
Akita Shinbun
(KEIUN / Akita)

2010. 8. -2

アレルギー性疾患 胃腸炎

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

厚労省研究班実態調査 別の病気と区別 早めの診断大切

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

アレルギー性疾患

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

二つの病気の診断指針案

好酸球性食道炎

- ①飲み込みの障害、食べ物がつかえる感じ
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③内視鏡検査で白色や黄色い苔、炎症(はれ)など
- ④CTや超音波検査で食道の壁に厚み
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥アレルギー検査
- ⑦PPHは有効、ステロイドが有効
- ⑧以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

好酸球性胃腸炎

- ①腹痛、下痢、嘔吐(おう吐)など
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③アレルギー検査で一定数の好酸球
- ④アレルギー検査で好酸球が増加
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥CTで胃や腸管の壁に厚み
- ⑦内視鏡検査で、はれや赤み、びらん
- ⑧ステロイドが有効
- ⑨以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる (厚労省研究班による)

神崎タイムス
Shinaki Times
(SHINAKI / Naha)

2010. 7. 28

消化管炎 アレルギー性も

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。



本下 勇一 教授

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

二つの病気の診断指針案

好酸球性食道炎

- ①飲み込みの障害、食べ物がつかえる感じ
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③内視鏡検査で白色や黄色い苔、炎症(はれ)など
- ④CTや超音波検査で食道の壁に厚み
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥アレルギー検査
- ⑦PPHは有効、ステロイドが有効
- ⑧以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる

好酸球性胃腸炎

- ①腹痛、下痢、嘔吐(おう吐)など
- ②胸膈の痛感などで一定数以上の好酸球
- ③アレルギー検査で一定数の好酸球
- ④アレルギー検査で好酸球が増加
- ⑤血液検査で好酸球が増加
- ⑥CTで胃や腸管の壁に厚み
- ⑦内視鏡検査で、はれや赤み、びらん
- ⑧ステロイドが有効
- ⑨以上2は必須、それ以外もあると可能性が高まる (厚労省研究班による)

アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。アレルギー反応は、免疫系が本来は有害でない物質を有害と認識して攻撃しようとするときに起こる。アレルギー性疾患は、免疫系が過剰に反応して、アレルギー反応を引き起こす病気だ。

Ⅱ．分担研究報告

1. 好酸球性食道炎に關与するTh2型免疫応答誘導サイトカイン
thymic stromal lymphopietin (TSLP)の消化管粘膜での役割
研究分担者 京都大学医学研究科消化器内科学 千葉 勉、渡部則彦
2. 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
研究分担者 福岡大学筑紫病院消化器科 松井敏幸、石川智士
3. 好酸球性胃腸炎の多彩な病態に關する検討
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. プロトンポンプ阻害薬抵抗性非びらん性胃食道逆流症の原因としての
好酸球性食道炎の頻度に關する研究
研究分担者 日本医科大学消化器内科学 坂本長逸、岩切勝彦
5. 当科における好酸球性食道炎の臨床像
研究分担者 東北労災病院消化器内科 大原秀一

好酸球性食道炎に關与するTh2型免疫応答誘導サイトカイン thymic stromal lymphopoietin (TSLP)の消化管粘膜での役割

研究分担者 千葉 勉 京都大学医学研究科消化器内科学 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、その病態形成機構については十分に明らかにされていない。多くのアレルギー性疾患の病態形成に関わることが示唆されているTh2型免疫応答誘導サイトカインthymic stromal lymphopoietin (TSLP)が、好酸球性食道炎の炎症粘膜局所において発現増強しており、疾患感受性とTSLP遺伝子領域の遺伝子多型(SNPs)に相関があることが最近報告された。そこで、今回の研究では、TSLPの作用機序と*in vivo*での役割を検証すべく、ヒト樹状細胞でのTSLPによるTh2免疫応答免疫応答誘導機構の解析と、マウス消化管粘膜免疫疾患モデルを用いた消化管粘膜免疫応答におけるサイトカインTSLPの役割について解析を行った。その結果、ヒトTSLPとToll様受容体(TLR)リガンドでは異なる樹状細胞の活性化様式が存在し、TSLPもTLRリガンドも未熟骨髄系樹状細胞に作用して強力な成熟化を誘導し、T細胞増殖能を誘導するが、活性化されるシグナル経路の組み合わせの差異によってTSLPはTh2応答を、TLRリガンドは一般にTh1応答を誘導することが示唆された。また、消化管自己免疫性疾患である自己免疫性胃炎マウスモデルにおいて、胃炎組織においてTSLPの発現が増強し、TSLP-TSLPRシグナルは、胃粘膜において、Th1優位な自己免疫性胃炎の病態に対して抑制的に働いていることが示唆された。これらのことから、好酸球性食道炎の病態に關与することが示唆されているTh2誘導性サイトカインTSLPは、多くの自然免疫誘導因子と異なり、Th1免疫応答を誘導せず、*in vivo*では、さらにTh1免疫誘導に対して、抑制的に働かうことが示唆され、アレルギー性疾患以外での消化管におけるTSLPの持つ役割が明らかとなった。

共同研究者

渡部則彦（京都大学医学研究科消化器内科学・准教授）

A. 研究背景

好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎は消化管粘膜への好酸球浸潤が主体となるアレルギー性炎症性疾患であり、好酸球性食道炎においては、特に小児例で、喘息や食物アレルギーとの関連が深く、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し、一方で、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が有効であることが報告されている。ヒトでの好酸球性食道炎の病態解析から、食物抗原などのアレルギーが誘因となり、肥満細胞や、Th2細胞の活性化が生じ、IL-5分泌を介した好酸球

の生成と活性化が生じ、Th2 サイトカインであるIL-4,IL-13など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の分泌が誘導され、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推測されているが、その病態はまだ不明な点が多い。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、アレルギーや微生物感染によるTLRリガンド刺激などによって上皮細胞や好塩基球から産生され、肥満細胞、好酸球、NKT細胞の活性化、およびヒトでは樹状細胞を介したTh2免疫応答を誘導し、アレルギー性炎症の病態形成に関わっていることが示唆されている。ヒトTSLP遺伝子に存在する遺伝子多型(SNPs)が気管支喘息と相関していることが相次いで報告され、また、マウス疾患モデルにおいては、喘息、アトピー性皮膚炎な

どの疾患モデルのみならず、アレルギー性鼻炎モデルや、食物アレルギー下痢症モデルにおいても、その病態形成にTSLPが関与していることが示唆されている。そして、最近、小児の好酸球性食道炎患者において、疾患感受性とTSLP遺伝子領域の遺伝子多型(SNPs)の相関があり、好酸球性食道炎の炎症粘膜局所においてTSLPの発現が上昇していることが報告された。しかし、一方で、消化管粘膜では、マウスモデルにおいて、TSLPが、腸管上皮に発現し、腸管線虫感染症における感染排除のためのTh2免疫応答に関与していたり、デキストラン硫酸Naによる薬剤誘発性実験的腸炎モデルにおいて、TSLPが樹状細胞からのIL-12産生を抑制しTh1優位の炎症である腸炎に対して免疫調節性に働くことが示され、TSLPの持つ役割はアレルギー疾患のみに限定したのではないことが示唆されている。

B.研究目的

今回の研究では、TSLPによるTh2誘導機構の解明とTSLPが好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患マーカーとなりうるのか、またアレルギー以外の病態に関与しうるのかをみるために、1) ヒト樹状細胞でのTSLPによるTh2免疫応答免疫応答誘導機構の解析と、2) マウス消化管粘膜免疫疾患モデルを用いた消化管粘膜免疫応答におけるサイトカインTSLPの役割について解析を行った。

C.研究方法

- 1) TSLP受容体を生理的に発現するヒト骨髄系樹状細胞を末梢血より分離し、TSLPにより活性化されるシグナル伝達経路の解析を行った。
- 2) マウス消化管自己免疫疾患モデルである、新生仔胸腺摘除による自己免疫性胃炎モデルにおいて、TSLPRシグナルの欠損(TSLPR遺伝子欠損マウスを使用)がその疾患の病態形成にどのように作用するのか解析を行った。

(倫理面への配慮)

末梢血の解析を行う場合は、各被験者に対して、インフォームドコンセントを行った。

D.研究結果

- 1) ヒト樹状細胞におけるTSLPシグナル伝達

経路の解析

ヒト末梢血由来の樹状細胞を用いた解析では、TSLP添加後5分以内に、強力なJAK1、JAK2のチロシンリン酸化とともに広範なSTATファミリー分子(STAT1, 3, 4, 5, 6)、MAPキナーゼ経路(ERK, JNK)、PI3K-AKT経路の直接活性化が認められた。また、これらすべての活性化はJAK阻害剤により完全に消失したことから、JAKの強力な活性化が広範なシグナル伝達を媒介していると考えられた。さらに、TSLP刺激によるNF- κ B経路の強力な活性化も認められ、これがヒト骨髄系樹状細胞の成熟化に関与していることが示唆された。さらに、NF- κ B分子の中でp50の核移行が遷延し、p50ホモダイマーは他の共役分子とともに転写を正負両方向に制御し得ることが知られており、p50の遷延する核移行がTh2誘導因子であるOX40L分子発現の正の転写制御に関与している可能性が示唆された。また、微生物コンポーネントやCD40Lといった典型的な樹状細胞活性化刺激によって骨髄系樹状細胞は成熟化するとともに細胞内では転写因子のIRF8やSTAT4の発現を増強させるが、TSLPにはこの増強能がなく、これらによって制御されるIL-12p70の産生を欠いていた。このことがTSLPのもつ強いTh2誘導機能と関連していると考えられた。

2) マウス自己免疫性胃炎モデルでのTSLPのもつ役割

Balb/c野生型マウスを用いた新生仔胸腺摘除による自己免疫性胃炎モデルにおいて、約12週齢で、胃壁細胞に対する抗体産生とTh1型サイトカインを産生する自己反応性Th1型CD4T細胞浸潤による直接的な粘膜障害がおり、壁細胞の消失による胃底腺の萎縮を特徴とする慢性胃炎が形成された。そして、胃炎の形成とともに、胃粘膜局所においてTSLPの発現誘導が生じていた。これに対して、Balb/c TSLPR遺伝子欠損マウスでは、新生仔胸腺摘除により、血清抗胃壁抗体価が早期に高度に上昇し、組織学的にも、炎症細胞浸潤を伴う胃炎の発症が早期にみられ、自己免疫性胃炎の発症率も高くなり、CD4T細胞を中心とする炎症細胞浸潤が増強し、高度の萎縮性胃炎が

誘導されることが明らかとなった。そして、TSLPRKOマウスの自己免疫性胃炎発症胃粘膜局所では、Th 1 誘導性のtbetの上昇とTh 1 サイトカインIFN- γ の増強が認められた。

E. 考察

- 1) 今回の解析から、ヒトTSLPとTLRリガンドによって異なる樹状細胞の活性化様式が存在し、TSLPもTLRリガンドも未熟骨髄系樹状細胞に作用して強力な成熟化を誘導し、T細胞増殖能を誘導するが、活性化されるシグナル経路の組み合わせの差異によってTSLPはTh2応答を、TLRリガンドは一般にTh1応答を誘導することが示唆された。
- 2) 消化管自己免疫性疾患である自己免疫性胃炎マウスモデルにおいて、胃炎組織ではTSLPの発現が増強し、TSLP-TSLPRシグナルは、胃粘膜において、Th1優位な自己免疫性胃炎の病態に対して抑制的に働いていることが示唆された。このことから、TSLP-TSLPRシグナルは、消化管粘膜上皮では、腸管のみならず胃粘膜においても免疫調節性に作用し、Th 1 免疫応答に対して抑制的に働いていることが示唆され、アレルギー性疾患以外での消化管におけるTSLPの持つ役割が明らかとなった。

F. 結論

好酸球性食道炎の病態に関与することが示唆されているTh2誘導性サイトカインTSLPは、多くの自然免疫誘導因子と異なり、Th 1 免疫応答を誘導せず、*in vivo*では、さらにTh 1 免疫誘導に対して、抑制的に働きうることが示唆された。

G. 研究発表

[論文発表]

- 1) Aoki N, Kido M, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Tanaka J, Watanabe T, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N. Dysregulated generation of follicular helper T cells in the spleen triggers fatal autoimmune hepatitis in mice. *Gastroenterology*. 2011 (in press).
- 2) 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* 52:108-114:2010.

- 3) Yamamoto S, Nakase H, Yamashita K, Matsuura M, Takada M, Kawanami C, Chiba T : Gastrointestinal follicular lymphoma: Review of the literature. *J Gastroenterol* 45:370-388:2010.
- 4) Fukuhara M, Watanabe T, Ueo T, Ida H, Kodama Y, Chiba T. Enhanced cytokine responses to Toll-like and NOD-like receptor ligands in primary biliary cirrhosis-CREST overlap syndrome. *Rheumatology*. 49: 1602-1604: 2010.
- 5) Arima K, Watanabe N, Hanabuchi S, Chang M, Sun SC, Liu YJ. Distinct signal codes generate dendritic cell functional plasticity. *Sci. Signal*. 3(105): ra4: 2010.
- 6) Hanabuchi S, Ito T, Park WR, Watanabe N, Shaw JL Roman E, Arima K, Wang YH, VooKS, Cao W, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of forkhead box P3+ regulatory T cells in human thymus. *J Immunol*. 184(6), 2999-3007: 2010.

[学会発表]

- 1) Nishiura H, Kido M, Tanaka J, Aoki N, Iwamoto S, Chiba T, Watanabe N. TSLP regulates autoantibody production and inflammation in mouse models of autoimmune gastritis. 18th United European Gastroenterology Week, Barcelona, 2010.10.25.

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（以下EGE）の診断はこれまで1990年にTalleyらが作成した診断基準が各種文献で引用されている。しかし、この診断基準は局所に好酸球浸潤するその他の疾患を除外するという、やや曖昧な基準であった。昨年の本研究班では診断指針案を作成した。この診断基準は消化管への好酸球浸潤を積極的に証明するものである。今回、我々はEGEに関する2例の症例を報告し、診断基準の問題点について考察した。1例目はEGE再燃例で、平成5年にTalley診断基準よりEGEの喫膜優位型と診断されていた患者である。本症例で昨年の本研究班での診断指針案の有用性を検討した。また今回、EGEの再燃時に粘膜から好酸球浸潤を認めた。このため、再燃時期により好酸球の浸潤する消化管部位が異なると考えられた。2例目は多発性小腸潰瘍の1例であり、主として小腸造影検査を用いてEGEを疑った。鑑別疾患を挙げるとともに、その鑑別に関して血液検査所見、カプセル内視鏡所見などにより鑑別が可能であった。本研究班の診断指針案と比較し、指針案の妥当性が確認できた。

研究協力者

石川智士（福岡大学筑紫病院消化器科・助手）

A・研究目的

EGEの明確な診断基準は定められていない。一般にTalleyらの診断基準（表1）が用いられているが、除外診断などについて課題を残している。今回、EGE再燃例と多発性小腸潰瘍の小児例の2症例に対しTalleyらの診断基準と昨年本研究班でのEGEの診断指針案（表2）の有用性、またその他の鑑別疾患に関してより明確にすることを目的とする。

（表1）Talleyらの診断基準

- ① 消化管症状が存在すること
 - ② 消化管の1か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①～③を全て満たすもの

（表2）本研究班での好酸球性胃腸炎の診断指針案 H21年度

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。
 8. 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
それ以外の項目も満たせば可能性は高くなる。

B.研究方法

（1）実施経過

再発性のEGEを1例と鑑別診断困難例の1例の診断過程を分析した。
症例1は平成5年にEGEの喫膜優位型と診断