

された患者の再燃例である。これまで何回か再燃をしており、いずれも腹水の貯留を認めていた。上下部消化管内視鏡検査での生検も何度か施行されているが、粘膜に好酸球浸潤は指摘されておらず、病理組織学的に喫膜優位型の再燃とされていた。今回、平成22年の再燃時には食道、十二指腸に優位に好酸球浸潤を認めた。

症例2は平成22年1月に当院へ腹痛を主訴に受診した7歳の小児。十二指腸から空腸にかけてびらん、類円形の潰瘍が散見され、EGEの鑑別、確定診断のため、各種血液検査、消化管造影検査、内視鏡等を施行した。

上記2症例をTalleyらの診断基準と本研究班の診断指針案を用いて検討した。

(2) 倫理面への配慮

説明、同意を得ており倫理面への配慮は十分に行った。

C. 研究結果

症例1は平成5年に発症し、再燃を繰り返している70歳台女性pl、好酸球：20.0%と好酸球上昇を認めた。腹水中の好酸球が90%と増多していることより診断され、X線では十二指腸から小腸にかけて浮腫、鋸歯状変化を呈していた。PSLの治療に対する反応は良好で症状は改善するが、これまで再燃とPSLの投与を繰り返している。また再燃時に何度か上下部消化管内視鏡検査を行っているが発赤やびらんはあるものの粘膜への好酸球浸潤は認めていない。今回平成22年に症状が再燃した。血液検査では白血球：9600/ μ l、好酸球：22.7%であった。上部消化管内視鏡検査では表層性胃炎を認めるのみであったが、正常の食道粘膜、十二指腸粘膜に有意に好酸球浸潤を認めた。よって初発時、再燃時とも好酸球の浸潤する消化管部位は異なるものの、Talleyらの診断基準、本研究班での診断基準案のいずれも満たしていたと考えられた。

症例2は7歳の女児で症状は腹痛のみであった。血液検査上は白血球：16500 / μ l、CRP：5.85 mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。好酸球：1.4%と上昇はなかった。その他、CH50：69.8 mg/dl、C3：242 mg/dl、C4：35 mg/dlと軽度の補体の上昇、13因子：62%と低下、免疫グ

ロブリンIgG：561 mg/dlと低下、ループスアンチコアグラント：1.32と上昇はあるものの有意といえる値ではなかった。抗核抗体、LEテスト、抗dsDNA抗体、抗カルジオリピン抗体、抗RNP抗体、抗Sm抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、クオンティフェロン、免疫グロブリンIgEなどは全て正常であった。血液、尿、便の各種培養では菌の発育はなかった。また寄生虫の虫卵も陰性であった。腹部CTで腸管壁の肥厚を認め、経口小腸造影検査では十二指腸から空腸にかけて浮腫と鋸歯状変化を伴っていた。Talleyらの診断基準と比較し内視鏡の生検による好酸球浸潤の証明、末梢血中の好酸球増多はなかったものの、症状、小腸造影検査所見よりEGE疑いと診断した。PSL約1mg/kgを投与し、その後速やかに症状は改善した。しかし、PSLの漸減の度に症状は再燃した。抗アレルギー薬も併用したが、その効果は乏しく、PSLの離脱ができなかった。その後、腹痛が再燃するため再度精査のため当院へ入院した。粘膜面の評価目的でカプセル内視鏡を施行したところ、空腸にびらん、浅い類円形の潰瘍が多発していた。このため、生検、観察目的で経口的ダブルバルーン小腸内視鏡検査を行った。身体も小さく十分な検査でなかったため、scopeはカプセル内視鏡で見られたような浅い類円形の潰瘍までは到達できなかったが、浅いびらんが散見され、数ヶ所より生検を行った。生検では特異的所見はなく、最終診断は分類不能の多発性小腸潰瘍とした。尚、経過中に上部消化管内視鏡検査も2度行い、生検も行っているが、特異的な所見は指摘できなかった。症例2ではTalleyらの診断基準も満たさず、本研究班の診断基準指針案では好酸球を証明する2、3を満たさず、EGEは否定的となった。また積極的な小腸内視鏡検査が診断に有用であった。

D. 考察

症例1に関して

Talleyの診断基準では①消化管症状が存在すること、②のうち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を満たしていた。初発時は本研究班の診断指針案では1、3～8を満たしていた。今回の再燃では食道、十

十二指腸の生検で粘膜内に20/HPF以上の好酸球が存在しており、2も満たした。よって再燃時で合致する項目は異なるものの、いずれも診断指針案で基準は満たしたことになる。Talleyらの診断基準と本研究班での診断指針案は本症例においては相違なく診断し得たと考える。また漿膜優位型と診断されていたが、平成22年の再燃時には食道、十二指腸に優位に好酸球浸潤を認めた。すなわち、EGEの再燃では好酸球が浸潤する消化管部位が異なることがわかった。

症例2に関して

EGEの診断基準では、文献上Talleyの診断基準が一般に用いられている。好酸球増多を示すその他の疾患を除外する必要がある、これらの疾患として、寄生虫感染、hypereosinophilic syndrome、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss症候群）などが挙げられる。生検や抹消血中の好酸球増多は必発ではないため、画像診断上ループス腸炎やアニサキス症、アミロイドーシス、シェーンライン・ヘノッフ紫斑病、キャンピロバクター腸炎やサルモネラ腸炎などの感染性腸炎、虚血性小腸炎、NSAIDs腸炎、Crohn病、放射線性腸炎なども鑑別に挙がる。

近年のEGEの報告例では内視鏡の生検や腹水中の好酸球浸潤を証明するものがほとんどである。昨年本研究班で作成された指針案は客観的に好酸球浸潤を消化管粘膜または腹水から証明することを診断に取り入れられている。症例2ではその指針案のうち1、4、6～8を満たすが、好酸球浸潤が証明できなかった。2、3、5はいずれも好酸球の浸潤を証明するものであった。Talleyの診断基準でも②を満たすことができなかった。症例2では診断の際、小腸造影検査で確認できなかった粘膜病変をカプセル内視鏡で確認できた。ダブルバルーン小腸内視鏡で確認することにより、鑑別診断が進むと考える。また以前はなかったこれらの検査法により本疾患の解明が進むことが期待されると思われる。

E. 結論

EGE再燃例とEGEを疑った多発性小腸潰瘍の小児例に対し、Talleyらの診断基準やEGEの鑑別疾患を示すとともに、昨年EGEの診断指針案の有用性を検討した。hypereosinophilic

synndromeやシェーンライン・ヘノッフ紫斑病など腹部症状が先行するものがあるため、経過観察を要する症例も存在するものの、昨年EGEの診断指針案は今回の2症例より客観的に診断が可能なものとなっていると思われる。今後、今回の鑑別疾患と診断指針案により本邦でEGEの解明が進み、診断がより簡便なものとなることが望まれる。また、積極的に小腸内視鏡検査を行うべきと考えた。

F. 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

好酸球性胃腸炎の多彩な病態に関する検討

研究分担者 松本主之 九州大学病院消化管内科 講師

研究要旨

好酸球性胃腸炎の3例について、その病態や臨床経過等を比較検討した。各症例で基礎疾患や誘因、罹患部位、治療反応性などが異なり、その病態は非常に多彩であった。1症例は好酸球増多症候群における消化管症状である可能性も示唆された。近年、好酸球増多症候群の一部に、ある特定の遺伝子異常が認められることが判明し、これら別疾患として分類するようになった。好酸球性胃腸炎と好酸球増多症候群は重複する病態が多いが、好酸球性胃腸炎の疾患概念および治療戦略の確立においては、臨床学的特徴だけでなく遺伝子学的解析を加味したアプローチが重要であろう。

研究協力者

森山智彦（九州大学病院消化管内科・助教）

A・はじめに

好酸球性胃腸炎は、多彩な消化器症状がみられる原因不明の疾患で、組織学的に、胃や小腸の消化管壁に血管炎を伴わない浮腫と好酸球の浸潤を特徴とする。今回我々は、異なる病態を呈した好酸球性胃腸炎の3例を検討する。

B.症例

[症例1]

40歳代、女性。2007年10月下旬に胸焼けに対してランソプラゾールを服用した。その1週間後から腹部膨満感と1行/日の軟便が出現した。止痢薬投与で腹部膨満感が増悪したため近医を受診したところ、好酸球増加に加え、腹部超音波検査で腹水と小腸壁肥厚を指摘され当科紹介となった。イネに対してアレルギー性鼻炎の既往がある。

白血球数は27250/ μ Lで好酸球数は18560/ μ L (68.1%)と著明に増加し、IgEも596U/mLと高値であったが、炎症反応は陰性で貧血はなかった。小腸造影X線検査では、全小腸にKerckring皺壁の腫大を認めた(図1)。上部消化管内視鏡検査では十二指腸第二部に浮腫を認めたが、生検では好酸球は検出されな

かった。

プレドニゾロン30mg/日の投与を開始したところ好酸球は速やかに減少、腹痛も消失した。治療開始から1ヶ月後の腹部超音波検査では小腸壁肥厚と腹水は消失しており、プレドニゾロン漸減、中止後も再発を認めなかった。

[症例2]

40歳代、男性。2002年発症の潰瘍性大腸炎で加療中であった。2007年11月に肺炎に対してレボフロキサシンを投与され、10日間服用し軽快した。その4日後より嚥下時のつまり感が出現、腹部CT検査で食道、胃前庭部、小腸、大腸の壁肥厚と少量の腹水を指摘された。その直後より強い上腹部痛が出現、経口摂取が不可能となったため当科紹介となった。アレルギー性鼻炎と慢性蕁麻疹の既往あり。

白血球数は16320/ μ Lで好酸球数は2220/ μ L (13.6%)と増加し、IgEも1419U/mLと著明高値であった。CRPは2.46mg/dLと高値を示したが貧血はなかった。上部消化管内視鏡検査では食道、胃前庭部、十二指腸に浮腫を認め(図2)、食道からの生検で好酸球浸潤を認めた。

好酸球性食道炎を併発した好酸球性胃腸炎と診断し、プレドニゾロン70mg/日の投与を開始したところ速やかに症状消失し、食事の経口摂取が可能となった。プレドニゾロンを減量しても再発は認めず、治療開始から1ヶ月

後の腹部CT検査では消化管の壁肥厚、腹水ともに消失した。その後プレドニゾロンの投与を中止したが再発を認めていない。

[症例3]

30歳代、女性。2009年1月中旬より特に誘因無く、10行/日以上の水様下痢と腹痛が出現したため同年2月に近医を受診した。末梢血の白血球数 $17450/\mu\text{L}$ 、好酸球数 $9550/\mu\text{L}$ (54.7%)と好酸球増多に加え、上部消化管内視鏡検査において胃体部に発赤した粘膜を認めた。同部位からの生検で好酸球の集簇を認めたため好酸球性胃腸炎と診断された。プレドニゾロン $40\text{mg}/\text{日}$ による治療を開始したところ、治療開始直後より好酸球数の正常化および消化器症状が消失したが、減量に伴い再発を繰り返すため当科紹介となった。気管支喘息や食物アレルギーの既往なし。

前医より処方されたプレドニゾロン $15\text{mg}/\text{日}$ を内服中であったが、白血球数は $13280/\mu\text{L}$ で好酸球数は $3600/\mu\text{L}$ (27.1%)と著明に増加していた。IgEも $992\text{U}/\text{mL}$ と高値であったが、炎症反応は陰性で貧血はなかった。上部消化管内視鏡検査では十二指腸第二部の粘膜は粗米造で、同部からの生検で好酸球の集簇を認めた。小腸造影 X線検査では、空腸に Kerckring 皺壁のわずかな腫大を認めた。骨髓穿刺では、骨髓像および染色体分析に異常は指摘出来なかった。

ロイコトリエン拮抗薬や抗ヒスタミン薬を併用したが、プレドニゾロンの減量に伴い再発を繰り返した。そこで、シクロスポリンとハイドロキシウレアの併用経口投与を試みた。シクロスポリンの目標血中濃度を $150\sim 200\text{ng}/\text{mL}$ に設定して投与量を調節しながらプレドニゾロンを漸減したところ、症状の再発や好酸球増多を認めず、 $10\text{mg}/\text{日}$ まで減量可能となった。

C. 考察

好酸球の消化管局所への異常集積による炎症性疾患を総称して、好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders; EGID) と言う¹⁾。本疾患の診断基準は確立されていないが、確定診断には生検で好酸球浸潤と随伴する

炎症所見などを評価する必要がある。一次性EGIDはアレルギー性が主な原因とされている。二次性で最も重要なのは、後述する好酸球増多症候群 (Hypereosinophilic syndrome; HES) の一臓器症状としてのEGIDが挙げられるが、薬剤性や感染によるものもある。末梢血の好酸球増多が高度であったり、全身状態が不良な例ではHESの鑑別が重要となる。部位による分類では好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎に分けられるが、症例2のように複数の部位にまたがって炎症を認めることも多い。

好酸球性胃腸炎の診断基準として、Talleyら²⁾が報告したものが多く用いられているが、この基準には除外疾患の明確な基準がなく、好酸球性腹水といった診断に有用な所見が加味されていない。そこで本研究班により、日本人における好酸球性胃腸炎の実態調査に基づいた診断指針案が作成された³⁾。今後、症例の蓄積により本指針案の妥当性が検証され、更に洗練されたものになることが期待される。

本疾患に対する治療法の中心は、副腎皮質ステロイドと抗アレルギー薬の投与、および対症療法である。一方、高度の腸管狭窄を有する症例や消化管穿孔を来した症例では外科的切除も選択肢となる。しかしながら、これらの治療に一旦は反応するものの、再発を繰り返す症例が少なくない。症例3は当初ステロイドに対する反応は良好であったが、同剤の減量とともに再発し治療法の選択に難渋した。

一方、本症と同様に好酸球増多を特徴とする疾患群としてHESがある。HESは、寄生虫感染やアレルギー性疾患などの基礎疾患がなく、 $1500/\mu\text{L}$ 以上の高度な好酸球増加が6ヶ月以上持続して認められ、臓器障害を伴う疾患群の総称であり⁴⁾、一部は好酸球性胃腸炎と重複する。症例3は発症直後にプレドニゾロンによる治療が開始されたためHESの診断基準を満たさなかったが、その後の経過から、HESに準じた治療法を考慮した。現在までに、HESに対する内科的治療として遺伝子異常をターゲットとした抗体製剤、ハイドレア、ピンクリスチンなどの抗腫瘍薬、インターフェロン、シクロスポリンなどの免疫調整薬の有効性が報告されている⁵⁾。症例3では好酸球に遺伝子異常を認めなかったこと、

若年女性であること、さらに費用を考慮の上シクロスポリンとハイドロキシウレアの併用投与を選択したところ、現時点では有効である。

ともにheterogenousな疾患群である好酸球性胃腸炎とHESは重複する病態が多いが、これまでの疾患概念ではこの二つを明確に分類する手立てがない。近年、HESの中の10～20%にFIP1L1-PDGFR α キメラ遺伝子陽性群が存在し、慢性骨髄性白血病の治療薬であるimatinibが有効であるこれらの群を、慢性好酸球性白血病として取り扱うようになった⁶⁾。これと同様に、好酸球性胃腸炎の治療戦略の確立においては、明確な遺伝子変異をもつ疾患群を除外していく必要がある。すなわち、これまでの臨床学的特徴のみに基づく診断基準ではなく、遺伝子学的解析を加味した疾患概念の確立が肝要である。

D.参考文献

- 1) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 113: 11-28, 2004
- 2) Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, et al. Eosinophilic gastroenteritis: A clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 31: 54-58, 1990
- 3) 木下芳一ら. 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. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010
- 4) Klein NC, Hargrove RL, Sleisenger MH, et al. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine* 49: 299-319, 1970
- 5) Chusid MJ, Dale DC, West BC, et al. The hypereosinophilic syndrome: analysis of 14 cases with review of the literature. *Medicine* 54: 1-27, 1975
- 6) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, editors. *World Health classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues (ed 4th)*. Lyon, France: IARC Press; pp68, 2008

E.研究発表

[論文発表]

特になし

[学会発表]

- 1) 第95回日本消化器病学会九州支部例会（北九州）、永田豊、森山智彦、浅野光一、中村昌太郎、平橋美奈子、谷合啓明、松本主之、飯田三雄、「シクロスポリンが緩解維持に有効であった好酸球性胃腸炎の1例」

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

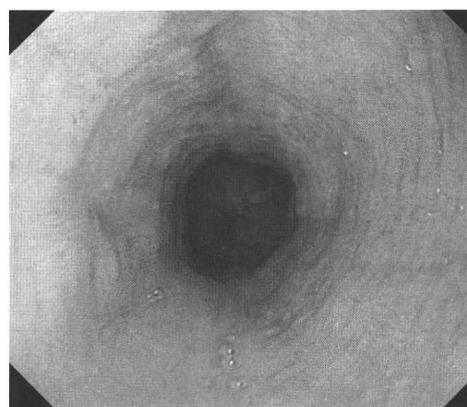
3. その他

特になし

図1. 小腸X線造影所見。
小腸全体に浮腫を認める。



図2. 食道内視鏡所見。
浮腫と縦走溝を認める。



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 坂本長逸 日本医科大学消化器内科 教授

研究要旨

好酸球性食道炎は、プロトンポンプ阻害薬(PPI)抵抗性の非びらん性胃食道逆流症(NERD)の原因の一つとして考えられているが、PPI倍量抵抗性NERDの原因である好酸球性食道炎の頻度は明らかでない。今回、PPI倍量抵抗性NERD23症例の原因について食道生検を含む上部消化管内視鏡検査、食道内圧検査、食道pH・多チャンネルインピーダンス検査を行い検討した。PPI倍量抵抗性NERD患者の原因は好酸球性食道炎1例(4.3%)、びまん性食道痙攣1例(4.3%)、液体逆流11例(47.8%)、空気逆流1例(4.3%)であり、原因不明は9例(39.1%)であった。

研究協力者

岩切勝彦（日本医科大学消化器内科・准教授）

A.研究目的

非びらん性胃食道逆流症(non-erosive gastroesophageal reflux; NERD)は食道粘膜傷害を認めないものの逆流症状を有する疾患であり、逆流性食道炎患者と同様な日常生活の質の低下を来す。NERDは逆流症であるがプロトンポンプ阻害薬(PPI)による治療成績は逆流性食道炎の成績とは大きく異なり、症状の改善は約半数であると報告されている。これらのPPI抵抗性NERD患者の原因として、①PPI投与も十分な胃酸抑制が行われていない結果、胃酸逆流による症状出現、②胃酸以外の液体逆流や空気逆流による症状出現、③食道運動異常症、④好酸球性食道炎、⑤精神心理学的要因等が考えられている。しかし、好酸球性食道炎がPPI抵抗性NERDの原因である頻度は明らかでないため、2007年から当科におけるPPI倍量抵抗性NERD患者の原因について、食道生検を含めた上部消化管内視鏡検査、high resolution manometry (HRM)による食道内圧検査、食道pH・多チャンネルインピーダンス検査を行い検討した。

B.研究方法

対象は消化管運動機能改善薬や漢方薬に加え

PPI倍量分割投与を行うも逆流症状(胸やけ、つかえ感、胸痛)が残存したPPI倍量抵抗性NERD患者23症例(男性10人、女性13人、平均年齢52.6歳)である。PPI倍量抵抗性NERD患者と診断後、好酸球性食道炎の存在を確認するため上部消化管内視鏡検査を行い、食道所見に関わらず中部～下部食道から3個の生検を行った。内視鏡検査において異常がみられない場合にはHRMによる食道内圧検査を施行した。食道内圧検査施行も一次性食道運動障害の所見が得られない場合には、すべてのタイプの逆流を捉えることが可能である食道pH・多チャンネルインピーダンス検査を施行し逆流と症状の関連を検討した。食道pH・多チャンネルインピーダンス検査時にはPPI(倍量分割投与)のみを内服した状態で行った。液体逆流(液体単独逆流または混合【液体+空気】逆流)症状は液体逆流発生後5分以内の症状とした。逆流と症状の関連はsymptom index(液体逆流に伴う症状/総液体逆流回数)により評価を行い、symptom index (SI)が50%以上であった場合に症状は液体逆流に関連するものと判定した。空気単独逆流と症状の関連に関しては、個々の空気逆流と症状について検討を行い判定した。

C.研究結果

(1)23例中の1例は内視鏡検査により好酸球性食

道炎と診断された。この症例は内視鏡を食道内に挿入した直後に食道内に多数の輪状溝が数秒間出現した。またヨード散布直後にも同様な輪状溝が出現し好酸球性食道炎を疑い食道中部～下部の生検を行った。すべての生検部位より25個以上/high power fieldの好酸球が確認され好酸球性食道炎と診断した。好酸球性食道炎の1例を除く22例に対して食道内圧検査が行われ、1例が嚥下後に正常な蠕動波がみられるが、嚥下後の多くの収縮波は連発する同期性収縮波であり、びまん性食道痙攣と診断した。残りの21例に対して24時間食道pH・多チャンネルインピーダンス検査を施行した。21人中11人(47.8%)が液体逆流に対してSI陽性であり、4人(17.4%)は酸逆流(pH4未満)に対してSI陽性であり、7人(33.3%)は酸以外(pH4以上)の液体逆流に対してSI陽性であった。また1例は空気単独逆流による胸やけと診断した。この症例は胸やけ出現約15秒前に同期性のインピーダンス増加を認め空気逆流があることは明らかであったが、おくびはなくその後増加したインピーダンスが順行性に移動する所見がみられた。逆流した空気が口腔内に排出されなかった結果、再度空気が下部食道に移動している所見を捉えているものと考えられた。本症例は検査中に2回の胸やけを訴えたが2回とも同様なインピーダンスストレスを示しており、空気逆流による食道伸展により胸やけを起こしたと考えられた。以上食道pH・多チャンネルインピーダンス検査により21人中12人(57.1%)の症状は逆流に関連するものであり、23人中の14人(60.9%)の症状の原因が明らかとなった。しかし、23人中9人(39.1%)の症状の原因は未だ不明であった。

(2) 当科で経験した好酸球性食道炎症例の 治療経過

プレドニゾロン30mgでの治療開始後、3-4日で症状は消失し、好酸球数も正常化したため、1週投与後15mgに減量、その後1週間隔にて5mgずつ減量しプレドニゾロン5mgまで減量した。プレドニゾロン5mgを1カ月使用し症状の再燃、末梢血での好酸球の増加もみられないため、プレドニゾロン2.5mgに減量した。プレドニゾロンの休薬を考えたが併存している気管支喘息の

治療も考慮しPSL2.5mgの継続し使用している。現在プレドニゾロン2.5mgを30カ月継続しているが、好酸球性食道炎の再燃はない。

D. 考察

PPI抵抗性NERD患者のうち逆流(液体単独、液体+空気、空気単独)に関連するものが12例(52.1%)にみられたが、逆流とは関連のない好酸球性食道炎が1例(4.3%)、また一次性食道運動障害であるびまん性食道痙攣も1例(4.3%)みられた。当科における好酸球性食道炎は未だ1例のみであり、好酸球性食道炎がPPI抵抗性NERDの原因としての頻度を言及することは時期尚早であるが、今回の検討から、好酸球性食道炎や食道運動障害がPPI抵抗性NERD患者の原因疾患であることを確認でき、PPI投与も症状の改善がみられない場合には、内視鏡検査において好酸球性食道炎で観察される縦走溝、輪状溝、白斑等が認められない場合においても食道生検を行うこと、また食道内圧検査により食道運動障害の有無を確認することが重要であると考えられた。

E. 結論

当科での好酸球性食道炎がPPI抵抗性NERDの原因である頻度は23例中1例(4.3%)にみられた。PPI抵抗性NERDの原因の一つとして好酸球性食道炎を念頭に置き診療する必要がある。

F. 参考文献

1. Iwakiri K, Sano H, Tanaka Y, Kawami N, Umezawa M, Futagami S, Hoshihara Y, Nomura T, Miyashita M, Sakamoto C. Characteristics of symptomatic reflux episodes in patients with non-erosive reflux disease who have a positive symptom index on proton pump inhibitor therapy. *Digestion*. 2010;82:156-61.

G. 研究発表

1. Iwakiri K, Sano H, Tanaka Y, Kawami N, Umezawa M, Futagami S, Hoshihara Y, Nomura T, Miyashita M, Sakamoto C. Characteristics of symptomatic reflux

episodes in patients with non-erosive reflux disease who have a positive symptom index on proton pump inhibitor therapy. *Digestion*. 2010;82:156-61.

2. Iwakiri K, Hoshihara Y, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, Kotoyori M, Nomura T, Miyashita M, Sakamoto C. The appearance of rosette-like esophageal folds ("esophageal rosette") in the lower esophagus after a deep inspiration is a characteristic endoscopic finding of primary achalasia. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 422-5.
3. Sano H, Iwakiri K, Kawami N, Tanaka Y, Umezawa M, Iizumi T, Kotoyori M, Hoshihara Y, Takubo K, Sakamoto C. Eosinophilic esophagitis: a case report with a review of the literature. *Clin J Gastroenterol* 2010;3:279_84
4. Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, Iwakiri K, Itoh T, Sakamoto C. Migration of eosinophils and CCR2-CD68-double positive cells into duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1835-42

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

当科における好酸球性食道炎の臨床像

研究協力者 大原秀一 東北労災病院消化器内科 部長

A・研究目的

好酸球性食道炎（EE）の臨床像を明らかとし、その診断基準、臨床的取り扱い、治療法などの確立を目指す

B.研究方法

東北労災病院において上部内視鏡検査施行例のうち、つかえ感などの自覚症状を有する例、内視鏡的にEEを疑う例に対して、食道生検を施行し、上皮内好酸球浸潤の有無からEEの診断を行った。

C.研究結果

2009年4月より2010年12月までに、病理組織学的に計5例がEEと診断された。

年齢：20歳から61歳

性別：全例男性

主訴：2例がつかえ感、1例は心窩部痛、2例は人間ドックの内視鏡検査で発見されたが、1例は胸やけ症状、1例は軽度のつかえ感を自覚していた。なお、全例下痢などの胃腸症を疑わせる症状はみられなかった（1例のみ下部消化管検査施行し、異常なし）

発見時の末梢血好酸球：3例は10%前後の上昇、2例（ドック例）は正常範囲内であった。

発見時胸部CT：1例のみに発見時に胸部CTが施行され、食道壁の肥厚は見られなかった。

内視鏡所見：縦走溝は5例全例（1例は弱所見）、輪状溝は4例（うち1例は弱所見）、白斑は1例でみられた。又、粘膜の白濁粗造所見が4例にみられた。

生検：食道各部位から3~4個の生検組織が採取され、全例少なくとも1個の生検組織には高倍率視野で20個以上の上皮内好酸球浸潤が認められた。内視鏡所見の強弱と好酸球浸潤の程度は必ずしも相関はしないものの、内視鏡的に所見の無い

部位からの生検では好酸球浸潤が認められない症例もあった。

治療経過：1例（主訴はつかえ感）は発見時に既にPPIを投与されていたが無効であり、粉末状ステロイド剤の嚥下療法により1カ月後には症状が消失し、内視鏡的所見、生検による上皮内好酸球浸潤も消失していた。3例はPPI常用量を投与し、1ヶ月以内には症状が消失し、経過観察が可能であった2例は内視鏡的所見、生検による上皮内好酸球浸潤も消失していた。軽度の胸やけのみの例（ドック例）は無治療で自覚症状がほとんど気にならず、約6ヶ月後の経過観察時には内視鏡的所見、生検による上皮内好酸球浸潤も消失していた。

D.考察

今回、食道生検による上皮内好酸球浸潤を確定診断の基準として診断された5例の経験から、EEの診断基準に関して以下の様な考察が可能と考える。

自覚症状に関しては、つかえ感以外に胸やけ、心窩部痛を主訴とした例もあり、又軽度の自覚症状のみしかみられなかったドック受診による発見例もあり、自覚症状は症例により差が見られる場合があり、つかえ感のみを指標にする事は再考が必要と考えられる。

内視鏡所見に関しても、縦走溝、輪状溝、白斑が代表的な所見ではあるが、症例により1つの所見しか目立たない例もあり、その他の所見として粘膜の白濁粗造と表現すべき所見が随伴する例が多かった。所見の強弱にも差がみられ、比較的所見が軽度の例では、空気量の調節による食道壁伸展度合いを変化させる等の詳細な観察が必要と考えられた。

治療に関しては、PPIが有効な例もあり、PPI無効例にはステロイド剤の局所作用が有効であ

った。今後、再発の有無などに関して、更なる長期的な経過観察が必要と考えられる。

E.研究発表

[論文発表]

- 1) Abe Y, Iijima K, Ohara S, Koike T, Ara N, Uno K, Asano N, Imatani A, Kato K, Shibuya D, Shimosegawa T. A Japanese case series of 12 patients with esophageal eosinophilia.

J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):25-30

[学会発表]

- 1) 第80回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW)
楠瀬寛顕、大原秀一、浜田史朗、北川 靖、
前川浩樹、小島康弘、阿部 基、齊藤晃弘、
半田朋子。好酸球性食道炎の3例

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する

一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社	出版地	出版年	ページ
木下 芳一, 吉野生季三	好酸球性胃腸炎	上西紀夫, 荒川哲男, 中島 淳, 藤本一眞, 松橋信行編	どう診る？ 小腸疾患－診断から 治療まで	診断と 治療社	東京	2010	102-105

雑 誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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	Gastroenterological Endoscopy	53	3-15	2010
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
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)	2011
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)	2011
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.		(in press)	2011
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
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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
Arima K, Watanabe N, Hanabuchi S, Chang M, Sun SC, Liu YJ.	Distinct signal codes generate dendritic cell functional plasticity.	Sci. Signal.	3	Ra4	2010
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	2999-3007	2010
Iwakiri K, Sano H, Tanaka Y, Kawami N, Umezawa M, Futagami S, Hoshihara Y, Nomura T, Miyashita M, Sakamoto C	Characteristics of symptomatic reflux episodes in patients with non-erosive reflux disease who have a positive symptom index on proton pump inhibitor therapy	Digestion	82	156-161	2010
Iwakiri K, Hoshihara Y, Kawami N, Sano H, Tanaka Y, Umezawa M, Kotoyori M, Nomura T, Miyashita M, Sakamoto C	The appearance of rosette-like esophageal folds ("esophageal rosette") in the lower esophagus after a deep inspiration is a characteristic endoscopic finding of primary achalasia	J Gastroenterol.	45	422-425	2010
Sano H, Iwakiri K, Kawami N, Tanaka Y, Umezawa M, Iizumi T, Kotoyori M, Hoshihara Y, Takubo K, Sakamoto C	Eosinophilic esophagitis: a case report with a review of the literature	Clin J Gastroenterol	3	279-284	2010
Futagami S, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Gudis K, Iwakiri K, Itoh T, Sakamoto C	Migration of eosinophils and CCR2-CD68-double positive cells into duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia	Am J Gastroenterol.	105	1835-1842	2010
Abe Y, Iijima K, Ohara S, Koike T, Ara N, Uno K, Asano N, Imatani A, Kato K, Shibuya D, Shimosegawa T.	A Japanese case series of 12 patients with esophageal eosinophilia.	J Gastroenterol.	46	35-30	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

A 炎症性病変

8

好酸球性胃腸炎

島根大学医学部内科学第二 木下芳一, 吉野生季三

診断・検査のポイント

- 腹痛と下痢を慢性的に有する患者には好酸球性胃腸炎の可能性を考えてアレルギー歴の問診を必ず行う
- 血液検査では好酸球数を計測し 600 個 / μL 以上の末梢血好酸球増加があれば本疾患の可能性が高まる
- CT 検査により腹水や腸管壁の肥厚が認められることが多い

1) 疾患の概念・病態

- ・消化管に著明な好酸球の浸潤を伴い様々な症状を呈する疾患を eosinophilic gastrointestinal disorders と呼び、その中に好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis), 好酸球性胃腸炎 (eosinophilic gastroenteritis), 好酸球性大腸炎 (eosinophilic colitis) が含まれる。
- ・好酸球性胃腸炎では胃・小腸粘膜を中心に著明な好酸球の浸潤と、約 90% の例では末梢血中の好酸球の増加を認める。
- ・消化管以外の他臓器が傷害を受けることはなく再発を繰り返すが原則的には生命予後は悪くはない。
- ・成因は明らかにはなっていないが、食物や空気中

の抗原が原因となって起こるアレルギー反応の可能性があると考えられている。

- ・好発年齢は、2009 年に行った厚生労働省研究班会議による全国調査では 7~85 歳の年齢層で発症例があり平均発症年齢は 46 歳であった。

2 診断と検査

a) 診断基準

従来より、Talley らの診断基準(表 1), Klein らの病型分類(表 2)が用いられてきた^{1,2)}。ところが Talley らの診断基準は除外診断をどこまで行うかなど不明確な部分が多く、問題視されてきた。2009 年、厚生労働省研究班では日本全国の実態調査を行

表 1 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 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 線所見がみられること
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 を満たすもの

表 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

い、これに基づいて日本人患者を対象とする新しい診断指針の案を公表した(表3)³⁾。

b) 初診時の主な臨床症状

腹痛と下痢を同時に訴える例が最も多く約40%を占める。それ以外に嘔気、嘔吐、体重減少、栄養障害などを主訴とする例がある。

c) 診断手順

腹痛、下痢、嘔吐、体重減少等を訴え受診した例にはアレルギー歴の問診を必ず行う。実態調査では好酸球性胃腸炎例の27%の例に喘息の合併が、46%の例に何らかのアレルギー疾患が認められている。Kleinの病型分類でpredominant subserosal layer diseaseの場合には、理学的診察時に腹水を認めることが多い⁴⁾。

一般血液検査を行うと末梢血中に好酸球は600個/ μ L以上存在すれば異常と考えられるが、実態調査では異常な好酸球の増多を示す例が約90%を占めていた。さらに血清IgEの上昇、血沈の軽度の亢進、鉄欠乏性貧血、低蛋白血症がみられることもある。栄養吸収障害がありD-xylase吸収テストや脂肪吸収テストなどに異常が認められることもある。

本症の診断では、これらの一般的な診察と検体検査では診断は確定せず、以下の画像診断や生検組織の病理検査が必要となる。

表3 日本人を対象とする診断・治療方針(案)

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 (生検は数か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1と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20~40 mg/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

1) 腹部CT検査(図1)

厚生労働省研究班で行った全国調査において、集積された好酸球性食道炎149例のうちCT検査によって腹水を証明できた例は30%、腸管の壁の肥厚を証明できた例は50%を超えていた³⁾。したがって、腹痛、下痢を訴え、末梢血中の好酸球の増加がみられる例で、寄生虫疾患などの好酸球増加を起こす他疾患の可能性が低い場合にはCT(できれば造影CT)検査を行えば、高率に腸管壁の肥厚として病変部位を同定できると考えられる。

厚生労働省研究班の全国調査では好酸球性胃腸炎例のうち、食道に病変を有する例は7%、胃に病変を有する例は30%、小腸に病変を有する例は70%、大腸に病変を有する例は40%であった³⁾。

2) 消化管造影検査

上部消化管、下部消化管、小腸のX線造影検査を行うと、消化管の狭窄や粘膜ひだの肥厚、結節の形成が認められることもあるが、実際の診療では消化管造影検査が行われることは多くはなく、全国調査でも約10%の例にしかX線造影検査は行われていなかった。X線造影が行われた例ではその約半数に異常が発見されていた。

診断確定のために消化管のX線造影検査を行わず、次の内視鏡検査へと検査を進める場合もある。

3) 内視鏡検査

上部消化管内視鏡検査、大腸内視鏡検査(図2)、カプセル内視鏡(capsule endoscopy ; CE)検査(図

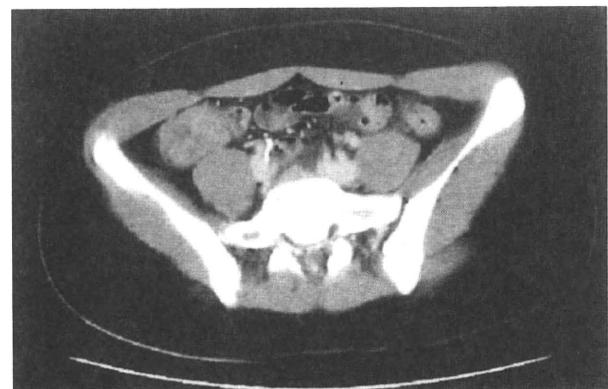


図1 CT画像。回盲部の腸管壁の肥厚がみられる。

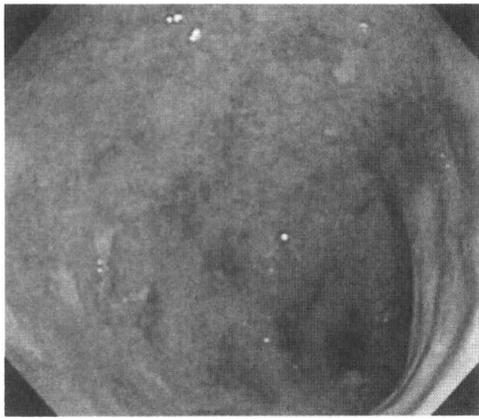


図2 大腸内視鏡検査像. 大腸粘膜の浮腫, 発赤, びらんが認められる.

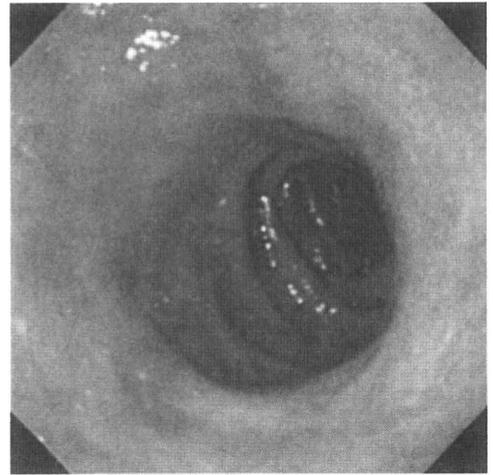


図4 小腸内視鏡検査. 小腸粘膜の浮腫, 紅斑を認める.

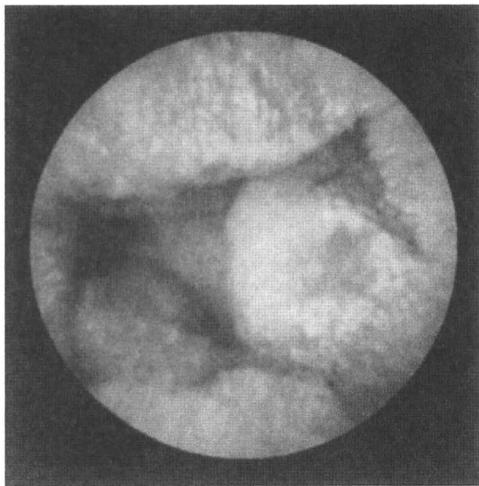


図3 カプセル内視鏡(CE)検査. 小腸全域にわたり多数の紅斑点と小腸絨毛の萎縮が認められる.

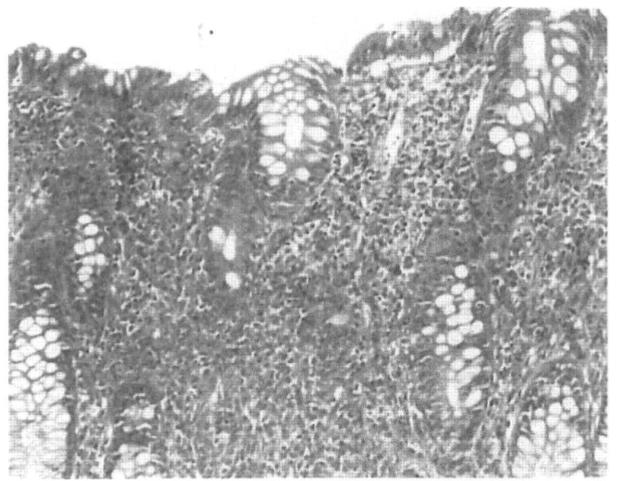


図5 大腸粘膜生検組織. 粘膜固有層に密な好酸球の浸潤を認める.

③, 小腸内視鏡検査(図4)などが行われる. 好酸球性胃腸炎では小腸に病変が存在する可能性が70%と最も高いため, 上部消化管や大腸の内視鏡検査で異常が発見されなくても, 腹痛や下痢を有し末梢血の好酸球の増加を認める例では小腸病変の可能性を考えてCE検査を行い, 病変が発見されれば積極的に小腸内視鏡検査を行って生検組織の組織学的な検討を行うことが必要と考えられる. 内視鏡検査では, 好酸球性胃腸炎に特異性の高い粘膜病変があるわけではなく, 粘膜の浮腫, 発赤, びらん, 潰瘍, 小腸の絨毛萎縮や脱落などが発見される. 粘膜出血や狭窄がみられることもある. 厚生労働省の研究班の全国実態調査では, 粘膜の浮腫が約35%に, 発赤は約40%に, びらんは約30%に, 潰瘍は約10%に発見されている³⁾.

提示した症例は, 下痢を主訴に来院し, 末梢血中の好酸球の増多(WBC 10,100個/ μ L, Eo 30.5%)を認め, 上部消化管内視鏡検査, 大腸内視鏡検査では有意な異常所見は認めなかったが, CE検査で小腸全域にわたり多数の紅斑と小腸絨毛の萎縮を認めた例である(図3). 小腸内視鏡検査でも同様の異常所見が認められた(図4). 小腸粘膜の内視鏡下の生検では多数の好酸球の浸潤があり好酸球性胃腸炎の診断に至った. 本例では, 経口的なグルココルチコイドの投与を開始後, 下痢症状は改善し, 2か月後のCE検査では粘膜傷害は改善していた(症例提供: 横浜市立大学附属病院 中島 淳先生).

確定診断のためには, 内視鏡下の生検診断を行う. 生検材料を高倍率視野下で観察し, 1視野あたり20個以上の好酸球を認めれば診断の確度が高くなる(図5). 内視鏡検査と生検を組み合わせること

で80%以上の例で診断を確定することが可能であるとされるが、生検を行う時に好酸球の浸潤が一樣ではなく不均一であることを考慮して、生検は数か所以上で行うことが望ましい。ただし、Kleinの病型分類の *predominant muscle layer disease* や *predominant subserosal layer disease* では、消化管粘膜の生検では好酸球の浸潤を証明することができず、腹水などの検索を行うことが重要となる。

3) 治療方針

a) 治療目的

腸管の炎症を抑え機能を回復させることが目的となる。

1) 内科的治療が行われる

本疾患に対してランダム化比較試験が行われたことはなく、*empirical therapy* を使い分けることで治療が行われている。基本はグルココルチコイドの投与となるが、それと並行して除去食や成分栄養食を投与することがある。食物抗原が病因となっている例には有効と考えられ、実際に小児例での有効性は高いが成人での有用性は高くはない。多くの例がグルココルチコイドを用いて治療され、日本での全国

調査でもほとんどの例がプレドニゾロン 20~40 mg/日の内服治療で治療が行われていた。プレドニゾロン減量をするため、またプレドニゾロン抵抗性の治療を行うために免疫抑制薬、肥満細胞安定化薬、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬、ロイコトリエン拮抗薬などが試みられることがある。

本項に記載したデータの一部は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業による研究費を用いた全国実態調査により得られたデータを用いている。

● 文献 ●

- 1) Talley NJ, *et al.*: Eosinophilic gastroenteritis: a clinico-pathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut*. 31: 54-58, 1990.
- 2) Klein NC, *et al.*: Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine*. 49: 299-319, 1970.
- 3) 木下芳一: 好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念の確立と治療指針作成のための臨床研究. 厚生労働科学研究費補助金. 難治性疾患克服研究事業 p10, 2010.
- 4) 木下芳一: 好酸球性胃腸炎. 別冊日本臨床消化管症候群(第2版), 日本臨牀社, 465-468, 2009.

好酸球性食道炎 —注目の疾患—

相見正史* 木下芳一

要 旨

- ・好酸球性食道炎(eosinophilic esophagitis ; EE)は食道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。
- ・従来は小児科領域で多く報告されていたが、近年成人においてもつかえ感や食べ物のつまりを特徴とする疾患として認識されつつある。
- ・アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギーなどの疾患を合併しているケースが半数にみられる。
- ・厚生労働省の診断指針案では、嚥下障害やつかえ感などの症状を有し、食道粘膜生検で上皮内に 20/HPF 以上の好酸球が存在していることを必須項目としている。
- ・日本での実態調査では中年男性に多く、嚥下障害が主訴になりやすく、白斑、縦走溝などの特徴的な内視鏡像を認め、食道壁の肥厚が著明である。
- ・本疾患には IgE 介在型のメカニズムが発症に関与していると考えられている。
- ・厚生労働省の治療指針案としてはプレドニゾロンの内服、または吸入用フルチカゾンの投与をあげているが、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示されていない。
- ・ロイコトリエン D₄受容体拮抗薬、mepolizumab による抗 IL-5 療法、アザチオプリン、食事療法、拡張術などの治療法もあるが、現時点では第一選択とは考えられていない。
- ・アレルギー歴の聴取や原因不明のつかえ感、胸やけ、胸痛などの症状があれば、本疾患を疑って積極的な食道生検が必要である。

はじめに

好酸球性食道炎(eosinophilic esophagitis ; EE)は食道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、1978年 Landresらによって初めて報告された¹⁾。従来は小児科領域で多く報告されていたが、近年成人においてもつかえ感や食べ物のつまりを特徴とする疾患として認識されつつある。また、アトピー性皮膚炎、

気管支喘息、食物アレルギーなどの疾患を合併しているケースが約半数にみられ、5~58%の患者には好酸球増加を伴っている¹⁾。本疾患の有病率の増加には多因子が関与していると考えられるが、消化器病医や病理医の認識の高まり、アレルギー疾患の増加などもその一部と考えられる。

頻 度

EEは、ここ5年間で劇的に増加しつつあり、

AIMI Masahito, KINOSHITA Yoshikazu * 島根大学医学部消化器内科〔〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1〕

欧米では 30~40/100000 人程度の発症といわれており、Crohn 病のそれと同等である²⁾。また、スイスで最近行われた研究では、成人における EE 有病率が 16 年間で 2/100000 人から 27/100000 人へ増加したと報告されている³⁾。本疾患は若い男性に起こる傾向があるとされており、13 の研究において、323 人の成人患者のうち 76% が男性で、平均年齢が 38 歳(14~89 歳)であった²⁾。本邦での実態調査では 36 症例中 29 人は男性、女性は 7 人であった⁴⁾。平均年齢は 51 歳で海外のレビューと比べると若干年齢層は高い傾向にある。また、16 の研究において 754 人の小児の患者のうち 66% が男児、平均年齢が 8.6 歳(0.5~21.1 歳)だった。家族歴が認められている例もあり、381 人の小児の EE 患者のうち 5% の兄弟が、7% の親が EE であったという報告もある²⁾。

病態生理

本疾患には IgE 介在型のメカニズムが発症に関与していると考えられている。EE における好酸球関連サイトカインとケモカインは IL-5 とエオタキシンであり、IL-5 は好酸球の産生、活性化、生存に関与しているが、さらに好酸球を食道に遊走する役割も持っている。一方、エオタキシンは好酸球の胃腸への走化性に大きな役割を果たしている¹⁾。エオタキシン 3 は好酸球のケモタキシスに関与するサイトカインであるが、本疾患の食道粘膜ではエオタキシン 3 の発現上昇が報告されており、小児の EE 患者で特に高く認められている。成人の EE 患者の食道組織内のエオタキシン 3 に対する免疫組織学染色では GERD(gastroesophageal reflux disease)例に比べ、染色性が高いことが知られている²⁾。

診断基準

厚生労働省研究班が提案している診断基準⁴⁾では、① 症状(嚥下障害、つかえ感など)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(生検は食道内の数カ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(PPI)は無効でグルココルチコイド製剤が有効という 7 項目のうち、① と② は必須でこれら以外のほかの項目も満たせば可能性が高くなるとしている。

欧米の診断基準では、食道 pH モニタリングにおいて異常な食道内酸曝露を認めないという記載があるものや PPI を用いた治療を 2 カ月間行っても症状が軽快しないという項目が付け加えられている場合もあるが、その他の点では日本と欧米の診断基準はほぼ同様の内容である。

症 状

本邦の実態調査では、36 例中 23 例(64%)が嚥下障害やつかえ感、3 例(8%)が胸やけを有していたが、1 例では症状はなかった。海外レビューでは嚥下障害(93%)、食物のつまり(61.9%)、胸やけ(23.6%)と報告されており、嚥下障害や食物のつまりは日本人においては本疾患を疑う重要な症状であると推察される。また、EE 患者 117 例を後向きに評価した最近の研究でも、つかえ感をもっともよくみられる症状(全例の 70%)であったと報告されている³⁾。

一方、つかえ感を主訴とする例における EE の頻度に関するデータは現時点ではきわめて限られており、小規模集団を対象とした後向き研究では 92%(12/13 例)であったと報告されている。また、子供では幼児期は吐き気、嘔吐、消化不良、食物拒否などの症状が多く⁵⁾、成人の症状とは違いがみられる。

検査所見

EE の診断に内視鏡検査は不可欠であるが、本邦の実態調査では、縦走する溝状の所見(linear furrowing)(25%)、白斑(white exudates)(25%)、リング状(気管支輪様)所見(transient or fixed circular rings)(17%)、狭窄の所見(2.9%)であった。一方、海外ではリング状の内視鏡所見(49.2%)、