

201024/25A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

小児好酸球性食道炎の患者全体像の
把握と診断・治療指針の確立に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田佳之

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総括研究報告	
小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究	
山田佳之	3
II. 分担研究報告	
1. 小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療方針に関する研究	
田口智章	21
2. 小児胃食道逆流における逆流性食道炎と好酸球性食道炎に関する研究	
池田均、藤野順子	23
3. 小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究	
小室広昭	29
4. 遺伝学的アプローチによる小児好酸球性食道炎の原因遺伝子の探索	
滝智彦	31
5. 好酸球性食道炎のサイトカインに関する研究	
林泰秀	35
6. 小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究	
平戸純子	41
7. 新生児、乳児の食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)消化管組織で発見された好酸球性食道炎についての研究	
野村伊知郎、新井勝大	43
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の代表的論文	57

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

小児好酸球性食道炎の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究
(H22-難治-一般-070)

研究代表者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 部長

研究要旨:好酸球性食道炎(EE)は欧米を中心に、この10年で疾患が認知され研究が進んだアレルギー疾患である。欧米では1000-2000人に1人ともいわれているが本邦での報告は極めて少ない。確定診断には食道生検により本来、好酸球の存在しない食道での好酸球性炎症を確認することが必須とされている。本研究ではまず本邦での実態把握を行った。小児科医を対象に調査を施行し疾患認知度を調べた。また食道生検検体の病理像を後方視的に好酸球性炎症に焦点をあてて検討した。本研究からEEは本邦の小児科医の間では十分に認知されていない疾患である可能性が考えられた。また食道生検を行っている施設も比較的限られていた。今回の後方視的検討で診断された例も含め10例のEE症例を確認した。また疑い症例、調査とは別に報告された症例が、さらに数例確認できた。他の基礎疾患を有する症例が多いことが特徴的であった。また本疾患の指標となる分子を見つけるために患者検体におけるEE関連分子の遺伝子や蛋白レベルでの発現とその程度、分布を検討している。本疾患を疑われた患者が的確に診断、治療されるように、診断指針作成のための調査・研究に加え、さらにEEに関する啓蒙を行っていくことが、重要であると考えている。

研究分担者

田口 智章 九州大学医学部大学院
小児外科 教授
池田 均 獨協医科大学医学部
小児外科 教授
小室 広昭 筑波大学人間総合科学研究科
小児外科 准教授
滝 智彦 京都府立医科大学
分子病態検査医学・遺伝学
講師
林 泰秀 群馬県立小児医療センター
院長
平戸 純子 群馬大学医学部附属病院
病理部 准教授
野村 伊知郎 国立成育医療研究センター
病院 アレルギー科 医師

研究協力者

松本 健治 国立成育医療研究センター
研究所 免疫アレルギー研究部
部長
鈴木 則夫 群馬県立小児医療センター
小児外科 医療局長
西 明 群馬県立小児医療センター
小児外科 部長

A. 研究目的

好酸球性胃腸疾患(Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID)は消化管の好酸球性炎症疾患の総称であり、好酸球性食道炎、胃腸炎、腸炎に大別される。アレルギーがその原因となっていることが多い。中でも好酸球性食道炎(EE)は欧米を中心に、この10年で疾患が認知され研究が進んだ疾患である。これまでの報告を総合すると本疾患は小児に多く、米国のある地域では1000人に1人とも言われる頻度の高い疾患である(Rothenberg ME 他, 2009 Gastroenterology)。しかしながら本邦での小児EEの報告はごくわずかである。その理由はいまだ明らかではないが、一つには疾患そのものが本邦ではあまり認知されていない可能性が考えられる。また人種差や食文化などの違いが影響している可能性が考えられる。本疾患の確定診断には食道生検により本来、好酸球の存在しない食道での好酸球性炎症を確認することが必須である。また本疾患は胃食道逆流症(GERD)との鑑別が重要であり、不応性GERDにEEが多数、存在した(Markowitz JE 他, 2003 Gastroenterol Clin North Am)との報告からGERD症例では本疾患も念頭において診療にあたるのが重要で

ある。このようなことから本邦での小児 EE の実態を調査するためには、疾患を横断的に捉える必要があり小児アレルギー科医、小児消化器科医、小児血液内科医を中心とした小児科医に加え小児外科医との連携が重要と考えられる。特に確定診断に食道生検が必須なことから多くの小児外科医の参加が本研究には必要と考えられる。

以上のことからまず小児 EE がどの程度、疾患として認知されているか、また実際にどの程度の食道生検が行われ、小児 EE の診断がなされているかを調査し、それと同時に本研究を通じて EE を紹介し理解を深めるため学会等での啓蒙を行い、その上で本邦患者での特徴を捉え、病態を解析すべく、患者検体における EE 関連分子の遺伝子や蛋白レベルでの発現とその程度、分布を詳細に検討し、さらには研究の先行している欧米との比較を行い、最終的には本邦での食道粘膜生検の適応基準、EE の診療指針作成を目的として本研究を行っている。

B. 研究方法

1. 小児好酸球性食道炎の疾患認知度調査

(群馬大学医学部小児科 荒川浩一教授との共同研究)

日本小児科学会群馬地方会会員を対象に 301 名に調査票を郵送し調査を行った(疾患案内と調査票は付 1, 付 2 参照)。

2. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する 後方視的調査

日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、研究班関連施設(144 施設)を対象に過去5年間の好酸球性食道炎患者数、食道生検患者数 食道組織好酸球陽性患者数に関して調査票を郵送し調査を行った。また該当患者に関する 2 次調査を行った。必要時には病理の中央診断も行った(疾患案内と調査票は付 1, 付 3,4 参照)。

3. 小児アレルギー疾患でのサイトカイン、ケモカイン、好酸球関連分子の基礎的検討

(群馬県立小児医療センター 加藤政彦博士との共同研究)

小児アレルギー疾患患者検体において

Tryptase、TSLP、Eotaxin-1,2,3、血清、尿中、便中 EDN、IL-5、IL-13 の測定を行っている。

4. 食道粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析

好酸球性食道炎あるいは好酸球性胃腸疾患患者検体から mRNA を抽出し Affymetrix 社 Human Genome U133A probe array (GeneChip, Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)を用いて遺伝子発現を網羅的に解析している。本検討は木下班(成人の好酸球性食道炎・胃腸炎研究班)、野村班(小児消化管アレルギー研究班)と共同で行っている。

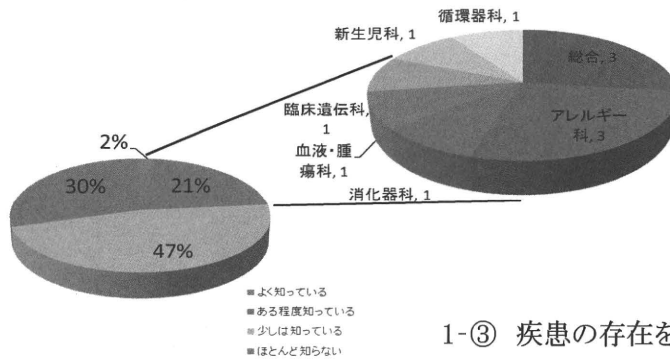
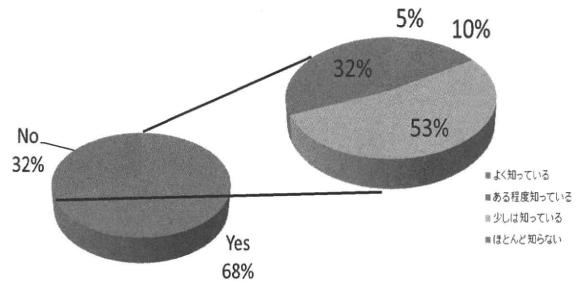
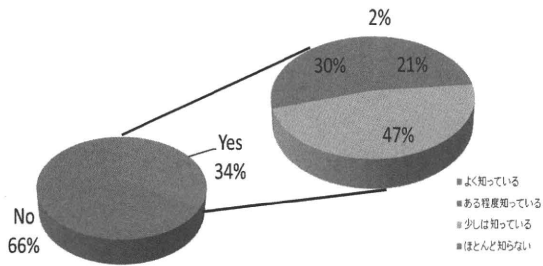
(倫理面への配慮)

本研究は群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。患者及び患者家族に対して研究参加時に説明文を用いて文書による研究参加の同意を得て行っている。疫学調査に関しては疫学指針に準拠し、一次調査は返信をもって同意とする、二次調査についても、医師の氏名所属等の記名をもって参加の同意と見なした。

C. 研究結果

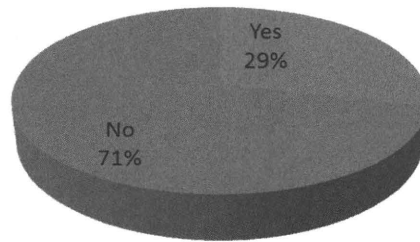
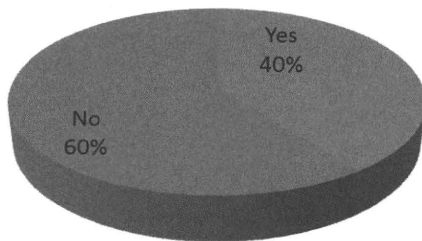
1. 小児好酸球性食道炎の疾患認知度調査(図 1)

301 名中 129 名(42.9%)から回答があり、全体の 34%、小児アレルギーを専門とする医師 62%、小児消化器を専門とする医師 3 名中 3 名が「本疾患を知っている」と回答した。「本疾患を知っている」と回答した医師の 23%が病態について「よく知っている」、「ある程度知っている」を選んでいった。また卒後 5 年までの医師では 80%が本疾患を知っていた。開業医と勤務医では知っている割合はそれぞれ 29%と 40%であった。全体の 8%の医師が鑑別診断として考えたことがあり、実際の診療経験のある医師が 2 名存在した。



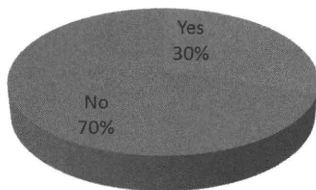
勤務医

開業医

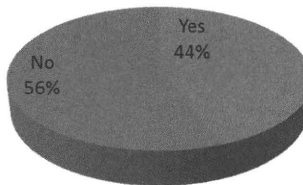


1-④ 病態の存在を知っている(勤務医・開業医別)

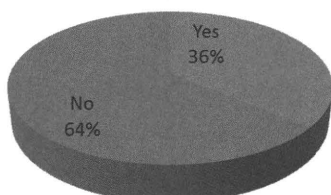
～1990年



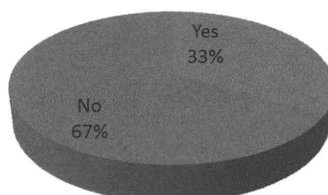
1991～1995年



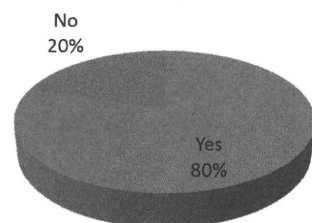
1996～2000年



2001～2005年

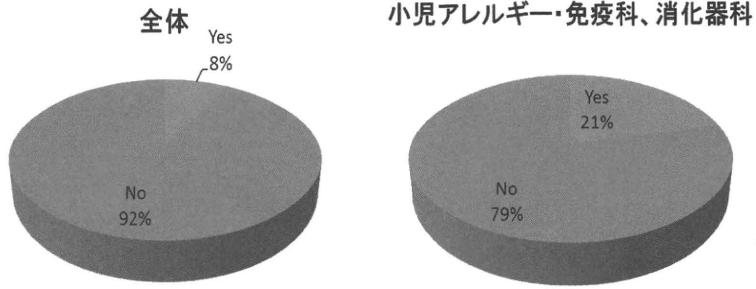


2006年～

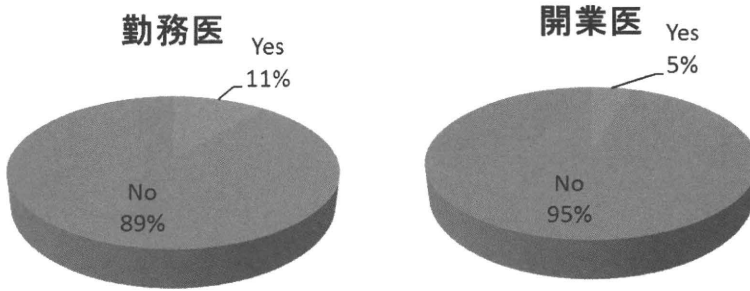


1-⑤ 疾患の存在を知っている(卒業年別)

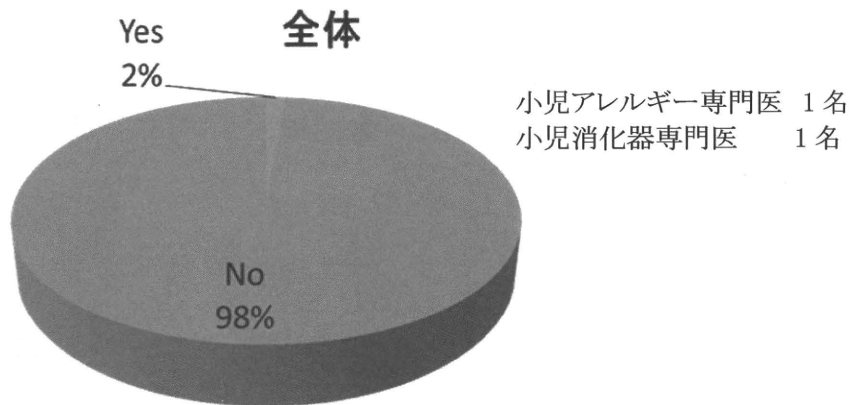
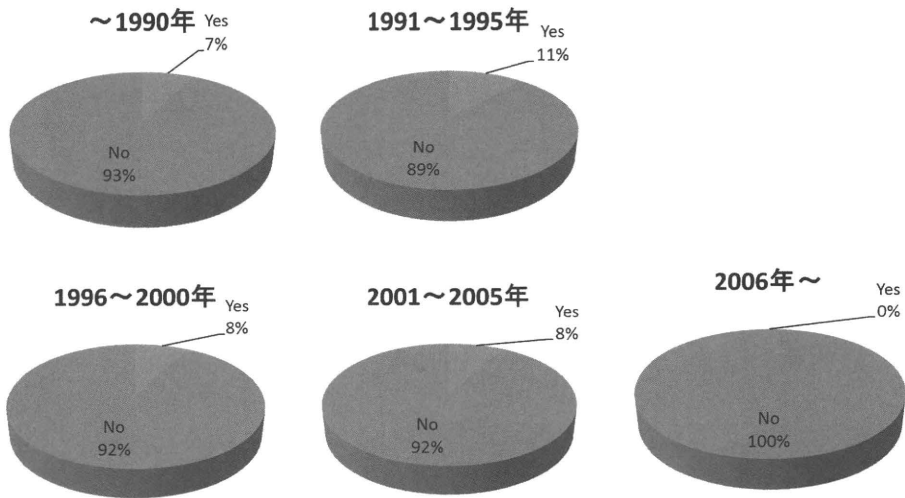
図 1-① 小児好酸球性食道炎の疾患認知度調査



2-① 鑑別診断で考えたことがある



2-② 鑑別診断で考えたことがある (勤務医・開業医別)



3 診療の経験がある

図 1-② 小児好酸球性食道炎の疾患認知度調査

表 1. 小児好酸球性食道炎患者のまとめ (10 例中 9 例)

年齢	平均値 5 歳、中央値 3 歳 (1 - 11 歳)
性別 (男性:女性)	5:4
基礎疾患	*食道の外科疾患 3 例、神経疾患 3 例、先天性奇形 1 例、なし 1 例
内視鏡所見	粘膜変化なしから色調変化 3 例、びらん 2 例、全周性炎症 1 名、潰瘍が 1 例、狭窄 4 例 (うち 3 例は食道の外科疾患)
病理所見	重層扁平上皮肥厚、基底細胞の増生や固有層乳頭の上昇を伴う好酸球浸潤がほぼ共通した所見 リンパ球、好中球など他の炎症細胞浸潤を伴うもの 4 例
アレルギーの関与	患者のアレルギー歴のみ 3 例、家族歴のみ 1 例、患者のアレルギー歴と家族歴 3 例 (うち 1 例は好酸球性胃腸炎を合併)、明らかではない 2 例
好酸球数	平均 982/ μ l、中央値 765/ μ l (<500/ μ l 4 例 [4 例中 3 例は食道の外科疾患]、500-1000/ μ l 2 例、1000-1500/ μ l 2 例、1500</math>
治療	食道ブジー 4 例、絶食 1 例、なし 1 例、成分栄養 2 例、胃薬 1 例、PPI 1 例 (食道ブジーと併用)、LTRA (成分栄養と併用)、ICS 1 例 (成分栄養と併用)

*食道の外科疾患は食道閉鎖、食道狭窄

2. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する 後方視的調査

食道生検患者数 19 施設で 124 例 (142 件)、好酸球陽性患者数 19 施設で 16 例 (16 件)、好酸球性食道炎 6 施設で 10 例であった。2 次調査を行い小児好酸球性食道炎患者の特徴を調べた (表 1)。ほとんどの患児が基礎疾患を有しており、アレルギー疾患以外の基礎疾患としては食道の外科疾患 3 例、神経疾患 3 例、先天性奇形 1 例、基礎疾患なし 症例 1 例であった。また末梢血好酸球増多も多くの症例で認めており、アレルギーの既往歴あるいは家族歴をほとんどの患児が有していた。なお小児好酸球性食道炎患者に加えて、好酸球性食道炎の診断に至らなかった食道好酸球陽性症例 6 例、生検は行っていないが本症を疑った症例 3 例の報告があった。

3. 小児アレルギー疾患でのサイトカイン、ケモカイン、好酸球関連分子の基礎的検討

アレルギー疾患患者を中心に血清、尿、便を用いて検討した。健常あるいは非アレルギー疾患対照群 14 例、気管支喘息 (反復性喘鳴を含む) 非発作時 37 例、発作時 34 例、食物アレルギー 3 例、アトピー性皮膚炎 2 例、好酸球増多症候群 1 例に加えて EGID (疑い例も含む) 7 例の血清を用いて測定した。特に様々な疾患での検討の少ない Eotaxin-3、TSLP、Tryptase を中心に測定した (図 2)。有意ではないが EGID において eotaxin-3 と TSLP はむしろ低値の傾向にあり、Tryptase は高値の傾向にあった。EDN については EGID 患者 4 例 (2 例は EE 疑い) にて血清、尿、便の検体を同時に測定しており、今後、血清、尿、便 EDN 比

などを検討する予定である。また 3 例で eotaxin-2、9 例で IL-13 の測定を行った。さらに非アレルギー疾患対照群、気管支喘息 (反復性喘鳴を含む) 非発作時、発作時症例のほとんどは文献 (Kato M et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2010) に示している 27 種類のサイトカインを測定した症例であり今後の EGID 患者検体測定時の基礎データを得ることができた。さらに未測定のものには検体が集まった後、Multiplex Suspension Array System (BioRad Laboratories) にて 30 程度の関連サイトカインの測定を予定している。

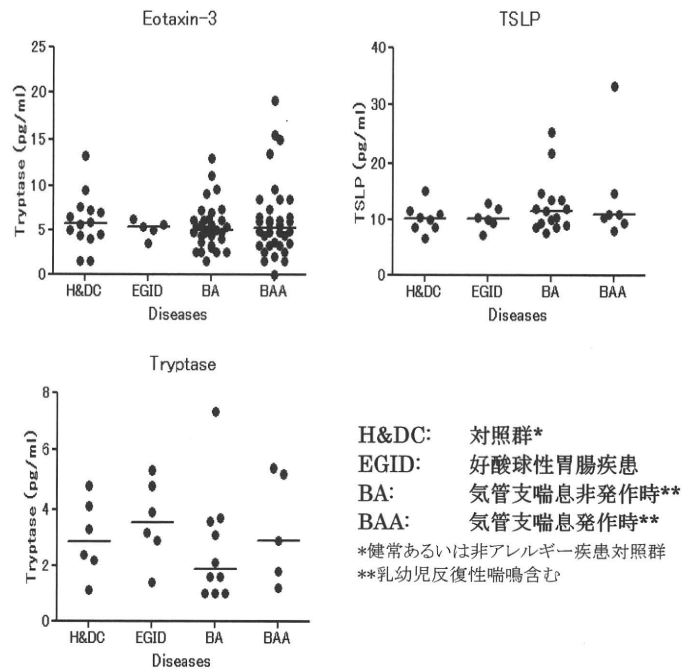


図 2. Eotaxin-3、TSLP、Tryptase の検討

4. 食道粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析

本研究班に加え、木下班(成人の好酸球性食道炎・胃腸炎研究班)、野村班(小児消化管アレルギー研究班)の消化管生検検体から研究協力者の松本健治(国立成育医療研究センター)らが RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行っている。臨床情報に基づいて好酸球性胃腸疾患全体として分類、解析を進めている。

D. 考察

本邦での EE の報告数は学会報告も含め調べの限りではこれまでに和文が 6 報程度、さらに PubMed にてアジア全体で欧文の検索を行ったところ、欧文で 7 報程度であった。加えて昨年度の木下班の成人における検討では過去 5 年で 36 例が確認されている。しかしながら 2007 年の Furuta らのまとめでは欧米を中心に成人患者 323 名、小児患者 754 名が確認されている。むしろ小児に多いことから、本邦での特に小児での患者数は少ないと考えられた。その原因として人種差、食文化など文化の違い、疾患認知度の違いが原因ではないかと考えている。そこで本研究班においてまず疾患認知度調査を行った。比較的好酸球性アレルギーを専門とする医師が多い地域である群馬県にて行った。本調査では小児科医全体の 66%、小児アレルギー・免疫学を専門としている医師の 38% が疾患を知らないと回答した。欧米では炎症性腸疾患と同程度かそれ以上に患者が存在する疾患であることから、本邦での疾患の認知度はまだ低いと思われた。事実、アレルギー学会においても、消化管関連の学会や研究会においても小児 EE に関する報告は極めて少ない。本研究班を中心に啓蒙活動を行っており、要望演題に取り入れる研究会も見受けられ次第に疾患の認知度は上がっていると思われる。また卒後年数の短い医師に認知度が高かったことも本疾患が比較的最近認知された疾患である証拠だと考えられた。

当初は欧米での初期の報告のように難治性の胃食道逆流症(GERD)症例からの生検検体にて検討を予定していたが、班会議等の議論で GERD を中心とした解析では症例数が少ないと考え、食道生検例全例の後方視的検討を行った。調査を行う中で内視鏡検査を行っても必ずしも生検されていないケースも存在した。ま

た食道生検自体を行っている施設もわずかに 19 施設であり、EGID は診断確定に粘膜生検が必要であることを考えると、小児で EE を思わせる患者が食道生検を行う施設に的確に紹介される様にすることも必要であることが本調査から考えられた。

今回の調査で詳細な情報の得られた 9 例の検討では小児の好酸球性腸炎などと比較して年長児に多い傾向があった。欧米でみられる EE 単独症例は 1 例であった。興味深いことに食道閉鎖、食道狭窄(術後を含む)や神経疾患、先天奇形に関連して食道機能に何らかの問題をきたしている症例に続発している症例が多いのが本患者群の特徴と考えられた。食道閉鎖、食道狭窄(術後を含む)に続発した症例は術後狭窄のメカニズムの解明にもつながる可能性が考えられた。また内視鏡所見は木下班の成人症例では EE に比較的特徴的と言われている白斑、縦走溝が高頻度に認められていたが、本調査の EE 群では粘膜所見は軽度のもが多く、白斑、縦走溝が明らかな症例はなかった。アレルギー歴に関しては 9 例中 7 例で既往歴あるいは家族歴を認めていた。末梢血好酸球数に関して、成人の検討では末梢血好酸球増多は 30% であった。それに対して今回の検討では食道の外科疾患に続発した症例を除けば比較的好酸球増多が存在すると考えられた。治療に関しては成分栄養、吸入ステロイドなどを用いてアレルギーとして治療された症例は 2 例であった。ブジーを繰り返したような症例においても好酸球性炎症があったことから抗原除去やステロイド投与などが効果を示す可能性があり、今後の再狭窄時には考慮される治療となり得るかもしれない。また調査とは別に研究班に報告、相談された症例をさらに数例経験している。小児科医、小児外科医からの相談に加え、患者家族からの興味深い問い合わせがあった。患児は米国で EE と確定診断され、治療を受けていたが、父の転勤で本邦在住となった。本邦で病院を探しているがなかなか見つからないとの相談であった。EE の本邦での認知度を高める必要性をあらためて考えさせられた。

欧米では基礎・臨床研究、遺伝子、ゲノムの解析が行われ IL-5 や好酸球顆粒蛋白、eotaxin-1,2 に加えて eotaxin-3、IL-13、TSLP、トリプターゼが EE では重要な分子として報告されている。組織での検討からのデータであり血

清マーカーとして利用可能であるかは明らかではないが、参考になる血清マーカーが存在すれば食道粘膜生検の適応基準の作成に大いに貢献できると考えられる。そこで血清マーカーとしての利用の可能性を考え、アレルギー疾患を中心に測定した。前述のごとく有意な結果は得られていないが、いくつかの症例では高値をとっている。これまでに検討しているように、約 30 種類のサイトカイン、ケモカインと同時に測定し、解析することも可能である。現在のデータを基礎データとして、EE 患者での検討を進めている。また便中 EDN に関しては共同研究を行っている野村班において消化管アレルギー患者で多数のデータの集積があり、これを基礎データとして比較検討できると考えている。またさらに詳細に検討するために血清、尿、便での EDN との比較を行っている。

これまで欧米で遺伝子の網羅的解析などがおこなわれ本疾患に関連する遺伝子が発見されている。しかしながら前述のごとく、人種差や食文化などの違いから本邦では遺伝子プロファイルが欧米とは異なる可能性が考えられる。欧米では EE 単独でなく EGID 全体として様々な検討が行われていることも多く、本邦でも木下班(成人の好酸球性食道炎・胃腸炎研究班)、野村班(小児消化管アレルギー研究班)との共同研究として EGID 全体で解析を行うことで欧米との比較がより詳細に行えると考えている。

今後は保存されているパラフィンブロックなどを利用するなど、現時点で報告されている症例を可能な限り詳細に検討するとともに、食道生検症例を前方視的に調査し患者データを集積し本邦での診断基準作成につなげる予定である。

E. 結論

本研究から本邦で EE は小児科医の間で十分に認知されていない疾患である可能性が考えられた。また食道生検を行っている施設も比較的限られていた。本研究を通じて当初は EE として診断されていなかった症例が後方視的に診断された。欧米と違い基礎疾患を有する症例が多いのが特徴であった。本疾患を疑われた患者が的確に診断、治療されるように、実態把握、患者像の調査に加え、今後、さらに EE に関する啓蒙を行っていくことが、重要であると考えている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

- 論文発表
1. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants - A Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;in press.
2. Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, et al. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;in press.
3. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Differential Effects of Corticosteroids on Serum Eosinophil Cationic Protein and Cytokine Production in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;in press.
4. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Feb;22(1 Pt 2):e87-94.
5. Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152 Suppl 1:101-5.
6. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, et al. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr Int*. 2010 Aug;52(4):e196-9.
7. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;152 Suppl 1:62-6.
8. 山田佳之. 好酸球性胃腸炎—好酸球性消化管疾患について—. *臨床免疫・アレルギー科*. 2010;54:459-464
9. 山田佳之. 好酸球增多症—好酸球增多症候群での最近の知見. *日本小児血液学会誌*. 2010;24:77-84
10. 山田佳之. 好酸球增多症候群に見られ

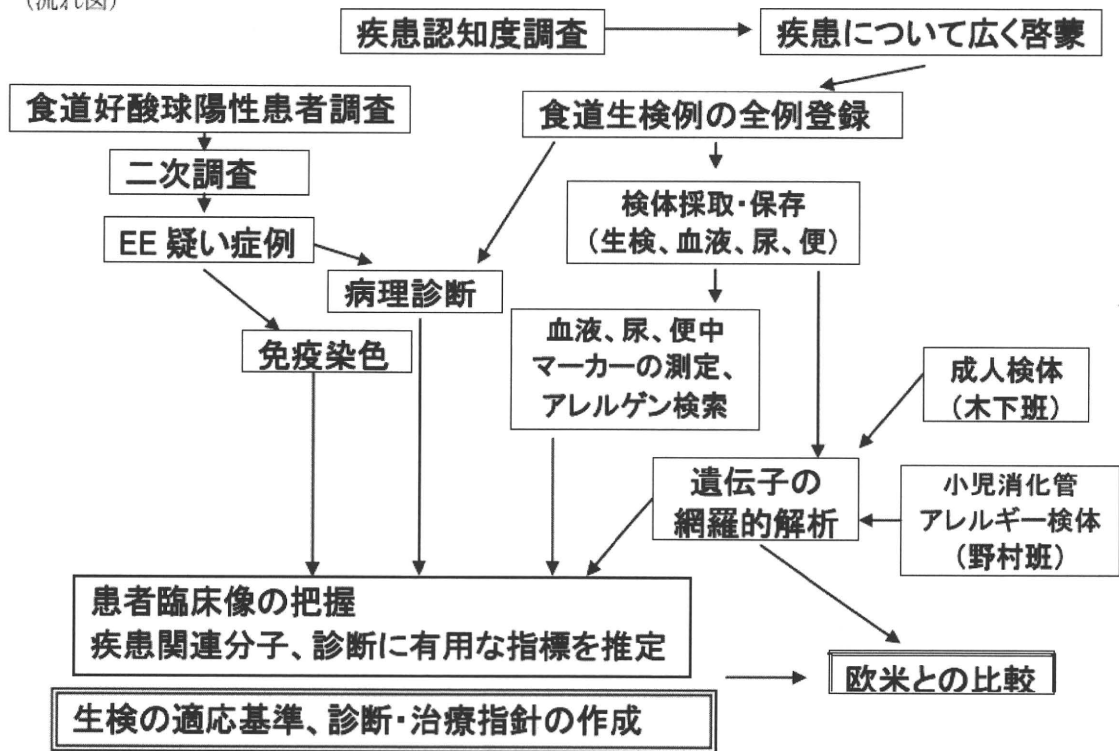
る遺伝子異常と分子標的治療薬 アレルギー2011;60(2):167-177.

2. 学会発表
1. 山田佳之、西 明、江原佳史、加藤政彦、林 泰秀. 好酸球性胃腸疾患の 4 例. アレルギー・好酸球研究会 2010, 東京, 2010.6.19
2. 山田佳之, 江原佳史, 加藤政彦, 林泰秀. 新生児・乳児消化管アレルギーの 3 例. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25.
3. 山田佳之, 加藤政彦. 小児消化管アレルギー 小児での食道好酸球浸潤に関する後方視的検討 小児好酸球性食道炎患者は存在したか. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11.25-27
4. 山田佳之, 加藤政彦. 後方視的検討で発見された小児好酸球性食道炎. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4-5
5. 山田佳之. アスピリン喘息 疾患の紹介 好酸球性胃腸炎. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8-9
6. 山田佳之. 小児好酸球増多患者における末梢血 CRTH2 陽性 Natural killer T 細胞発現の検討. 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 2010.8.26-29
7. 加藤政彦, 山田佳之, 丸山健一, 林泰秀. 気管支喘息発作時の原因ウイルスの同定とサイトカイン産生、好酸球活性化の検討(続報). 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25.
8. 加藤政彦, 山田佳之. ライノウイルスおよび RS ウイルスによる小児気管支喘息発作時の血清中サイトカイン/ケモカイン産生と好酸球活性化の相違. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4-5

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし。

(流れ図)



付1.

小児好酸球性食道炎

好酸球性食道炎は本来、好酸球の存在しない食道粘膜での好酸球性炎症であり原因の多くは食物アレルギーである(分類は図1)。気管支喘息など他のアレルギー疾患の合併が高率に認められる。炎症により食道狭窄、機能不全を来す(図2)。診断には食道生検による病理像の確認が必須であり、病理学的には好酸球増多に加え基底上皮細胞の肥厚が認められる(図3)。欧米を中心にこの10年で認知される様になった疾患であり、患者数は増加している。欧米では1000-2000人に1人と頻度の多い疾患であるが本邦成人では36例が確認されているが、小児例は症例報告が散見される程度である。男性に多い。胃食道逆流症との鑑別が重要であり、治療が奏功しない胃食道逆流症では本疾患が疑われ、pHモニタリングが正常であること、若年男性に多く、アトピー素因が関与していることなどが本症を疑う参考所見であり、生検による病理所見にて鑑別される。治療の基本は原因抗原の除去、吸入ステロイドの嚥下、増悪時は全身ステロイドや物理的な食道拡張を必要とする場合もある。

図1

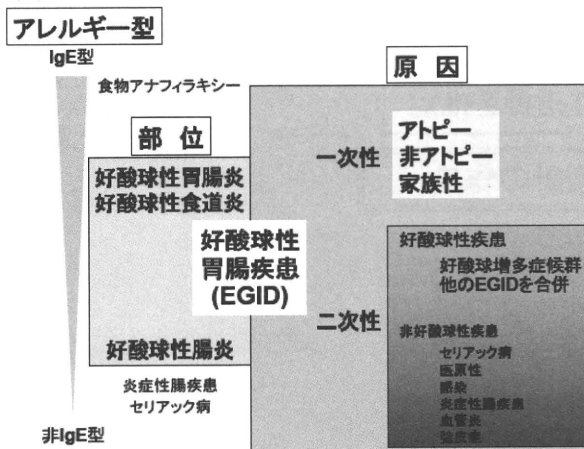
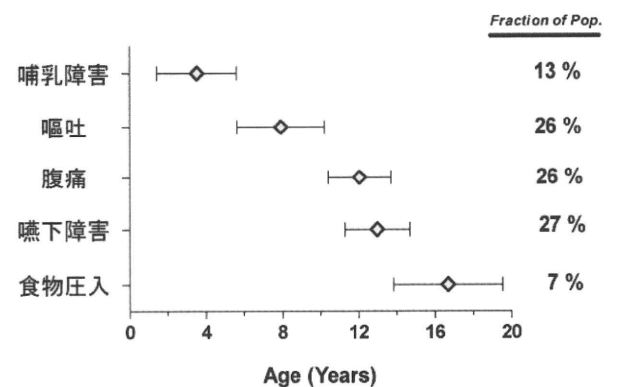


図2

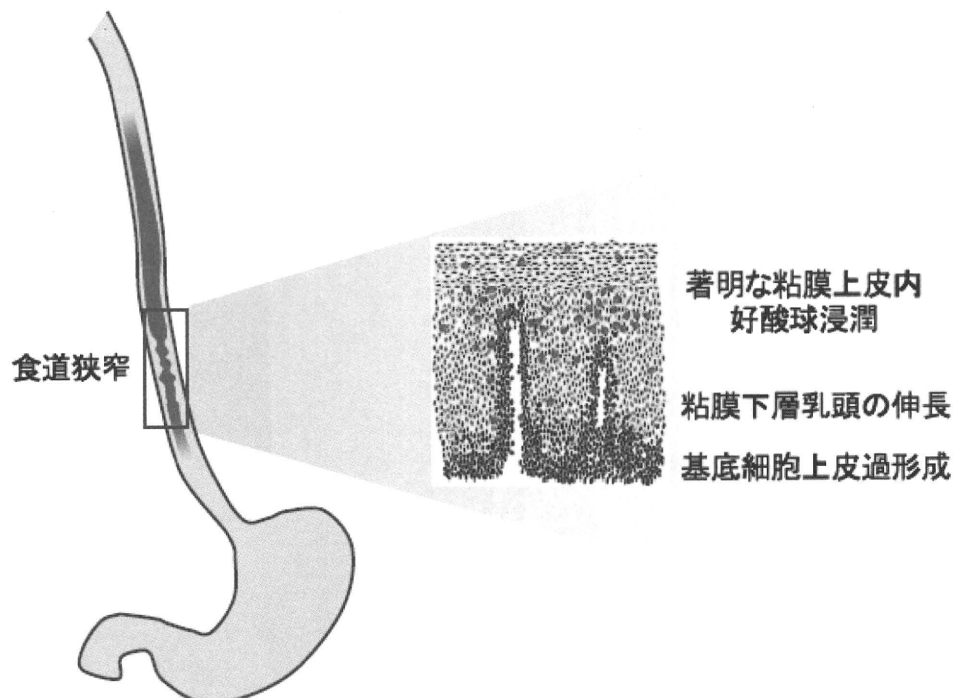
好酸球性食道炎の年齢別主要症状



山田佳之, 臨床免疫・アレルギー科 2010 (in press)

Noel RJ, University of Cincinnati 2004から引用改変

図3



付2.

小児好酸球性食道炎アンケート調査(群馬県)

下記の質問にお答え下さい。

- 1 卒業年度
- 2 専門領域(内科、小児科等では、可能であればサブスペシャリティまで、例)小児アレルギー)
- 3 勤務医・開業医(どちらかに丸を付けてください)
- 4 好酸球性食道炎について(丸を付けてください)
 - ① 疾患の存在を知っている はい いいえ
 - ② 病態を
ほとんど知らない 少しは知っている ある程度知っている よく知っている
 - ③ 鑑別診断として考えたことがある。はい いいえ
 - ④ 診療の経験がある(疑いを含む)
はい いいえ (はいの場合は患者数_____名)

診療経験のある先生方には個別に2次調査をお願いすることを考えておりますので④で「はい」とお答えの先生方はご芳名、ご連絡先をご記入いただければ幸いです。

ご芳名
ご施設名
E-mail アドレス
(またはFAX番号)

返信用封筒をご利用いただくか、FAX(群馬県立小児医療センター FAX 0279-52-2045)にてご返信いただければ幸いです。

付 3.

小児好酸球性食道炎の一次調査票

2005～2010 年の間に経験した

1. 小児好酸球性食道炎患者数
2. 食道生検患者数
3. 食道生検での好酸球陽性患者数

は以下のとおりです。

1. 過去 5 年間の好酸球性食道炎患者 名、疑い患者 名
2. 過去 5 年間の食道生検患者数 名(件数 件)
3. 過去 5 年間の食道生検のうち好酸球陽性患者数 名(件数 件)

なお、好酸球陽性患者数は少数であること予想しています。少ない症例を詳細に検討させていただくために後日、好酸球陽性患者に関して二次調査をお願いしたいと考えております。また好酸球性食道炎(疑いを含む)の診療経験のあるご施設には是非、共同研究をお願いできないかと考えております。

ご返信時に、ご担当の先生のご芳名、ご連絡先をご記入いただければ幸いです。

ご芳名 _____

ご施設名 _____

E-mail アドレス _____
(または FAX 番号) _____

二次調査のご協力(丸印を付けてください) 諾 否

FAX または e-mail、郵送でご返信いただければ幸いです。

付 4.

食道生検好酸球陽性患者 二次調査票

貴施設名:	記載者氏名:
記載年月日: 平成 年 月 日	E-mail:
電話:	FAX:
住所: 〒	

患者番号: _____

生年月日: 平成 年 月 日 性別: _____ 年齢: _____ 歳

検査の理由: _____

診断名: _____

内視鏡所見:

病理所見:

病理所見での平均好酸球数: _____ /HPF

末梢血: (白血球数 _____ / μ l、赤血球数 _____ / μ l、Hb _____ g/dl、Ht _____ %、血小板 _____ / μ l)

白血球分画: (好中球 _____ %、好酸球 _____ %、リンパ球 _____ %、単球 _____ %、好塩基球 _____ %)

総IgE: _____ IU/ml、(抗原特異的IgE陽性項目 _____)

生化学検査(異常値があれば記載)

アレルギー疾患の既往歴

アレルギー疾患の家族歴(父、母、兄弟、祖父母)

治療

予後

その他

第1回小児好酸球性食道炎班会議

日時 平成22年6月3日(木) 14:00-18:00
場所 東京八重洲ホール
東京都中央区日本橋3-4-13
TEL03-3201-3631

出席者:山田佳之、池田 均、藤野順子、小室広昭、滝 智彦、平戸純子、林 泰秀、野村伊知郎、
森田英明、永田公二、松本健治、西 明、鈴木則夫

1)代表挨拶

2)自己紹介

3)小児好酸球性食道炎(総論と研究計画との関係)
群馬県立小児医療センター 山田佳之

4)各分野からのご発表

当院における過去5年間の上部消化管生検症例について

群馬県立小児医療センター 西 明先生

好酸球性食道炎の内視鏡所見と組織診 - GERDとの鑑別 -

獨協医科大学医学部 藤野順子先生

好酸性食道炎の病理

群馬大学医学部附属病院 平戸純子先生

好酸性食道炎と遺伝学的解析等

京都府立医科大学 滝 智彦先生

好酸球性食道炎におけるサイトカインの検索

群馬県立小児医療センター 林 泰秀先生

新生児、乳児消化管アレルギーの概要

国立成育医療研究センター 野村伊知郎先生

新生児、乳児消化管アレルギーの消化管病理検体採取、マイクロアレイ研究へ向けて

国立成育医療研究センター 森田英明先生

休憩(20分)

5)今後の方向性

アンケート調査

検体採取

検体解析、保存

他の研究班との連携

その他

第2回小児好酸球性食道炎班会議

日時 平成23年1月20日(木) 13:00-18:00

場所 東京八重洲ホール
東京都中央区日本橋3-4-13
TEL03-3201-3631

出席者:山田佳之、木下芳一、池田 均、藤野順子、小室広昭、滝 智彦、平戸純子、林 泰秀、
野村伊知郎、森田英明、永田公二、松本健治、西 明、鈴木則夫、江原佳史、嶋田秀光

1)代表挨拶

2)自己紹介

3)平成22年度の進捗状況など

群馬県立小児医療センター 山田佳之

4)成人における好酸球性食道炎

島根大学医学部 木下芳一先生

5)好酸球性消化管疾患でのマイクロアレイの検討

国立成育医療研究センター 松本健治先生

6)小児好酸球性食道炎疾患認知度調査(日本小児科学会群馬地方会)

群馬県立小児医療センター 山田佳之

7)小児食道病理標本の好酸球浸潤に関する後方視的調査(日本小児外科学会)

群馬県立小児医療センター 山田佳之

各施設での小児食道好酸球増多症例、小児好酸球性食道炎症例の検討

8)国立成育医療研究センター 野村伊知郎先生

9)獨協医科大学医学部 藤野順子先生

10)群馬県立小児医療センター 西 明先生

休憩(20分)

11)好酸球性消化管疾患での疾患マーカーの検討、前方視的な症例集積に関しての提案

群馬県立小児医療センター 山田佳之

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療方針に関する研究

研究分担者 田口智章 九州大学医学部大学院 小児外科 教授

研究要旨:近年、欧米では小児好酸球性食道炎に関する罹患率が明らかにされ、病因・病態解明に関しての研究・報告がなされている。一方、本邦での小児好酸球性食道炎の発生状況は、非常に少なく、実態が把握できていないのが現状である。本研究班(研究分担者)の目的は、小児好酸球性食道炎の本邦での発生状況に関する全国規模の調査と疾患に関する診断方法、治療方針の確立を行うことが目的である。

A. 研究目的

小児好酸球性食道炎の実態解明と治療方針の策定。

B. 研究方法

まず、小児好酸球性食道炎の疾患認知度に関する調査を行い、その後、得られた回答から対象患者およびコントロール群の検体(血液、尿、食道粘膜など)採取、(マイクロアレイなどの)分子生物学的解析を行う予定である。

(倫理面への配慮)

検体解析の際には研究代表施設・分担施設の倫理委員会への承認を得て研究を遂行する。

C. 研究結果

現在、研究代表施設を中心に、まず疾患認知度の調査が行われた。その結果、群馬県内での疾患認知度は、全体の34%であり、実際の診断経験は全体の2%であった。次に全国の小児外科学会認定施設を中心にアンケート調査を行った結果、4例の好酸球性食道炎患者を同定できた。今後は、疾患認知度を向上させるとともに、本研究班関連施設を中心に検体収集・解析を行い、具体的な診断・治療方針の確立を目指す

D. 考察

小児好酸球性食道炎に関して、欧米の報告では1万人に4.3人の発症率であり、比較的稀ではあるが、その存在が明確になっている。一方、本邦では疾患認知度が低い

現状に加えて、胃食道逆流症時の食道内視鏡検査で、食道粘膜生検がルーチンに行われている状況ではない。このような現況から、小児好酸球性食道炎患者の確定診断に至る件数が極端に低い状況にあると考えられた。

E. 結論

本邦における小児好酸球性食道炎の疾患認知度は予想以上に低い現状が明らかとなった。今後、全国の小児科・小児外科関連施設へ疾患認知度を向上するとともに該当患者の選定、検体採取を継続して行う必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

田口智章、他. [The operation 手術基本手技:その極意とコツ]消化管吻合法.小児外科 42巻. 1071-76, 2010.

田口智章、他. [先天異常の長期フォローアップ]ヒルシュスプルング病. 周産期医学 40巻.1239-43, 2010.

田口智章、他.[小児科医が知っておきたい境界領域疾患] 卵巣捻転.小児内科 42巻.1038-41, 2010.

2. 学会発表

永田公二、田口智章、他. 当科で経験した long gap 食道閉鎖症の長期経過に関する検討. 第46回日本周産期・新生児医学会学術集会(2010年7月11~13日、神戸)