

201128026A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 木下芳一

平成24(2012)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) 表1 好酸球性食道炎発見例4例の特徴
(資料2) 表2 好酸球性胃腸炎の診断指針 (H23年度改訂)
(資料3) 図1 血中各種サイトカイン測定結果
(資料4) 図2 食道粘膜組織のマイクロアレイ解析結果

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 ……11
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内科 松井敏幸、石川智士 ……14
3. 特殊な形態を呈した好酸球性胃腸炎に対する治療
研究分担者 九州大学病院消化管内科 松本主之、森山智彦 ……18
4. 食道への好酸球性浸潤が食道運動機能に及ぼす影響に関する研究
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 ……21

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 島根大学医学部内科学第二 木下芳一

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

本研究では好酸球性食道炎と胃腸炎の病態・診断・治療・病勢把握に関する研究を行ってきた。食道粘膜のマイクロアレイ解析を用いた好酸球性食道炎の病態の解析では食道粘膜の透過性に関係する claudin10、flaggrin、involcria が低下しており、食物抗原が粘膜内に侵入しやすい状態となっていることが明らかになった。好酸球性食道炎でも好酸球性胃腸炎でも IL-13、eotaxin-3、IL-5 が高発現しており Th2 系の好酸球を中心とした免疫反応をおこしやすいサイトカイン環境にあることも明確となった。さらに好酸球性食道炎では食道運動異常が症状の原因となっていることも示された。診断及び病勢の把握では、好酸球性食道炎の診断には内視鏡検査の有用性が高いことが示されたが、血液を材料とした検査では、感度を十分に高くすることが困難で好酸球性食道炎においても胃腸炎においても今後の検討が必要であると考えられた。好酸球性食道炎と胃腸炎例の長期観察結果から自然治癒があり得ることや炎症性腸疾患を除外できるよう診断指針の一部改訂が必要なことが明らかになった。好酸球性食道炎例に対するステロイドとアルロイド G の併用投薬は有用な治療法となることが期待された。

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）

mRNA の定量と血清中の多種のサイトカインを測定し、これらの値と臨床像の比較を行う。

さらに好酸球性食道炎例においては新しい薬剤の投与方法の有用性について検討を行う。

A・研究目的

本研究班では好酸球性食道炎と胃腸炎の患者データを集積し、日本人患者の特徴を明らかにしたうえで、その診断と治療の指針を作成してきた。この指針は現在広く一般臨床の場で使用され診断レベルの統一化が図れるようになってきた。そこで本年度の研究においては既に作成した診断の指針を用いて診断された好酸球性食道炎例と好酸球性胃腸炎例を対象として、非侵襲的でかつ感度と特異度の高い診断方法と治療経過中を含め、病勢の把握を行うための客観的なマーカーを作成することを目的とした。

この目的を達成するために、多くの患者を対象として消化管粘膜組織中に発現する多種の

B. 研究方法

1. 好酸球性食道炎の頻度を明らかとするための検討

好酸球性胃腸炎の有病率は既に明らかとされているが、好酸球性食道炎は新しい疾患概念であり日本での有病率は不明である。また好酸球性食道炎の有病率は欧米においては急速に増加していることが報告されている。そこで日本において好酸球性食道炎の有病率を明らかにすることを目的とした検討をまず行った。

対象は島根県内のほぼ 80% をカバーする 17 病院で 6 ヶ月間に上部消化管の内視鏡検査を受ける例とした。これらの例に対して研究班で作成した診断の指針に一致する症状あるいは好酸球性食道炎を疑う内視鏡像が存在する場合には

食道粘膜の生検を行って診断の指針に沿って診断を行った。好酸球性食道炎と診断された例の数と内視鏡検査受検例の数から有病率を算定した。

2. 好酸球性食道炎の食道運動能の検討

分担研究者の坂本らによって好酸球性食道炎の食道運動能を食道内圧モニタリング検査を行うことで明らかとする検討が行われた。

3. 好酸球性食道炎・胃腸炎の客観的血清診断マーカー、病勢判定マーカー確立のための検討

好酸球性食道炎・胃腸炎の血清を52例集積した。この52例の血清IL-5、-13、-15、eotaxin-3、Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) の測定をマルチプレックス法を用いて順次計測している。さらに血清中の抗原特異的IgEの量を33種の食物および環境抗原に対する特異的IgEの存在の有無を測定しつつある。最後に血清中の抗Helicobacter pylori抗体を測定しHelicobacter pylori感染の有無の検討を行いつつある。これらの測定値とともに末梢血中の白血球数、好酸球数、CRP値を加えて、これらをどのように組み合わせることで好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と病勢の判定を客観的数字として行えるよう検討しつつある。

4. 好酸球性食道炎例の食道粘膜のmRNAの発現を健常者の食道粘膜と比較し、好酸球性食道炎の病因にせまり、また組織診断を補助することを目的とした検討

好酸球性食道炎例3例の食道粘膜生検材料、そしてコントロールとして健常成人2例の食道粘膜生検材料からmRNAを抽出した。このmRNAを用いてマイクロアレイ解析を行い網羅的に好酸球性食道炎例と健常者での食道粘膜上皮中の産生蛋白の比較を行った。

5. 好酸球性胃腸炎の診断指針を改訂することを目的とした検討

分担研究者の松井、松本らは診断に至る経過を追うことができる症例の検討から、好酸球性胃腸炎の特殊例や鑑別診断に注意を要する例を明らかにする検討を行っている。さらにこれらの結果を踏まえて好酸球性胃腸炎の診断指針を改訂することを目標として検討を行った。

6. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の発症に

おいて中心的な役割りを有するTSLPの機能解析についての検討

分担研究者の千葉らはTSLPとその受容体であるTSLPRの機能をブロックしたモデルマウスを用いてTSLPの基本的な機能についての解析を行い、好酸球性食道炎と胃腸炎の発症メカニズムを明らかとするための検討を行った。

7. 好酸球性食道炎例への薬剤投薬方法の工夫についての検討

好酸球性食道炎例では局所作用ステロイドを口腔内に投与し、これを時間をかけて嚥下することによってステロイドと食道粘膜の接触時間を長くする投与方法が行われてきた。この方法は有用であるが30分間ゆっくりと口腔内の薬剤を嚥下することは患者にとって容易なことではなかった。そこで今回の検討では、局所作用ステロイドとともに粘性を有し食道粘膜への附着性の高い薬剤としてアルロイドGを20ml口腔内に投薬し、口腔内でアルロイドGと局所作用ステロイド（フルチカゾン）を混合した後に一度に嚥下をする投与方法を試みる。この投与方法の実現性と、一般的な局所作用ステロイドのみをゆっくり嚥下する投与方法との臨床効果の比較検討を行った。

C. 研究結果

1. 好酸球性食道炎の頻度を明らかとするための検討

6か月間に島根県内の17病院で上部消化管内視鏡検査を検診を含む何らかの理由で受検した23,346例を対象として好酸球性食道炎の診断指針に沿った診断を行った。その結果4例の好酸球性食道炎が発見された。発見された4例は表に示すように51～83才で男女同数であり、内視鏡検査で全例が何らかの好酸球性食道炎の存在を示す異常所見を有していた。この成績から日本においては内視鏡検査5,000例に1例程度の好酸球性食道炎が発見されることが明らかとなった。(表1)

2. 好酸球性食道炎の食道運動能の検討

後述の坂本らの分担報告書に詳述されているが、好酸球性食道炎においては食道の体部の運動能力が低下して蠕動性収縮を正常に行うこと

ができない例と、下部食道括約筋の弛緩不全と食道体部の同期性強収縮の両方を認め vigorous achalasia と類似した食道収縮異常を呈する例があることが明らかとなった。

3. 好酸球性食道炎・胃腸炎の客観的血清診断マーカー、病勢判定マーカー確立のための検討

マルチプレックスアッセイを用いて血清 IL-5、-13、-15、eotaxin-3、TSLP の測定を、マスト 33 抗原特異的 IgE 測定法を用いて抗原特異的 IgE 値を、EIA を用いて血清中の抗 *Helicobacter pylori* 抗体の測定を行った。現在好酸球性食道炎例 15 例、好酸球性胃腸炎例 13 例まで測定をすすめている。健常者の測定データと比較して、現在得られている成績からは血中サイトカインが好酸球性食道炎や胃腸炎で高い例がみられるが、高値を示さない例も多く、統計学的に大きな有意差をもって高いとは判定できないこと。好酸球性食道炎や胃腸炎とは異なって多臓器への好酸球の浸潤を認める hyper-eosinophilic syndrome (HSE) では血中サイトカインの著明な上昇がみられること。好酸球性食道炎および胃腸炎では、食品に対する特異 IgE 抗体を有する頻度が高いことが明らかとなった。(図 1)

これらの成績については順次測定を増やしており、全サンプルの測定が完了した時点で臨床像との比較検討を行う予定である。

4. 好酸球性食道炎例の食道粘膜の mRNA の発現を健常者の食道粘膜と比較し、好酸球性食道炎の病因にせまり、また組織診断を補助することを目的とした検討

マイクロアレイ解析を用いて好酸球性食道炎例の食道粘膜に発現している mRNA を調べ健常者と比較したところ健常者と好酸球性食道炎患者では食道粘膜での mRNA 発現パターンが大きく異なることがクラスター解析から明らかとなった。好酸球性食道炎例では eotaxin-3 と IL-13 が健常者の 10 倍以上の高発現をしている。Eotaxin-3 は好酸球に特異性の高い強力なケモカインであり、好酸球性食道炎で食道粘膜上皮層中に多数の好酸球の浸潤がみられる原因の一部は eotaxin-3 の食道粘膜での過剰発現であることが明らかとなった。さらに IL-13 は eotaxin-3 の最も強力な産生誘導因子であることが知られて

いる。このため IL-13 と eotaxin-3 の両方が食道粘膜でともに 10 倍以上の高発現をしていることは IL-13 → eotaxin-3 というプロセスが食道粘膜で進行しているものと考えられる。さらに好酸球の局所への浸潤とともにその骨髄での産生亢進にも関与している IL-5 も食道粘膜で健常者の約 5 倍産生されていることがわかった。(図 2)

反対に IL-1 α 、claudin10、filaggrin、irvocrin 等はその発現が著しく低下していた。claudin は上皮細胞の接着に関与し、また filaggrin や irvocrin は epidermal differentiation complex (EDC) として扁平上皮が分化し、透過性バリアーを形成するうえで重要な役割を有するタンパクであることが知られている。これらの上皮バリアーの形成に関わる蛋白の発現が低いことは、食物抗原が食道上皮のバリアー機能を破って侵入し粘膜内の免疫機構に感知され、Th2 系の免疫反応が引き起こされやすい状態であると考えられる。これが好酸球を中心とする炎症細胞の食道粘膜内浸潤がおこり好酸球性食道炎の病態が形成される原因となっていると推定された。

5. 好酸球性胃腸炎の診断指針を改訂することを目的とした検討

後述の松井ら、松本らの分担研究報告書に詳述されているが、好酸球性胃腸炎例のうち末梢血中の好酸球増多を伴わない例の診断においては、生検組織中の好酸球のみにたよらず、他の炎症細胞浸潤との比較を行いながら十分に鑑別診断を行うことが必要であることが明らかとなった。このため本年度、好酸球性胃腸炎の診断の指針の改訂を行った。(表 2)

6. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の発症において中心的な役割りを有する TSLP の機能解析についての検討

後述の千葉らの分担報告書に詳述されているが、TSLP が Th1 免疫応答に依存した自己免疫応答とともに、Th17 免疫応答に依存した感染免疫応答に対しても抑制的に働きうることが明らかとなった。このことは好酸球性食道炎例や胃腸炎例において感染防御能が変化し、腸内細菌にも変化がおこって疾患の発症に関わっている可能性も考えられ、本研究結果が好酸球性食道炎・胃腸炎の発症機序を解明するうえで大きな

成果となったと考えられる。

7. 好酸球性食道炎例への薬剤投与方法の工夫 についての検討

アルロイドGとフルチカゾンを経口で混合して嚥下する方法は患者への受入れは良好であり、さらに特別な副作用はなく施行可能な方法であった。効果については randomized controlled study を行って検証する必要があるが、フルチカゾンの単独使用に劣ることはないと考えられた。

D. 考察

本年度の研究では好酸球性食道炎を中心に、既に作成し広く受け入れられている「診断指針」に沿って集積された例を対象として病態の解析から新しい治療法の検証まで幅広い検討を行ってきた。

まず病態の解析ではマイクロアレイ解析を用いて食道粘膜での mRNA の発現を好酸球性食道炎例と健常者を比較することで、好酸球性食道炎では食道扁平上皮の diffusion barrier としての機能が低下し、食物中や空気中の抗原物質が食道粘膜内に侵入しやすい状態であることが考えられた。またこの抗原刺激に対して好酸球の産生と局所粘膜へのケモタキシスを誘発しやすいサイトカイン環境にあることも明らかとなっていった。さらに成人で抗原となりやすい食品としては牛肉や海産物に対して抗原特異的 IgE を有する例が多いことが明らかになりつつある。好酸球性胃腸炎の発症に関しては TSLP の産生亢進に伴う Th17 免疫応答の低下によって腸内細菌の変化がおり、これが発症に関わる可能性も考えられた。

次いで好酸球性食道炎の診断に関しては5,000例の内視鏡検査で1例の好酸球性食道炎が発見されていること、発見されている好酸球性食道炎は、症状は heartburn、dysplasia、food impaction、chest pain が主で「診断の指針」と一致すること、全発見例に wrinkle pattern や linear fissure etc の特有の内視鏡像があることが明らかとなっていった。即ち自覚症状や内視鏡所見は診断上有用性が高いことが確認できた。一方、血清学的な診断については、現状ではまだ明らかな有用性は見出し得ておらず、今後の工夫、検

討が必要であると考えられる。さらに好酸球性胃腸炎の診断においては炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎やクローン病との鑑別に注意が必要であり、診断の指針を改訂することが重要であることが示された。

好酸球性食道炎の治療は、グルコステロイドを用いて行われてきた。初期には全身作用型のステロイドであるプレドニゾロンが用いられていたが、最近では気管支喘息の吸入療法に用いられている局所作用ステロイドであるフルチカゾンやブデソニドが主に用いられている。さらにプロトンポンプ阻害薬 (PPI) で症状や好酸球浸潤が軽快する例も多く報告され、その理由として食道粘膜が酸に暴露されている環境では、IL-13 による eotaxin-3 の産生刺激がおりやすく、食道へ酸逆流を減らすことで eotaxin-3 の産生が低下する可能性が示されている。逆流胃酸と食道粘膜の接触を防ぐ方法としてアルロイドGは臨床の場で用いられており、粘性のあるアルロイドGを食道粘膜表面に附着させることで酸に対する防御を行う。このアルロイドGの中に局所作用ステロイドであるフルチカゾンを混入して投与すると酸防御作用とステロイドの作用が合わさって有効性が増すことが期待される。そこで本研究で、このような投薬が可能であるかファイジビリティーの検討を行い、十分可能であることが明らかとなった。今後の検討が必要であるが、有用性の高い治療法になることが期待される。

E. 結論

本研究から好酸球性食道炎・胃腸炎の病因、病態、有病率が明らかとなりつつある。好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と病勢判定のための血清診断はさらに検討が必要である。好酸球性食道炎の治療のためのアルロイドGとフルチカゾンの混合投薬は今後が期待される。

F. 研究発表

- 1 Ohara S, Haruma K, Kinoshita Y, Kusano M. A double-blind, controlled study comparing lafutidine with placebo and famotidine in Japanese patients with mild reflux esophagitis. J. Gastroenterol, 45:

- 1219-1227, 2010
- 2 Tanimura T, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, Miki M, [Kinoshita Y](#). Usefulness of catheterless radiotelemetry pH monitoring system to examine the relationship between duodenal acidith and upper-GI symptoms. *J. gastroenterol. Hepatol*, 26: 98-103, 2011
 - 3 Oka A, Amano Y, Kusunoki R, Tada Y, Tamagawa Y, Ohara S, Moriyama I, Yuki T, Ishihara S, [Kinoshita Y](#). A superficial esophageal cancer observed with the pillCam ESO2 in combination with the FICE system. *Digestive Endoscopy*, 23: 195-196, 2011
 - 4 Shizuku T, Adachi K, Furuta K, Niigaki M, Miyaoka Y, Katoh S, Kobayashi K, Otani M, Kawashima K, Otani J, [Kinoshita Y](#). Efficacy of half-solid nutrient for the elderly patients with percutaneous endoscopic gastrostomy. *J. Clin. Biochem. Nutrition*, 48: 226-229, 2011
 - 5 [Kinoshita Y](#), Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial; a multicentre, double-blind, placebo controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5mg or 10mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 33: 213-224, 2011
 - 6 Mishima Y, Amano Y, Yuki T, Kusunoki R, Oka A, Uno G, Ishimura N, Hanaoka M, Ishikawa N, Ishihara S, [Kinoshita Y](#). A rare case of Barrett's adenocarcinoma including squamous cell carcinoma component. *Clinical J Gastroenterology*, 4: 5-9, 2011
 - 7 Ishimura N, Amano Y, Sanchez Siles AA, Fukuhara H, Takahashi Y, Uno G, Tamagawa Y, Mishima Y, Yuki T, Ishihara S, [Kinoshita Y](#). Fatty acid synthase expression in Barrett's esophagus: implications for carcinogenesis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 45: 665-672, 2011
 - 8 Kazumori H, Ishihara S, Takahashi Y, Amano Y, [Kinoshita Y](#). Roles of Krippel-like factor 4 in esophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development. *Gut*, 60: 608-617, 2011
 - 9 Sanchez-Siles AA, Ishimura N, Rimi MAK, Tamagawa Y, Ito S, Ishihara S, Nabika T, [Kinoshita Y](#). Administration of PPER β / δ agonist reduces copper-induced liver damage in mice: possible implications in clinical practice. *J Clinical Biochemistry and Nutrition*, 49: 42-49, 2011
 - 10 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*, 27: 337-344, 2011
 - 11 Nagami H, Kushiya Y, Kakuta E, Fujishiro H, Furuta K, Komazawa Y, Hashimoto T, Tsubouchi K, Moriyama N, Adachi K, [Kinoshita Y](#). Variety of symptoms reported by patients with upper gastrointestinal diseases. *Esophagus*, 8: 39-43, 2011
 - 12 Amano Y, Yuki T, Kusunoki R, [Kinoshita Y](#). Gastric screening examination using PillCam ESO2: A pilot study. *Digestive and Liver Disease*, 43: 580-581, 2011
 - 13 Ashida K, [Kinoshita Y](#), Hongo M. Acid suppressive effect of rabeprazole 5mg and 10mg once daily by 24-hour esophageal pH monitoring in patients with non-erosive reflux disease in Japan: a multicenter randomized, parallel-group, double-blind pharmacodynamic study. *Dig Dis Sci*, 56: 2333-2342, 2011
 - 14 Mizuta A, Adachi K, Furuta K, Ohara S, Morita T, Koshino K, Tanaka S, Moriyama M, Sumikawa M, Sanpei M, [Kinoshita Y](#). Different sex-related influences of eating habits on the prevalence of reflux esophagitis in Japanese. *J. Gastroenterol*, 26: 1060-1064, 2011
 - 15 Takahashi Y, Amano Y, Yuki T, Mishima Y, Tamagawa Y, Uno G, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, [Kinoshita Y](#). Impact of the composition of gastric reflux bile acids on Barrett's esophagus. *Digestive and Liver Disease*, in press
 - 16 Kusunoki R, Ishihara S, Sato S, Sumita Y, Mishima Y, Okada M, Tada Y, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Sato S, Amano Y, Murakawa Y, [Kinoshita Y](#). Rare case of Takayasu'

- s arteritis associated with Crohn's disease. *Int Med*, 50: 1581-1585, 2011
- 17 Tamagawa Y, Miyake T, Mishiro T, Ohara S, Furuta K, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. A case of eosinophilic esophagitis with the atypical clinical course. *Clinical J Gastroenterol*, 4: 202-206, 2011
- 18 Kakuta E, Yamashita N, Katsube T, Kushiyama Y, Suetsugu H, Furuta K, Kinoshita Y. Abdominal symptom-related QOL in individuals visiting an outpatient clinic and those attending an annual health check. *Int Med*, 50: 1517-1522, 2011
- 19 Kinoshita Y, Adachi K, Hongo M, Haruma K. Systematic review of the epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Japan. *J. Gastroenterol*, 46: 1092-1103, 2011
- 20 Fujishiro H, Amano Y, Kushiyama Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J. Gastroenterol*, 46: 1142-1144, 2011
- 21 Furuta T, Shimatani T, Sugimoto M, Ishihara S, Fujiwara Y, Kusano M, Koike T, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y, The Acid-related Syndrome Research Group. Investigation pretreatment prediction of proton pump inhibitor (PPI) – resistant patients with gastroesophageal reflux disease and the dose escalation challenge of PPIs-TORNADO study- a multicenter prospective study by the ARS(Acid-Related Symptoms) research group in Japan. *J. Gastroenterol*, in press
- 22 Kinoshita Y, Chiba T, The FUTURE study group. Characteristics of Japanese patients with chronic gastritis: comparison with functional dyspepsia defined by ROME III criteria. –Based on large-scale survey: FUTURE Study–. *Int Med*, 50: 2269-2276, 2011
- 23 Kusunoki R, Amano Y, Yuki T, Oka A, Okada M, Tada Y, Uno G, Moriyama I, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Capnographic monitoring for carbon dioxide insufflation during endoscopic mucosal dissection: comparison of transcutaneous and end-tidal capnometers. *Surgical Endoscopy*, in press
- 24 Koshino K, Adachi K, Furuta K, Aimi M, Fukazawa K, Shimura S, Morita T, Nakata S, Ohara S, Tanimura T, Miki M, Kinoshita Y. Effects of nizatidine and itopride hydrochloride on esophageal motor function. *Esophagus*, in press
- 25 Uno G, Amano Y, Yuki T, Oka A, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Relationship between kyphosis and Barrett's esophagus in Japanese patients. *Int Med*, in press
- 26 Furuta K, Kushiyama Y, Kawashima K, Shibagaki K, Komazawa Y, Fujishiro H, Kitajima N, Adachi K, Kinoshita Y. Comparisons of symptoms reported by elderly and non-elderly patients with GERD. *J. Gastroenterol*, in press
- 27 Morita S, Matsumoto Y, Okuyama S, Ono K, Kitamura Y, Tumori A, Oyama T, Amano Y, Kinoshita Y, Chiba T, Marusawa H. Bile acid-induced expression of activation-induced cytidine deaminase during the development of Barrett's oesophageal adenocarcinoma. *Carcinogenesis*, in press
- 28 Kusunoki R, Ishihara S, Aziz M, Oka A, Tada Y, Kinoshita Y. Roles of milk fat globule-EGF factor 8 in intestinal inflammation. *Digestion*, 85: 103-107, 2012
- 29 Shimatani T, Sugimoto M, Nishino M, Adachi K, Furuta K, Ito M, Kurosawa S, Manabe N, Mannen K, Hongo M, Chiba T, Kinoshita Y, and the Acid –Related Symptom(ARS) Group. Predicting the efficacy of proton pump inhibitors in patients with non-erosive reflux disease before therapy using dual-channel 24-h esophageal pH monitoring. *J. Gastroenterol*, in press
- 30 Amano Y, Uno G, Yuki T, Okada M, Tada Y, Fukuba N, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Interobserver variation in the endoscopic diagnosis of gastroduodenal ulcer scars: implications for clinical management of NSAIDs ulcers. *BMC Research Notes*, 4: 409(p1~7), 2011
- 31 Kinoshita Y, Hongo M, The Japan TWICE Study Group. Efficacy of twice daily rabeprazole for reflux esophagitis patients refractory to standard once daily administration of PPI: Japan-

- based TWICE Study. Am J Gastroenterol, in press
- 32 Kinoshita Y, Chiba T, FUTURE study group. Therapeutic effects of famotidine on chronic symptomatic gastritis-subgroup analysis from FUTURE study- J. Gastroenterol, in press
- 33 Oshima T, Okugawa T, Tomita T, Sakurai J, Toyoshima F, Watari J, Yamaguchi K, Fujimoto K, Adachi K, Kinoshita Y, Kusunoki H, Haruma K, Miwa H. Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of function dyspepsia patients and healthy subjects. Aliment Pharmacia Ther, in press
- 34 Yoshikawa H, Furuta K, Ueno M, Egawa M, Yoshino A, Kouda S, Nariai Y, Ishibashi H, Kinoshita Y, Sekine J. Oral symptoms including dental erosion in gastroesophageal reflux disease are associated with decreased salivary flow volume and swallowing function. J Gastroenterol, in press
- 35 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. 日本消化器内視鏡学会雑誌, 53 : 3-15, 2011
- 36 木下芳一, 三代 剛, 玉川祐司, 三宅達也, 大原俊二, 古田賢司, 天野祐二, 藤代浩史, 谷村隆志. 食道炎の内視鏡診断：好酸球性食道炎. 胃と腸, 46 : 1225-1232, 2011
- 37 木下芳一. 海外論文紹介：好酸球性食道炎例の食道の機械的特性. G.I.Reseach, 19 : 481-483, 2011
- 38 木下芳一, 他. 好酸球性胃腸炎の診断と治療. 日本消化器内視鏡学会雑誌, 印刷中
- 39 本邦における好酸球性食道炎の現状. 藤代浩史, 天野祐二, 宮岡洋一, 結城崇史, 串山義則, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一. 第82回日本消化器内視鏡学会総会, 2011.10.21

G. 知的所有権の取得状況

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

表 1 Characteristics of 4 cases with eosinophilic esophagitis

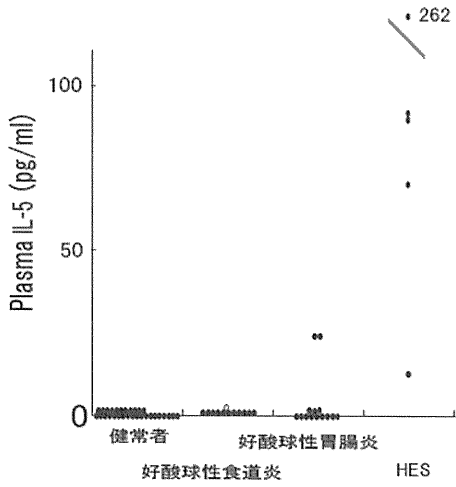
Case	Age	Gender	Symptoms	Endoscopic findings	Treatment
1	83	F	dysphasia, heartburn	wrinkle pattern, white stipple-like exudates	None
	58	M	heartburn, epigastric pain	linear fissures, mucosal edema	PPI partially effective
	51	M	food impaction	white stipple-like exudates, small ulcerations	PPI partially effective
	61	F	chest pain, epigastric pain	linear fissures, small ulcerations, white stipple-like exudates	PPI non-effective, fluticasone effective

表2 好酸球性胃腸炎の診断指針
(H23年度改定)

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好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。(20/HPF以上の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)
 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。

図1a 好酸球性食道炎例の血中IL-5



好酸球性食道炎例の血中IL-13

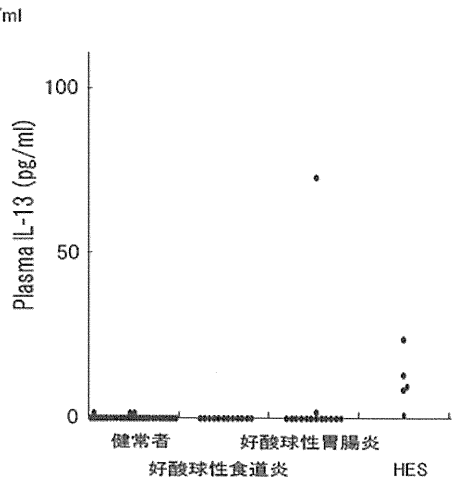
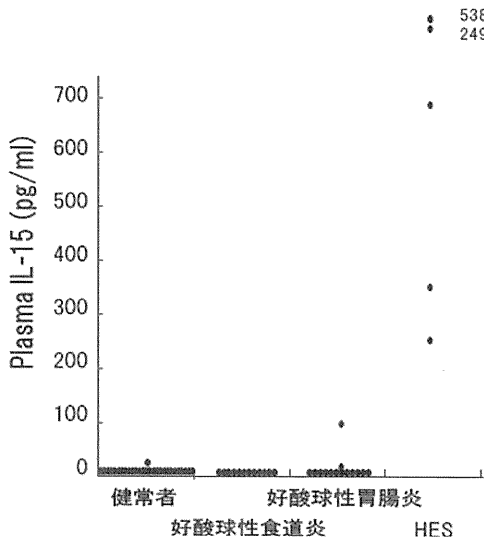


図1b 好酸球性食道炎例の血中IL-15



好酸球性食道炎例の血中Eotaxin-3

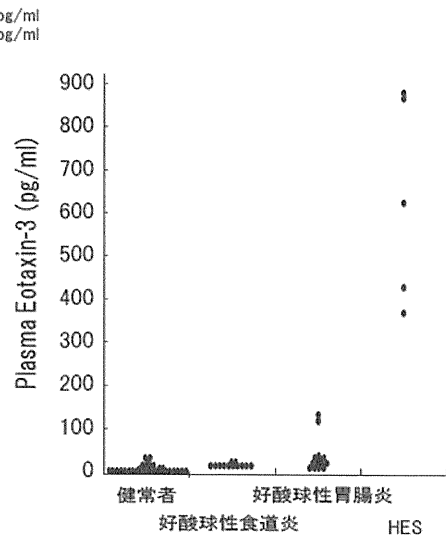
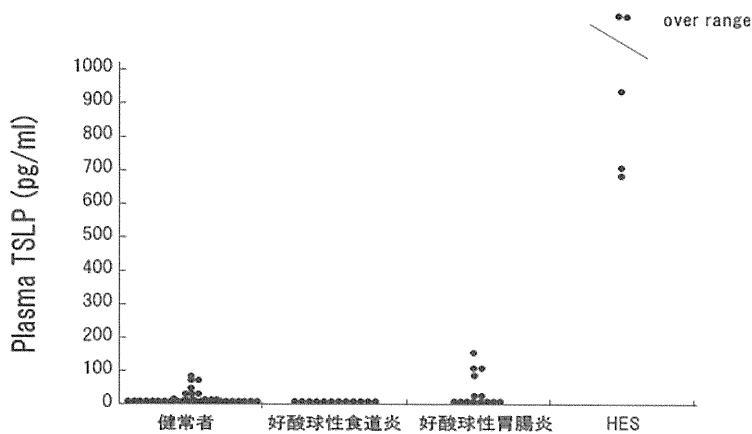
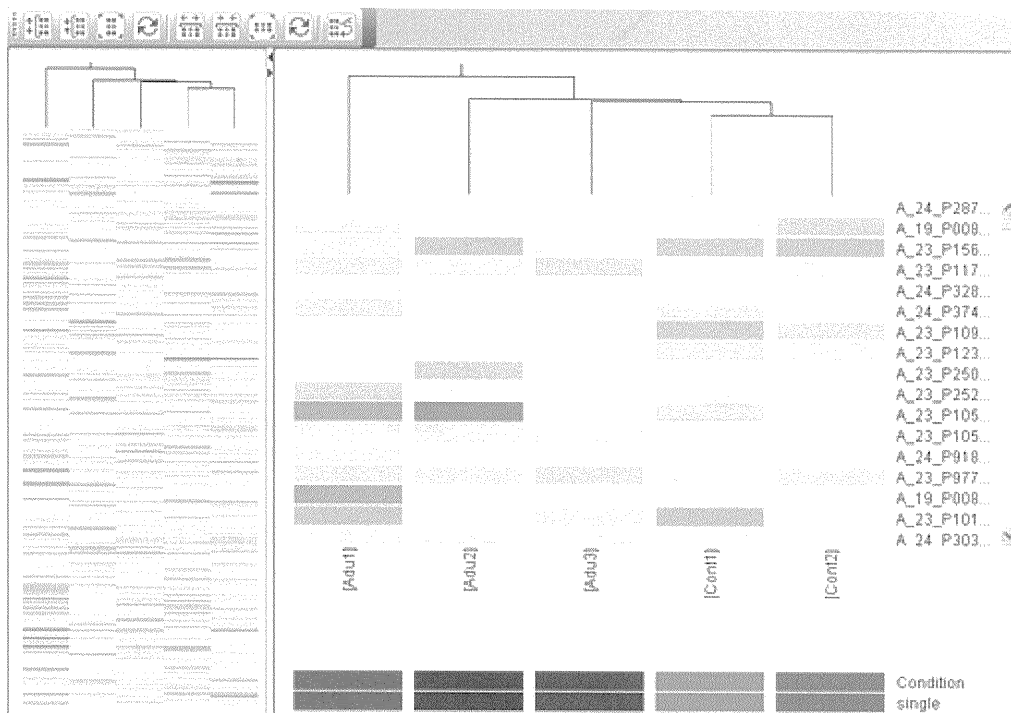


図1c 好酸球性食道炎例の血中TSLP



好酸球性食道炎例でも好酸球性胃腸炎例でもIL-5、-13、-15、eotaxin-3、TSLPの単独での著明な上昇は現在の解析終了例ではみられていない。

図2 成人患者サンプルでのクラスター解析



All/Cont2.0 gene

マイクロアレイ解析での食道粘膜発現 mRNA の好酸球性食道炎例 3 例、健常者 2 例のクラスター解析を示す。好酸球性食道炎例と健常者では大きく異なった mRNA 発現パターンを示している。

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 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内科 松井敏幸、石川智士
3. 特殊な形態を呈した好酸球性胃腸炎に対する治療
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. 食道への好酸球性浸潤が食道運動機能に及ぼす影響に関する研究
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に好酸球が浸潤することによって生じる慢性の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。上皮や好塩基球から分泌され Th2 型免疫応答の誘導に重要な働きをしているサイトカイン thymic stromal lymphopoietin (TSLP) は、多くのアレルギー性疾患の病態形成に関わっていることが示されているが、好酸球性食道炎においても、TSLP 遺伝子とその受容体の遺伝子座に好酸球性食道炎の発症と関連した遺伝子多型が存在することや、その発現が粘膜局所で増強していることが報告されている。今回の研究では、消化管粘膜免疫応答における TSLP の役割についてマウス消化管感染モデルを用いて解析を行った。その結果、消化管感染疾患であるヘリコバクター慢性胃炎マウスモデルにおいて、TSLP の発現が増強することを見いだした。TSLPR 遺伝子欠損マウスにおいては、野生型マウスと比較して、胃粘膜浸潤 CD 4 陽性 T 細胞数が減少しているにもかかわらず、IL-17 の発現が上昇していた。そして、腺窩上皮での菌体数が減少し、慢性胃炎が減弱していた。これらのことから、ヘリコバクターの慢性感染による慢性胃炎の病態においては、TSLP-TSLPR シグナルの欠損にて胃粘膜において Th17 優位な免疫応答が誘導され感染排除の方向に向かい、結果としてヘリコバクターによる慢性感染に依存した慢性胃炎の病態が減弱しているものと考えられた。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、Th 1 免疫応答に依存した自己免疫応答以外にも、Th17 免疫応答に依存した感染免疫応答にも抑制的に働きうることを示唆され、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。

研究協力者

渡部則彦（京都大学大学院医学研究科・准教授）

A. 研究背景・研究目的

研究背景：

好酸球性食道炎 / 好酸球性胃腸炎は消化管粘膜に好酸球が浸潤することによって生じる慢性の炎症性アレルギー性疾患である。好酸球性食道炎においては、食物抗原に関連したアレルギーとの関連が示唆され、その病態解析から、食物抗原などのアレルゲンが誘因となり、Th2 免疫応答が誘導され、好酸球の食道粘膜への遊走と浸潤が生じ、炎症病変が形成されることが推測されているが十分には解明されていない。

TSLP: thymic stromal lymphopoietin は、アレルゲンや微生物感染刺激などによって上皮細胞や好塩基球から産生されるサイトカインであり、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、ヒトやマウスモデルでのアレルギー疾患の病態形成に関わっていることが明らかとなっている。そして、好酸球性食道炎患者においても、TSLP 遺伝子とその受容体の遺伝子座に好酸球性食道炎の疾患感受性に関連した遺伝子多型 (SNPs) が存在することが報告されている。一方で、TSLP は、マウスモデルにおいて、消化管粘膜上皮に発現し、腸管線虫感染症における感染排除のための Th2 免疫応答に關与したり、Th1 優位な薬

剤誘発性実験的腸炎モデルにおいて、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ものではないことが示唆されている。実際、私たちも昨年度行った研究で、胃粘膜上皮においても、Th1 優位な自己免疫性胃炎モデルにおいて、TSLP が上皮に発現し、その病態形成に抑制的に働くことを明らかにしている。

研究目的：

今回の研究では、TSLP が好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎のみならず、アレルギー以外の消化管疾患の病態にどのように関与しているのかを解明するために、マウス消化管感染モデルを用いて、その消化管粘膜免疫応答における TSLP の役割について解析を行った。

B. 研究方法

ヒトの消化管感染疾患として重要なヘリコバクターによる慢性胃炎での TSLP の持つ役割を明らかにすべく、C57BL/6 マウスに *Helicobacter felis* (*H. felis*) を感染させた慢性胃炎モデルを用いて、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)

本研究は、京都大学動物実験委員会で承認済みである。

C. 研究結果

6 週齢の C57BL/6 マウス野生型マウスに *Helicobacter felis* (*H. felis*) を感染させると、既報のとおり、感染 4 ヶ月後には胃粘膜に Th1 型 CD4T 細胞の浸潤を中心とする細胞浸潤と、胃底腺の萎縮と腺窩上皮の過形成をともなった慢性胃炎が生じた。この慢性胃炎胃組織標本において、抗 TSLP 抗体で免疫染色を行うと、胃炎の形成とともに、胃粘膜上皮に TSLP の発現が認められた。C57BL/6 系統の TSLPR 遺伝子欠損マウスにおいて、同様の感染実験を行うと、野生型マウスと比較して、胃粘膜浸潤 CD4 陽性 T 細胞数が減少しているにもかかわらず、IL-17 の発現が上昇していた。そして、腺窩上皮での菌

体数が減少し、慢性胃炎が減弱していた。

D. 考察

これらのことから、Th1 応答と Th17 応答のバランスによって生じるヘリコバクターの慢性感染による慢性胃炎の病態においては、TSLP-TSLPR シグナルの欠損にて胃粘膜において Th17 優位な免疫応答が誘導され感染排除の方向に向かい、結果としてヘリコバクターによる慢性感染に依存した慢性胃炎の病態が減弱しているものと考えられた。これらのことから、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、消化管において、Th1 免疫応答に依存した自己免疫応答以外にも、Th17 免疫応答に依存した感染免疫応答にも抑制的に働かせることが示唆された。

E. 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、消化管感染免疫における Th17 免疫応答に対して抑制的に働くことが示唆され、アレルギー性疾患以外での消化管における TSLP の持つ役割がさらに明らかとなった。

F. 研究発表

[論文発表]

- 1) Nakajima S, Igyarto B, Honda T, Egawa G, Otsuka A, Hara-Chikuma Ma, Watanabe N, Ziegler SF, Tomura M, Miyachi Y, Kaplan DH, and Kabashima K. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via TSLP receptor signaling. J Allergy Clin Immunol. 2012 (in press).
- 2) Hanabuchi S, Watanabe N, Liu YJ. TSLP and immune homeostasis. Allergol Int. 2012 (in press).
- 3) Nishiura H, Kido M, Aoki N, Iwamoto S, Maruoka R, Ikeda A, Chiba T, Ziegler SF, Watanabe N. Increased susceptibility to autoimmune gastritis in thymic stromal lymphopoietin receptor-deficient Mice. J Immunol. 188:190-197: 2012.
- 4) Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N.

IFN- γ is reciprocally involved in the concurrent development of organ-specific autoimmunity in the liver and stomach. *Autoimmunity*. 45:186-189: 2012.

- 5) Nakamura S, Sugiyama T, Matsumoto T, Iijima K, Ono S, Tajika M, Tari A, Kitadai Y, Matsumoto H, Nagaya T, Kamoshida T, Watanabe N, Chiba T, Origasa H, Asaka M; for the JAPAN GAST Study Group. Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicentre cohort follow-up study of 420 patients in Japan. *Gut*. 2011 Sep 2. [Epub ahead of print].
- 6) Miyamoto S, Konda Y, Matsui M, Sawada K, Ikeda K, Watanabe N, Kawanami C, Chiba T. Acute airway obstruction in a patient with achalasia. *Intern Med*. 50:2333-2336: 2011.
- 7) Kido M, Watanabe N, Aoki N, Iwamoto S, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Azuma T, Chiba T. Dual roles of CagA protein in *Helicobacter pylori*-induced chronic gastritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 412:266-272: 2011.
- 8) 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*. 140:1322-1333:2011.

[学会発表]

- 1) Nishiura H, Watanabe N, Kido M, Tanaka J, Aoki N, Iwamoto S, Chiba T. Increased susceptibility to autoimmune gastritis in thymic stromal lymphopoietin receptor-deficient Mice. 15th International Congress of Mucosal Immunology, Paris, 2011.7.7.

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む。）

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 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内科 教授

研究要旨

好酸球性胃腸炎（以下 EGE）の明確な診断基準はこれまで定められていなかった。本研究班では H21 年度に診断指針案が作成され、その有用性が示されるとともに、しばしば臨床の場で引用され始めている。しかし、実際には他疾患の鑑別に困難を感じる症例もある。今回我々は当院で 2008 年から EGE を短期的に強く疑った 9 症例を検証し、指針案の妥当性を高ることを目的とした。疑診例の理由は①末梢血中の好酸球増多（9 例）または②生検で組織への好酸球浸潤（6 例）のいずれか、もしくは両方を認める（2 例）ものであった。結果、好酸球増多を認めた症例のうち 1 例は 8 歳の男児で、好酸球性腹水を認め EGE と診断された症例であった。その他の末梢血中好酸球増多を認めた症例はいずれもアレルギーを有していた。このため、アレルギーなどを有する症例では普遍的に末梢血中の好酸球増多を認める可能性があり、診断は慎重に行うべきと考えた。また末梢血中好酸球増多がなく、生検で組織中の好酸球浸潤があった症例 4 例についてはいずれも最終診断は IBD と診断した。好酸球浸潤を認めた症例ではいずれも組織中の好酸球浸潤のみではなく、他のリンパ球、好中球、形質細胞などの炎症細胞浸潤を認めた。一般に強拡大にて 1 視野 20 個以上の好酸球浸潤を認めるものを有意とする本疾患での基準は、好酸球主体の浸潤とすることを提言する。また EGE と診断するためには他の炎症性腸疾患の除外を要すると考える。

研究協力者

石川智士（福岡大学筑紫病院消化器内科・助手）

A、研究目的

本研究班では平成 21 年度に診断指針案を作成し、平成 22 年度にその妥当性を立証した。今回我々は平成 21 年度に作成された診断指針案を用いて、当院で 2008 年から好酸球性胃腸炎を短期的に強く疑った 9 症例を検証することにより、妥当性をさらに高い指針案とすることを目的とする。

B、研究方法

一般に臨床の場では好酸球性胃腸炎が疑われる理由は主に何らかの腹部症状がある患者のうち、末梢血中増多があること、または内視鏡での生検にて組織中に好酸球浸潤を認めることのいずれかもしくは両方を満たすことから鑑別にあがる。当院での EGE を疑う患者へのアルゴリ

ズムでは腹部症状を有する患者に対し、まず問診、診察、X 線検査、血液検査等を行う。末梢血中好酸球増多がある症例ではアレルギーや寄生虫などの好酸球増多を引き起こす疾患を除外する。好酸球増多がない症例も含めて腹部エコーを行い、腹水があれば腹水穿刺を行い好酸球性腹水を証明する。腹水がなければ消化管造影検査、小腸も含めた内視鏡検査を行う。内視鏡検査ではたとえ粘膜に異常がなくても生検を行い、好酸球浸潤を調べる。今回、当院で経験した好酸球性胃腸炎を疑われた 9 例を対象に末梢血中好酸球増多を認めた 5 例（うち 2 例は下部消化管からの生検で組織への好酸球浸潤を認める。）と組織への好酸球浸潤を認めた 4 例にわけそれぞれ検証を行った。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

(表1) 末梢血中の好酸球増多を認めた5例

年齢 性別	疑診理由		WBC	Eo/ μ l	腹水	アレルギー	PSL有効性	最終診断
	1:血液	2:生検						
①8歳 男性	1		14200	1938	あり	なし	あり	好酸球性 胃腸炎
②20歳代 女性	1		7100	1270	なし	あり	不明	小腸炎
③20歳代 女性	1		7600	2576	なし	あり	不明	二次性好酸球 性胃腸炎
④30歳代 男性	1, 2		6400	656	なし	あり	不明	小腸大腸炎
⑤30歳代 男性	1, 2		6400	800	なし	あり	不明	アメーバ腸炎

(表2) 末梢血中の好酸球増多を認めた5例

年齢 性別	消化管造影	EGD	組織への 好酸球浸潤		CF	組織への 好酸球浸潤		他の炎症 細胞浸潤	最終診断
			軽度	中等度		高度	不明		
①8歳 男性	未施行	異常なし	軽度		未施行	不明	不明	不明	好酸球性 胃腸炎
②20歳代 女性	小腸に浮腫	発赤 びらん	なし	異常なし	なし	不明	不明	不明	小腸炎
③20歳代 女性	未施行	異常なし	なし		未施行	不明	不明	不明	二次性好酸球 性胃腸炎
④30歳代 男性	小腸異常 なし	発赤	なし	発赤 びらん 浮腫	中等度	あり	あり	あり	小腸大腸炎
⑤30歳代 男性	小腸異常 なし	粗糙	なし	びらん 白苔付着	中等度	あり	あり	あり	アメーバ腸炎

(表3) 組織学的に好酸球浸潤を認めた4例

年齢 性別	疑診理由		WBC	Eo/ μ l	腹水	アレルギー	PSL有効性	最終診断
	1:血液	2:生検						
⑥20歳代 女性	2		6300	100	なし	あり	あり	UC
⑦20歳代 女性	2		11200	246	不明	なし	あり	UC
⑧30歳代 女性	2		6300	438	なし	あり	不明	CD
⑨20歳代 男性	2		6400	0	なし	なし	あり	IBD

(表4) 組織学的に好酸球浸潤を認めた4例

年齢 性別	消化管造影	EGD	組織への 好酸球浸潤		CF	組織への 好酸球浸潤		他の炎症 細胞浸潤	最終診断
			なし	高度		軽度	高度		
⑥20歳代 女性	小腸異常 なし	そぞう 発赤	なし	高度	発赤 びらん 潰瘍	軽度	あり	あり	UC
⑦20歳代 女性	未施行	未施行		高度	発赤 びらん	高度	あり	あり	UC
⑧30歳代 女性	回腸に アフタ	発赤	なし	高度	発赤 アフタ	軽度	あり	あり	CD
⑨20歳代 男性	小腸異常 なし	異常なし	なし	高度	粗糙	高度	あり	あり	IBD

結果は別記の(表1～4)のようになった。

末梢血中好酸球増多を認めた症例のうち症例①の8歳の男児では好酸球性腹水を認め、原発性のEGEと診断した。それ以外の症例②～⑤ではいずれもアレルギーを有していた。症例③は腹痛を認め、好酸球33%であり好酸球増多は継続していた。病歴を詳細に聴取するとバナナや野菜ジュース摂取後に腹痛が増悪するとのことであった。初心時の問診ではアレルギーはないとのことであったが、血液検査にてバナナアレルギー陽性であった。バナナ、野菜ジュースの摂取を中止すると直ちに腹痛は消失し、血液検査にて好酸球も正常値となった。確定診断のためには再度バナナ等へ暴露させること、内視鏡や造影検査などが必要と考えるがアレルギーによる二次性のEGEを疑う。症例④と⑤では大腸からの生検にて組織への好酸球浸潤も認めたが、その他の炎症細胞の浸潤も同様に存在した。症例④はEGEも完全に否定はできないと思われるが、内視鏡上、回腸末端から大腸に発赤、びらん、浮腫を認め非特異性小腸大腸炎としてフォローしている。症例⑤では精査を行い、アメーバ腸炎と診断した。

組織への好酸球の浸潤によりEGEを疑った4症例ではいずれの症例も小腸もしくは大腸に発赤やびらんなどの所見を認め、生検にて組織中の好酸球浸潤を認めた。一般に強拡大にて1視野に20個以上を有意とするが、全ての症例でこの基準を満たしていた。症例⑦と⑨では前医での生検病理組織学的にeosinophilic colitis compatibleと診断されておりステロイドの投与も行い著効していた。しかし、経過を追うと症例⑦は潰瘍性大腸炎と診断、症例⑨では組織中にパネート細胞や陰窩の捻れなどもあり慢性炎症が示唆され、炎症性腸疾患と診断した。結果、症例⑥～⑨はいずれも好酸球性胃腸炎は否定的と判断した。

D、考察

EGEを疑われる理由は腹痛や下痢、血便などの腹部症状がある患者のうち、血液検査にて末梢血中好酸球増多がある症例、もしくは内視鏡検査での生検にて組織への好酸球浸潤がある症

例である。末梢血中好酸球増多例では、アレルギーや薬剤などにより普遍的に好酸球増多が生じている可能性もある。EGE はアレルギーを認める症例が多いとされるが、たとえ画像検査にて腸管壁肥厚や浮腫などがあっても安易に好酸球性胃腸炎と診断するべきではないと考える。

末梢血中の好酸球増多がなく生検での好酸球浸潤により EGE が疑われた 4 症例ではいずれも炎症性腸疾患と診断した。強拡大にて好酸球浸潤が 1 視野 20 個以上であっても、その他のリンパ球や好中球などの炎症細胞浸潤などがある症例では一概に EGE とは診断できないと考える。EGE、IBD の確定診断がつかず、非特異的炎症と診断し経過を追うことによって UC や CD の確定診断がついた症例もある。

またその他、寄生虫や薬剤、放射線などの影響によっても組織中への好酸球浸潤は考えられる。このため EGE の診断のためには臨床経過とともに組織中の好酸球主体の炎症細胞浸潤を認めることが有用となり、他の炎症性腸疾患の除外を要すると考える。

E、結論

今回、我々は EGE を疑った 9 症例を検証した。最終診断においては 8 例が原発性の EGE 以外の疾患であると考えられた。

今回の検証で末梢血中好酸球増多を認めた症例では何らかのアレルギー疾患による好酸球増多の鑑別が重要であった。加えて寄生虫感染、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群）などの好酸球上昇を来す疾患も否定する必要があるため、血液検査や便検査は必要不可欠な検査である。

また好酸球浸潤を認めた症例ではいずれも好酸球以外の炎症細胞浸潤も認めていた。好酸球浸潤がある症例においては、好酸球主体の炎症細胞浸潤であるかどうかに加えて他の炎症性腸疾患の除外を要すると判断した。

本研究班にて平成 21 年度に診断指針案を作成したが、表 5 に示す指針案への改定を提言する。

(表5) 好酸球性胃腸炎の診断指針案(木下班)
H23年度改定

-
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好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。(20/HPF以上の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)
 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。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

1. Ashida T, Kohgo Y, Munakata A, Noguchi M, Iizuka B, Endo Y, Hanai H, Yoshikawa T, Matsumoto T, Aoyama N, Matsui T, Mitsuyama K, Hibi T. A multicenter study of the efficacy and safety of leukocytapheresis therapy without concomitant systemic steroid treatment in patients with active ulcerative colitis. *Transfus Apher Sci*, 44: 113-117, 2011
2. Ogata H, Kato J, Hirai F, Hida N, Matsui T, Matsumoto T, Koyanagi K, Hibi T. Double-blind, placebo-controlled trial of oral tacrolimus(FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, Sep 1: 1-6, 2011
3. Hisabe T, Ninomiya K, Matsui T, Karashima Y, Sato Y, Nagahama T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Iwashita A. Small bowel lesions detected with wireless capsule endoscopy in patients with active ulcerative colitis and with post-proctocolectomy. *Dig Endosc*, 23: 302-309, 2011
4. Okada Y, Yamazaki K, Umeno J, Takahashi A, Kumasaka N, Ashikawa K, Aoi T, Takazoe M, Matsui T, Hirano A, Matsumoto T, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K, Kubo M. HLA-Cw*1202-B*5201-DRBI*1502 haplotype