

201128026B

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22～23年度 総合研究報告書

研究代表者 木下芳一

平成24(2012)年3月

目 次

I. 総合研究報告

1. 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 好酸球性食道炎の診断指針

(資料2) 表2 好酸球性胃腸炎の診断指針

(資料3) 表3 好酸球性胃腸炎の診断指針 (H23年度改訂)

2. 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 ……7

3. 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 ……11

4. 好酸球性消化管疾患の多彩な形態・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 ……15

5. 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および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検討 ……18

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

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総合研究報告

1. 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

(資料1) 表1 好酸球性食道炎の診断指針
(資料2) 表2 好酸球性胃腸炎の診断指針
(資料3) 表3 好酸球性胃腸炎の診断指針 (H23年度改訂)
2. 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
3. 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
4. 好酸球性消化管疾患の多彩な形態・病態に関する検討
研究分担者 九州大学病院消化器内科 松本主之、森山智彦
5. 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および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検討
研究分担者 日本医科大学医学部消化器内科学 坂本長逸、岩切勝彦

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

研究代表者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 教授

研究要旨

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の実態の把握、診断指針の作成、診断指針の有用性の検証と改善、新たな診断指針に基づいた症例の集積と集積された症例の解析に基づいた病態の解明を過去3年間の研究で行ってきた。

まず、好酸球性食道炎・胃腸炎の実態を把握することを目的として全国の消化器病の専門医を対象として1000以上の病院に対してアンケート方式の実態調査を行った。さらに実態調査期間に症例報告された日本人患者のデータを加えて、好酸球性食道炎36例、好酸球性胃腸炎149例を集積した。これらの例の解析を行い、日本人患者に対応した好酸球性食道炎と胃腸炎の診断の指針を作成した。

新たに作成された指針に沿って診断された例を集積し、血清を材料としてIL-5、IL-13、IL-15、eotaxin-3、TSLP等のサイトカイン濃度を測定するとともに、生検組織を用いて粘膜で発現しているタンパクのマイクロアレイ解析を行った。その結果、好酸球性食道炎でも胃腸炎でも血清中のIL-5、IL-15が高値を示すこと、さらに好酸球性食道炎よりも好酸球性胃腸炎で高値となり、好酸球性胃腸炎の診断の補助として用いることができる可能性が明らかになった。

食道粘膜の発現タンパクのマイクロアレイ解析ではeotaxin-3やIL-5の産生増加が好酸球性食道炎の発症と関係が深いことが示された。

また、確定診断時の鑑別診断のプロセスの解析から好酸球性胃腸炎の診断指針の改訂が必要であることがわかり2012年に改訂を行った。また診断指針に沿って診断された好酸球性食道炎例の一部は従来非常に少ないと考えられていた自然緩解を高率に示すこともわかってきた。

このように3年間の研究期間で好酸球性食道炎と胃腸炎の治療および病態の解析が大きく進歩したと考えられる。

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）

ある。これらの疾患は症例数が少なく、また診断の基準も確立されてないため、診断を行うことが難しく、また診断された例もheterogeneityの大きな集団であり、病態の解析を行うことも困難であった。

A・研究背景・研究目的

好酸球性食道炎・胃腸炎は消化管の粘膜に何らかのアレルギー性の機序によって多数の好酸球が浸潤し、慢性的な炎症を起こす結果、知覚の異常や消化管の運動能に異常が起こる疾患で

そこで3年間の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の班会議では、まずこれら2疾患の日本国内での実態を把握すること、次いで実態に基づいて診断の指針を作成すること、最後に新たに作成した診断の指針の有用性を検証しつつ、症例を集積し、集積された症例を用いて新たな診

断法、治療法を確立するとともに病態を明らかにすることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

- 1) 実態の把握は全国の消化器病学会の認定施設 1078 施設に対してアンケートを送り、2004 年から 2009 年までの間に診断を受けた好酸球性食道炎・胃腸炎の臨床データを集積した。この集積データを基に診断の指針を作成した。
- 2) 新たに作成した診断の指針を用いて症例の集積を行った。新たに集積された例では診断時の血清、病変部消化管の粘膜生検組織も収集した。

この過程で診断の指針の有用性や問題点を検証した。さらに血清を用いて好酸球に関わりが深いと考えられる血中サイトカイン濃度の測定を行い臨床像との関係を検討した。
- 3) 病変部消化管粘膜の生検組織は RNA を抽出後、マイクロアレイ解析を行い病変部で発現が変化するタンパクを明らかとした。
- 4) 予後についてのデータが不十分であった好酸球性食道炎については一部の例で無治療で経過観察し、その自然経過を明らかにするとともに、治療が必要な例に対しては、ステロイド剤の効果的な治療法について検討を行った。
- 5) さらに好酸球性食道炎では症状が類似した胃食道逆流症やプロトンポンプ阻害薬抵抗性の胃食道逆流症との関係や運動異常の特性についての検討も行った。

C. 研究結果

- 1) 好酸球性食道炎 36 例、好酸球性胃腸炎 149 例の臨床データを集積した。この臨床データの解析より好酸球性食道炎は中年の男性に多い、アレルギー疾患、特に喘息を伴いやすい、縦走溝、同心円状の収縮輪、多発白斑等の特徴的な内視鏡像を示すことが多い、胸のつまり、胸痛、胸やけ等の症状が多い、プロトンポンプ阻害薬抵抗性胃食道逆流症の約 4% の例にみられる、内視鏡検査を受ける例の 5000 例に 1 例の割合でみられる、グルココルチコイド投薬によって軽快しやすい、ことなどが

明らかになった。

好酸球性胃腸炎は、中年に多く、男女比はほぼ同数である、アレルギー疾患、特に喘息を伴いやすい、特徴的な内視鏡像は認められない、腹水を伴いやすい、80% の例で末梢血中の好酸球増多を認める、腹痛と下痢の症状を有することが多い、グルココルチコイド投薬に少なくとも短期的には反応しやすい、ことなどが明らかになった。

これらの臨床データに基づいて、表 1 と表 2 の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の診断の指針を作成した。

- 2) 好酸球性胃腸炎例を上記の好酸球性胃腸炎の診断の指針に沿って診断すると末梢血中の好酸球増多がなく腸管粘膜にのみ好酸球の浸潤がある例では、好酸球性胃腸炎と他の炎症性腸疾患の鑑別が困難な場合があることが明らかになり、好酸球性胃腸炎の診断の指針を表 3 のように改訂した。

好酸球性食道炎例と胃腸炎例の血清を用いて好酸球と関連性の深いサイトカインの測定をしたところ TSLP に関しては健常者と好酸球性食道炎・胃腸炎例の間に差は認められなかった。一方、IL-5、-15、については患者群で高値であり、特に好酸球性胃腸炎例は食道炎例に比べてより高値をとることが明らかになった。IL-13、eotaxin-3 については患者群で高値となる傾向は認められたが統計学的な有意差には至らなかった。

- 3) 好酸球性食道炎例の生検粘膜と健常者の食道生検粘膜材料を用いてマイクロアレイ解析を行い、好酸球性食道炎の発症に伴うタンパク発現の変化を検討したところ、患者では eotaxin-3、IL-5、IL-13 が著明に増加しており、IL-1 α 、claudin10、filaggrin、involcrin の著明な減少がみられることが明らかになった。
- 4) 好酸球性食道炎例の治療は局所作用ステロイドを内服して行うことが多い。ところが局所作用ステロイドを内服しても食道粘膜と接触する時間が短いため、十分な効果を得るのが困難なことがあった。そこで粘性を有する粘膜保護薬と局所作用ステロイドを混合して内服してもらい食道粘膜との接触時間を長く

すると、これによって効果が増強されることがわかった。

また好酸球性食道炎例の無治療での経過観察例の経験から、従来の報告とは異なって好酸球性食道炎例の中に自然緩解例が多く存在することが明らかになった。

- 5) 好酸球性食道炎例の運動異常の解析からは食道の体部運動も下部食道括約筋部の運動にも異常がみられることが明らかになった。

D. 考察

今回の解析から好酸球性食道炎と胃腸炎の病態が明らかになってきたとともに、診断方法が確立した。さらに好酸球性食道炎においては詳細な予後が明らかになるとともに新たな治療法の開発につながる成績が得られた。

好酸球性食道炎は、欧米での患者数が多く日本では少ないと考えられていたが、実態調査でもその数は好酸球性胃腸炎例の5分の1で少なく、内視鏡受検例の5000例に1例のみであった。ただ、プロトンポンプ阻害薬抵抗性の胃食道逆流症例の中には多く存在しており、臨床的な重要性が大きい疾患であると考えられた。好酸球性食道炎の臨床的特徴からはその診断には血液検査は有用性が低く、症状、内視鏡像、そして生検組織の組織像が重要であると考えられる。また、好酸球性食道炎では健常者で好酸球が存在していない食道粘膜上皮中に TSLP、eotaxin-3、IL-5、IL-13 等が関与して多数の好酸球が浸潤するため、診断の均一性を保ちやすく、また診断の指針も作成しやすい。さらに、症状は QOL を低下させるが炎症の程度は比較的軽度のものが多く、ほとんどの例は局所作用ステロイド治療に良好に反応する。さらに本研究において無治療でも症状が自然に消失し病変も消失していく自然緩解例が少なくないことも明らかになった。すなわち、好酸球性食道炎は軽症で、治療反応性の良好な比較的予後の良い疾患であると考えられる。

好酸球性胃腸炎は、欧米よりも日本での発症の多い疾患で有病率も高い。病変は食道から大腸のどこにでも生じ得るため病変の存在部位によって臨床像が多様となる。頻度が最も高いの

は小腸に病変を有する例であるが、小腸に病変を有する場合には腹痛、下痢を有し、末梢血中の白血球や好酸球数も多いことが多く、重症であると判定される。内視鏡検査を行っても特徴的な像はみられないため内視鏡検査自体の診断における有用性はそれほど高くなく、症状、血液検査、腹部 CT 検査、内視鏡下の生検組織を組み合わせて診断が行われる。診断の指針は疾患自体の heterogeneity が高いため作成することが難しい。さらに腸管粘膜では健常例でも好酸球の少数の浸潤が認められる。また好酸球性胃腸炎以外にもクローン病や潰瘍性大腸炎など浸潤好酸球数が増加する疾患が多数存在している。このため鑑別診断に注意をおく必要があり診断指針の改訂もおこなっている。好酸球性胃腸炎はその heterogeneity のため治療法の確立や予後の判定が未だ十分でないため今後検討するべき問題の多い疾患であると考えられる。

E. 結論

好酸球性食道炎と胃腸炎の全国調査、診断指針の作成、病態の解析を行うとともに、3年間にわたってこれら2疾患の研究者、医師、患者への情報提供を行ってきた。今後もこの研究と情報提供を続けていくことが重要であることが確認された。

F. 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. 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.
6. 岡 明彦, 石原俊治, 木下芳一: 制御性B細胞からみたIBD治療へのアプローチ. *IBD Research*, 5 : 259-264, 2011.
 7. 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.
 8. 木下芳一, 他. 好酸球性胃腸炎の診断と治療. *Gastroenterol Endosc*, 印刷中
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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 SAMPl/Yit mice. *Immunology*, 131: 473-487, 2010.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. Kazumori H, Ishihara S, Takahashi Y, Amano Y, Kinoshita Y. Roles of Kriipple-like factor 4 in oesophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development. *Gut*, 60: 608-617, 2011
 16. 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
 17. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J. Gastroenterol*, 46: 1142-1144, 2011
 18. 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
 19. 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

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

好酸球性食道炎の診断指針

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。

表 2

好酸球性胃腸炎の診断指針

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/HPE以上の好酸球浸潤、生検は数が所以上で行い、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

これら以外の他の項目も満たせば可能性が高くなる。

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ることが示唆されているが、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疾患発症と関連した遺伝子多型が存在し、炎症粘膜局所でその発現が増強していることが報告されている。今回の研究では、TSLP の作用機序と消化管免疫応答での役割を検証すべく、ヒト樹状細胞での TSLP による Th2 免疫応答誘導機構の解析と、マウス消化管疾患モデルを用いた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。その結果、ヒト TSLP と Toll 様受容体リガンドとは異なる樹状細胞の活性化様式が存在し、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、Toll 様受容体リガンドは 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。一方、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も、TSLP の発現が増強することを見いだした。そして、TSLP-TSLPR シグナルは、感染胃粘膜において、感染排除に必要な Th17 優位な免疫応答を抑制し、ヘリコバクターの慢性感染による慢性胃炎の病態には促進的に働く可能性が示唆された。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 TSLP は、Th1 免疫応答に依存した自己免疫応答や、Th17 免疫応答に依存した感染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 の持つ役割が明らかとなった。

研究協力者

渡部則彦

所 属

京都大学大学院医学研究科・准教授

との関連が示唆され、ヒト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、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、粘膜炎症が形成されることが推測されているが、その病態形成機構は十分には解明されていない。TSLP:thymic stromal lymphopoietin は、アレルギーや微生物感染による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、ヒト及

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

び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、アレルギー性疾患以外にも種々の免疫応答に関与する可能性があるが十分には明らかではない。

研究目的：

今回の研究では、TSLP による Th2 免疫応答誘導機構の解明と 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どのよう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 免疫応答誘導機構の解析と、2) マウス消化管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。

B. 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、Balb/c 系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と、消化管感染疾患モデルである、C57BL/6 マウスに *Helicobacter felis* (*H. felis*) を感染させることで生じるヘリコバクターによる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) がそれら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。また、本研究の動物実験は、京都大学動物実験委員会で承認済みである。

C. 研究結果

- 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 は JAKs の強力な活性化を誘導し、STAT ファミリー分子、MAP キナーゼ経路、PI3K-AKT 経路の広範なシグナル伝達を媒介していた。NF- κ B 経路の強力な活性化は、TSLP による樹状細胞の成熟化に関与しており、さらに、p50 の遷延性の核移行が Th2 誘導因子である OX40 分子発現の正の転写制御に関与していることが示唆された。また、Toll 様受容体リガンドなどの典型的な樹状細胞活性化刺激とちがい IRF8 や STAT4 といった転写因子の発現を増強させず、これらによって制御される IL-12p70 の産生を欠くことが明らかとなった。これらのことが、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 細胞浸潤と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 系統の 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、TSLPR 遺伝子欠損マウスの自己免疫性胃炎発症胃粘膜局所では、Th1 誘導性の *tbet* の上昇と Th1 サイトカイン IFN- γ の増強が認められた。

ヘリコバクターによる慢性胃炎モデルでの TSLP のもつ役割

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、感染 4 ヶ月後には胃粘膜に Th1 型 CD4T 細胞の浸潤と、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。この慢性胃炎では炎症形成とともに、胃粘膜上皮に TSLP の発現誘導が認められた。C57BL/6 系統の TSLPR 遺伝子欠損マウスに同様に感染実験を行うと、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、慢性胃炎が减弱していた。

D. 考察

- (1) 今回の解析から、ヒト TSLP と Toll 様受容体リガンドとは異なる樹状細胞の活性化様式が存在し、いずれ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、Toll 様受容体リガンドは 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。また、一方で、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减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、Th1 免疫応答や感染免疫に重要な Th17 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。

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、

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、アレルギー性疾患以外での消化管免疫応答で Th1 免疫応答や Th17 免疫応答誘導に対して、抑制的に働きうることが示唆された。

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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 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.
- lymphopoietin receptor-deficient Mice. 15th International Congress of Mucosal Immunology Paris, 2011.7.7.
- 2) 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.

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

[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

好酸球性食道炎 / 好酸急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（H21～23年度のまとめ）

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）は比較的まれな疾患であり、本邦報告例は H21 年度までで 200 例に満たなかった。その臨床像や診断基準は示されてはいたものの明確に確立されてはいなかった。今回発足した研究班「好酸球性食道炎 / 好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究」では病態、病変分布、診断基準の確立を目的としてアンケート調査を行い、H21 年度に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。

その後、H22 年度にこの診断指針案を EGE 再燃例と類似疾患を用いてその妥当性を立証した。しかし、臨床の現場では EGE を疑うも診断困難な症例も多かった。H23 年度我々はさらなる検証を行い、診断指針案に追加を加えることで妥当性をより高いものにするため、一部改定を加えた。

研究協力者

石川智士

所属

福岡大学筑紫病院消化器内科・助手

生検による診断の有無、治療法、予後、採血所見、内視鏡像、画像所見、病変部位、腹水の有無を調査し、診断指針案の作成を行った（表 1）。

- 2) H22 年度には H21 年度に作成した診断指針案を元に EGE の再燃例と EGE 類似疾患の 2 例を診断指針案と比較し妥当性を検証した。
- 3) H23 年度、我々は短期的に EGE を強く疑った 9 症例に対し EGE、その他の疾患との鑑別を行い、H21 年度の診断指針案との検証を行い、さらに有用性の高い指針案へとした。（表 2）倫理面への配慮は十分に行っている。

A. 研究目的

EGE は何らかの誘引により消化管に好酸球が浸潤するため、様々な消化器症状が出現する。全消化管に発現するが、胃と小腸が多く、食道と大腸は比較のまれとされている。再発を繰り返すことにより不可逆性の変化を来し、手術に至ることもある。このため早期診断と早期治療が望まれる。現在、EGE の明確な診断基準や治療指針案は定められていない。今回、我々は疾患概念の確立し、診断基準と治療指針を作成することにより客観的に臨床の場で診断、治療を早期に行うことを目的とする。

B. 研究方法

- 1) H21 年度、EGE に関する全国調査アンケートを実施した。

7～85 歳までの EGE と診断された男女 144 例、男性 54%、女性 46% にアレルギー歴、主訴、

C. 研究結果

- 1) H21 年度の全国調査アンケートではアレルギー歴を有するものは 48%、症状では腹痛、下痢共に約 50% に認められた。末梢血中好酸球増多は 84% の症例で陽性であった。上部および下部消化管内視鏡検査上、びらん 43%、発赤 41%、浮腫 38% が多かった。生検で好酸球浸潤により診断した症例は 95% であった。EUS や CT での腸管壁肥厚は 57% だった。

病変の部位は消化管のすべての部位に好酸

球が浸潤しうるが、アンケート調査では食道9%、胃31%、大腸41%であり、大腸病変も多く存在した。腹水は記載のある例のうち52%に存在した。これらをふまえ、H21年度に診断指針案を作成した(表1)。

(表1) 好酸球性胃腸炎の診断指針案(木下班)
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。

2) H22年度には我々はH21年度の診断指針案を用いて当院でのEGEの再燃例とEGE類似疾患を比較した。EGE再燃例は平成5年に発症し、再燃を繰り返している70歳代女性。腹痛が出現し、末梢血中の好酸球増多、腹水中の好酸球上昇より診断された。花粉症のアレルギーの既往がある。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にて症状は改善するが、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粘膜への好酸球浸潤は認めていなかった。H22の症状再燃時、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胃内に線状の発赤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、再燃時に好酸球の浸潤する消化管部位は異なるものの、本研究班での診断指針案(表1)を十分に満たしていたと考えられた。

EGE類似疾患は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。膠原病や細菌感染、寄生虫等は否定的であった。またCDやUCなどの炎症性腸疾患にも合致しな

かった。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。内視鏡の生検による好酸球浸潤、末梢血中の好酸球増多はなかったが、症状や小腸造影検査所見よりEGEを疑った。PSL約1mg/kgを投与し、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。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。経口的ダブルバルーン小腸内視鏡検査では浅いびらんが見られ、数ヶ所より生検を行ったものの、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、特異的所見は指摘できなかった。本研究班の診断基準指針案(表1)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。

3) H23年度、我々は短期的にEGEを疑った9症例を検証し、H21年度の診断指針案を有用性を高めた。9症例のうち①末梢血中好酸球増多を認めた症例(5例)、②生検での組織中の好酸球増多を認めた症例(6例)に分けて検討を行った(2例は①、②のいずれも満たした)。末梢血中好酸球増多を認めた5症例のうち、1例は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。その他の好酸球増多の症例ではいずれも何らかのアレルギーを有していた。1例はバナナアレルギーがあり、バナナの摂取を中止後に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。アレルギーによる二次性のEGEを疑う症例であった。

末梢血中好酸球上昇がなく、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個以上の好酸球浸潤を有意とするが、全ての症例でこの基準を満たしていた。しかし、

その他の炎症細胞浸潤も存在しており、その後の精査、経過フォローにていずれの症例も EGE は否定的で、UC や CD などの炎症性腸疾患と診断した。H23 年度の検証より H21 年度の診断指針案を改定し、組織中への好酸球浸潤では好酸球優位の炎症細胞浸潤を要することを追加した。(表 2)

D. 考察

一般に各種文献において 1990 年代の Talley らによる診断基準が用いられている。この基準は、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基準としている。しかし、この診断基準は好酸球増多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。H21 年度の本研究班の診断指針案は腹部症状に加えて、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ている。一般にアレルギーは約半数、生検での好酸球浸潤は 60% 程度で証明される。末梢血好酸球増多は約 80%、IgE は約 60% の症例で上昇するとされている。本邦のアンケート調査では生検での好酸球浸潤は 95% であり、近年の本邦での EGE の診断は組織からの好酸球浸潤により診断されていると考えられる。

H21 年度の診断指針案(表 1)に関して H22 年度に EGE の再燃例と 2 症例を用いて妥当性を調べた。再燃を繰り返す当院での典型例においては以前の症状、検査所見は H21 年度の診断指針案の 1、3～8 を満たしていた。H22 年の再燃においては 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において基準は満たしたことになる。また本症例においては以前の再燃時には認められなかった生検による組織中の好酸球浸潤を認めたことより、同一患者であっても再燃時には好酸球の消化管への浸潤部位が異なることが示唆された。

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。H22 年度の EGE との鑑別が必要であった EGE 類似疾患では好酸球浸潤が証明できなかった。本症例での画像所見は小腸造影検査での空腸の浮腫が主体であった。粘膜病変をカプセル内視鏡で確認でき、またダブルバルーン小腸内視鏡では生検も可能となる。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。

D. 考察

H23 年度に行った検証では主に末梢血中好酸球増多により EGE を疑われた症例と生検での組織中の好酸球浸潤があった症例に分けて検証した。末梢血中好酸球増多があった症例では原発性 EGE と診断した 1 例を除き、残りの 4 症例はアレルギーを有していた。このため、末梢血中好酸球増多においてはアレルギーなど基礎疾患による好酸球増多を念頭において、慎重に診断する必要があると考える。また生検での組織中の好酸球浸潤症例はいずれも基準とされる強拡大にて 1 視野 20 個以上の好酸球浸潤を満たしていた。しかし、好酸球以外の炎症細胞浸潤もあり、最終診断はいずれも IBD となった。よって、EGE の診断のためには組織中の好酸球主体の炎症細胞浸潤が必要であり、また他の炎症性腸疾患を否定する必要があると考える。(表 2) のごとく H21 年度の診断指針案に改定を加えることを提言する。

(表 2) 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/HPP以上の好酸球浸潤、生検は数が5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。

E. 結論

近年、EGEは医療従事者の間でもその認知度は高まりつつあると考える。本研究班での診断指針案にてEGEの診断はより臨床に即したものになりつつある。しかし、診断が困難であり、また経過の追跡を要する症例も多々存在する。臨床におけるEGEを疑う理由は腹部症状がある患者のうち末梢血中の好酸球増多、または生検による組織中の好酸球浸潤である。しかし、末梢血中の好酸球増多では周知のようにアレルギーや寄生虫感染、一部の膠原病などにより好酸球増多を否定する必要がある。また生検による組織中の好酸球浸潤での疑診例では、当院のH23年度の検証では最終診断はいずれもIBDであった。一般にEGEの診断のためには強拡大にて20個以上の好酸球浸潤を有意とされる。しかし当院での経験より20個以上であっても、その他の炎症細胞浸潤が好酸球と同様に存在する場合はIBDなどを考慮する必要があると考える。治療はステロイドが著効することが多いが、IBDや膠原病などにおいてもステロイドが奏功する可能性があり、生検でのEGE疑診例においてもIBDの除外とともに診断はやはり慎重に行うべきである。

今回約3年にわたりEGEについて調べてきたが、明らかな原因は不明であり、その診断も容易ではないと考える。比較的まれな疾患であり、特異的所見に乏しいこと、除外疾患が多様であること、また再燃時の消化管への好酸球の浸潤部位が異なることなどが診断を困難とする要因と考える。本研究班での診断指針案はEGEの診断の方向性を示しており、妥当性は立証された。今後、本邦においてEGEの診断とともに、その他鑑別疾患の除外が簡便になることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願、登録状況

特になし

好酸球性消化管疾患の多彩な形態・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

好酸球性消化管疾患 24 例について、病態や臨床経過等を検討した。21 例（88%）に腹痛を、16 例（67%）に下痢を認めたが、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、その病態は多彩であった。内視鏡所見も発赤やびらん、潰瘍、粘膜浮腫など多岐にわたり、一見正常に見える粘膜からの生検組織中に好酸球浸潤を認めた症例もあった。また、難治性の経過をたどった 1 例は好酸球増多症候群の消化管症状である可能性も否定できなかった。腹痛や下痢を認める症例では好酸球性胃腸疾患の可能性を考慮し、内視鏡で一見正常に見える粘膜からも生検を行うことが肝要である。また、好酸球増多症候群では遺伝子異常が関与することから、好酸球性消化管疾患の治療戦略の確立においても、遺伝子学的解析を加味したアプローチも必要と思われる。

研究協力者

森山智彦

所属

九州大学病院消化管内科・助教

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患（Eosinophilic gastrointestinal disorders; EGID）は、多彩な消化器症状がみられる原因不明の疾患で、組織学的には消化管壁の血管炎を伴わない浮腫と好酸球の浸潤を特徴とする¹⁾。今回我々は、EGID の臨床像を明らかにすることを目的として臨床例の遡及的検討をおこなった。

B. 研究方法

1990 年以降に九州大学病態機能内科学および関連施設において、Talley らの診断基準²⁾を満たす EGID24 例を対象とし、その臨床像を検討した。

C. 研究結果

診断時年齢は 11 歳から 72 歳（平均 36.7 歳）で、男性 11 例、女性 13 であった。11 例で気管支喘息などのアレルギー疾患の併存が確認できた。主訴としては腹痛が 21 例と最も多く他の 3

例では腹部膨満感がみられ、16 例（67%）が下痢を伴っていた。末梢血の好酸球増多は 21 例（88%）にみられ、腹水貯留を 7 例（29%）に認めた。消化管の罹患部位は十二指腸が 18 例と最も多く、次いで小腸 16 例、胃 8 例、大腸 5 例、食道 3 例であった。罹患部位別に生検組織中の好酸球浸潤陽性頻度を検討すると、食道で 3 例中 2 例、胃で 8 例中 5 例、十二指腸で 17 例中 10 例、小腸で 5 例中 2 例、大腸で 5 例中 5 例であった。各臓器における内視鏡所見として、食道では縦走溝や黄色粘膜、胃、十二指腸、小腸、大腸では発赤、びらん、潰瘍などがみられた。また、内視鏡で正常と判断されたにも関わらず生検で好酸球浸潤が陽性であった症例が存在し、内訳は胃 1 例、十二指腸 2 例、小腸 1 例、大腸 2 例であった。治療薬として 21 例はステロイドが全身投与されており、そのうち 12 例では抗ヒスタミン薬やロイコトリエン拮抗薬などが併用されていた。一方、2 例は無治療のまま軽快した。投薬例は全て治療が奏功したものの、6 例では再発がみられた。再発例のうち 1 例は好酸球性増多症候群（Hypereosinophilic syndrome; HES）疑診例であったが FIP1L1-PDGFR α キメラ遺伝子は陰性であった。

D. 考察

好酸球が消化管局所へ異常集積する炎症性消化管疾患は、EGID と総称されている¹⁾。EGID の診断基準は本邦と欧米で若干異なっているものの、確定診断には生検で好酸球浸潤と随伴する炎症所見を確認することが重要である。本症はアレルギーの関与が明らかな一次性 EGID とそれ以外の二次性 EGID に大別されている。二次性 EGID には後述する HES の一臓器症状や薬剤ないし感染に起因するものが含まれている。特に、末梢血好酸球増多が高度な症例や、全身状態が不良な症例では HES の鑑別が重要とされる。一方、本症は主たる罹患部位により好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、好酸球性大腸炎に分けられるが、複数の臓器に及ぶ病変を認めることも少なくない。

従来より、EGID の診断基準として Talley ら²⁾の基準が用いられてきた。しかしながら、この基準には除外疾患は明記されておらず、好酸球性腹水など本症の診断に重要と思われる所見は考慮されていない。そこで本研究班は日本人における好酸球性食道炎や好酸球性胃腸炎の実態調査に基づいた診断指針案を作成している³⁾。今後、症例のさらなる蓄積により本指針案の妥当性や改訂すべき点が明らかとなろう。

我々の検討では、EGID の全例に何らかの症状を認め、なかでも腹痛、下痢の頻度が高かった。また、末梢血好酸球数は大部分で増加しており、好酸球性腹水を伴った症例も存在した。すなわち、腹部症状を認める末梢血増多例では、EGID を疑って積極的に内視鏡検査を行い、消化管各所から生検を行うことが重要と思われる。

近年、好酸球性食道炎の内視鏡所見として白斑や縦走溝、輪状溝が特徴的であることが報告されている³⁾。これに対し、好酸球性胃腸症の内視鏡所見はびらんや発赤、浮腫、ひだ肥厚など非特異的な所見にとどまることが多く、明らかな潰瘍は比較的まれである⁴⁾。今回の検討でも、好酸球性胃腸炎に特徴的な内視鏡所見を指摘することは困難であり、一見正常に見える粘膜から採取した生検組織中に好酸球浸潤がみられた症例も存在した。従って、EGID が疑われる症例では積極的に複数の生検組織を採取するこ

とが重要と思われる³⁾。

EGID 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である。稀ではあるが、高度の腸管狭窄を伴う症例や消化管穿孔をきたした症例では外科的切除が必要となる場合もある。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のが現状である。本研究においても、ステロイドに良好に反応したものの減量とともに再発し治療に難渋した症例が6例存在した。これらの難治例に対する治療は今後の課題と思われる。

本症と同様に消化管への好酸球浸潤を特徴とする疾患として HES が挙げられる。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/ μ L 以上の高度な好酸球増加が6ヶ月以上持続し、臓器障害を伴う疾患群の総称であり⁵⁾、一部は好酸球性胃腸炎と重複する臨床像を呈する。自験例のうち、ステロイド離脱が困難となった症例は、厳密には HES の診断基準を満たさなかったものの、難治性の経過から HES に準じた治療を施行した。

好酸球性胃腸炎と HES はいずれも症候群であり、臨床的に重複する病態が多く、両者を明確に区別することは困難である。近年、HES 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 が有効であることが明らかとなった⁶⁾。自験例ではキメラ遺伝子陰性であったため免疫調整薬の併用投与を行っているが、現時点ではステロイドからの離脱が不可能となっている。このように、好酸球性胃腸炎の治療戦略の確立のためには、少なくともキメラ遺伝子変異陽性例を除外する必要があると思われる。

文献

- 1) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) . J Allergy Clin Immun 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) 詫間義隆、吉岡敏文、澤山智之ら. IIa+ IIc 様の胃病変を呈した好酸球性胃腸炎の 1 例. Gastroenterol Endosc 41: 1308-1312, 1999
- 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. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

第 95 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会（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」

第 98 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会（長崎）、松浦由布子、河野真一、浅野光一、中村昌太郎、松本主之、熊谷好晃、平橋美奈子、西条寛平、北園孝成、「難治性胃潰瘍を呈した胃限局性好酸球性胃腸炎の 1 例」

第 98 回日本消化器病学会総会（東京）、森山智彦、江崎幹宏、松本主之、「好酸球性消化管障害 24 例の臨床像の検討」

G. 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