

a dose-dependent manner (figure 3A,B). We also investigated the direct effect of the bile acids mixture on KLF4 expression using primary cultured oesophageal keratinocytes, and found that bile acids augmented KLF4 mRNA and protein expression in a dose-dependent manner (figure 3C,D). When examined using immunofluorescence cytochemistry, KLF4 protein expression was augmented with positive nuclear staining by the bile acids mixture (figure 3E). Furthermore, we investigated the direct effects of the bile acids mixture on p50 and p65 protein expressions. The results of western blotting analysis revealed that the bile acids augmented p50 and p65 protein expressions (figure 3D). In addition, p50 and p65 nuclear translocations were shown by immunofluorescence cytochemistry following addition of the bile acids mixture (figure 3E).

To determine whether KLF4 induction by bile acids occurs via NF- κ B activation, we used an siRNA approach with primary cultured cells. p50 and p65 mRNA expression was significantly decreased in p50 siRNA- and p65 siRNA-transfected samples, respectively (data not shown). Furthermore, KLF4 mRNA expression was significantly decreased in cells transfected with specific p50 and p65 siRNAs as compared to the control non-specific siRNA transfected cells following bile acid treatment (figure 3F).

Homologous auto-regulations of KLF4

The specificity of the KLF4 expression vector was confirmed by western blot analysis (supplementary figure 1). Transfection of the KLF4 expression vector into Het-1A cells increased KLF4 promoter activity in a dose-dependent manner (figure 4A). We also constructed a series of reporter plasmids containing different lengths of the KLF4 promoter. The plasmid pKLF4/1080-Luc exhibited a level of activation following stimulation with the KLF4 expression vector similar to the activation shown by pKLF4/1700-Luc. However, the plasmids pKLF4/425-Luc and pKLF4/233-Luc, as well as PGL3-basic without the KLF4 promoter showed no activation response to KLF4 stimulation (figure 4B). These results revealed that KLF4-induced activation of the KLF4-promoter is controlled by a site located between -1115 and -460.

A previous report indicated that the KLF4 promoter has three GC boxes that bind to KLF4.¹⁴ Therefore, to confirm whether KLF4 binds to the KLF4 promoter, a ChIP assay was performed using Het-1A cells. Real-time PCR analysis was performed to amplify the promoter region of KLF4 from -781 to -614, which contains the three GC boxes. The amount of transcript from the KLF4 transfected cells was significantly greater than that from the empty vector transfected cells (figure 4C).

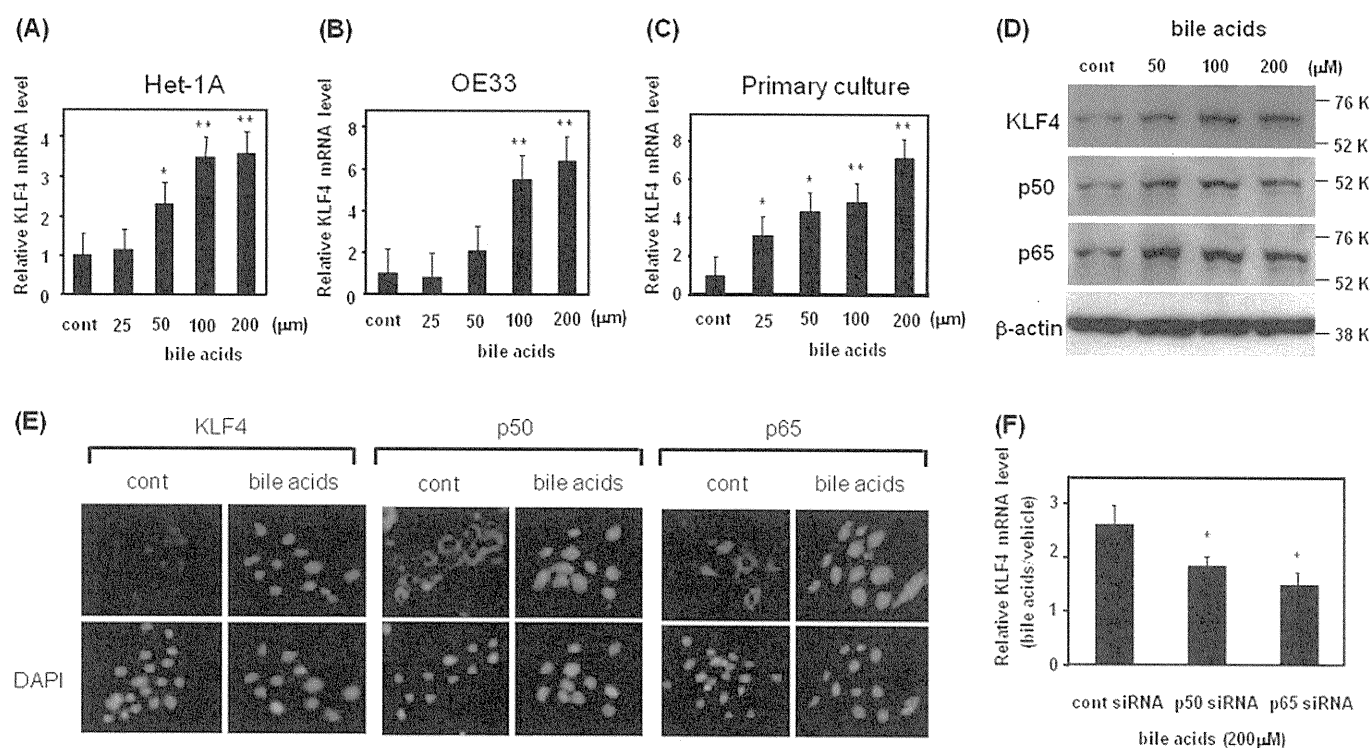


Figure 3 Effects of bile acids on KLF4 mRNA expression in (A) Het-1A, (B) OE33, and (C) primary cultured cells. Cells were stimulated with various concentrations of the bile acids mixture or vehicle alone for 3 h, then RNA was extracted and subjected to real-time PCR for KLF4. Data were normalised to GAPDH mRNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. ** $p < 0.01$ vs. control. * $p < 0.05$ vs. control. (D) Effects of bile acids on KLF4, p50, and p65 protein expressions in primary cultured cells. Cells were stimulated with various concentrations of the bile acids mixture or vehicle alone for 6 h then protein was extracted and subjected to western blot analysis for KLF4, p50, p65 and β -actin. Blots shown are representative of three separate experiments. (E) Effects of bile acids on KLF4, p50 and p65 protein expressions in primary cultured cells determined by immunofluorescence cytochemistry. After incubation with 200 μ M of the bile acids mixture for 6 h, KLF4-, p50- and p65-positive cells with nuclear staining were observed after nuclear counter-staining with DAPI. Results shown are representative of three separate experiments. (F) RNA interference was performed using p50 or p65 siRNA, or control non-specific siRNA. At 48 h after transfection with each siRNA, primary cultured cells were stimulated with the bile acids mixture (200 μ M) or vehicle alone for 3 h, then RNA was extracted and subjected to real-time PCR for KLF4. Data were normalised to GAPDH. Data are expressed as the n -fold increase in transcript in the bile acid-stimulated samples over that in the vehicle-treated samples. Results are expressed as the mean \pm SEM of three experiments. * $p < 0.05$ vs. control siRNA transfected samples with bile acids treatment. DAPI, 4',6-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride; GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

Oesophagus

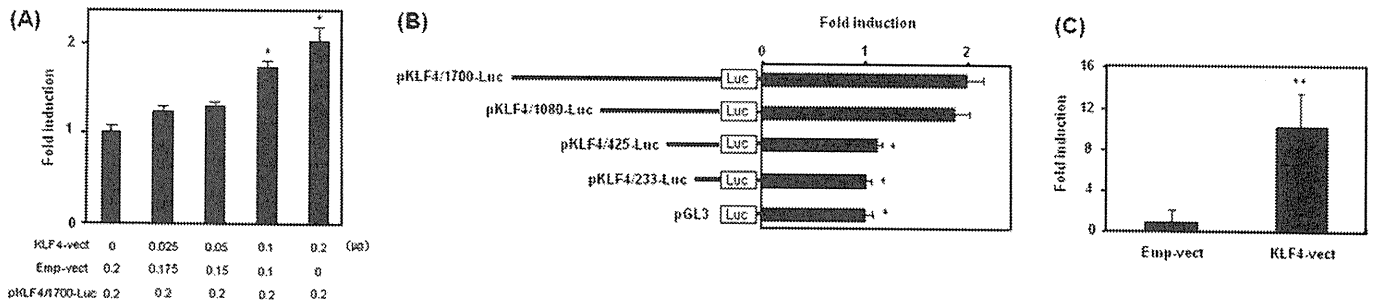


Figure 4 Homologous auto-regulation mechanism of KLF4. (A) Cells were co-transfected with a KLF4 promoter vector and the indicated amounts of a KLF4 expression or empty vector, then cell lysates were used to determine luciferase activity at 24 h after transfection. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. control. (B) Reporter gene analysis of KLF4 promoter deletion constructs in Het-1A cells. Cells were co-transfected with the indicated KLF4 promoter vectors and a KLF4 expression or empty vector. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. pKLF4/1700-Luc. (C) Chromatin immunoprecipitation assay. Het-1A cells were co-transfected with a KLF4 promoter vector and a KLF4 expression or empty vector for 24 h. Anti-KLF4 antibody immunoprecipitated DNA was purified and analysed by real-time PCR for the KLF4 promoter including GC boxes. The amount of precipitated DNA was normalised to input DNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of three experiments. ** $p < 0.01$ vs. empty vector.

Heterologous inter-regulation mechanism of Cdx2 stimulated by KLF4

Transfection of the KLF4 expression vector into Het-1A cells increased Cdx2 promoter activity in a dose-dependent manner

(figure 5A). We constructed a series of reporter plasmids containing different lengths of the Cdx2 promoter. The plasmids pCdx2/1014-Luc, pCdx2/631-Luc, pCdx2/438-Luc, pCdx2/319-Luc, and pCdx2/219-Luc exhibited a level of activation following

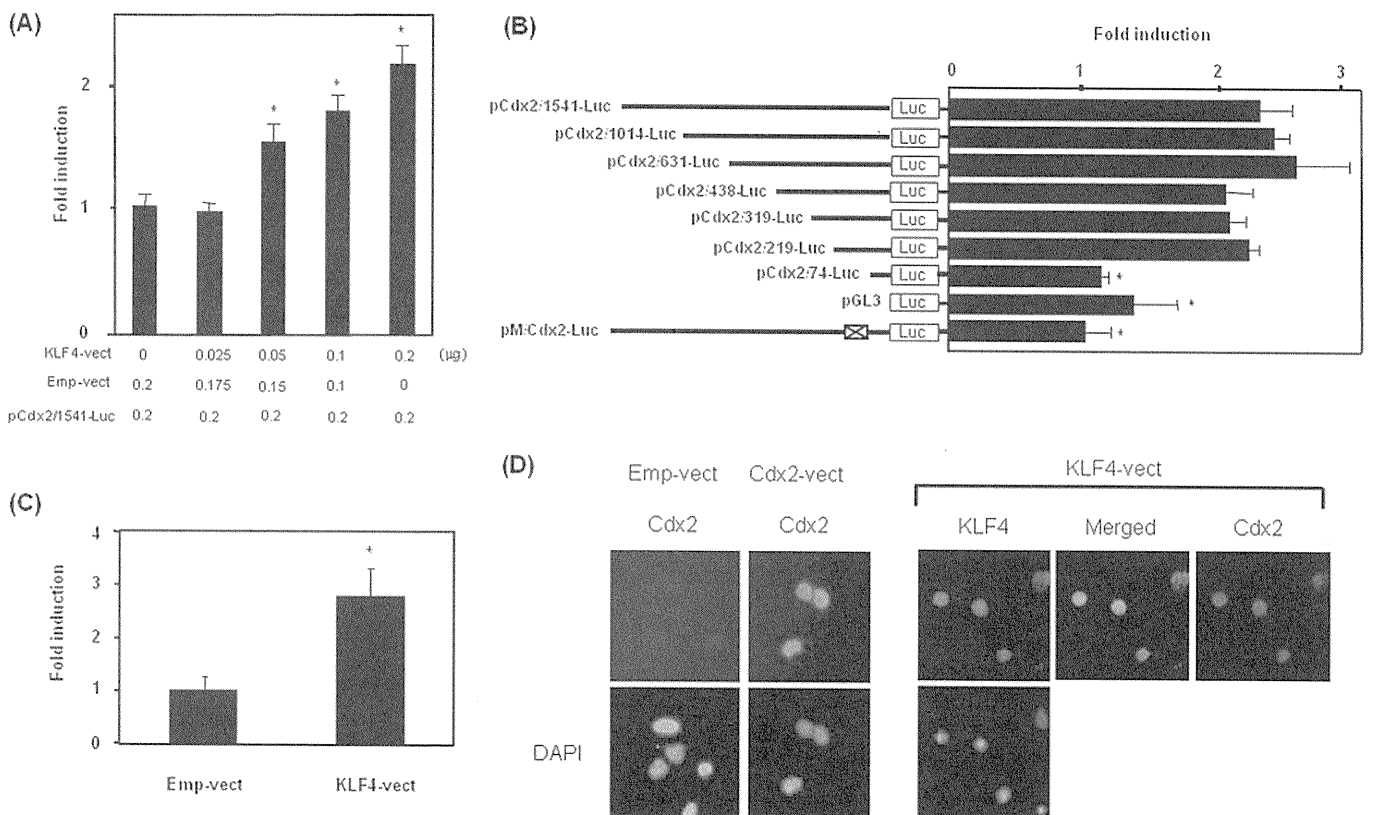


Figure 5 Heterologous inter-regulation mechanism of Cdx2 stimulated by KLF4. (A) Het-1A cells were cotransfected with a Cdx2 promoter vector and a KLF4 expression or empty vector, then cell lysates were used to determine luciferase activity 24 h after transfection. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. control. (B) Reporter gene analysis of Cdx2 promoter deletion and mutation constructs in Het-1A cells. Cells were co-transfected with the indicated Cdx2 promoter vectors and a KLF4 expression or empty vector. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. pCdx2/1541-Luc. (C) Chromatin immunoprecipitation assay. Het-1A cells were co-transfected with a Cdx2 promoter vector and a KLF4 expression or empty vector for 24 h. Anti-KLF4 antibody immunoprecipitated DNA was purified and analysed by real-time PCR for the Cdx2 promoter including the Sp-1-binding site. The amounts of precipitated DNA were normalised to input DNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of three experiments. * $p < 0.05$ vs. empty vector. (D) Immunofluorescence cytochemistry examination for KLF4 and Cdx2 conducted 48 h after transfection of a KLF4 expression vector. Cells transfected with the KLF4 expression vector expressed both KLF4 and Cdx2 proteins after nuclear counter-staining with DAPI. Negative control, cells transfected with an empty vector; positive control, cells transfected with a Cdx2 expression vector. Results shown are representative of three separate experiments. DAPI, 4',6-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride.

stimulation with a KLF4 expression vector that was similar to the activation shown by pCdx2/1541-Luc. However, the plasmids pCdx2/74-Luc and PGL3-basic without the Cdx2 promoter showed no activation responses to KLF4 stimulation (figure 5B). These results revealed that KLF4-induced activation of the KLF4-promoter is controlled by a site located between -94 and $+52$. We identified a putative Sp-1 binding site from -91 to -82 (tcccgcctct) and speculated that KLF4 might bind to a Cdx2 promoter in this region. Therefore, to investigate the role of the Sp-1 site in KLF4-induced stimulation of Cdx2 expression, that element of the putative Sp-1-binding site was mutated, which completely abolished the KLF4-induced activation of the Cdx2 promoter (figure 5B).

To confirm whether KLF4 binds to the Cdx2 promoter, a ChIP assay was performed using Het-1A cells. Real-time PCR analysis was performed to amplify the region of the Cdx2 promoter from -194 to -48 that contains the Sp-1 binding site. The amount of transcript from the cells transfected with the KLF4 expression vector was significantly higher than that from cells transfected with an empty vector (figure 5C).

Finally, Cdx2 protein expression following stimulation with a KLF4 expression vector was evaluated in Het-1A cells using immunofluorescence cytochemistry. Cells transfected with the

KLF4 construct were found to express the Cdx2 transcript (figure 5D).

Heterologous inter-regulation mechanism of KLF4 stimulated by Cdx2

Transfection of the Cdx2 expression vector into Het-1A cells increased KLF4 promoter activity in a dose-dependent manner (figure 6A). We also constructed a series of reporter plasmids containing different lengths of the KLF4 promoter. The plasmids pKLF4/1080-Luc, pKLF4/425-Luc, and pKLF4/233-Luc exhibited a level of activation following stimulation with the Cdx2 expression vector similar to the activation shown by pKLF4/1541-Luc. However, the plasmids pKLF4/35-Luc and PGL3-basic without the KLF4 promoter showed no activation response to Cdx2 stimulation (figure 6B). These results revealed that Cdx2-induced activation of the KLF4-promoter is controlled by a site located between -268 and -70 . We identified multiple putative Cdx2 binding sites and concluded that Cdx2 might bind to the KLF4 promoter in these regions. To confirm whether Cdx2 binds to the KLF4 promoter, a ChIP assay was performed with Het-1A cells. Real-time PCR analysis was performed to amplify the region of the KLF4 promoter from -259 to -56 , which contains multiple Cdx2 binding sites. The amount of transcript from the

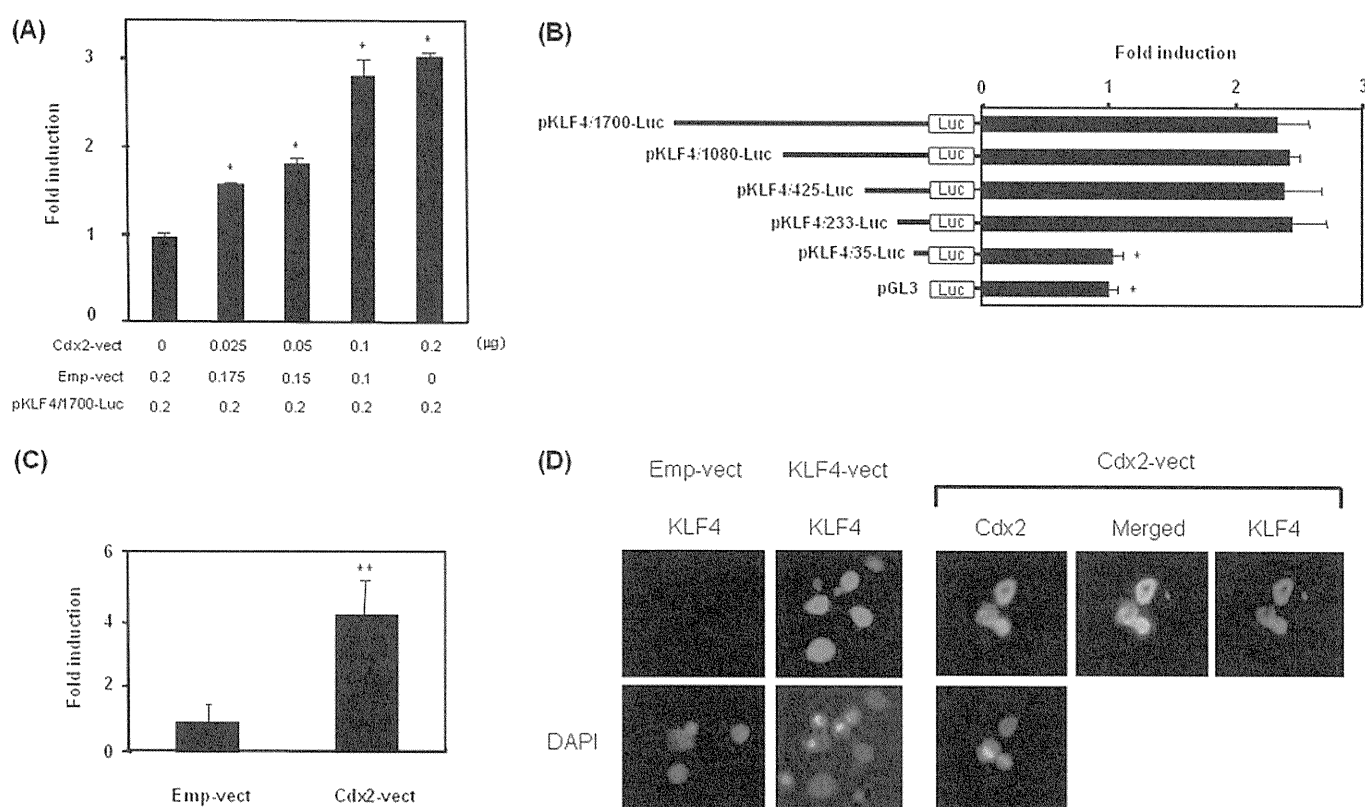


Figure 6 Heterologous inter-regulation mechanism of KLF4 stimulated with Cdx2. (A) Het-1A cells were cotransfected with a KLF4 promoter vector and a Cdx2 expression or empty vector, then cell lysates were used to determine luciferase activity at 24 h after transfection. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. control. (B) Reporter gene analysis of KLF4 promoter deletion constructs in Het-1A cells. Cells were co-transfected with the indicated KLF4 promoter vectors and a Cdx2 expression or empty vector. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. pKLF4/1700-Luc. (C) Chromatin immunoprecipitation assay. Het-1A cells were transiently co-transfected with a KLF4 promoter vector and a Cdx2 expression or empty vector for 24 h. Anti-Cdx2 antibody immunoprecipitated DNA was purified and analysed by real-time PCR for the KLF4 promoter including the Cdx2-binding site. The amounts of precipitated DNA were normalised to input DNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of three experiments. ** $p < 0.01$ vs. empty vector. (D) Forty-eight hours after transfection with a Cdx2 expression vector, an immunofluorescence cytochemistry examination for Cdx2 and KLF4 was conducted. Cells transfected with the Cdx2 expression vector expressed both Cdx2 and KLF4 proteins after nuclear counter-staining with DAPI. Negative control, cells transfected with an empty vector; positive control, cells transfected with a KLF4 expression vector. Results shown are representative of three separate experiments. DAPI, 4',6'-diamidino-2'-phenylindole dihydrochloride.

Oesophagus

cells transfected with the Cdx2 expression vector was significantly higher than that from cells transfected with an empty vector (figure 6C).

Next, KLF4 protein expression following stimulation with a Cdx2 expression vector was evaluated in Het-1A cells using immunofluorescence cytochemistry and cells transfected with the Cdx2 construct were shown to express the KLF4 transcript (figure 6D).

Effects of Cdx2 or KLF4 over-expression on oesophageal epithelial cells

Transfection of the Cdx2 expression vector into Het-1A cells increased MUC2 promoter activity in a dose-dependent manner (figure 7A). Transfection of the KLF4 expression vector into Het-1A cells increased MUC2 promoter activity in a dose-dependent manner (figure 7B). We also constructed a series of reporter plasmids containing different lengths of the MUC2 promoter. The plasmids pMUC2/823-Luc, pMUC2/463-Luc, pMUC2/214-Luc, and MUC2/80-Luc exhibited a level of activation following stimulation with the KLF4 expression vector that was similar to the activation shown by pMUC2/1750-Luc. However, the plasmids pMUC2/39-Luc and PGL3-basic without the MUC2 promoter showed no activation response to KLF4 stimulation (figure 7C). These results revealed that KLF4-induced activation of the MUC2-promoter is controlled by a site located between -134 and -93. We identified a putative CACCC/Sp-1 binding site from -113 to -101 (gccccaccaccc) and speculated

that KLF4 might bind to the MUC2 promoter in this region. Therefore, to investigate the role of the CACCC/Sp-1 site in KLF4-induced stimulation of MUC2 expression, the element of the putative CACCC/Sp-1-binding site was mutated, which completely abolished KLF4-induced activation of the MUC2 promoter (figure 7C). To confirm whether KLF4 binds to the MUC2 promoter, a ChIP assay was performed with Het-1A cells. Real-time PCR analysis was performed to amplify the region of the MUC2 promoter from -304 to -84 that contains the CACCC/Sp-1 binding site. The amount of transcript from the cells transfected with the KLF4 expression vector was significantly higher than that from the cells transfected with an empty vector (figure 7D). We also transfected a KLF4 expression vector into Het-1A cells and observed the expression of intestine specific MUC2 mRNA in those cells. After 48 h, Het-1A cells transfected with the KLF4 expression construct induced MUC2 mRNA expression (figure 7E). Next, MUC2 protein expression following stimulation with a KLF4 expression vector was evaluated in Het-1A cells using immunofluorescence cytochemistry and those transfected with the KLF4 construct were found to express the MUC2 transcript (figure 8A). In addition, cells transfected with the KLF4 expression vector induced CK20 expression (figure 8B).

DISCUSSION

The results of the present experiments suggest that KLF4 is an important molecular mediator in the development of Barrett's epithelium. This is the first known study to investigate the role

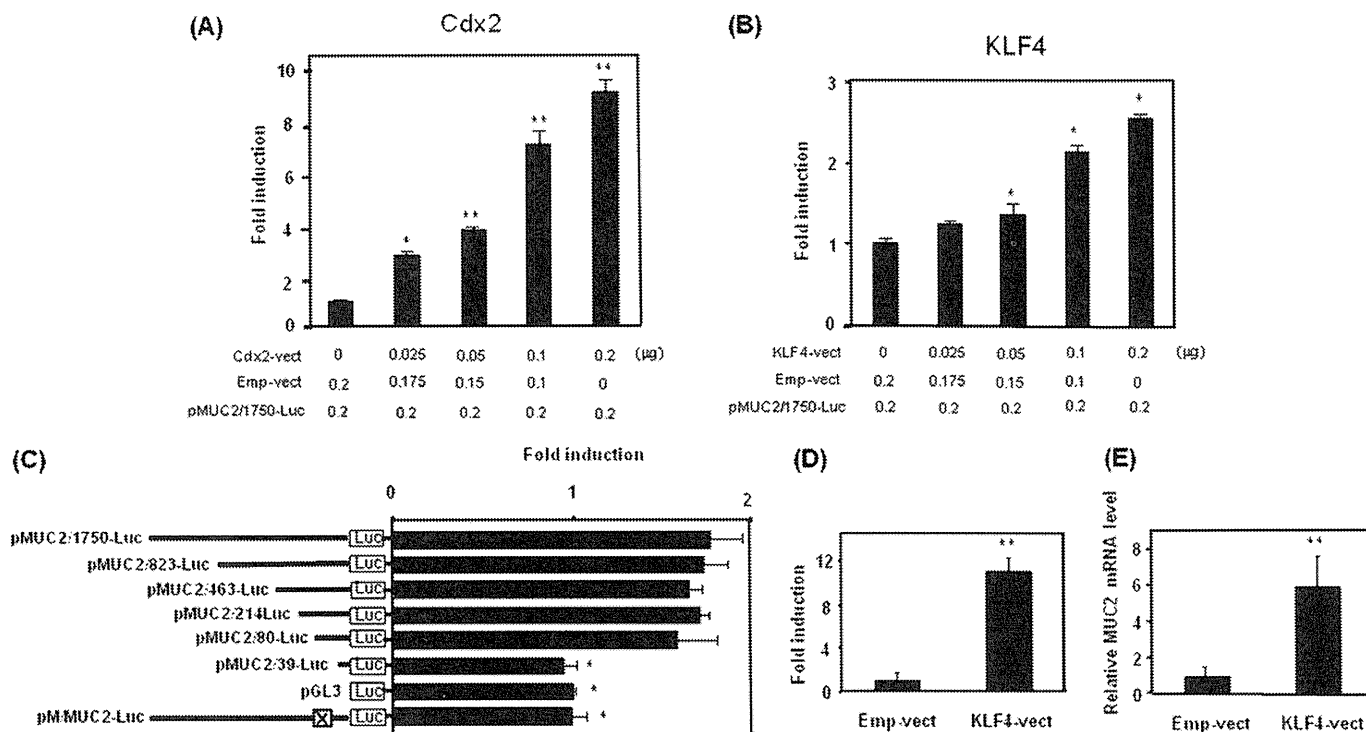


Figure 7 Effects of over-expression of (A) Cdx2 and (B) KLF4 on MUC2 expression. Het-1A cells were co-transfected with a MUC2 promoter vector and the indicated expression or empty vector, then cell lysates were used to determine luciferase activity 24 h after transfection. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. ** $p < 0.01$ vs. control. * $p < 0.05$ vs. control. (C) Reporter gene analysis of MUC2 promoter deletion and mutation constructs in Het-1A cells. Cells were co-transfected with the indicated MUC2 promoter vectors and a KLF4 expression or empty vector. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. * $p < 0.05$ vs. pMUC2/1750-Luc. (D) Chromatin immunoprecipitation assay. Het-1A cells were co-transfected with a MUC2 promoter vector and a KLF4 expression or empty vector for 24 h. Anti-KLF4 antibody immunoprecipitated DNA was purified and analysed by real-time PCR for the MUC2 promoter including the CACCC/Sp-1 element. The amount of precipitated DNA was normalised to input DNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of three experiments. ** $p < 0.01$ vs. empty vector. (E) Forty-eight hours after transfection of a KLF4 expression or empty vector, RNA was extracted and subjected to real-time PCR for MUC2. Data were normalised to GAPDH mRNA. Results are expressed as the mean \pm SEM of four experiments. ** $p < 0.01$ vs. empty vector. GAPDH, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase.

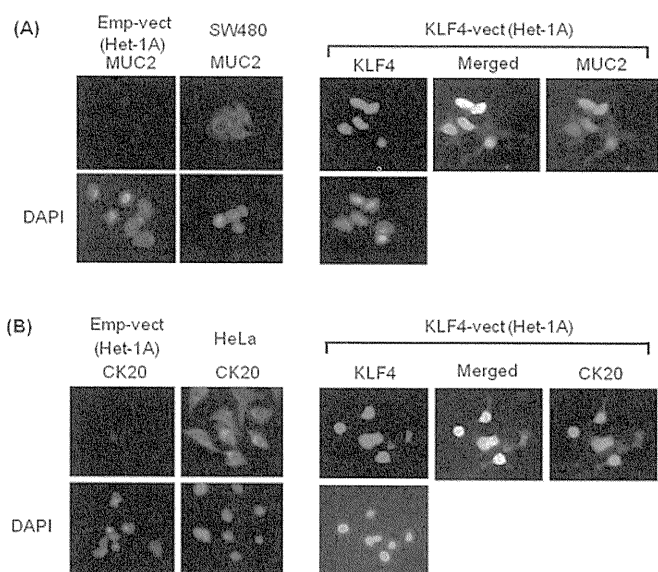


Figure 8 Effects of over-expression of KLF4 on MUC2 and CK20 expressions. (A) Forty-eight hours after transfection with a KLF4 expression vector, an immunofluorescence cytochemistry examination for KLF4 and MUC2 was conducted. Cells transfected with the KLF4 expression vector expressed both KLF4 and MUC2 proteins. Negative control, cells transfected with an empty vector; positive control, SW480 cells. (B) Forty-eight hours after transfection with a KLF4 expression vector, an immunofluorescence cytochemistry examination for KLF4 and CK20 was conducted. Cells transfected with the KLF4 expression vector expressed both KLF4 and CK20 proteins after nuclear counter-staining with DAPI. Negative control, cells transfected with an empty vector; positive control, HeLa cells. Results shown are representative of three separate experiments.

of KLF4 expression induced by bile acids in development of the disease. Other studies have found that KLF4 gene expression has characteristic tissue distribution, with its expression noted in epithelial cells of the gut, skin, and tongue, as well as several other organs.^{8,9} However, it has not been fully revealed whether KLF4 is expressed in the oesophagus. Herein, we examined the expression level of KLF4 in the oesophagus, and found a lower level as compared to its expression in the small and large intestines, similar to Cdx2. The roles of KLF4 and Cdx2 in the development and carcinogenesis of the intestinal mucosa have been reported to be similar,^{10,12} thus we examined the role of KLF4 in Barrett's epithelium development in our study.

First, we determined whether bile acids can induce the expression of KLF4 in vivo using Barrett's epithelium formed in model rats with an oesophago-jejunal anastomosis. KLF4 expression was observed in rat Barrett's epithelium, thus bile acids are suggested to be inducers of KLF4. However, the expression pattern was found to be different from that of Cdx2, as KLF4-positive cells were observed mainly in the surface villi, whereas there was only a small number of those cells in the crypts. In contrast, Cdx2-positive cells were reported to be abundant in both surface villi and crypts of columnar glands.^{6,19,20} Although there is a possibility that many different types of cells are present in whole biopsy samples, our results from examinations of human tissues suggest that KLF4 expression is related to the development of Barrett's oesophagus.

Next, we investigated whether bile acids induce KLF4 expression in oesophageal epithelium in vitro. In patients with Barrett's oesophagus, the most common bile acids found in refluxant are cholic acid, glycocholic acid and taurocholic acid.²¹

Since a mixture of bile acids is considered to provide physiological stimulation,^{7,21} we investigated the changes in KLF4 promoter activity following stimulation with such a mixture and found that the bile acids stimulated KLF4 promoter activity in three types of oesophageal cells. Furthermore, as expected, KLF4 mRNA and protein expressions in oesophageal epithelial cells were augmented by treatment with the bile acids mixture.

Certain bile acids have been reported to be potent activators of NF- κ B sites of the promoters of several important proteins, including Cdx1 and Cdx2.^{6,22,23} The NF- κ B family is comprised of several members that interact as homodimers or heterodimers, which function as key regulators of both developmental and pathologic processes. Indeed, deoxycholic acid induced NF- κ B subunit p50 nuclear translocation and binding to these sites of the Cdx2 promoter.²³ It was also proposed that the Cdx2 promoter is positively regulated by p50 homodimers, whereas it is negatively regulated by p50-p65 heterodimers.²⁴ Furthermore, we and others have suggested that Cdx1 is also an important molecular mediator of Barrett's metaplasia, and that bile acids stimulate Cdx1 expression by upregulation of p65.²² The present results indicate that the KLF4 promoter is positively regulated by p50 and p65 heterodimers following exposure to bile acids in rat primary cultured keratinocytes. Since activation of the NF- κ B pathway is cell-type specific²⁵ it would be interesting to also evaluate the effects of bile acids on KLF4 expression in cell lines derived from Barrett's oesophagus.

Some homeobox genes, including Cdx1 and Cdx2, have been shown to positively regulate their own expression, as the Cdx promoter has multiple Cdx responsive elements.⁷ Notably, mechanisms similar to those of Cdx1 and Cdx2 were revealed in regard to KLF4 expression induced by bile acids. KLF4 can be a transcriptional activator or repressor, and it binds to a similar DNA sequence that has either a CACCC homology or is rich in GC contents.^{14,26} Therefore, we examined whether KLF4 binds to the KLF4 promoter in esophageal epithelial cells. Transfection of the KLF4 expression vector into Het-1A cells increased KLF4 promoter activity and, using a number of deletion constructs of the KLF4 promoter, we confirmed that KLF4 is capable of transactivating the promoter of its own gene through three closely spaced GC boxes within the promoter. Once the expressions of KLF4 are positively regulated by bile acids, even if the induction level is low, the self-replication mechanism induces a higher expression of KLF4.

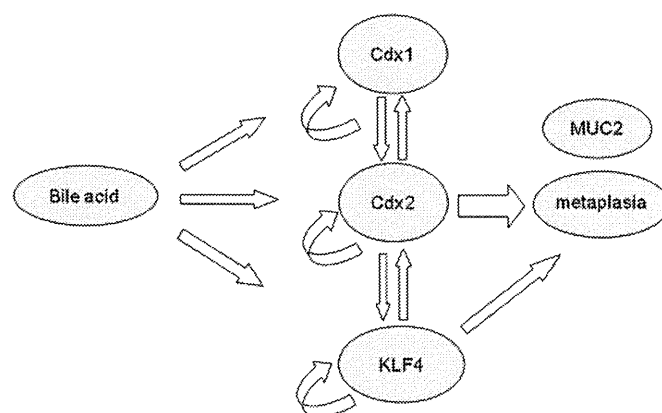


Figure 9 Schema of mechanism of Barrett's epithelium development. Bile acids directly stimulate the expressions of KLF4 and Cdx2. Next, auto- and inter-regulation mechanisms between KLF4 and Cdx2 contribute to cellular proliferation and trans-differentiation in intestinal metaplasia.

In the next step, we investigated the heterologous inter-regulation mechanism between KLF4 and Cdx2. Prior studies that utilised CHO and RKO cells revealed that Cdx2 induces KLF4 promoter activation via Cdx responsive elements within the KLF4 promoter.^{14 15} In the present study, transfection of the KLF4 expression vector into Het-1A cells increased the promoter activity of Cdx2 and induced production of Cdx2 protein. Using a number of deletion and mutation constructs, we also revealed that KLF4 protein binds to Sp-1 responsive elements of the Cdx2 promoter. Furthermore, transfection of the Cdx2 expression vector into Het-1A cells increased KLF4 promoter activity and induced KLF4 protein. Taken together, bile acids augment KLF4 expression, and contribute to induce auto- and inter-regulation mechanisms between KLF4 and Cdx2.

KLF4 is known to be a direct transcriptional activator of the intestine specific gene IALP.²⁷ In addition, colonic goblet cells throughout colonic epithelia in KLF4^{-/-} mice were found to have reduced expression of MUC2.¹¹ Therefore, we examined whether over-expression of KLF4 in Het-1A cells could trigger their trans-differentiation to intestinal type columnar epithelial cells. Using a number of deletion and mutation constructs, we revealed that KLF4 protein binds to CACCC/Sp-1 responsive elements of the MUC2 promoter. As expected, Het-1A cells transfected with the KLF4 expression vector induced MUC2 mRNA and protein expressions. Furthermore, Het-1A cells transfected with the KLF4 expression vector induced columnar marker CK20. However, KLF4 is a weak inducer of MUC2 as compared to Cdx2, as activation of the MUC2 promoter by a Cdx2 expression vector caused an approximately 10-fold increase, whereas that induced by a KLF4 expression vector was approximately threefold. KLF4 also contributes to induction of an inter-regulation network with Cdx2, and directly and indirectly stimulates cellular trans-differentiation into intestinal metaplasia. Taken together with our previous findings^{6 7} these results indicate that over-expression of transcription factors, including KLF4, Cdx2 and Cdx1, induced by bile acids may change the phenotype of oesophageal stem cells into columnar cells (figure 9).

In conclusion, we found that induction of KLF4 expression in oesophageal keratinocytes in response to bile acids has important functions in the induction of metaplastic changes during Barrett's epithelium development. In addition, our results revealed that the transcriptional network related to KLF4 and Cdx2 has important roles in development of this disease.

Funding supported in part by grants-in-aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture of Japan.

Competing interests None.

Ethics approval All rat experimental protocols were approved by the institutional animal care and experimental committee of Shimane University. All human experimental protocols were approved by the ethics committee of Shimane University.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

1. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al. Barrett's esophagus. *Lancet* 2000;**356**:2079–85.
2. Winters C Jr, Spurling TJ, Chobanian SJ, et al. Barrett's esophagus. A prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1987;**92**:118–24.
3. Gillen P, Keeling P, Byrne PJ, et al. Implication of duodenogastric reflux in the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Br J Surg* 1988;**75**:540–3.
4. Phillips RW, Frierson HF Jr, Moskaluk CA. Cdx2 as a marker of epithelial intestinal differentiation in the esophagus. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:1442–7.
5. Moons LMG, Bax DA, Kuipers EJ, et al. The homeodomain protein CDX2 is an early marker of Barrett's oesophagus. *J Clin Patol* 2004;**57**:1063–8.
6. Kazumori H, Ishihara S, Rumi MAK, et al. Bile acids directly augment caudal related homeobox gene Cdx2 expression in oesophageal keratinocytes in Barrett's epithelium. *Gut* 2006;**55**:15–25.
7. Kazumori H, Ishihara S, Kinoshita Y. Roles of caudal-related homeobox gene Cdx1 in oesophageal epithelial cells in Barrett's epithelium development. *Gut* 2009;**58**:620–8.
8. McConnell BB, Ghaleb AM, Nandan MO, et al. The diverse functions of Krüppel-like factors 4 and 5 in epithelial biology and pathobiology. *Bioassays* 2007;**29**:549–57.
9. Shields JM, Christy RJ, Yang VW. Identification and characterization of a gene encoding a gut-enriched Krüppel-like factor expressed during growth arrest. *J Biol Chem* 1996;**271**:20009–17.
10. Ton-That H, Kaestner KH, Shields JM, et al. Expression of the gut-enriched Krüppel-like factor gene during development and intestinal tumorigenesis. *FEBS Lett* 1997;**419**:239–43.
11. Katz JP, Perreault N, Goldstein BG, et al. The zinc-finger transcription factor klf4 is required for terminal differentiation of goblet cells in the colon. *Development* 2002;**129**:2619–28.
12. Xu J, Lu B, Xu F, et al. Dynamic down-regulation of Krüppel-like factor 4 in colorectal adenoma-carcinoma sequence. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;**134**:891–8.
13. Hinoi T, Loda M, Fearon ER. Silencing of cdx2 expression in colon cancer via a dominant repression pathway. *J Biol Chem* 2003;**278**:44608–16.
14. Mahatan CS, Kaestner KH, Geiman DE, et al. Characterization of the structure and regulation of the murine gene encoding gut-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 4). *Nucleic Acids Res* 1999;**27**:4562–9.
15. Dang DT, Mahatan CS, Dang LH, et al. Expression of the gut-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 4) gene in the human colon cancer cell line RKO is dependent on CDX2. *Oncogene* 2001;**20**:4884–90.
16. Levrat M, Lambert R, Kirshbaum G. Esophagitis produced by reflux of duodenal contents in rats. *Am J Dig Dis* 1962;**7**:564–73.
17. Aslam F, Palumbo L, Augenlicht LH, et al. The Sp family of transcription factors in the regulation of the human and mouse MUC2 gene promoters. *Cancer Res* 2001;**61**:570–6.
18. D'Amico M, Wu K, Fu M, et al. The inhibitor of cyclin-dependent kinase 4a/alternative reading frame (INK4a/ARF) locus encoded proteins p16INK4a and p19ARF repress cyclin D1 transcription through distinct cis elements. *Cancer Res* 2004;**64**:4122–30.
19. Tatsuya M, Mukaisho K, Sugihara H, et al. Expression of Cdx2 in early GRCL of Barrett's esophagus induced in rats by duodenal reflux. *Dig Dis Sci* 2005;**50**:425–31.
20. Pera M, Pera M, de Bolos C, et al. Duodenal-content reflux into the esophagus leads to expression of Cdx2 and Muc2 in areas of squamous epithelium in rats. *Gastrointest Surg* 2007;**11**:869–74.
21. Nehra D, Howell P, Williams CP, et al. Toxic bile acids in gastro-oesophageal reflux disease: influence of gastric acidity. *Gut* 1999;**44**:598–602.
22. Wong NA, Wilding J, Bartlett S, et al. CDX1 is an important molecular mediator of Barrett's metaplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;**102**:7565–70.
23. Debruyne PR, Witek M, Gong L, et al. Bile acids induce ectopic expression of intestinal guanylyl cyclase C through nuclear factor- κ B and Cdx2 in human esophageal cells. *Gastroenterology* 2006;**130**:1191–206.
24. Kim S, Doman-Dell C, Wang Q, et al. PTEN and TNF- α regulation of the intestinal-specific Cdx-2 homeobox gene through a PI3K, PKB/Akt, and NF- κ B-dependent pathway. *Gastroenterology* 2002;**123**:1163–78.
25. Hormi-Carver K, Zhang X, Zhang HY, et al. Unlike esophageal squamous cells, Barrett's epithelial cells resist apoptosis by activating the nuclear factor- κ B pathway. *Cancer Res* 2009;**69**:672–7.
26. Shie J-L, Chen ZY, Fu M, et al. Gut-enriched Krüppel-like factor represses cyclin D1 promoter activity through Sp1 motif. *Nucleic Acids Res* 2000;**28**:2969–76.
27. Hinnebusch BF, Siddique A, Henderson JW, et al. Enterocyte differentiation marker intestinal alkaline phosphatase is a target gene of the gut-enriched Krüppel-like factor. *Am J Physiol* 2004;**286**:G23–30.

総説

好酸球性食道炎の診断と治療

木下芳一¹⁾ 石原俊治¹⁾ 天野祐二²⁾ 藤代浩史³⁾1) 島根大学 第2内科, 2) 島根大学附属病院 光学医療診療部,
3) 島根県立中央病院 内視鏡科

要 旨

好酸球性食道炎は食物や空気中の物質が抗原となってアレルギー反応が食道の粘膜上皮を中心におこり、食道上皮中に多数の好酸球の浸潤がみられる稀な疾患である。好酸球の上皮内浸潤を中心とした慢性炎症のため食道粘膜下層の浮腫や線維化がおこる。このため食道の運動に異常が生じ、嚥下障害や食べ物のつまりを主とする症状が出現し食道狭窄が生じることもある。内視鏡検査では食道粘膜の縦走溝、白斑、多発輪状狭窄がみられることもあるが、確定診断は食道粘膜の生検による上皮内好酸球の存在 (15-30 個/高倍率視野) をもっておこなう。治療には局所作用型のグルココルチコイドの食道粘膜への投与を第一選択とすることが多い。

Key words eosinophil/eotaxin/endoscopy/allergy/interleukin-13

I はじめに

好酸球性食道炎は食道の上皮層中に多数の好酸球の浸潤が慢性的に持続する疾患で、好酸球による慢性炎症が原因となって食道扁平上皮の透過性の亢進、増殖促進、粘膜下層の浮腫と線維化がおこる。これらの変化のために食道の運動や知覚に異常がおこり、嚥下障害、食べ物が食道内につかえる、胸やけなどの不快な症状が出現するとともに食道の狭窄が生じる可能性がある¹⁾。

本疾患は好酸球性胃腸炎とは異なって病変が食道にみられる疾患として報告がなされてから、すでに30年が経過している^{2),3)}。しかし小児に加えて成人にも発症例が増加しつつあることが注目され始めたのはごく最近のことである。好酸球性食道炎に関しては早くから研究が開始されていた欧米での基礎、臨床研究がほとんどで、日本での研

究は始まったばかりである。著者は、厚生労働科学研究費補助金、難治性疾患克服研究事業にもとづく研究の一部として2009年に好酸球性食道炎の日本での疫学実態調査をおこなった⁴⁾。そこで本総説では、多くの研究成果が集積されつつある好酸球性食道炎の病態、診断、治療に関する欧米の最新のデータを紹介するとともに、実態調査にもつづいた日本人患者の特徴についても解説をこころみる。

II 病 態

好酸球性食道炎の病態に関しては、患者の半数に喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の合併がみられ、かつ血中のIgEが上昇している例が多いためTh2系の免疫反応が活性化していること、特に好酸球の産生増加と関係のあるIL-5の関与が大きいことが推定されていた^{5),6)}。また、IL-5は好酸球を食道に集積させる上で重要な役割を演じていることも示された。皮膚のpin prick testやpatch testをおこなうと食物抗原やアスペルギルスに対して陽性反応を示す例が多いことが報告されている。さらに食物アレルギーの原因となりやすい乳製品、小麦、卵、大豆、ピー

Gastroenterol Endosc 2011; 53: 3-15.

Yoshikazu KINOSHITA

Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis.

別刷請求先: 〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1

島根大学 第2内科 木下芳一

想定される好酸球性食道炎の病態

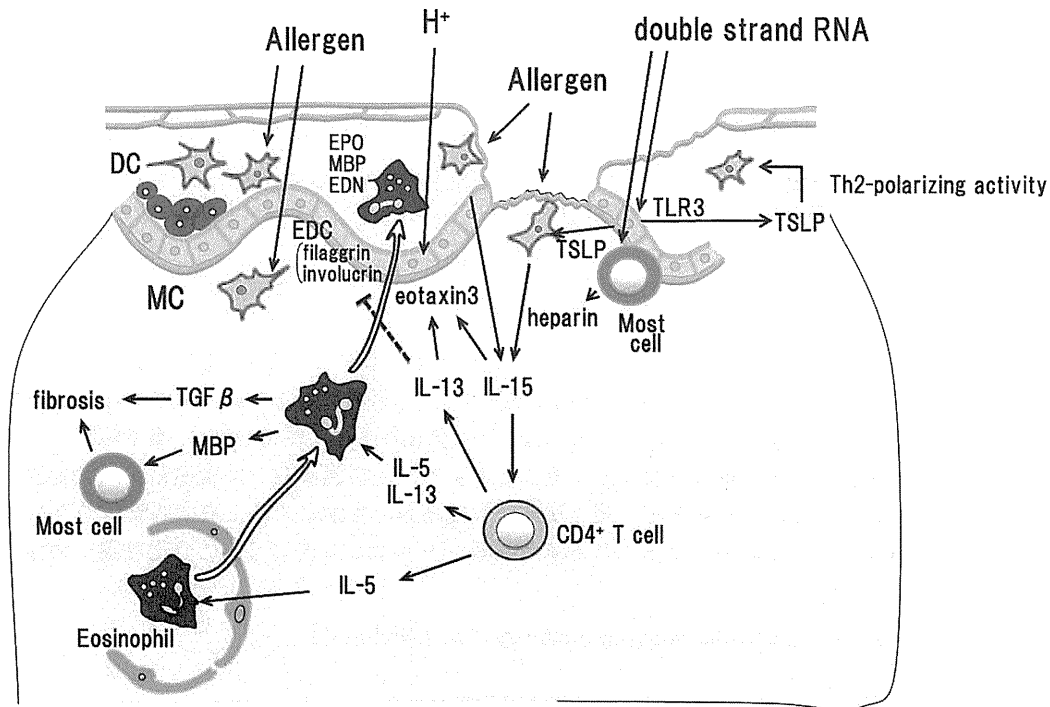


Figure 1 現在考えられている好酸球性食道炎の発症機序.

ナッツ, 魚/甲殻類などを食事から除く除去食またはアミノ酸成分栄養食に食事内容を変更すると, 小児例を中心に症状が軽快することも知られている^{7),8)}. このため, これらの多種の食品や空気中の抗原が好酸球性食道炎の Th2 系の免疫反応の抗原となっていると考えられる.

系統的な病態の解明に向けた研究も多方面からおこなわれている. まず, 好酸球性食道炎例と健常者の食道粘膜から生検をおこない mRNA を抽出した後にマイクロアレイを用いて食道粘膜に好酸球性食道炎例で高発現する遺伝子と発現が低下する遺伝子を検索している. その結果, 好酸球性食道炎例では eotaxin-3 というケモカインの発現が正常例の 50 倍以上に増加していること, filaggrin という扁平上皮の分化とともに発現するたんばくの遺伝子発現が 10 分の 1 に減少していることが明らかとされている⁹⁾. eotaxin-3 は, IL-5 とともに好酸球を食道上皮に浸潤させる強力なケモカインであること¹⁰⁾, 食道粘膜上皮中に散在する樹状細胞や単球が産生する IL-15 が Th2 免疫反応を誘導するとともに食道扁平上皮に作用して

eotaxin-3 の産生を亢進させること, IL-15 は健常者に比べて好酸球性食道炎患者の食道粘膜では産生量が 10 倍程度亢進していること¹¹⁾, Th2 細胞が産生する IL-5 は好酸球の食道への浸潤を誘導するが, 同様に Th2 細胞の産生する IL-13 は好酸球性食道炎患者では食道粘膜中の濃度も血中濃度も上昇していることが明らかとされた. また増加した IL-13 は扁平上皮細胞の eotaxin-3 産生を増加させるとともに分化した扁平上皮にのみ発現する filaggrin や involucrin などの epidermal differentiation complex に関する遺伝子発現を低下させることが示された^{12)~14)}. これらの成績を総合すると, 食物抗原や空気中の抗原で刺激された食道粘膜上皮中の樹状細胞が, 直接に IL-15 の産生を介して, また Th2 系の免疫反応を誘導してリンパ球に IL-5, 13 を大量に産生させて食道上皮の正常な分化を阻害するとともに, eotaxin-3 の発現を刺激して食道粘膜上皮中への好酸球浸潤を促進していることが示されたことになる (Figure 1).

好酸球性食道炎では家族性発症例と散発例にお

いて病像の違いはみとめられていないが¹⁵⁾、家族内発症も報告されているため遺伝的な素因がありうるであろうと考えられる。遺伝的素因に関する遺伝子を明らかとすることができれば本疾患の病態を明らかとする大きな手がかりとなるため、まず好酸球性食道炎例で食道での発現が50倍も増加している eotaxin-3 遺伝子の多型についての解析がなされた⁹⁾。その結果、eotaxin-3 遺伝子の 3'untranslated region の rs2302009 の SNP に T → G への多型があれば好酸球性食道炎の有病率が上昇すること、すなわち好酸球性食道炎例は健康者の3.6%に比べて13.7%とこのSNP部位に有意に多くのGG多型を有することが明らかとなった。

ところが、好酸球性食道炎例でも eotaxin-3 の遺伝子座にリスクを有する例はわずか13.7%であったため、他のリスク遺伝子をもとめて genome-wide association study がおこなわれ、全遺伝子をカバーする550,000のSNPsの多型と好酸球性食道炎発症の関係が検討された¹⁶⁾。その結果、5番染色体長腕上の5q22座に存在するSNPに有意な関与が指摘された。この部位にはWDR36とthymic stromal lymphopoietin (TSLP)という2つの遺伝子が存在しているが、好酸球性食道炎例で発現が亢進しているのはTSLPのみのためTSLPが好酸球性食道炎の発症に関与する遺伝子だろうと考えられている。TSLPは上皮細胞が産生するIL-7に似たサイトカインで、樹状細胞を活性化してTh2細胞を増加させることが知られている^{17),18)}。このため好酸球性食道炎の発症にはTSLPを介するTh2免疫系の活性化も重要であろうと考えられる。

さらに、興味のあることにTSLPの受容体の遺伝子多型や扁平上皮の分化蛋白であるfilaggrinの遺伝子多型も、好酸球性食道炎の発症と関係するとする報告がなされている^{14),19)}。したがって現在明らかになりつつあるTh2系の活性化とそれに続くeotaxin-3の産生や扁平上皮の分化障害が好酸球性食道炎の発症機序の重要なポイントである可能性は高いと考えられる。

このように、すべての発症機序が明らかとなったわけではないが、食物・空気中の抗原がeotaxin-3, TSLP, TSLP受容体, filaggrin等の遺伝子にリスク多型をもつ個人に作用すると、①上皮が

未熟で透過性が高くなりやすい、②強いTh2免疫反応をおこしやすい、③好酸球を呼び寄せるサイトカインが産生されやすいため、食道の局所で強いTh2免疫反応がおこって好酸球の密な食道粘膜上皮内浸潤がおこり食道の慢性炎症に発展することになるのであろうと考えられる²⁰⁾。

III 診 断

好酸球性食道炎の診断は、食道に起因すると考えられる種々の症状がある例に上部消化管の内視鏡検査をおこない、食道粘膜の生検組織中に多数の上皮内好酸球をみとめ、好酸球が増加する他疾患を除外することができれば確定することができる。以下に診断の実際を順を追って述べる。

1) 患者基本情報

好酸球性食道炎は男性に多く欧米の報告では76%が¹⁾、日本の厚生労働省研究班の調査では80%が男性であった⁴⁾。年齢は、欧米の報告では14-89歳で平均38歳と若い年代層に多い。日本で成人を対象としておこなった調査では26-79歳で平均年齢は51歳であった^{1),4)}。本疾患の発症率は、米国での検討では1990年代前半は人口10万人あたり年間1人以下であったが、2000年代の前半では10人にまで増加しており急速に増加していると考えられている²¹⁾。また好酸球性食道炎の有病率は人口の5%に達するという報告もある²²⁾。最近おこなわれたSystematic reviewでは人口10万人あたり30人前後(0.03%)、好酸球性食道炎を疑うような症状のある例では2.8%程度が平均的な有病率であろうとされている²³⁾。日本でも2006年の第1例目の報告以来²⁴⁾その報告例が増加してきている。

2) 家族歴, 既往歴

アレルギー疾患を合併している例、あるいは過去に合併していた例が欧米での調査では半数以上にあたりと報告されている^{9),25)}。日本での調査でも2009年に集積できた36例のうち44%にアレルギー疾患の合併があり、喘息は特に多く22%の例が喘息を合併していた⁴⁾。米国では家族内集積に関する報告もあり、有名なOlmstead countyでの調査では成人例の23%、小児例の38%に家族歴があると報告されている²¹⁾。日本国内での家族内集積の報告は今のところない。

3) 主訴

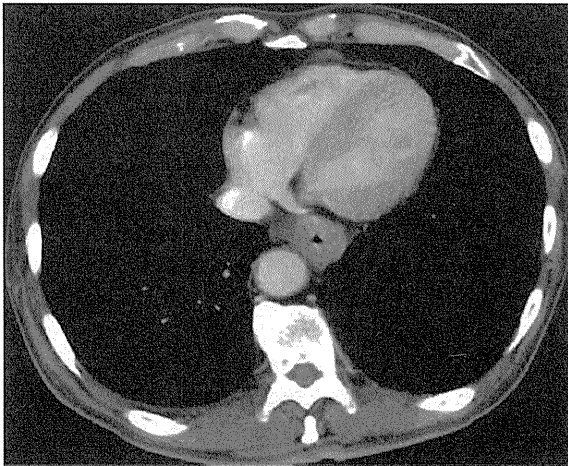


Figure 2 好酸球性食道炎例の胸部 CT. 食道壁の著明な肥厚をみとめる (文献 24 より引用).

胸やけ、呑酸、嘔吐、嚥下困難、食物のつかえ、腹痛等の種々の症状が主訴となりうるということが知られている。小児例では食べ物のつかえが主訴となることは少ないが、成人では患者の 93% が嚥下障害、42% が食べ物のつかえ、38% が呑酸を訴えると欧米では報告されている^{1),26),27)}。日本での調査でも成人では嚥下障害を訴える頻度が最も高く 60% であった。

欧米で作成されている診断基準では、上記の症状が高用量のプロトンポンプ阻害薬 (PPI) を用いた胃酸分泌抑制療法に反応しないことを診断に必要な項目の 1 つとしてあげているものが多い^{1),28)}。これは、胃食道逆流症 (GERD) 例、特に mucosal break を有しない非びらん性胃食道逆流症 (NERD) 例では、胸やけ、呑酸、嚥下困難等の症状を訴え内視鏡検査で食道に異常を発見することが困難であること、生検をおこなって検討すると GERD 例でも食道粘膜に好酸球浸潤が存在することがあり、好酸球性食道炎と NERD の鑑別診断が時に困難であるため附加されたと考えられる診断の基準である^{29)~32)}。好酸球性食道炎が PPI 治療に反応しないことが確実であれば、この基準を用いることに問題はないが、実際には PPI で症状が軽快する好酸球性食道炎の報告もみられる。好酸球性食道炎の発症において、食道上皮が産生するケモカインである eotaxin-3 の重要性についてはすでに解説したが、pH4 程度の酸性条件下では IL-13 で刺激をした時に食道上皮細胞か

らの eotaxin-3 の遊離が増加することが分かっている¹⁴⁾。健常者でさえ胃酸は食道内に短時間逆流している。そこで好酸球性食道炎例に PPI を投与すると食道内への生理的範囲の胃酸の逆流が減少し、eotaxin-3 の遊離も減少して好酸球性食道炎の病理像および症状が軽快することが推定される。このため、PPI を投与することで症状が軽快しても、それだけで好酸球性食道炎を否定することは、必ずしも容易ではないと判断する方が正しいと考えられる。

4) 血液検査

血液検査をおこなうと末梢血中での好酸球増加は、成人では 10-50%、小児では 20-100% に間で見とめると報告されている。日本の調査では、好酸球性食道炎例のうちに末梢血好酸球増加をみとめる例は約 30% で、好酸球性胃腸炎例の 90% と比較して低頻度であった⁴⁾。

末梢血中の IgE も 70% の例で高値を示すと報告されている。ところが、末梢血中の好酸球も IgE も血液データのみで好酸球性食道炎の診断をおこなったり、病勢を判定するには感度や特異度に問題があり参考データと考えられる。そこで、末梢血中の eotaxin-3 や好酸球由来の eosinophil-derived neurotoxin の測定をおこなって好酸球性食道炎の診断マーカーとしようとするところみもおこなわれている^{30),33)}。

5) 食道レントゲン検査, CT 検査

胸やけや呑酸が主訴となっている場合にはまず GERD の存在が疑われる。GERD の診断には食道レントゲン検査の有用性は低いため、本検査がおこなわれることは少ない。ところが、嚥下障害を訴える例や小児例では食道レントゲン造影検査がおこなわれることもある。レントゲン検査では、食道の狭窄やその口側の拡張が描出されることがあり、狭窄の様子が 1-2 mm の輪状の多発性狭窄となる場合がある^{28),34)}。また CT 検査をおこなえば食道壁の肥厚を同定することが可能であり³⁵⁾、日本における研究班の集計でも好酸球性食道炎例の 64% において食道壁の肥厚が同定されている (Figure 2)⁴⁾。

6) 内視鏡検査

内視鏡検査では種々の食道粘膜の異常が報告されており、117 例 (9 例が小児で、108 例が成人) の好酸球性食道炎の内視鏡像を集計した Müller S

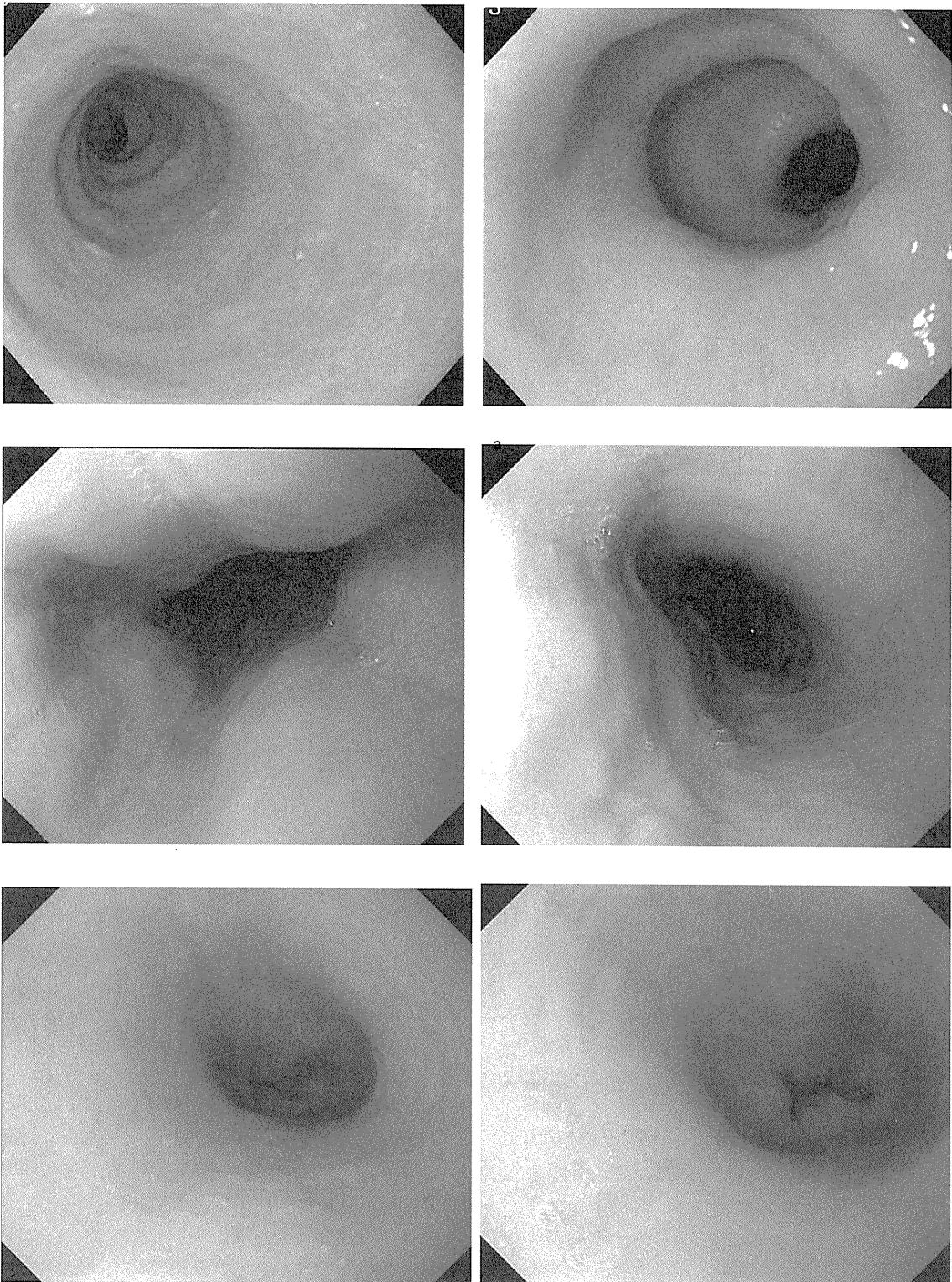


Figure 3 好酸球性食道炎例の食道内視鏡写真.
a: 日本で第1例目の食道内視鏡像。白斑と多発の輪状狭窄をみとめる (文献24より引用).
b: 最近経験した別の好酸球性食道炎例の食道内視鏡像。縦走溝をみとめる.

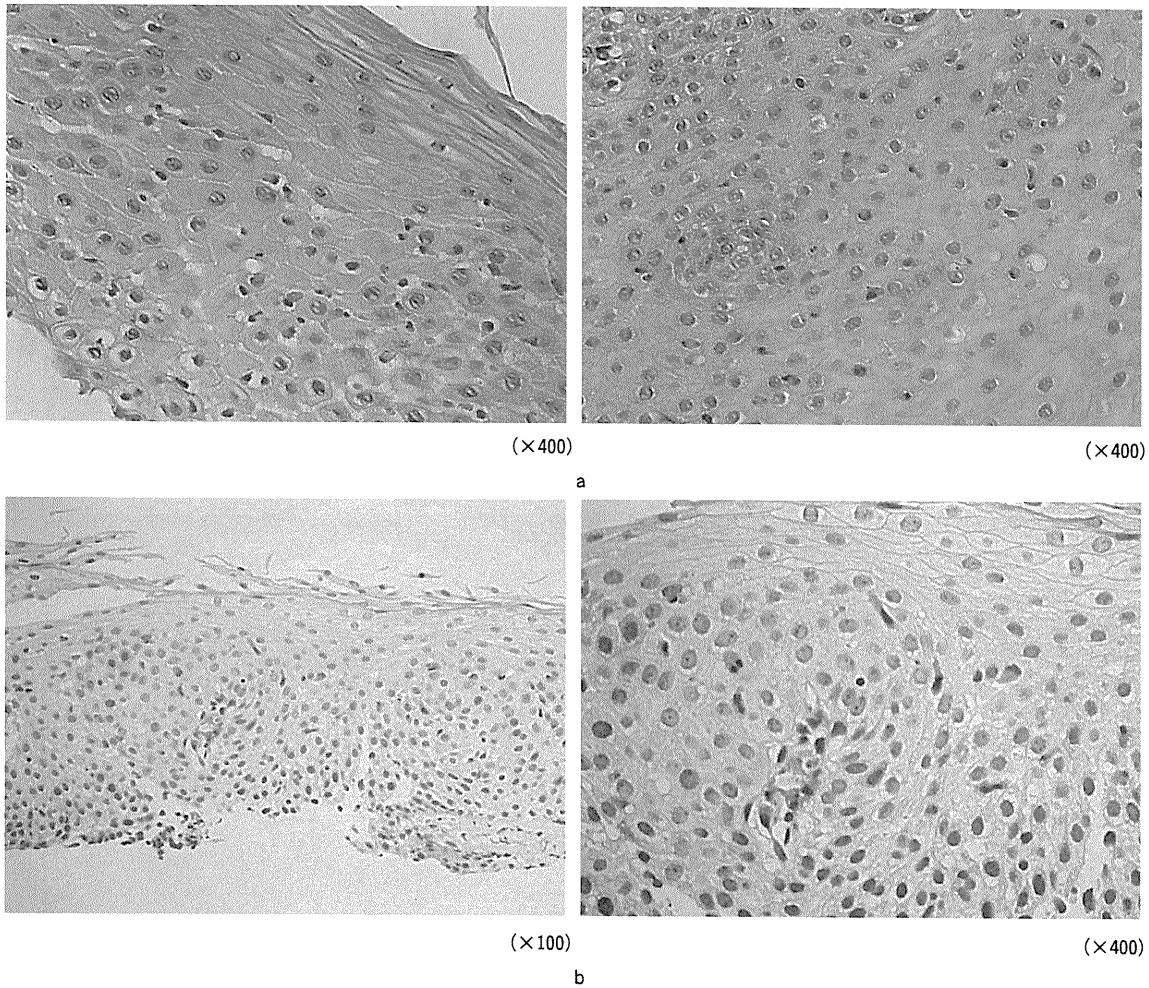


Figure 4 好酸球性食道炎例の食道生検組織像.

a: 日本での第1例目の食道粘膜生検組織. 1視野 (HPF) あたり20個以上の上皮内好酸球をみとめる (文献24より引用).

b: 最近経験した別の好酸球性食道炎例の食道粘膜生検組織.

らの報告によると、26%の例に白色の点状浸出物の附着、26%に縦走する溝状裂孔、26%に発赤、19%に輪状の狭窄、16%に局在性の狭窄、15%にしわ状パターンを示す食道粘膜、14%にcobble stone-likeのパターンを示す食道粘膜、14%に肉芽、10%になだらかな凹凸を有する粘膜、7%に血管透視の不良、4%に長い狭窄、2%にscarがみられたとされている²⁷⁾。ただし、彼らの報告によると25%の例では内視鏡検査で異常を発見することができなかったとされており、内視鏡検査で好酸球性食道炎を疑うことはできるが好酸球性食道炎の存在を否定することはできないことが分かる³⁶⁾。さらに、生検をおこなうと食道粘膜が薄

く、クレープのように広い範囲にわたってはがれることが特徴の1つであるとする報告もみられる³⁷⁾。日本での集計でも内視鏡像では、白斑が最も多く次いで縦走する溝状の陥凹が多く観察されている (Figure 3)。

内視鏡検査の感度は十分ではないため、内視鏡検査が正常であっても好酸球性食道炎を否定することはできないが、特異度に関しても十分ではなく好酸球性食道炎で観察される内視鏡像は他の疾患においても観察される像である。実際、白斑を食道カンジダ症と考え、好酸球性食道炎の診断に至るまでに長期を要した例の報告や正診されるまでGERDと診断されていた例の報告がみられ



Figure 5 生検組織採取後の好酸球性食道炎例の食道内視鏡像。粘膜の大きな欠損をみとめる (文献 24 より引用)。

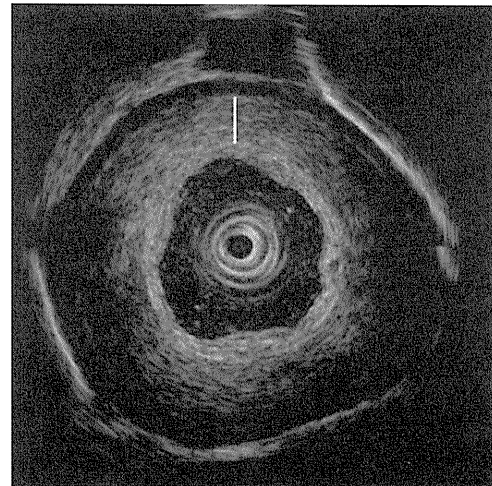


Figure 6 好酸球性食道炎例の超音波内視鏡検査。著明な食道壁の肥厚をみとめる (文献 24 より引用)。

る^{38),39)}。

多数例を集積し、より詳細な内視鏡検査をおこなって内視鏡診断の感度と特異度を向上させていく努力が必要であろうと考えられる。

7) 内視鏡下生検診断

内視鏡検査で異常が見つかる場合だけではなく内視鏡検査でまったく異常がなくても、好酸球性食道炎を疑わせる嚥下障害、胸やけ等の症状がある場合には生検をおこなうことが必要である。好酸球性食道炎例の 25-30% は内視鏡検査で異常を発見できず²⁷⁾、診断のよりどころが生検診断となるため、生検をおこなっておくことが重要となる (Figure 4)。

好酸球性食道炎例の食道生検をおこなった報告では、上部食道では食道上皮内に 1-157 (平均 63.3) 個の好酸球/400 倍の高倍率視野 (HPF) をみとめ、中部食道では 3-182 (平均 62.1) 個/HPF、下部食道では 18-244 (平均 91.5) 個/HPF の好酸球がみられるとされている²⁷⁾。多くの報告では有意差には至らないが下部食道の方が上部食道より浸潤好酸球数は多いと報告されている⁴⁰⁾。好酸球性食道炎の診断確定のための食道上皮内好酸球数の算定をどのようにおこなうかについてのコンセンサスはないように思われる。20/HPF 以上の好酸球が生検組織の 1 つ以上にみられれば診断基準を満たすとするものが多いが、15/HPF~30/HPF まで報告により基準にばらつきがみられ

る¹⁾。

1 人の患者からおこなう生検個数に関しては、診断の基準を 15/HPF 以上の食道上皮内好酸球とした場合には 1 個の生検では、生検診断の感度はわずか 55% であり、感度を 100% とするには 5 個の生検組織を採取することが必要であると報告されている⁴⁰⁾。このため、好酸球性食道炎を疑う症状を有する例では内視鏡検査時に異常が発見されれば、その部位から、発見されなくても複数個の生検組織を採取するべきだと考えられる。特に白斑の存在部位を生検すると好酸球が上皮内に集積した eosinophilic microabscess が得られる可能性が高いとされている⁴¹⁾。

好酸球性食道炎例の食道上皮には多数の好酸球の浸潤以外に、eosinophilic microabscess、重層扁平上皮の内腔側に近い部分への多数の好酸球の浸潤、基底層細胞の過形成、上皮乳頭の延長などが観察される。また上皮内に好酸球とともに mast cell の浸潤が多いことも最近注目されている⁴²⁾。GERD においても、これらのいくつかの特徴はみられるが、GERD 例では好酸球数が 20/HPF 以上となることはなく、好酸球の浸潤は主に上皮の基底層側で、microabscess や mast cell は見当たらないと報告されている²⁹⁾。

好酸球性食道炎を疑って生検をおこなう場合には、食道粘膜が弱く傷つきやすくなっており生検で上皮が大きくはがれやすくなり傷が大きくなりやす

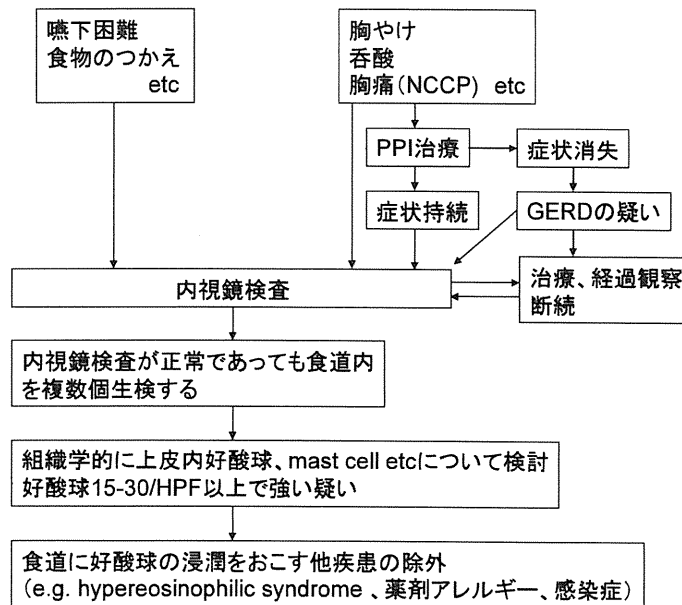


Figure 7 好酸球性食道炎の診断プロセス.

いことに気をつける (Figure 5)⁴³⁾. また好酸球性胃腸炎例の数%は食道にも好酸球の浸潤をみとめる. このため好酸球性食道炎と確定診断をおこなうためには, 食道とともに, 胃, 十二指腸の生検をおこない異常な好酸球の浸潤が胃や腸にはないことを確認しておくことも重要である²⁸⁾.

8) 食道内 pH モニタリング検査

成人の好酸球性食道炎例に食道内 pH モニタリング検査をおこなえば82%の例で, 小児では90%の例で正常であり病的酸逆流はないとの検査成績が得られると報告されている¹⁾.

好酸球性食道炎と GERD は異なった病因・病態の疾患であり, 生検組織にも差がみられるが, 時に鑑別が困難な場合もある. 特に, IL-13 による eotaxin-3 の食道上皮細胞からの遊離が酸の存在によって亢進することを考えると¹⁴⁾, 好酸球性食道炎の病態と GERD の病態に一部重なりも存在することになる. このため, 好酸球性食道炎と GERD の鑑別診断が困難場合には本検査をおこなうことも考慮するべきである.

9) 食道内圧モニタリング検査

食道の内圧測定をおこない収縮能を評価すると好酸球性食道炎例の約半数で, 何らかの収縮異常がみられると報告されている^{44), 45)}. 異常としては食道体部の蠕動性収縮運動の異常が最も多く, 次

いで下部食道括約筋収縮圧の低下が多い. 小児においては, このような食道収縮能の低下は報告されておらず, 収縮能障害は粘膜の慢性炎症に起因する二次的な変化である可能性が高く食道内圧検査の診断上の役割りは大きくないと考えられている¹⁾.

10) 超音波内視鏡検査

食道内の high-resolution の超音波内視鏡検査をおこなって, 食道壁の肥厚部位を検討した報告がなされている (Figure 6). この報告によると食道の粘膜と粘膜下層に炎症に起因する著名な肥厚がみとめられ, これが食道壁全体の肥厚の主要因であろうとされている. また筋層が肥厚している例もあり, 食道の平滑筋の収縮トーンの上昇のために食道の筋層が厚く描出されているのであろうと考えられている³⁵⁾. ただ一般の診療には超音波内視鏡検査の必要性はないと考えられている.

11) 全体の診断のプロセス (Figure 3)

好酸球性食道炎の診断には, まず症状から好酸球性食道炎の存在を疑うことから始まる. PPI 治療抵抗性の NERD は好酸球性食道炎の存在可能性が高い集団と考えられる⁴⁶⁾. これらの例に内視鏡検査をおこなって特徴的な異常を見つけるとともに, 異常を発見できなくても複数個の食道粘膜の生検と, 胃, 十二指腸の生検をおこなう. 食

Table 1 好酸球性食道炎の診断指針 (案).

1. 症状 (嚥下障害, つかえ感等) を有する.
2. 食道粘膜の生検で上皮内に 20/HPF 以上の好酸球が存在している.
(生検は食道内の数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.

道上皮内に好酸球がみられる場合には, 好酸球の集積部位, mast cell の存在についても検討をおこなう. 好酸球が 15-30/HPF 以上存在し, 好酸球の食道内浸潤を引き起こす他の疾患を否定すれば診断が確定することになる (Figure 7). Table 1 に厚生労働省研究班で作成した診断の指針の案を示すので参考にさせていただきたい⁴⁾.

IV 治療

好酸球性食道炎例の長期経過についていくつかの報告がなされており, 共通した結論は好酸球性食道炎は短時間で治癒しうる急性疾患ではなく, 何年にもわたって炎症が持続する慢性疾患であるという点である¹⁾. 実際, ヨーロッパで 30 例の成人例を 11 年間経過観察した報告でも, 炎症とそれに起因する症状が持続することが示されている⁴⁷⁾. 長期経過例の半数以上に食道の種々のタイプの狭窄が発生すると報告されており, 症状を消失させるためだけでなく長期経過後の食道狭窄を予防するためにも治療介入が必要となる.

好酸球性食道炎に対して, 有効性が十分に確立した治療法が存在するわけではない. 炎症を抑制して症状を軽快させることができる治療法は存在するが, 本疾患の長期予後を改善することができるか否かについてはどの治療法にも十分なエビデンスはない.

1) 胃酸分泌抑制方法

好酸球性食道炎と GERD の鑑別のために, PPI 治療抵抗性であることを必須項目とする診断基準もあり, 診断を確立させるためにも用いられることが多い. また, 診断が確立した好酸球性食道炎においても, 食道運動能が低下して GERD を合併した場合の治療や IL-13 刺激に対する eotaxin-3

の遊離を少なくして好酸球の浸潤を低下させることを目的として用いられることがある. ただし, PPI は好酸球性食道炎のあくまでも補助的な治療薬である^{1),28)}.

2) グルココルチコイド

グルココルチコイドは好酸球やリンパ球にアポトーシスを誘導したり, 炎症を抑制して好酸球性食道炎の慢性炎症を抑制することが期待される. 最初はグルココルチコイドの全身投与がプレドニゾロン 1-2 mg/kg/day を用いておこなわれ, 有効性は明らかであったが, 最近ではより副作用の少ない局所作用ステロイドの局所投与が主に用いられるようになってきた^{41),48)-50)}. 局所ステロイドとしては, fluticasone, budesonide が主に用いられ, これらを口腔内に投与した後にゆっくり嚥下させ, 食道粘膜に作用させる. これらのグルココルチコイドは吸収されれば急速に肝臓で分解されるため全身的な副作用は多くはない. 成人なら fluticasone や budesonide を 880-1,760 μg/day の量で数回に分割して食道粘膜に局所投与する. このようなグルココルチコイドの局所投与は全身投与と同程度に有用であるが, 食道内局所投与用の薬剤がなく喘息用の吸入用製剤が流用されている点に今後の改善点があると考えられる.

グルココルチコイドは投薬中は有効であるが, その中止に伴って数カ月以内に半数以上の例で症状の再発が出現する. このような例にはアザチオプリンや 6-MP が有効であるとする報告もある⁵¹⁾.

3) 開発中の治療

ロイコトリエンの受容体拮抗薬や TNF α の中和抗体が検討されたこともあるが, 好酸球性食道炎の病態を考えると, 現在, 欧米で盛んに検討が

おこなわれている抗 IL-5 中和抗体製剤に期待がもてると考えられる。実際、抗 IL-5 抗体は食道への好酸球の浸潤を減少させることが報告されている^{52),53)}。

4) 食事療法

食事療法は①抗原として疑われる食品を個々の患者で調べて除く方法、②一般的にアレルゲンとなりやすい食品を除く方法、③アミノ酸成分栄養とする方法の3タイプがおこなわれている。

抗原として疑わしい食品を選び出すために radioallergosorbent testing (RAST) が用いられたが、このテストだけでは正確に抗原を検出することが困難であることが分かり、最近の報告では、これに加えて skin prick test や skin patch test を加えて判断されることが多い⁴⁾。本法を用いて抗原として疑わしい食品を除いた食事療法をおこなうと 77% の例で症状や組織像の改善がみられるとする報告がおこなわれている⁵⁴⁾。

アレルゲンテストをおこなわずに一般的にアレルゲンとなりやすい食品 6 種(乳製品, 卵, 小麦, ピーナッツ, 魚, 貝, 甲殻類)を、除いた食事を指導することで、症状の改善をおこなおうとする治療は広くおこないやすい食事療法である。本法を用いた検討では 74% の例で症状および組織学的な改善がみとめられたと報告されている⁵⁵⁾。

アミノ酸成分栄養食は、小児では有効性が非常に高く 90% 以上の例で有効であると報告されている。効果のある例では 1 週間程度で症状が軽快し 4-5 週間で食道粘膜の好酸球の浸潤が消失するとされている⁵⁶⁾。症状が消失し組織学的な異常が改善した後に、食品を選択しつつ一般食を再開していく治療がおこなわれることが多い。

5) 食道狭窄のバルーン拡張術

好酸球性食道炎のために食道の狭窄がおこり食べ物のつかえや嚥下障害が出現している例に対してはバルーン拡張術がおこなわれている⁵⁷⁾。バルーン拡張術を治療のプロセスの中でどの時点でおこなうかについては十分なエビデンスがあるわけではない。食事療法やグルココルチコイドを用いた治療をおこなって症状が軽快しない場合に拡張術をおこなうべきとする意見が多くを占めている。好酸球性食道炎例の食道粘膜は傷つきやすく^{58),59)}、バルーン拡張に伴って穿孔のおこるリスクが高いとする報告があり、バルーン拡張にはよ

り慎重な適応基準を用いるべきであるとする意見もある。一方、エビデンスがあるわけではないが、グルココルチコイドの使用で食道壁の抵抗性が低下することを懸念して、狭窄が存在する場合には初期のうちにバルーン拡張をおこなうべきとする意見や、好酸球性食道炎例のバルーン拡張術の穿孔リスクは他疾患と比べて特に高いものではないとする意見もある⁶⁰⁾。

一般的には、まず食事療法や薬物療法をおこない、その後必要に応じてバルーン拡張術をおこなうことが推奨されている。

V おわりに

このように、好酸球性食道炎の研究は 30 年前にスタートし、最近 10 年間で目覚ましい進歩を遂げ多くの新しい事実が明らかとされてきた。ところが、本疾患の診断においても治療においても、解明すべき点、開発すべき項目が数多く残されている。まず診断においては、non-invasive な診断や病勢診断の参考となる血液等の検体検査を確立することが必要である。好酸球性食道炎と GERD の重なりについてもまだ十分解明されておらず、鑑別診断の方法を決定することが必要である。治療に関しては治療の長期成績を判定するための本疾患の natural history に関する情報が不足している。食事療法は患者の health-related quality of life (HRQOL) を低下させてしまうし、局所グルココルチコイド治療は有効性は高いが、治療中止後に大多数の例が再発してしまう。本疾患の病態にもとづく、より有効で長期予後を改善する副作用の少ない治療法を開発していくことも必要と考えられる。

文 献

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007; 133: 1342-63.
2. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72: 1312-6.
3. Picus D, Frank PH. Eosinophilic esophagitis. *AJR* 1981; 136: 1001-3.
4. 木下芳一. 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 21 年

- 度総括・分担研究報告書, 2010.
- Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest* 2001 ; 107 : 83-90.
 - Mishra A, Hogan SP, Brandt EB et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. *J Immunol* 2002 ; 168 : 2464-9.
 - Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 363-8.
 - Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : 1198-206.
 - Blanchard C, Wang N, Stringer KF et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 536-47.
 - Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 1238-49.
 - Zhu X, Wang M, Mavi P et al. Interleukin-15 expression is increased in human eosinophilic esophagitis and mediates pathogenesis in mice. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 182-93.
 - Blanchard C, Mingler MK, Vicario M et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol* 2007 ; 120 : 1292-300.
 - Zuo L, Fulkerson PC, Finkelman FD et al. IL-13 induces esophageal remodeling and gene expression by an eosinophil-independent, IL-13 R alpha 2-inhibited pathway. *J Immunol* 2010 ; 185 : 660-9.
 - Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol* 2010 ; 184 : 4033-41.
 - Collins MH, Blanchard C, Abonia JP et al. Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 621-9.
 - Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet* 2010 ; 42 : 289-91.
 - Soumelis V, Reche PA, Kanzler H et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 2002 ; 3 : 673-80.
 - Bogiatzi SI, Fernandez I, Bichet JC et al. Cutting Edge : Proinflammatory and Th2 cytokines synergize to induce thymic stromal lymphopoietin production by human skin keratinocytes. *J Immunol* 2007 ; 178 : 3373-7.
 - Sherrill JD, Gao PS, Stucke EM et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 160-5.
 - Blanchard C, Rothenberg ME. Basic pathogenesis of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008 ; 18 : 133-43.
 - Prasad GA, Alexander JA, Schleck CD et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 1055-61.
 - Ronkainen J, Talley NJ, Aro P et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut* 2007 ; 56 : 615-20.
 - Sealock RJ, Rendon G, El-Serag HB. Systematic review: the epidemiology of eosinophilic oesophagitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 32 : 712-9.
 - Furuta K, Adachi K, Kowari K et al. A Japanese case of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 706-10.
 - Brown-Whitehorn TF, Spergel JM. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 2010 ; 6 : 101-9.
 - Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 1305-13.
 - Müller S, Pühl S, Vieth M et al. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007 ; 39 : 339-44.
 - Straumann A. Eosinophilic esophagitis: a rapidly emerging disease. *Esophagus* 2008 ; 5 : 177-83.
 - Genevay M, Rubbia-Brandt L, Rougemont AL. Do eosinophil numbers differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease? *Arch Pathol Lab Med* 2010 ; 134 : 815-25.
 - Bhattacharya B, Carlsten J, Sabo E et al. Increased expression of eotaxin-3 distinguishes between eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Hum Pathol* 2007 ; 38 : 1744-53.
 - Lewis CJ, Lamb CA, Kanakala V et al. Is the etiology of eosinophilic esophagitis in adults a response to allergy or reflux injury? Study of cellular proliferation markers. *Dis Esophagus* 2009 ; 22 : 249-55.
 - Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA et al. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007 ; 44 : 20-6.
 - Konikoff MR, Blanchard C, Kirby C et al. Potential of blood eosinophils, eosinophil-derived neurotoxin, and eotaxin-3 as biomarkers of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 :

- 1328-36.
34. Zimmerman SL, Levine MS, Rubesin SE et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis in adults: the ringed esophagus. *Radiology* 2005 ; 236 : 159-65.
 35. Fox VL, Nurko S, Teitelbaum JE et al. High-resolution EUS in children with eosinophilic "allergic" esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2003 ; 57 : 30-6.
 36. Straumann A, Beglinger C. Eosinophilic esophagitis: the endoscopist's enigma. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 13-5.
 37. Moawad FJ, Veerappan GR, Wong RK. Eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2009 ; 54 : 1818-28.
 38. Infante JM, Lamana LF. Eosinophilic esophagitis misdiagnosed twice as esophageal candidiasis. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 394-5.
 39. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 420-6.
 40. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 313-9.
 41. Remedios M, Campbell C, Jones DM et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 63 : 3-12.
 42. Abonia JP, Blanchard C, Butz BB et al. Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 126 : 140-9.
 43. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 173-82.
 44. Lucendo AJ, Castillo P, Martín-Chávarri S et al. Manometric findings in adult eosinophilic oesophagitis: a study of 12 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 417-24.
 45. Korsapati H, Babaei A, Bhargava V et al. Dysfunction of the longitudinal muscles of the oesophagus in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2009 ; 58 : 1056-62.
 46. Poh CH, Gasiorowska A, Navarro-Rodriguez T et al. Upper GI tract findings in patients with heartburn in whom proton pump inhibitor treatment failed versus those not receiving antireflux treatment. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 28-34.
 47. Straumann A, Spichtin HP, Grize L et al. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1660-9.
 48. Lucendo AJ, Pascual-Turrión JM, Navarro M et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy* 2007 ; 39 : 765-71.
 49. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006 ; 137 : 1381-91.
 50. Dohil R, Newbury R, Fox L et al. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 418-29.
 51. Netzer P, Gschossman JM, Straumann A et al. Corticosteroid-dependent eosinophilic oesophagitis: azathioprine and 6-mercaptopurine can induce and maintain long-term remission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 19 : 865-9.
 52. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 1312-9.
 53. Straumann A, Conus S, Grzonka P et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010 ; 59 : 21-30.
 54. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005 ; 95 : 336-43.
 55. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1097-102.
 56. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98 : 777-82.
 57. Nurko S, Teitelbaum JE, Husain K et al. Association of Schatzki ring with eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 38 : 436-41.
 58. Cohen MS, Kaufman AB, Palazzo JP et al. An audit of endoscopic complications in adult eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 1149-53.
 59. Kaplan M, Mutlu EA, Jakate S et al. Endoscopy in eosinophilic esophagitis: "feline" esophagus and perforation risk. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003 ; 1 : 433-7.
 60. Jacobs JW Jr, Spechler SJ. A systematic review of the risk of perforation during esophageal dilation for patients with eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010 ; 55 : 1512-5.

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS

Yoshikazu KINOSHITA¹⁾, Shunji ISHIHARA¹⁾, Yuji AMANO²⁾
AND Hirofumi FUJISHIRO³⁾

1) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University School of Medicine, Izumo.*

2) *Division of Endoscopy, Shimane University Hospital, Izumo.*

3) *Division of Endoscopy, Shimane Prefectural Central Hospital, Izumo.*

Eosinophilic esophagitis is a rare type of esophageal disease that features dense intra-epithelial infiltration by eosinophils, which is caused by an allergic reaction to food or aeroallergens. Chronic eosinophil-related inflammation causes edema and fibrosis in the esophageal submucosal layer, while abnormal esophageal motor activity and fibrosis-related esophageal stenosis result in unpleasant symptoms including dysphagia and food impaction. In an endoscopic study of affected patients, longitudinal furrows, whitish stipple-like exudates, and multiple focal strictures were often found. For establishment of the diagnosis, dense infiltration of eosinophils (15-30 eosinophils/HPF) should be identified in an esophageal mucosal biopsy specimen. Local administration of glucocorticoids has recently been reported as useful first-line therapy for eosinophilic esophagitis.

主 題

食道炎の内視鏡診断

好酸球性食道炎

木 下 芳 一¹⁾ 三 代 剛 玉 川 祐 司
 三 宅 達 也 大 原 俊 二 古 田 賢 司
 天 野 祐 二²⁾ 藤 代 浩 史³⁾ 谷 村 隆 志⁴⁾

要旨 好酸球性食道炎は空中の真菌や食物が抗原となって食道に起こるアレルギー性の慢性疾患で、嚥下障害や胸やけなどの症状を引き起こす。内視鏡検査では食道粘膜に白斑、縦走溝、多発輪状狭窄、発赤などの異常が発見されることが多いが、1/4の例で内視鏡像に異常を見出すことができない。そこで、食道に起因すると考えられる慢性症状を有する例では内視鏡検査で異常がなくても食道粘膜の生検を行って、上皮内に多数の好酸球の浸潤がないか病理組織学的な検討を行うことが必要である。

Key words : 胃食道逆流症 嚥下障害 胸やけ 好酸球 eotaxin3

はじめに

好酸球性食道炎とは、空中の真菌や食物が抗原となって食道粘膜に慢性の炎症性変化が持続する疾患であり、慢性の経過をとり食道に狭窄を生じることがある。本疾患は比較的最近、その概念が確立された疾患であり、1993年に Attwood ら¹⁾が初めて本疾患の概念をまとめている。初期には小児に多い疾患であると考えられていたが、最近欧米においては成人にも本疾患患者が多いことが知られるようになり、成人例の報告が急激に増加している²⁾。日本における本疾患の有病率を厚生労働省の班会議(好酸球性食道炎/好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究班)で集計したが、集計可能であったのは50例以下であり、日本ではまだ非常にまれな疾患と言える^{3)~5)}。ただ、最近の欧米での症例数の増加をみ

ると日本においてもアトピー性皮膚炎、喘息、花粉症などと同様に今後の症例数の増加が心配される。そこで、本稿では好酸球性食道炎の内視鏡診断を中心に、本疾患の解説を行う。

病 因

病因は明らかとなっているわけではないが、遺伝的な素因をもった例に食物や空中の抗原が原因となって引き起こされたアレルギー性疾患であると考えられている。好酸球性食道炎の粘膜ではIL(interleukin)-13, IL-15, eotaxin3, TSLP(thymic stromal lymphopoietin)などの産生が亢進していることがわかっている。これらの点より、ウイルスなどのdouble strand RNAが食道扁平上皮をTLR3(toll-like receptor 3)を介して刺激しTSLPが産生された結果、食道上皮中のランゲルハンス細胞のTh2リンパ球刺激能が活性化され、IL-15を介してCD4陽性T細胞がIL-5, IL-13を産生する。IL-13は食道上皮細胞にeotaxin3を産生させる。eotaxin3はIL-5とともに上皮内に好酸球を引き寄せ、ここに慢性的な食道上皮を中心とした好酸球による炎症が引き起こされるこ

- 1) 島根大学第2内科
 (☎ 693-8501 出雲市塩治町 89-1)
 E-mail : kinosita@med.shimane-u.ac.jp
 2) 島根大学医学部附属病院光学医療診療部
 3) 島根県立中央病院内視鏡科
 4) 松江市立病院内科