

Figure 2

特集II 好酸球性炎症の臨床

消化管における好酸球性炎症*

山田佳之**
嶋田秀光**

Key Words : eosinophil, eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID), eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic gastroenteritis (EGE), eosinophilic colitis (EC)

はじめに

好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorders; EGID) が近年、欧米を中心に増加している。特に好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis; EoE) が欧米では多く、臨床的、基礎的研究がここ10年あまりで急速に進んだ¹⁾。そのことにより消化管での好酸球の役割、炎症形成のメカニズムなどについてさまざまなことが明らかになってきている。一方、本邦ではEoEは疾患そのものがあまり認知されていないこともあり、特に小児での患者数が少ない。また、EGIDの概念から病態を考え、診療が行われるケースも少ないと思われる。EoE患者数の欧米との違いは疾患の認知の問題だけでないことも推測され、欧米との差異が人種差や食生活、文化の違いに起因するのかなど興味深い。EGIDの主たる原因はアレルギー反応といわれていること、本邦で消化管アレルギーが増加していることから、EoEの増加があるか否かは不確定であるが、本邦でも多くのEGID患者は存在すると考えられる。本稿では、消化管の生理的好酸球、消化管好酸球性炎症のメカニズムとEGIDの臨床像、本邦での

実態について概説したい。

消化管と生理的好酸球

1980年代以降、好酸球はアレルギー性炎症の主要な炎症細胞として注目を集めてきたが、また一方で、生理的な状態での好酸球の存在が確認されている²⁾。消化管では一般に食道を除き生理的好酸球の存在が知られている。過去に生理的好酸球についての詳細な検討の報告がある³⁾。この報告では、好酸球が存在する臓器として脾臓、リンパ節、胸腺があり、さらに骨髄と胃腸では好酸球とその脱顆粒を認めていた(表1)。この報告でも食道に好酸球はほとんど存在していなかった。さらに、マウスでは胸腺、乳腺、子宮、そして消化管での生理的好酸球の存在が報告されている²⁾(表1)。これらの臓器では臓器特異的な好酸球の役割がいられている。消化管好酸球は粘膜固有層に存在しており、内因性細菌叢非依存的に胎生期にはすでに腸管にホーミングしているとされている⁴⁾。消化管好酸球の役割は古典的には寄生虫免疫であるが、好酸球のT細胞を中心としたリンパ球の制御、組織発生の段階での影響も推測されている⁵⁾。さらに、最近では好酸球からのミトコンドリアDNAが細菌に付着することによる抗細菌作用がin vitroあるいは腸管の細菌感染モデルで報告されている⁶⁾。消化管好酸球の自然免疫への関与と考えられ非

* Gastrointestinal eosinophilic inflammations.

** Yoshiyuki YAMADA, M.D., Ph.D. & Hidemitsu SHIMADA, B.S.: 群馬県立小児医療センターアレルギー感染免疫科[☎377-8577 群馬県渋川市北橘町下箱田779]; Division of Allergy and Immunology, Gunma Children's Medical Center, Shibukawa, Gunma 377-8577, JAPAN

表 1 生理的好酸球と消化管を中心とした組織好酸球増多

生理的好酸球が 存在する臓器
造血臓器(骨髓, 脾臓)
リンパ節
胸腺
乳腺
子宮
消化管(食道を除く)

(文献²⁾³⁾より引用改変)

	文献 ¹⁰⁾ から 引用改変	文献 ⁹⁾ から 引用改変**	EGIDの基準 文献 ^{11)~13)} から 引用改変
食道	>0*		>15 (EoE)
胃	>10	>10	>30 (EG)
十二指腸	>10	>15	
小腸		>25	
上行結腸	>20	>40	
横行結腸		>25	
下行結腸	>10		
S字結腸	>10		
直腸	>10	>25	>6 (EC)#

*生理的に存在しない。 **最高値を示した患者の値より大きい場合を好酸球増多とした。 #>60個/10HPFあるいは陰窩や筋層に浸潤している場合。

常に興味深い。さらには、消化管においても好酸球が抗腫瘍効果⁷⁾、抗ウイルス作用⁸⁾をも発揮している可能性が考えられる。しかし一方で、臨床的にはEGIDの診断、治療を考える場合に、特にこの生理的好酸球の扱いが問題となる。

消化管の組織好酸球増多

食道での組織好酸球増多は、最近では好酸球数>15/HPFが一般的に受け入れられている。しかしながら、それより下部の消化管ではいまだ一定の好酸球増多の基準はない⁵⁾。消化管全体としての好酸球の分布は胃から上行結腸までは下降するにつれて増加する傾向にあり⁹⁾、その後、肛門に向かうにつれて低下していく傾向にある。これまでの報告からの基準⁹⁾¹⁰⁾を表1に示した。比較的新しいDeBrosseらの報告⁹⁾では非EGIDの消化管症状を認めた小児患者で検討している。平均組織好酸球数の最高値を示した患者の値より大きい場合を好酸球増多として示した。またEoE¹¹⁾、好酸球性胃炎(eosinophilic gastritis ;

表 2 平均年間患者数の欧米との比較

		EoE	EGE, EC	EoE/EGE +EC比率
米国	小児	20.2	8.9	2.27
	成人	10.7	5.9	1.81
日本	小児	2*	—	
	成人	7.2	29.8	0.24

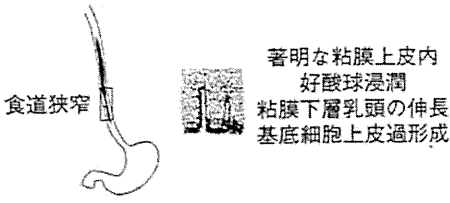
(文献^{17)~19)}より引用改変と自験データ, *2011年11月時点)

EG)¹²⁾、好酸球性腸炎(eosinophilic colitis ; EC)の診断基準¹³⁾として推奨されている組織好酸球数も示した。しかしながら、組織好酸球数は必ずしも重症度を反映しているわけではないと考えられる¹⁴⁾。著しい組織好酸球増多を示した場合を除いては臨床経過、内視鏡所見やその他の炎症所見を加味して判断をすることが重要と考えている。

EGID

EGIDはアレルギーが主とされる一次性と二次性にわかれる。重要な二次性のEGIDとして好酸球増多症候群(HES)に伴うものがある。また、EGIDはIgE型と非IgE型の両方の性質を持つとされている。EoE, EG・好酸球性胃腸炎(EG/eosinophilic gastroenteritis ; EG/EGE), ECに分けられる¹⁵⁾。確立された基準はないが、診断には生検が必須である。生検により好酸球性炎症を確認する⁵⁾。また、末梢血好酸球増多が高度な例や全身状態不良例ではHESの検索が重要である。欧米では1990年代中頃と比較して、年間患者数は10倍以上とEoEが急増している(約1,900人に一人)¹¹⁾¹⁶⁾。それに対して本邦成人の検討ではEGEの報告の方が多い¹⁷⁾。本邦成人でのEoEは7.2人/年¹⁷⁾(約6,000人に一人¹⁸⁾)と欧米が10.7人/年¹⁹⁾であるのに比べるとやや少ない程度であるが、欧米ではより多くの患者が存在する小児に関しては、われわれの調査で過去5年間に二次性のEoEと思われる症例を含めても、10例あまりが確認できたのみである(表2)。また、EGE, ECに関して、小児では食物アレルギー患者の増加からEGID患者の増加が想定されるが、基準がさだまっておらず、診断に生検が必要なこと、アレルギー疾患としての診断がついた場合には生検はしないことから、実態の解明は必ずしも容易ではない。EoEを中心に、

表3 好酸球性食道炎診断のためのポイント

<ol style="list-style-type: none"> 1. 小児では年齢により症状が異なる 2. アレルギー疾患の合併 3. 疾患の家族歴 4. GERD様症状, 嚥下困難に加え, 摂取機能障害も認めやすい. 5. 高用量PPI(2 mg/kg/day)に反応不良(症状+好酸球数) 6. 食道pHモニタリング正常 7. 特有の内視鏡所見 <ol style="list-style-type: none"> (1)縦走溝 (furrows) (2)輪状溝 (rings) (3)白斑 (white plaques) (4)白濁肥厚粘膜 (pallor) 8. 食道粘膜上皮内好酸球>15/HPF 	
--	--

(文献¹¹⁾²¹⁾から引用改変)

EGE, ECの各論を概説する.

1. EoE

EoEは本来, 好酸球の存在しない食道粘膜での好酸球性炎症である. 炎症により食道狭窄, 機能不全をきたす. 患者の増加に伴い調査, 研究が進み, 2007年に米国を中心にガイドラインが示された²⁰⁾. さらに, 2011年に改訂された. EoEに関しての報告論文数も現在では約1,100あまりとなっている.

(1)病態

Rothenbergらが発現アレインなどの解析をもとに, 発症・増悪のメカニズムを説明している¹⁾. 食物あるいは吸入抗原により食道上皮が損傷され, thymic stromal lymphopoietin (TSLP)の食道粘膜上皮からの産生が起こり, そのTSLPが樹状細胞に作用し, 樹状細胞からの刺激によりTh2細胞からIL-13産生がなされ, IL-13が食道粘膜上皮に作用することによりeotaxin-3が産生され, 好酸球が食道局所に集積し, 炎症を形成する. 肥満細胞の関与も確認されている. 集積した好酸球と肥満細胞からのTGF-βがIL-13とともに線維芽細胞に作用し, periostinの産生を促し, 線維化亢進に作用している. また, filaggrinの発現低下やIL-13の過剰発現が炎症の増悪に作用している可能性も考えられている.

(2)症状

成人では食道の狭窄から生じる症状が中心であるが, 小児では年齢によって主要症状が異なる. 乳幼児では哺乳障害, 幼児から学童では嘔吐, 学童から10代前半では腹痛, 嚥下障害, さ

らに10代から若年成人では嚥下障害に加え食物圧入が主要症状とされている¹⁵⁾.

(3)診断

生検による食道好酸球増多の確認が重要である. 臨床症状から疑い, 内視鏡検査, 生検をすすめる. 食思不振, 早期満腹感, 嚥下困難などの症状, 内視鏡所見での縦走溝, 白斑, 蒼白粗造粘膜が病理所見との相関が強いといわれている²¹⁾. また, 最近の報告でEoEを中心としたEGID患者の多くが摂食機能障害を認めているといわれており興味深い²²⁾. 最も重要な鑑別疾患は胃食道逆流症であり, アトピー素因の存在, 食道罹患部位, 食道組織好酸球数, pHモニタリングなどが鑑別に重要である. 欧米の新しいガイドラインではプロトンポンプ阻害剤(PPI)に反応して改善する食道好酸球増多とEoEとの鑑別が推奨されているが, PPI反応性食道好酸球増多をEoEと分けて考えるか否かはもう少し検討が必要と思われる. 診断のポイントを表3に示した¹¹⁾¹⁵⁾.

(4)治療(表4)

多種抗原による食物アレルギーが主体と考えられていることから治療の基本は抗原除去である. 非IgE型のアレルギーの要素が強いため除去食品の選択は時に困難である. 表4に示す参考検査所見に加え, 抗原リンパ球刺激試験も有用となる可能性があり²³⁾, 乳以外の抗原に対する検査の確立が望まれる. 抗原数が多い場合や原因抗原が予測できない場合は, 6種抗原除去が推奨されているが, 奏効しない場合には成分栄養も使用される. また, 局所ステロイドの治療効果

表4 好酸球性食道炎の治療

1. プロトンポンプ阻害剤(PPI)
 - ・GERDを含むPPI反応性食道好酸球増多の除外に有用
 - 単独ではEoEは完全には改善しない
2. 食事療法
 - ・問診(既往), プリックテスト, アトピーパッチテスト, RASTに基づいて除去
 - ・主要抗原除去(ミルク, 大豆, 卵, 小麦, ナッツ類, 魚貝類, 甲殻類)
 - 65~75%に効果はあるが, 除去が多いと困難
 - ・成分栄養
3. 局所ステロイド
 - ・フルチカゾン吸入あるいはブデソニドビスカスを嚥下する
 - 効果は食事療法と同等であるが中止できない
4. 全身ステロイド
 - 重症の嚥下障害, 体重減少などで入院患者が中心
5. その他
 - ロイコトリエン受容体拮抗薬, 食道拡張術, 抗IL-5抗体療法

(文献⁵⁾¹¹⁾から引用改変)

は除去食と同等ともいわれている。除去食の継続が困難な場合に特に有効である¹¹⁾。

2. EGE

消化器症状が存在する患者において好酸球増多をきたす他疾患の除外の上で、消化管の1か所以上で生検での好酸球浸潤が証明されるか、あるいは末梢血好酸球増多と特徴的なX線所見がみられるものとしてEGEが定義されている²⁴⁾。また、食道好酸球浸潤を伴っている症例も多いといわれている。3型に分類される²⁵⁾。粘膜浸潤型はEGEの中では最多であり、食物アレルギーの関連が強い。嘔吐、下痢、吸収不全をきたし、低蛋白血症や鉄欠乏性貧血を起こす。筋層浸潤型は腸壁の肥厚があり閉塞症状をきたす。漿膜浸潤型は腹水を伴うことが特徴といわれている。多くの場合はこれらの3型が混在している。IgE型のアレルギー反応の関与も比較的強い。末梢血好酸球増多は報告により異なるがおおむね80%以上と高率である。そのためHESとの鑑別を要することも多い。治療には抗原の除去もあるが、副腎皮質ステロイド剤の全身投与を必要とすることも多い。局所ステロイドとして腸管で作用するようにデザインされたブデソニド製剤も使用されることがある。

3. EC

ECは乳児期発症群と年長発症群に大別される。年長発症のタイプはEGEに近い病態と考えられている。一方で、生後6か月頃までに発症する乳児型はアレルギー性腸炎、食物蛋白誘導性直腸結腸炎として扱われていることも多い⁵⁾¹³⁾。Nomuraらの報告²⁶⁾では急速に増加している新生児・乳児消化管アレルギーが症状により4つのクラスターに分類されている²⁶⁾。いずれのクラスターにおいても末梢血好酸球比率が高値であるなど、病態には好酸球が大きく関与しているといわれており、この中に多くのEC患者が存在すると考えられる。ECは乳児の血便の原因としては最多で、原因抗原はミルクが多く、大豆やその他が続く。症状が血便のみの場合は全身状態良好例が多い。便中の好酸球の証明や末梢血好酸球増多が参考所見になる。内視鏡所見では紅斑やリンパ濾胞過形成(増殖)を示す¹⁴⁾。病理所見が診断に重要である(表1)¹³⁾。

おわりに

生理的な好酸球の存在に加え、本稿では述べていない消化管好酸球性炎症での重要な因子としては腸内細菌叢やH. pyloriとの関係などがあげられる。今後の検討が待たれる部分である。本

邦でのEGID研究は実態把握の後には、欧米との比較が重要になると考えている。特に欧米と比べ好酸球性炎症が食道に限局しない症例が多いのか否かの説明が望まれる。

謝辞：本稿で紹介した検討の一部は、平成22～23年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)による助成を受けて行った。

文 献

- 1) Sherrill JD, Rothenberg ME. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 23.
- 2) Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 2006 ; 24 : 147.
- 3) Kato M, Kephart GM, Talley NJ, et al. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissue. *Anat Rec* 1998 ; 252 : 418.
- 4) Mishra A, Hogan SP, Lee JJ, Foster PS, Rothenberg ME. Fundamental signals that regulate eosinophil homing to the gastrointestinal tract. *J Clin Invest* 1999 ; 103 : 1719.
- 5) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 11.
- 6) Yousefi S, Gold JA, Andina N, et al. Catapult-like release of mitochondrial DNA by eosinophils contributes to antibacterial defense. *Nat Med* 2008 ; 14 : 949.
- 7) Legrand F, Driss V, Delbeke M, et al. Human eosinophils exert TNF-alpha and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *J Immunol* 2010 ; 185 : 7443.
- 8) Rosenberg HF, Domachowske JB. Eosinophils, eosinophil ribonucleases, and their role in host defense against respiratory virus pathogens. *J Leukoc Biol* 2001 ; 70 : 691.
- 9) DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006 ; 9 : 210.
- 10) Liacouras CA. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Practical Gastroenterology* 2007 ; XXXI : 53.
- 11) Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis : updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 3.
- 12) Lwin T, Melton SD, Genta RM. Eosinophilic gastritis : histopathological characterization and quantification of the normal gastric eosinophil content. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 556.
- 13) Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, et al. Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding : a prospective cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 : 16.
- 14) Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants : a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ; 155 Suppl 1 : 40.
- 15) 山田佳之. 好酸球性胃腸炎—好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorders ; EGID) について. 注目される好酸球関連疾患. *臨床免疫・アレルギー科* 2010 ; 54 : 459.
- 16) Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis : clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 30.
- 17) 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. 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, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)総括研究報告書. Available from : URL : <http://ee.shimane-u-internal2.jp/22.html>.
- 18) Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, et al. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1142.
- 19) Spergel JM, Book WM, Mays E, et al. Variation in prevalence, diagnostic criteria, and initial management options for eosinophilic gastrointestinal diseases in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 300.
- 20) Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosi-

- nophilic esophagitis in children and adults : a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1342.
- 21) Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, et al. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009 ; 103 : 401.
- 22) Mukkada VA, Haas A, Maune NC, et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010 ; 126 : e672.
- 23) Kimura M, Oh S, Narabayashi S, Taguchi T. Usefulness of lymphocyte stimulation test for the diagnosis of intestinal cow's milk allergy in infants. *Int Arch Allergy Immunol* 2011 ; 157 : 58.
- 24) Talley NJ, Shorter RG, Phillips SF, Zinsmeister AR. Eosinophilic gastroenteritis : a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990 ; 31 : 54.
- 25) Kelly KJ. Eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000 ; 30 Suppl : S28.
- 26) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 685.

* * *

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の疾患概念確立、
実態把握、診断治療指針作成に関する研究
平成 23 年度 研究報告書

発行者 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の疾患概念確立、
実態把握、診断治療指針作成に関する研究
研究代表者 野村 伊知郎

連絡先 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
国立成育医療研究センター
免疫アレルギー研究部
生体防御系内科部 アレルギー科
TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222

