

201128031A

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「小児好酸球性食道炎 [REDACTED] の患者全体像の
把握と診断・治療指針の確立に関する研究」

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山田 佳之

平成24 (2012) 年3月

目 次

I.総括研究報告

小児好酸球性食道炎(EoE)の患者全体の把握と診断・治療指針の確立に関する研究

山田 佳之 1

II.分担研究報告

1. 小児好酸球性食道炎(EoE)の患者全体像の把握と診断・治療方針に関する研究

田口 智章、永田 公二 17

2. 小児胃食道逆流における逆流性食道炎と好酸球性食道炎に関する研究 (第2報)

池田 均、藤野 順子 21

3. 小児好酸球性食道炎(EoE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究

小室 広昭 25

4. 好酸球性胃腸炎の背景因子、血液学的検査および組織像に関する研究

黒岩 実 27

5. 好酸球性食道炎のサイトカインに関する研究

林 泰秀 29

6. 小児好酸球性食道炎(EoE)の患者全体像の把握と診断・治療方針の確立に関する研究

平戸 純子 33

7. 新生児、乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)、特にクラスター 3の消化管組織で
発見された好酸球性食道炎についての研究

野村 伊知郎、新井 勝大 35

III. 研究成果の刊行に関する一覧 45

IV. 研究成果の代表的論文 51

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総括研究報告書

小児好酸球性食道炎の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究
(H23-難治-一般-070)

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

研究要旨:研究要旨:【目的】好酸球性消化管疾患(Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID)である好酸球性食道炎(EoE)は欧米では頻度の高い疾患である。しかしながら本邦小児でのEoEの報告はごくわずかであった。このことからまず本邦の小児EoE診療の実態調査、また同時に学会等での啓蒙、さらに関連分子の欧米との比較検討を行い、本邦での小児EoE診療の指針を示すために本研究を行った。【方法】本年度は小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する後方視的調査(日本小児栄養消化器肝臓学会)、先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多の検討、小児EGIDに関する臨床的検討、好酸球増多症候群(HES)に伴う2次性EGIDの検索、小児EGIDでの関連分子の検討、消化管粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析を行った。【結果】本年度の検討では2005年以降に8例の食道好酸球陽性症例が存在した。4例が食道好酸球増多であり、全体の2例で欧米での一次性EoEの可能性が考えられた。さらに2011年は生検数、食道好酸球陽性患者数ともに増加がみられた。また調査と別に、2例の小児好酸球性食道炎診断例が報告された。また先天性食道閉鎖・狭窄症に関連した症例は合計5例となった。HES疑い例では*FIP1L1-PDGFRα*融合遺伝子の検索を行ったが陰性であった。EoE以外のEGIDについての問い合わせも多くあった。血清分子ではIL-6、VEGF、IL-9、IL-13がEGID群で高値であった。また木下班(成人のEGID研究班)、野村班(N-FPIES研究班)と共同でEGID全体として遺伝子の網羅的解析を行っている。【結語】本年度の研究では、一次性EoEを含めた数例の食道好酸球増多患者が確認できた。さらに2011年に患者数が増加しており、認知度の改善や、実際の患者数の増加が考えられた。欧米と違い基礎疾患を有する二次性の食道好酸球増多症例が多いのが特徴的であった。本研究と米国の新ガイドラインを中心に診療の要点を示し、今後、さらにEoEに関する啓蒙も行っていくことが、重要であると考えている。

研究分担者		研究協力者	
田口 智章	九州大学医学部大学院 小児外科 教授	滝 智彦	京都府立医科大学分子病態検査医学・遺伝学 講師
池田 均	獨協医科大学医学部 小児外科 教授	松本 健治	国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部 部長
小室 広昭	東京大学医学部 小児外科 准教授	鈴木 則夫	群馬県立小児医療センター 小児外科 医療局長
黒岩 実	東邦大学医学部 小児外科 教授	西 明	群馬県立小児医療センター 小児外科 部長
林 泰秀	群馬県立小児医療センター 院長	大塚 宜一	順天堂大学医学部 小児科・思春期科 准教授
平戸 純子	群馬大学医学部附属病院 病理部 准教授	位田 忍	大阪府母子保健総合医療 センター 消化器・内分泌科 主任部長
野村 伊知郎	国立成育医療研究センター 病院 アレルギー科 医師		

A. 研究目的

アレルギー疾患は極めて多くの国民が苦しんでいる疾患である。特に乳幼児の消化管アレルギーは増加しており、その調査・研究の発展が切望されている。消化管アレルギーにおいても好酸球性炎症が重要と考えられる。消化管の好酸球性炎症疾患の総称として好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID) がある。EGID は好酸球性食道炎 (EoE)、胃腸炎 (EGE)、腸炎 (EC) に大別される。中でも EoE は欧米を中心に、この 10 年で疾患が認知され研究が進んだ疾患である。これまでの報告を総合すると本疾患は小児に多く、米国での有病率は 10000 人に 5.2 人と言われる頻度の高い疾患である (Spergel JM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011)。欧米での EoE の増加は認知が進んだこと、患者数そのものの増加の両方によると言われている。しかしながら本研究開始前の時点で、本邦あるいはアジア諸国に範囲を広げても、検索等で調べられる範囲では、小児 EoE の報告はわずかであった。本邦で報告が少ない理由として、疾患そのものがあまり認知されていない可能性があった。事実、昨年度の検討では、日本のある地域では小児科医の約 70% が本疾患を知らないと回答していた。また日本小児外科学会を中心におこなった調査では、他疾患に伴う食道好酸球増多症例がほとんどであったことから実際に EoE の患者数自体が少ない可能性も考えられた。また人種差や食文化などの違いが影響している可能性も考えられる。本疾患の確定診断には食道生検により本来、好酸球の存在しない食道での好酸球性炎症を確認することが必須である。また本疾患は胃食道逆流症 (GERD) との鑑別が重要である。さらにアレルギー疾患として考えられていること等から、本邦での小児 EoE の実態を調査するためには、疾患を横断的に捉える必要があり、小児のアレルギー科、消化器科、血液内科の小児科医に加え、確定診断に食道生検が必須なことから、小児外科医との連携が必須であると考え検討を継続した。本年度は実態調査をさらに対象を広げて行い、それと同時に本研究を通じて、疾患の理解を深めるために、より多くの関連分野の学会、研究会で小児 EoE を紹介する必要があると考えた。さらに小児 EoE 関連分子の遺伝子や蛋白レベ

ルでの検討を進展させ、研究の先行している欧米との比較を行い、本邦での小児 EoE の診療の指針を示すために本研究を行った。

B. 研究方法

1. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する後方視的調査

日本小児栄養消化器肝臓学会の承認を得て、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設 (31 施設) を対象に 2005 年以降の EoE 患者数、食道生検患者数、食道組織好酸球陽性患者数に関して調査票を郵送し調査を行った。また該当患者に関する 2 次調査を行った。必要時には病理の中央診断も行った。(疾患案内と調査票は付 1-3 参照)。

2. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多の検討

これまでも先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多を診療している群馬県立小児医療センター (単一施設) での 2005 年以降の先天性食道閉鎖・狭窄症の症例について病理所見にて食道粘膜に好酸球増多 (15/HPF 以上)、あるいはその他の好酸球性炎症所見が観察された症例について検討した。

3. 小児好酸球性消化管疾患 (一次性好酸球性食道炎類縁疾患) に関する臨床的検討

研究期間内に紹介された、あるいは診療方針について相談をうけた好酸球性胃腸疾患、消化管アレルギー疑いの症例 (上記調査を除く) について検討した。

4. 好酸球増多症候群 (HES) に伴う 2 次性 EGID の検索

HES/慢性好酸球性白血病 (CEL) に伴う 2 次性の EGID が疑われる患者において、HES/CEL に関連している *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子の検索を行った。またさらに *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子陰性例については、*JAK2* 遺伝子、*TEL-PDGFRB* 融合遺伝子等の発現を検討した (名古屋大学小児科 嶋田 明博士との共同研究)。

5. 小児好酸球性消化管疾患 (EGID) 群でのサイトカイン、ケモカイン、好酸球関連分子の基

礎的検討

EGID 6 例(疑いを含む)と疾患対照群(非アレルギー疾患、軽症気管支喘息例)6 例において血清(一部は尿、便も)を用いて検討した。で IL-1 α , 1 β , 2,4,5,6,8,9,10,12,13,17 α 、 IFN- γ 、 TNF- α 、 GM-CSF 、 TSLP 、 Eotaxin-1,2,3 、 fractalkine 、 IP-10 、 MCP-3 、 MDC 、 MIP-1 α 、 MIP-1 β 、 TGF- α 、 VEGF 、 EDN 、 tryptase を測定した(野村班との共同研究)。

6. 食道粘膜組織中での遺伝子発現の網羅的解析

好酸球性食道炎あるいは好酸球性胃腸疾患患者検体から mRNA を抽出し Affymetrix 社 Human Genome U133A probe array (GeneChip, Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)を用いて遺伝子発現を網羅的に解析している。本検討は木下班(成人の好酸球性食道炎・胃腸炎研究班)、野村班(新生児食物蛋白誘導性胃腸炎[N-FPIES] 研究班)と共同で行っている。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する 後方視的調査

2005年から2011年については31施設中14施設(45.2%)から回答があった。食道生検患者数4施設で188例(224件)、好酸球陽性患者数3施設で8例(8件)、EoE1施設で3例であった(なお1例はEGE症例での合併例)、二次調査は食道生検で好酸球陽性患者の報告があった3施設8例に対して行った。8例全例について回答があった。(表1)。また2011年とそれ以前で比較すると、2011年のみでは食道生検患者数4施設で69例(全体の36.7%)(72件[32.1%])、好酸球陽性患者数

3施設で6例(6件)(全体の75%)、EoE1施設で3例(全体の100%)と生検数、好酸球陽性患者数ともに2011年の比率が高いことが明らかになった。本調査での食道好酸球陽性症例(表2)と食道好酸球増多症例(表3)を示した。さらに本調査とは別に、2例の小児好酸球性食道炎診断例(1例は典型的な一次性EoE)が別の2施設から、また下記に示す先天性食道閉鎖症に関連した食道好酸球増多の2例が1施設から報告された。

2. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多の検討

5例で食道粘膜の好酸球性炎症が確認された(表4)。先天性食道閉鎖症術後が3例、先天性食道閉鎖・狭窄症術後が1例、先天性食道狭窄症が1例であった。3例にアレルギー性疾患あるいは抗原特異的IgE陽性項目が確認された。また4例で明らかなアレルギー性疾患の家族歴があった。末梢血好酸球数は高値でなかった。1例で術後狭窄に対して全身性ステロイドの投与が行われ奏功した。

3. 小児好酸球性消化管疾患(一次性好酸球性食道炎類縁疾患)に関する臨床的検討

研究班に寄せられたEoE以外のEGIDについての問い合わせはEoEよりも多く、食物誘導性腸炎や消化管アレルギーとオーバーラップのあるECが疑われる乳児例の相談は頻繁にあった。また好酸球性胃腸炎(EGE)あるいは好酸球増多症候群(HES)に伴うEGIDに関する相談も多く寄せられた。研究代表者が解析や治療方針について関わった症例のみでも11例(EGE4例、HES疑い4例、消化管アレルギー2例、他疾患での2次性好酸球増多1例)、男:女7:4、年齢中央値6歳[範囲8か月-15歳]であった。

4. 好酸球増多症候群(HES)に伴う2次性EGIDの検索

3例のHES/CELに伴う2次性EGIDの疑い症例について、*FIPIL1-PDGFRA* 融合遺伝子の検索を行った。今回の3例は陰性であった。さらに今回の症例の様に*FIPIL1-PDGFRA* 融合遺伝子陰性例での原因遺伝子の検索をすすめるために*JAK2* 遺伝子、*TEL-PDGFRA* 融合遺伝子等の発現をすでにHESの診断がなされている症例2例(研究発表参照 Yamada Y

他と Hosoki K 他で HES として報告)で検討した(現在、さらに詳細な解析中)。

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

昨年度のアレルギー疾患患者での血清 Eotaxin-3、TSLP、トリプターゼの検討に加え、さらに EGID 6 例(疑いを含む)と疾患対照群(非アレルギー疾患、軽症気管支喘息例)6 例でより多数の分子について検討した。IL-6 と VEGF が EGID 群で有意に高値を示した。IL-9、IL-13 については疾患対照群のすべての症例で測定感度以下であったのに対して、EGID 群の同じ 3 例で IL-9、IL-13 とも高値をとっていた。

6. 食道粘膜組織中での遺伝子発現の網羅的解析

本研究班に加え、木下班(成人の EoE・EGE 研究班)、野村班(N-FPIES 研究班)の消化管生検検体から研究協力者の松本健治(国立成育医療研究センター)らが RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行っている。当研究班としては(野村班重複分を除き)食道生検 4 例(1 例の食道閉鎖術後食道好酸球増多、2例は EoE 以外の EGID[1 例は重複])、食道より下部の消化管 3 例(2 例は EGID、1 例は疑い患者)の検体が得られた。当研究班からの検体の 1 例はすでに解析が終了した。

D. 考察

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 1900 人に 1 人)。米国では 2011 年に新しいガイドラインが発表され、PPI 反応性の食道好酸球増多を区別して考える必要性が提唱されるなど、疾患の研究が進んでいる(Liacouras CA 他, J Allergy Clin Immunol, 2011)。PPI 反応性の食道好酸球増多、また広義の EoE についての扱いは今後、さらに議論が必要と考えるが、欧米の指針もふまえると、PPI 反応性のさらなる評価は必要と考える。さらに広義あるいは二次性の EoE については、欧米での一次性 EoE の急増から、特に断らずに EoE と示した場合は一次性を意味することが適切と考える。しかしながら、病態、治療方針を考える上で好酸球増多症候群(HES)と好酸球性胃腸炎

(EGE)に伴う二次性の食道好酸球増多は特に重要と考える。本邦では木下班の成人の検討では EoE は 7.2 人/年で欧米の 10.7 人/年(Spergel JM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011)よりやや少ない程度であった。欧米では小児でより多くの患者が存在する。本研究班の昨年度の日本小児外科学会を中心におこなった本邦での調査では、2005 年以降に一次性 EoE に限定せず、広く食道好酸球増多を認めた症例を検討したが、それでも 10 例あまりが確認できたのみであった。今年度はさらに日本小児栄養消化器肝臓学会で調査を行った。本学会ではさらに多くの食道生検がなされていたが、2005-2010 年で、食道好酸球陽性を示した患者はわずかに 2 例であった。しかしながら特に興味深いことには、2011 年に食道生検件数、食道好酸球陽性患者が増加していることである。本研究班の活動として広く小児のアレルギー、消化器に関連した学会、研究会で本疾患の啓蒙活動を行ったこと、さらには成人の好酸球性食道炎の研究班の活動などによる認知度改善の効果とも考えられた。あるいは欧米と同様に EoE および食道に好酸球浸潤をきたす疾患そのものの増加を示しているのかもしれない。

本研究の出発点となった先天性食道閉鎖、食道狭窄に関連した食道好酸球増多について、これまでも術後の食道好酸球増多の報告は少数存在していたが、さらに研究が深まったと考えられる。多くの施設から類似症例の報告があるわけではないので、頻度は不明ではあるが、本検討では多くの先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多症例でアレルギーの関与を認めた。また全身性ステロイドが奏効した例も存在した。さらに eotaxin-3、トリプターゼの免疫染色での検討も開始することが出来た(分担報告書参照)。今後、ステロイド嚥下などの一次性 EoE に対する治療法のこれらの疾患の術後食道狭窄への応用の可能性も考えられる。

野村班(N-FPIES 研究班)の調べでもわかる様に消化管アレルギーが本邦で急増している現状から考えると、小児 EoE 患者がもっと多く存在すると推測していた。しかしながら、この 2 年間の検討を総合しても欧米での一次性 EoE の可能性がある症例は 5 例であり、さらに極めて典型的な症例となると 1 例のみであった。このことから少なくとも小児 EoE 患者数は欧米よ

りかなり少ないとは言えそうである。さらに本研究班は EoE の研究班であるにも関わらず、EoE より多くの EGE の相談がよせられた。本疾患群 (EGID) の診療に苦慮している小児科医が多く存在していると実感した。また本邦成人の調査で、EGE が EoE より多いことなども加味して、総合的に考えると本邦では消化管の好酸球性炎症は食道に限局しない例が多いのではないかと推測できる。

さらに上述のように HES に関連した EGID は治療の観点からも鑑別が重要である。例えば *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子が検出された場合には (診断は慢性好酸球性白血病となる)、チロシンキナーゼ阻害薬である imatinib が著効することが知られており、imatinib を第一選択として使用する。本研究班には HES に関連した相談も寄せられ、*FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子の検索などを行った。現在では *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子陽性例は当初、HES と診断された症例の数%でしかなく、さらに小児ではその比率は低下すると考えられる。我々が検討しているように *JAK2* の変異や *PDGFRB* 遺伝子関連融合遺伝子など好酸球増多をきたす可能性のある骨髄増殖性新生物 (MPN) に関連した遺伝子異常の検索が重要と考えられる。

欧米では基礎・臨床研究、遺伝子、ゲノムの解析が行われ、主として組織での検討のデータから、IL-5 や好酸球顆粒蛋白、eotaxin-1,2 に加えて eotaxin-3、IL-13、TSLP、トリプターゼが EoE では重要な分子として報告されている。参考になる血清マーカーが存在すれば食道粘膜生検の適応の考慮に大いに貢献できると考え検討してきた。昨年度の我々の検討からは eotaxin-3、IL-13、TSLP、トリプターゼでは有意な結果は得られていないが、いくつかの症例では高値をとっていた。またさらに少数例でかつ EGID 症例としてではあるが IL-6、VEGF が有意に高値を示し、Th2 サイトカインである IL-9 や IL-13 は同一の特定の EGID 症例で同時に高値を示しており今後の病態解明や疾患の血清マーカー開発につながる結果と考えている。また遺伝子の網羅的解析のための検体は当研究班からの EoE 典型例の検体はまだないが、木下班 (成人の EoE・EGE 研究班)、野村班 (N-FPIES 研究班) との共同研究として順調に集まってきている。EGID 全体で

解析を行い、欧米との比較により本邦での特徴がつかめると考えている。

E. 結論

本研究から実際に小児 EoE 症例が欧米に比べ少ない可能性が考えられた。しかし食道生検数、患者数ともに増加傾向にあり、小児 EoE が認知され、鑑別疾患等として挙げられるようになったことや、あるいは疾患そのものの増加の可能性が考えられた。本研究と新しい米国のガイドラインを中心に診療の要点を示し、今後、さらに EoE に関する啓蒙を行っていくことが、重要であると考えている。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kato, M, Yamada, Y, Maruyama, K and Hayashi, Y. Differential effects of corticosteroids on serum eosinophil cationic protein and cytokine production in rhinovirus- and respiratory syncytial virus-induced acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:77-84,2011
- 2 Hosoki, K, Nagao, M, Iguchi, K, Ihara, T, Yamada, Y, Higashigawa, M, Kephart, GM, Kita, H and Fujisawa, T. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:117-122,2011
- 3 Yamada, Y, Nishi, A, Ebara, Y, Kato, M, Yamamoto, H, Morita, H, Nomura, I, Matsumoto, K, Hirato, J, Hatakeyama, SI, Suzuki, N, Hayashi, Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:40-45,2011
- 4 Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matsushita I, Hirato J, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 in press.
- 5 Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME. Mouse Model of Chronic Eosinophilic Leukemia. In: Lee J, J., Rosenberg H, F., eds. Eosinophils in Health and Disease: Elsevier; 2012 in press.

6. 山田佳之, 嶋田秀光. 消化管における好酸球性炎症. *臨床免疫・アレルギー科*. 57:169-174, 2012
 7. 山田佳之, 消化管アレルギーとは, 食物アレルギーの基礎知識. 兵庫食物アレルギー研究会編集, 診断と治療社, 東京, 40-42, 2012
2. 学会発表
1. 山田佳之. 消化管における好酸球炎症: 病態と現状. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉, 2011.5.14
 2. 山田佳之, 土岐文彰, 渡辺美緒, 西 明, 松下郁江, 平戸純子, 加藤政彦. 摂食機能の発達に問題を有した好酸球性胃腸炎疾患の一例. *アレルギー・好酸球研究会* 2011, 東京, 2011.6.18
 3. Yamada Y, Nishi A, Kato M, Hirato J, Suzuki N, Hayashi H. Eosinophilic esophagitis associated with congenital esophageal abnormalities and their repairs. the 7th Symposium of the International Eosinophil Society. Quebec, Canada, June 21-25, 2011
 4. 山田佳之, 西 明, 土岐文彰, 山本英輝, 鈴木則夫. 当院で経験した乳児の好酸球性胃腸炎, 腸炎. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 長野, 2011.7.2
 5. 山田佳之, 藤野順子, 池田 均, 他. 本邦での小児好酸球性食道炎の実態調査. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 長野, 2011.7.2
 6. 山田佳之. 食道粘膜生検症例の後方的検討から発見された小児好酸球性食道炎. 第 48 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.22
 7. 山田佳之, 加藤政彦, 鈴木則夫, 林泰秀. 後方的検討から発見された食道閉鎖術後に発症した好酸球性食道炎. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
 8. 山田佳之, 野村伊知郎, 松本健治, 田口智章. 本邦実態調査に報告された小児好酸球性食道炎症例. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 岩手, 2011.10.8
 9. 山田佳之, 野村伊知郎, 森田英明, 松本健治. 本邦小児での好酸球性食道炎の特徴. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし。
 2. 実用新案登録
該当なし。
 3. その他
該当なし。

表1. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する後方視的調査の結果

	施設数		患者数		件数	
	2005 -2011	2011 のみ	2005 -2011	2011 のみ	2005 -2011	2011 のみ
一次調査						
好酸球性食道炎	1	1	3	3	/	/
食道生検	4	4	188	69	224	72
食道好酸球浸潤陽性	3	3	8	6	8	6
二次調査						
一次性好酸球性食道炎	1	1	2	2	/	/
食道好酸球増多 [#]	2	2	4	3	/	/

組織好酸球数 15以上/HPFあるいは病理所見で好酸球性食道炎と診断されたもの

表2. 食道好酸球陽性症例のまとめ(8例)

年齢	平均値 11.8歳、中央値 12.5歳 (6 - 15歳)
性別 (男性:女性)	5:3
精査目的*	嘔気・嘔吐 3例、下痢 2例、腹痛 2例、吐血、低蛋白血症、他疾患の精査 各1例
基礎疾患*	好酸球性胃腸炎 2例、 H. Pyloriに伴う胃炎 3例、逆流性食道炎 2例、十二指腸潰瘍 2例、クローン病、 腸炎(分類不明)、周期性嘔吐症、奇形症候群 各1例
アレルギー歴	患者のアレルギー歴 4例
好酸球数	<500/ μ l 5例、500-1000/ μ l 1例、1000-1500/ μ l 0例、1500< / μ l 1例)
IgE	2例で高値、1例で特異的IgE
内視鏡所見	特記なし 4例、発赤 2例、びらんと全周性炎症 1例、潰瘍(胃食道接合部) 1例
病理所見 (主な炎症細胞)	好酸球 6例、好中球 1例、リンパ球・形質細胞 1例
組織好酸球数	<7 /HPF 4例、7-14 /HPF 0例、>15 /HPF 4例、

*患者の重複あり

表3. 食道好酸球増多症例のまとめ(4例)

年齢	平均値 11歳、中央値 11.5歳 (6 - 15歳)
性別 (男性:女性)	4:0
精査目的*	嘔気・嘔吐 3例、下痢 2例、腹痛 1例
基礎疾患*	好酸球性胃腸炎 1例、 H. Pyloriに伴う胃炎 2例、逆流性食道炎 1例、十二指腸潰瘍 2例、腸炎(分類不明) 1例、周期性嘔吐症 1例
アレルギー歴	患者のアレルギー歴 2例
好酸球数	<500/ μ l 1例、500-1000/ μ l 3例
IgE	1例で高値
内視鏡所見	特記なし 3例、潰瘍(胃食道接合部)1例
病理所見 (主な炎症細胞)	好酸球 4例
組織好酸球数	20-30 /HPF 3例、>100 /HPF 1例、
治療	H. Pylori除菌 2例、栄養療法、5-ASA製剤、アザチオプリン 1例、フェキソフェナジン 1例

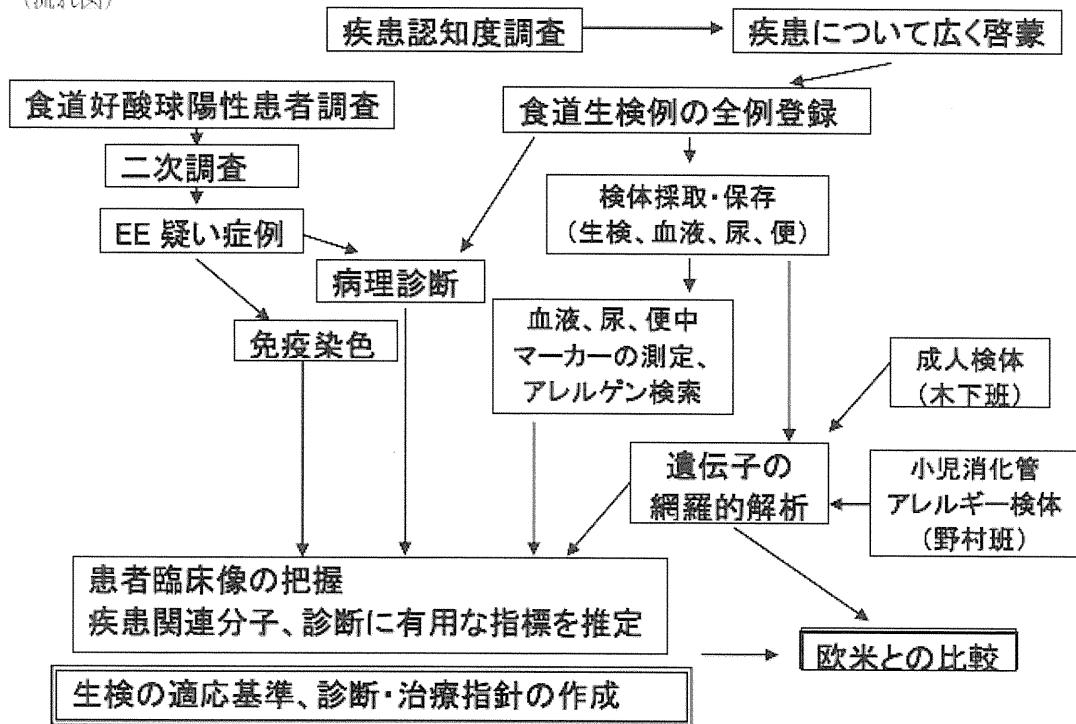
*患者の重複あり

表4. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多症例のまとめ(5例)

年齢	平均値 3.9歳、中央値 1歳 (0.5- 11歳)
性別 (男性:女性)	3: 2
基礎疾患*	先天性食道閉鎖症術後 3例、先天性食道閉鎖・狭窄症術後 1例、先天性食道狭窄症 1例
アレルギー歴	患者のアレルギー歴 3例
好酸球数	中央値288 [範囲105-500] / μ l
内視鏡所見*	狭窄 全例、全周性炎症 2例、びらん 1例、瘢痕1例
病理所見	食道重層扁平上皮に基底細胞の増生が見られ、好酸球が浸潤は全例、その他の浸潤細胞(リンパ球浸潤 3例、好中球浸潤 2例)
治療	食道プジー 3例、噴門形成 1例、全身性ステロイド 1例

*患者の重複あり

(流れ図)

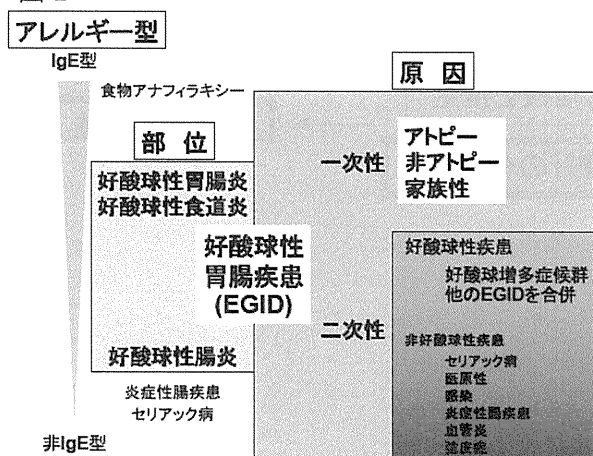


付 1.

小児好酸球性食道炎

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

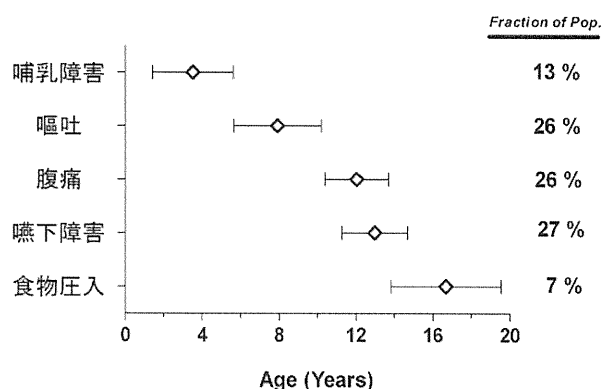
図 1



山田佳之, 臨床免疫・アレルギー科 2010 (in press)

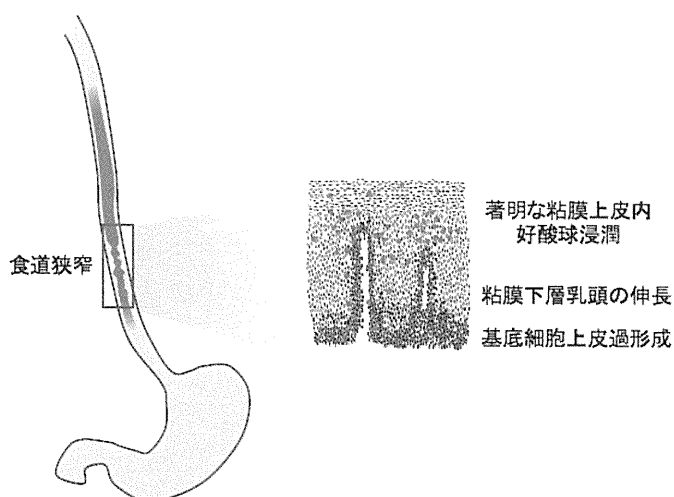
図 2

好酸球性食道炎の年齢別主要症状



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

図 3



付2.

小児好酸球性食道炎の一次調査票

2005～2010 年の間および2011年に経験した

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

は以下のとおりです。

1. 2005～2010 年の好酸球性食道炎患者数 _____ 名、疑い患者 _____ 名
2011 年の好酸球性食道炎患者数 _____ 名、疑い患者 _____ 名
2. 2005～2010 年の食道生検患者数 _____ 名 (件数 _____ 件)
2011 年の食道生検患者数 _____ 名 (件数 _____ 件)
3. 2005～2010 年の食道生検のうち好酸球陽性患者数 _____ 名 (件数 _____ 件)
2011 年の食道生検のうち好酸球陽性患者数 _____ 名 (件数 _____ 件)

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

ご返信時に、ご担当の先生のご芳名、ご連絡先をご記入いただければ幸いに存じます。

ご芳名 _____

ご施設名 _____

E-mail アドレス _____
(または FAX 番号) _____

二次調査のご協力(丸印を付けてください) 諾 否

FAX または e-mail、郵送でご返信いただければ幸いです。

付 3.

食道生検好酸球陽性患者 二次調査票

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

患者番号: _____

生年月日: 平成 年 月 日 性別: _____ 年齢: _____ 歳

検査の理由: _____

診断名: _____

内視鏡所見:

病理所見:

病理所見での平均好酸球数: _____ /HPF

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

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

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

生化学検査(異常値があれば記載)

アレルギー疾患の既往歴

アレルギー疾患の家族歴(父、母、兄弟、祖父母)

治療

予後

その他

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究班

平成 23 年度 第 1 回小児好酸球性食道炎班会議

日時 平成 23 年 6 月 5 日(日) 13:00-18:00
場所 東京八重洲ホール
東京都中央区日本橋 3-4-13
TEL03-3201-3631

出席者(敬称略): 山田佳之、田口智章、林 泰秀、黒岩 実、小室広昭、平戸純子、
野村伊知郎、位田 忍、大塚宣一、木下芳一、鈴木則夫、滝 智彦、
永田公二、西 明、藤野順子、松本健治、森田英明、五藤 周、
高柳恭子、山川陽子、Fatima Safira Alatas、嶋田秀光

1. 代表挨拶

2. 平成 22 年度の研究成果概要と今後
群馬県立小児医療センター 山田佳之

3. 各先生方からのご発表

- 1) 好酸球性腸炎をはじめとした好酸球性胃腸疾患に関する検討
順天堂大学医学部 小児科・思春期科 大塚宣一先生
- 2) 牛乳アレルギーと胃食道逆流(GER)の検討
大阪府立母子保健総合医療センター 位田 忍先生
- 3) 好酸球性食道炎(成人)の検査と治療に関する検討
島根大学医学部 第二内科 木下芳一先生
- 4) インドネシアにおける好酸球性食道炎
九州大学医学部 小児外科 Fatima Safira Alatas 先生、田口智章先生

休 憩 (20 分)

- 5) 各御施設で経験された症例についてのご発表
順天堂大学医学部 小児科・思春期科 山川陽子先生
大阪府立母子保健総合医療センター 高柳恭子先生
筑波大学人間総合科学科 小児外科 五藤 周先生、小室広昭先生
群馬県立小児医療センター 外科 西 明先生

休 憩 (10 分)

4. 平成 22 年度の研究成果総括と今後の方向性
群馬県立小児医療センター 山田佳之

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究班

平成 23 年度 第 2 回小児好酸球性食道炎班会議

日時 平成 24 年 2 月 28 日(火) 13:00-18:00
場所 東京八重洲ホール 701 会議室
東京都中央区日本橋 3-4-13
TEL03-3201-3631

出席者(敬称略): 山田佳之、黒岩 実、小室広昭、平戸純子、野村伊知郎、
海老島優子、江原佳史、木下芳一、工藤孝広、窪田 満、正田哲雄、
鈴木則夫、永田公二、西 明、松本健治、森田英明、嶋田秀光

代表挨拶

1. これまでの研究結果概要と今後
群馬県立小児医療センター 山田佳之
2. 各先生方からのご発表
 - 1) 外科疾患術後の好酸球性食道炎(アップデート)
群馬県立小児医療センター 西 明先生
 - 2) 食道好酸球増多患者での免疫染色による検討
群馬大学医学部附属病院 病理部 平戸純子先生
 - 3) 好酸球性胃腸炎と好酸球性食道炎の新しい知見
島根大学医学部 第二内科 木下芳一先生
 - 4) 新生児・乳児消化管アレルギー研究
国立成育医療研究センター 野村伊知郎先生

休憩(20分)

- 1) 好酸球性食道炎症例
手稲溪仁会病院 小児科 窪田 満先生
 - 2) 好酸球性胃腸炎症例 1
大阪府済生会中津病院 小児科 海老島優子先生
 - 3) 好酸球性胃腸炎症例 2
関西医科大学小児科 谷内昇一郎先生(山田が代理で発表)
5. 消化管を主座とする好酸球性炎症症候群(EGID)研究 -今後の方向性-
国立成育医療研究センター 野村伊知郎先生
 5. 閉会の挨拶
群馬県立小児医療センター 山田佳之

Ⅱ. 分担研究報告書

小児好酸球性食道炎(EoE)の患者全体像の把握と診断・治療方針に関する研究

研究分担者 田口智章 九州大学医学部大学院 小児外科 教授
共同研究者 永田公二 九州大学医学部大学院 小児外科 助教

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

A. 研究目的

小児好酸球性食道炎の実態解明と治療方針の策定および自施設における上部消化管内視鏡検査時に食道粘膜生検を行い、好酸球の有無に関する組織学的検討を行う。

B. 研究方法

小児好酸球性食道炎の疾患認知度に関する調査を行い、その後、得られた回答から対象患者およびコントロール群の検体（血液、尿、食道粘膜など）採取、（マイクロアレイなどの）分子生物学的解析を行う予定である。また、平成23年度に原因不明の嘔吐や上部消化管出血、先天性食道閉鎖症術後の胃食道逆流症などに対して、診断目的に上部消化管内視鏡検査を行う際に食道粘膜生検を施行し、好酸球性食道炎の有無に関する検討を行う。

（倫理面への配慮）

上部消化管検査施行時には入院、麻酔、手術に関するインフォームドコンセントを行い、同意が得られた症例に検査を遂行する。検体解析の際には研究代表施設・分担施設の倫理委員会への承認を得て研究を遂行する。

C. 研究結果

平成23年1月から12月までの間に当科で上部消化管内視鏡検査の際に食道粘膜生検を施行した症例は6例であった。疾患の内訳は食道閉鎖症術後が5例でGERDを伴う症例が3例あった。また、上部消化管出血の1例に対しても食道粘膜生検を行った。いずれの症例に対しても食道粘膜生検を施行したが、好酸球浸潤は認められなかった。

D. 考察

今回の研究において、小児外科関連施設、小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設 175 施設へアンケート調査が行われた結果、78 施設(44.6%)から回答が得られた結果、6年間で食道生検 243 人中 18 名に好酸球浸潤を認め、12 名が好酸球性食道炎と診断された。班会議に参加した「成人におけるEoE/EGE研究班」の研究によれば、成人のEoE発症は5000人に一人の割合であり、小児の発生率は同等あるいはそれ以下と考えられた。

小児における EoE の特徴としては、アレルギー（喘息）や心理的素因が関与している可能性があり、内視鏡所見では、特徴的所見である縦走溝、輪状溝、白斑などの所見に乏しいという特徴があることも明らかになった。

血中 IL-13 や Eotaxin-3 も現時点では信頼できる標的的成分となる要素には乏しく、更なる解析が必要であると考えられた。

今回の研究結果から、自施設におけるEoE症例の報告には至らなかったが、今後も継続して上部消化管内視鏡時に新たな検体の採取・観察を継続し、小児におけるEoEの特徴的内視鏡所見や検体の解析を継続するべきであるとする。

E. 結論

本邦における小児好酸球性食道炎の発生頻度は現時点では低い現状が明らかとなった。今後も全国の小児科・小児外科関連施設へ疾患認知度の向上を図るとともに該当患者の選定、検体採取を継続して行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Saeki I, Matuura T, Hayashida M, Taguchi T Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine
Pediatr Surg Int 27(8):857-862, 2011
 2. Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T : Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath.
Nutrition 27(5):526-529, 2011
 3. Souzaki M, Kubo M, Kai M, Kameda C, Tanaka H, Taguchi T, Tanaka M, Onishi H, Katano M

- Hedgehog signaling pathway mediates the progression of non-invasive breast cancer to invasive breast cancer
Cancer Sci 10 (2): 373-381, 2011
4. Teshiba R, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Kinoshita Y, Tajiri T, Taguchi T, Yamamoto K : Identification of TCTE3 as a gene responsible for congenital diaphragmatic hernia using a high-resolution single-nucleotide polymorphism array. *Pediatr Surg Int* 27(2) : 193-198, 2011
 5. Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Nakamura M, Nakao M, Taguchi T: Association of lymphocyte crossmatch and the outcome of intestinal transplantation in swine *Pediatr Surg Int* 27(3) : 279-281, 2011
 6. Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T
The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma
Pediatr Surg Int 27(3) : 231-236, 2011
 7. Harada C, Kagawauchi T, Ogata-Suetsugu S, Yamada M, Hamada N, Maeyama T, Souzaki R, Tajiri T, Taguchi T, Kuwano K, Nakanishi Y
EGFR Tyrosine Kinase Inhibition Worsens Acute Lung Injury in Mice with Repairing Airway Epithelium
Am J Respir Crit Care Med 183 : 743-751, 2011
 8. Fujita K, Yamamoto H, Matsumoto T, Hirahashi M, Gushima M, Kishimoto J, Nishiyama K, Taguchi T, Yao T, Oda Y
Sessile serrated adenoma with early neoplastic progression: a clinicopathologic and molecular study.
Am J Surg Pathol 35(2) : 295-304, 2011
 9. Fukushima K, Morokuma S, Fujita Y, Tsukimori K, Satoh S, Ochiai M, Hara T, Taguchi T, Wake N
Short-term and long-term outcomes of 214 cases of non-immune hydrops fetalis.
Early Hum Dev 87(8):571-5, 2011
 10. Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T :
Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model. *Pediatr Surg Int* 27(2) : 187-192, 2011
 11. Masumoto K, Nagata K, Oka Y, Kai H, Yamaguchi S, Wada M, Kusuda T, Hara T, Hirose S, Iwasaki A, Taguchi T :
Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation. *Nutrition* 27(11-12) : 1141-5, 2011
 12. Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T : Potential Significance of Abnormalities in The Interstitial Cells Of Cajal, Smooth Muscle, And The Enteric Nervous System, Proximal And Distal to The Obstructed Site of Duodenal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Epub ahead of print], 2011
 13. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K:
The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int* [Epub ahead of print], 2011
 14. 林田真、松浦俊治、佐伯勇、柳佑典、吉丸耕一朗、田口智章
I 肝外胆管（胆管、胆嚢管、総胆管） 先天異常 総胆管瘤
別刷日本臨床 新領域別症候群シリーズ 15 : 157-158, 2011
 15. 田口智章
特集 これが大切！1 カ月以内の新生児疾患 I . 症候からみた鑑別診断のしかた 嘔吐 小児科診療 74(4):551-556, 2011
 16. 佐伯勇、松浦俊治、林田真、柳佑典、田口智章
ラット小腸移植における ischemic preconditioning および remote ischemic preconditioning の有用性
小児外科 43(1) : 5-9, 2011
 17. 増本幸二、中村晶俊、岡陽一郎、江角元史郎、手柴理沙、永田公二、田口智章、岩崎明憲
セレン投与の必要性
小児外科 43(4) : 375-379, 2011
 18. 林田真、松浦俊治、佐伯勇、柳佑典、田口智章
胆道閉鎖症年長児例の生体肝移植
小児外科 43(1) : 64-66, 2011
 19. 田尻達郎、宗崎良太、木下義晶、代居良太、田口智章
小児固形悪性腫瘍長期生存例における局所治療関連障害
小児外科 43(5) : 545-549, 2011
 20. 田尻達郎、米満吉和、竜田恭介、田中桜、代居良太、宗崎良太、木下義晶、田口智章
センダイウイルスベクター導入樹状細胞を用いた神経芽腫の免疫治療
Pharma Medica 29(5) : 57-65, 2011
 21. 田口智章、手柴理沙、佐伯勇、家入里志
Hirschsprung 病の組織診断
小児外科 43(6) : 627-636, 2011
 22. 田口智章、永田公二、木下義晶、松浦俊治、林田真、和田美香、原田起代枝、宮崎敬子、立花由紀子
特集 こんなときどうすればよいの（その2）