

- Allergy in Liver-Transplanted Children Shoda, T., Nomura, I., Ohya, Y., Sakamoto, S. and Kasahara, M. December 2011: World Allergy Congress, Cancun Mexico.
13. Ichiro Nomura, Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. 30<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey.
14. Morita H, Nomura I, 30<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey.
15. 野村伊知郎 シンポジウム6-2、新生児・乳児消化管アレルギー 4つの病型とそれぞれの診断治療法について第49回日本小児アレルギー学会、2012年9月16日 大阪国際会議場
16. 野村伊知郎、森田英明、正田哲雄、大矢幸弘、松田明生、斎藤博久、松本健治 新生児・乳児消化管アレルギー クラスタ1,2におけるリンパ球刺激試験、サイトカイン産生の差 日本アレルギー学会秋季学術大会 2012年11月29日 大阪国際会議場
17. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、伊藤玲子、清水泰岳、大林奈穂、正田哲雄、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治、松井陽、新生児・乳児消化管アレルギー、クラスタ1,2におけるリンパ球刺激試験、IL-13産生細胞の主たる関与、第39回日本小児栄養消化器肝臓病学会 大阪 2012年7月15日
18. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、清水泰岳、正田哲雄、堀向健太、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治 新生児・乳児消化管アレルギーにおけるクラスタ3（体重増加不良タイプ）の臨床経過、日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月、大阪国際会議場
19. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、清水泰岳、中澤温子、正田哲雄、堀向健太、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治、新生児・乳児消化管アレルギーにおけるクラスタ3（体重増加不良タイプ）の症例集積研究、第49回日本小児アレルギー学会 2012.9.16、大阪国際会議場
20. 森田英明、野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、斎藤博久、松本健治 Food protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES)は血便の有無によって2つの Phenotype に分類される 第49回日本小児アレルギー学会 2012.9.16、大阪国際会議場
21. 森山智彦、江崎幹宏、松本主之：好酸球性消化管傷害24例の臨床像の検討。第98日本消化器病学会総会（2012.4.20、東京）
22. 分野別シンポジウム1 食物アレルギー 消化管アレルギーの新しい概念 野村伊知郎 第114回日本小児科学会学術集会、2011年8月、グランドプリンス新高輪国際館パミール 東京
23. 藤代浩史、木下芳一、他 本邦における好酸球性食道炎の現状 第82回日本消化器内視鏡学会総会 2011,10,20-23
24. 石原俊治、木下芳一 ミニシンポジウム3 好酸球性消化管障害をめぐって 基調講演 好酸球性消化管疾患の現状 第98回日本消化器病学会総会 2012.4. 19-21
25. 古田賢司、木下芳一、他 ワークショップ3 アレルギー性消化管疾患の実態 指定講演 日本における好酸球性食道炎の実態及びその病態 第54回日本消化器病学会大会 2012,10,10-13
- その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表）
1. 野村伊知郎パネルディスカッション2 小児の食物アレルギーへの対応 up to date 2. 新生児ミルクアレルギーの診断と治療 第34回日本臨床栄養学会総会 2012年10月6日 都市センターホテル（東京都千代田区）
2. 野村伊知郎 新生児・乳児の消化管アレルギー 小児喘息アレルギーセミナー2012 2012年7月18日
3. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギー診断と治療の実際 第29回大阪小児栄養消化器病懇話会 平成24年5月26日
4. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギーと食物アレルギーの経口減感作療法 第29回広島小児アレルギー研究会 2011年2月10日
5. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギー 第5回相模原臨床アレルギーセミナー 2011年8月7日
6. 木下芳一 好酸球性食道炎の診断と治療 日本内科学会第44回中国支部生涯教育講演会 2011,5,29
7. 木下芳一 好酸球性食道炎—病態と診断— 日本病理学会 第6回診断病理サマーフェスト 2011,8,25,26

- 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）
  1. 生後まもなく嘔吐、血便などを起こす N-FPIES 2010年2月10日：毎日新聞朝刊
  2. 赤ちゃんのミルクアレルギー増加 治療用ミルクで回復 2010年10月27日 朝日新聞朝刊一面 N-FPIES について
  3. 木下芳一 好酸球性消化管疾患 Nikkei Medical 2012.6
  4. 山田佳之 消化管アレルギーとは。In: 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会 eds. 保護者と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識 (ed 改訂第2版). 東京: 診断と治療社; 2012.
  5. 山田佳之 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなののでしょうか? In: 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会 eds. 0・1・2・3歳の食物アレルギー相談対応マニュアル東京: 診断と治療社; 2013 in press.
- G 知的財産権の出願・登録状況
- 出願・取得した特許等知的財産権  
なし
- その他、研究成果の周知のために実施した活動（開設したホームページのアドレスや内容等）
  1. 診断治療指針和文 (N-FPIES ホームページ) <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
  2. 診断治療指針英文 (N-FPIES ホームページ) [http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES\\_eng.htm](http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES_eng.htm)
  3. N-FPIES オンライン登録システム <http://www.fpies.jp/>
  4. EoE, EGE の診断治療指針など <http://ee.shimane-u-internal2.jp/23html> にホームページを運営。
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）
  1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 便 EDN 測定は、保険収載を目指している。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（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  
分担研究報告書

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究

研究分担者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授  
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

**研究要旨**

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎例はHelicobacter pylori感染陰性例に発症しやすいことが明らかとなり、Helicobacter pylori感染者が減少している現状を考え合わせると、今後患者数が増加する可能性があると考えられた。これらの疾患の診断や病勢の判定には血中のIL-5、-13、-15、eotaxin3、TSLPの測定だけでは不十分であり、より多くの血中サイトカインの評価が必要であると考えられた。また血中の抗原特異的なIgEの測定は、原因アレルゲンの同定には有用ではなく、除去食を行う時の参考となる可能性が低いと考えられた。

喘息例を対象とした疫学データの収集、消化管粘膜組織中の好酸球数の正常値の設定、GWAS解析と統合オミックス解析による好酸球性消化管疾患の病因、病態の解明を目指した研究が進行しつつある。

**研究協力者**

岩切勝彦（日本医科大学・准教授）  
松本主之（九州大学大学院・准教授）  
大原秀一（東北労災病院・副院長）  
石原俊治（島根大学・准教授）  
石村典久（島根大学・講師）  
大嶋直樹（島根大学・助教）

**A・研究目的**

私共は成人の好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断の指針を作成し、この指針に沿って診断された患者の臨床情報を収集してきた。本年度はこれらの例のうち血液サンプルを得ることができた例を対象として、血液サンプルを用いて診断や病勢の判定を行うための検討、血液サンプルを用いて発症リスク因子を明らかにするための検討、治療方針の決定に有用な情報を得るための検討を行った。さらに日本におけるより詳細な疫学データを得るためと、病因を明らかにするための

genome-wide association study、統合オミックス解析を行うために準備を行ってきた。

**B. 研究方法**

1. 血液サンプルを用いて好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の診断を行い、かつ病勢を判定するための検討

好酸球性食道炎例、好酸球性胃腸炎例、健康者の血液サンプルを材料として、Multiplex assayを用いてIL-5、-13、-15、eotaxin3、TSLP（thymic stromal lymphopoietin）の測定を行った。さらにこれらのサイトカインの値と末梢血中の好酸球数、CRPとの相関関係についても検討を行った。最後にグルコルチコイドを用いて治療を行った例で、これらのサイトカインの値がどのように変化したかについても検討した。

2. 血液サンプルを用いた発症リスク因子を明らかにするための検討

最近の衛生環境の改善が小児期における細菌

感染のリスクを低下させ、これが原因となって Th2 系の免疫反応をおこしやすい個人が増加し、アレルギー疾患が増加しているとする衛生仮説が提唱されている。また日本においては Th1 系の免疫反応を誘発しやすく、小児期に慢性感染が成立する *Helicobacter pylori* 感染が最近著しく低下してきているが、これが好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の発症リスクとなりうるか否かを検討した。

対象は好酸球性食道炎 18 例、好酸球性胃腸炎 22 例とそれぞれの case 例と年齢、性別、診断時期を一致させた健常者 (control) を case1 例について 3 例ずつ当てはめ case control design で検討を行った。*Helicobacter pylori* の診断は血清を用いて抗体価の判定により行った。Case 例と control 例の *Helicobacter pylori* 感染率の差から OR の計算を行った。

### 3. 血液サンプルを用いて治療方針の決定に有用な情報を得るための検討

好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎は食物や空中の花粉、微生物などが抗原となっておこるアレルギー疾患であると考えられている。そこで、食物、花粉、微生物抗原に対する抗原特異的な IgE を患者の血中に同定することができるか否か、またこれをもとにアレルギー除去食を行うことが可能であるか否かを検討した。対象は好酸球性食道炎例 18 例、好酸球性胃腸炎 23 例、そして健常者 28 人とし、末梢血中の抗原特異的 IgE の測定は ELISA 法で行った。

### 4. 日本における好酸球性消化管障害の疫学データを得るための検討

好酸球性食道炎も好酸球性胃腸炎もその約半数の例はアレルギー疾患を合併しており、アレルギー疾患の中では喘息の合併頻度が最も高く 50% に達する。そこで、喘息を有する例では好酸球性消化管障害の有病率が高いことが推定されるが検討が行われたことはない。そこで、本年は喘息例を対象として、その中に好酸球性消化管障害例がどの程度存在しているかを広く調

査する方法の検討を行った。

### 5. 病因を明らかにするための GWAS 解析と統合オミックス解析

好酸球性消化管障害例と健常者の DNA の SNP を全 DNA にわたって解析し病因遺伝子に迫るための GWAS 解析、さらに末梢血中の mRNA とタンパク、代謝物を網羅的に解析して比較し疾患を有する個人のタンパク発現や代謝を全体として理解しようとする統合オミックス解析を計画した。本年度は全国の多くの病院、施設から匿名化された末梢血の検体を集積する方法、解析の方法について検討を行った。

### 6. 消化管粘膜中の好酸球浸潤数の正常値を決めるための検討

消化管粘膜の中で食道粘膜には好酸球の浸潤はほとんどないと考えられている。一方、小腸粘膜には健常者でも少数の好酸球の浸潤があると報告されている。ところが消化管全長の各部位において、それぞれの部位でどの程度の好酸球浸潤が健常者において見られるかは明らかになっていない。

そこで健常者の消化管粘膜の生検材料を用いて HE 染色と major basic protein (MBP) の免疫染色を行って消化管各部位の粘膜における好酸球数の正常値を作成する。

## C. 研究結果

### 1. 血液サンプルを用いて好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の診断を行い、かつ病勢を判定するための検討

図 1 に末梢血中の 5 種類のサイトカインの測定データを示す。IL-5、IL-15 は健常者に比べて好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎で血中濃度が高く、末梢血中の好酸球数とも正の相関関係を示していた (図 2)。一方、IL-13、eotaxin3、TSLP も好酸球性消化管障害において高い値を示す例はあったが、その値には個人間で大きなバラツキがあった。個人間のバラツキのために測定をした 5 種のサイトカインの値だけでは、1 つのサ

イトカインの値を用いても、5種のサイトカインの測定データを組み合わせても好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の確定診断を行うことは困難であった。

## 2. 血液サンプルを用いて、発症リスク因子を明らかにするための検討

図3に、好酸球性食道炎例、好酸球性胃腸炎例、そしてそれぞれのコントロール例の *Helicobacter pylori* 感染率を示している。年齢、性別、診断時期を一致させたコントロール例では *Helicobacter pylori* 感染陽性率は50%程度であった。一方、好酸球性消化管障害例では好酸球性食道炎であっても好酸球性胃腸炎であっても *Helicobacter pylori* 感染陽性率は20~30%であった。これから計算される *Helicobacter pylori* 陽性者の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎発症リスクのORは好酸球性食道炎で0.22、好酸球性胃腸炎で0.31であった。

この成績より、*Helicobacter pylori* 感染陰性者は好酸球性消化管障害を発症しやすいと考えられた。

## 3. 血液サンプルを用いて治療方針の決定に有用な情報を得るための検討

血清中の抗原特異的なIgEの存在を食品、花粉、微生物を中心に33種の抗原について測定した。好酸球性食道炎においても、好酸球性胃腸炎においても、検討したほとんどの抗原特異的IgEが健常者に比べて高値を示していた。特定の抗原に対して多くの例が同一の高いIgE量を示すことはなく、食物と非食物、花粉と非花粉、微生物と非微生物に分けても明確な特異性は得られなかった。即ち、好酸球性消化管障害では抗原特異的なIgEの量を測定して原因アレルゲンを同定し、アレルゲンを除去する治療を計画することは困難であることが明らかになった。

## 4. 日本における好酸球性消化管障害の疫学データを得るための検討

喘息例が好酸球性食道炎の高リスクグループであることを確認するために、島根大学医学部

附属病院および島根県内の多数の病院の消化器内科、呼吸器内科の医師が集まって検討会を行った。検討会の結果、喘息例の中で好酸球性食道炎を疑わせる症状がある場合、または年齢が40歳を越えた例では、上部消化管の内視鏡検査を行い、必要にあわせて食道十二指腸粘膜の生検病理診断を行う調査プロトコールを行うことで合意した(図4)。この合意に基づき島根大学医学部倫理委員会において倫理審査を終了し、現在、患者登録が始まっている。約1年間で疫学データとして解析するのに十分な患者数が登録されると期待される。

## 5. 病因を明らかにするためのGWAS解析と統合オミックス解析

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の患者を好酸球性消化管障害のホームページにリンクしたweb上の登録画面よりデータベース登録を行うよう全国の病院の担当医に依頼する。GWAS解析、統合オミックス解析に参加することが可能である場合には、可能であることを示すボタンをクリックすると島根大学に情報が発信され、島根大学より匿名化に必要な資材が担当医宛に送られる。これを用いて血液検体を配送センターに送るとそこから中央ラボである京都大学ゲノム解析センターに検体が送られ二次匿名化の後に解析が行われる。

この研究については現在遺伝子研究としての倫理委員会の審査を島根大学と京都大学で行っており、倫理委員会終了後にすぐ開始することが可能であると期待される。

## 6. 消化管粘膜中の好酸球浸潤数の正常値を決めるための検討

既に採取され保存されている消化管粘膜の生検材料を用いて、好酸球数の計測を行う研究プロトコールを完成させ島根大学医学部の倫理委員会において承認を得ることができた。これに基づいて無症状、無投薬で消化管粘膜にも病変を有さない健常例から得られた生検材料を現在集積している。食道、胃、大腸については約20

例の生検材料を得ているため、今後小腸における生検材料を集積し、その後解析を行う計画としている。

#### D. 考察

本年度の研究結果より、好酸球性消化管障害のリスク因子が少しずつ明らかになってきた。また平成25年2月から開始することを予定しているGWASと統合オミックス解析の準備を綿密に行うことができたことは平成24年度の研究成果であると言える。

まず、好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の疫学調査を従来から様々な方法で行い、日本においては好酸球性食道炎は内視鏡検査受検例の約5000人に1人にみられることを明らかにしてきた。また、好酸球性胃腸炎は好酸球性食道炎に比べて数倍多いことも報告してきた。しかし、これらは一般的な人口集団を対象としたものであり、どのような集団において好酸球性食道炎や好酸球性胃腸炎の発症リスクが高いかは明らかになっていなかった。好酸球性消化管障害を有する例は、喘息を合併することが多いため、喘息を有し治療やフォローアップを受けている例は好酸球性消化管障害の発症リスクが高いことが予想される。そこで平成24年度から喘息例を対象集団として、この集団に内視鏡検査と生検病理診断を併用したスクリーニングを行って好酸球性食道炎を合併している例を検索している。この調査がまとまれば喘息を有することが好酸球性食道炎の発症リスクであるか否かが明確になると期待される。

さらに、私達は平成24年度に好酸球性消化管障害例と健常者のcase-controlled studyを行って、好酸球性消化管障害例にはHelicobacter pylori感染例が少なく、Helicobacter pyloriに感染していないことが好酸球性消化管障害の発症リスク因子であることを明らかにした。欧米においては20~30年前からHelicobacter pylori感染が急激に少なくなり、その後好酸球

性食道炎が増加している。また日本でも最近Helicobacter pylori感染が減少しつつある。そこで、日本においても今後好酸球性消化管障害が益々増加していく可能性があるのではないかと考えられる。Helicobacter pylori感染の減少に伴って萎縮性胃炎が減少し、胃食道逆流症(GERD)が増加しているが、GERDと好酸球性食道炎には症状や内視鏡像に類似点が多い。そこでHelicobacter pylori感染の減少に伴ってGERDとともに好酸球性食道炎も増加し、今後その鑑別診断が重要となっていくことを理解しておくことは重要であると考えられる。

好酸球性消化管障害を血中の5種のサイトカインの測定値を用いて診断することは、健常者とのoverlapが大きく困難であると考えられた。また、病勢を評価したり、治療効果を判定することも、5種のサイトカインを測定するのみでは困難であることが明らかになった。今後はMultiplex assayでより多種のサイトカインを同時測定し診断や病勢、治療効果の判定に有用なサイトカインを見い出すことが重要であろうと考えられる。

好酸球性消化管障害例のアレルギー反応の原因となるアレルゲンを検索する目的で血中の抗原特異的IgEを検索する方法は有効ではないことが明らかとなった。これは好酸球性消化管障害が一般的な食物アレルギーとは異なって慢性アレルギー反応であり、IgE non-mediatedな遅延型アレルギー反応であることを示唆していると考えられる。すなわち今回の検討からは、血中の抗原特異的なIgEをマーカーとして除去食による治療を行っても、その有効性は低いものであろうと予想される。

最後にGWASと統合オミックス解析を平成25年2月より開始することが可能となったが、平成25年度中にGWASが完了し、日本人の好酸球性消化管障害の原因遺伝子が明らかになることを期待している。

## E. 結論

平成 24 年度の研究から、①好酸球性消化管障害の発症には *Helicobacter pylori* 感染が陰性であることがリスク因子であること、②IL-5、15 の血中レベルが上昇していること、③抗原特異的な血中 IgE の測定はアレルゲンの検出には有用でないことが明らかになった。

## F. 研究発表

1. Kusunoki R, Ishihara S, Aziz M, Kinoshita Y. Roles of milk fat globule-EGF factor 8 in intestinal inflammation. *Digestion*, 85: 103-107, 2012
2. Otani A, Ishihara S, Aziz Md. M, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Amano Y, Ansary Md. Mu, Kinoshita Y. Intrarectal administration of milk fat globule epidermal growth factor-8 protein ameliorates murine experimental colitis. *Int J. Mol Med*, 29: 349-356, 2012
3. Tamagawa Y, Ishimura N, Uno G, Yuki T, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. Notch signaling pathway and Cdx2 expression in development of Barrett's esophagus. *Lab Invest* 92: 896-909, 2012
4. Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, Kushiyama Y, Fujishiro H, Komazawa Y, Furuta K, Ishihara S, Adachi K, Kinoshita Y. Diarrhea caused by PPI administration: comparison among lansoprazole, rebeprazole, and omeprazole. *Current Therapeutic Research* 73: 112-120, 2012
5. Nishiura H, Kido M, Aoki N, Iwamoto S, Maruoka R, Ikeda A, Chiba T, Ziegler SF, Watanabe N. Increased susceptibility to autoimmune gastritis in thymic stromal Lymphopietin receptor-deficient mice. *J Immunol* 188: 190-197, 2012

6. Yamaga Y, Tsugihashi Y, Nakamura T, Taniguchi T, Honjou G, Kage M. Sinusoidal obstructive syndrome with hypereosinophilia successfully treated with prednisolone. *Clin J Gastroenterol* 5: 24-30, 2012
7. Manabe N, Haruma K, Hoshihara Y, Kinoshita Y, Hongo M, Makuuchi H. Interobserver agreement on endoscopic diagnosis of low-grade reflux esophagitis, including minimal changes. *Esophagus* 9: 9-16, 2012
8. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S. Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Digestion*. 86: 238-243, 2012
9. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol*. in press.

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし

図1 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の血中サイトカイン

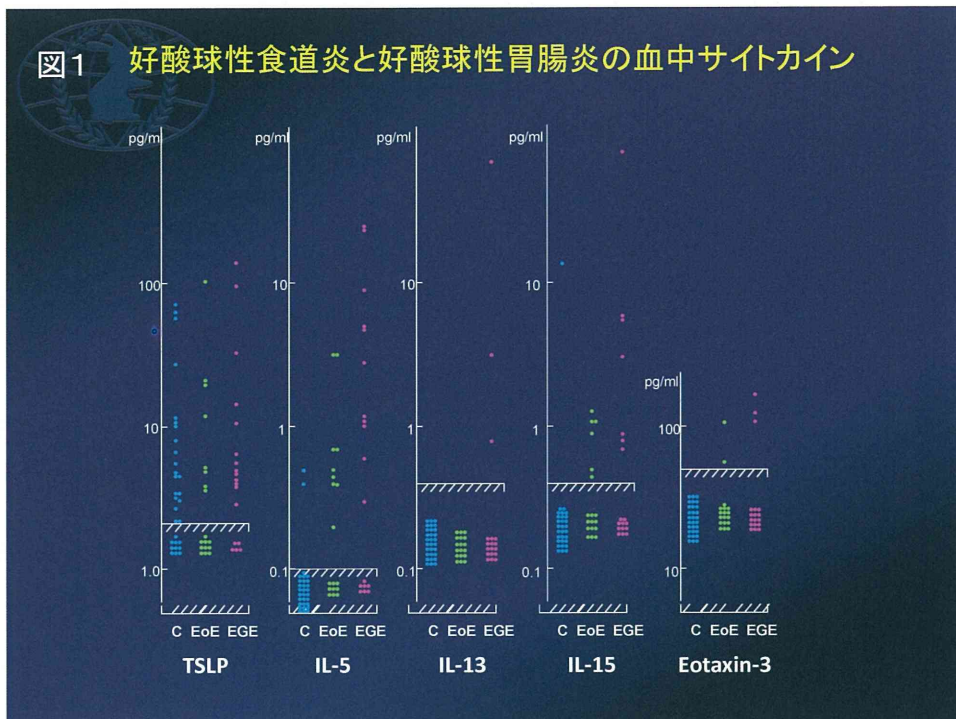


図2a 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の血中IL-5と末梢血好酸球数

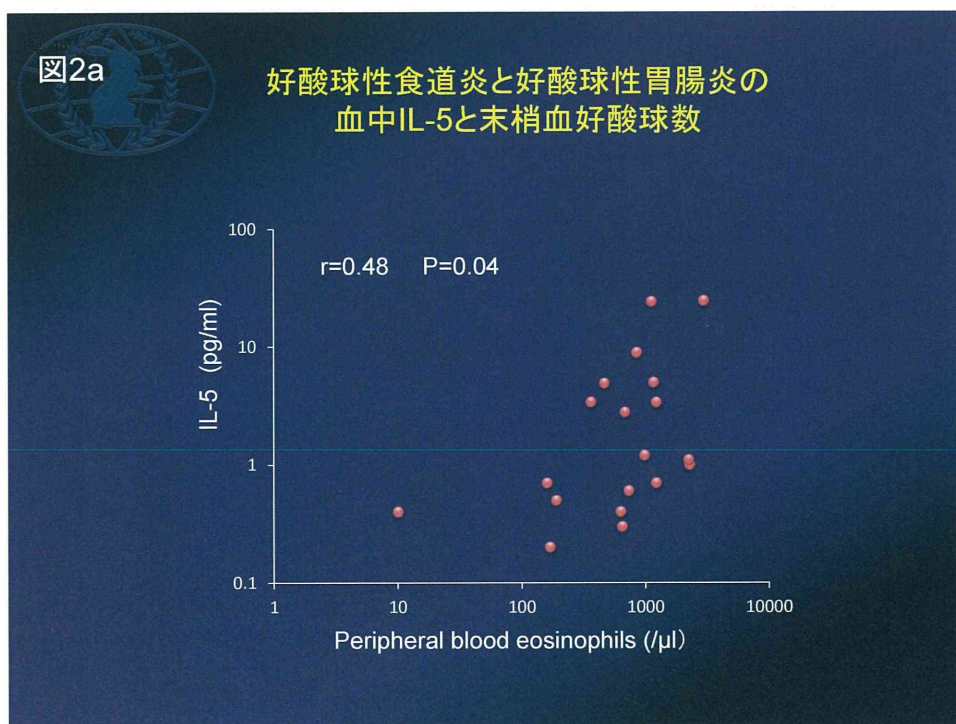




図2b

### 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の 血中IL-15と末梢血好酸球数

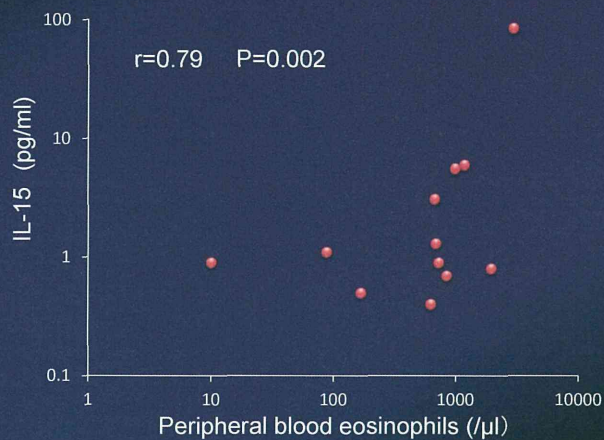
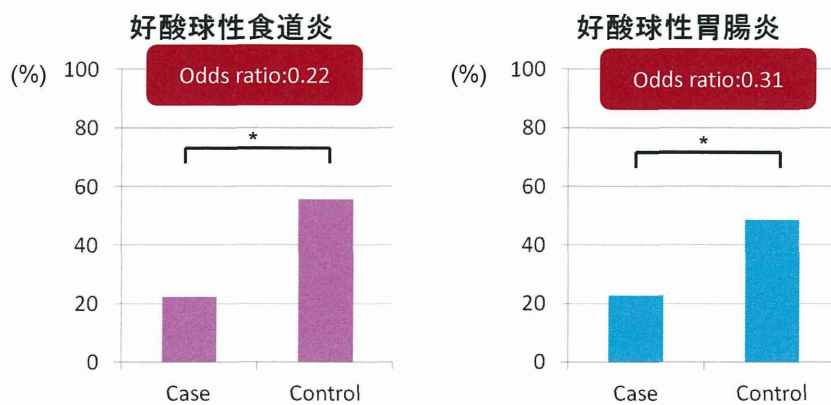
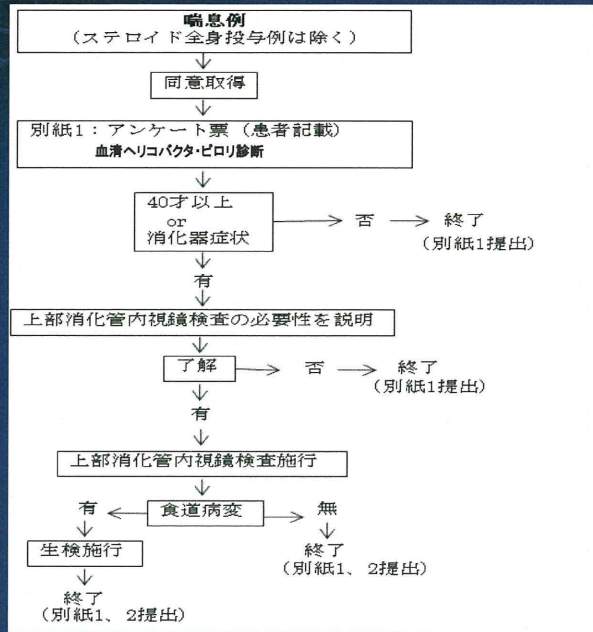


図3 *Helicobacter pylori* infection rate



\*Significantly different when compared with control ( $p < 0.05$ ).

図4 喘息例における好酸球性食道炎の合併率検討のフローチャート



幼児-思春期を中心とした小児の好酸球性消化管疾患の診断治療法開発・病態  
解明に関する研究

研究分担者 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：好酸球性消化管疾患（EGID）は好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、腸炎（EC）に大別される。アレルギー性炎症が主たる病態と言われている。診断には生検が必要である。これまで研究分担者らは小児EoEを中心に研究を行ってきた。本年度からはさらに新生児から成人までを検討することとなり、分担研究として幼児から思春期でのEGIDを中心に研究を行っている。実態調査はこれまでの延長として2012年の新規EoE患者調査、EGEの調査の準備をしている。食道以外の消化管では生理的好酸球の存在のためEGIDの診断が困難なことがあり、MBP、EDN、eotaxin-3、肥満細胞トリプターゼに対する抗体を用いた免疫染色での分類に向け検討している。またTh2病勢マーカーとして最適な分子を探るための基礎的検討を行った。さらに幼児から思春期の年齢層の新規EGE患者2名、および治療中の患者1名、疑い患者1名について多種抗原除去療法などの食事療法を行った。改善や寛解維持が可能であった。また2次性EGIDとして好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）に関連したものが重要である。その原因として知られている*FIP1L1-PDGFRα*等のキメラ遺伝子発現のスクリーニングを3名で行った。全て陰性であった。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者はこれまでの累計で6名となった。食物アレルギーの増加からも今後のEGID患者数増加が予測されるため、EoEに関しては研究の先行する欧米との比較検討が重要であり、EGEに関しては、日本で患者数が多い可能性があり、本邦での十分な検討が必要と考えている。

## A. 研究目的

好酸球が関与する消化管疾患は好酸球性消化管疾患（Eosinophilic Gastrointestinal Disorders [EGID]）として総称されており、好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）、腸炎（eosinophilic Colitis [EC]）に大別される。診断には生検が必要とされている。EGIDの主な原因はアレルギーとされている。IgE型と非IgE型の間位置するといわれており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。また好酸球増多症候群（Hypereosinophilic syndrome [HES]）をはじめ、他の好酸球性疾患に続発した症状として発見されることも多い。これまで研究分担者らは本研究班の研究者の多くとともに難治性疾患克服研究事業として小児EoEおよび新生児-乳児消化管アレルギー疾患の研究を行ってきた。本年度はさらに研究を進展させ、班全体としては新生児から成人までを検討することとなり、その中で幼児から思春期までのEGIDの研究を深めることを中心にEGIDの現状把握、病態解明、検査法開発等を行うことを目的として研究を行った。

## B. 研究方法

### 1. 小児好酸性消化管疾患（EGID）の実態調査

小児好酸球性食道炎（EoE）での2012年の新規患者調査、前回報告された患者の追跡調査を前回、回答が得られた施設を中心に行う。また好酸球性胃腸炎（EGE）についての調査も行う。本邦でのEGEの報告は多いので、医学中央雑誌を中心とした検索から報告症例を見つけ、重症度など後方視的に検討した。

### 2. EGID患者検体での免疫染色

Eotaxin-3、肥満細胞トリプターゼ（MCT）、MBP、EDNについて検討している。生検診断時に作成したホルマリン固定パラフィン包埋材料から、新たに切片を作成し、免疫組織化学的にeotaxin-3とMCTを染色した。高親和性抗MBP抗体、抗EDN抗体を用いての染色についても検討する。

### 3. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

Tヘルパー2型細胞（Th2）の指標としてケモカインレセプターなどが報告されている。最も有用なTh2およびTヘルパー1型細胞（Th1）の指標になりうる分子を探るため、CD4陽性リンパ球でのCCR3, 4, 5, 7, 8, CXCR3, CRTH2の発現、細胞内サイトカインの発現、また制御性T細胞（Treg）、Tヘルパ

一17細胞 (Th17) でのこれらの発現ををフローサイトメーターで検討した。。

#### 4. 実際のEGID症例

幼児から思春期までのEGE患児について検討した。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者について検討した。

#### 5. 小児EGIDでの多種抗原除去療法の検討

EGE患者において施行した。食事療法として6種抗原(卵、ミルク、小麦、大豆、ナッツ類、魚介類)を中心とした多種抗原除去あるいは成分栄養を用い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入した。

#### 6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

好酸球性消化管疾患患者の生検組織からRNAを抽出しマイクロアレイ(発現アレイ)を用いて研究代表者施設にて検討している。

#### 7. 次世代シーケンサーを用いた原因解析

家系での発症者と非発症者からの検体を得て全エクソシーケンス解析を行い、原因遺伝子を推定する。研究協力者の林泰秀らが小児の血液腫瘍疾患で行っている方法を応用する。

#### 8. 好酸球増多症候群(HES)との鑑別のための遺伝子スクリーニング

HESを疑われた患者において、好酸球増多に関連した骨髄増殖性新生物の検索として*FIP1L1-PDGFR*融合遺伝子、*JAK2*変異、*TEL-PDGFR*融合遺伝子について検討した。

(倫理面への配慮)

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。

### C. 研究結果

#### 1. 小児好酸性消化管疾患(EGID)の実態調査

これまでに日本小児外科学会、日本小児栄養消化器肝臓学会でのアンケート調査を行い2005年以降の食道好酸球増多患者の調査を行ってきた。本研究では2012年の新規患者の追跡調査を予定している。欧米の様な増加傾向が見られるか長期的に調査を行っていく予定で準備中である。また同時に好酸球性胃腸炎(EGE)の調査を準備している。これまで報告のある症例について後方視的検討をはじめている。具体的には医学中央雑誌を中心とした検索で2005年以降に本邦で100例近くの報告があった。それぞれについて2次調査(オンライン登録項目に基づいて)を行うため準備中である。同時に協力が得られた場合は、後述の免疫染色を行う。これまでの報告からの情報をもとに、初年度の検討で20数例の重症症例を抽出しており、重症症例では詳細な

検討をすすめる予定である。

#### 2. EGID患者検体での免疫染色

好酸球遊走性ケモカインであるeotaxin-3、肥満細胞トリプターゼ(MCT)、高親和性MBP抗体、高親和性EDN抗体での検討に向けて準備を行った。eotaxin-3、MCTについては研究協力者の平戸純子を中心にこれまでの検体を用いて条件設定を行い、系を確立した。また抗MBP抗体、抗EDN抗体での検討については、この両抗体を保有している米国メイヨークリニックHirohito Kita博士と、実際にその抗MBP抗体を用いて検討し、論文報告している群馬県立小児医療センター加藤政彦博士との共同研究により、本邦のEGIDでの検討を行う準備を進めている。米国メイヨークリニックHirohito Kita博士の教室から実際の染色方法を入手し、加藤政彦博士とともに準備を整えた。

#### 3. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

群馬大学村上博和博士との共同研究として、Th1、Th2マーカーとして最適な分子を探るため、ケモカインレセプターを中心に検討した。健常成人ボランティア血を用いて行った。CD4陽性リンパ球でのCCR3、4、5、7、8、CXCR3、CRTH2の発現をフローサイトメーターで検討した。Th17やTregで発現率の高いレセプターはTh1、Th2それぞれにおいて細胞内サイトカインとの相関は低く、Th17やTregとオーバーラップのあるケモカインレセプターはTh2疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられた。

#### 4. 実際のEGID症例

幼児から思春期での新規EGE患者2名、および治療中の患者1名、疑い患者1名が群馬県立小児医療センターで診療を受けた。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者はこれまで累計で6名となった。6名全例にアレルギーの関与があり、ステロイドが奏功したと思われる症例も存在した(Yamada Y et al. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013に発表)。

#### 5. 小児EGIDでの多種抗原除去療法の検討

新規EGE患者2名と昨年度から診療を継続している1名、EGEが疑われた症例1名(生検されていない)において多種抗原除去療法を行った。1例は多種抗原除去後に主要な食物を再導入したが、症状の再出現なく再導入することができた。その後、軽度の再燃を思わせる症状をみたが、再度、多種抗原除去後・再導入を行い寛解となっている。また1名は当初、合併した蛋白漏出性胃腸症のため血清蛋白・アルブミンが著明に低下していたが、食物除去により血清蛋白・アルブミン低下は改善し、症状も消失し、現在、再導入中である。また1名は一週間程度の絶

食により症状が改善し、現在は普通食となっている。1名は外来での経過観察ができなくなった。いずれの症例でも入院を必要とするなど、QOLでの問題を認めた。

#### 6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

上記のEGE患者2名の上部および下部消化管、先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多患者の検体が研究代表者施設で現在解析中である。

#### 7. 次世代シーケンサーを用いた原因解析

家族歴を有するEGID患者が見られる。現在、EGEについて2家系で家族内発症を疑っており詳細を調査中である。

#### 8. 好酸球増多症候群 (HES) との鑑別のための遺伝子スクリーニング

EGID診療でのHESのスクリーニングにも対応している。本年度も3名の患者について検討を行った (*JAK2* 変異、*PDGFRB* 遺伝子再構成・変異については岡山大学小児科 嶋田明博士との共同研究である)。3名とも *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子は陰性であった。また1例は *JAK2* 変異、*TEL-PDGFRB* 融合遺伝子も陰性であった (残り2例は解析中)。

#### D. 考察

これまでの我々の調査で本邦小児では好酸球性食道炎 (EoE) が欧米に比べて、かなり少ないことが判明した。それに対して、好酸球性胃腸炎 (EGE) の学会報告などが本邦では多く、小児消化器科以外の小児科医が診療していることも多い。成人の研究でもEGEが多いとされている。EoEの疾患認知度の問題もあるが本邦でEoEではなくEGEが多いかどうかを把握することが、欧米との差異の解明につながると考えている。そのためにはEoE疾患概念の啓蒙とともに今後の継続した調査が重要と考えられる。また重症度に関しては急性期症状のみでなく、慢性期では病脳期間の長さも重要な指標であると考えられた。

食道では本来好酸球が存在しないために組織好酸球数そのものが、診断や治療指標として有用であることが示されている。しかしながらその他の消化管では生理的な状態ですでに好酸球が存在しており生理的な状態と病的な状態の区別がしばしば困難であることから、免疫染色での分類を検討している。これまで加藤らが報告 (*Anat Rec* 1998) しているように、高親和性の抗MBP抗体が様々な臓器での好酸球および好酸球脱顆粒の染色に使用されてきた。さらに近年、EoEにおいて非常に親和性の高い抗EDN抗体を用いることにより、H&E染色での好酸球の存在とEDN染色陽性部位の時相差が報告されている (Kephart GM, et al. *Am J Gastroenterol*, 2010)。

つまり好酸球があまり存在していない状態でも脱顆粒所見の残存がみられる。このことを応用することで、EGEにおいて組織好酸球数では判断の難しい診断や病勢の把握がより正確に出来るのではないかと考えている。欧米でもEGEに関しては検討が少なく国際的にも新知見となると考えている。また eotaxin-3はEoEではとくに重要な分子として知られており、肥満細胞トリプターゼ (MCT) は好酸球と密接な相互作用のある肥満細胞の指標である。MBP、EDNに加え、eotaxin-3、MCTに関する免疫染色を行い組織好酸球数のみでは区別できない病態をより詳細に把握できるのではないかと考えている。これまでに EoE で様々な血清マーカーや細胞表面マーカー、好酸球形態変化などの指標が検討されている。しかし mRNA レベルでの eotaxin-3 以外は明らかな有用性のある診断指標は確立されていない。診断的な検査指標の開発は発現アレイの検討にて現在進行中であるが、一方で組織好酸球以外の簡便な病態指標の開発も重要な課題である。これまでにヘルパーT細胞の分類に有用なケモカインレセプターや CRTH2 の発現が報告されている。現在では Th1/2 に加え Th17 や Treg の研究が進み、それぞれとケモカインレセプターとの関連が報告されている。そこでこれらをふまえて最も有用な Th2 指標になりうる分子を探すための基礎的検討を行なっている。今回の検討から Th17 や Treg とオーバーラップのあるケモカインレセプターは Th2 疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられたので、Th17 や Treg に発現の少ない指標を用いて、EGID の病勢指標として用いることが出来るかどうか実際の患者検体での検討をすすめていく予定である。

我々は先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多について注目している。群馬県立小児医療センターでは先天性食道閉鎖症術後狭窄などでの好酸球性炎症を高率に確認している。このことが狭窄の結果なのかどうかは不明である。マウスの好酸球性食道炎の系では経気道的な暴露が重要とも言われており、先天性食道閉鎖症術後に狭窄部位に抗原が停滞することで狭窄が増悪していると、単純には考えられない。我々の検討ではほぼ全例に何らかのアレルギー疾患の関与がみられた。そのアレルギー疾患の重症度は様々ではあるが、何らかの引き金になっている可能性を考え、アレルギーに関する問診やスクリーニング検査を行う様にしている。群馬県立小児医療センターで本年度に診療を行なった EGE 症例はいずれも複数の食物や吸入抗原に対する特異的 IgE が陽性であった。しかしながらいずれの症例でも即時型のみでは説明が付けにくい症状であり、これまでの報告と同様に IgE と非 IgE の混合型アレルギーと思われた。そこで、抗原除去による治療の可能性を考え食事療法を行った。EoE では除去食は局所ステロイドと同等の効果がある

と言われており、かつ根本的な治療となる可能性が示唆されている。EGEにおいてもこれまでに成分栄養等の治療が有用であったとの報告はあるが、報告は少ない。そこでEoEで報告されている6種抗原(卵、ミルク、小麦、大豆、ナッツ類、魚介類)を中心とした多種抗原除去あるいは成分栄養のEGEでの効果の検討を行なった。食物アレルギーの診療は小児では需要が多く、普段から定期的に食物負荷試験等を行っており、食事療法の導入そのものは比較的容易であった。症例によっては自宅での除去療法が困難であった。入院して管理栄養士により確実に除去・再導入を行うことで、最終的な寛解を維持することができた。また患者やその家族のストレスはかなり強く、患者とその家族の両方に対して、必要時は臨床心理士に介入を依頼し、精神面でのサポートを行った。

新たな関連分子の検索として発現アレイによる組織のマイクロアレイの検討が研究班として研究代表者を中心に行われている。また加えて、様々な血液腫瘍疾患で全エクソン解析が施行され注目されている。そこで本研究でもEGIDの家系が確認された場合の全エクソン解析での検討を考えている。

好酸球増多症候群(HES)は、狭義には骨髓あるいは造血細胞の疾患であり、HESの一臓器症状として好酸球性消化管疾患を発症した場合には、HESとしての治療を行う必要がある。ステロイドなどの共通した治療もあるが、WHOの骨髓増殖性新生物(MPN)の分類では好酸球増多を伴うMPNは独立したカテゴリーに分類されており、特に最もよく知られているPDGFRAに関連したキメラ遺伝子であるFIP1L1-PDGFRA融合遺伝子は頻度も高く、チロシンキナーゼ阻害剤であるイマチニブが著効することから治療選択が変わるため、見落としはならないキメラ遺伝子である。そのために好酸球性消化管疾患患者が慢性的に高度な末梢血好酸球増多を伴っている場合には、PDGFRAやPDGFRBの遺伝子再構成や変異のスクリーニングが重要である。小児での報告は少ないが、本年度も末梢血好酸球増多を伴った好酸球性消化管疾患患者では検討を行なった。

#### E. 結論

好酸球性食道炎(EoE)に関しては、患者数が多く、研究の先行する欧米との比較が重要であると考えている。それに対して好酸球性胃腸炎(EGE)は、日本ではEoEよりも認知が高く、かつ実際に患者数も多い可能性があり、また欧米でも研究が十分には進んではいないので、本邦で基礎的な部分から研究を行う必要があると考えている。生理的好酸球の存在のためH&E染色による組織での診断や治療効果判定が困難であること、小腸を含めた全ての部位の観察が容易でないことなどが食道との違いであるが、食物アレルギーの増加からも今後

の患者数増加が予測されるため、現時点での十分な検討が重要と考えている。

#### 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 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 158 Suppl 1:83-86.
- 2 Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013 in press
- 3 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 562-567.
- 4 山田佳之. 消化管アレルギーとは. 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会編. 保護者と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識(改訂第2版). 東京: 診断と治療社. 2012:40-42
- 5 山田佳之. 好酸球性胃腸炎・腸炎・食道炎. 小児内科 Vol.44 増刊号 小児疾患の診断治療基準 第2部疾患. 2012;174:390-391
- 6 山田佳之. 好酸球性食道炎. 小児科診療 第76巻2月号 小児の消化器疾患 - 症候から最新の治療まで. 診断と治療社. 2012;297-301
- 7 山田佳之. 好酸球顆粒蛋白は何をしているのか. 分子消化器病 Vol.9 no.3. 先端医学社. 2012;201-206
- 8 山田佳之. 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょうか? 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会編. 0・1・2・3歳の食物アレルギー相談対応マニュアル東京: 診断と治療社; 2013 in press.

##### 2. 学会発表

1. 山田佳之, 野村伊知郎, 松本健台, 滝 智彦, 鈴木則夫, 林 泰秀. 本邦での小児好酸球性食道炎, 食道好酸球浸潤に関する実態調査. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.20
2. 山田佳之, 西 明, 藤野順子, 小室広昭, 黒岩 実, 池田 均, 田口智章, 鈴木則夫. 本邦での小児好酸球性食道炎に関する後方視的調査. 第49回日本小児外科学会学術集会, 神奈川, 2012.5.14
3. 山田佳之. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多. 第39回日本小児栄養消化器膵臓学会, 大阪,

2012.7.15

4. 山田佳之. 先天性食道閉鎖症・狭窄症における食道好酸球性炎症. アレルギー・好酸球研究会2012、東京、2012.6.23
5. 石岡大成、山田佳之、加藤政彦他. RSウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討. アレルギー・好酸球研究会2012、東京、2012.6.23
6. 山田佳之. 好酸球性消化管疾患 「わかりにくい免疫疾患をわかりやすく」. 第49回日本小児アレルギー学会、大阪、2012.9.16
7. 加藤政彦、山田佳之. 好酸球性顆粒蛋白によるウイルス感染気道上皮細胞傷害とそのメカニズム. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012.11.29
8. 山田佳之、加藤政彦. 食道の好酸球性炎症を認めた先天性食道閉鎖症(術後)・狭窄症. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012.11.29

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

消化管を主座とする好酸球性炎症性症候群の研究について

研究分担者 石川 智士、松井 敏幸（福岡大学筑紫病院 消化器内科）

研究要旨：好酸球性消化管障害（EGID）は好酸球の消化管局所への異常集積による炎症性疾患であり、好酸球性胃腸炎（以下 EGE）はその部分症とされている。しかし EGE の明確な診断基準はこれまで定められていなかった。本研究班では H21 年度に診断指針案が作成され、近年しばしば臨床の場で引用され始めている。今回我々は福岡大学（福岡大学病院、福岡大学筑紫病院）における Talley の診断基準により EGE と診断した症例を検証し、本研究班での診断指針案との相違を比較すること、また EGE の消化管別の病変部位を調べた。結果、Talley の診断基準により EGE と診断した 19 症例のうち本研究班の診断指針案において確診例とした症例は 9 例で、10 例は除外された。また EGE の病変部位は福岡大学での症例では胃が 84% と最も多かった。欧米では De Chambrun GP らは全消化管から生検を行い大腸が 88%、小腸は 72%であったと報告している。本邦と比較し欧米では EGE の大腸病変が多い傾向であった。しかし、本邦での下部消化管内視鏡検査において生検が十分なされているとは言えず、この点が本邦での EGE の大腸病変が比較的少ない要因とも考えられた。

#### A、研究目的

今回我々は福岡大学において Talley の診断基準で EGE と診断した症例を対象に本研究班の診断指針案（表 1）との相違を比較、検証すること、また EGE の病変部位を調べることを目的とした。

#### B、研究方法

一般に臨床の場で EGE が疑われる理由は何らかの腹部症状を認める患者のうち、末梢血中好酸球増多があること、または内視鏡での生検で組織中に好酸球浸潤を認めることから鑑別にあがる。今回福岡大学においてこれらを満たす症例で、Talley の診断基準により EGE と診断された症例の計 19 例を対象に平成 21 年度の本研究班での診断指針案との相違を調べた。また診断指針案にて確診となった EGE 症例を対象に病変部位を調べた。

#### C、研究結果

福岡大学（福岡大学病院、福岡大学筑紫病院）において Talley の診断基準で EGE と診断された 19 症例のうち、本研究班での診断指針案を用いると 9 例が EGE 確診例となり、10 例が除外された（図 1）。確診例となった 9 症例はいずれも内視鏡での生検にて好酸球優位の炎症細胞浸潤を認めた症例、もしくは腹水中の好酸球増多を認めた症例である。除外された症例は①末梢血中の好酸球増多と X 線で浮腫などの所見は認めるものの、好酸球浸潤を証明できなかった症例、②生検で組織への好酸球浸潤を認めるものの、他の炎症細胞浸潤もあり、EGE と確診できない症例であった。しかし、除外された症例のうち 5 例は EGE が疑わしく疑診例と

した。5 例のうち 4 例にはステロイドが投与され、いずれも有用性を認めていた。また病変部位に関しては福岡大学での症例では胃が 84% と最も多く、ついで小腸の 55%であった。欧米では De Chambrun GP らは 2011 年に大腸が 88%、小腸は 72%であったと報告している（表 2）。

#### 考察

今回の検討での EGE 確診例 9 例は本研究班での診断指針案に基づき診断した。除外された 10 例のうち、5 例は EGE 疑診例、2 例は非特異的炎症、残る 3 例は IBD と診断した。疑診例 5 例のうち 4 例にはステロイドが投与され、有用性を認めている。これらの症例は内視鏡での十分な生検がなされていないこともあり好酸球浸潤が証明できていなかった。しかし、EGE の可能性はあると思われる。Talley の診断基準と比較すると、本研究班の診断指針案では好酸球浸潤の証明が必須となっている。これは血液検査での好酸球上昇と X 線所見で診断されていた症例をより厳密に診断するものであると考える。しかし、今回の疑診例のような好酸球浸潤の証明ができてはいないものの、ステロイドの有用性がある症例では EGE はかなり疑わしい。好酸球浸潤の証明は容易とは言えず、短期的に生検を行っても生検部位や時期によっては証明しえない症例も存在すると思われる。今回の疑診例のような症例をどのようにアプローチしていき、好酸球浸潤を証明するかが今後課題と考える。また好酸球浸潤が 1 視野 20 個以上であっても、その他のリンパ球や好中球などの炎症細胞浸潤などがある症例では一概に EGE とは診断できない。IBD や寄生虫、薬剤、放射線などの影響によっても組織



中への好酸球浸潤は起こりうる。このため EGE の診断のためには臨床経過とともに組織中の好酸球主体の炎症細胞浸潤を認めることが必要となる。EGE の消化管別の好酸球浸潤部位では本邦と比較し欧米では大腸への浸潤が多い傾向があった。今日 EGE の認知度は医療従事者の間でも増加しつつあり、徐々に病態も解明され始めている。しかし、本邦での以前の症例においては生検が十分になされていないと思われる。今後 EGE を疑う症例では粘膜が正常であっても生検が十分にされること、また腹水を認める症例では積極的に腹水穿刺を行うことで診断率の向上の可能性があると考える。

#### E、結論

今回、我々は Talley の診断基準で診断した EGE 症例は本研究班の診断指針案を用いると、血液検査での好酸球増多と X 線所見で診断されていた症例は除外される。しかし、これまでの症例では EGE の実態が不明であることもあり、生検が十分にされていない症例が見受けられる。これらは EGE 症例の可能性もあると思われた。よって、EGE を疑う症例に内視鏡を行う際、粘膜面が正常であっても種消化管の臓器から積極的に生検を行うことが必須と考える。また EGE の病変部位においては欧米の報告と比較し、本邦では大腸病変を有する EGE は少なかった。EGE の病変部位は小腸に最も多いとされるが、胃や大腸にのみ限局する EGE も存在する。

#### F、健康危険情報

なし

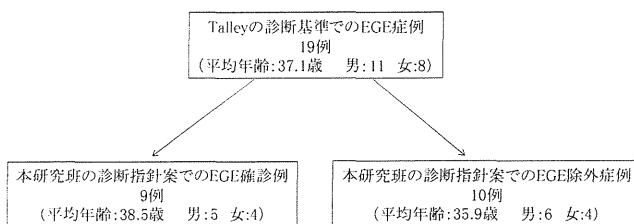
#### G、研究発表

なし

#### H、知的財産権の出願、登録状況

特になし

(図1)



(表1) 好酸球性胃腸炎の診断指針案(木下班)

1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に20/HPF以上の好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。(生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患の除外を要する)
3. 腹水が存在し、腹水中に多数の好酸球が存在している。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
5. 末梢血中に好酸球増多を認める。
6. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
8. グルココルチコイドが有効である。

1と2, または1と3は必須  
これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる。

(表2) EGEにおける消化管部位別の病変部位

	福岡大学 (n=9)	De Chambrun GPs* (n=14)
食道	22%	30%
胃	84%	38%
小腸	55%	72%
大腸	22%	88%

いずれも重複例あり

\* De Chambrun GPs: Clin Gastroenterol Hepatol. 2011

資料 1

オンライン登録システム、幼児～思春期のページを代表して掲載

下の3つのボタンから、**発症時の患者さんの年齢**を選んで  
入力ページに進んでください

(発症時の年齢が明らかでないときは、診断されたときの年齢を選んでください)

**新生児-2才未満 入力ページへ**

**2歳以上19歳以下 入力ページへ**

**20歳以上 入力ページへ**

入力ページは 次の 11 ページから構成されております。どこからでも気軽に入力していただいて、経過が変化したときには、また再訪し入力いただけますようお願い申し上げます  
**生年月日と性別は必須記入項目です。まずはこれを入力して保存してください。**

1. 生年月日、性別、診断名、診断治療の段階、アラートシステム
2. 症状とこれまでの合併症
3. 症状スコアの変化
4. 血液検査など
5. 内視鏡検査
6. 画像診断
7. 食物関連の検査、まとめ、予後
8. アレルギー疾患や、炎症性腸疾患の合併症について
9. 治療について
10. 特殊検査の提出 リンパ球刺激試験、GWAS、マイクロアレイ、ケモカインアレイ、便
11. 発症や増悪のリスクファクターについて

入力のコツについて；以下をクリックして印刷し、書き込んでから、オンライン登録に向かうと便利です。

**新生児-2才未満  
入力内容印刷用**

**2歳以上19歳以下  
入力内容印刷用**

**20歳以上  
入力内容印刷用**

オンラインでの入力難しいという方は、この印刷したものに、書き込んでいただいて、下記へ郵送していただいても結構です。

こちらで入力作業を行わせていただきます。ただし、その場合でも生年月日と性別は必ずオンラインで入力しておいてください。

2歳以上19歳以下 Page 1 基本情報

生年月日、性別は必須項目です

生年月日 西暦XX年XX月XX日 自動計算して 才 か月 日

性別 男性 女性

最新の診断名や診断の状況をひとことでお書きください、例 好酸球性胃腸炎疑い、潰瘍性大腸炎と判明 など

box