

床的にサイレントに病状が進行する可能性があれば負荷試験を行うべきではないとも考えられる。

クラスター4は血便が主な症状である。クラスター4には、血便のみが見られ、下痢や体重増加不良がない proctocolitis のタイプと、下痢や体重増加不良を伴うタイプとに分けられる。Proctocolitis であり、大出血の危険が少ないタイプであれば、自宅で行う場合もある。その時は、症状が出現して、不測の事態が起きた時に、主治医に連絡がつながるようにしておく必要がある。下痢や体重増加不良を伴うタイプであれば、入院の方が安全であろう。自宅を開始する場合は初期量を極端に少なくして、徐々に増やすのも良策である。

### 負荷試験の具体的な方法

- ★ 負荷試験の同意書を取得しカルテに貼付する。もしくは主治医が厳重に保管する。
- ★ 先行して IgE CAP-RAST を測定もしくはプリックテストを行い、即時型反応の危険性を評価する。負荷は原則として表記の量を1日1回摂取とするが、IgE 陽性等即時型反応が予測される場合は、3分割し15分毎に摂取する。

表;ミルクなどの負荷スケジュール案

	月	火	水	木	金	土	日
1週目	0.5ml/kg	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg
2週目	8ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg

- ★ 表は初回量を0.5ml/kgとしているが、0.5~4ml/kgいずれの量で行うかは、初発症状があったときの摂取量から決定する。これよりも少量で誘発されたのであれば、もちろんその量を選択すべきである。
- ★ 表は負荷後14日間までの記載となっているが、ここまでで症状が出現しなければ、既にほぼ寛解している、もしくは消化管アレルギーではなかったと考えて、14日目以降も量を増やしてゆき、通常摂取量まで増量する。
- ★ 酸素飽和度モニターによる観察が望ましい。
- ★ 症状については嘔吐、下痢、血便、活気、体温、血圧、発疹、四肢の動きなどに注目して記載を行う。摂取後6時間は特に注意して観察する。
- ★ 症状が夜間や休日に起きることをなるべく避けるため、負荷は週の前半に開始し、朝に負荷することが望ましい。週末は増量しない方が良い。

### 重症

原則入院とし輸液ラインを留置した上で行う。

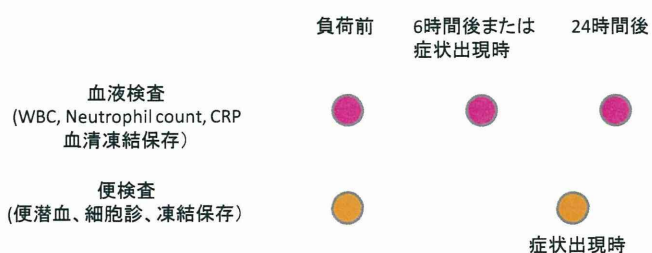
負荷量に関しては、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定する。

## 中等症

最初の4日間程度は入院で(可能なら輸液ラインを留置)、症状を観察することが望ましい。  
5日目以降は自宅で行っても良い。

## 軽症

自宅で開始する場合は少量から(例:0.1mlから)開始しゆっくりと増量して2週間程度かけて行う。そのときも急変時に対応できるよう、主治医への連絡方法を決めておく必要がある。



図；負荷試験時の検査

## 負荷試験陽性の判定基準

病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下等の症状が再現された場合陽性とする。

欧米の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)の診断基準は以下の通りである。

1. 嘔吐・下痢
2. 便潜血(負荷前陰性⇒負荷後陽性)
3. 便中好酸球(負荷前陰性⇒負荷後陽性)
4. 便中好中球(負荷前陰性⇒負荷後陽性)
5. 多核白血球数(好中球+好酸球+好塩基球)が負荷前より3500/ul以上増加

以上5項目の内、3項目以上を満たすものをFPIESと定義しているが、この基準にこだわることなく、症状が出たか否かで判定すべきであろう。

## Acute tolerance test と chronic tolerance test

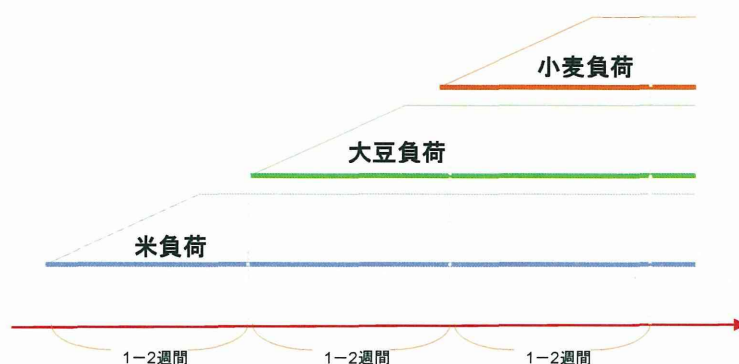
非即時型アレルギーの負荷試験は数日の反応を見る acute tolerance test に加えて、(自宅などで)1-2週間程度摂取し続ける chronic tolerance test を行う必要がある。これで反応が見られなかった場合、本当に陰性と判断できる。

## 負荷テストで誘発された症状への対応

嘔吐下痢；絶飲食とし、細胞外液補充液の輸液を行う。

ショック、血圧低下；細胞外液補充液を 15ml/kg、ボラス注射を行う。血圧が回復しなければ、ボラスの繰り返しとステロイド静脈注射、エピネフリン筋肉注射などを行う。腎前性腎不全を起こすこと、生命の危険を伴うこともある。きめ細やかな種々の life support を行う。

血便；おさまるまで観察。貧血に注意。



#### 離乳食開始に際する負荷試験

新生児乳児消化管アレルギーの中で FPIES では米、大豆、小麦でも症状を認めることがあることが報告されている<sup>2)</sup>。そこで特に米、大豆、小麦についてはそれぞれ2週間程度かけて、症状出現がないかどうかを確認する。最初はごく少量から開始し、徐々に増やして、児が食べることのできる量まで増量する。2週間連続摂取して症状が出なければ、その食物はアレルギーを起こさないと考えてよい。

#### 特殊検査

負荷試験時における血中のサイトカイン測定、便中の EDN 測定が有用であると考え、現在国立成育医療センター研究所で測定を行っている。

(国立成育医療研究センターへの依頼方法については、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照)

#### 鑑別診断；鑑別のワンポイント<sup>23-24)</sup>

- ① **感染症**；敗血症、髄膜炎、細菌性腸炎、肺炎など：各種培養、画像検査、血液、髄液検査を行う。
- ② **代謝性疾患**；先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症など：血糖、乳酸、ピルビン酸、タンデムマススクリーニング、アンモニア、血液ガス、アミノ酸分析、有機酸分析、などを行う。
- ③ **凝固異常症**；新生児メレナ（ビタミンK欠乏症）、DIC：凝固能、アプトテストなどを行

う。

- ④ **外科的疾患**；腸重積、中腸軸捻転、肥厚性幽門狭窄症、メッケル憩室、ヒルシュスプルング病：小児外科との連携、各種画像診断、単純撮影、造影検査、内視鏡検査、シンチグラフィを行う。
- ⑤ **その他**；壊死性腸炎、炎症性腸疾患の初期、溶血性尿毒症症候群、消化性潰瘍、偽膜性腸炎、乳糖不耐症らを鑑別する。

## 消化器疾患鑑別

### 壊死性腸炎

主に低出生体重児に発症。全身状態不良で血便、腹部膨満を伴うことが多い。腹部レントゲンにて *Pneumatosis intestinalis* (+)。

### 細菌性腸炎

発熱、血性下痢を伴い、全身状態も不良なことが多い。血液検査にて炎症所見が有意。便培養による菌の同定が必要。

### 偽膜性腸炎

抗生剤により誘発される大腸炎で、水様下痢もしくは血性下痢を伴う。過去 3 ヶ月以内に抗生剤が投与されたかを確認する。全身状態は不良で、白血球や CRP が高値であることが多い。便培養によるクロストリジウム・ディフィシル菌 (CD) の同定率は乏しく、便中の CD 毒素を検査することで診断できる。乳児では *Colonization* としての CD 毒素陽性があり、臨床像と併せて診断する必要がある。疑診例では内視鏡が有用である。

### 乳糖不耐症

乳糖分解酵素の欠乏のため、乳糖摂取時に下痢、嘔吐、腹部膨満などの症状をきたす。血便は伴わない。胃腸炎などによる小腸絨毛のダメージにより一過性に生じることが多い。病歴の聴取が診断に有用。乳糖摂取後の呼気試験も確定診断に役立つ。乳糖除去食・乳による症状の改善がみられる。

### 新生児メレナ

上部消化管出血であり、吐血、タール便を呈することがある。ビタミン K 欠乏症をはじめとする凝固能異常や易出血性の評価が必要。新生児の胃十二指腸の消化性疾患の報告も少なくない。NG チューブの留置にて、出血部位の特定ができることもある。

### 溶血性尿毒症症候群

細菌性腸炎後の、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害を特徴とする。便培養にて大腸

菌 O-157、シゲラ等の病原菌が同定されることが多い。

#### メッケル憩室症

無痛性で赤褐色からえび茶色の比較的大量の血便を特徴とする。診断にはメッケルシンチが有用である。

#### 中軸捻転症

胆汁性嘔吐を伴う全身状態不良の乳児にて鑑別を要する。腹部レントゲンにて異常ガス像あり、腹部エコー、上部消化管造影も診断に有用である。早急な外科コンサルトが必須。

#### 腸重積症

間欠的腹痛、嘔吐、いちごゼリー様粘血便を特徴とするが、すべてを伴うことは少ない。診断にはエコーが有用でターゲットサインを有する。診断的治療として注腸造影が行われることもある。

#### 幽門狭窄症

進行性の非胆汁性嘔吐症で、血液ガスにて低クロール代謝性アルカローシスを呈する。エコーにて幽門筋の肥厚（4 mm以上）が特徴的である。

#### ヒルシュスプルング病

嘔吐と腸炎による血性下痢を伴うことがある。腸炎合併例は予後が悪く、早期の抗生剤投与が望まれる（クロストリジウム・ディフィシルもカバーする）。新生児期の排便困難の有無に関する病歴聴取が重要。確定診断には直腸生検による神経節細胞の欠損を確認する必要があるが、腹部レントゲン、注腸造影が鑑別に有用である。

#### 治療法

有症状時の確定診断は難しいため、まず治療を開始し症状の変化を観察する。症状が消失し、体重増加が得られた後に確定のための負荷テストを行う。

症状が重症であれば絶食、輸液で治療開始し、症状がおさまってから栄養を開始する。治療乳には 3 種類ある。それぞれの患者の症状に応じて各局面で最良の治療乳選択というものがある。後述のアルゴリズムも参考にして選択をしていただきたい。

症状がごく少量の血便のみであれば、母乳血便などが考えられ、これを治療すべきかどうかは議論の分かれるところである。治療をせずとも、自然に軽快する場合もある。<sup>25,26</sup>

① 母乳；最も好ましい。タウリンを始めとする栄養成分に富み、母が摂取した様々な蛋白質を微量に摂取でき、児の小腸パイエル板が免疫寛容を生じる機構があるため、以後の食

物アレルギーの発症を予防する可能性もある。母乳によって症状が誘発される場合には、母に大まかに乳製品を摂取しないようにしてもらい、3日後からの母乳を与えて、反応を見てみたい。児の症状が誘発されなければ母乳が使用できる。しかし、母の乳製品除去でも反応が出た場合は、母が摂取した米や大豆、その他に反応していると考えられ、この場合は、母乳は中断するしかないと思われる。母自身が様々な除去を行って、もし栄養不足、疲労、集中力低下をきたすようなことがあれば、児の治療はより困難となる。

② 高度加水分解乳；ニューMA-1、ペプディエットなど。有効であることが多いが、ごく微量の牛乳アレルギーに反応する児については、不適である。また中等度加水分解乳（MA-mi、ミルフィー、E赤ちゃんなど）は反応する児が多く、勧められない。

③ アミノ酸乳；エレンタールP、エレメンタルフォーミュラなど。ほとんどすべての児において有効と思われる。反面、栄養的に不足している成分があり、児の発達成長にとり、完全とは言えない。

W/V%で10-13%程度で開始し、症状を見ながら濃くして、最終的に17%程度（簡単には、100mlの微温湯に17gのミルクを溶かす）とする。特にエレンタールPは経管栄養として使用されており、1kcal/mlを100%とする濃度の表現方法が別があり、混乱することがある。十分注意したい。

ごくまれにエレンタールPに含まれる大豆油に反応していると考えられる児が存在する。このときはエレメンタルフォーミュラに変更するとよい。

アミノ酸乳のみで哺乳を行う場合、ビオチン、セレン、カルニチン、コリン、ヨウ素が必要添加されており注意が必要である。ビオチン、セレン、カルニチンを内服させることが望ましい。その他の2つについては、現在検討中。

- ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半；10 $\mu$ g/日必要、乳児期後半；15 $\mu$ g/日必要といわれている。エレンタールPについては、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。米国NRC (National Research Council) は乳児期前半；35 $\mu$ g/日、乳児期後半；50 $\mu$ g/日が必要であるとしている。薬としては少量であるため、賦形剤として乳糖もしくはとうもろこしデンプンが必要となる。乳糖はごく微量の乳成分を含むため、デンプンの方が良いとも考えられる。
- セレン 6-8 $\mu$ g/日必要。薬物として取り扱われていないため、テズン（サプリメント）を使用してもよい。
- L-カルニチン（エルカルチン錠剤） 20-30mg/kg/日が望ましい。吸湿性が強いので、服用直前にアルミシートから取り出して、水にとかして飲ませる。
- コリン 検討中
- ヨウ素 検討中

そのほか

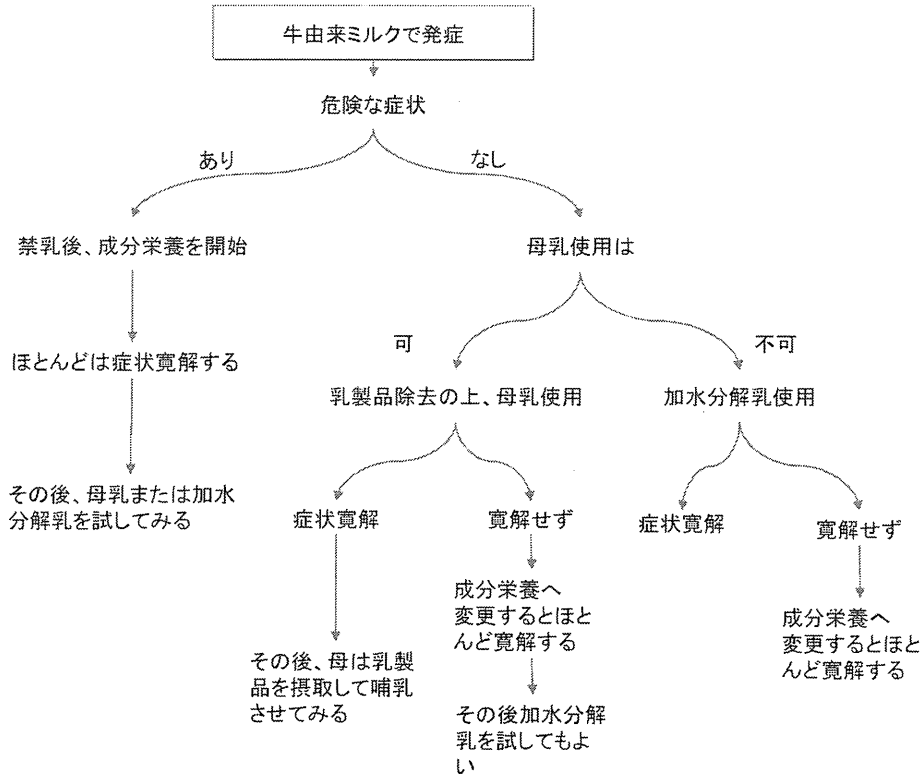
- 脂肪付加について；エレンタールP、エレメンタルフォーミュラは脂肪の付加量が少ない。これが発達や成長に影響する可能性がないとは言えない。MCT オイ

ルなどを毎食 1ml 程度付加してもよい。

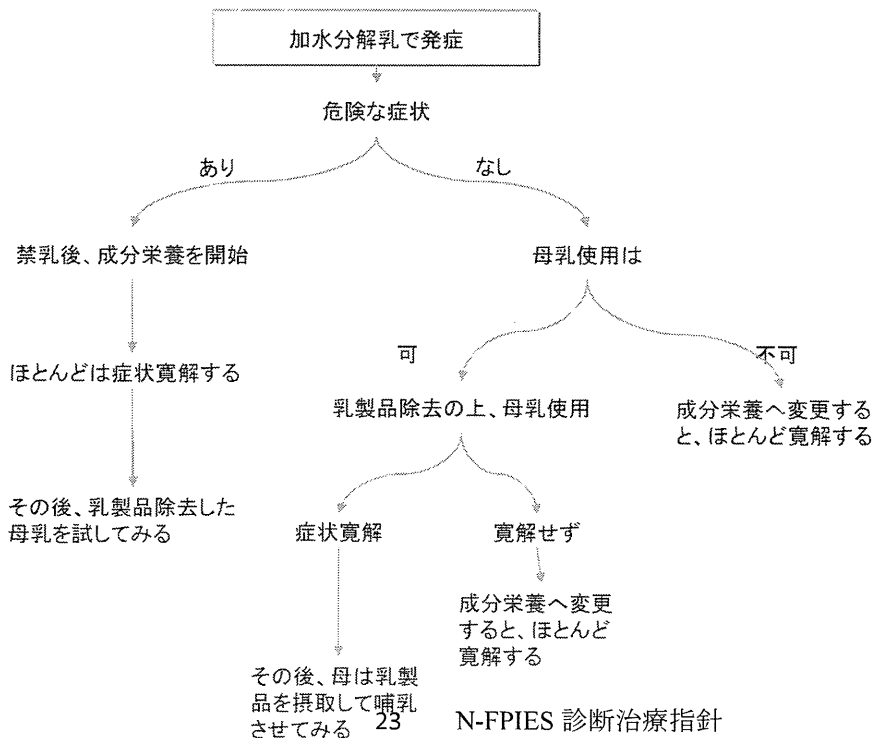
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

## 治療乳選択のアルゴリズム

### 1. 牛由来ミルクで発症した場合

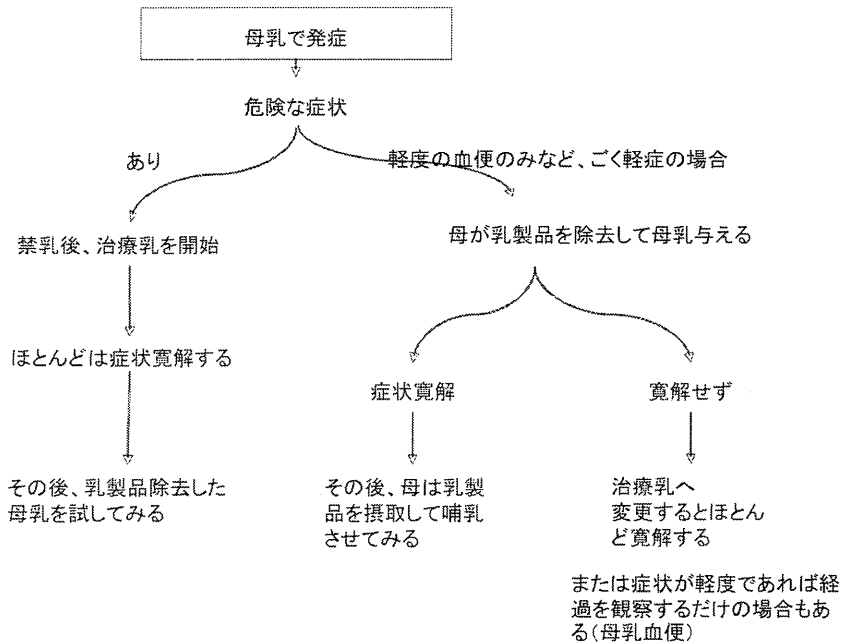


### 2. 加水分解乳で発症した場合





### 3. 母乳で発症した場合



#### 保護者への説明

- 非即時型のアレルギー疾患である。消化管でアレルギー反応がおきている。
- 即時型食物アレルギーと異なり、微量でアナフィラキシーをはじめとする重篤な反応をきたすリスクは低い
- 原因食物を摂取しなければ症状は消失する。
- 合併症が起きなかった場合、予後は良好である。
- 離乳食開始後、米や大豆、鶏卵に対する反応がおきることもある。
- 原因食物は通常1品目、多くても2~3品目であり、食物制限の負担は大きくない。
- 除去が不完全で症状が遷延する場合、栄養障害や発達障害を来す可能性もある。
- 状況が許せば、寛解するまで6-12か月毎に負荷試験を行うことは利益がある。
- 負荷試験が陰性となれば食物制限は解除する。
- 約半数の症例で、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する。その場合、適切な治療を行えば心配ない。
- 次の妊娠について、本症が兄弟間で続発することは少ないため、特に注意する点はない。妊娠中の母の乳製品摂取については、母の摂取量にかかわらず本症の発症が見られており、特に除去の必要はない。

## 参考文献

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004 May;113(5):805-19
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-125.
3. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12:28-37,1986
4. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560,1978
5. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
6. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S61-6.
7. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105: 910-22.
8. Nowak-Węgrzyn A, Murano A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 2009;371-377.
9. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H and Matsumoto K, Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms, *J Allergy Clin Immunol*. 2011, Mar;127(3):685-688.e8.
10. Mehr S, Kakakios A, Frith K et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459-464, 2009
11. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 94; 425-428, 2009
12. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-219.
13. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-835.
14. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2002 Jan;109(1):150-4.
15. 木村光明,西庄佐恵,王茂治.消化管症状を主とする乳児の牛乳アレルギーの臨床像と検査値について. 日本小児科学会雑誌 112 : 1287-1293,2008
16. 板橋家頭夫. 新生児の食物アレルギーの発症に関する研究-新生児ミルクアレルギー(新生児消化器症状)に関する研究-. in 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究. (代表今井孝成) 厚生労働省科学研究補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成 18-20 年度総合報告書. 2009 ; 19-22.
17. 野村伊知郎. 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. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 ; 9-15.
18. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:501-505.
19. Shek LP, Bardina L, Castro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*60:912-919,2005
20. 木村光明. 乳児早期消化管型牛乳アレルギーにおけるアレルギー特異的リンパ球刺激 (ALST) の有用性. 日本小児アレルギー学会誌 23:25-33,2009
21. Morita H, Nomura I, Orihara K, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21<sup>st</sup>, 2011 in San Francisco CA.
22. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H. Food protein-specific lymphocyte proliferation assay for

the diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, 2010 in New Orleans

23. 今井孝成、板橋家頭夫、宮沢篤生.ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き. 厚生労働省科学研究補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業. 2009.
24. 野村伊知郎、新井勝大ら 新生児-乳児消化管アレルギー. 診断治療指針 2010年1月11日改定版
25. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal Bleeding in Infancy: Clinical, Allergological, and Microbiological Examination. *Pediatrics* 2006;117:e760-e768
26. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and Outcome of Allergic Colitis in Healthy Infants with Rectal Bleeding: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):16-22.

## 資料 4

### 好酸球性消化器疾患 (Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders; EGID)

#### 診断治療指針試案作成プロジェクト

##### はじめに

我々の診断治療指針（試案）は速報的な性格があり、読んだ医師が、とりあえずこれで患者さんの診療はある程度満足させられるな、当座の役に立ってくれたな、と実感できるレベルのものを作成、一般公開し、問題点が見つかるたびに数カ月ごとに改変してゆきます。数年後には出版物の刊行を考慮しております。

学術会議が発行するエビデンスレベルを厳密に考慮したものとは少し性格が違って、より教育的な、この疾患について経験の少ない先生をお導きすることに主眼がございます。読んだ医師が、興味を持ち始める、勉強をはじめめるきっかけとなる文章にしたいと考えます。

将来的には重症者を紹介すべき全国の専門家のリストと、その基準も設定したく思います。

世界の好酸球性胃腸炎患者（EGE）を最終的には対象にいたします（純粋な EoE の診断治療については、欧米ですでに整備されているため）。親切、簡明なものを作って、英語訳し、ホームページに掲載します。日本には数千人しかいなくても世界には数万～数十万人いることになり、国際貢献となる可能性もあります。

先生方の大きな知識、ちょっとした知識などなんでも、項目の中に挿入して、盛り込んで、役に立つものにしていただきますようお願いいたします（大枠や論理の流れは野村が調整いたします）。

20120715 大塚先生のアドバイスにより、小児栄養消化器病学会から、松井陽先生、米沢俊一先生、余田篤先生、窪田満先生、中山佳子先生に新たに研究協力者として加わっていただくことになりました。

##### 目次

##### I. 概念

##### II. 疫学

##### III. 症状

- IV. 検査所見
- V. 診断法 鑑別診断
- VI. 治療の基本的な考えかた
- VII. 保険診療について
- VIII. 付録；様々な免疫分子、細胞の豆知識

## 本文

### I. 概念

好酸球性消化器疾患 (Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders; EGID)は消化管における炎症性疾患である。現状では消化管組織の好酸球の増加を指標にして診断が行われている。発症時期は乳児期から高齢にいたるまで様々、症状はQOLを落とさない軽症から、生命にかかわる重症者までこれも様々である。また、消化管という、食道から、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸に至る臓器のどこに炎症がおきるかによって、異った病像を呈する。病名もこの部位によって分類される。ここでは、好酸球性食道炎 (Eosinophilic Esophagitis; EoE) と好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE) の 2 つに分類して話を進めることにしたい。

#### 我が国と欧米の違い

EoE は、この分野で現在最も注目されている疾患の一つと言えるが、その理由は欧米で、特に食道に炎症が限局した EoE が急激に増加していることにある。その診断治療学は進み、病態や分子生物学的研究も大きな進歩を見せている。しかし、EGE は欧米では患者数が少ないこともあり、研究は遅れている。これとは逆に、我国では EGID 全体に占める EoE の割合は、成人における木下らの、小児における山田らの厚労省難治性疾患研究結果を見ても、欧米とくらべると非常に少ない。本邦で EGID の大部分を占めるのは EGE であり、EoE と EGE の比率は欧米とちょうど逆転した形である。EGE は純粋な EoE と比べて、より重要な臓器が障害され、患者の QOL も落とされる。EGE について欧米の EoE 並みに、詳細かつ実用的な診断治療指針が求められていると言えよう。

#### 欧米で確立された診断治療指針

Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

日本で確立された診断治療指針  
木下先生の論文を引用

## II. 疫学

EoE, EGE の比率は？

木下先生；成人の EGID について疫学調査を行い、国内推定 EoE100 名、EGE500 名の患者の存在が推定された。やはり、我が国においては成人でも EGE が多くを占めていた。成人では特に原因物質の特定が非常に困難であり、生涯にわたって続く消化管炎症の存在があり、ステロイドなどの長期使用から副作用が多発していることが分かってきた。

また、症例集積研究を発表されている。

Kinoshita Y et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. J Gastroenterology 2012. これによると、1078 の我が国の教育病院に質問紙を送り、2004-2009 年に診断された EoE26 名、EGE144 名が集められた。つまり、EGID のうち 15% が EoE であり、85% が EGE という比率であった。この症例集積研究は、現時点で最も詳細で現実に即した報告であり、以下数回引用させていただく (Kinoshita, J Gastroenterol 2012)。

山田先生；多数の幼児～思春期 EGID 患者の消化管内視鏡の検査結果を全国から集積し、検討を行った結果、欧米のような pure な EoE は少数しか存在せず、そのほとんどが EGE であった。我が国と欧米で大きな差があることが判明した。

## III. 症状

Intermittent type or Persistent type

症状が慢性的に持続する Persistent type と、一時的な症状があり、間歇期は健康な Intermittent type に分けられる

重症例

これまでの本邦からの症例報告を見ると、以下の症状が数件ずつ報告されている。

- 消化管穿孔、穿孔性腹膜炎
  - 機械的イレウス、手術治療
  - 消化管出血
  - 蛋白漏出胃腸症、低蛋白血症
  - 腹水
  - 経口ステロイド依存状態、副作用の出現
  - 小児における低栄養、脳神経発達障害
- 重症度別の頻度は明らかになっていない

部位別の症状；簡単に以下のように推定することも可能か

- ① 嚥下障害 (食道)
- ② 嘔吐 (上部消化管)
- ③ 胸やけ (上部消化管)
- ④ 食欲不振 (上部消化管)
- ⑤ 腹痛 部位 上腹部 臍周囲 腹部全体 下腹部 (放散痛、神経支配について)
- ⑥ 体重減少 (上部消化管、小腸)
- ⑦ 低蛋白血症 (小腸)
- ⑧ 下痢 (小腸、大腸)
- ⑨ 下血 (回腸、大腸)

この他、腹水は EGE の 56%に見られる (Kinoshita, J Gastroenterol 2012)

#### IV. 検査所見

- 血液ヘモグロビン
- 末梢血白血球数；EoE で 6,830 (4,400-21,400) / $\mu$ l, EGE で 8,970 (3,100-97,800) / $\mu$ l と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値) (Kinoshita, J Gastroenterol 2012)
- 末梢血好酸球；EoE で 446 (162-8,774) / $\mu$ l, EGE で 2,130 (3-58,860) / $\mu$ l と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値) (Kinoshita, J Gastroenterol 2012)
- CRP；EoE では 0.1 (0.03-2.9) mg/dl, EGE では 0.29 (0.0-18.0) mg/dl と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値) (Kinoshita, J

Gastroenterol 2012)

- 便粘液好酸球
- 腹水好酸球；漿膜下に病変のある場合、腹水中に好酸球を認める
  
- 消化管内視鏡検査、消化管組織検査  
内視鏡写真や、病理学的特徴のイラストをふんだんに取り入れること

外観（マクロ所見）について

EoE；以下の特徴的所見あり

- Longitudinal furrows；縦走溝
- White plaque；白斑
- Multiple concentric rings；気管様狭窄？

EoE；非特異的所見しかない場合がほとんどであり、外観のみで判断するのではなく、組織を採取して検査することが必要

- 浮腫
- びらん
- 紅斑

組織診断（ミクロ所見）

組織をみればすべて確定診断できるというわけではないが、病勢の決定、消化管炎症部位の特定に、非常に有益である

1990年の Talley らの基準

1. 消化器症状が存在
2. 消化管の1か所以上に生検での好酸球浸潤  
and/or
3. 末梢血好酸球増多と特徴的なエックス線所見がみられ、寄生虫疾患や消化管以外の好酸球増多を示す疾患が除外できる



表；好酸球の正常値 食道以外の組織では、EGID でなくても好酸球が存在することに注意 (山田先生作成)

	文献1から引用改変	文献2から引用改変**	EGIDの基準 (文献3,4,5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) #

\* 生理的には存在しない

\*\* 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/10 HPF あるいは陰窩や筋層に浸潤している場合

1. Liacouras CA. Practical Gastrienterology. 2007,
2. DeBrosse CW, et al, Pediatr Dev Pathol. 2006,
3. Liacouras CA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2011,
4. Lwin T, et al. Mod Pathol. 2011
5. Xanthakos SA, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005

食道から直腸までの全消化管の健常者での好酸球の数と分布に関する検討は 成人に関しては島根大学の臨床病理学の丸山理留敬教授と一緒にやってみようかと相談をしております。好酸球と一緒にそのほかの炎症細胞に関しても見てみたいと思っております。小児に関してはサンプル数の問題で私たちのところでは難しいかもしれません(木下)。

内科領域においては木下先生の島根大学のグループ

小児科領域においては信州大学中山先生のグループにお願いいたしたく存じます。野村

#### 病理組織観察のポイント

- 粘膜上皮内の好酸球数
- 粘膜固有層の好酸球数
- 単核球浸潤、特に上皮内リンパ球
- 上皮細胞の障害
- リンパ濾胞形成
- 組織浮腫

- Computed Tomography; CT

EoE は、53%に食道壁の肥厚があり、EGE には、75%に消化管壁の肥厚を認める。また、EGE の 56%に腹水が検出される。壁の肥厚以外には今のところ特徴的な消化管の所見は見出されていない。(Kinoshita, J Gastroenterol 2012)

- 超音波検査

- RI シンチグラフィ

- 吸収障害の検査

- 脂肪便

- クリニテスト

- 蛋白漏出胃腸症の検査法

## V. 診断法 鑑別診断

診断治療のステップについて、現時点では以下の3つを定める

Step 1. 症状から疑う

Step 2. 内視鏡検査以外の検査で鑑別がある程度行えている

Step 3. 内視鏡検査組織検査で明らかな組織の好酸球増加を証明

EGE の診断指針 (2011 年改訂、厚労省木下班)

---

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

1 と 2、または 1 と 3 は必須 これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる  
（木下ら、日本消化器内視鏡学会雑誌、Vol154,1797-1804,2012 から引用）

EoE 診断指針案 (2011 年改訂、厚労省木下班)

---

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（生検は食道内の数か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 これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる  
（木下ら、日本消化器内視鏡学会雑誌、Vol 53,3-14,2011 から引用）

鑑別疾患名と 1-3 行の重要厳選文章をお書きください（早急に充実させたい）

鑑別疾患が指針の重要なポイントとなります

分量が多くなれば、付録へ移動する

比較的頻度の高い疾患

- クロウン病
- 潰瘍性大腸炎
- 胃十二指腸潰瘍 薬剤性でない場合は その成因はヘリコバクタ・ピロリ感染の場合が多く 除菌治療により治癒する
- 薬剤性消化管障害（潰瘍、びらん、など）（NSAIDs, アスピリン、ビスフォスフォネート, など） 薬剤の投与歴に十分に注意を払って病歴を聴取することが肝要である。胃に潰瘍やびらんが形成されることが最も多く出血合併症を起こす頻度が高い。薬剤の一時的な休薬、中止が可能であれば病変は急速に治癒する。薬剤の投薬中止が不可能な場合には胃十二指腸の病変であればプロトンポンプ阻害薬の投薬でほとんどの場合治癒する。
- 消化管リンパ腫
- ヘリコバクター感染症
- 大腸がん 繰り返す便秘と下痢、腹痛は大腸がんでも見られることがあるが 内視鏡検査を行えば問題なく鑑別診断が可能である。
- 食道がん 嚥下障害を訴える場合には好酸球性食道炎との鑑別が必要な場合もあるが 内視鏡検査をすれば問題なく鑑別診断が可能である。
- 胃食道逆流症 好酸球性食道炎と胃食道逆流症は症状からの鑑別は難しいが、好酸球性食道炎の方が嚥下障害が多い。内視鏡検査では胃食道逆流症の 30%に食道内に縦走するびらんをみとめ好酸球性食道炎の縦走溝と鑑別が難しいが 胃食道逆流症では好酸球性食道炎の縦走溝に比較してびらんの幅が広く発赤や白苔が目立つ また食道の下部を中心に見られる。生検では好酸球性食道炎では好酸球数が多く 上皮の表層にもおおくみられ、microabscess や 脱顆粒、粘膜固有相の線維化が目立つといわれる。食道内 pH モニタリング検査を行って病的な逆流がないと 好酸球性食道炎の可能性が高くなり プロトンポンプ阻害薬の投与を行って有効であれば 胃食道逆流症の可能性が高くなる。
- 寄生虫疾患
- 細菌性腸炎
- ウイルス性腸炎
- ヒルシュスプルング病