

平成 24 年度～25 年度

Ⅱ. 分担（総合）研究報告

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））
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
（総合）分担研究報告書

好酸球性消化管疾患の病因検索と診断能向上のための研究

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

好酸球性消化管疾患の病因を明らかとし、診断と治療の方法を改善するとともに、今後の診療ガイドラインの作成に有用な基礎データを得るために GWAS 解析、食道粘膜 mRNA のマイクロアレイ解析、好酸球性消化管疾患の発症リスク因子の検討、血清および内視鏡・生検診断能の向上を目指した検討を行った。検討の結果、日本人成人の好酸球性食道炎の病態と欧米の小児例の病態が極めて類似していることが証明された。また、診断のための血清バイオマーカーとして *Helicobacter pylori* 感染が陰性であることは発症リスク因子となりうるということが明らかになった。さらにバイオマーカーとして有望なサイトカインが見つけ出されたが抗原特異的な IgE は病因物質の同定には有効でないことが明らかになった。さらに、内視鏡診断に有用な特異性の高い異常内視鏡像、健常者の正常消化管臓器各部における浸潤好酸球数も明らかとなり、好酸球性消化管疾患の診断能は著しく向上したと考えられる。

研究協力者

岩切勝彦（日本医科大学・准教授）
松本主之（岩手医科大学・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）
丸山理留敬（島根大学・教授）

して研究を行ってきた。さらに合わせて、好酸球性消化管疾患の内視鏡、生検診断能を改善し、診断や病勢判断のための血清バイオマーカーを明らかとし、最終的には好酸球性消化管疾患の診療の指針を作成、改訂し特に重症・難治例を対象とした診療ガイドライン作成のための根拠データを創出することを研究目的としている。

A・研究目的

好酸球性消化管疾患の原因は明らかとはなっていない。さらに好酸球性消化管疾患に現在分類されている新生児食物蛋白誘発胃腸炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎などが同一の原因で起こっているのか否かについても明らかになっていない。そこで好酸球性消化管疾患に含まれる各種疾患の病因を明らかにするとともに各疾患の病因の違いを比較検討することを目的と

B. 研究方法

1. 病因を明らかにするための GWAS 解析

好酸球性消化管疾患の病因解明には GWAS (genome wide association study) を用いた網羅的な遺伝子の多型解析を行う。GWAS 解析を行うために好酸球性消化管疾患の患者を多数集積する。集積患者の臨床像、薬剤に対する反応性、臨床経過、予後に関する情報をデータベース化する。患者の血液検体は全て連結可能匿名化をおこなう。末梢血より DNA を抽出し、これ

を京都大学ゲノム情報疫学の松田文彦教授と共同で Illumina 社の SNP アレイを用いて多型解析を行う。好酸球性消化管疾患に含まれる各疾患の患者から得られたデータを比較することで病態の類似性を判定するとともに、京都大学ゲノム情報疫学が保有する健常者データと比較することで健常者との差異を判定し病因・病態に迫る遺伝的感受性を明らかにする。

2. 食道粘膜の発現蛋白を解析することで欧米の好酸球性食道炎と日本の好酸球性食道炎のちがいの有無を明らかにするための検討

好酸球性食道炎では食道粘膜の生検材料を用いた mRNA のマイクロアレイ解析を行うことで食道粘膜の発現蛋白を同定し健常者食道との違い、欧米の好酸球性食道炎との同異に関して検討を行う。

3. 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、この変化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する。

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 で検討を行う。*Helicobacter pylori* の診断は血清を用いて抗体価の判定により行う。

4. 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する。末梢血中の抗原特異的 IgE の測定は ELISA 法で行う。

5. 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、健常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を含めて 47 種類の血清サイトカインの測定をおこなって診断、病勢判定に有用な血清サイトカインの発見を試みる。

6. 内視鏡検査を受診した対象者のコホートを用いて好酸球性食道炎の内視鏡診断能を高めるための検討

好酸球性食道炎の診断能を向上させるため上部消化管の内視鏡検査を受診する患者を対象として前向きコホート研究を行って、最も感度と特異度の高い診断マーカーとしての内視鏡異像、自覚症状の種類を明らかにする。

7. 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明らかにする。

(倫理面への配慮)

上記の全ての検討は研究プロトコルを島根大学の倫理委員会に諮り承認を得たのちに、対象者に文章による説明を行い、十分に倫理面に配慮しながら行う。

C. 研究結果

1. 病因を明らかにするための GWAS 解析

GWAS 研究に関しては、研究プロトコルを島根大学をはじめとする参加施設の倫理委員会に諮り承認を得た。その後、臨床データを匿名化して登録するための登録用の website を開設し運営している。現在は順調に好酸球性消化管疾患の患者の集積を行っている。末梢血は匿名化したのちに DNA を抽出しており現在好酸球性食道炎例約 20 例、好酸球性胃腸炎例 5 例の検体を得て DNA の抽出が完了している。今後 300 例の患者の集積を目指して、より多くの患者の集積を短期間で行うことを目的として好酸球性消化管疾患に関する情報提供と診療のアドバイスを行う website を開設する予定としている。

2. 食道粘膜の発現蛋白を解析することで欧米の好酸球性食道炎と日本の好酸球性食道炎の違いの有無を明らかにするための検討

無治療の好酸球性食道炎例の食道粘膜では健常者に比べて eotaxin3, periostin, IL-13, cadherin26 などが高発現し、filaggrin, claudin10 などが健常者よりも低発現であった。このような変化は欧米で小児の好酸球性食道炎患者で報告されている現象と極めて類似した結果であり、欧米の小児を中心とした好酸球性食道炎と日本の成人の好酸球性食道炎の病態が類似したものであることが明らかになった。

3. 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

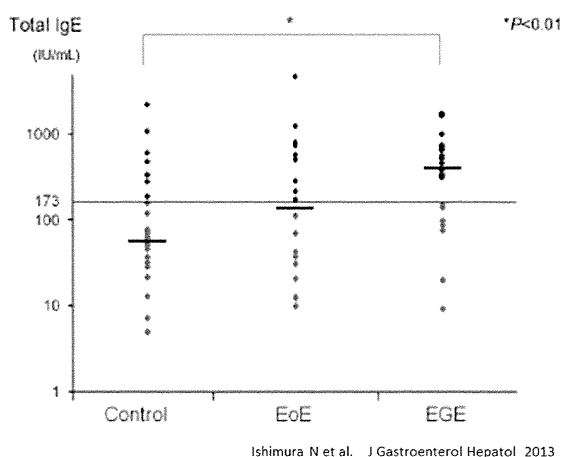
好酸球性消化管疾患例では好酸球性食道炎であっても好酸球性胃腸炎であっても *Helicobacter pylori* 感染陽性率は 20~30% であった。一方、年齢、性別、診断時期を一致させたコントロール例では *Helicobacter pylori* 感染陽性率は 50% 程度であった。ここから計算される *Helicobacter pylori* 陽性者の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎発症リスクの OR は好酸球性食道炎で 0.22、好酸球性胃腸炎で 0.31 であった。

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

4. 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 (図 1)。

図 1a 好酸球性消化管疾患例の抹消血液中の総 IgE



Ishimura N et al. J Gastroenterol Hepatol 2013

図1b 好酸球性消化管疾患例の抗原特異的 IgE

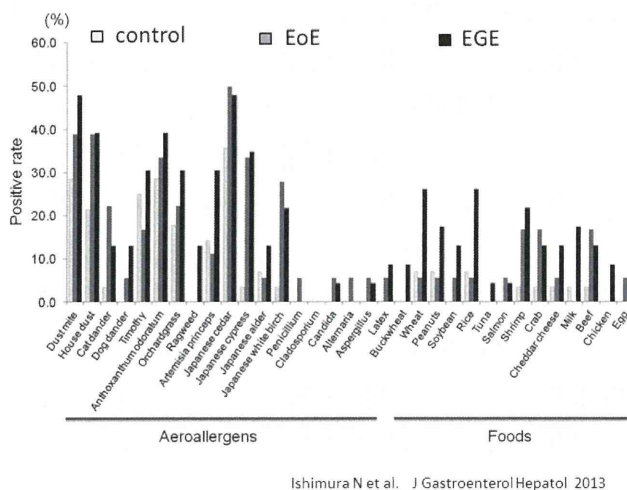
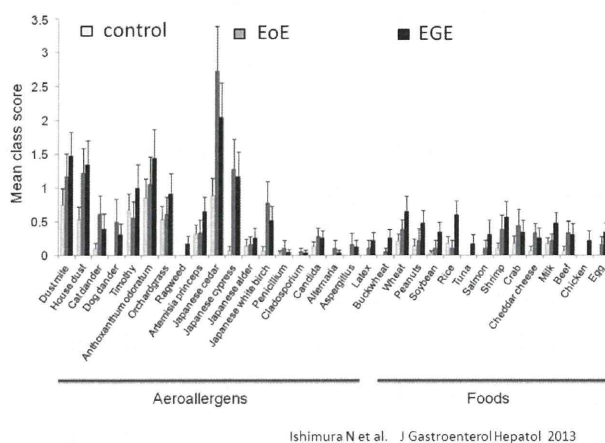


図1c 好酸球性消化管疾患例の抗原特異的 IgE



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、好酸球性消化管疾患では抗原特異的な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。

5. 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

まずIL-5, IL-13, IL-15, eotaxin3, TSLPの5種の血清中のサイトカインの測定を行った。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かった。一方、

IL-13, eotaxin3, TSLPも好酸球性消化管疾患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。

そこで次に測定サイトカインの種類を47種にまで増やしたところ好酸球性消化管疾患ではG-CSF, IL-8, MCP-1, MCP-4, TNF α , CTACK(CCL27), SDF-1, MIP-3 β , lymphotactin, MIG, periostinなどの血清濃度が高いことが明らかになった(図2)。これらのサイトカインの好酸球性消化管疾患における診断感度、診断特異性、病勢との相関性に関して今後検討を重ねていくことが必要であると考えられた。

図2a 変化が明確なもの(影の部分が正常値)

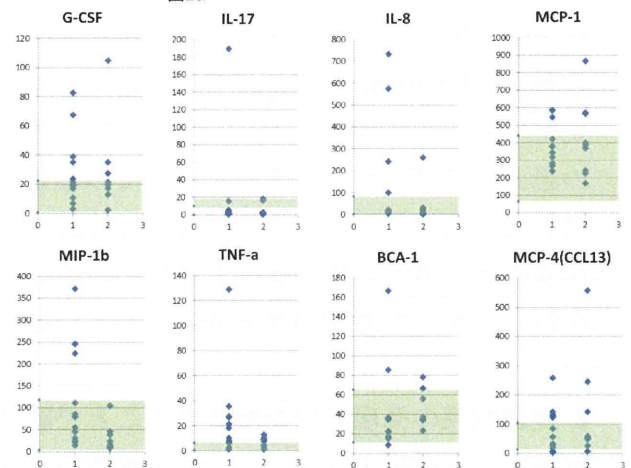
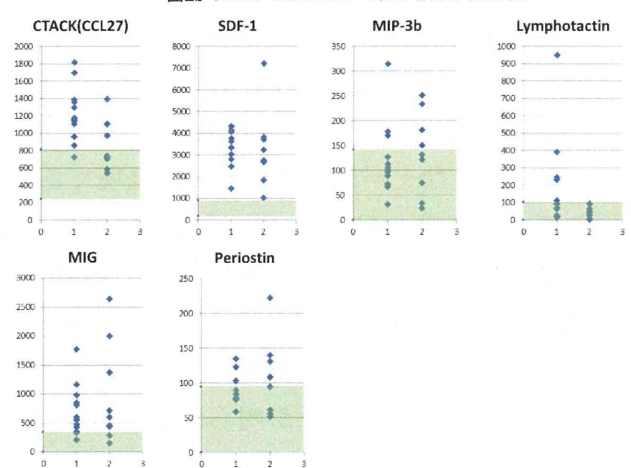


図2b 変化が明確なもの(影の部分が正常値)



6. 内視鏡検査を受診した対象者のコホートを用いて好酸球性食道炎の内視鏡診断能を高めるための検討

好酸球性食道炎の内視鏡診断能を向上させるための研究では、現在、島根県内の病院の協力を得て約3万例の上部消化管内視鏡検査受検例のデータを集積している。この中で確定診断された20例の好酸球性食道炎例の症状、各種内視鏡異常像と最終診断との比較検討を行い、診断に用いる全臨床データの中で内視鏡検査で判定される食道粘膜縦走溝が感度、特異度ともに最も優れていることを明らかにすることができた。一方、自覚症状は診断感度、特異度ともに低いことが示された。この成績は近く論文として発表する予定である。

7. 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

健常者の消化管の浸潤好酸球数の正常値を設定するための検討では、約100例の健常者の組織を得て食道では粘膜上皮内、胃、十二指腸、小腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸では粘膜固有層と粘膜下層の好酸球数の計測を行った。健常者では食道粘膜上皮内に好酸球はほとんど存在しないが、他の消化管の粘膜固有層、粘膜下層には多数の好酸球の浸潤が見られた。特に終末回腸と上行結腸には健常者でも浸潤好酸球数が多く、現在用いられている好酸球性胃腸炎の診断指針に記載されている「好酸球数20以上/高倍率視野」をそのまま判定に用いると、健常者でも異常と判定されることがあり over diagnosis の危険性を招くことが明らかとなった。この成績に基づき好酸球性胃腸炎の診断指針の修正の検討を始めるとともに、近く論文として研究内容を発表予定である。

D. 考察

平成24年度と25年度の研究結果より、日本人の好酸球性消化管疾患の病態とリスク因子が

明らかになってきた。

まず好酸球性消化管疾患の本体の遺伝子の異常に迫ろうとするGWAS研究に関しては順調に患者サンプルの集積が進んでおり2年程度で解析に必要なサンプル数となることが期待されている。これが集積されれば好酸球性食道炎と胃腸炎の違いの有無、好酸球性食道炎の中でPPI反応性のものと非反応性のものの違いを遺伝子レベルで論じることができるようになり病態解明も診療も向上することが期待される。好酸球性食道炎に関しては食道粘膜での発現蛋白量の欧米の小児での変化と日本の成人での変化が極めて類似しており小児と成人、欧米と日本の年齢、人種の差にもかかわらず同一の病態を有する可能性が高いことを明らかにすることができた。このような結果は欧米の患者で既に試みられている診断や治療の方法が日本においても有用である可能性を示唆しており、今後の診療の指針の改訂、ガイドラインの作成に極めて重要な情報であると考えられる。

好酸球性消化管疾患の発症リスク因子に関する検討では、私達は平成24年度に好酸球性消化管疾患例と健常者の 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疾患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、今後この2疾患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。

好酸球性食道炎の診断において自覚症状は診断の感度と特異度が低く、内視鏡検査で食道粘膜に縦走溝を見つけることが最も感度、特異度が高い診断方法であることが明らかになった。好酸球性食道炎の縦走溝は十分な知識がない場合には逆流性食道炎の縦走びらんと混同されることがトレーニングによって確実な鑑別が可能であり、縦走溝の診断マーカーとしての認識が好酸球性食道炎の内視鏡検査の質を高めるとともに、症状から好酸球性食道炎を疑ってリスクを伴う生検が多数行われる可能性を低下させることが期待される。

好酸球性消化管疾患の血清診断バイオマーカーの検討では、好酸球性消化管疾患を血中の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。Multiplex assay で47種のサイトカインを同時測定すると数種のサイトカインが好酸球性消化管疾患で著明な高値をとることが明らかになった。今後は他疾患においてこれらのサイトカインの測定を行い好酸球性消化管疾患のバイオマーカーとして感度とともに特異性の高いサイトカインを選定する必要がある。

好酸球性消化管疾患の生検診断の診断精度の向上を目指して健常者の消化管各部の粘膜の浸潤好酸球数の計測を行った。全消化管において健常者の粘膜浸潤好酸球数が明らかとなったことにより、現在の好酸球性胃腸炎の診断指針が over diagnosis をきたすリスクを有するものであることがわかった。早急に診断指針の改訂を行うことが必要になったと考えられ、データの確認を行った後に現在使用している診断指針を改訂することを予定している。

E. 結論

好酸球性消化管疾患の病因を明らかにすることを目的としたGWAS研究は現在順調に患者コホートの収集が進んでおり2年程度で完了すると期待される。内視鏡診断能の向上と病理組織検査の正確さを向上させるための研究は終了し成果を論文発表する予定である。血清バイオマーカーを見つけ出すための研究は候補分子を数種に絞るところまで進行している。

F. 研究発表

論文発表

- 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. *International Journal of Molecular Medicine*, 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. *Laboratory Investigation*, 92: 896-909, 2012
- ④ Shimura S, Hamamoto N, Yoshino N, Kushiya 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. *The Journal of Immunology*, 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. *Clinical Journal of Gastroenterology*, 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. *Journal of Gastroenterology*, 48: 333-339, 2013
- ⑩ Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Case-control study of gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 53: 60-62, 2013
- ⑪ Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28: 1306-1313, 2013
- ⑫ Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary Md, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murin. DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Laboratory Investigation*, 93: 834-843, 2013
- ⑬ 木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 清村志乃, 多田育賢, 丸山理留敬: 好酸球性胃腸炎の診断と治療. *Gastroenterological Endoscopy*, 54: 1797-1805, 2012.
- ⑭ 石村典久, 木下芳一: 好酸球性食道・胃腸炎. *消化器の臨床*, 16: 5-14, 2013.
- ⑮ 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治: 好酸球性消化管障害の診断と治療. *日本消化器病学会雑誌*, 110: 953-964, 2013.
- ⑯ 木下芳一: 好酸球性胃腸炎. In: カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博, 菅野健太郎, 千葉勉編). 西村書店, 東京, 2013, pp672-674.
- ⑰ 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 相見正史, 石原俊治: 好酸球性消化管疾患の診断基準. *胃と腸*, 48: 1853-1858, 2013.

学会発表

- ① 石村典久, 古田賢司, 佐藤秀一, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性食道炎および好酸球性胃腸炎患者における特異的IgE抗体測定の意義. 第99回日本消化器病学会総会, 2013. 03. 23, 鹿児島.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総合）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 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授

研究要旨：2013年雑誌「胃と腸」誌上、において eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID)の呼称が好酸球性消化管疾患と統一された。また、本疾患の基本概念と各臓器における概念、診断基準と取扱いが包括的に記述された。さらに、成人と小児における EGID の相違についても述べられ、我が国における EGID の啓蒙に大きく役立った。

(分担研究者)

福岡大学筑紫病院 消化器内科
教授 松井 敏幸

A. 研究目的

著者らは、これまでに炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続してきた。その成果は、我が国におけるIBD診断基準の作成につながりその改訂も進め、公表してきた。その内容は我が国におけるガイドラインとしても取り上げられてきた。また、早期クローン病の診断や好酸球性腸消化管疾患 (EGID) との鑑別に関しても研究を進めてきた。

B. 研究方法

今回、消化器内科医を対象とする雑誌「胃と腸」48巻13号 (2013) にEGIDに関する特集を組み、我が国を代表する研究者に診断基準と治療の方針を小児と成人に分けて掲載することになった。

(倫理面への配慮)

総説や原著論文であり、患者情報は含まれていない。

C. 研究結果

胃と腸誌では、以下のように我が国における好酸球性消化管疾患の最新の状況についてまとめ、論説した。

- 1) 好酸球性消化管疾患の考え方・・・松井敏幸
 - 2) 好酸球性消化管疾患の診断基準・・・木下芳一
 - 3) 小児における好酸球性消化管疾患の概念
—小児と成人における異同に主眼を置いて
・・・野村伊知郎
 - 4) 小児における好酸球性消化管疾患の診断
・・・山田佳之
 - 5) 好酸球性消化管疾患の診断と治療—好酸球性
食道炎・・・友松雄一郎
 - 6) 好酸球性消化管疾患の概念 —好酸球性消化管
疾患の病理・・・平橋 美奈子
 - 7) 好酸球性胃腸炎の診断根拠—福岡大学にお
ける実態・・・石川智士
- などが主な論文であり、我が国における呼称を好酸球性消化管疾患とすることについても合意がえられた。

D. 考察

好酸球性消化管疾患 (EGID) は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。その病態も我が国と海外で差があるようにみえる。更なる研究の進歩と調査が必要であり、重症例に対する治療法の確立も望まれる。公表された診断基準により病態解明が進むものと思われる。また、わが国における先進的な成果を一堂に集めたことにより認知度が高まった。

E. 結論

海外で多く研究されてきた好酸球性消化管疾患は我が国にも存在する。好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。今後の病態解明と治療法探策研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1, 著者名 : Tsurumi K, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K, Iwashita A.

論文名 : Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and nonprogressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single-center cohort study.

雑誌名 : Digestion. 2013; 87: 262-8

2, 著者名 : Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M.

論文名 : Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan.

雑誌名 : J Gastroenterol. 2014;49:93-9.

3, 著者名 : Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T.

論文名 : Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan.

雑誌名 : J Gastroenterol. 48: 31-72, 2013

4, 著者名 : Ono Y, Hirai F, Matsui T, Beppu T, Yano Y, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Yao K, Higashi D, Futami K.

論文名 : Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease.

雑誌名 : Dig Endosc. 24: 432-438, 2012

5, 著者名 : Yano Y, Matsui T, Hirai F, Sato Y, Tsurumi K, Ishikawa S, Beppu T, Koga A, Yoshizawa N, Higashi D, Futami K.

論文名 : Cancer risk in Japanese Crohn's disease patients: Investigation of the standardized incidence ratio.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol 28: 1300-1305, 2013.

6, 著者名 : Kinoshita Y, Furuta K, Ishimaura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T.

論文名 : Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.

雑誌名 : J Gastroenterol 48: 333-339, 2013.

7, 著者名 : 松井 敏幸

論文名 : 【序説】 好酸球性消化管疾患の考え方。

雑誌名 : 胃と腸 48(13); 1849-1852, 2013.

8, 著者名 : 石川智士、松井 敏幸。

論文名 : 好酸球性胃腸炎の診断根拠—福岡大学における実態

雑誌名 : 胃と腸 48(13); 1883-1896, 2013.

2. 学会発表

1) 石川智士、松井敏幸、木下芳一. 本邦での好酸球性胃腸炎の実態調査～当院での経験も含めて～. 第84回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2012) 2012年10月10月

2) 矢野 豊、平井郁仁、松井敏幸.

当科におけるクローン病に対するアダリムマブの治療成績. 第98回日本消化器病学会総会 2012年4月19日- 4月21日

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

なし

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。平成24-25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。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、好酸球数の正確な測定やMBP、EDN、eotaxin-3、肥満細胞トリプターゼなど関連分子による染色を用いることでより明確な分類・評価が可能と考え検討した。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EGE患者7名、また2名のEoE疑い（EoEではなかった）とプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多（PPI-REE）の1例の診療を行い、臨床情報を収集した。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6名について詳細をまとめた。またEGE症例4名において多種抗原除去療法（MFED）等の食事療法が奏効し、MFEDはステロイド漸減中止にも有用であった。さらに2次性EGIDでは好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）に関連したものが重要であり、その原因として知られている*FIPIL1-PDGFR*融合遺伝子発現等の検討をHES疑い患者4名で行い、陰性であった。アレルギー疾患の増加からも今後、EGID患者増加が予測される。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、患者数が多い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]）、大腸炎（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IgE型と非IgE型の中間に位置するアレルギーとされており、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・乳児食物蛋白誘発胃腸炎の研究を行ってきた。平成24-25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った。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

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、重症度などを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。また抗MBPモノクローナル抗体、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に向けて準備を整えた。またH&E染色での安定した組織好酸球数の測定に向けて準備を行った。

3. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

ケモカインレセプターなどがTヘルパー2型細胞（Th2）およびTヘルパー1型細胞（Th1）の指標として報告されている。最も有用なTh1/Th2の指標になりうる分子を探るため、末梢血単核細胞を分離して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ヘルパー17細胞 (Th17) でのこれらの発現をフローサイトメーターで検討した。また末梢血全血を用いての検討を行った。

4. 実際のEGID症例

幼児から思春期までのEGID患者について検討した。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EGEでの多種抗原除去療法 (MFED) 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、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類) とこれまでに症状を誘発した食品群の除去 (MFED) を行い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入した。またMFEDのステロイド減量効果についても検討した。

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. 抗原リンパ球刺激試験 (ALST) の検討

研究代表者施設にて乳関連抗原について系が確立されており検討した。

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-PDGFRB* 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

これまで報告のある症例について後方視的検討を行った。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。これまでの報告からの情報をもとに、20数例の重症症例を抽出した。

2. EGID患者検体での免疫染色

最終的にEGID患者 (胃腸炎8名、腸炎3名、食道炎7名 [2次性EGIDを含む]) (および疾患対照群) の病理診断のために採取された消化管生検標本が準備できた。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。Kita博士の教室での免疫染色プロトコールに従い、抗MBPモノクローナル抗体を用いた染色の条件設定を行った。高親和性の抗MBP抗体、抗EDN抗体を用いた検討についても、入手でき次第、同時に検討を行う予定である。またH&E染色での組織好酸球測定は4人の臨床検査技師に病理医の指導のもと好酸球数が既存の検体を用い独立的に測定し、大きな測定誤差が見られた場合には供覧し標準化をはかった。

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。さらに時間と検体量を節約できる全血を用いた検討を行った。全血検体においてもこれまでの検討とほぼ同様の結果が得られた。他施設からの検体の受け入れや小児の検討に使用が可能と考えている。

4. 実際のEGID症例

幼児から思春期でのEGE患者7名 (疑い除く) が群馬県立小児医療センターで診療を受けた。また2名でEoEを疑い精査したがEoEの診断とはならなかった。また一次性に食道好酸球増多を認めた1例はプロトンポンプ阻害薬 (PPI) の反応が良好で、プロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多 (PPI-REE) と診断した。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、PPIが奏功した症例、またステロイドが奏功した症例が存在した (Yamada Y et al. *Int Arch Allergy Immunol*, 2013に発表)。

5. 小児EGEでの多種抗原除去療法 (MFED) の検討

EGE患者4名、EGEが疑われた症例1名 (生検されていない) において食事療法 (除去食) を行った。1例は2度のMFEDを行い、さらに再燃したが、その後は乳製品のみ除去で寛解している (Yamada Y et

al. *Allergol Int*, 2014に発表)。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、MFEDにより症状も検査値も改善し、再導入後は原因と考えた乳と卵の除去のみで寛解を維持している。また1名はプレドニゾン投与・成分栄養により寛解を維持していたが比較的ステロイド依存性が強く成分栄養からQOLを上げるためMFEDに変更した後、ステロイドの漸減途中からは再導入をすすめ完了した。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。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。またMFED併用はステロイド減量にも有効となる可能性が考えられた。

6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

2名のEoE疑い（結果的に2名ともEoEは否定的）とEGE患者5名（7回）の病理検査時に採取した消化管生検検体（上下消化管複数箇所）を研究代表者施設にて検討中である。

7. 抗原リンパ球刺激試験（ALST）の検討

一次性EGEと診断した4名において、研究代表者施設にて乳関連抗原について検討された。2名が乳関連抗原に対して陽性反応を示した（1例の陰性は参考値）。

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のスクリーニングとして対応している。（*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）。新規に4名のHES疑い患者の検討を行ったが陰性であった。また対照として2名、肺癌、大腸癌の細胞株、陽性コントロールとしてEoL-1を使用した。加えてさらに広く*FIP1L1-PDGFR*融合遺伝子発現を検出できるように新規にプライマーを設定した。EoL-1の陽性コントロールでは検出できたが、以前の検体についても再度、検討したがこれまでのプライマーと同様にいずれも陰性であった。

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。成人の研究でも本邦ではEGEが多いとされていたが、年々、成人EoEは増加している様である。EoEの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、慢性期での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。一つにはH&Eを補完する抗MBPモノクローナル抗体による好酸球数測定であり、これまでも使用された報告がある。また加えて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ということである。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。

また組織好酸球数の測定には機器と測定者の標準化が必要であり、病理の指導のもと、機器の扱いに対して十分な背景のある臨床検査技師に測定法を取得してもらい標準化を測った。

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。かなり以前から、時間と検体量を要する細胞内サイトカインやサイトカイン産生の測定の代用として、Th1/Th2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/Th2に加えTh17やTregの研究が進み、これらもケモカインレセプターを発現していると報告されており重複する受容体が無視できない可能があった。そこでこれらをふまえて最も有用なTh1/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た。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、これら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る。さらに全血を用いた検討を行い確認した。これにより小児や貴重検体での検討も可能になると考えており、臨床応用に近づけることができた。

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。また治療上では後方視的ではあるがPPIにより好酸球数が著減している症例もあり、PPI-REEのような好酸球増多がこの患者群で存在している可能も考えている。

群馬県立小児医療センターで診療を行ったEGE症例のほとんどが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であると思われた。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少ない。そこでEoEで報告されている6種抗原（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類）除去あるいは成分栄養のEGEでの効果の検討を行なった。我々は経験的な除去食（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類とこれまでに症状を誘発した食品群の除去）とその後の再導入を行う多種抗原除去療法（MFED）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り、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MFEDのステロイド減量効果も確認できた。しかし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も行った。

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。

また幼児以降や成人でもミルク抗原によるリンパ球刺激試験が樹立され、研究代表者施設で行った。今回の少数例でも実際の負荷の結果と一致する症例も存在し、有用と考えている。

HESの一臓器症状としてEGIDを発症した場合には、HESとしての治療を行う必要がある。2003年に骨髄増殖型HES患者の多くで*FIP1L1-PDGFR*融合遺伝子の発現が確認され、イマチニブ感受性であったことから予後の劇的な改善が見られた。HESとEGIDはステロイドなどの共通した治療もあるが、このような分子標的を見つけることが重要と考えられるようになり、WHOの骨髄増殖性新生物(MPN)の分類でも好酸球増多を伴うMPNは独立したカテゴリーに分類された。特に*PDGFRA*や*PDGFRB*の遺伝子再構成は見落としの無いようにしたい。このことから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、これらのスクリーニングが重要と考える。小児での報告は少ないが、末梢血好酸球増多を伴ったEGID患者では検索が必要な項目である。

E. 結論

欧米でのEoEの増加に伴い、消化管の好酸球性炎症の研究が進んできた。本邦での実態と欧米との共通点と相違点が、当研究班の研究を含めた数年の研究で少しずつ明らかになってきた。EGEは本邦で比較的多く、本邦での研究の進展が国際的にも重要と考えている。診断は臨床と病理の両面からのアプローチを必要とし、病態を考える上では、これまでのエビデンスの蓄積があるIgE型の知見と非IgE型の概念に基づいたアプローチを要すると考えている。未解決の部分がみえてきており、今後、班全体の登録システムにより多数かつ幅広い年令の患者が登録されることにより分類や疾患概念の整理がすすみ研究も加速すると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) [Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. Allergol Int, 2014 in press](#)
- 2) [Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life. Allergol Int, 2014 in press](#)
- 3) [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. 161 suppl 2, 2013 159-163](#)
- 4) [Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental](#)

asthma model infected with respiratory syncytial virus. Int Arch Allergy Immunol, 161 suppl2, 2013 129-137

- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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? 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;10-13
- 8) 山田佳之, 中山佳子. 小児における好酸球性消化管疾患の診断. 胃と腸 医学書院 第48巻第13号, 2013; 1904-1910
- 9) 山田佳之. 最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎小児科診療 第76巻2号, 2013; 297-301
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Ohtsuka Y, Nomura I, Matsumoto K, Ida S, Taguchi T. A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan. 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 第40回日本小児栄養消化器膵臓学会, 東京, 2013.11.1
- 2) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Chemokine Receptors On Regulatory T Cell Surface, Surrogate Markers For Intracellular Th1 and Th2 Cytokines. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 3) Nomura I, Matsuda A, Shoda T, Morita H, Arai K, Shimizu H, Yamada Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin Are Preferentially Elevated In The Sera Of Infants With Eosinophilic Gastroenteritis. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 林 泰秀. 主要食物抗原除去が奏功した好酸球胃腸炎. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.20
- 5) 山田佳之, 加藤政彦. 好酸球胃腸炎に対する多種主要食物抗原除去療法. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2013.5.11
- 6) 山田佳之, 土岐文彰, 西 明, 山本英輝, 磯田有香, 中里美早紀, 神保裕子, 鈴木則夫, 加藤政彦, 平戸純子. 多種主要食物抗原除去療法にて寛解した好酸球性胃腸炎. アレルギー・好酸球研究会2013, 東京, 2013.6.15
- 7) 山田佳之, 加藤政彦. 経過中にプロトンポンプ阻害薬反

応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の1例. 第50回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2013.10.20

- 8) 山田佳之, 加藤政彦. プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013.11.30
- 9) 山田佳之, 野村伊知郎, 松本健治, 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
- 10) 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. 本邦での小児の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
- 11) 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
- 12) 山田佳之, 山田佳之, 西 明, 平戸純子, 加藤政彦, 鈴木則夫. 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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

3. 講演

- 1) 山田佳之. 好酸球性消化器疾患の現状と病態について. 第10回山形小児アレルギー研究会, 山形, 2013.7.19
- 2) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患について. 第16回埼玉小児アレルギー研究会, 大宮, 2013.10.3
- 3) 山田佳之. 好酸球の様々な疾患での役割. 第17回出雲分子消化器病研究会. 島根, 2013.2.1

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
（総合）分担研究報告書

研究課題：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：所属機関 (独) 国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
氏名 藤原武男

研究協力者 所属機関 (独) 国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
氏名 伊藤淳

研究要旨：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の各国からの症例報告をもとに、システマティックレビューの手法を用いて主に白人とアジア人の間に好酸球浸潤部位の違い、症状の違いがあるかを検討した。その結果、白人はアジア人に比し好酸球性食道炎は有意に多く、好酸球性胃腸炎が有意に少なかった。

A. 研究目的

日本と欧米で、症状や炎症が起きる部位が異なることから、全世界から報告された症例報告を詳細に検討し、システマティックレビューの手法で主に白人とアジア人の間での好酸球浸潤を認める消化管部位の違いや症状の差を検証する。人種差を明らかにすることで、本疾患の病態解明につなげる狙いがある。

B. 研究方法

EGIDの症例報告をPubMedで検索。人種、病理所見、診断が明確に記載されている文献を選定し、個々の文献から症例の年齢、性別、人種、診断、診断基準、症状、好酸球浸潤部位についてデータベースに蓄積。得られたデータから統計解析し、アジア人と白人でEGIDの特徴に有意な違いがあるかを検証する。

(倫理面への配慮)

文献レビューであり、倫理面への配慮は特に必要としない。

C. 研究結果

解析の結果、アジア人は白人に対して有意に好酸球性胃腸炎が多く、好酸球性食道炎が少なかった。好酸球浸潤部位では食道は白人で有意に多く、胃、小腸、大腸はアジア人で有意に多かった。またアジア人は嚥下困難や胸焼けの症状が白人よりも有意に少なく、嘔吐、腹痛、下痢が多かった。

D. 考察

アジア人と白人の間には明らかな人種差が認められるが、その理由としては食生活の違いなどが遠因と考察される。

E. 結論

システマティックレビューにより、アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿済み、査読審査中

2. 学会発表

Ito J, Fujiwara T, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disease: a systematic review. EAACI-WAO (EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY - WORLD ALLERGY ORGANIZATION) World Allergy & Asthma Congress 2013

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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

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

分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立のために、オンライン登録システムの改訂を行うとともに、消化器内視鏡の実施による、内視鏡所見・病理組織所見の検討、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析による診断法の確立を試みた。

A 研究目的

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立

B 研究方法

- 1) N-FPIES の症例集積を充実させる重要なミッションが、症例を分析し、疾患概念を構築することである。このために、患者情報を集めるための新規オンライン登録システムを作成する。
- 2) また、臨床現場で非常に重要と思われる、N-FPIES と EGE の鑑別診断として、既に研究が始まっている「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」とも連携し、新生児-乳児期を含む小児期の腸管炎症性疾患のより迅速で適切な診断のためのデータ集積を行う。
- 3) N-FPIES を含む小児期の腸管炎症を本体とすると思われる患者において、臨床経過に加え、診断目的で行った内視鏡検査の内視鏡所見と病理組織所見、また消化管組織のマイクロアレイ解析を行い、その治験の集積により、疾患特異的発現パターンを特定する。

C 研究結果

- 1) 新規オンライン登録システムが稼働した。これまでに、650 の症例が登録された。生命の危機に及ぶ重症例も多く報告された。
- 2) 「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」も 2012 年秋より症例のオンライン登録が始まり、

50 名を超える症例が登録され、その特徴についての情報が集まり始めた。

3) N-FPIES、EGE 患者に加え、炎症性腸疾患患者における消化管組織のマイクロアレイ解析、ケモカイン解析が始まった。N-FPIES、EGE の疾患特異的パターンの特定に向けて、研究が進行している。

4) 「食物アレルギーの内視鏡所見」の総説を小児外科雑誌に掲載した。

D 考察

その罹患数が劇的に増えてきている N-FPIES、EGE と思われた小児患者の中には、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、免疫不全関連腸炎（慢性肉芽腫症関連腸炎他）などが含まれ、その鑑別には、内視鏡所見や、アレルギー用ミルクに対する臨床経過のみでなく、消化管粘膜組織所見、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ等の解析による疾患特異的パターンの同定が有用であると思われた。今後、研究を継続する中で、その検討を継続する必要がある。

E 結論

N-FPIES、EGE 患者はその疾患概念の周知もあり、増多していることが明らかとなった。N-FPIES、EGE との鑑別を要する疾患群に対しても、同様に研究を進めていく必要がある。消化器内視鏡検査、消化管粘膜病理組織、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析は、それらの鑑別に有用で、症例の蓄積による疾患特異的パターンの同定が可能と思われ、研究の継続が望まれる。

F 研究発表

1. 論文発表

- ① Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A: A Case of Isolated Autoimmune Enteropathy Associated with Autoantibodies to a Novel 28 kilodalton Duodenal Antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Sep 11 ; [Epub ahead of print]
- ② 堀内清華, 石黒精, 中川智子, 庄司健介, 永井章, 新井勝大, 堀川玲子, 河合利尚, 渡辺信之, 小野寺雅史: 甲状腺機能低下症と1型糖尿病に難治性下痢症を合併し、Foxp3低下を認めた IPEX 症候群の女児例. *日本臨牀免疫学会会誌* 2012 ; 35 : 526-532
- ③ 新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽 : セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. *日本小児科学会雑誌* (Accepted)
- ④ 清水泰岳, 新井勝大: 小児炎症性腸疾患の診断. *小児科臨床* 2012 ; 65 : 15-24
- ⑤ 新井勝大: 食物アレルギーの内視鏡所見. *小児外科* 2012 ; 44 : 229-234
- ⑥ 箕輪圭, 新井勝大: [小児の消化器疾患一症候から最新の治療まで]症候からみた消化器疾患 吐血・下血. *小児科診療* 2013 ; 76(2) : 205-209
- ⑦ 野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 高橋美恵子, 正田哲雄, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治: [好酸球性消化管疾患の概念と取り扱い]小児における好酸球性消化管疾患の概念 小児と成人における異同に主眼を置いて. *胃と腸*. 2013 ; 48 (13) : 1897-1903
- ⑧ 新井勝大: 「こどものおなかの病気」. 株式会社メディカルトリビューン, 2012. 11
- ⑨ 新井勝大, 高橋美恵子: 成育医療研究セ

ンター小児栄養管理マニュアル. 新井勝大・高橋美恵子編集, 国立成育医療研究センター栄養サポートチーム 2012. 11. 30

- ⑩ 新井勝大: 腹痛. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 42-44
 - ⑪ 箕輪圭, 新井勝大: 嘔吐. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 45-47
 - ⑫ 新井勝大: 吐血・下血. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 48-51
 - ⑬ 箕輪圭, 新井勝大: 下痢. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 55-58
2. 学会発表
- ① Arai K, Shimizu H, Ogura C, Obayashi N, Ito R, Matsui A: The Characteristics of Pediatric Inflammatory Bowel Disease in a Japanese Children's Hospital. The 8th congress of Asian Society for Pediatric Research, Seoul, Korea, 2012. 05. 19
 - ② Obayashi N, Arai K, Nakano N, Kawai T, Nakazawa A, Onodera M, Shimizu T: Endoscopic and Histologic Features of Chronic Granulomatous Disease Associated Colitis in Children. 4th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Taipei, 2012. 11. 16
 - ③ Arai K, Shimizu H, Ogura C, Funayama R, Hosoi K, Matsui A: The Characteristics of

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

- Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease at a Japanese Children's Hospital: Comparison to EUROKIDS Data Using Paris Classification. NASPGHAN Annual Meeting, Chicago, 2013. 10. 10
- ④ Funayama R, Arai K, Shimizu H, Ito R, Minowa K, Nomura I, Watanabe T, Matsui A: Selenium Supplementation in Japanese Children with Gastrointestinal Disorders. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Tokyo, 2013. 11. 3
- ⑤ 大林奈穂, 清水泰岳, 河合利尚, 澤新一郎, 中澤裕美子, 小野寺雅史, 中野夏子, 中澤温子, 清水俊明, 新井勝大: 小児慢性肉芽腫症関連腸炎の内視鏡的・組織学的検討. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012. 4. 21
- ⑥ 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ー3 (体重増加不良タイプ) の臨床経過. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会, 大阪, 2012. 5. 13
- ⑦ 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, クラスター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学会, 大阪, 2012. 7. 15
- ⑧ 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ー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, 大阪, 2012. 9. 16
- ⑨ 紙谷万里子, 石黒精, 堀内清華, 余谷暢之, 永井章, 新井勝大, 堀川玲子, 河合利尚, 渡辺信之, 小野寺雅史: 甲状腺機能低下症と1型糖尿病に難治性下痢症を合併し、Foxp3低下を認めたIPEX症候群の女児例. 第40回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2012. 9. 27
- ⑩ 船山理恵, 新井勝大, 清水泰岳, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 渡邊稔彦, 前川貴伸, 松井陽: セレン欠乏を示した小児消化器疾患患者における適切なセレン補充量の検討. 第28回日本静脈経腸栄養学会学術集会, 石川, 2013. 2. 21
- ⑪ 新井勝大: 国立成育医療研究センターにおける内視鏡診療. 第1回順天堂小児科内視鏡検討会, 東京, 2013. 3. 2
- ⑫ 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 松田明生, 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の発症日令、4つのクラスター及び欧米との差. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川, 2013. 5. 11
- ⑬ 高橋美恵子, 野村伊知郎, 宇佐美陽子, 小泉里恵, 近藤純子, 中里純子, 川口隆弘, 成田雅美, 新井勝大, 大矢幸弘: 除去食治療に成功した乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎の症例について. 第35回日本臨床栄養学会総会・第34回日本臨床栄養協会総会, 京都, 2013. 10. 5
- ⑭ 野村伊知郎, 森田英明, 正田哲雄, 松田明生, 山田佳之, 大塚宜一, 新井勝大, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治: 食物アレルギー(疫学) 新生児—乳児消化管アレルギー、オンライン登録システムの解析. 第50回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2013. 10. 20
- ⑮ 新井勝大, 国崎玲子, 虻川大樹, 石毛崇, 岩間達, 望月貴博, 井上幹大, 清水泰岳, 平野友梨, 船山理恵: 日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告2013. 第14回日本小児IBD研究会, 東京, 2014. 2. 2

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

3. その他

2. 実用新案登録