

## 診断治療指針について

現在、2つの診断治療指針が使用されている。

1. 成人および、2-19歳で発症した好酸球性消化管疾患ための指針である  
好酸球性消化管疾患診断治療指針案 2014年1月4日改訂
2. 新生児、乳児のN-FPIESについての指針である  
新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎診断治療指針 2014年1月7日改訂

これらの指針については、日本消化器病学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会の審査を受けつつある。

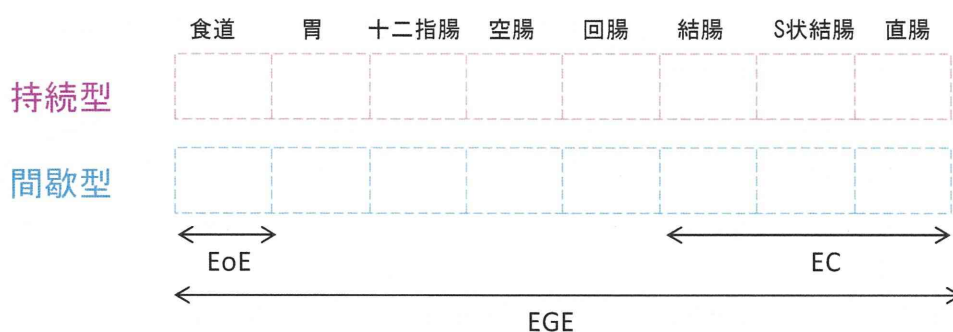
日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループの提言を受けて、Mindsに準拠した簡潔な前半部と、臨床現場で役に立つ詳細な後半部の2部構成で改変する予定である。

また、好酸球性消化管疾患診断治療指針案は、成人部と小児部へ分けることも考慮している。

# 好酸球性消化管疾患診断治療指針案

## Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders (EGID)

厚生労働省難治性疾患研究班 2014年1月4日



図：治療方針は、患者の年齢、炎症が持続しているのか、間歇的か、炎症の部位、QOL 障害の程度によって違ってくる。

### はじめに

好酸球性消化管疾患 Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders (EGID)は、食物抗原が関与することが多い消化管慢性炎症性疾患である。食道のみに炎症が限局している好酸球性食道炎 (Eosinophilic Esophagitis; EoE)、炎症が消化管の広い範囲に存在する好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE)が主であり、大腸のみに限局した好酸球性大腸炎 (Eosinophilic Colitis; EC)もある。症状は消化管症状のあらゆるものを見る。診断検査は消化管内視鏡と組織検査が主であり、好酸球の組織での増加が診断根拠の一つとなる。食物特異的 IgE 抗体は炎症の主役ではなく、陽性であったとしても、原因食物抗原の特定には役立たないことが多い。治療は様々な手段があり、患者の QOL 向上を目標として、最善の手段を選択する。

### 診断と治療の手順

1. 消化管の症状を認め、EGID を鑑別の一つとして挙げる。
2. 消化管内視鏡と組織検査により逆流性食道炎、炎症性腸疾患、悪性腫瘍をはじめとする疾患を鑑別するとともに、炎症が存在する場所を推定する。
3. 持続型か間歇型か、QOL の障害の程度から重症度を決め、障害された場所に応じてステロイドをはじめとする抗炎症薬、PPI などの消化器病薬による適切な治療を行う

(VI 章参照)。完治を目指すには、6 food elimination diet などの食餌療法による寛解導入が最も効果的であるが、実行は簡単ではない。しかし 16-17 歳以下の患者は、ステロイド長期投与の成長に対する副作用を回避するために食餌療法を積極的に考慮する必要がある。

---

## 研究班の先生方へ

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、当座の役に立ってくれた、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。出版物の刊行を予定しております。

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いて、患者治療に本当に役に立つ、臨床医の知恵はすべて掲載したい。このことにより、インターネット上の閲覧回数が増加し、検索ページの上位に掲載され、さらに多くの医師や患者に、良い情報をもたらすことができる。

特に各地域の基幹病院に勤務している内科医、小児科医は、標準的な治療が行えることが前提となっています。彼らが困らないような情報提供すべきと思います。

教育的な、この疾患について経験の少ない先生を導くことも重要な課題です。読んだ医師が、興味を持ち始める、勉強をはじめのきっかけとなる文章にしたいと考えます。

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）。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があります。

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）。

## 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

好酸球性消化管疾患 (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。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、異なる病像を呈する。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。

なお、新生児、乳児については、別に新生児-乳児消化管アレルギーもしくは食物蛋白誘発胃腸炎の診断治療指針があるため、こちらをご参照いただきたい。

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は純粹な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？

木下らが成人の 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、EGE の初期の疾患概念構築を行えたと考えられる症例集積研究がある。

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きます (Kinoshita, J Gastroenterol 2012)。

山田らが多数の幼児～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。これは食物抗原が原因の患者であれば、持続型は日常的に摂取する基本的な食物に反応していると、間歇型は普段は食べない食物に起因すると想像することができる。

#### 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、切除術による解除
- 消化管出血
- 蛋白漏出胃腸症、低蛋白血症
- 腹水
- 経ロ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できる

- ① 嚥下障害 （食道）
- ② 嘔吐 （上部消化管）
- ③ 胸やけ （食道）
- ④ 食欲不振 （上部・下部消化管）
- 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）

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）
- TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) /CCL17 は、Th2 リンパ球を誘引するケモカインの一種である。現在アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして保険収載されている。EGID での感度は高くはないものの、一部の EGID 患者で高値を認め、診断および鋭敏な病勢マーカーとして使用できる。ただし、アトピー性皮膚炎の皮膚炎症が寛解している必要がある。
- 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；本症の最も重要な検査である。同時に他の疾患を鑑別することができ、一部の患者を除いて、必須と言える。

内視鏡写真や、病理学的特徴の図を追加する

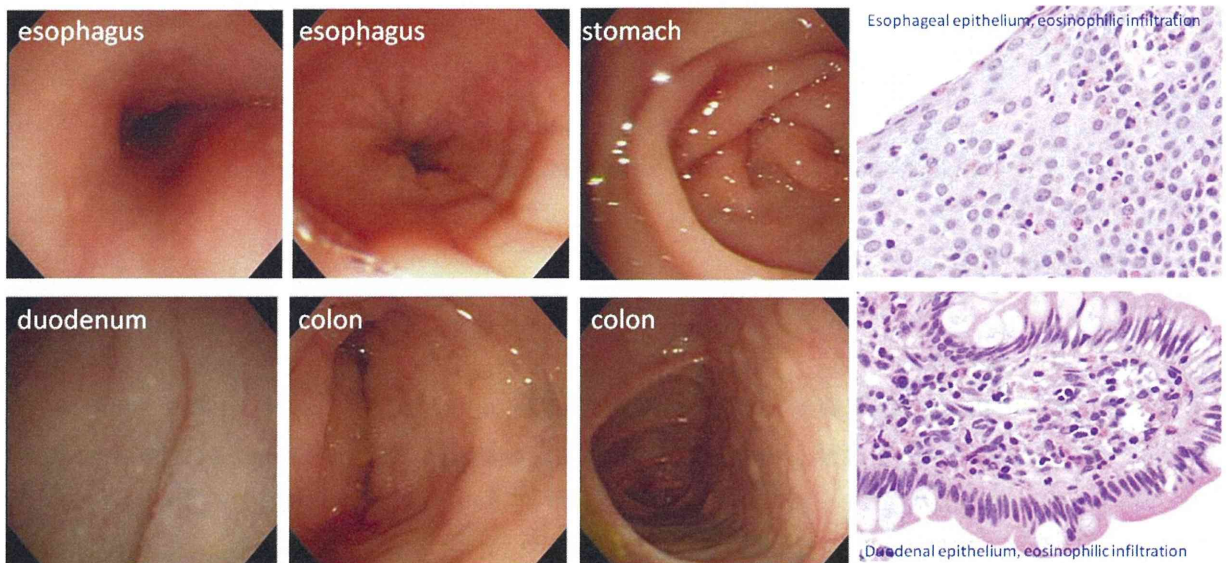
外観（マクロ所見）について

EoE; 以下の特徴的所見あり

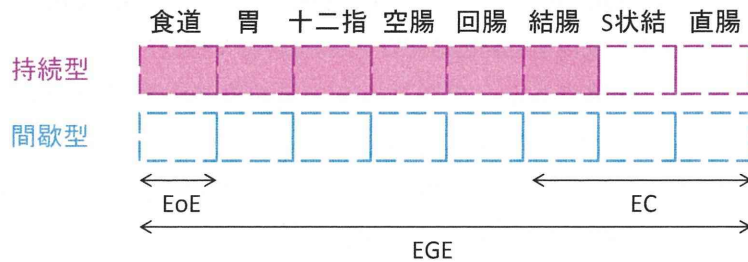
- Longitudinal furrows; 縦走溝
- White plaque; 白斑
- Multiple concentric rings; 気管様狭窄？

EGE; 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



図；好酸球性胃腸炎、体重増加不良 1 歳男児例、内視鏡像は肉眼的には大きな異常はないが、組織には全消化管に好酸球浸潤が著明に認められた。このあと食事療法で寛解した。



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

	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) <sup>#</sup>

\* 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医科大学のグループ

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
- 好酸球の脱顆粒像（好酸球の存在のみならず、炎症による活性化と捉える）
- 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）

小児では、被爆の問題があるため、積極的に行うことはないが、他疾患鑑別に必要な場合、内視鏡とともに考慮する。

- 超音波検査

腹水や腸管壁の肥厚を検出できる場合がある。

- RI シンチグラフィー；低蛋白血症があり、蛋白漏出シンチグラフィーで部位を特定する必要がある場合に行う。

吸収障害の検査

- 脂肪吸収テスト 便 Sudan III 染色、マーガリン負荷テスト、膵機能 PDF テスト
- 糖吸収テスト 便クリニテスト、キシロース吸収テスト（RI 使用、吸収面積の効率定量する）、便 pH 測定
- 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. 成人においては腹水が存在し、腹水中に多数の好酸球が存在している（小児では、アレルギー性紫斑病などが、腹水中好酸球を見るので、鑑別に気をつけること）。
  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)

EoE については、JACI に掲載されたフローチャートを入れることになりました。PPI responsive eosinophilia などの概念もいれて

## 鑑別疾患

比較的頻度の高い疾患

- クロウン病 (CD)

腹痛や下痢、発熱などの症状は EGE と類似・共通する。末梢血中好酸球増多や生検組織での好酸球浸潤（正常大腸では好酸球は組織学的に浸潤数が多い）を伴う CD 症例も存在する。敷石像や縦走潰瘍に加えて、組織学的所見での非乾酪性類上皮肉芽腫や全層性炎症、不均衡炎症、裂溝や潰瘍など CD に特徴的所見が鑑別のポイントとなる。

- 潰瘍性大腸炎 (UC)

UC では、直腸から連続性にびまん性に炎症を認め、血便がある場合が多い。組織学的に好酸球浸潤を伴う場合（正常深部大腸では好酸球数は多い）には EGE との鑑別に苦慮することもある。組織学的には、UC に特徴的所見である、腺の配列異常や好中球を主体とした陰窩膿瘍、杯細胞減少などがあれば診断特異度が高くなるが、これらを一部でも欠く場合、診断確定できず経過観察が必要な症例も存在する。

- 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（胃十二指腸潰瘍、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。

- 薬剤起因性 microscopic colitis 先生方、記入をお願いいたします

慢性的な下痢を有する場合に鑑別が必要である。大腸内視鏡検査をおこなうと顆粒状粘膜や縦走溝などの異常を認める場合があるが異常を見いだせない場合も多

く内視鏡下の多部位での生検診断が必須である。

- 消化管リンパ腫
- ヘリコバクター感染症  
胃粘膜の炎症を起こすため鑑別が必要な場合があるが 診断は血清抗体価や尿素呼気テストなどで行う。
- 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
- ヒルシュスプルング病
- 虫垂炎
- 腸重積

頻度は低いが見落してはならない疾患

- Whipple disease
- メッケル憩室
- 食道狭窄
- アカラジア  
症状はのどのつまりや嚥下障害を訴えるために好酸球性食道炎と似ることがあるが、内視鏡検査で食道の拡張や食道内の残渣を認める場合、レントゲン透視検査で食道の拡張と食道下端部のくちばし状の狭窄を認める場合には 食道の運動機能を評価することで診断を確定することができる。
- Hyper-eosinophilic syndrome

## VI. 治療

基本的な考え方

治療を選択するにあたり、最も合理的な方法が何かを追求しなければならない、現時点では

1. 炎症の chronicity、つまり Intermittent か Persistent か
2. 病理組織で炎症部位を特定する
3. 重症度によって層別化して治療を選択
4. 副作用を回避するため、なるべく局所治療を採用する（現実的には EoE のみ）

以上を考慮しての選択を推奨する。

### 1. 治療の方法を決めるにあたり

まず

- Intermittent type
- Persistent type

に分ける。

Intermittent type は、年に数回以内の症状出現であり、誘因に常に暴露されているわけではなく、ときどき暴露されて、症状が誘発されるのではないかと推測できる。このため、食物日誌などから誘因を特定することが可能な場合もある。また、誘発された症状に応じて、短期間の抗炎症治療を行うことができ、副作用の出現率は低いと考えられる。

また、一度きりの症状出現で、寛解してしまう 一過性タイプもこれに含める。

Persistent type は、誘因は常に暴露されている食物などに含まれている可能性がある。症状は長期にわたり、QOL の障害も起こりやすい。薬物治療を行うべき場合と、行わない方がよい場合もあり、慎重に治療法を選択すべきである。

### 2. 消化管障害部位の特定法

症状からの推定を行う

- ① 嚥下障害 （食道）
- ② 嘔吐 （上部消化管）
- ③ 胸やけ （食道）
- ④ 食欲不振 （上部・下部消化管）
- ⑤ 腹痛 部位 食道は心窩部痛、胃は心窩部～左腹部
- ⑥ 体重減少 （上部消化管、小腸）

- ⑦ 低蛋白血症（胃から大腸、特に小腸に多い）
- ⑧ 下痢（小腸、大腸）
- ⑨ 下血（胃～大腸、黒色タール便は胃～十二指腸、鮮血は大腸を考える）

消化管内視鏡組織検査による特定

- 食道
- 胃
- 十二指腸
- 空腸
- 回腸
- 結腸
- S状結腸
- 直腸

3. 次に巻末の Disease Activity Score から以下の4段階に分ける

- 3 重症 スコア 40 以上
- 2 中等症 15 以上 39 以下
- 1 軽症 1 以上 14 以下
- 0 無症状（自覚症状については寛解）

これに薬物の使用をプラスする

- 薬物、副作用が懸念される使用；ステロイドの連日使用、免疫抑制剤副作用が懸念される量：重症度を2段階アップする
- 薬物安全域の使用；ステロイド少量間歇または免疫抑制剤副作用のないレベル：重症度を1段階アップする

治療の選択

Persistent type の治療を加味した重症度

- 3 以上 重症 ステロイドなど抗炎症薬で寛解導入（寛解維持をどうするか）  
※エレメンタルダイエット(ED)または 6FED を考慮
- 2 中等症 薬物安全域の使用で QOL を確保、※患者の希望があれば ED または 6FED
- 1 軽症 経過観察もしくは薬物安全域の使用
- 0 無症状 経過観察

#### 4. 障害部位に特異的な治療

##### 食道にターゲットを絞った治療

##### 上部消化管症状がある場合

まず、プロトンポンプ阻害薬 PPI による治療を行う（2 歳以下は PPI だけでなく H2-blocker を使用する場合もある）。まず最初に PPI 阻害薬を標準用量以上の用量で投薬する（保険適応なし）。PPI は好酸球性食道炎と胃食道逆流症が合併している場合には胃食道逆流に伴う症状や病変を軽快・治癒させる。また好酸球性食道炎の一部が PPI に反応して軽快する可能性も指摘されている。ステロイド治療に比べて副作用が少ないためステロイド治療を始める前に必ずその有効性を検討することが必要であると考えられる。投与開始後の有効性判定期間は 4-8 週間である。

PPI が有効でない場合にはフルチカゾン、ブデソニドなどの喘息吸入治療用の局所作用ステロイドを口腔内に投与し唾液とともに 30 分かけて嚥下させ食道粘膜に作用させる。局所作用ステロイドが有効でない場合には全身ステロイドの投薬が必要になるがその前に必ず専門医にコンサルトしてほしい。

原因食物を特定できる場合には原因食物の除去食を行う。6 種食品除去食は実施が困難であるが可能かどうかの検討を行う。

#### 5. 抗炎症治療について

- 全身性ステロイド治療（ステロイド局所治療が適応とならない場合）

一般名；プレドニゾロン

商品名；プレドニンなど

内服が良いか、静脈注射がよいか；基本的には経口内服であっても、消化管側から直接消化管粘膜に作用するのではなく、一旦吸収されて、体循環を通じて消化管に到達したステロイドが効果を示していると考えられている。重症では静脈注射で、軽-中等症では経口で行うことが多い。

使用する量と期間；反応が良い患者は多い。

小児；0.5mg/kg を 3-7 日間、最大でも 1mg/kg 以内としたい

成人；30mg を 1-3 週間

を使用し、その後テーパすることで症状は一時的に改善する。しかし、その後の寛解状態の維持は、持続型の患者においては困難な場合も多く、長期寛解を目指す方策を用意しなければならない。

有利な点；症状改善の効果は高い。特に間歇型の患者では、短期間の使用で

効果が得られるため、副作用を最小限にして QOL を高めることができる。  
不利な点、副作用；15 歳以下の成長期に内服すると、成長抑制が起きる。全年齢で長期に使用すれば、骨粗鬆症、うつ状態、糖尿病、高血圧、多毛、肥満などが出現する。

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；ごく少量を隔日に内服するなどの方策は考えられるが、持続型の EGE を寛解維持させることは、ほとんどの場合難しい。

- フルチカゾン、ブデソニド嚥下（ステロイド局所治療）

一般名；フルチカゾン・プロピオネート、ブデソニド

商品名；フルタイドエアー

使用方法、量と期間；200-800 マイクログラム/日

有利な点；フルチカゾンは、ante-drug、つまり組織から吸収されて、血中に入ったら、すみやかに肝臓で不活化される。したがって副作用が、付着した局所の免疫不全状態や上皮細胞の障害に限られる。胃では酵素によって分解されるため、食道の炎症のみに効果がある。

不利な点、副作用；口腔内の真菌感染。大容量では内服ステロイドに準じた副作用が見られる場合がある。

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；純粋な EoE では可能性があると思われる。EGE の部分症状としての食道炎の症状についても、長期の寛解維持が可能である。

- ステロイド注腸（全身への影響も強いため、局所治療には分類しない）

一般名；プレドニゾロン リン酸エステルナトリウム

商品名；プレドネマ注腸 20mg

使用する量と期間；本邦における Eosinophilic Colitis は、全結腸型が多く、使用は限定的。欧米の白人は、S 状結腸や直腸に限局する場合が多いため、使用しやすい。通常、成人は、1 回量プレドニゾロンリン酸エステルナトリウムとして 22mg（プレドニゾロンリン酸エステルとして 20mg）を注腸投与（直腸内注入）する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

到達する臓器；直腸から S 状結腸に到達し、吸収されて全身への影響あり

有利な点；炎症腸管に直接作用する可能性もある。

不利な点、副作用；吸収されたステロイドによる副作用が見られる

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；

週一回、隔日など使用量を最小限にする。



- シクロスポリン内服

Tリンパ球に働く免疫抑制剤であるが、近年、重症アトピー性皮膚炎の寛解導入、数か月間の維持治療に使用されるようになり、成果を挙げている。(竹原和彦、越後岳士、シクロスポリン内服療法)

一般名；シクロスポリン

商品名；ネオーラル

使用する量と期間； 一日量 1-2mg/kg を分 2、朝夕内服、できる限り短期間にとどめる。一回の治療期間は 3 カ月以内を目安に。

有利な点； ごく少量を間歇的に使用することで、副作用の危険性が少ないまま、長期の寛解維持を行える場合がある。

不利な点、副作用； 副作用に腎機能低下、尿量減少、高血圧、歯肉腫張、肝障害などがある。グレープフルーツによってシクロスポリン血中濃度上昇。ネオーラルが喘息薬であるテオフィリン血中濃度を上昇させる。薬価が高価。保険適応外使用であること。

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について； 患者の重症度によっては、少量の隔日で、長期の寛解維持が可能な場合がある。

- シクロフォスファミド 先生方、記入をお願いいたします

一般名；

商品名；

使用する量と期間；

有利な点；

不利な点、副作用；

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；

抗アレルギー薬、抗ロイコトリエン薬 先生方、記入をお願いいたします

## 6. その他の治療

消化管機能を補助する薬物

コロネル；便性の改善によい

トランコロン；---

ロペミン；外来フォロー中に、下痢回数を少し減らす目的で使用する。腹部膨満に注意。患者家族に副作用について十分説明をする必要あり。

## 7. 食餌療法について

#### 食事療法の種類

- 絶食、補液
- 中心静脈栄養
- エレメンタルダイエット
- 3歳以下の除去療法
- 6 food elimination diet（主要原因食物6種除去）4歳以上が適応
- 牛乳、乳製品のための除去食

#### Six-food elimination diet(6FED)について

EGE と EoE は同一の病態を持つ可能性もあり、EoE の欧米での先行研究は参考になります。食餌療法について成人と小児で重要な報告がありました。非常に高い寛解率を示しており、なによりも寛解後の長期耐性テストによって確定診断ができ、完治が目指せる点が魅力となっています。

#### 成人の報告

Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. Gonsalves, Yang, Doerfler, Ritz, Ditto, Hirano. Gastroenterology 2012;142:1451-1459

成人で6種除去（牛乳、卵、魚介類、大豆、小麦、ナッツ）が94%に効果を示し、除去した食物の再摂取によって、悪化した食物が原因食物と特定され、60%が小麦、50%が牛乳によって起きていることが明らかとなった。そして、皮膚プリックテスト（IgEが関与）で予測できた患者は13%に過ぎなかった（ここからも特異的IgE抗体検査が、本質から外れていることがわかる）。

#### 小児の報告

Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, Rothenberg ME. J Allergy Clin Immunol. 2012 Jun;129(6):1570-8.

によると、薬物を使用せず、食餌療法による症状寛解率は

- 96% remission; elemental diet (ED)
- 81% remission; 6-food elimination diet (6FED)
- 65% remission; directed diet

つまり、成人、小児を問わず、成分栄養や6種除去治療は、非常に高い寛解率を誇っています。

また EoE のみならず、EGE についても、有望な結果が得られつつあります。成育医療センターで経験された 10 名の中等症-重症 EGE (診断時平均年齢 1.6 歳) は消化管の食道から直腸にいたる広い範囲に明らかな好酸球の増加が認められ、低体重、低蛋白血症などがありました。原因食物の探索として除去食を行い、全例、症状寛解、体重、低蛋白血症の catch-up を認め、寛解後の chronic tolerance test などから牛乳 10 名全例、母乳 3 名、米 2 名、大豆 3 名、卵 2 名、アミノ酸乳 (大豆油使用) 1 名、牛肉 1 名の原因食物が同定されました (日本アレルギー学会春季臨床大会、野村伊知郎ら、論文化未)。

これが本邦の年長児や成人の EGID に適応されるかどうかは、いまだ確定はしていませんが、重症者、ステロイド依存など患者さんの事情によっては、導入すべきと考えます。食行動や嗜好が確立した年長児-成人では、除去の困難性は幼児とは比較にならないと思います。患者自身が十分納得した上で行う必要があります。

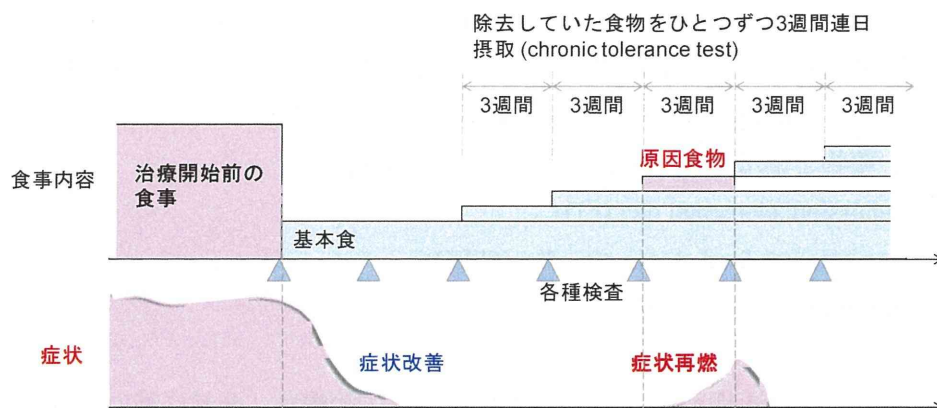
研究班ではまず 10 名の、これまでの治療で反応しない患者さん (年長児や成人) で、6 種除去を行い、治療効果を判定したいと思います (pilot study)。この結果を見て、今後指針に掲載を続けるかどうか判断いたします。

しかし、その実行には障壁があります

- 患者が治療に向かう意志があるかどうか
- 患者が通常と異なる食事内容に耐えられるかどうか
- 除去法を正確にマスターすることができるか

栄養士の深い参画が必要

患者一人ひとりの食品への嗜好、体質などを考慮しながら詳細に食事療法のレシピを作成することが成功の鍵



図; EGE, EoEの食事療法; 基本食で症状が改善した場合、その状態を2-3か月間持続させ、消化管の慢性炎症を改善させる。続いて、食物をひとつ3週間連日摂取させる(chronic tolerance test)。原因食物であれば、症状、検査所見の増悪を見る。この方法で1-5種程度存在する原因食物を同定する。

## 6 種除去、実際の方法

1. 治療に入る前に、効果判定に使用できるパラメータ（臨床症状、disease-activity score, 末梢血好酸球、TARC など）をはっきりさせておく。
2. 何を除去するかを決定する。1-4 種類と想像される、原因食物をすべて除去することによって、寛解が見込まれる。この初期に治療を成功させうる、食事内容を“基本食”と名付ける。何を除去するかについては、これまでの臨床経過をもとに判断するが、非常に困難であることが多い。卵、乳製品、小麦、大豆、米、牛肉、魚介類、ナッツ類、サラダ油、大豆油などから、選ぶとよい。

基本食を作り上げるにあたっては、趣旨を十分に理解した栄養士と保護者、本人が時間をかけた打ち合わせを行う必要がある。重要なのは本人の嗜好である。基本食を3食、楽しみとして食することができなければ、治療継続は困難である。栄養士としての力量が成否を左右する。

実際に成功した基本食の一例、15 歳男児、重症持続型 EGE

- ① 炭水化物; A カット米
- ② 蛋白質; 豚肉、鶏肉、エレメンタルフォーミュラ
- ③ 脂質; しそのみ油、パーム油、なたね油、ごま油
- ④ ミネラル; エレメンタルフォーミュラ
- ⑤ ビタミン A; 野菜、果物（キウイ、パイナップル以外）はすべて可
- ⑥ ビタミン C; 野菜、果物（キウイ、パイナップル以外）はすべて可

米由来の調味料を使用、大豆由来を使用しない

基本食が適切であれば、急速に臨床症状、検査所見は改善する。

## 3. Chronic tolerance test による原因決定と除去解除

図のように、3 週間ごとに除去していた食物を一つずつ、連日食べることにより、原因食物であったか否かを判定する。原因食物を連日摂取していると、症状が誘発され、検査値も悪化する。強い腹痛などの症状に苦しむ場合は、ステロイドなど抗炎症治療が必要となる(challenge and rescue)。これによって原因が1-4 種類と特定される。原因食物を1-2 年除去継続して消化管粘膜を正常に戻し、その後ゆっくりとしたスピードで経口減感作を行うとよい。

注意) 特異的 IgE 抗体の検査結果をもとに、食物除去を行うと、成功しないことが