

新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および希少消化管持続炎症症候群の 診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

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

研究要旨

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎を含む成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として、好酸球性消化管疾患の診療上のエビデンスが十分でない領域のエビデンスを創設した。まず欧米の診療ガイドラインの記載内容が日本の患者の診療にも流用できる可能性を明らかとするため欧米の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像と日本の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像の類似性について検討した。その結果、欧米と日本の患者の類似性が極めて高いことが明らかとなった。次いで好酸球性消化管疾患の診断上重要となる健常者での消化管粘膜の浸潤好酸球数を明らかとするため健常者の消化管各部の粘膜内の浸潤好酸球数を計測した。その結果消化管各部位によって正常浸潤好酸球数が異なることが明らかとなった。下部回腸、上行結腸は健常者でも浸潤好酸球数が多いことが明らかとなった。また、診断の基本となる内視鏡所見のうちどのような所見が好酸球性食道炎の診断に有用かを検討し縦走溝の存在が好酸球性食道炎の最も信頼性の高い診断マーカーであることを明らかとした。これらのエビデンスをもとにガイドラインの作成を現在進めている。

A・研究目的

成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指して欠損しているエビデンスを作成することを目的とし、欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性、日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数、好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像、に関して検討を行うことを目的として研究を行う。さらにこれらのエビデンスを利用しながら診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

1. 欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

アジア地域及び日本において報告されている

好酸球性消化管疾患の臨床像と疫学データに関する報告を集積した。集積に英文で報告されている論文データを系統的に検索して用いた。得られた論文データを統合したうえで欧米で報告されている好酸球性消化管疾患の臨床像と比較検討を行った。さらに日本人好酸球性食道炎例の食道粘膜の発現 mRNA をマイクロアレイを用いて解析し、欧米で報告されている同様の検討と比較することによって欧米で報告されている好酸球性食道炎と日本人好酸球性食道炎の病態の類似性に関して検討を行った。

2. 日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

消化管粘膜の各部位の生検を内視鏡像に異常がない場合でも行うことがある。消化管に器質

的な疾患がない患者の消化管粘膜の生検材料を後ろ向きに集積し、食道においては粘膜上皮内、その他の消化管においては粘膜固有層内の浸潤好酸球数の計測を行った。本研究に関しては既に採取されている病理組織検体を利用するがその妥当性と研究に使用することの対象者への周知は島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに倫理委員会の推奨に基づいて行った。

3.好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性食道炎に特徴的な内視鏡像として縦走溝、輪状狭窄、白斑などがあげられている。これらのうちどの所見が最も好酸球性食道炎の診断において感度と特異度が高いかを明らかにするために、17,324例の内視鏡受検例を対象に前向きに調査を行った。これらの所見がある例に対しては食道粘膜の生検を行い、実際に食道粘膜に多数の好酸球の浸潤を認める例とそうでない例の判定を行った。本研究に関しては前向きにデータ収集を行ったが研究プロトコルを島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに、診療データの一部を集計に用いることを対象者に文章による同意を得たのちに行った。

4.好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として臨床的に問題となるが標準的な診療に関する意見の統一がいまだみられていない点を明らかとして Clinical Questions (CQ)としてまとめガイドラインの作成を開始した。

C.研究結果

1.欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

欧米と日本の好酸球性食道炎を中心として好酸球性消化管疾患の臨床像、内視鏡像の類似性を比較検討した。その結果欧米と日本の好酸球性消化管疾患には類似性が多いことが明らかと

なった。好酸球性食道炎においては好発年齢、性別、主訴、血液検査結果、内視鏡検査異常、治療反応性ともに欧米と日本の患者で差異が認められないことが明らかとなった⁽⁶⁾。さらに食道粘膜の発現 mRNA をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した結果、やはり欧米と日本の好酸球性食道炎に極めて強い類似性が存在することが明らかとなった^(投稿中)。これらの結果は欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性を明確に示しており、ガイドライン作成において欧米の臨床データを参考とすることの妥当性を示していると考えられる。

2.日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数に関する成績は多くはなく、わずかに小児において少数例の報告がなされているだけであった。一方、好酸球性消化管疾患の診断には健常者に比べて消化管粘膜に多数の好酸球の浸潤が存在することが必要で健常者の好酸球浸潤数を把握しておくことは極めて重要となる。今回、日本人の成人健常者を用いて消化管各部位の好酸球の浸潤数を検討したところ食道粘膜には好酸球の浸潤はほとんど見られないが小腸下部から上行結腸にかけて健常者においても多数の好酸球の浸潤が粘膜固有層を中心に見られその数が高倍率視野1視野あたり20個を越えることも稀ではないことが明らかとなった⁽⁷⁾。また、類似した検討を成人米国在住者を対象に行ったところ日本人を対象とした検討と同じ結果が得られた。このような成績は好酸球性消化管疾患の診断基準の作成に当たり消化管の部位別に好酸球浸潤の正常値の設定を行い、上限を決めることの必要性を示している。

3.好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性胃腸炎の内視鏡診断は困難でその内視鏡像に特徴的な所見がないことは既に明らかとして報告してきた。一方、好酸球性食道炎に

においては様々な好酸球性食道炎の特徴とされる内視鏡所見が報告されている。これらの中で本当に診断に有用な高い感度と特異度を有する所見に関して検討を行ったところ、食道粘膜の縦走溝が診断における有用性が高いことが明らかとなった。縦走溝に続いて白斑、輪状狭窄も有用な内視鏡所見であった⁽³⁾。この結果より好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡所見は有用ではないが、好酸球性食道炎の診断には縦走溝、それに次いで白斑、輪状狭窄が有用であり、診断指針の作成にあたってはこれらの点を加味する必要があることが確認できた。

4.好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

ガイドライン作成のための各種委員会を関係学会と連携をとって作製しつつあるとともに、ガイドライン作成の基本となるCQの作成を行った。

CQ1：消化管内視鏡検査は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ2：消化管組織好酸球数の測定は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ3：好酸球性食道炎の一部にはPPI治療が有効か？

CQ4：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経口ステロイドは有効か？

CQ5：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に局所ステロイドは有効か？

CQ6：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経験的食物除去（6種抗原除去）は有用か？

CQ7：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療効果判定・予後予測に消化管組織好酸球数の測定は有用か？

これらのCQに基づいて今後、文献検索、エビデンス抽出、ステートメント作成、推奨度決定と進むことを予定している。

D.考察

本研究では好酸球性食道炎の診療ガイドライ

ンを作成することを目的として、作成に必要なエビデンスの創設を目指した臨床研究とガイドラインの作成そのものがMindsの基準に合わせて行われてきた。ガイドライン作成に必要なエビデンスとしては今回の研究より日本人と欧米の好酸球性消化管疾患の病態と臨床像がほぼ一致しており欧米の臨床研究の成績を日本のガイドラインのエビデンスと取り入れることが妥当であることを証明することができた、健常者の消化管各部の浸潤好酸球数に差異があり異常好酸球浸潤を定義するにあたって消化管の各部位で異なった基準を用いる必要があることが明らかとなった、好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡検査自体の有用性は低く生検組織検査の重要性が極めて高いこと、一方、好酸球性食道炎の診断においては食道粘膜の縦走溝の診断における有用性が明らかとなった。これらの結果は診療ガイドラインの作成になくてはならない重要なエビデンスとなる。現在これらの臨床研究の成果を含めて診療ガイドラインの作成がMindsの基準に基づいて進行している。

E.結論

本研究では好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指してエビデンスの創設とガイドラインの作成が並行して進行している。

F.研究発表

1. Oka A, Ishihara S, Mishima Y, Tada Y, Kusunoki R, Fukuba N, Yuki T, Kawashima K, Matsumoto S, Kinoshita Y. Role of Regulatory B Cells in Chronic Intestinal Inflammation: Association with Pathogenesis of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.*20: 315-328, 2014
2. Hida N, Nakamura S, Hahm KB, Sollano J, Zhu Q, Rani AA, Syam AF, Kachintonn U, Ueno F, Joh T, naito Y, Suzuki H, Takahashi S, Fukuda S, Fujiwara Y, Kinoshita Y, Uchiyama K, Yamaguchi Y, Yoshida A,

- Arakawa T, Matsumoto T, The IGICS Study Group. A *Questionnaire*-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian *countries* in 2012. *Digestion*. 89: 88-103, 2014.
3. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion*. 90(1): 49-57, 2014.
 4. Mishima Y, Ishihara S, Hansen JJ, Kinoshita Y. TGF- β detection and measurement in murine B cells: pros and cons of the different techniques. *Methods Mol Biol*. 1190: 71-80, 2014.
 5. Ansary Md. Mu, Ishihara S, Oka A, Kusunoki R, Oshima N, Yuki T, Kawashima K, Maegawa H, Kashiwagi N, Kinoshita Y. Apoptotic cells ameliorate chronic intestinal inflammation by enhancing regulatory B cell function. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 2308-2320, 2014.
 6. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. *J. Gastroenterol Hepatol*. in press
 7. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J. Surg Pathol*. In press
 8. Kusunoki R, Ishihara S, Tada Y, Oka A, Sonoyama H, Fukuba N, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Md. Mesbah Uddin Ansary, Tajima Y, Maruyama R, Nabika T, Kinoshita Y. Role of milk fat globule-epidermal growth factor 8 in colonic inflammation and carcinogenesis. *J. Gastroenterol*. in press
 9. 海老澤元宏, 木下芳一: 食物アレルギー研究と診療の最前線. *Frontiers in Gastroenterology*. 19: 3-13, 2014.
 10. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. In: 第24回気管食道科専門医大会テキスト(友田幸一編). 日本気管食道科学会, 東京, pp20-23, 2014.
 11. 木下芳一: 好酸球性食道炎. *日本医事新報*. 4707: 52, 2014.
 12. 木下芳一: 序文 In: 好酸球性消化管疾患診療ガイドライン(木下芳一編). 南江堂, 東京, pp , 2014
 13. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. *日本気管食道科学会専門医通信*. 48: 6-10, 2014.
 14. 木下芳一, 石村典久, 相見正史: 消化器診療30年と今後の展望. 食道領域の変遷と展望. (2)炎症. *臨牀消化器内科*. 30: 15-21, 2014.

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