

## 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

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的として、作成に必要な情報収集のための検討を行った。その結果、日本人と欧米白人の好酸球性消化管疾患には遺伝子発現の点から見ても臨床像から見ても極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。そこで日本人向けの診療ガイドライン作成において欧米白人を対象に得られたデータを参考とすることが可能であることが確認できた。また本研究において消化管の各部位の健常者での好酸球の浸潤数が明らかとなった。これは診断指針の作成においてカットオフ値の設定に重要なデータとなる。さらに生検診断において適切な生検部位も明らかとすることができた。これらのデータを参考に診療ガイドラインの作成を進めていくことが必要である。

### A・研究目的

現在、成人に発症する好酸球性消化管疾患を食道にだけ病変が形成される好酸球性食道炎と食道の病変の有無にかかわらず胃や腸に病変が形成される好酸球性胃腸炎分類し、それぞれに関して診断の指針と治療の指針を作成し発表してきた。これらの指針は難病疾患のホームページにも掲載され好酸球性消化管疾患の診療に広く使用されている。ただ、これらの指針は日本人患者の臨床情報が限られていたため、主に欧米の白人患者の臨床情報に基づいて作成されている。このため、日本人患者の臨床像を明確にし、それに基づいた診断と治療の指針を診療ガイドラインとして明確に示すことが重要となっている。そこで本研究では日本人の好酸球性消化管疾患の臨床像を明らかとし、日本人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する。

### B. 研究方法

#### 1.日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

日本人の消化管各部位の粘膜の正常な好酸球浸潤数を決定するために、日本人健常者にスクリーニング目的などで行われた消化管内視鏡検査時の生検材料および日本人とハワイ在住の白人の消化管癌で手術切除された組織の癌から十分に離れた部位の消化管組織を材料として検討を行う。検討は食道は上皮内、他の消化管は粘膜固有層内の浸潤好酸球数を顕微鏡下で計測し、生検材料と手術材料、白人検体と日本人検体の比較を消化管各部位で行う。

#### 2.最近患者数の増加が著明な好酸球性食道炎の増加原因としての日本人の胃酸分泌能の時代変化に関する検討

好酸球性食道炎患者の数が最近著しく増加しており、島根大学病院では2週間に1人ずつ新たな好酸球性食道炎の患者が発見されている。

好酸球性食道炎増加の原因としては様々な要因が考えられるが好酸球性食道炎患者の約60%が胃酸分泌抑制療法に反応することを考えると、日本人の胃酸分泌が増加し白人レベルに達した可能性が要因の1つとして考えられる。私たちは1970年代と1990年代に日本人の胃酸分泌を有管法とペンタガストリン負荷試験を用いて検討し、1970年から1990年の20年間に胃酸分泌能が有意に増加していることを明らかとしてきた。そこで、同じ方法を用いて、同じ地域で従来と同様に日本人ボランティアを募集し、2010年代の日本人の胃酸分泌能を明らかとし、従来のデータと白人の胃酸分泌能とを比較検討する。

### 3.日本人好酸球性食道炎と白人の好酸球性食道炎の臨床像、病態の違いを明らかとし、白人の臨床データを日本人に応用できるか否かを明らかとするための検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜の生検材料を用いて発現RNAのマイクロアレイ解析を行い、食道粘膜での蛋白合成の変化を日本人データと既に報告されている白人データで比較する。日本人と白人で同様の蛋白発現変化がみられれば白人患者での診療経験を日本人患者にもそのまま利用することができるだろうと期待される。

さらに白人、アジア人、日本人の好酸球性消化管疾患に関して既に発表されている臨床データを系統的に収集し、systematic review、メタ解析を行い比較検討する。このようなアプローチを用いることで白人、日本人以外のアジア人、日本人患者の類似性が確認されれば、白人、日本以外のアジア人の診療経験を日本人の診療計画に取り入れることができ、日本人のための診療ガイドラインの作成を行う上で極めて重要な情報となると期待される。

### 4.好酸球性食道炎の診断確度を高めるための内視鏡下の生検部位に関する検討

好酸球性消化管疾患の確定診断は内視鏡下の生検組織の病理組織検査に基づいて行われている。ところが、好酸球の浸潤が消化管粘膜の広い範囲にわたって均一ではなく、不均一な分布がみられることが既に明らかとなっている。このため、生検を行う部位によっては正確な診断が行えない可能性がある。そこで、好酸球性食道炎患者を対象として食道の各部位の好酸球数を検討し、食道のどの部位、どのような内視鏡所見を呈する部位を生検すると確度が高く診断をおこなうことができるかを明らかとする。

これらの4種の研究は島根大学医学部の倫理委員会に研究計画を申請し承認を受けたのちに行う。また研究参加者の保護、個人情報保護には特段の注意を払う。

## C.研究結果

### 1.日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

消化管全体を見ると好酸球は健常者の食道上皮内にはほとんど存在せず、胃、十二指腸、空腸、回腸となるに従って好酸球浸潤数が増加し終末回腸から盲腸、上行結腸において最大数になった後に直腸に至るまでに、浸潤数の減少が起こることが明らかとなった。また、健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数は白人と日本人でほぼ同一であることが明らかとなった。このため、好酸球性消化管疾患の診断の基準を検討する場合に白人と日本人の異常好酸球浸潤のカットオフ値を同じ基準で設定することが可能であると考えられた。さらに、消化管の部位によって正常カットオフ値を別々に設定することが必要であることも明らかとなった。この成績はAm J Surg Pathol 39: 521-527, 2015に発表した。

### 2.最近患者数の増加が著明な好酸球性食道炎の増加原因としての日本人の胃酸分泌能の時代変

## 化に関する検討

日本人健常者約 100 名を対象として消化管疾患のスクリーニングを行った後に胃酸分泌能を測定した。測定データを同じ方法で計測した私たちの 1970 年、1990 年代の成績と比較したところ、日本人の胃酸分泌能は 1970 年代から 1990 年代までは有意に増加したが、それ以降 2010 年代まで増加がみられないことが明らかとなった。このような成績は好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の最近の増加に胃酸分泌の増加が関与している可能性が低いことを示していると考えられた。好酸球性食道炎の半数以上はプロトンポンプ阻害薬を用いた治療で寛解状態にすることが可能であるが、このような治療は今後も同様に行われるべきで、ガイドラインでは治療の第一段階であり続ける必要があることが確認された。本成績は J Gastroenterol 50: 844-852, 2015 に発表した。

## 3.日本人好酸球性食道炎と白人の好酸球性食道炎の臨床像、病態の違いを明らかとし、白人の臨床データを日本人に応用できるか否かを明らかとするための検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜を材料とし RNA を抽出してマイクロアレイ解析を行った。さらに日本人健常者の食道粘膜の RNA 発現パターンとの比較検討をおこなった。その結果、Th2 系の免疫関係、好酸球ケモカイン関係、繊維化に関係する蛋白の発現の異常を認めた。これらの成績と白人の好酸球性食道炎患者で報告されている異常とを比較検討したところ、白人患者での異常と日本人患者での異常がきわめて類似していることが明らかとなった。この成績は日本人の好酸球性消化管疾患の病態と白人の好酸球性消化管疾患の病態がほぼ同一であることを示唆しており、欧米での診療経験を日本人患者の診療に取り入れることの妥当性を示していると考えられる。この成績は Allergol Int 64: 260-265, 2015 に発表した。

アジア地域からの好酸球性消化管疾患に関する報告は多くはなく、特に好酸球性食道炎に関する報告は少ない。そこで、これらの報告を系統的な文献検索を行って全て収集し欧米からの報告と比較を行った。その結果、白人、アジア人、日本人の好酸球性食道炎のアレルギー歴、症状、内視鏡検査での異常所見、病理組織像、予後に大きな差異はなく、人種間で好酸球性消化管疾患の臨床像に大きな差異はなく診療ガイドラインの作成において海外の診療ガイドラインが参考となることが確認できた。これらの成績は World J Gastroenterol 21: 8433-8440, 2015, Digestion 93: 7-12, 2016, J Gastroenterol Hepatol 30(suppl 1): 71-77, 2015 に発表した。

## 4.好酸球性食道炎の診断確度を高めるための内視鏡下の生検部位に関する検討

好酸球性食道炎の確定診断を行うために食道粘膜のどのような部位を生検すると多数の好酸球浸潤を発見でき確定診断に至りやすいかに関して検討を行ったところ、白斑を認める部位、食道下部を生検することで好酸球浸潤を発見しやすく診断が確定されやすいことが明らかとなった。このような診断の確度を高めることができる研究成果は好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成において重要な情報となると考えられる。この成績は Dig Endosc 2015 Sep 29 Epub ahead of print として発表した。

これに加えて好酸球性消化管疾患の発症における抑制性 B 細胞の役割を検討した成績を PLoS One 2016 Jan 4; 11(1): e0146191 として発表した。

## D.考察

本研究では日本人の好酸球性消化管疾患の臨床像を明らかとし、日本人好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成するために必要な情報を集積することを目的として行ってきた。

まず、好酸球性消化管疾患特に好酸球性胃腸炎の診断が混乱しており、潰瘍性大腸炎やクローン病が好酸球性胃腸炎として診断されていることが見かけられる。このような混乱の原因の一つは消化管粘膜の浸潤好酸球数の正常値が明らかとされていないことであると考えられる。この度の私たちの検討で成人の消化管粘膜各部位の正常好酸球浸潤数が明らかとなった。これは今後、診療ガイドライン作成のための診断の指針を改訂する上で有用な情報となると考えられる。さらに食道粘膜においては下部食道の白斑部の生検診断を行うことが他の部位の生検診断を行う場合に比較して診断の確度が高まるということが本年の研究から明らかとなった。これも診断のための生検を行う内視鏡医にとって重要な情報で診断ガイドラインの中にぜひ記載されるべき情報であると考えられる。

好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の診療ガイドラインはコンセンサスガイドラインではあるが既に欧米には複数存在している。これらの欧米白人患者から得られた成績に基づくガイドラインを日本人の診療の参考とすることができるか否かは大きな問題である。欧米のガイドラインを参考とすることが可能なら、日本の診療ガイドライン作成時の参考とすることが可能であると考えられる。本年の検討では日本人と白人の食道粘膜でのRNAの発現パターンが酷似したものであることが明らかとなった。さらに、欧米白人、日本以外のアジア人、日本人好酸球性消化管疾患患者の臨床像を比較してみると、やはり極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。このような食道粘膜でのRNAの発現パターンと臨床像の類似性は、疾患の病態の類似性を示唆しており、欧米で得られた臨床データの日本人患者への適応を妥当なものにしていると考えられる。このため、欧米白人患者と日本人患者の類似性の確認は日本人患者用の診療ガイドラインの作成に重要な情報となると考えられる。

## E. 結論

本研究から日本人好酸球性消化管疾患患者用の診療ガイドライン作成においては、欧米の診療ガイドラインを参考とすることが可能であることが示された。さらに、診断において重要な消化管各部位の粘膜内の正常好酸球浸潤数が明らかとなり、カットオフ値の設定が可能となった。さらに、内視鏡下の生検診断において、生検に適した部位が決定した。今後はこれらの情報を組み込んで診療ガイドラインの作成を進めていくことが重要であると考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.* 30(Suppl1): 71-77, 2015.
- 2) 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.* 39(4): 521-527, 2015.
- 3) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, Kawada T, Inoue K, Mikami H, Takeuchi T, Miwa H, Higuchi K, Kinoshita Y. No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over past two decades. *J. Gastroenterol.* 50: 844-852, 2015.
- 4) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterology.* 21:

8433-8440, 2015.

- 5) Shoda T, Morita H, Nomura I, Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, Kinoshita Y. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergology International*. 64: 260-265, 2015.
- 6) Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Digestive Endoscopy*. [ Epub ahead of print ]
- 7) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S. Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review. *Digestion*. 93: 7-12, 2016.
- 8) Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation. *PLoS One*. 11(1): e0146191, 2016.
- 9) 大嶋直樹, 木下芳一. 好酸球性消化管障害 - 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎 - . *アレルギーの臨床*. 35 : 742-746 , 2015.
- 10) 木下芳一, 石原俊治. 好酸球浸潤と消化管疾患 成人病と生活習慣病 45(7):841-847 , 2015.
- 11) 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎 . *臨床食道学*(小澤壯治,木下芳一編),南江堂, 東京, pp118-123, 2015 .
- 12) 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一. 好酸球性胃腸炎 . *診断と治療*. 103 : 665-669 , 2015 .
- 13) 宮岡洋一, 塚野航介, 上野さや香, 山之内智志, 楠 龍策, 伊藤聡子, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, 木下芳一. クローン病に合併した好酸球性食道炎の 1 例 . *Gastroenterological Endoscopy* .57 : 128-133 , 2015 .
- 14) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治 . 好酸球性食道炎を惹起する誘因を特定できるか? 分子消化器病 . 12 : 13-18 , 2015 .
- 15) 木下芳一 . 好酸球性消化管疾患診療ガイド . *消化器内視鏡* . 27 : 479-482 , 2015 .
- 16) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治 . 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断と治療を知る . *内科* . 116 : 1150-1154 , 2015 .
- 17) 木下芳一 . 好酸球性胃腸炎 . *Medical Practice* . 32 : 1373 , 2,015 .
- 18) 木下芳一, 沖本英子, 石村典久 . 好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎 - 小児と成人を含めて - . *別冊日本臨牀 免疫症候群*(第2版) . 35 : 203-207 , 2016 .

## 2.学会発表

- 1) 相見正史, 石村典久, 岡田真由美, 泉, 大輔, 三上博信, 清村志乃, 沖本英子, 福田直樹, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性消化管疾患の血中バイオマーカーの探索. 第 101 回日本消化器病学会総会, 2015.04.25.
- 2) 木下芳一: 教育講演 3:好酸球性消化管疾患の診断と治療. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015.05.29.
- 3) 大嶋直樹, 石村典久, 木下芳一: ワークショップ: 内視鏡を用いた分子生物学的手法による病態解明  
好酸球を可視化する ~ ラマン分光法を用いた好酸球性食道炎の診断 ~ . 第89回日本消化器内視鏡学会総会, 2015.05.29.
- 4) 石村典久, 相見正史, 木下芳一: ワークショップ: 稀少難治性消化管疾患における内視鏡の役割  
好酸球性食道炎における内視鏡検査の意義 - 当院で経験した 44 例の解析. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 20145.05.31.
- 5) 沖本英子, 泉 大輔, 三上博信, 相見正史, 谷

村隆志，石村典久，足立経一，木下芳一：好酸球性食道炎に認められる内視鏡所見についての検討．第 69 回日本食道学会学術集会，2015.07.03.

- 6) 泉 大輔，石村典久，三上博信，相見正史，木下芳一：好酸球性食道炎の内視鏡所見に関する正診率および検者間診断一致率の検討．第90回日本消化器内視鏡学会総会，2015.10.09.

## 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