

（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： 松井敏幸（福岡大学筑紫病院消化器内科 教授）

共同研究者： 石川智士・二宮風夫（福岡大学筑紫病院消化器内科）

研究要旨：Eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID) の呼称が好酸球性消化管疾患と統一され、また本疾患の診断基準も定まり、改定もされてきている。医療従事者の間でも本疾患の認知度は高まり、診断される機会が増えている。現在、診療ガイドライン作成のためのClinical question (CQ)、PICOなどの作成がすすめられており、EGIDに対する関連性遺伝子および統合オミックス解析を京都大学へ継続して症例を登録している。

A．研究目的

筆者らはこれまで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いる。その成果は我が国のIBD診断基準の作成にもつながり改定、公表を行ってきた。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。好酸球性消化管疾患 (EGID) とIBDの鑑別に関しても進めてきている。しかし、臨床における課題は残されており、今後も継続した臨床の蓄積、ガイドライン作成のための診断や治療に関する方針の統一性が求められる。

B．研究方法

(1) 診断基準が作成され、厚生労働省の特定疾患にも認定された。診断基準もその後の研究により改定を加える必要がある。

(2) 近年では医療従事者の間でも認知度が急速に高まっている。近医や関連施設での診断、紹介症例も増えている。当院診断症例、紹介症例に対して本人へ説明、同意のうえ可能な限り京都大学へ遺伝子や統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) 好酸球性消化管疾患ガイドライン作成における作成委員としての作業が始まった。

（倫理面への配慮）

説明、同意を得ており倫理面への配慮は十分に行った。

C．研究結果

(1) 以前より食道内には生理的に好酸球が存在しないが、その他の消化管には好酸球が健常者でも存在することが問題となっていた。健常人での好酸球を調べるとともに、既存の診断基準に好酸球数についての情報を加味する必要があった。現在では難病情報センターのガイドラインにおいても好酸球性胃腸炎の診断には終末回腸、右側結腸では健常者でも20/HPF以上の好酸球

浸潤を見ることがあるため注意を要することが加えられている。また他の炎症性腸疾患、寄生虫疾患、全身性疾患を除外することを要しており、我々も炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎との鑑別はたびたび述べてきた。

(2) EGIDに対する医療従事者の認知度は日々増しているものと思われる。特に好酸球性食道炎に関しては特徴的な内視鏡像が明らかとなったため、以前は観察のみで検査を終了されていた所見が、現在では積極的に好酸球性食道炎を疑われ、生検が行われている。結果として好酸球性食道炎と診断される症例の増加、紹介が増えつつあり、これらの症例を倫理面に配慮しながら遺伝子、統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) Minds準拠ガイドラインにおいてシステムティックレビュー (SR) をすすめるための診断、治療法などにおけるClinical question (CQ) の設定が決まりつつある。またCQに合わせてPICO案も併せて作成されてきている。

D．考察

以前と比較し近年EGID症例が増えている要因の一つとして医療従事者間の認知度が関わっていることは疑う余地はない。厚労省の難治性疾患ホームページへの掲載、各種学会、研究会での発表、また医学雑誌や論文などの影響によるところが大きいと思われる。診断症例が増えるに従い、さらに臨床データが蓄積され、診断、治療法などに有用な情報になると考える。また診断基準に関しては2010年に木下班で作成された診断指針案より徐々に改定が加えられている。詳細な条件を加味することにより、他疾患を除外しやすく、高い精度で診断できるようにになっている。この基準によりEGID症例のさらなる蓄積、また遺伝子や統合オミックス解析により病態解明も進むと

思われる。診療ガイドライン作成においては作成委員会で進行中である。

E . 結論

EGIDは我が国においても明らかに診断症例は増えており、診断基準も改定を加えつつ定まってきた。症例増加により病態解明とともに治療法探索研究が進められる。システマティックレビュー（SR）、Clinical question（CQ）の設定、PICOに関しても決定される予定である。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

- 1, Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.
論文名 : Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(9):2114-2122.
- 2, Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, Matsui T, Ota A, Iwashita A.
論文名 : Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas.* 2015;44:434-440.
- 3, Hirai F, Matsui T.
論文名 : Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease. *Integr Food Nutr Metab.* 2015;2:148-150.
- 4, Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.
論文名 : Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission

after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 2015;27:73-81.

- 5, Sato Y, Matsui T, Yano Y, Tsurumi K, Ookado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.

論文名 : Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1713-1719.

- 6, Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.

論文名 : Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey). *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1654-1660.

- 7, Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group.

論文名 : Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort. *J Gastroenterol* 2014;49:683-691.

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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki Y, <u>Matsui T</u> , Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial.	Inflamm Bowel Dis.	29(1)	2114-2122	2015
Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruoka T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, <u>Matsui T</u> , Ota A, Iwashita A.	Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	Pancreas	44	434-440	2015
Hirai F, <u>Matsui T</u> .	Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease	Integr Food Nutr Metab	2	148-150	2015

Beppu T, Ono Y, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.	Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc.	27	73-81	2015
Sato Y, <u>Matsui T</u> , Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.	Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery.	J Gastroenterol Hepatol.	30	1713-1719	2015
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kameda N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, <u>Matsui T</u> .	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)	Hepatogastroenterology	61	1654-1660	2014
Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.	J Gastroenterol	49	683-691	2014