2016年度報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療開発に関する研究

研究分担者　　八尾　建史　（福岡大学筑紫病院　内視鏡部）
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）
　　松井　敏幸　（福岡大学筑紫病院　臨床医学研究センター）

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った。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。診療ガイドライン作成を開始し，Clinical question（CQ）が確定され、推奨文案や解説案の内容について討議が進んでいる。またEGIDに対する関連性遺伝子および統合オミックス解析のため，京都大学へ継続して症例を登録している。

A、研究目的

当院で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例の蓄積、診療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。重症度分類も決定し、症例の蓄積により臨床的特徴や病理組織学的特徴などを明らかにする必要がある。

（2）医療従事者間の認知度は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の診療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りCQが決定され、推奨文案や解説案の内容についての検討が行われて

いる。

（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）好酸球性食道炎症例では縦走溝や気管様狭窄、微小白斑といった特徴的画像所見が明らかとなり、以前診断されていなかった症例も含め生検により診断される機会は増加している。また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おり、健常人での好酸球は終末回腸、右側結腸では 20/HPF 以上の好酸球浸潤を見ることがあるため注意勧告がある。臨床的には成人では軽症の症例が比較的多く、無症状症例、自然寛解症例もある。また治療後には粘膜病変や組織学的好酸球浸潤ともに改善を得られる。
（2）EGID に対する医療従事者の認知度が増していることが重要と思われる。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、以前より確信を持って積極的に好酸球性食道炎を疑い、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、これらの症例を継続して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マティックレビュー（SR）をすすめるための診断、治療法などにおいての Clinical question（CQ）を選定し確定された。各種治療法などエビデンスレベルも決まりつつあり、診療ガイドラインが作成される予定である。

D、考察
以前と比較し近年 EGID 症例が増えているが、好酸球性胃腸炎症例と比較し、好酸球性食道炎症例の増加が著しい。好酸球性食道炎では欧米と同様に PPI にて症状の改善を認めるものは PPI 反応性好酸球浸潤（PPI responsive esophageal eosinophilia; PPI-REE）とし、区別して扱う機会も増えている。症例の増加に伴い、その実態が判明してくると思われる。臨床データの蓄積、論文等での報告数の増加から診断や治療法など診療ガイドラインの作成に有用な情報も増えてきた。抗アレルギー薬の位置づけ、また局所ステロイド、全身ステロイドの使用についての議論も決まりつつある。現在では診療医が各々のさじ加減で行っている治療法も、今後ガイドラインが作成され、治療体制が確立されるものと考える。しかし、比較的稀な疾患である EGID 症例はさらなる蓄積を要すると

おもわれ、また遺伝子や統合オミックス解析による病態解明も期待される。

E、結論

EGID の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た。症例増加により病態解明とともに治療法の確立が進められている。診療ガイドライン作成も開始され，Clinical question（CQ）の設定、PICO もすでに確定され，今後診療ガイドラインが作成される予定である。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

論文・著書

1，著者名：Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y.
論文名：Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan.
雑誌名：J Gastroenterol. 52: 185-193, 2017

2，著者名：Yano Y, Matsui T, Matsushima Y, Takada Y, Kinjo K, Shinagawa T, Yasukawa S, Yamasaki K, Okado Y, Sato Y, Koga A, Ishihara H, Takatsu N, Hirai F, Hirano Y, Higashi D, Futami K.
論文名：Time tend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan.
雑誌名：J Colitis Diverticulitis. 1(2): 1000107, 2016

3，著者名：Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T.
論文名：Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.
雑誌名：J Crohns Colitis. 10: 1-9, 2016

4，著者名：Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, Esaki M, Kawaguchi T, Takazoe M, Matsumoto T, Matsui T, Tanaka H, Motoya S, Suzuki Y, Kiyohara Y, Kitazono T, Kudo M.
論文名：Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.
雑誌名：J Gastroenterol. 51: 672-681, 2016

5，著者名：Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka

K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R;Japanese study group for Pregnant women with IBD.
論文名：Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.
雑誌名：Intest Res. 14(2): 139-145, 2016
6, 著者名：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.
雑誌名：Inflamm Bowel Dis. 21(9): 2114-2122, 2015
7, 著者名：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.
雑誌名：Pancreas. 44 (3): 434-440, 2015.
8, 著者名：Hirai F, Matsui T.
論文名： Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease.
雑誌名：Integr Food Nutr Metab 2(2): 148-150, 2015.
9, 著者名：Matsui T.
論文名：Malignancies: colitic cancer and small bowel cancer (intestinal cancer) in IBD.
書籍名：Atlas of inflammatory bowel diseases. Springer, 187-199, 2015.
10, 著者名：Hirai F, Matsui T.
論文名： Small bowel endoscopy.
書籍名：Atlas of inflammatory bowel diseases, Springer, 97-118,2015.
11, 著者名：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.

雑誌名：Dig Endosc.27: 73-81, 2015
12, 著者名：Sato Y, Matsui T, 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.
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.
雑誌名：J Gastroenterol Hepatol.30 (12): 1713-9, 2015
13. 著者名：石川智士，二宮風夫，平井郁仁.
論文名：好酸球性胃腸炎.
書籍名：炎症性腸疾患 Imaging Atlas ，日本メディカルセンター. 2016; p212-213

学会発表
1. 石川智士，二宮風夫，小野陽一郎，八尾建史，松井敏幸，植木敏晴. 胸痛を主訴に発見された好酸球性食道炎の 1 例. 第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会，2016 年 6 月 25 日. ホテルグランデはがくれ

本研究に関する論文・刊行物の PDF file または別刷

H、知的財産権の出願、登録状況
特になし