

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

研究代表者 野村 伊知郎 国立成育医療研究センター研究所

研究要旨

本研究では好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断の指針と検査法・治療法を開発することを通じて、完成度の高い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いる。本研究では平成 26, 27, 28 年度にわたって診断の指針の作成に必要な臨床情報を収集するとともに新たな診断法と治療法を開発を好酸球性食道炎を主な対象疾患として行った。まず、好酸球性食道炎の内視鏡診断に有用な所見の特徴を明らかとした。続いて、消化管の各部位において健常者での好酸球の浸潤数の上限を明らかとし、病理診断において基本となる健常者データの整理をした。さらに、確定診断を行うための生検を行うべき部位の検討を行った。さらに、生検を行わずに消化管粘膜に浸潤している好酸球を同定するために好酸球の顆粒蛋白の 1 つである好酸球ペルオキシダーゼをターゲットとしたラマン分光分析による好酸球の同定法を開発した。最後に日本で診断された好酸球性食道炎と欧米で診断された好酸球性食道炎の類似性に関する検討を行い、日本と欧米とでは好酸球性食道炎患者に差異は見られないことが明らかとなった。治療に関してはプロトンポンプ阻害薬 (PPI) が一部の好酸球性食道炎患者に有効であるが、PPI が有効な例と有効ではない例を PPI 投薬を行う前に鑑別することは困難であること、PPI が有効でなくても、欧米に比べて胃酸分泌能が比較的低い日本人患者では胃酸分泌抑制力が PPI よりも強いボノプラザンを用いると有効な治療効果が得られることが明らかとなった。これらの研究成績は診療ガイドラインの作成において重要となとり、好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの中に取り入れられるべきものと考えられる。

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

A・研究目的

好酸球性消化管疾患はその患者数が増加している疾患で、特に好酸球性食道炎患者の増加が著しく、最近では好酸球性食道炎は数百例の上部消化管内視鏡検査において1例は発見される、炎症性食道疾患の中では逆流性食道炎に次いで

有病率の高い疾患となっている。好酸球性消化管疾患のうち好酸球性食道炎は治療せずに放置すると食道の線維化に伴って狭窄などの合併症を発症し難治となる疾患である。実際、最近私たちは好酸球性食道炎の早期確定診断と治療が行われなかったために食道の穿孔を2回も発症した例を経験している。一方、好酸球性胃腸炎は難治であり、現在一般的に治療に用いられているステロイドではわずかに3分の1程度の例にしか治癒を得ることができず、残りの例では

再燃や再発が大きな問題となっている。このため診断と治療の指針を明記した、好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成は非常に重要であると考えられる。ただし、診療ガイドラインの中でエビデンスに基づいた推奨をするためには好酸球性消化管疾患に関する臨床エビデンスのさらなる構築が必要である。そこで、本研究ではガイドライン作成のための十分な臨床エビデンスを得ることを目的として研究を行う。

B. 研究方法

1. 日本と欧米の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

好酸球性食道炎は欧米では多い疾患であり、日本においては欧米に比較して有病率は低く、また疾患の重症度も高くはない。そこで欧米と日本の好酸球性食道炎が同一の病因を有する疾患であるか否かを明らかとし、今後日本においても重症度の高い好酸球性食道炎患者が出現する可能性が高いか否かを検討することを目的として日本人患者の病態の解析を行い欧米の成績と比較する。この目的のために、食道粘膜の mRNA のマイクロアレイ解析を行なう。

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

健常者においても腸管を中心に粘膜固有層内に好酸球の浸潤がある。ところが、健常者における好酸球浸潤数の上限値は明らかとされていない。このため健常者、消化管に好酸球の浸潤増加や減少をきたさない疾患の患者を対象として消化管各部位の好酸球浸潤数の日本人における上限値の設定を行う。

3. 好酸球性食道炎の診断に特異性の高い内視鏡検査所見の検討

好酸球性食道炎の診断には自覚症状や血液検査の診断感度と特異度が十分には高くなく確定診断のためには内視鏡検査と内視鏡検査時の生検が重要であることが明らかとなっている。本

研究では好酸球性食道炎に高頻度で観察され、また特異度も高い好酸球性食道炎の診断の補助となる内視鏡所見がどのようなものであるかを明らかとする。

4. 好酸球性食道炎の診断感度を高めることができる内視鏡下の生検部位を明らかとするための検討

好酸球性消化管疾患の粘膜における好酸球の分泌は不均一で一部分に集積しているため感度を高く診断を行おうとすると最低 5 個の生検組織を採取することが必要であると報告されてきた。生検個数を少なくすることができれば、抗血栓療法治療下の患者でも安全に診断を行うことができるとともに、病理診断部門への負担を減らすことも可能となる。この目的のために 2 つの研究を行った。まず、1 つは好酸球の浸潤が多い部位の検索であり、内視鏡検査で観察される縦走溝部分に他部位と比較して好酸球の浸潤密度が高いかどうかの検討を行った。一方、好酸球の浸潤部位を内視鏡下でリアルタイムに診断できる特殊光内視鏡の開発を目指してラマン分光分析を用いた検討を行った。

5. プロトンポンプ阻害薬(PPI)が治療法として有効な好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎を治療開始前に鑑別する方法の検討

好酸球性食道炎のうち約半数の例は PPI を用いた治療に反応し、自覚症状、内視鏡所見、組織学的な異常の改善を認めることが知られている。ところが、どの例が PPI 治療に反応し、どの例が反応しないかは明確にはなっていない。この点を明確にすることができれば、ガイドラインの中での治療法の推奨を明確に示すことができると考えられる。そこで、多数の PPI 治療を受けた好酸球性食道炎例を後ろ向きに解析し、患者の臨床像、自覚症状、末梢血血液所見、内視鏡所見、生検組織所見、食道粘膜のマイクロアレイ解析を行い検討した mRNA 発現パターンのいずれかが PPI 治療効果予測因子となりうるか

を検討した。

6. PPI 治療困難例に対するカリウムイオン拮抗型胃酸分泌阻害薬であるポノプラザンの有効性に関する検討

PPI 治療が有効ではなかった好酸球性食道炎例に対しては従来はステロイドを用いた治療が行われていた。ところがステロイドを用いた治療は副作用も多く、治療法の改善が求められている。そこで PPI 治療抵抗性の好酸球性食道炎例に対して、より胃酸分泌抑制力が強力であるポノプラザンを投薬して自覚症状、内視鏡所見、病理組織学的な異常が改善するか否かを検討する。

上記 1-6 の研究の実施に当たっては研究協力者保護と個人情報保護の観点から島根大学医学部の医の倫理委員会においてプロトコールの評価を受けた後に行った。

C. 研究結果

1. 日本と欧米の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜の生検組織を材料としてマイクロアレイ解析を行い発現している mRNA のパターン分析を行い健常者と比較した。さらに日本人患者で得られた結果を欧米からの報告と比較した。その結果、欧米からの報告と同様に日本人患者においても食道粘膜の上皮間接着に関する蛋白の発現は減少し Th2 型のサイトカインの発現は増加していることが確認できた。さらに線維化に関係する蛋白発現も増加しており、日本人患者と欧米の患者との間には差異はないことが明らかとなった。また、アジアからの報告と欧米の患者の臨床的背景、症状、アトピー性素因、内視鏡像、病理組織像にも差異はないことが明らかとなった。

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

消化管全体を見ると、好酸球の粘膜内浸潤数は健常者では食道上皮内にはほとんど存在せず、胃、十二指腸、空腸、回腸と下部腸管となるにしたがって浸潤好酸球数が増加し、終末回腸から盲腸、上行結腸において最大数になったのちに、その後直腸に至るまでは減少していくことが明らかとなった。また、欧米健常者との比較を行ってみると、欧米健常者と日本人健常者の間に差異はなく、好酸球性消化管疾患の疾患の診断においては欧米において用いられている好酸球の浸潤数の上限値を日本の患者にも適応することが妥当であると考えられた。

3. 好酸球性食道炎の診断に特異性の高い内視鏡検査所見の検討

好酸球性胃腸炎の診断においては内視鏡所見に特徴がなく、内視鏡検査の有用性がそれほど高いものではないことがすでに明らかとなっている。一方、好酸球性食道炎に関しては十分な検討が行われていなかった。そこで好酸球性食道炎多数例での検討を行い、縦走溝、リング、白斑の内視鏡所見がみられることが多いこと、縦走溝が診断における特異性が最も高いことが明らかとなった。縦走溝は食道の下部から中部にかけて多く観察されること。また、特有の周在存在部位はなく全周に同じように観察されること。さらに、縦走溝は食道の縦走する粘膜襞と襞の間の谷の部分に形成されやすいことも明らかとなった。これらの特徴に注目すれば好酸球性食道炎の経験数の少ない医師でも好酸球性食道炎の内視鏡診断で困難を感じるものが少なくなると考えられた。

4. 好酸球性食道炎の診断感度を高めることができる内視鏡下の生検部位を明らかとするための検討

好酸球性食道炎患者に観察される縦走溝の部分の生検組織に異常がないと判断される食道粘膜生検組織の比較を行うと縦走溝部分から採取した組織により多くの好酸球浸潤がみられるこ

とが明らかとなった。また食道の上部と下部の生検を行って比較すると食道下部粘膜は上部の粘膜と比較して好酸球の浸潤数が多いことも明らかとなった。さらに、白斑部分の生検を行うと白斑がない部位から得られた生検組織よりも多くの好酸球浸潤が観察されることも明らかとなった。このため、生検を行うときには下部食道を中心として白斑部分や縦走溝の部分を中心として生検を行うと異常好酸球浸潤を検出することができる可能性が高くなり、診断の感度を高めることができることが明らかとできた。

また、ラマン分光分析の技術を応用すると細胞内の分子を特異性高く検出することができることが分かっている。本研究では好酸球の顆粒内蛋白の一つで好酸球の特異性の高いマーカーである好酸球ペルオキシダーゼをターゲットとしてこの蛋白をラマン分光分析で検出する方法を開発した。この方法を用いて顕微鏡下で好酸球を含む様々な血液細胞、食道粘膜上皮細胞を観察し、好酸球が特異的に検出できることを示すことができた。さらに、ラットに好酸球性食道炎のモデルを作成し、ラットの食道粘膜に浸潤する好酸球を顕微鏡下に同定することもできた。

5. プロトンポンプ阻害薬(PPI)が治療法として有効な好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎を治療開始前に鑑別する方法の検討

PPI が有効である好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎の比較を行うと、年齢、性別、体重などの患者背景、アトピー性素因の有無、自覚症状、末梢血血液中の好酸球数、IgE値、サイトカイン・ケモカイン、内視鏡所見、病理組織像、マイクロアレイ解析による食道粘膜でのmRNAの発現パターンのいずれにも差異は認められなかった。このため好酸球性食道炎に対するPPIの有効性は治療を行う前に判定することは現時点では困難であると考えられた。このことは、治療のフローチャート作成時に好酸

球性食道炎と診断された全例が原則として、まずPPI治療を受けることが望ましいことを示しており、ガイドライン作成においてはきわめて重要な研究成績であると考えられる。

6. PPI治療困難例に対するカリウムイオン拮抗型胃酸分泌阻害薬であるボノプラザンの有効性に関する検討

PPI治療に抵抗する例に対してより酸分泌抑制力の強いボノプラザンの標準容量の投薬を行うと半数以上の例において緩解が得られることが明らかとなった。この成績はPPIの効果は胃酸分泌抑制を介したものであり、PPIの分子そのものが持つ可能性が指摘されている免疫抑制力が食道炎に対して治療効果を示している可能性が高いものではないことを示唆している。また、PPI治療抵抗例がボノプラザンを用いて治療できる可能性を示しており、ステロイドの使用をできるだけ避けた副作用の少ない治療ストラテジーをガイドラインで推奨するときに重要な成績になると考えられる。

D. 考察

本研究は好酸球性消化管疾患のガイドラインを作成することを目的に行われている。3年間の研究成果より、好酸球性食道炎の診断のためには内視鏡所見の詳細な観察が重要であること、内視鏡所見としては縦走溝、リング、白斑が重要であることを明らかとすることができた。また、この内視鏡所見をメルクマールに生検診断のための組織を採取すれば病理診断の感度を高めることができることも明らかとすることができた。これらの情報はガイドラインの作成に直ちに利用できる情報であると考えられる。一方、現在も研究を続けているラマン分光分析を利用した特殊光内視鏡の開発は有望な診療方法となる可能性があるため、今後も検討を重ねるとともに、内視鏡装置に組み込み、臨床実証研究へ進めことを計画している。

本研究では欧米の好酸球性食道炎と日本人の好酸球性食道炎の比較が詳しく行われている。その結果、健常者同士の比較でも好酸球性食道炎患者同士の比較でも欧米白人と日本人の間に明らかな差異がないことが明らかとなっている。このことは、欧米で作成され用いられている好酸球性食道炎の診療ガイドラインが日本人患者にも適応できる可能性を強く示しており有用性の高い情報であると考えられる。一方、好酸球性胃腸炎に関しては欧米においても診療ガイドラインは作成されておらず、好酸球性胃腸炎患者が多い日本において早急に診療ガイドラインの作成を行う必要があると考えられる。

診断が確定した好酸球性食道炎例のうちPPIが有効な例が半数あるため、PPIが有効な例に対してはPPI治療を行うことが推奨される。そこで、治療を行う前からPPI治療の効果を予測することができないか、様々な検討を行ったが有用な治療結果の予測因子は得られなかった。そこで診療ガイドラインのフローチャートとしては確定診断された好酸球性食道炎例は1度はPPIを用いた治療を受けることが望ましく、そのように推奨されるべきであろうと考えられる。さらに、PPIが有効でない場合にも半数程度の例はさらに胃酸分泌抑制力が強い、プロプラザン治療に反応することが本研究から明らかとなっており、ステロイド治療を選択する前に行うべき治療として推奨さえるべきであろうと考えている。

3年間の研究成績より診断指針の作成、治療フローチャートの作成に必要な多くの情報が創出された。これらの新たな情報を含めて好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎を含む診療ガイドラインの作成がほぼ完成しており、作成されたガイドラインが好酸球性消化管疾患の患者の標準的医療の提供に大いに役立つものであると期待している。

E. 結論

3年間の研究から好酸球性消化管疾患のガイドライン作成に必要な多くの情報が明らかとなった。また、これらの新しい情報を含む好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインがほぼ完成した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 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, Kushiya 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) 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* 50(8): 862-875, 2015.
 - 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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.
 - 10) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterology* 21: 8433-8440, 2015.
 - 11) 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.
 - 12) Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Digestive Endoscopy* 28: 139-144, 2016.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) Noothalapati H, Uemura S, Oshima N, Kinoshita Y, Ando M, Hamaguchi H, Yamamoto T. Towards the development of non-biopic diagnostic technique for eosinophilic esophagitis using Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy* 85: 7-10, 2016.
 - 16) Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker(P-CAB) may be an attractive treatment

- candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J gastroenterol* 111: 1203-1204, 2016.
- 17) Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, Kinoshita Y. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. *J. Gastroenterol* 52: 203-210, 2017.
- 18) Kinoshita Y, Ishimura N, Mishiro T, Ishihara S, Adachi K. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan. *Esophagus* 14: 66-75, 2017.
- 19) Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita Y. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endoscopy* 29: 49-56, 2017.
- 20) Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Genome-wide transcriptome analysis of mucosal biopsy specimens showed no major differences between eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *J. Allergy Clin Immunol* in press
- 21) Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis. *Esophagus* in press
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 木下芳一: 好酸球性食道炎. *日本医事新報* 4707: 52, 2014.
- 25) 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
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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. クロウン病に合併した好酸球性食道炎の1例. *Gastroenterological Endoscopy* 57: 128-133, 2015.
- 33) 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.
- 34) 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.

- 35) 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.
- 36) 木下芳一. 好酸球性胃腸炎. Medical Practice 32: 1373, 2015.
- 37) 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.
- 38) 木下芳一. 好酸球と消化管障害 - その分子機構にせまる: 序. GI Research 24: 145-146, 2016.
- 39) 石原俊治, 木下芳一. Helicobacter pylori 感染陰性時代の消化管疾患: 好酸球性消化管疾患. 日本内科学会雑誌 106: 58 - 63, 2017.
- 40) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患. In: 消化器疾患最新の治療 (小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之編), 南江堂, 東京, 2017, pp285-288.

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, 2014.05.31.

- 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.
- 7) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 泉 大輔, 三上博信, 谷村隆志, 大嶋直樹, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一. ワークショップ5: 日本における消化管希少疾患の実態; PPI 反応性食道好酸球浸潤 (PPI-REE) に対する PPI の長期効果に関する検討. 第13回日本消化管学会総会学術集会, 名古屋, 2017.02.17.
- 8) 岡田真由美, 石村典久, 三上博信, 沖本英子, 大嶋直樹, 宮岡洋一, 藤代浩史, 石原俊治, 木下芳一. ワークショップ8: 食道胃接合部癌の診断と治療の最先端; 下部食道に発生する食道癌の周在性と臨床的特徴に関する検討. 第13回日本消化管学会総会学術集会, 名古屋, 2017.02.17.
- 9) 三代 剛, 石村典久, 石原俊治, 木下芳一. シンポジウム: 消化器疾患の Up-to-date: 発癌メカニズムから最新の治療戦略まで; 好酸球性消化管障害の診断と治療. 第90回日本薬理学会年会, 長崎, 2017.03.16.

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