

2014年～2016年度総括報告書

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の改定も加わり、臨床に沿った基準となった。医療従事者の間でも本疾患の認知度は明らかに高まり、診断される機会が増えている。診療ガイドライン作成も開始され、Clinical question (CQ) の決定、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については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。ま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、EGID での診断、治療法などの臨床における課題は残されており、今後も継続した臨床症例の蓄積、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ている。

B、研究方法

(1) 診断基準が作成、改訂され、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、EGID における症例の蓄積から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。軽症例も比較的多く存在するが、近医や関連施設での診断、紹介症例も増えてきている。当院での診断症例、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し、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エビデンスレベルを含めた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) 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改訂が行われ、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た。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いずれもステロイドの全身投与で改善するため注意を要することを強調してきた。また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。軽症例が比較的多い印象で、無症状症例、自然寛解症例もある。

(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、診断される症例の増加、紹介が増えている。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、治療法などにおいての Clinical question (CQ) の設定が決まった。また CQ に合わせて PICO 案も併せて作成された。各種治療法などエビデンスレベルも議論されており、今後、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。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。診療ガイドラインの作成においての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行われている。

さらに重症度に合わせた治療法の選択が必要となると考える。現在では各々の診療医が独自に行っている治療法も、今後ガイドラインが作成され、治療指針が確立されるものとする。しかし、比較的稀な疾患である EGID 症例はさらなる症例の蓄積を要し、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 症例は医療従事者の認知度とともに増えており、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。診療ガイドラインの作成が開始され、Clinical question (CQ) の設定、PICO も決定され、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

1, 著者名 : Tsurumi K, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K, Iwashita A.

論文名 : Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and nonprogressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single - center cohort study.

雑誌名 : Digestion. 87: 262-8, 2013

2, 著者名 : Takahashi H, Matsui T, Hisabe T, Hirai F, Takatsu N, Tsurumi K, Kanemitsu T, Sato Y, Kinjyo K, Yano Y, Takaki Y, Nagahama T, Yao K, Washio M.

論文名 : Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol.29(8) : 1603-1608 , 2014.

3, 著者名 Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, Hisabe T, Matsui T.

論文名 Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease.

雑誌名 : Dig Endosc. 26(4): 545-551, 2014

4, 著者名 : Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K.

論文名 : Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases.

雑誌名 : Springer,1-283, 2014

5, 著者名 : Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M.

論文名 : Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan. 雑誌名 : J Gastroenterol. 49: 93-99, 2014.

6, 著者名 : Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T.
論文名 Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan.

雑誌名 : J Gastroenterol. 48: 31-72, 2013

7, 著者名 : Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Satou Y, Takahashi H, Ishikawa S, Tsurumi K, Hisabe T, Matsui T.

論文名 : Impact of CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and short-term remission in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol. 29: 60-6, 2014

8, 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(1):73-81,2015

9, 著者名 : 石川智士、二宮風夫、松井敏幸、平井郁仁。

論文名 : 診断・鑑別。

書籍名 : 好酸球性消化管疾患診療ガイド、南江堂 2014、pp51-55, pp60-63

10, 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

11, 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: 434-440, 2015

12, 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

13, 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. 30:1713-1719, 2015

14, 著者名 : 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).

雑誌名 : Hepatogastroenterology. 61:1654-1660, 2014

15, 著者名 : 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.

雑誌名 : J Gastroenterol. 49:683-691, 2014

16, 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

17, 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 trend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan.

雑誌名 : J Colitis Diverticulitis. 1(2): 1000107, 2016

18, 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

19, 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

20, 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

21, 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.

22, 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.

23. 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

H、知的財産権の出願、登録状況

特になし