

好酸球性胃腸炎の食物抗原除去食に対する有用性に関する研究

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

好酸球性胃腸炎患者 10 例に多種食物抗原除去食をおこない、その有用性に関して検討を行った。10 例のうち 8 例はステロイド治療に抵抗する難治例であった。10 例のうち 2 例で原因食材を同定することはできなかったが、8 例では原因食材を同定することが可能であった。原因食材を除去した食事を摂取することで好酸球性胃腸炎の症状、消化管への好酸球浸潤に起因する消化管障害を緩解させることが可能であった。好酸球性胃腸炎の治療に多種食物抗原除去食を用いた抗原食材の同定とその後の原因食材除去食が有効であると考えられた。

A・研究目的

好酸球性胃腸炎は多数の好酸球浸潤が胃、腸を中心とした消化管に起こり、慢性炎症が引き起こされる結果、消化管の傷害と機能障害が出現する疾患である。疾患の原因は十分には明らかとなっていないが、食物抗原や空中の花粉やカビの胞子などの抗原が消化管で Th2 型の慢性アレルギー反応を引き起こすことが原因ではないかと考えられている。好酸球性胃腸炎の十分なエビデンスに基づいた標準治療は存在せず、前向き多数例を対象とした多施設での二重盲検ランダム化試験が行われたことはない。このため、現状では治療は経験的なものにならざるを得ない。ステロイドであるプレドニゾロンを用いた治療が最も広く行われているが、プレドニゾロンの一定期間の投薬で治療を修了できる例は 3 分の 1 程度で、プレドニゾロン減量後に再発を繰り返す例や、ステロイド治療に抵抗する例が多く、治療が困難な疾患である。好酸球性食道炎は原因が食物抗原である可能性が高いと考えられているが、血液検査や皮膚テストでの抗原の同定は困難である。そこで、本

研究では好酸球性食道炎の治療で用いられている多種食品除去食を行い、その後、緩解状態となれば 1 種類ずつ食材を食事に加える戻し食を行って、原因食材を同定できるか否かを明らかにする。さらに、原因食材が同定できれば原因食材のみを除去することで緩解状態を維持することが可能かどうかについても検討をおこなう。

B. 研究方法

好酸球性胃腸炎と診断が確定している成人患者を対象として検討を行った。検討対象者は厳密な食事内容のコントロールが可能ないように入院の上で除去食治療を行った。除去食としてはまず小麦、乳製品、大豆、卵、ナッツ、海産物の 6 種の食材をすべて除いた食事とし、症状及び消化管への好酸球浸潤が緩解するか否かを観察した。緩解した場合には 2～3 週間に 1 食材ずつ戻し食を行い、特定の食材を再度接触することで腹部症状や消化管の好酸球浸潤が再発しないか否かを検討した。再発した場合には、再発時に新たに摂食を開始していた食材を原因食材と判定し、その後は原因食材の接触は中止した。

上記の6種の食品除去食で緩解が得られなかった場合には、再度6種の食材は原因でないと判断し、摂食を再開するとともに、新たに米、牛肉、豚肉、鶏肉を除去する多種抗原除去食を開始した。4種の食品除去食開始後に緩解が得られた場合には、その後2~3週間おきに1種類ずつ戻し食を行い、原因食材の同定を試みた。

C. 研究結果

対象となった10例は13~53歳に比較的若い集団であった。女性7人男性3人で女性が多かった。症状は腹痛、嘔気、下痢が多かった。全員が何らかのアレルギー疾患を有しており、アレルギー性鼻炎は8例にみられた。5例で末梢血の好酸球増加がみられた。10例のうち8例はステロイド治療抵抗例であった。高度の好酸球浸潤が診られた部位は食道4例、胃3例、十二指腸5例、小腸7例、大腸4例であり、小腸に異常好酸球浸潤を認める頻度が最も高かった。内視鏡検査では食道に病変を有する例では縦走溝や白斑などの特徴的な異常所見が認められたが、胃や腸管では潰瘍、潰瘍瘢痕、発赤、浮腫、柔毛萎縮などの非特異的な異常所見がみられるだけであった。

10例のうち8例で原因食材を同定することが可能であった。2種の食材が原因食材となっている例が最も多かった。原因食材として卵が最も多く、乳製品、大豆、ナッツがそれに続いて多かった。原因食材が同定できた8例では原因食材を除く除去食を続けることで緩解状態を維持したまま、外来診療に移行することは可能であった。また、全員でステロイドの使用を中止することができた。

D. 考察

好酸球性消化管疾患は食道にだけ好酸球の浸潤を認める好酸球性食道炎と胃や腸管にも好酸球の異常浸潤を認める好酸球性胃腸炎に分類さ

れる。好酸球性食道炎は有病率が高く、欧米では人口10万人当たり50人程度の有病率で食道の良性疾患の中では胃食道逆流症に次いで多い疾患となっている。好酸球性食道炎の病因に関しては様々な検討が行われ、その原因の70%程度は食物抗原に対する慢性のTh2型のアレルギーであることが明らかとなっている。このため治療の重要な方法として除去食が広く行われ、その有効性が確認されている。好酸球性胃腸炎は食道に好酸球の異常浸潤を合併することも多く、好酸球性胃腸炎と好酸球性食道炎は類似した病態の疾患で類似した病因を有すると考えられている。そこで、本検討ではステロイド抵抗性の好酸球性胃腸炎患者を対象として多種食物抗原除去食を行い、その後に1種類ずつ食材の戻し食を行うことで原因食材の同定を行った。このような方法で原因食材の同定が10人中8人で可能であり、その後原因食材だけを中止することで長期の緩解を維持することが可能であることが明確となった。

E. 結論

好酸球性胃腸炎患者の治療に食物抗原除去食が有用であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y,

Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 155(4):1022-1033, 2018

- 2) Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, Kinoshita Y. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. *Allergol Int*. 67:515-517, 2018
- 3) Ishimura N, Sumi S, Okada M, Izumi D, Mikami H, Okimoto E, Ishikawa N, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Shibagaki K, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Ankylosaurus back sign: novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response. *Endosc Int Open*. 6: E165-E172, 2018
- 4) Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 33:1016-1022, 2018
- 5) Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. In press
- 6) Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H,

Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. *ACG Case Rep J*. in press

2. 学会発表

- 1) 三上博信, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 沖本英子, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 好酸球浸潤を来す食道疾患の話題 ; 好酸球性食道炎患者における食道運動機能と食道壁伸展性についての検討. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 2) 沖本英子, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 三上博信, 玉川祐司, 三代 剛, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 好酸球浸潤を来す食道疾患の話題 ; 好酸球性食道炎の PPI 無効例に対するボノプラザンの効果に関する検討. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 3) 川島耕作, 石村典久, 沖本英子, 角 昇平, 岡田真由美, 三上博信, 大嶋直樹, 三島義之, 石原俊治, 木下芳一 : スギ花粉症に対する舌下免疫療法開始後に発症した好酸球性食道炎の 1 例. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 4) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 大嶋直樹, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 消化器疾患と身体機能 (栄養・サルコペニア・フレイル) ; 好酸球性消化管疾患に対する食事療法. 第 110 回日本消化器病学会中国支部例会, 出雲, 2018. 12. 01
- 5) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 三上博信, 玉川祐司, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : シンポジウム : 機能性ディスペプシアを多角的に評価する、病態を解明し治療法を探る ; 好酸球性胃腸炎に対する多種食物除去療法に関する検討. 第 15 回日本消化

管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.02.01

- 6) 大嶋直樹, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 沖本英子, 玉川祐司, 三島義之, 川島耕作, 石原俊治, 木下芳一 : 好酸球性胃腸炎に対する腸溶性ブデソニドの使用経験.
第15回日本消化管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.02.01

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