

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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 石村典久 島根大学医学部附属病院消化器内科 講師

研究要旨

好酸球性胃腸炎患者 13 例に多種食物抗原除去食療法を施行し、その有用性に関して検討を行った。13 例のうち 11 例はステロイド治療に抵抗する難治例であった。13 例のうち 4 例で原因食材を同定することはできなかったが、9 例では原因食材を同定することが可能であった。これらの症例では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寛解させることができ、ステロイドからの離脱が可能となった。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は好酸球性胃腸炎の有効な治療選択肢の一つとなりうることが示された。

A・研究目的

好酸球性消化管疾患は消化管に好酸球を中心とした炎症が持続する結果、様々な消化器症状や運動・機能異常をきたす疾患の総称であり、炎症が食道に限局する好酸球性食道炎と胃、腸を中心として広範に炎症を呈する好酸球性胃腸炎に大別される。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・カビの孢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。好酸球性食道炎に対しては多数のエビデンスレベルの高い臨床研究によって、治療法は確立されているが、好酸球性胃腸炎に対する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。国内では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し、ステロイド依存とな

る症例が多い。また、ステロイド長期投与例では骨粗鬆症や糖尿病、高血圧などのステロイドの副作用も懸念される。

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おり、実際に食物抗原除去食の有用性が報告されているが、好酸球性胃腸炎に対する食物抗原除去食の有用性については十分に明らかとなっていない。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療法を行い、治療によって寛解状態となった患者に対しては1種類ずつ食材を食事に加える戻し食を行って、原因食材の同定を試みた。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寛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行った。

B. 研究方法

内視鏡検査および病理検査によって好酸球性胃腸炎と診断が確定している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寛解するか否かを観察した。寛解した場合には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摂食は中止した。上記の6種の食品除去食で寛解が得られなかった場合には、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寛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。

(倫理面への配慮)

本検討は特定の薬剤を用いる治療法ではなく、食事内容の調節による治療で好酸球性食道炎の治療法としては確立されている。しかし、食事の制限によって患者のQOLが低下する可能性もあるため、治療法のメリット、デメリットについて十分に説明した上で本治療を希望される患者のみに同意を得たうえで今回の食事療法を行った。また、途中で中止の申し出があれば、中止も可能とした。

C. 研究結果

対象となった13例は13~53歳に比較的若い集団であった。男女比は男性5例、女性8例で女性が多かった。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、アレルギー性鼻炎の頻度が最も高く、次いで、アトピー性皮膚炎であった。血液検査では5例で末梢血の好酸球増加がみられ、12例でIgE上昇を認めた。また、13例のうち9例はステロイド治療抵抗例であった。好酸球性炎症の認められた臓器は十二指腸、小腸、大腸に多く、複数の臓器に炎症が認められる例が多かった。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、絨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。

食物抗原除去食を行った結果、症状及び好酸球性炎症の改善が見られた例のうち、最終的に13例中9例(69%)で原因食材を同定することが可能であった。約半数は2種の食材が原因食材となっていた。原因食材として乳製品、大豆が最も多く、卵、ナッツ類がそれに続いて多かった。原因食材が同定できた9例では原因食材を除く除去食を継続することで寛解状態を維持したまま、外来診療に移行することが可能であった。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好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎に分けられるが、その臨床像や治療方針は異なる。好酸球性食道炎は白色人種で有病率が高く、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、治療選択肢の一つとして除去食が広く行われており、その有効性が確認されている。また、プロトンポンプ阻害薬や局所ステロイド薬など副作用の比較的少ない治療法によって、病態の寛解維持が可能な症例が多い。これに対して好酸球性胃腸炎は有病率が低く、特に欧米では稀な疾患と考えられており、明確な治療方針が確立されておらず、全身性ステロイドが用いられることが多い。その一方で、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、本検討では主

に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試みた。本検討で原因食材の同定が13人中9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寛解を維持することが可能であることが明確となった。この治療は、食事に基づいた治療であり、ステロイドのような副作用を考慮することなく継続できる点でメリットが大きい。一方、厳密な食事療法のためには長期間の入院が必要であることから、治療効果を予測するバイオマーカーの確立など今後の課題も挙げられる。

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り、治療選択肢の一つとなりうることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishimura N, Sumi S, Okada M, Miami 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. 2019, 17, 1405-7. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.048.

2. 学会発表

- 1) 石村典久, 岡田真由美, 沖本英子: ワークショップ 8 好酸球性消化管疾患の内視鏡診断と治療(上部). 好酸球性食道炎の治療経過における内視鏡像の評価. 第97回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2019/5/31.
- 2) 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治: ワークショップ 7 消化器内視鏡診療におけるトランスレーショナルリサーチ. microRNAの網羅的解析を用いた好酸球性食道炎のバイオマ

ーカーの探索. 第97回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2019/6/2.

- 3) 石村典久, 沖本英子, 石原俊治, 木下芳一: シンポジウム 8 食物アレルギー診療のピットフォール. 好酸球性消化管疾患の臨床的特徴と多種食物除去療法の治療効果. 第68回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2019/6/15.
- 4) Okimoto E, Ishimura N, Aoyama K, Tada T, Adachi K, Kinoshita Y: Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic images, UEG Week 2019, Barcelona, Spain, 2019/10/21.
- 5) 沖本英子, 石村典久, 多田智裕, 木下芳一: 人工知能を用いた好酸球性食道炎の内視鏡診断, JDDW 2019, 神戸, 2019/11/21.
- 6) 石村典久, 沖本英子, 足立経一: JGES Core Session 酸非関連食道疾患に対する内視鏡診療の課題と新展開. 症例対照研究による好酸球性食道炎のリスク因子に関する検討. JDDW 2019, 神戸, 2019/11/22.
- 7) 沖本英子, 石村典久, 石原俊治: ワークショップ 1 好酸球性消化管疾患の診断と治療の現状. 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の病態の相違と治療の現状. 第16回日本消化管学会総会学術集会, 姫路, 2020/2/7.

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