

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

**消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断
治療法開発、疫学、病態解明に関する研究**

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 26 (2014) 年 3 月

目 次

・ 総括研究報告	
消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態 解明に関する研究-----	1
国立成育医療研究センター アレルギー科 野村伊知郎	
・ 分担研究報告	
1. 好酸球性消化管疾患の病因検索と診断能向上のための研究-----	13
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 千葉勉	
2. 消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態 解明に関する研究-----	18
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸	
3. 幼児-思春期を中心とした小児の好酸球性消化管疾患の診断治療法開 発・病態解明に関する研究-----	20
群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 山田佳之	
4. 消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態 解明に関する研究-----	24
国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部 藤原武男	
5. 消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態 解明に関する研究-----	25
国立成育医療研究センター 消化器科 新井勝大	
（資料）	
1. オンラインシート A と B について-----	28
2. A サイト オンライン情報シートについて-----	29
3. EGID オンラインシステム B サイトについて-----	40
・ 研究成果の刊行に関する一覧表-----	63
・ 研究成果の刊行物・別刷-----	67

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態解明に関する研究

研究代表者	野村 伊知郎	国立成育医療研究センター アレルギー科
研究分担者	木下 芳一	島根大学医 第二内科
	千葉 勉	京都大学医 消化器内科
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院 消化器内科
	山田 佳之	群馬県立小児医療センター 感染免疫アレルギー
	大塚 宜一	順天堂大医 小児科
	藤原 武男	国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科
	松本 健治	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部
研究協力者	別紙	

研究要旨

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の持続炎症性疾患であり、新生児-乳児における、食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）、幼児から高年期（高齢者）まで罹患する、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性胃腸炎（EGE）の総称である。N-FPIESは急激に増加しつつあり、現在の発症率は0.21%である。治療寛解不能の場合、N-FPIESはEGEに移行する。このため将来はEGID全体の増加が予想される。新生児から高年期まで対応する、診断検査、治療法開発が必要である。

EGIDは診断治療が困難であり、10%は重症となる。

日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有である。これらの患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

問題の解決のために、次の6つのプロジェクトを行った。1) 正確な疾患概念を確立するためにオンライン登録システムを完成させ、2000名の登録を目標としている。2) 診断治療指針開発について、N-FPIES、EoE、EGEそれぞれ作成し高い検索数を維持している。3) 診断検査開発；リンパ球刺激試験、便 EDN測定を整備しており、また30種類の血清ケモカインを測定し、N-FPIES、成人EGEのそれぞれ血清診断検査として有望な分子の同定に成功、消化管組織マイクロアレイを行い、疾患特異的発現パターン同定にも成功した。将来は診断マーカーについて保険収載を求め、全国で正確な診断評価が行えるようにしたい。4) 6種食物除去と種々の薬物と組み合わせ、最適な治療法を開発する。5) 発症原因、発症リスクファクターの同定、遺伝的背景の探索を行う。6) 世界の症例のシステムティックレビュー。以上の研究について、患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行している。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の持続性炎症疾患であり以下に挙げる3疾患の総称である。

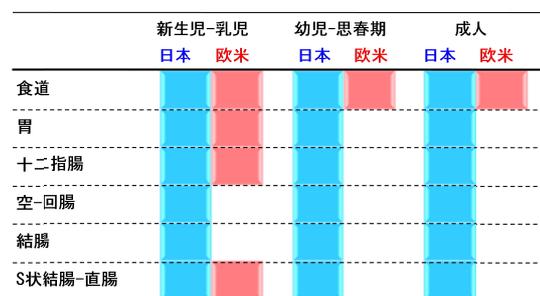
新生児-乳児における

1. 食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES; 日本でのFood-Protein Induced Enterocolitis Syndromeの意）

幼児から高年期（高齢者）まで罹患する

2. 好酸球性食道炎（EoE; Eosinophilic Esophagitis）食道に炎症が局限
3. 好酸球性胃腸炎（EGE; Eosinophilic Gastroenteritis）消化管の広範囲に炎症

以前はほとんど認識されていなかったN-FPIESは、西暦2000年ころから急激に増



図；EGIDの年齢グループ別、消化管障害部位、本邦と欧米の違い

新生児-乳児では、欧米は上部消化管が主座のFPIESと大腸末端のProctocolitisがほとんどであるのに対し、本邦では4つのグループに分かれ、全消化管が同時に障害されるタイプなどがある。

幼児-思春期や成人では、欧米には純粋な食道炎が多く、本邦では好酸球性胃腸炎が多く、消化管の広い範囲に炎症が存在している。

加しつつあり、本研究班の調査で、発症率は0.21%と判明した。N-FPIESの治療開

難症例は、EGEに移行し、生涯消化管炎症が持続する可能性が高い。現在、N-FPIESの急激な増加を見ている以上、将来はEGID全体の増加が予想される。

N-FPIESは重大な低栄養、消化管穿孔、イレウス、ショック、吐下血からの貧血などの事象を10%に見る。EGEも腸閉塞や穿孔性腹膜炎、低蛋白血症、消化管出血が見られる重症者が少なくなく、中等症以上では、ステロイド内服依存症となり、さまざまな副作用に苦しむことが多い。

図に、炎症消化管部位が、欧米と異なることを示す。幼児-高年期においては、欧米では、食道のみに限局したEoEが90%を占め、日本では逆に90%がEGEである。

消化管が広範囲に障害されるEGEは、EoEよりはるかに苦しみが大きい。EGE患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。これらは、現在の進歩した研究手法を駆使することにより、解決可能な範囲にある。新生児科医～成人消化器内科医らが集い、分子生物学、疫学研究者と協同して集約的に研究を進めるべきである。研究内容は、以下の6つである（わかりやすくするために、1～6に下線で色付けている）。

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する
2. 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針公開
3. 精度の高い診断法を開発する
 - 3a-1 ケモカインアレイ
 - 3a-2 リンパ球刺激試験
 - 3b-1 マイクロアレイ疾患特異的発現パターン同定
 - 3b-2 消化管組織診断開発
4. 治療法を開発する
5. 発症原因、発症リスクファクター同定
6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

最も重要なミッションである。N-FPIES, EGEは日本特有の疾患であり、散発的な症例報告しか存在していなかった。正しい診断治療の基礎となる、疾患概念の確立は急務である。旧オンライン登録システムを続けるとともに、新生児～高年期まで登録できる新システムを開発し、日本最大、世界にも類を見ないEGIDの患者情報蓄積を行う。また、研究班で確立した疾患概念について世界に発信してゆくことを目的とする。

2. 医学情報公開により患者を救う、診

断治療指針を公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

本症は、急激に増加しており、情報が不足して、患者が危機的状況に陥ることが多い。全国に存在する患者を救うには情報の公開が必須である。既に診断治療指針はN-FPIES, EoE, EGEそれぞれに研究班で作成一般公開し高い検索数を維持しているが、N-FPIESの指針は、改良を重ねてゆく。EGE/EoEについては新たに大幅にページ数を増やした指針を作成して、公開することを目的とする。

3. 精度の高い診断法を開発する（血液、消化管組織、便を利用して）

EGIDは診断が非常に難しいことが問題である。現実には、医療機関に入院していても、消化管の疾患であることさえ気づかれずに状態が悪化していく症例は少なくない。食物抗原が、原因となることも多いが、即時型食物アレルギーと根本的に異なり、特異的IgE抗体の測定は役に立たない。N-FPIESは寛解後の食物負荷試験が唯一の確定診断法であり、重症者では危険であるため実行が難しい。EGEは消化管内視鏡で採取された組織好酸球の増加を診断の手掛かりとするが、消化管では生理的に組織に好酸球が存在するため、多くの場合、診断に疑念が起きる。これに頼らない特異的診断法を開発する必要がある。

このため、血清でケモカイン、サイトカインを30種同時測定し、有用な分子を見つけ出す。リンパ球刺激試験で、抗原特異的な非即時型反応を見る。消化管組織マイクロアレイで3万のmRNA発現解析を行い、疾患特異的発現パターンを特定するとともに、有望な分子を検索する。正常者の消化管組織好酸球数の正常値を明らかにする。以上の検査を開発し、2年間で有用性の有無について結果を出すことを目的とする。

4. 治療法を開発する

EGIDは治療に成功しなかった場合、消化管持続炎症が一生涯続くことが多いと考えられている。N-FPIESで特に治療困難症例が多いのがクラスター3であり、この食物除去治療開発と栄養を完全に充足させる方策を進歩させる。

EGEは、一般には食物抗原に依存して炎症が起きているとは考えられていない。しかし、欧米でEoEについて6種食物除去が80%に効果があることが判明したため、はるかに広範囲に炎症がおきるEGEについて、この効果があるかどうか焦点として浮かび上がってきた。しかし食習慣が既に確立している学童以上で、十分な除去食治療を行うことは、困難である。6種除去しながらも、おいしく食べられ、

栄養が障害されないレシピを栄養士と協同で開発し効果を見る。

5. 発症原因、発症リスクファクターの同定

N-FPIES、EGE/EoEの発症原因、リスクファクターの一つとして遺伝的背景が考えられるため、これを探索する。DNA採取が可能な、EGE/EoEについて、GWAS (genome wide association study)を用いた網羅的な遺伝子の多型解析を行う。

6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

日本と欧米で、年長児～成人のphenotypeが大きく異なる。すなわち、欧米は食道のみが障害されるEoEが90%を占め、逆に日本では広範囲に障害されるEGEが90%を占めるが、このことは世界の研究者からは認知されていない。科学的手法にのっとり証明するために、世界の症例のシステムティックレビューを行い、論文文化を行う。

B. 研究方法

本研究班は、病態把握、診断法開発、治療法開発など多方面にわたる研究を行う。特徴の一つとして、患者登録システムで詳細な患者の医療情報を載せ、phenotype決めを行い、これとリンクさせて検査開発が行われている点がある。

すべての項目について倫理委員会の審議を受け、承認済みである。

1. 登録システムにより、日本特有のphenotypeであるN-FPIES、EGEの疾患概念を確立する

全国の患者について各主治医からオンライン登録を行ってもらい、臨床データを蓄積、解析を行った。

基本デザイン；症例集積研究、疾患コホート研究

患者登録システムを新規に作成した。登録が一定数になるとrewriteを促したうえで解析を行った。

2. 医学情報公開により、患者を救う

各疾患の簡明、親切的な診断治療指針を作成して、インターネットで無料公開し、日本全国で、正しい診断治療が可能になることを期する。

既にEGID診断治療指針を公開中であったが、EGEについて重症度分類を完成するとともに、利便性の高い診断治療指針とするために、重症度、障害部位など

phenotypeによって、層別化した診断治療を行うための新指針開発を行った。

3. 精度の高い診断検査開発（血液:3a 消化管組織:3b 便:3c）

3a-1ケモカインアレイ

30種類の血清ケモカイン、サイトカインを測定し、有望分子を発見し、血液診断法を開発する。

基本デザイン；症例対照研究

参加者；EGID、疾患、正常対照

評価測定方法；血清を使用、multiplexにて測定した。

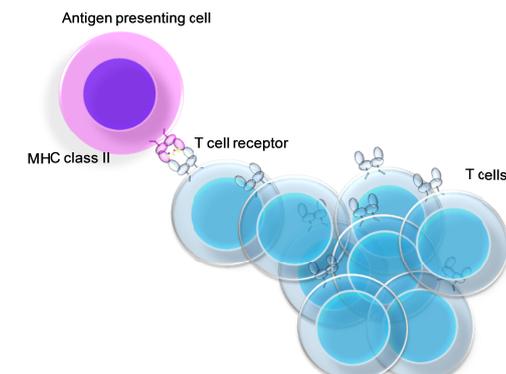
3a-2リンパ球刺激試験による原因食物の検出

基本デザイン；症例対照研究、コホート評価測定方法；末梢血もしくは臍帯血を採取し、単核球を分離、リポ-ポリサッカライド (LPS) 除去牛乳蛋白抗原 (α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン) とそれぞれ培養を行った。5日間の培養後に³H-thymidineの取り込みが測定した。また、6日間培養後の培養上清を用いてサイトカイン測定を行った。

参加者；EGID、疾患、正常対照

評価測定方法；刺激試験による増殖反応、培養上清サイトカイン測定を行った。免疫メカニズムの解明にも挑む。

目標症例数；N-FPIES 200名、EGE20名



図；食物抗原特異的なリンパ球増殖反応を見る。

3b-1マイクロアレイによる消化管粘膜のトランスクリプトーム解析（疾患特異的mRNA発現パターンの同定）

EGID（新生児 乳児、幼児 思春期、成人）の生検組織検体を各臓器ごと（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸）に採取した。生検検体からmRNAを抽出し、Agilent SingleColor 28004を用いて遺伝子発現を網羅的に解析する。ノーマライゼーション、ベースライン補正の後に、Quality Controlとしてサンプルのうち1つ以上が有意なシグナル値(detected)として検出されたプローブのみを使用し、遺伝子発現レベルをGeneSpringで解析し、年齢層、疾患、

臓器ごとに比較した。

3b-2免疫組織染色による消化管組織診断開発

評価測定方法；EGID患者（胃腸炎8名、腸炎3名、食道炎7名[2次性EGIDを含む]）（および疾患対照群）の病理診断のために採取された消化管生検組織検体、eotaxin-3、トリプターゼ、好酸球顆粒蛋白（MBP、EDN）の免疫染色用抗体によって条件設定を行った。

3b-3 消化管各部位の好酸球数正常値を決定する

約100例の健常者の組織を得て食道では粘膜上皮内、胃、十二指腸、小腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸では粘膜固有層と粘膜下層の好酸球数の計測を行った。担当；島根医大；木下、信州大；中山

4. 治療法を開発する

N-FPIESの1/5程度、EGEのほとんどは、治療が困難である。重症患者について、治療法を開発する。特に有望な6種食物除去を試行した。

基本デザイン；症例集積研究

栄養士の参画を得て、年長児～成人EGE患者の食物、食品の好き嫌い、これまでの食物による誘発症状を総合して除去食を決定し、QOLを落とさない6種食物除去を行った。寛解した場合、長期負荷試験による原因食物同定を行った。2年間で10名の試行を行った。

5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う

基本デザイン；症例対照研究

好酸球性消化管疾患の患者を多数集積し、臨床像、薬剤に対する反応性、臨床経過、予後に関する情報をデータベース化した。患者の血液検体は全て連結可能匿名化された。末梢血よりDNAを抽出し、これを京都大学ゲノム情報疫学の松田文彦教授と共同でIllumina社のSNPアレイを用いて多型解析を行った。好酸球性消化管疾患に含まれる各疾患の患者から得られたデータを比較することで病態の類似性を判定するとともに、京都大学ゲノム情報疫学が保有する健常者データと比較することで健常者との差異を判定し病因・病態に迫る遺伝的感受性を明らかとする。

最終目標症例数；EGID300名と既に測定済みの対照者データの比較

担当；京都大；千葉、島根医大；木下

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

評価測定方法；EGIDの症例報告をPubMedで検索。人種、病理所見、診断が明確に記

載されている文献を選定し、個々の文献から症例の年齢、性別、人種、診断、診断基準、症状、好酸球浸潤部位についてデータベースに蓄積した。得られたデータから統計解析し、アジア人と白人でEGIDの特徴に有意な違いがあるかを検証した。

担当；成育セ社会医学研究部、藤原、伊藤

（倫理面への配慮）

1. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者（指定医師）において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

2. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとしての公表することはないため、個人の不利益になることはない。しかしながら、研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対しての理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらぬよう十分な配慮をおこなう。

3. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

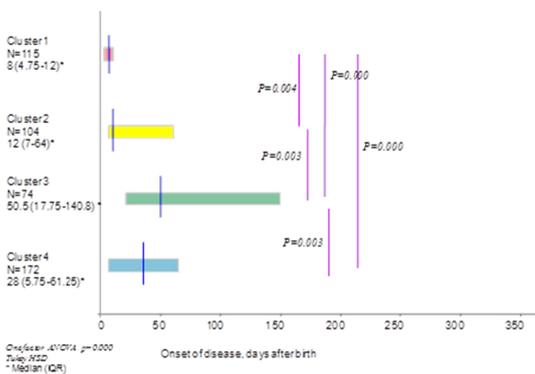
本研究の対象患者が新生児、乳児も含むことから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

C. 研究結果

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

新生児-乳児期、幼児期-思春期、青年期-高年期のオンラインシステムが完成した。これまでに 650 名の患者情報登録が行われている。

研究班は初期の疾患概念として、N-FPIES について、J Allergy Clin Immunol 2011 (添付), Curr Asthma Allergy Rep 2012 (添付) で、EGE については、J Gastroenterol 2013 (添付) で特徴を明らかにしてきたが、新たな解析により、次々と重要な特徴が発見された。



図； N-FPIES 4つのクラスターごとの発症日令。オンライン登録された 465 名で見たとく、クラスター1 (嘔吐+血便+タイプ) は、発症が新生児期に集中していた。クラスター1 は、我が国にのみ多発しているグループであり、胎内感作の可能性が高い。

N-FPIES については、診断治療のステップ 2 まで満たした 465 症例とステップ 4 まで満たした 341 名の解析を行った。図のように、発症日令が 4 つのクラスター間で差があった。特に、クラスター1 は、他と比して有意に発症が早期であった。またすべてのクラスターで切迫流早産の頻度が高かった。手術症例、先天性疾患の頻度はクラスター3 で高かった。父母のアレルギー歴は一般人口のそれと同じであった (野村ら、日本小児アレルギー学会 2013)。

また、特に診断治療困難なクラスター3 の患者ひとりあたりの原因食物が多いことが判明し、クラスター3 が更に体重増加不良、難治下痢症、蛋白漏出胃腸症の 3 グループに分かれた。(野村ら、日本アレルギー学会秋季 2012)。

EGE についても、多くの新たな発見が

あった。

欧州アレルギー免疫学会 2013, International symposium for EGID 2013 で欧米の研究主体となっている医師たちと議論を重ねた。研究班の業績が承認支持されつつある。

2. 医学情報公開により、患者を救う

N-FPIES については、特に診断治療が困難なクラスター3 について、多くの有用な新情報が付与された。

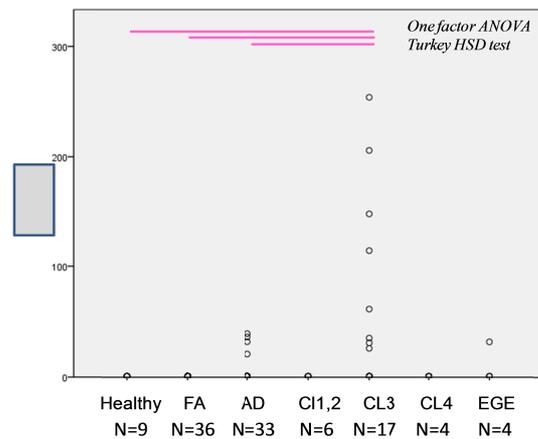
研究代表者は、欧米の FPIES ガイドライン作成委員に選ばれた。

新たな EGE/EoE の診断治療指針が作成完了し (添付)、一般公開にあたって、学会審議中である。

3. 精度の高い診断検査開発 (血液;3a 消化管組織;3b 便;3c)

3a-1 ケモカインアレイ

N-FPIES クラスター3 の診断マーカー候補が発見された (2014 米国アレルギー免疫学会で野村伊知郎、発表予定)。成人の EoE, EGE についても、別の分子マーカーが新規に発見された。



図； N-FPIESにて、N-FPIES(クラスターごと) 血清サイトカインの特異的上昇が見られた。N-FPIESの中でも、最も診断が困難であるクラスター3の血清で、あるサイトカイン(2種あり)が特異的に上昇していた。発表前のため、サイトカイン名は伏せている

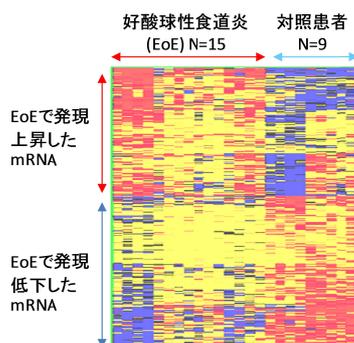
これら分子は、末梢血リンパ球刺激試験培養上清には検出されず、消化管組織 mRNA発現解析では上昇していたことから、消化管組織で産生されたと考えられた。

3a-2 リンパ球刺激試験による原因食物の検出 5種牛乳由来蛋白質についてEGID

650名の検査が行われた。N-FPIESでは、クラスターごとの感度が明らかとなり、クラスター1 ; 71%、クラスター2 ; 68%、クラスター3 ; 48.3%、クラスター4 ; 54.1%であった。クラスター1で最も陽性頻度の高かった成分は、カゼインであ

ったが、クラスター3と4で最も陽性頻度の高かった成分は γ -ラクトグロブリンであった。クラスター1の患者は、他のクラスターと比較して複数の抗原に反応する傾向があった（2014年米国アレルギー免疫学会、正田哲雄発表予定）。年長児や成人のEGEでも60%が牛乳蛋白に反応していることが確かめられた。

3b-1マイクロアレイによる消化管粘膜のトランスクリプトーム解析（疾患特異的 mRNA 発現パターンの同定）



図；好酸球性食道炎(EoE)の疾患特異的の食道粘膜 mRNA 発現パターン（自験例）
食道粘膜の mRNA マイクロアレイを行い、高発現の分子と低発現の分子は、EoE と対照で明らかな差異を認めた。Eotaxin-3をはじめ、疾患の特徴をあらわす炎症関連分子が多数高発現を示していた。

新生児 乳児、幼児 思春期、成人の好酸球性消化器疾患の内視鏡での生検組織検体 115例のサンプルを採取した。各臓器ごと（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸）の消化管組織検体を用いマイクロアレイ解析を開始した。本邦の好酸球性食道炎患者における解析では、欧米EoE先行研究と同様に、Th2系のサイトカイン・ケモカインなどが非常に強く発現していた。興味深いことに、ある種の組織細胞においてIL-13刺激によってのみしか発現されない分子も強く発現誘導を認めた。

日本に特徴的なN-FPIESクラスター3やEGEの特異的発現パターンも、明らかになりつつある（2014正田哲雄、欧州アレルギー免疫学会発表予定）。

3b-3 消化管各部位の好酸球数正常値を決定する

成人についてはほぼ完成した。
約100例の健常者の組織を得て食道では粘膜上皮内、胃、十二指腸、小腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸では粘膜固有層と粘膜下層の好酸球数の計測を行った。健常者では食道粘膜上皮内に好酸球はほとんど存在しないが、他の消化管の粘膜固有層、粘膜下層には多数の好酸球の浸潤が見られた。特に上行結腸には健常者でも浸潤好酸球数が多く、現在用いられている好酸球性胃腸炎の診断指針に記載されている「好酸球数

20以上/高倍率視野」をそのまま判定に用いると、健常者でも異常と判定されることがありover diagnosis の危険性を招くことが明らかになった。

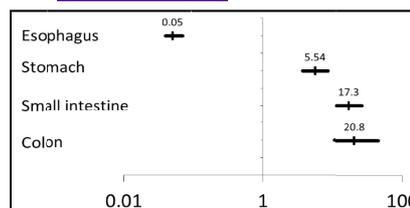
4. 治療法を開発する

年長児、および成人のEGE10名について、6種除去を行い、7名で症状寛解を得た。ただし、その実行は年少児と比してはるかに難度が高かった。栄養士が考案したレシピは、患者からの受け入れ良好であり、数か月に及び6種除去に耐えることが可能であった。栄養低下は起こらなかった。

5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う

GWAS研究に関しては、研究プロトコルを島根大学をはじめとする参加施設の倫理委員会に諮り承認を得た。その後、臨床データを匿名化して登録するための登録用のwebsite を開設し運営している。現在は順調に好酸球性消化管疾患の患者の集積を行っている。末梢血は匿名化したのちにDNAを抽出しており現在好酸球性食道炎例約20例、好酸球性胃腸炎例5例の検体を得てDNAの抽出が完了している。今後300例の患者の集積を目指して、より多くの患者の集積を短期間で行うことを目的として好酸球性消化管疾患に関する情報提供と診療のアドバイスを行うwebsite を開設する予定としている。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う



図；EGID 全症例において、アジア人の白人に対する、好酸球浸潤部位のオッズ比

PubMedでヒットした687本中、組み入れ基準を満たした121本の文献からデータベースを作成した。解析の結果、アジア人は白人に対して有意に好酸球性胃腸炎（EGE）が多く、好酸球性食道炎（EoE）が少なかった。またアジア人は嚥下困難や胸焼けの症状が白人よりも有意に少なく、嘔吐、腹痛、下痢が多かった。白人で好酸球浸潤が起きる可能性を1とした場合、アジア人で、食道、胃、小腸、結腸で炎症が陽性となる可能性を図に示したが、明らかにアジア人では食道の炎症が起きるリスクが低く、胃～結腸に高かった。（伊藤淳、2013欧州アレルギー免疫学会発表済み、論文投稿準備中）

D. 考察

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

これまで、散発的な症例報告しか存在しなかった本症について、初期の疾患概念として、N-FPIESについて、J Allergy Clin Immunol 2011, Curr Asthma Allergy Rep 2012で、EGEはJ Gastroenterol 2013において特徴を明らかにできた。

そして、オンラインシステムでより詳細なデータの蓄積が行われたため、これを解析し新たな事実が明らかとなってきた。N-FPIESについて発症リスクファクターとして、切迫流産が多いことから周産期のdanger signalが関与している可能性があること。また、帝王切開にて出生した児が多いため、腸内細菌層の成り立ちが、発症に影響している可能性がある。父母のアレルギー歴は頻度が低く、一般人口のそれと同じであり、即時型食物アレルギーやアトピー性皮膚炎と異なっていたこと。特にクラスター3について、手術症例、先天性疾患の症例が多かったため、出生後のDanger signalが発症に影響している可能性がある、などの事実が明らかとなった。

EGEについても、血清の食物特異的IgE抗体が、炎症に関与していないことを、臨床データから明らかにできた、など多数の発見があった。

2. 医学情報公開により、患者を救う

診断治療指針の疾患別サイト検索数は、すべての医学的疾患のなかで、一位を維持するなど、研究班の発信した情報が全国の施設で利用され、患者の診療に役立てたと考える。N-FPIES, EGEともに、研究班作成指針は、内容の質、情報量ともに日本の先端に位置していると考えられる。

3. 精度の高い診断検査開発（血液;3a 消化管組織;3b 便;3c）

3a-1ケモカインアレイ

今回の報告書では、発表前であることから名称は伏せているが、N-FPIESクラスター3で特異的な増加を見たサイトカイン/ケモカインは、免疫学的に重要視されている分子であり、大きな発見である。病態の解明に役立つとともに、診断法として有望である。EGEの別分子についても同様である。

3a-2リンパ球刺激試験による原因食物の検出

N-FPIESでのリンパ球刺激試験の診断における有用性について、これまで意見が分かれていたが、各クラスター間で陽性率が異なり、反応する牛乳抗原の成分も異なることがわかった。

EGEでは、これまでほとんど研究が行

われていないが、一定の結果を出すことができた。今後は6種除去の寛解成功例で、原因食物が特定できた場合に、牛乳以外の各種食物抗原の反応を見る段階へ移行できると考える。

3b-1マイクロアレイによる消化管粘膜のトランスクリプトーム解析（疾患特異的mRNA発現パターンの同定）

EGIDにおいて疾患特異的発現パターンの特定と特徴的な分子を発見するための端緒を開いた。特徴的な分子については、リアルタイムPCR、組織免疫染色などで確認し、特徴的なケモカインは血液による診断検査へと発展できる可能性が示された。本疾患における重症度や薬剤の治療効果の予測などに有用なバイオマーカーとして期待できる。

3b-3 消化管各部位の好酸球数正常値を決定する

健常成人の全消化管において粘膜浸潤好酸球数が明らかになったことにより、現在の好酸球性胃腸炎の診断指針がover diagnosisをきたすリスクを有するものであることが示された。早急に診断指針の改訂を行うことが必要になったと考えられる。

4. 治療法を開発する

研究班施設では、N-FPIESや3歳以下のEGEでは、高い確率で食餌療法などにより、寛解導入できた。

年長児～成人のEGEでは、6種除去が70%で成功したが、これは欧米におけるEoEで、同治療が80%に成功するとしたことと合致する。EoEよりもはるかに広範囲が障害されるEGEにおいて、適用可能である可能性が高まってきた。EGEは、これまで食物抗原の関与は疑問視されていたが、大きな転換点となる可能性がある。より人数を増やして、確実性を高めたい。ただ、実行は多大な労力と、患者の忍耐が必要であり、多くの工夫を重ねることによって、初めて標準治療となりうると考えられる。

5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う

GWASによる好酸球性消化管疾患の病因の検索に関しては現在、臨床情報とDNA検体を収集する準備が完了して、集積が進んでいるため1～2年のうちに全データを得ることができると期待される。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。この発表によって、世界の研究者の認知が進むと考えられた。

達成度の評価

6つの各プロジェクトについて、それぞれ、達成度、学術国際社会的意義、今後の展望、効率性について述べることとする。

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

達成度；オンラインシステムを運営し、650名の情報が集積されている。N-FPIES, EGEともに初期の疾患概念を構築することに成功し、新たな解析からより深い事実が明らかになりつつある。日本のEvidence作成に成功しており、目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；N-FPIES, EGEは、日本特有の疾患であり、かつ、今後はアジアなどでも増加する可能性がある。世界で最も早くこれらの疾患について苦汁を経験した日本の医学者が、疾患を解析し、本態を明らかにすることで、医学の進歩、国外の患者、主治医に対しても、援助となると思われる。

今後の展望；2000名程度を目標として患者情報を登録し、強力なEvidenceを形成する。

効率性；オンラインシステムを作成、運営する場合に、依頼先のIT企業との折衝は多くの時間を取られるだけでなく、こちらの意図を作為的に誤解したり、サボタージュに近い行為があったため、気を使うことがあった。

2. 医学情報公開により、患者を救う

達成度；ホームページは全医学的疾患の診断治療指針のうち、最上位の検索回数を得ている。EGEの新たな診断治療指針、重症度分類、重症度スコアも完成し、目的を達成した。

学術、国際、社会的意義；本研究班の診断治療指針は、一人の医師が、EGIDを診断治療する上で、必要な概念、診断のしかた、治療寛解を目指す方法について、明快かつ丁寧に表現している。たとえ初学者であっても、患者についての深い考察が可能になることを目指している。

今後の展望；特にN-FPIES, EGEら日本特有の疾患については、指針を英訳し、これらを新たに経験する国の患者、医療関係者への貢献としたい。

効率性；ホームページによる公開は、即時性があり、かつ運営費用も少なく済む。非常に効率が良いと考える。

3. 精度の高い診断検査開発

達成度；すべての検査法について、予想

以上の検体数を得、正確な測定を行うことができています。

学術、国際、社会的意義；最先端の研究方法で、他国では得られない、しかもphenotypeのはっきりした患者検体を用いたデータが蓄積、解析されており、この分野の世界先端を形成可能になりつつある。

今後の展望；診断が困難であるEGIDを、血液、消化管組織、便などから簡単に診断、治療効果判定ができるように、いくつかの有望な検査法について、保険収載を求め、実現してゆく。

効率性；検査を一か所に集中して、行うことにより、すべての検体について統一された規格で結果が得られ、非常に効率が良かった。

4. 治療法を開発する

達成度；研究班ではN-FPIES, EGE, EoEの治療困難症例を多数紹介されて治療を行っている。個々の細かい治療法の進歩は枚挙にいとまがない。特にこれまでステロイド漬けとなつて、副作用に苦しむしかなかった、中等症以上の持続型EGE症例に6種食物除去(6FED)を試行し、70%に寛解を得た。目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；N-FPIES, EGEの治療は、患者のほとんどが、日本に存在することから、6FEDの成果は、医学界の先端に位置する。

今後の展望；より症例数を増やし、栄養学会と連携して、成功する栄養法の書籍を作成する。

効率性；重症患者が集中して紹介されるため、治療技術を向上させやすい。効率は良いと考える。

5. 全ゲノム関連解析(GWAS)を行い、遺伝的素因の検索を行う

達成度；予定通りの成果が得られている。現在の症例集積スピードで進行すると1~2年の間には研究が完成するものと期待される。さらに広報活動を続け、より早期に終了することを目指したいと考えている。

学術、国際、社会的意義；日本の好酸球性消化管疾患と欧米の好酸球性消化管疾患の同異、好酸球性消化管疾患内の各亜型の類似性が世界で初めて明らかとなる。

今後の展望；今後GWAS解析を行うために、最終的に300例の好酸球性消化管疾患の患者をできるだけ短時間で収集する。

効率性；GWAS研究は京都大学ゲノム情報疫学の健常者データを使用することで効率的に行われている。

6. システムティックレビューにより国際比較を行う

達成度；2年間で解析作業を終え、国際学会でもその成果を発表した。現在は学術誌

への投稿に向けて論文執筆中である。
学術、国際、社会的意義；近年増加傾向にある本疾患は世界的にも注目されているが、まだ病因が解明されていない状況にある。人種差があることを明らかにしたことで、遺伝素因や食生活習慣などの面から今後の研究がすすめられ、病因解明につながる可能性がある。

今後の展望；平成25年度中（平成26年3月まで）に学術誌へ投稿予定。

効率性；本研究はシステムティックレビューであり、文献からの丁寧なデータ抽出には一定程度の労力が必要であるが、すでにその作業は終わっている。

E. 結論

2000名を目指した、詳細な臨床データと、それにリンクした免疫学的なデータが支えあって、高いレベルの事実が明らかになってきたと言える。世界の大規模な臨床研究を見ても、このリンクが行われているところは、信頼できるデータが次々となるが、リンクのない研究は大規模であっても失敗に終わる傾向にある。本研究班は成功しつつある。

欧米の代表的な学術会議にシンポジストとして招聘されるとともに、欧米のFPIES診断治療指針作成グループにも編入され、国際的にも実力をもった研究グループとして認められつつある。

この研究を続けて、世界を代表する臨床研究グループへと発展させ、世界中に存在し、苦しんでいる患者を救う方策を行ってゆきたい。

F. 研究発表

論文発表

1. 野村伊知郎、新生児・乳児消化管アレルギー、4つの病型とそれぞれの診断治療法について、日本小児アレルギー学会雑誌；2014年1月号
2. 野村伊知郎、クローズアップ 負荷試験の実際 2013、免疫・アレルギー系機能検査 新生児・乳児消化管アレルギーの負荷試験、小児内科 2013；45：983-986
3. 野村伊知郎、新井勝大、清水泰岳、高橋美恵子、正田哲雄、大矢幸弘、

齋藤博久、松本健治、小児における好酸球性消化管疾患の概念 小児と成人における異同に主眼を置いて、胃と腸 2013年、48巻、1897-1903

4. 石村典久、木下芳一：好酸球性食道・胃腸炎. 消化器の臨床, 16: 5-14, 2013.
5. 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治: 好酸球性消化管障害の診断と治療. 日本消化器病学会雑誌, 110: 953-964, 2013.
6. 木下芳一: 好酸球性胃腸炎. In: カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博, 菅野健太郎, 千葉勉編). 西村書店, 東京, 2013, 672-674.
7. 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 相見正史, 石原俊治: 好酸球性消化管疾患の診断基準. 胃と腸, 48: 1853-1858, 2013
8. 松井敏幸、好酸球性消化管疾患の考え方、胃と腸 48(13); 1849-1852
9. 石川智士、松井敏幸、好酸球性胃腸炎の診断根拠—福岡大学における実態、胃と腸 48(13); 1883-1896
10. 山田佳之. 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょうか? 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会編 0・1・2・3歳の食物アレルギー相談対応マニュアル東京: 診断と治療社. 2013;10-13
11. 山田佳之. 最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎小児科診療. 第76巻2号, 2013;297-301
12. 山田佳之, 中山佳子. 小児における好酸球性消化管疾患の診断. 胃と腸 医学書院 第48巻第13号, 2013; 1904-1910

学会発表

1. 野村伊知郎, 森田英明, 正田哲雄, 松田明生, 山田佳之, 大塚宜一, 新井勝大, 大矢幸弘, 齋藤博久, 松本健治、新生児-乳児消化管アレルギー、オンライン登録システムの解析、第50回日本小児アレルギー学会、2013年10月20日、パシフィコ横浜
2. 林大輔, 正田哲雄, 森田英明, 市川邦男, 野村伊知郎, 松本健治、固形食物(Solid Food)のみに反応した Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome、5症例の臨床像、第50回日本小児アレルギー学会、2013年10月20日、パシフィコ横浜
3. 高橋美恵子, 野村伊知郎, 宇佐美陽子, 小泉里恵, 近藤純子, 中里純子, 川口隆弘, 成田雅美, 新井勝大, 大矢幸弘、新生児乳児消化管アレルギー除去食治療に成功した乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎の症例について、第35回日本臨床栄養学会総会・第34回日本臨床栄養協会総会第11回大連合大会、2013年10月5日、京都テルサ(京都市)

4. 野村 伊知郎、パネルディスカッション 2、新生児乳児消化管アレルギー 新生児乳児消化管アレルギーの病態・特徴、第 35 回 日本臨床栄養学会総会・第 34 回日本臨床栄養協会総会第 11 回大連合大会、2013 年 10 月 5 日、京都テルサ(京都市)
5. 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 松田明生, 成田雅美, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治, 新生児・乳児消化管アレルギーの発症日令、4 つのクラスター及び欧米との差、第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会、横浜、2013.5.11
6. 中里 純子, 野村 伊知郎, 森田 英明, 世間瀬 基樹, 川口 隆弘, 北沢 博, 堀向 健太, 成田 雅美, 松本 健治, 大矢幸弘、重症乳児アトピー性皮膚炎と消化管アレルギーの合併により体重増加不良を来した男児例、第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会、横浜、2013.5
7. 鈴木 完, 野村伊知郎, 竹添 豊志子, 小西健一郎, 魚谷千都絵, 石丸哲也, 藤代準, 杉山正彦, 小室広昭, 岩中督, 消化管アレルギーを合併した全結腸型ヒルシュスプルング病の 1 例、第 50 回日本小児外科学会学術集会、東京都新宿、2013.5.30
8. 森田 英明, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 松田 明生, 斎藤 博久, 松本 健治 Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)は血便の有無によって 2 つの Phenotype に分類される 第 49 回日本小児アレルギー学会 2012.9.16、大阪国際会議場
9. 山田佳之・多種主要食物抗原除去療法にて寛解した好酸球性胃腸炎・アレルギー・好酸球研究会 2013、東京、2013.6
10. 山田佳之, 加藤政彦 経過中にプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の 1 例。第 50 回日本小児アレルギー学会、横浜、2013.10.20
11. 山田佳之, 加藤政彦。プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討。第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会、東京、2013.11.30

2) 海外 論文発表

1. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int.* 2013;62:297-307.
2. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to

T(H)2. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:590-2.e1-6.

3. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol.* 48: 333-339, 2013.
4. Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Case-control study of gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J.Clin Biochem Nutrition* 53: 60-62, 2013.
5. Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J. Gastroenterol Hepatol.* 28: 1306-1313, 2013.
6. Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary Md, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murin. DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Lab Invest.* 93: 834-843, 2013.
7. Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol.* 161 suppl 2, 2013 159-163
8. Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 161 suppl 2, 2013 129-137

学会発表

1. Ichiro Nomura, Guidelines for Food-protein induced enterocolitis syndrome in Japan. International symposium of Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome and EGE/EoE. 2013 Joint meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Nov 1st, 2013, Chiyodaku, Tokyo Japan.
2. Ichiro Nomura, Infantile manifestation of GI disorders in symposium 31 Non-IgE-mediated gastrointestinal (GI) food allergy, European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2013, Milan, Italy, 2013.6.25.

3. Yamada Y , Ohtsuka Y , Nomura I , Matsumoto K , Ida S , Taguchi T . A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan . 13th AsianPan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology , Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 40th Japanese Society for Pediatric Gastroenterology , Hepatology and Nutrition, Tokyo , 2013. 11.1
4. Ito J et al. EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY 2013

G. 知的所有権の出願・取得状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態解明に関する研究
分担研究報告書

好酸球性消化管疾患の病因検索と診断能向上のための研究

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
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨

好酸球性消化管疾患の病因を明らかにし、診断感度と特異度を向上させ難治例の治療に役立てるとともに診療のガイドライン作成の基礎データを作成することを目的として GWAS 解析、食道粘膜 mRNA のマイクロアレイ解析、血清バイオマーカーの開発、内視鏡検査と生検検査の信頼性を向上させるための検討を行ってきた。その結果、日本人の好酸球性食道炎と欧米の好酸球性食道炎の病態の類似性、血清バイオマーカーとして有望な分子、内視鏡診断に有効なマーカーと健常者の消化管各部位での正常浸潤好酸球数が明らかになった。これらの成績は好酸球性消化管疾患の診療指針の改定に役立つとともに、今後診療ガイドラインを作成していくうえで重要であると考えられる。

研究協力者

岩切勝彦（日本医科大学・准教授）
松本主之（岩手医科大学・教授）
大原秀一（東北労災病院・副院長）
石原俊治（島根大学・准教授）
石村典久（島根大学・講師）
大嶋直樹（島根大学・助教）
丸山理留敬（島根大学・教授）

内視鏡、生検診断能を改善するとともに血清バイオマーカーを見出し、今後の診療指針の改訂と、特に重症・難治例を対象としたガイドライン作成の根拠となるデータを得ることも研究目的とする。

B. 研究方法

1. GWAS 解析を用いた好酸球性消化管疾患の原因遺伝子の検索

A・研究目的
好酸球性消化管疾患の原因は明らかとはなっていない。さらに好酸球性消化管疾患に現在分類されている新生児食物蛋白誘発胃腸炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎などが同一の原因で起こっているのか否かについても明らかとなっていない。そこで好酸球性消化管疾患に含まれる各種疾患の病因を明らかにするとともに各疾患の病因の違いを比較検討することを目的とする。さらに合わせて、好酸球性消化管疾患の

好酸球性消化管疾患の病因解明には GWAS(genome wide association study)を用いた網羅的な遺伝子の多型解析を行う。GWAS 解析を行うために好酸球性消化管疾患の患者を多数集積する。集積患者の臨床像、薬剤に対する反応性、臨床経過、予後に関する情報をデータベース化する。患者の血液検体は全て連結可能匿名化をおこなう。末梢血より DNA を抽出し、これを京都大学ゲノム情報疫学の松田文彦教授と共同で Illumina 社の SNP アレイを用いて多型解析

を行う。好酸球性消化管疾患に含まれる各疾患の患者から得られたデータを比較することで病態の類似性を判定するとともに、京都大学ゲノム情報疫学が保有する健常者データと比較することで健常者との差異を判定し病因・病態に迫る遺伝的感受性を明らかにする。

2. 食道粘膜の生検材料を用いた発現 mRNA のマイクロアレイ解析

食道粘膜は生検によって上皮層だけを採取することが可能で上皮層での発現蛋白の検討を粘膜下層の浸潤炎症細胞の影響を受けることなく行うことが可能であるという特徴を有している。そこで生検組織から mRNA を抽出しマイクロアレイ解析を行って発現蛋白の検討を行う。さらに得られた成績を既に報告されている米国の小児の好酸球性食道炎例の成績と比較し好酸球性食道炎の病態に人種間で、また年齢によって違いがあるか否かを検討する。

3. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎例を対象とした血清診断バイオマーカーの検索

血清サイトカインのうち47種のサイトカインを選択して好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎例を対象として Multiplex assay を用いて測定する。好酸球性消化管疾患で高値をとるものを選択し、今後の診断バイオマーカーとしての感度と特異度の検討につなげる。

4. 好酸球性食道炎の診断能を向上させるための自覚症状と内視鏡診断能の比較調査

好酸球性食道炎の診断能を向上させるため前向きコホート研究を行って内視鏡診断を受ける患者を多数集積する。この中で好酸球性食道炎を示唆する自覚症状（胸焼け、胸のつまり感、嚥下障害、胸痛など）と好酸球性食道炎を示唆する内視鏡像（縦走溝、リング状狭窄、白斑など）がある場合には必ず複数か所の生検診断を行って好酸球性食道炎か否かの確定診断を行う。

多数例の検討をもとに自覚症状と内視鏡異常の診断能の比較調査を行い、最も感度と特異度の高い診断マーカーとしての自覚症状あるいは内視鏡異常像を明らかにする。

5. 消化管各部位の粘膜への健常者での好酸球の浸潤数の計測

健常成人の消化管粘膜に浸潤している好酸球の数を明らかにすることを目的として病理組織学的に健常者の消化管各部位の粘膜上皮、粘膜固有層、粘膜下層の浸潤好酸球数の計測を行う。多数例での検討を行うことで好酸球浸潤の正常値を設定することができ、好酸球性消化管疾患の病理診断能を高めることができるとともに診療指針の改訂に重要なデータを得ることができると考えられる。

（倫理面への配慮）

上記の全ての検討は研究プロトコルを島根大学の倫理委員会に諮り承認を得たのちに、対象者に文章による説明を行い、十分に倫理面に配慮しながら行う。

C. 研究結果

1. GWAS 解析を用いた好酸球性消化管疾患の原因遺伝子の検索

GWAS 研究に関しては、研究プロトコルを島根大学をはじめとする参加施設の倫理委員会に諮り承認を得た。その後、臨床データを匿名化して登録するための登録用の website を開設し運営している。現在は順調に好酸球性消化管疾患の患者の集積を行っている。末梢血は匿名化したのちに DNA を抽出しており現在好酸球性食道炎例約 20 例、好酸球性胃腸炎例 5 例の検体を得て DNA の抽出が完了している。今後 300 例の患者の集積を目指して、より多くの患者の集積を短期間で行うことを目的として好酸球性消化管疾患に関する情報提供と診療のアドバイスを行う website を開設する予定としている。

2. 食道粘膜の生検材料を用いた発現 mRNA のマイクロアレイ解析

無治療の好酸球性食道炎例の食道粘膜では健常者に比べて eotaxin3, periostin, IL-13, cadherin26 などが高発現し、filaggrin, claudin10 などが健常者よりも低発現であった。このような変化は欧米で小児の好酸球性食道炎患者で報告されている現象と極めて類似した結果であり、欧米の小児を中心とした好酸球性食道炎と日本の成人の好酸球性食道炎の病態が類似したものであることが明らかになった。また、これらの蛋白発現の異常はプロトンポンプ阻害薬やステロイドホルモンを用いて治療を行うと正常化することも明らかになった。

3. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎例を対象とした血清診断バイオマーカーの検索

まず IL-5, IL-13, IL-15, eotaxin3, TSLP の5種の血清中のサイトカインの測定を行ったがこの中の1つのサイトカインの値を用いても、5種のサイトカインの測定データを組み合わせても好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の確定診断を行うことは困難であった。

そこで、次に測定サイトカインの種類を47種にまで増やしたところ好酸球性消化管疾患では G-CSF, IL-8, MCP-1, MCP-4, TNF, CTACK(CCL27), SDF-1, MIP-3, Lymphotoxin, MIG, periostin などの血清濃度が高いことが明らかになった。これらのサイトカインの好酸球性消化管疾患における診断感度、診断特異性、病勢との相関性に関して今後検討を重ねていくことが必要であると考えられた。

4. 好酸球性食道炎の診断能を向上させるための自覚症状と内視鏡診断能の比較調査

好酸球性食道炎の診断能を向上させるための研究では、現在、島根県内の病院の協力を得て約3万例の上部消化管内視鏡検査受検例のデー

タを集積している。この中で確定診断された20例の好酸球性食道炎例の症状、各種内視鏡異常像と最終診断との比較検討を行い、診断に用いうる全臨床データの中で内視鏡検査で判定される食道粘膜縦走溝が感度、特異度ともに最も優れていることを明らかにすることができた。自覚症状は診断における感度、特異度とも低値で好酸球性食道炎の診断の有力なきっかけとなるものではなかった。この成績は近く論文として発表する予定である。

5. 消化管各部位の粘膜への健常者での好酸球の浸潤数の計測

健常者の消化管の浸潤好酸球数の正常値を設定するための検討では、約100例の健常者の組織を得て食道では粘膜上皮内、胃、十二指腸、小腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸では粘膜固有層の好酸球数の計測を行った。健常者では食道粘膜上皮内に好酸球はほとんど存在しないが、他の消化管の粘膜固有層には多数の好酸球の浸潤が見られた。特に上行結腸には健常者でも浸潤好酸球数が多く、現在用いられている好酸球性胃腸炎の診断指針に記載されている「好酸球数20以上/高倍率視野」をそのまま判定に用いると、健常者でも異常と判定されることがあり over diagnosis の危険性があることが明らかになった。この成績に基づき好酸球性胃腸炎の診断指針の修正の検討を始めるとともに、近く論文として研究内容を発表予定である。

D. 考察

GWASによる好酸球性消化管疾患の病因の検索に関しては、現在、臨床情報とDNA検体を収集する準備が完了して集積が進んでいるため2年程度で全データを得ることができると期待される。今後はより多くの施設の参加が可能となるように働きかけを行っていくことが必要であると考えられ、新たな website の開設の準備を行

っている。

食道粘膜生検組織を用いたマイクロアレイ解析では日本の成人の好酸球性食道炎と米国の小児の好酸球性食道炎がほぼ同じ病態であることが確認できたと考えられる。これは米国の診療の指針や治療の基本方針を日本の患者に対しても使用することが可能である可能性を示しており好酸球性食道炎の診療の一般化が可能になっていくものと期待される。さらにプロトンポンプ阻害薬による治療でもステロイドによる治療でも同様の病態改善効果があることが示されており、好酸球性食道炎の第一選択治療として副作用の少ないプロトンポンプ阻害薬が一般化してくるものと期待される。

血清のバイオマーカーに関してはまだ数種の候補が見つかった状況である。今後はこれらの血清サイトカインの濃度が好酸球性消化管疾患以外の疾患でどの程度上昇するかを検討し、好酸球性消化管疾患の血清診断バイオマーカーとしての感度と特異度を明確にしていくことが必要である。

好酸球性食道炎の診断では自覚症状は有用な診断補助ではなかったが、内視鏡検査で食道粘膜に縦走溝を見つけることが最も感度、特異度が高い診断方法であることが明らかになった。これは好酸球性食道炎の内視鏡診断の質を高めるとともに、症状から好酸球性食道炎を疑ってむやみに生検を行うコストとリスクを低下させることにも繋がると思われる。

E. 結論

好酸球性消化管疾患の病因を明らかにすることを目的とした GWAS 研究は、現在順調に患者コホートの収集が進んでおり 2 年程度で完了すると期待される。内視鏡診断能の向上と病理組織検査の正確さを向上させるための研究は終了し、成果を論文発表する予定である。血清診断バイオマーカーを検索する検討も順調に進行している。

F. 研究発表

論文発表

Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S. Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Digestion*, 86: 238-243, 2012

Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Journal of Gastroenterology*, 48: 333-339, 2013

Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y.

Case-control study of gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 53: 60-62, 2013

Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28: 1306-1313, 2013

Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary Md, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y.

Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murin. DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8.

Laboratory Investigation, 93: 834-843, 2013

木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 清村志乃, 多田育賢, 丸山理留敬: 好酸球性胃腸炎の診断と治療. *Gastroenterological Endoscopy*, 54: 1797-1805, 2012.

石村典久, 木下芳一: 好酸球性食道・胃腸炎.

消化器の臨床, 16: 5-14, 2013.

木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治:
好酸球性消化管障害の診断と治療. 日本消化
器病学会雑誌, 110: 953-964, 2013.

木下芳一: 好酸球性胃腸炎. In: カラー版消化
器病学 基礎と臨床 (浅香正博, 菅野健太郎,
千葉勉編). 西村書店, 東京, 2013,
pp672-674.

木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 相見正史,
石原俊治: 好酸球性消化管疾患の診断基準.
胃と腸, 48: 1853-1858, 2013.

学会発表

石村典久, 古田賢司, 佐藤秀一, 石原俊治,
木下芳一: 好酸球性食道炎および好酸球性胃
腸炎患者における特異的IgE抗体測定の意義.
第99回日本消化器病学会総会, 2013.03.23,
鹿児島.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（分担）研究報告書

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発
疫学、病態解明に関する研究

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授

研究要旨：2013年雑誌「胃と腸」誌上、において eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID)の呼称が好酸球性消化管疾患と統一された。また、本疾患の基本概念と各臓器における概念、診断基準と取扱いが包括的に記述された。さらに、成人と小児における EGID の相違についても述べられ、我が国における EGID の啓蒙に大きく役立った。

（分担研究者）

福岡大学筑紫病院 消化器内科
教授 松井 敏幸

A．研究目的

著者らは、これまでに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きた。その成果は、我が国におけるIBD診断基準の作成につながりその改訂も進め、公表してきた。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。また、早期クローン病の診断や好酸球性腸消化管疾患（EGID）との鑑別に関しても研究を進めてきた。

B．研究方法

今回、消化器内科医を対象とする雑誌「胃と腸」48巻13号（2013）にEGIDに関する特集を組み、我が国を代表する研究者に診断基準と治療の方針を小児と成人に分けて掲載することになった。

（倫理面への配慮）

総説や原著論文であり、患者情報は含まれていない。

C．研究結果

胃と腸誌では、以下のように我が国における好酸球性消化管疾患の最新の状況についてまとめ、論説した。

- 1)好酸球性消化管疾患の考え方・松井敏幸
 - 2)好酸球性消化管疾患の診断基準・木下芳一
 - 3)小児における好酸球性消化管疾患の概念
 - 小児と成人における異同に主眼を置いて
 - ・野村伊知郎
 - 4)小児における好酸球性消化管疾患の診断
 - ・山田佳之
 - 5)好酸球性消化管疾患の診断と治療 - 好酸球性食道炎
 - ・友松雄一郎
 - 6)好酸球性消化管疾患の概念 - 好酸球性消化管疾患の病理
 - ・平橋 美奈子
 - 7)好酸球性胃腸炎の診断根拠 - 福岡大学における実態
 - ・石川智士
- などが主な論文であり、我が国における呼称を好酸球性消化管疾患とすることについても合意がえられた。

D．考察

好酸球性消化管疾患（EGID）は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。その病態も我が国と海外で差があるように見える。更なる研究の進歩と調査が必要であり、重症例に対する治療法の確立も望まれる。公表された診断基準により病態解明が進むものと思われる。また、わが国における先進的な成果を一堂に集めたことにより認知度が高まった。

E．結論

海外で多く研究されてきた好酸球性消化管疾患は我が国にも存在する。好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。今後の病態解明と治療法探策研究が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

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. 2013; 87: 262-8

2, 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. 2014;49:93-9.

3, 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

4, 著者名 : Ono Y, Hirai F, Matsui T, Beppu T, Yano Y, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Yao K, Higashi D, Futami K.

論文名 : Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease.

雑誌名 : Dig Endosc. 24: 432-438, 2012

5, 著者名 : Yano Y, Matsui T, Hirai F, Sato Y, Tsurumi K, Ishikawa S, Beppu T, Koga A, Yoshizawa N, Higashi D, Futami K.

論文名 : Cancer risk in Japanese Crohn's disease patients: Investigation of the standardized incidence ratio.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol 28: 1300-1305, 2013.

6, 著者名 : Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T.

論文名 : Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.

雑誌名 : J Gastroenterol 48: 333-339, 2013.

7, 著者名 : 松井 敏幸

論文名 : 【序説】 好酸球性消化管疾患の考え方。

雑誌名 : 胃と腸 48(13); 1849-1852, 2013.

8, 著者名 : 石川智士、松井 敏幸。

論文名 : 好酸球性胃腸炎の診断根拠 福岡大学における実態

雑誌名 : 胃と腸 48(13); 1883-1896, 2013.

2. 学会発表

1) 石川智士、松井敏幸、木下芳一. 本邦での好酸球性胃腸炎の実態調査～当院での経験も含めて～. 第84回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2012) 2012年10月10日

2) 矢野 豊、平井郁仁、松井敏幸. 当科におけるクローン病に対するアダリムマブの治療成績. 第98回日本消化器病学会総会 2012年4月19日- 4月21日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

幼児・思春期を中心とした小児の好酸球性消化管疾患の診断治療法開発・病態
解明に関する研究

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）は好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、大腸炎（EC）に大別される。アレルギー性炎症が主たる病態と言われている。診断には生検が必要である。これまで研究分担者らは小児 EoE を中心に研究を行ってきた。昨年度からはさらに新生児から成人までを検討することとなり、分担研究として幼児から思春期での EGID を中心に研究を行っている。食道以外の消化管では生理的好酸球の存在のため EGID の診断が困難なことがあり、好酸球数の正確な測定や様々な関連分子による染色を用いることでより明確な分類・評価が可能と考え検討をした。また Th2 病勢マーカーとして最適な分子を探るための基礎的検討を行った。さらに長期ステロイド使用中の EGE 患者で多種抗原除去療法（MFED）を用いて治療し、ステロイドの漸減中止が可能であった。また 2 次性 EGID として好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）に関連したキメラ遺伝子・変異発現のスクリーニングを行った。食物アレルギーの増加からも今後の EGID 患者数増加が予測されるため、本邦での十分な検討が必要と考えている。

A. 研究目的

好酸球が関与する消化管疾患は好酸球性消化管疾患（Eosinophilic Gastrointestinal Disorders [EGID]）として総称されており、好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）、大腸炎（eosinophilic Colitis [EC]）に大別される。診断には生検が必要とされている。EGIDの主な原因はアレルギーとされている。IgE型と非IgE型の中間に位置するといわれており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。また好酸球増多症候群（Hypereosinophilic syndrome [HES]）をはじめ、他の好酸球性疾患に続発した症状として発見されることも多い。これまで研究分担者らは本研究班の研究者の多くとともに難治性疾患克服研究事業として小児EoEおよび新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸炎の研究を行ってきた。昨年度からはさらに研究を発展させ、班全体としては新生児から成人までを検討することとなり、その中で幼児から思春期までのEGIDの研究を深めることを中心にEGIDの現状把握、病態解明、検査法開発等を行うことを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. EGID患者検体での免疫染色

免疫組織化学的にeotaxin-3と肥満細胞トリプターゼ（MCT）の染色に加え、今年度は抗MBPモノクローナル抗体の染色について検討した。またH&E

染色での安定した組織好酸球数の測定に向けて準備を行った。

2. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

前年度、制御性T細胞（Treg）、Tヘルパー17細胞（Th17）がTh1/Th2代用指標に影響すると考え、これらの影響の少ないTh1およびTh2の指標になりうる分子を探するため、CD4陽性リンパ球でのケモカイン受容体等の発現、細胞内サイトカインの発現、また制御性T細胞（Treg）、Tヘルパー17細胞（Th17）でのこれらの発現をフローサイトメーターで検討した。今年度は、さらに時間と検体量に利点がある全血での検討を行った。

3. 小児EGIDでの多種抗原除去療法（MFED）の検討

EGE患者において施行した。食事療法として6種抗原（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類）とこれまでに症状を誘発した食品群の除去（MFED）を行い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入した。本年度はステロイド減量のための使用についても検討した。

6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

好酸球性消化管疾患患者の生検組織からRNAを抽出しマイクロアレイ（発現アレイ）を用いて研究代表者施設にて検討している。

5. 抗原リンパ球刺激試験（ALST）の検討

研究代表者施設にて乳関連抗原について系が確立されており検討した。

8. 好酸球増多症候群 (HES) との鑑別のための遺伝子スクリーニング

HESを疑われた患者において、好酸球増多に関連した骨髄増殖性新生物の検索として *FIPILI-PDGFR* 融合遺伝子、*JAK2* 変異、*TEL-PDGFRB* 融合遺伝子について検討した。

(倫理面への配慮)

群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. EGID 患者検体での免疫染色

最終的に EGID 患者 (胃腸炎 8 名、腸炎 3 名、食道炎 7 名 [2 次性 EGID を含む]) および疾患対照群) の病理診断のために採取された消化管生検標本が準備できた。eotaxin-3、MCT については研究協力者の平戸純子を中心にこれまでの検体を用いて系を確立したが、今年度は共同研究者の米国メヨークリニック Hirohito Kita 博士の教室での免疫染色プロトコルに従い、抗 MBP モノクローナル抗体を用いた染色の条件設定を行った。高親和性の抗 MBP 抗体、抗 EDN 抗体を用いた検討についても、入手でき次第、同時に検討を行う予定である (群馬県立小児医療センター 加藤政彦博士との共同研究)。また H&E 染色での組織好酸球測定は 4 人の臨床検査技師に病理医の指導のもと好酸球数が既存の検体を用い独立的に測定し、大きな測定誤差が見られた場合には供覧し標準化をはかった。

2. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

群馬大学 村上博和博士との共同研究として、Th1、Th2 マーカーとして最適な分子を探るため、ケモカインレセプターを中心に検討してきた。前年度から Th17 や Treg とオーバーラップのあるケモカインレセプターは Th2 疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられた。本年度は時間と検体量を節約できる全血を用いた検討を行った。全血検体においてもこれまでの検討とほぼ同様の結果が得られた。他施設からの検体の受け入れや小児の検討に使用が可能と考えている。

3. 小児 EGID での多種抗原除去療法 (MFED) の検討

プレドニゾン投与により寛解を維持しているが比較的ステロイド依存性の強い新規患者において多種抗原除去療法 (MFED) を行った。成分栄養を使用中であったので、QOL を上げるためまず MFED に変更した。変更後、長期ステロイド投与中であったので 4 か月程度をかけて漸減中止した。減量途中からは 1-2 週間ごとに 1 食品群ずつ再導入し

たが、症状の再燃はなく再導入することができた。その後、軽度の再燃を思わせる症状を示すことはあるが寛解を維持できている。MFED 併用はステロイド減量にも有効となる可能性が考えられた。

4. EGID でのマイクロアレイによる検討

2 名の EoE 疑い (結果的に 2 名とも EoE は否定的) と EGE 患者 3 名 (4 回) の消化管生検検体 (上下消化管複数箇所) の病理検査時に採取した検体を提出し現在、検討中である。

5. 抗原リンパ球刺激試験 (ALST) の検討

一次性 EGE と診断した 4 名において、研究代表者施設にて乳関連抗原について検討された。2 名が乳関連抗原に対して陽性反応を示した (陰性のうち 1 例は参考値)。

5. 好酸球増多症候群 (HES) との鑑別のための遺伝子スクリーニング

EGID 診療での HES のスクリーニングとして対応している。 (*JAK2* 変異、*PDGFRB* 遺伝子再構成・変異については岡山大学小児科 嶋田 明博士との共同研究)。新規に 1 名の HES 疑い患者の検討を行ったが陰性であった。本年度はさらに広く *FIPILI-PDGFR* 融合遺伝子発現を検出できるように新規にプライマーを設定した。EoL-1 の陽性コントロールで確認し、以前の検体についても検討したがこれまでのプライマーと同様にいずれも陰性であった。

D. 考察

食道では本来好酸球が存在しないために組織好酸球数そのものが、診断や治療指標として有用であることが示されている。しかしながらその他の消化管では生理的な状態ですでに好酸球が存在しており生理的な状態と病的な状態の区別がしばしば困難であることから、免疫染色での分類を検討している。EoE において非常に親和性の高い抗 EDN 抗体を用いることにより、H&E 染色での好酸球の存在と EDN 染色陽性部位の時相差が報告されている (Kephart GM, et al. *Am J Gastroenterol*, 2010)。このことを応用することで、EGE においても組織好酸球数では判断の難しい診断や病勢の把握がより正確に出来るのではないかと考えている。さらに抗 MBP モノクローナル抗体を用いることで H&E よりも正確な好酸球数測定が可能になると言われており検討した。また組織好酸球数の測定には機器と測定者の標準化が必要であり、病理の指導のもと、機器の扱い等に対して十分な背景のある臨床検査技師に測定法を取得してもらい標準化を測った。

また EGID の病勢指標として組織好酸球以外の簡便なものの開発が重要と考えている。かなり以前か

ら Th1/Th2 分類に有用なケモカインレセプターや CRTH2 の発現が報告されてきたが、現在では Th17 や Treg の研究が進み、それぞれとケモカインレセプターとの関連も報告されていることからより Th1/Th2 分類の指標になりうる分子を探すための基礎的検討を行なってきた。これらの表面分子での指標の確立の意義は時間と検体量を要する細胞内サイトカインあるいはサイトカイン産生の検討の代用をはかるためである。そのことからさらに全血を用いた検討を行い確認した。これにより小児や貴重検体での検討も可能になると考えており、臨床応用に近づけることができた。

EGE 症例ではしばしば IgE と非 IgE の混合型アレルギーのため原因の同定が困難であり、群馬県立小児医療センターでは経験的な除去食とその後の再導入を行う多種抗原除去療法 (MFED) を行なってきた。前年度に続きさらに新規の EGE 患者に MFED を施行した。EGE 患者で成分栄養と全身性ステロイドで管理されていた場合にも MFED に置き換え、ステロイドを漸減中止することができたことから有用な方法と考えている。

新たな関連分子の検索として発現アレイによる組織のマイクロアレイの検討が研究班として研究代表者を中心に行われている。

また幼児以降や成人でもミルク抗原によるリンパ球刺激試験が樹立され、研究代表者施設で行った。今回の少数例でも実際の負荷の結果と一致する症例も存在し、有用と考えている。

HES の一臓器症状として EGID を発症した場合には、HES としての治療を行う必要がある。ステロイドなどの共通した治療もあるが、WHO の骨髄増殖性新生物 (MPN) の分類では好酸球増多を伴う MPN は独立したカテゴリーに分類されており、イマチニブなどの分子標的薬が著効する場合があります。治療選択が変わることから、*PDGFRB* や *PDGFRB* の遺伝子再構成は見落としのないようにしたい。そのために EGID 患者が慢性的に高度な末梢血好酸球増多を伴っている場合には、これらのスクリーニングが重要である。小児での報告は少ないが、本年度も末梢血好酸球増多を伴った EGID 患者にて検討を行なった。

E. 結論

EoE に関しては、患者数の多い欧米で診断・治療それぞれに研究が進んでいる。その手法を参考に日本に比較的多い EGE で検討を進めてきた。その中でアレルギーとしての共通点から、同様に行える検査や治療と、組織好酸球数のようにまだまだ多くの問題を含んでいるものが明らかになってきた。今後、班全体の登録システムにより多数かつ幅広い年齢の患者が登録されることになることから未解決の部分の研究も加速すると考えている。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int*, 2014 in press
- 2) Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life. *Allergol Int*, 2014 in press
- 3) Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 161 suppl 2, 2013 159-163
- 4) Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 161 suppl 2, 2013 129-137
- 5) 山田佳之. 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょう? 小林場之助 兵庫食物アレルギー研究会編 0・1・2・3 歳の食物アレルギー-権威対応マニュアル東京 診断と治療社. 2013;10-13
- 6) 山田佳之. 最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎. 小児科診療. 第 76 巻 2 号, 2013; 297-301
- 7) 山田佳之, 中山佳子. 小児における好酸球性消化管疾患の診断 胃と腸 医学書院 第 48 巻第 13 号, 2013; 1904-1910

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Ohtsuka Y, Nomura I, Matsumoto K, Ida S, Taguchi T. A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan. 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APSPGHAN) and 第 40 回日本小児栄養消化器外科学会 東京 2013.11.1
- 2) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Chemokine Receptors On Regulatory T Cell Surface, Surrogate Markers For Intracellular Th1 and Th2 Cytokines. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 3) Nomura I, Matsuda A, Shoda T, Morita H, Arai K, Shimizu H, Yamada Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin Are Preferentially Elevated In The Sera Of Infants With Eosinophilic Gastroenteritis. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 林 泰秀. 主要食物抗原除去が奏功した好酸球胃腸炎. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.20
- 5) 山田佳之, 加藤政彦. 好酸球胃腸炎に対する多種主要食物抗原除去療法. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2013.5.11

- 6) 山田佳之, 土岐文章, 西 明, 山本英輝, 磯田有香, 中里美早紀, 神保裕子, 鈴木則夫, 加藤政彦, 平戸純子. 多種主要食物抗原除去療去にて寛解した好酸球性胃腸炎. アレルギー・好酸球研究会2013, 東京, 2013.6.15
- 7) 山田佳之, 加藤政彦. 経過中にプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の1例. 第50回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2013.10.20
- 8) 山田佳之, 加藤政彦. プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013.11.30

3. 講演

- 1) 山田佳之. 好酸球性消化器疾患の現状と病態について. 第10回山形小児アレルギー研究会, 山形, 2013.7.19
- 2) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患について. 第16回埼玉小児アレルギー研究会, 大宮, 2013.10.3

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
（分担）分担研究報告書

研究課題：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態解明に関する研究

研究分担者：所属機関 （独）国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
氏 名 藤原武男

研究協力者 所属機関 （独）国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
氏 名 伊藤淳

研究要旨：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の各国からの症例報告をもとに、システマティックレビューの手法を用いて主に白人とアジア人の間に好酸球浸潤部位の違い、症状の違いがあるかを検討した。特に平成25年度は統計解析を行い、その結果、白人はアジア人に比し好酸球性食道炎が有意に多く、好酸球性胃腸炎が有意に少ないことを明らかにした。

A．研究目的

日本と欧米で、症状や炎症が起きる部位が異なることから、全世界から報告された症例報告を詳細に検討し、システマティックレビューの手法で主に白人とアジア人との間の好酸球浸潤を認める消化管部位の違いや症状の差を検証する。人種差を明らかにすることで、本疾患の病態解明につなげる狙いがある。

B．研究方法

EGIDの症例報告をPubMedで検索。人種、病理所見、診断が明確に記載されている文献を選定し、個々の文献から症例の年齢、性別、人種、診断、診断基準、症状、好酸球浸潤部位についてデータベースに蓄積。得られたデータから統計解析し、アジア人と白人でEGIDの特徴に有意な違いがあるかを検証する。

平成24年度に入力したデータベースをもとに、平成25年度は統計解析を行った。

（倫理面への配慮）

文献レビューであり、倫理面への配慮は特に必要としない。

C．研究結果

PubMedでヒットした687本中、組み入れ基準を満たした121本の文献からデータベースを作成した。解析の結果、アジア人は白人に対して有意に好酸球性胃腸炎が多く、好酸球性食道炎が少なかった。またアジア人は嚥下困難や胸焼けの症状が白人よりも有意に少なく、嘔吐、腹痛、下痢が多かった。

D．考察

アジア人と白人の間には明らかな人種差が認められるが、その理由としては食生活の違いなどが遠因と考察される。

E．結論

システマティックレビューにより、アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。

F．研究発表

1. 論文発表
投稿済み、査読審査中

2. 学会発表

Ito J, Fujiwara T, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disease: a systematic review. EAACI-WAO (EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY - WORLD ALLERGY ORGANIZATION) World Allergy & Asthma Congress 2013

G．知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
該当なし

2. 実用新案登録
該当なし

3. その他
該当なし

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究

分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立のために、オンライン登録システムの改訂を行うとともに、消化器内視鏡の実施による、内視鏡所見・病理組織所見の検討、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析による診断法の確立を試みた。

A 研究目的

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立

B 研究方法

- 1) N-FPIES の症例集積を充実させる重要なミッションが、症例を分析し、疾患概念を構築することである。このために、患者情報を集めるための新規オンライン登録システムを作成する。
- 2) また、臨床現場で非常に重要と思われる、N-FPIES と EGE の鑑別診断として、既に研究が始まっている「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」とも連携し、新生児-乳児期を含む小児期の腸管炎症性疾患のより迅速で適切な診断のためのデータ集積を行う。
- 3) N-FPIES を含む小児期の腸管炎症を本体とすると思われる患者において、臨床経過に加え、診断目的で行った内視鏡検査の内視鏡所見と病理組織所見、また消化管組織のマイクロアレイ解析を行い、その治験の集積により、疾患特異的発現パターンを特定する。

C 研究結果

- 1) 新規オンライン登録システムが稼働した。これまでに、650 の症例が登録された。生命の危機に及ぶ重症例も多く報告された。
- 2) 「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」も 2012 年秋より症例のオンライン登録が始まり、50 名を超える症例が登録され、その特徴につ

いての情報が集まり始めた。

3) N-FPIES、EGE 患者に加え、炎症性腸疾患患者における消化管組織のマイクロアレイ解析、ケモカイン解析が始まった。N-FPIES、EGE の疾患特異的パターンの特定に向けて、研究が進行している。

4) 「食物アレルギーの内視鏡所見」の総説を小児外科雑誌に掲載した。

D 考察

その罹患数が劇的に増えてきている N-FPIES、EGE と思われた小児患者の中には、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、免疫不全関連腸炎（慢性肉芽腫症関連腸炎他）などが含まれ、その鑑別には、内視鏡所見や、アレルギー用ミルクに対する臨床経過のみでなく、消化管粘膜組織所見、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ等の解析による疾患特異的パターンの同定が有用であると思われた。今後、研究を継続する中で、その検討を継続する必要がある。

E 結論

N-FPIES、EGE 患者はその疾患概念の周知もあり、増多していることが明らかとなった。N-FPIES、EGE との鑑別を要する疾患群に対しても、同様に研究を進めていく必要がある。消化器内視鏡検査、消化管粘膜病理組織、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析は、それらの鑑別に有用で、症例の蓄積による疾患特異的パターンの同定が可能と思われ、研究の継続が望まれる。

F 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G 研究発表

1. 論文発表

Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A: A Case of Isolated Autoimmune Enteropathy Associated with Autoantibodies to a Novel 28 kilodalton Duodenal Antigen. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 Sep 11; [Epub ahead of print]

新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽: セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. 日本小児科学会雑誌(Accepted)

箕輪圭, 新井勝大: [小児の消化器疾患 - 症候から最新の治療まで] 症候からみた消化器疾患 吐血・下血. 小児科診療 2013; 76(2): 205-209

野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 高橋美恵子, 正田哲雄, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治: [好酸球性消化管疾患の概念と取り扱い] 小児における好酸球性消化管疾患の概念 小児と成人における異同に主眼を置いて. 胃と腸. 2013; 48(13): 1897-1903

新井勝大: 腹痛. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013; 42-44

箕輪圭, 新井勝大: 嘔吐. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013; 45-47

新井勝大: 吐血・下血. 独立行政法人

国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013; 48-51

箕輪圭, 新井勝大: 下痢. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013; 55-58

2. 学会発表

Arai K, Shimizu H, Ogura C, Funayama R, Hosoi K, Matsui A: The Characteristics of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease at a Japanese Children's Hospital: Comparison to EUROKIDS Data Using Paris Classification. NASPGHAN Annual Meeting, Chicago, 2013.10.10
Funayama R, Arai K, Shimizu H, Ito R, Minowa K, Nomura I, Watanabe T, Matsui A: Selenium Supplementation in Japanese Children with Gastrointestinal Disorders. 2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Tokyo, 2013.11.3

野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 松田明生, 成田雅美, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治: 新生児・乳児消化管アレルギーの発症日令、4つのクラスター及び欧米との差. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川, 2013.5.11

高橋美恵子, 野村伊知郎, 宇佐美陽子, 小泉里恵, 近藤純子, 中里純子, 川口隆弘, 成田雅美, 新井勝大, 大矢幸弘: 除去食治療に成功した乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎の症例について. 第35回日本臨床栄養学会総会・第34回日本臨床栄養協会総会, 京都, 2013.10.5

野村伊知郎, 森田英明, 正田哲雄, 松田明生, 山田佳之, 大塚宜一, 新井勝大, 大矢幸弘,

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

斎藤博久,松本健治:食物アレルギー(疫学)
新生児 乳児消化管アレルギー、オンライン
登録システムの解析. 第 50 回日本小児ア
レルギー学会, 神奈川, 2013.10.20
新井勝大,国崎玲子,虻川大樹,石毛崇,岩
間達,望月貴博,井上幹大,清水泰岳,平野
友梨,船山理恵: 日本小児炎症性腸疾患レ
ジストリ研究報告 2013. 第 14 回日本小児
IBD研究会, 東京, 2014.2.2

H 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
野村伊知郎	新生児・乳児消化管アレルギー、4つの病型とそれぞれの診断治療法について	日本小児アレルギー学会雑誌	2014年1月号		2014
野村 伊知郎	クローズアップ 負荷試験の実際 2013、免疫・アレルギー系機能検査 新生児・乳児消化管アレルギーの負荷試験	小児内科	45	983-986	2013
野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 高橋恵美子, 正田哲雄, 大矢幸弘, 齋藤博久, 松本健治	小児における好酸球性消化管疾患の概念 小児と成人における異同に主眼を置いて	胃と腸	48(13)	1897-1903	2013
Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2.	J Allergy Clin Immunol.	131	590-2.e1-6	2013
Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K.	Gastrointestinal food allergy in infants.	Allergol Int.	62	297-307	2013
石村典久, 木下芳一	好酸球性食道・胃腸炎	消化器の臨床	16	5-14	2013
木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治	好酸球性消化管障害の診断と治療	日本消化器病学会雑誌	110	953-964	2013
木下芳一	好酸球性胃腸炎. In:カラー版消化器病学	基礎と臨床	浅香正博, 菅野健太郎, 千葉勉編	672-674	2013
木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 相見正史, 石原俊治	好酸球性消化管疾患の診断基準	胃と腸	48	1853-1858	2013
Kinoshita Y, Furuta K, Ishimaura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T.	Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.	J Gastroenterol.	48	333-339	2013
Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y.	Case-control study of gastrointestinal disorders with Helicobacter pylori infection in Japan.	J.Clin Biochem Nutrition	53	60-62	2013
Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y.	Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders.	J. Gastroenterol Hepatol.	28	1306-1313	2013

Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary Md, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y.	Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murin. DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8.	Lab Invest.	93	834-843	2013
松井敏幸	好酸球性消化管疾患の考え方	胃と腸	48 (13)	1849-1852	2013
石川智士、松井敏幸	好酸球性胃腸炎の診断根拠—福岡大学における実態	胃と腸	48 (13)	1883-1896	2013
Yamada Y, Kato M, Isooda Y, Jinbo Y, Hayashi Y.	Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet.	Allergol Int	in press		2014
Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life.	Allergol Int	in press		2014
Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y.	Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis.	Int Arch Allergy Immunol	161 Suppl 1	159-163	2013
Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M.	Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus.	Int Arch Allergy Immunol	161 Suppl 1	129-137	2013
山田佳之	消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょうか？ 小林郁之助 兵庫食物アレルギー研究会編.0・1・2・3歳の食物アレルギー検査対応マニュアル	診断と治療社		10-13	2013
山田佳之	最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎.	小児科診療	第76巻2号	297-301	2013
山田佳之, 中山佳子	小児における好酸球性消化管疾患の診断.	胃と腸	第48巻第13号	1904-1910	2013
Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A.	A Case of Isolated Autoimmune Enteropathy Associated with Autoantibodies to a Novel 28 kilodalton Duodenal Antigen	J Pediatr Gastroenterol Nutr	161 Suppl 1	Epub ahead of print	2013
新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽	セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討	日本小児科学会雑誌	Accepted		2014
箕輪圭, 新井勝大	[小児の消化器疾患 症候から最新の治療まで] 症候からみた消化器疾患 吐血・下血	小児科診療	76(2)	205-209	2013

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
新井勝大	腹痛	独立行政法人国立成 育医療研究センター 病院編集、松井陽・ 奥山虎之編集主幹	国立成育医療 研究センター 病院小児臨床 検査マニュアル	診断と治療 社	東京	2013	42-44
新井勝大 箕輪圭	嘔吐	独立行政法人国立成 育医療研究センター 病院編集、松井陽・ 奥山虎之編集主幹	国立成育医療 研究センター 病院小児臨床 検査マニュアル	診断と治療 社	東京	2013	45-47
新井勝大	吐血・下血	独立行政法人国立成 育医療研究センター 病院編集、松井陽・ 奥山虎之編集主幹	国立成育医療 研究センター 病院小児臨床 検査マニュアル	診断と治療 社	東京	2013	48-51
箕輪圭 新井勝大	下痢	独立行政法人国立成 育医療研究センター 病院編集、松井陽・ 奥山虎之編集主幹	国立成育医療 研究センター 病院小児臨床 検査マニュアル	診断と治療 社	東京	2013	55-58