Helicobacter pylori

感染陰性時代の消化管疾患： 好酸球性消化管疾患

要 旨

好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorders : EGIDs) は、病変が食道に局限する好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis : EoE) と、主に胃・小腸・大腸に病変が存在する好酸球性胃腸炎 (eosinophilic gastroenteritis : EGE) に分類され、食物などをアレルゲンとする慢性アレルギー疾患と考えられている。好酸球性食道炎・胃腸炎は *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 陰性者で罹患率が高く、*H. pylori* 陰性時代において留意すべき疾患である。近年、厚生労働省研究班によってこれら2疾患に対する診断基準や治療法が提唱され、今後はそれらに準じた日常臨床が推奨される。

石原 俊治
木下 芳一

〔日内会誌 106 : 58~63, 2017〕

Key words 好酸球性食道炎, 好酸球性胃腸炎, *Helicobacter pylori*

はじめに

好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorders : EGIDs) は、食物などに対するアレルギー反応が主因となって、好酸球が消化管壁局所へ異常に集積することで組織が傷害され、機能不全を起こす疾患の総称である。EGIDs は、食道に局限して好酸球浸潤が認められる好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis : EoE) と、主に小腸・大腸を中心に全消化管に病変が起こり得る好酸球性胃腸炎 (eosinophilic gastroenteritis : EGE) に大別される。EGIDs は一過性で急性期にのみ症状がみられる場合もあるが、

多くは慢性的な経過をとる。EGIDs は2015年から厚生労働省の指定難病となり、日本においてもEGIDsの頻度、病態、治療法などについての研究が徐々に進んできている。本稿では、主に日本におけるEGIDs診療の現状と今後の課題について概説する。

1. 疫学・有病率

1) EoE

EoE は1970年代に初めて報告され、疾患概念が確立したのは1990年代である。以後、徐々

島根大学内科学講座第二

Gastrointestinal diseases in the era without *Helicobacter pylori* infection. Topics : VIII. Eosinophilic gastrointestinal disorders. Shunji Ishihara and Yoshikazu Kinoshita : Department of Internal Medicine II, Shimane University Faculty of Medicine, Japan.

表1 本邦における好酸球性食道炎の有病率に関する報告（文献4より改変）

報告者	報告年	対象	頻度
Fujishiro, et al	2011	23,346	0.02%
Fujiwara, et al	2012	13,634	0.01%
Tomomatsu, et al	2013	7,557	0.13%
Hori, et al	2014	2,545	0.08%
Shimura, et al	2014	319	2.5%

にEoEの頻度に関する報告がなされるようになった。スイスでは最近20年間でEoEの有病率が急速に増加しており24～43人/10万人（0.024～0.043%）と報告されている¹⁾。また、スペインでは0.04%，米国では0.055%と報告されており，欧米での有病率はいまだ上昇傾向である^{1,2)}。日本では2006年に筆者らのグループが初めてEoEの成人の症例報告を行った³⁾。その後は，複数の研究グループで内視鏡受検例におけるEoEの有病率が検討され，その頻度は0.01～0.13%であり（表1），欧米に比べると低率である⁴⁾。一方，対象をEoEや胃食道逆流症（gastroesophageal reflux disease：GERD）を疑う有症状群（胸やけ，嚥下困難，心窩部痛，胸痛，呑酸など）とした場合は，EoEの有病率が2.5%と高率であった。EoEの有病率は調査対象によって異なるが，最近のsystematic reviewによると，一般人口におけるEoEの有病率は0.03%程度と報告されている²⁾。

2) EGE

EGEの有病率に関する報告は非常に少なく，アジア諸国での報告は日本を含め，ほとんど見当たらない。数少ない米国の調査ではEGEは28人/10万人であり，同じ対象におけるEoEの有病率は52人/10万人と報告されている¹⁾。欧米ではEGEよりもEoEの患者数が多く，日本では逆にEoEよりもEGEの患者数が多いとされているが，EGEの有病率に関する報告が十分でなく，今後の大規模な研究成果が待たれる。

図1 好酸球性食道炎で頻度の高い自覚症状（文献2より改変）

2. EGIDsの臨床的特徴

1) EoE

厚生労働省研究班による日本におけるEGIDsの実態調査では，EoE（36例）は平均年齢51歳，男性が80%で，初発症状は嚥下障害が多く（60%），末梢血好酸球増加が30%に認められ，内視鏡像では縦走溝，白斑が高頻度であった。また，気管支喘息の合併が22%，なんらかのアレルギー疾患を44%に合併していた。最近のアジア諸国の成績をまとめたsystematic reviewでは，EoEの症状として嚥下障害，胸やけ，心窩部痛（図1），合併症として気管支喘息，アレルギー性鼻炎，食物アレルギー，アトピー性皮膚炎が高頻度であり，内視鏡像では縦走溝，白斑，気管支様狭窄が特徴的であることが示されている（図2）²⁾。

2) EGE

厚生労働省研究班による実態調査では，EGE（144例）は平均年齢46歳，男性が54%で，症状は腹痛・下痢が多く（38%），末梢血好酸球増加が88%に認められ，気管支喘息の合併は22%，なんらかのアレルギー疾患は44%に合併していた。

図2 好酸球性食道炎で特徴的な内視鏡所見（文献2より改変）

図3 好酸球性食道炎 (EoE), 胃腸炎 (EGE), コントロールにおける *H. pylori* 感染率
(文献6より改変)

3) *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染との関連

近年の様々なアレルギー疾患の有病率の増加は、いわゆる「衛生仮説」と深く関連することはよく知られているが、*H. pylori* 感染率低下も同様にアレルギー疾患発症との関連が示唆され

ている。EoEについては、Dellonらが*H. pylori*感染と食道粘膜の好酸球浸潤の程度が逆相関することを報告している⁵⁾。筆者らは、case-control studyによってEGIDs患者における*H. pylori*感染の有無を検討し、EoEとEGEのいずれの疾患群においても*H. pylori*感染が有意に低率であることを報告した（図3）⁶⁾。これらの結果は、今後、*H. pylori*感染率の低下に伴い、EGIDsの有病率が上昇する可能性を示唆している。

3. 病態

本項では比較的研究の進んでいるEoEの病態について概説する⁷⁾。EoEは外来抗原、主に食物に対するT helper 2 (Th2) 系のアレルギー反応によって粘膜上皮内や固有層を中心に好酸球が浸潤し、食道運動や知覚異常が誘発されることで生じる。抗原感作は経口あるいは皮膚経路が想定されているが、詳細は十分に明らかになっていない。アレルゲンを認識した樹状細胞は

表2 好酸球性食道炎の診断基準（2015年）

＜必須項目＞	
1.	食道機能障害に起因する症状の存在
2.	食道粘膜の生検で上皮内に好酸球数15以上/HPFが存在（数力所の生検が望ましい）
＜参考項目＞	
1.	内視鏡検査で食道内に白斑，縦走溝，気管様狭窄を認める。
2.	プロトンポンプ阻害薬（PPI）に対する反応が不良である。
3.	CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。
4.	末梢血中に好酸球増多を認める。
5.	男性

Th2型応答を誘導し，Th2細胞（CD4陽性細胞）からIL（interleukin）-5やIL-13が産生される．一方，上皮から産生されるthymic stromal lymphopoietin（TSLP）はTh2型応答を賦活化するとともに，肥満細胞からのIL-5や樹状細胞からのIL-15の産生を促進する．IL-13やIL-15は上皮細胞からのeotaxin-3の産生を亢進させ，上皮あるいは固有層内への好酸球浸潤を強力に誘導する．活動性のEoE症例の一部では血清中のIL-15やeotaxin-3が上昇していることも報告されている．筆者らはEoE患者の血清中IgEについて検討し，様々なアレルゲンに対する総IgEはコントロールに比べてEoEで上昇していることを見出したが，特異的抗原で誘導されるIgE依存性機序によるEoEの病態は明らかでなかった⁸⁾．

最近，筆者らは日本におけるEoE患者の生検組織を用いてマイクロアレイ解析を行い，遺伝子発現パターンを欧米の成績と比較した⁹⁾．本検討では385個の遺伝子発現が健常人と異なることが明らかとなったが，高発現あるいは低発現を示す遺伝子群のパターンは欧米の成績と類似しており，日本のEoEの特異的な病態につながる結果は得られなかった．一方，GERDとEoEの生検組織を用いたマイクロアレイ解析では遺伝子パターンに違いがみられ，2疾患が異なる病態であることが示されている¹⁰⁾．

4. 診断

日本におけるEGIDs症例のデータの集積と欧米の報告などを参考に，厚生労働省研究班によって診断基準が公表されている（2015年）．

1) EoE

表2にEoEの診断基準を示した．診断に際して最も重要な点は，診察に携わる医師が本疾患の存在と臨床的特徴を理解しておくことであり，それによって発見率が異なってくる．患者の訴えとしては，嚥下障害，胸やけ，心窩部痛などの頻度が高く（図1），食道機能障害に起因する症状と考えられる．男性であることやアレルギー疾患の合併があることは診断に役立つが，GERDや他の器質的疾患と鑑別は必ずしも容易ではなく，確定診断には内視鏡検査が有用である．食道粘膜の複数箇所から生検によって上皮内に好酸球浸潤（15以上/HPF）を証明することが必須であるが，生検のきっかけとなる特徴的内視鏡所見（図2）を理解しておく必要がある．縦走溝，白斑，気管支様狭窄は頻度の高い所見である（図2）．末梢血中の好酸球増加，CTや超音波内視鏡での食道壁肥厚の存在，プロトンポンプ阻害薬（proton pump inhibitor：PPI）への反応が不良であることなども診断の手助けにはなるが，実臨床では症状から本疾患を鑑別に挙げ，内視鏡所見と生検から診断に至ることが最も多い．

EoEと診断された症例の中で，PPIの投薬によって症状，内視鏡像，病理所見が改善する例が存在し，このような症例はPPI-responsive esophageal eosinophilia（PPI-REE）としてEoEとは区別されることがある．筆者らが行ったEoEとPPI-REEの臨床的背景の比較検討では，年齢，性，自覚症状，内視鏡所見は両群に差は認められなかったが，気管支喘息と食物アレルギーの合併はEoEで有意に高い傾向が認められた¹¹⁾．

表3 好酸球性胃腸炎の診断（2015年）

1. 症状（腹痛，下痢，嘔吐等）を有する。
2. 胃，小腸，大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。
(20/HPI以上の好酸球浸潤，生検は数力所以上で行い，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する．終末回腸，右側結腸では健常者でも20/HPI以上の好酸球浸潤を見ることがあるため注意する.)
- 2' あるいは腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在

1. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。
2. 末梢血中に好酸球増多を認める。
3. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。
4. 内視鏡検査で、胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。
5. グルコルチコイドが有効である。

2) EGE

腹痛，下痢，嘔吐などの症状が認められるが，同様の胃腸炎様症状を呈する疾患は多く存在することから，感染症や炎症性腸疾患の除外が必要である．また，急性あるいは一過性の経過の症例も存在する．診断基準では（表3），胃・小腸・大腸の生検で粘膜内への好酸球浸潤（20以上/HPF），あるいは腹水中の好酸球の存在を証明することが必須となっているが，発症早期や症状の強い時期には必ずしも容易な診断手段とはいえない．簡易的診断に有用な所見としては，末梢血中の好酸球増加（EoEより頻度が高く80％程度に認める），CTによる胃・腸管壁の肥厚の証明である．また，アレルギー疾患の合併やグルココルチコイドに対する有効性なども診断の手助けになる．慢性的で難治な症例でなければ，血液検査やCTなどの画像検査が早期の診断には有用性が高いと思われるが，前述したように，他の炎症性疾患との鑑別は慎重になされるべきである．

5. 治療

1) EoE

(1) 経過・予後

成人患者の12年間の経過観察では寛解0%，小児の14年間の経過観察で寛解2%であり，基本的に治療介入がない場合に自然治癒は見込めない．治療中断による2年後の再発は30%，4年後の再発は40%とされている．治療の目的は自覚症状の改善と食道狭窄の予防である．

(2) 栄養療法

成分栄養剤（アミノ酸成分栄養食）、既定除去食（4種あるいは6種のアレルギーとなりやすい食材の除去）、個別化除去食（皮膚プリックテストと皮膚パッチテストでアレルギーの可能性のある食材を同定し除去）などによる治療が施行される。これらの治療の有効性は認められるが、根気よく継続的に行うことが大切である。

(3) 藥物治療

PPIが第一選択として用いられる。その有効性の機序は、酸抑制によって扁平上皮からのeotaxin-3産生や肥満細胞からの種々のメディエーター産生が抑制されること、食道粘膜の透過性亢進が抑制されること、PPI自体の抗炎症作用などに依存すると考えられている。EoEの約50%がPPIに反応して自覚症状や検査所見が改善する。前述したように、PPIが有効な症例はPPI-REEと分類される場合がある。

PPI抵抗性症例では、局所ステロイド療法（フルチカゾンなどの局所作用ステロイドの噴霧あるいは嚥下）の有効性は高いが、治療中止によって高率に再燃が認められる。プレドニゾロンの経口全身投与も行われるが（1～2 mg/kg/日）、使用による副作用、減量・中止後の再燃について注意が必要である。開発中の薬剤としては、ロイコトリエン受容体拮抗薬、種々の抗体製剤（抗IL-5、抗IL-13）などがある。

治療効果が不十分あるいは抵抗例であった場

合は、慢性持続炎症による線維化によって食道狭窄が誘発される。狭窄が嚥下障害の原因になっている症例では内視鏡的バルーン拡張術が施行される。

2) EGE

基本的にステロイドの全身投与（0.5～1 mg/kg/日）が行われることが多く、有効性が認められた場合は徐々に漸減していく。また、ステロイド抵抗性の難治例については免疫抑制薬が使用される場合がある。食物アレルギーの除去目的に牛乳・小麦・卵などの除去食や成分栄養食が用いられることがある。

おわりに

EGIDsの疫学、病態、診断、治療について、主に日本の現状を中心に概説した。*H. pylori*感染率の低下や陰性時代の到来は、EGIDsなどのアレルギー疾患の罹患率上昇をもたらすことが想定され、EGIDsの早期の的確な診断と治療の確立のために、さらなる研究成果の集積が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：木下芳一；講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、大塚製薬、ゼリア新薬工業、第一三共、武田薬品工業）、寄附金（アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、第一三共、武田薬品工業）

文献

- 1) Ishihara S, et al : Eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastroenteritis, and Eosinophilic colitis : Common mechanisms and differences between east and west. *Inflamm Intest Dis* 1 : 63-69, 2016.
- 2) Kinoshita Y, et al : Systematic review : Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol* 21 : 8433-8440, 2015. doi : 10.3748/wjg.v21.i27.8433.
- 3) Furuta K, et al : A Japanese case of eosinophilic esophagitis. *J Gastroenterol* 41 : 706-710, 2006.
- 4) Ishimura N, et al : Clinical features of eosinophilic esophagitis : differences between Asian and Western populations. *J Gastroenterol Hepatol* 30 (Suppl 1) : 71-77, 2015. doi : 10.1111/jgh.12746.
- 5) Dellon ES, et al : Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology* 141 : 1586-1592, 2011.
- 6) Furuta K, et al : Case-control study of association of eosinophilic gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *J Clin Biochem Nutr* 53 : 60-62, 2013.
- 7) Kinoshita Y, et al : Recent Progress in the Research of Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. *Digestion* 93 : 7-12, 2016.
- 8) Ishimura N, et al : Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Gastroenterol Hepatol* 28 : 1306-1313, 2013.
- 9) Shoda T, et al : Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergol Int* 64 : 260-265, 2015.
- 10) Collins MH, et al : Clinical, pathologic, and molecular characterization of familial eosinophilic esophagitis compared with sporadic cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6 : 621-629, 2008.
- 11) Jiao D, et al : 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* 2016 [Epub ahead of print].