様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　３ 年　 ５ 月　 ７ 日現在

機関番号：２４４０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2020
課題番号：１８Ｋ０７９１７

研究課題名（和文）好酸球性食道炎の病態における胃酸の自然型アレルギー反応誘導

研究課題名（英文）Acid-induced innate immune response in pathogenesis of eosinophilic esophagitis

研究代表者
藤原　靖弘（Yasuhiro, Fujiwara）

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：４０２８５２９２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：好酸球性食道炎（EoE）の病態に関して研究を行い、以下の成果を得た。①IgE感作パターンによるフェノタイプが存在する。②無症候性食道好酸球浸潤はEoEと同様の炎症プロファイルを有する。③肥満と食道裂孔ヘルニアはEoEのリスクである。④バレット食道とEoEは負の相関関係にある。⑤逆流性食道炎の存在、スクリーニング目的、限局性EoEはPPI反応性と関連する。⑥ボノプラザンはPPIと同様の治療効果を認める。⑦好酸球性胃炎にみられるユニークな内視鏡所見が存在する。⑧システマティック・レビューによりEoEの症状に基づく診断アプローチと治療戦略を提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
指定難病である好酸球性食道の病態、診断、治療について検討した。特に本邦における本疾患の現況を解明できたことは、病態解明と今後の診療に寄与する。一部の研究成果は国際的にも通用するものであり、国内外の関連学会において高い評価を得ている。

研究成果の概要（英文）：We performed basic and clinical studies about eosinophilic esophagitis EoE), and obtained the following research results: 1) IgE-mediated allergic sensitization patterns are associated with clinical features of patients with EoE. 2) Patients with asymptomatic EoE have similar histopathological esophageal inflammation. 3) Obesity and hiatal hernia may be non-allergic risk factors for EoE. 4) Barrett’s esophagus is negatively associated with EoE in Japanese subjects. 5) Presence of reflux esophagitis and absence of rings on endoscopy especially during GI screening, and localized EoE might be significant predictive factors for PPI response. 6) Vonoprazan showed similar efficacy to PPIs in EoE. 7) Several unique endoscopic findings of gastric lesions were observed in patients with gastric lesions of EGID. 8) Japanese data of EoE were reviewed and current therapeutic strategy of EoE, and ultimately proposes symptom-based diagnostic approach for EoE.

研究分野：消化器内科学

キーワード：好酸球性食道炎　好酸球性消化管疾患　IgE　プロトンポンプ阻害薬　カリウム競合型アシッドブロッカー　内視鏡　バレット食道　食道裂孔ヘルニア

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

１．研究開始当初の背景

好酸球性食道炎（EoE, eosinophilic esophagitis）は食物のつまり感や嚥下困難を主症状とし、生検にて食道上皮内好酸球浸潤を高視野に 15 以上認める慢性のアレルギー疾患の一つである。本邦では好酸球性消化管疾患の一つとしてとして指定難病に挙げられている。EoE は欧米に多く本邦では稀とされてきたが、最近報告症例数が増加していきている。米国のガイドラインでは EoE は胃食道逆流症やその他の疾患を除外することが必須項目とされてきた。しかし、EoE に類似した病態を呈しながら、胃酸分泌抑制薬である PPI が有効である PPI-REE という疾患概念が提唱され議論を呼んでいる。2017 年のヨーロッパのガイドラインでは PPI-REE は EoE に含まれるとされ、本邦でも PPI 反応性が診断基準の必須項目でないことから同様の考えである。欧米のメタアナリシスによれば約半数は PPI 反応性を認め、当科の成績でも約 60%は PPI-REE である。PPI が有効な機序として、酸逆流により食道上皮間のタイトジャンクション蛋白の破壊や上皮の細胞間隙拡大によりアレルゲンが侵入しやすくなることを酸分泌抑制薬が防止するという説と PPI 自体が STAT-6 の eotaxin- 3 プロモーター結合阻害を介して抗炎症作用を発揮する説が提唱されているが、未だその病態は不明な点が多い。PPI 反応性の機序として、胃酸が食道局所における自然型アレルギー反応を誘導し、慢性好酸球性炎症を修飾する仮説を立てた。

２．研究の目的

マウス EoE モデルならびにヒト臨床検体を用いて酸による自然型アレルギー反応誘導ならびに慢性好酸球性炎症の修飾機構を解明する。

３．研究の方法

（１）EoE 患者から得られた臨床データをもとに、特異的 IgE 値と感作状態、酸分泌抑制薬（PPI や P-CAB）の効果、内視鏡所見との関連について評価した。
（２）生検材料を用いて IgG4、MBP、EDN、Eotaxin-3 の免疫組織化学染色を行い、その発現パターンを評価した。
（３）検診受診者を対象として EoE に関する疫学調査を実施した。
（４）本邦での EoE 報告例を網羅的に検索解析し、診断と治療法を提案した。

４．研究成果

（１）View-39 を用いた多種アレルゲン特異的 IgE 測定値より、EoE 患者は 3 つのクラスターに分類することが可能であった（図１）。すなわち、花粉やハウスダストのみに陽性を示す低感作群（Cluster-1）、屋外吸入抗原と植物抗原感作群（Cluster-2)、ほとんどのアレルゲン、特に室内吸入抗原や動物抗原に強い感作を認める群（Cluster-3）であった。Cluster 別に症状や内視鏡所見が異なり、Cluster-3 は嚥下困難症状が高頻度（73% vs. 36%, p = 0.03）で、内視鏡スコア、特にリング(0.9 vs. 0.3, p = 0.003)や狭窄(0.13 vs. 0.0, p = 0.01)が高値を示した。以上より IgE を介する抗原感作パターンにより EoE のフェノタイプが存在する [1]。

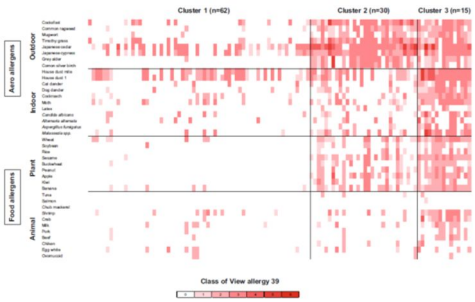

図 1. 特異的 IgE によるクラスター分類

（２）無症候性食道好酸球浸潤は定義上は EoE に当てはまらないが、同様の病態の可能性がある。EoE 患者と無症候性食道好酸球浸潤の患者より得られた内視鏡下食道生検材料を用いて、major basic protein (MBP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), eotaxin-3, IgG4 について免疫組織化学染色を行い、定量化して 2 群の比較検討を行った。MBP、EDN、eotaxin-3、IgG4 発現（図 2）は、いずれも 2 群間で有意差は認められなかった。以上より、無症候性食道好酸球浸潤も EoE と同様の病態と考えられた[2]。

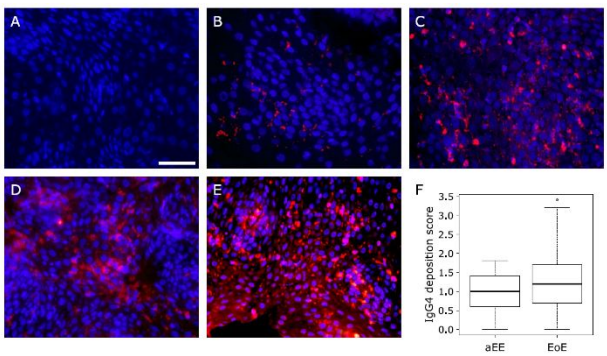

図２．IgG4 染色スコアと症状別 EoE 発現

（3）健診受診患者を対象に EoE の頻度とリスク因子、さらにバレット食道との関連について検討した。EoE の頻度は 0.45%であり、多変量解析の結果、BMI（OR　1.11; 95% CI 1.03–1.20; p = 0.010）と食道裂孔ヘルニアの存在（OR 2.63; 95% CI 1.12–6.18; p = 0.026)が EoE と有意な関連を認めた[3]。日本における EoE のアレルギー非関連リスク因子として肥満と食道裂孔ヘルニアの存在が明らかとなった。一方、EoE と年齢性別をマッチさせた検診受診者を比較検討し、バット食道合併率を検討した結果、EoE のリスクとしてのバレット食道の存在は OR 0.132（95%CI 0.03-0.573）であり、負の関連を認めた。このことから、EoE がバレット食道発症に何らかの抑制的な作用を担っている可能性が示唆された（図 3）[4]。

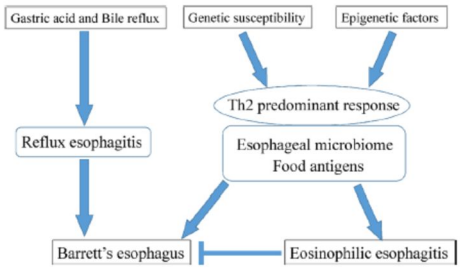

図 3.　バレット食道と EoE の関係（考察）

（4）EoE の治療として酸分泌抑制薬の効果が報告されている。PPI の効果を予測する因子として、検査目的がスクリーニングであること、逆流性食道炎の合併、リング所見のないこと、嚥下困難が主訴でないこと、食物アレルギーがないことが同定された [5]。しかし、病変の主座が限局するタイプ（LEoE）とびまん性に認めるタイプ（DEoE）における効果は不明である。結果、LEoE では PPI の効果が 100%であり、EoE に比べて有意に高いことが判明した[6]。一方、PPI より酸分泌抑制作用の強い P-CAB の EoE に対する効果は不明である。PPI（ラベプラゾール 10 mg、20 mg、エソメプラゾール 20 mg）と P-CAB（ボノプラザン 20 mg）の効果を症状（完全改善、部分改善、不変）、内視鏡所見（完全寛解、非完全寛解）、組織所見（完全寛解、寛解、不変）について検討した。PPI と P-CAB では効果に有意差はなく（図 4）、EoE の治療の一つに P-CAB が加えられることが明らかになった[7]。

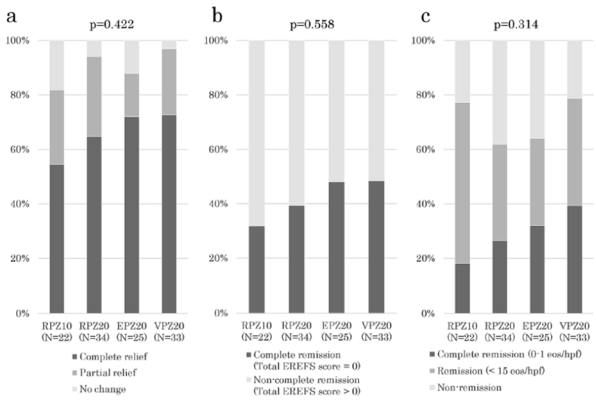

図 4.　PPI と P-CAB の治療効果の比較

（5）EoE の内視鏡所見は明瞭で、グレードシステムも提案されているが、胃病変については明らかでない。組織学的に胃粘膜好酸球浸潤の確定が得られた患者における内視鏡像を検討したところ、潰瘍、びらん、発赤など非特異的な所見が多かったが、タコノアシ所見（17%）、マスクメロン所見（17%）、ひび割れ所見（28%）が比較的ユニークな所見として明らかになった。しかしながら、これらの所見は活動性の程度とは無関係であり、一部の所見は治療後に好酸球浸潤が消失しても残存することが判明した[8]。

（6）本邦の EoE 報告例 886 例についてシステマティック・レビューを行い、嚥下困難や食物つまり感といった典型的症状は 53%、他の上部消化管症状 40%であり、無症状も 19%に存在することが判明した（図 5）[9]。診断は症状と組織学的に上皮内好酸球浸潤が必須である。モンテカルロ法を用いた解析による生検部位と個数の検討では、下部および中部食道から 2 個ずつ合計 4 個の生検採取が最低限必要である[10]。このような結果や本邦での研究や症例報告に基づき、症状別に診断アプローチ法と治療方針について総説した。

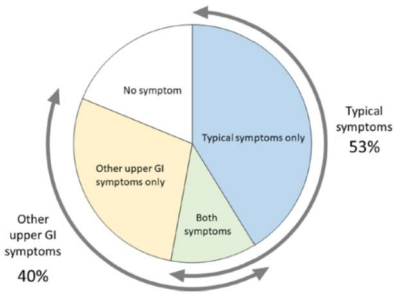

図 5.本邦における EoE の症状頻度

＜引用文献＞

1. Nakata A, et al. Classification of patients with esophageal eosinophilia by patterns of sensitization revealed by a diagnostic assay for multiple allergen-specific IgEs. J Gastroenterol. 2021;56:422-433.
2. Kitamura H, et al. Eosinophilic esophagitis and asymptomatic esophageal eosinophilia display similar immunohistological profiles. J Clin Biochem Nutr. 2021; 68:246-252.
3. Tanaka F, et al. Obesity and hiatal hernia may be non-allergic risk factors for esophageal eosinophilia in Japanese adults. Esophagus. 2019;16:309-315.
4. Takashima S, et al. Barrett's esophagus is negatively associated with eosinophilic esophagitis in Japanese subjects. Esophagus. 2019;16:168-173.
5. Hashimoto A, et al. The predictive factors of responsiveness to proton pump inhibitor therapy for eosinophilic esophagitis. Gastrointestin Dis. 2019;1:220-230.

6. Sawada A. et al. Association between endoscopic findings of eosinophilic esophagitis and responsiveness to proton pump inhibitors. Endosc Int Open. 2019;7:E433-E439.
7. Kuzumoto T. et al. Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis. Esophagus. 2021;18:372-379.
8. Fujiwara Y. et al. Endoscopic findings of gastric lesions in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. Endosc Int Open. 2020;8:E1817-E1825.
9. Fujiwara Y. Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis. J Gastroenterol. 2020;55:833-845.
10. Fujiwara Y. et al. Optimal biopsy protocol to evaluate histological effectiveness of proton pump inhibitor therapy in patients with eosinophilic esophagitis. Digestion. 2019;100:64-71.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計9件（うち査読付論文　9件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　4件）

１．著者名 Kitamura H, Tanaka F, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S, Kamata N, Taira K, Nagami Y, Tanigawa T, Fukumoto S, Watanabe T, Kawada N, Fujiwara Y.	４．巻 68
２．論文標題 Eosinophilic esophagitis and asymptomatic esophageal eosinophilia display similar immunohistological profiles.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 J Clin Biochem Nutr.	６．最初と最後の頁 246-252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.20-49	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Fujiwara Y.	４．巻 55
２．論文標題 Symptom-based diagnostic approach for eosinophilic esophagitis.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 J Gastroenterol.	６．最初と最後の頁 833-845
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-020-01701-y.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

１．著者名 Kuzumoto T, Tanaka F, Sawada A, Nadatani Y, Otani K, Hosomi S, Kamata N, Taira K, Nagami Y, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y.	４．巻 18
２．論文標題 Vonoprazan shows efficacy similar to that of proton pump inhibitors with respect to symptomatic, endoscopic, and histological responses in patients with eosinophilic esophagitis.	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Esophagus	６．最初と最後の頁 372-379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-020-00783-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

１．著者名 Fujiwara Y, Tanoue K, Higashimori A, Nishida Y, Maruyama M, Itani S, Ominami M, Nadatani Y, Fukunaga S, Otani K, Hosomi S, Tanaka F, Kamata N, Nagami Y, Taira K, Machida H, Tanigawa T, Watanabe T, Ohsawa M; F-Study group.	４．巻 8
２．論文標題 Endoscopic findings of gastric lesions in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Endosc Int Open.	６．最初と最後の頁 E1817-E1825
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-1268-7312.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Nakata A, Tanaka F, Nadatani Y, Fukunaga S, Otani K, Hosomi S, Kamata N, Taira K, Nagami Y, Watanabe T, Fujiwara Y.	4．巻 56
2．論文標題 Classification of patients with esophageal eosinophilia by patterns of sensitization revealed by a diagnostic assay for multiple allergen-specific IgEs.	5．発行年 2021年
3．雑誌名 J Gastroenterol.	6．最初と最後の頁 422-433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00535-021-01766-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Sawada A, Hashimoto A, Uemura R, Otani K, Tanaka F, Nagami Y, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Fujiwara Y.	4．巻 7
2．論文標題 Association between endoscopic findings of eosinophilic esophagitis and responsiveness to proton pump inhibitors.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Endosc Int Open.	6．最初と最後の頁 E433-E439.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-0859-7276.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 －

1．著者名 Tanaka F, Fukumoto S, Morisaki T, Otani K, Hosomi S, Nagami Y, Kamata N, Taira K, Nakano A, Kimura T, Yamagami H, Tanigawa T, Morikawa H, Watanabe T, Kawada N, Hirata K, Fujiwara Y.	4．巻 16
2．論文標題 Obesity and hiatal hernia may be non-allergic risk factors for esophageal eosinophilia in Japanese adults.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Esophagus	6．最初と最後の頁 309-315
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-019-00662-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Takashima S, Tanaka F, Otani K, Hosomi S, Nagami Y, Kamata N, Taira K, Yamagami H, Tanigawa T, Fukumoto S, Watanabe T, Fujiwara Y.	4．巻 16
2．論文標題 Barrett's esophagus is negatively associated with eosinophilic esophagitis in Japanese subjects.	5．発行年 2019年
3．雑誌名 Esophagus	6．最初と最後の頁 168-173.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10388-018-0648-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

1．著者名 Fujiwara Y, Hashimoto A, Uemura R, Sawada A, Otani K, Tanaka F, Yamagami H, Tanigawa T, Watanabe T, Kabata D, Kuwae Y, Shintani A, Ohsawa M.	4．巻 11
2．論文標題 Optimal Biopsy Protocol to Evaluate Histological Effectiveness of Proton Pump Inhibitor Therapy in Patients with Eosinophilic Esophagitis	5．発行年 2018年
3．雑誌名 Digestion	6．最初と最後の頁 1～8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000494253	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計4件（うち招待講演　0件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Y Fujiwara et al.
2．発表標題 VONOPRAZAN SHOWS EFFICACY SIMILAR TO THAT OF PRPTON PUMP INHIBITORS WITH RESPECT TO SYMPTOMATIC, ENDOSCOPIC, HISTOLOGICAL RESPONSES AMONG EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS PATIENTS
3．学会等名 DDW（国際学会）
4．発表年 2019年

1．発表者名 藤原靖弘、橋本篤、上村理沙
2．発表標題 PPI治療後における好酸球性食道炎診断のための至適な生検方法に関する検討
3．学会等名 JDDW2018
4．発表年 2018年

1．発表者名 藤原靖弘、橋本篤、上村理沙、沢田明也、大谷恒史、田中史生、山上博一、谷川徹也、渡邉俊雄
2．発表標題 PPI反応性好酸球性食道炎における自覚症状、内視鏡像、組織所見の改善度についての検討
3．学会等名 第15回日本消化管学会総会学術集会
4．発表年 2019年

１．発表者名 藤原靖弘、小阪聡、田中史生
２．発表標題 好酸球性胃炎の内視鏡像の特徴についての検討
３．学会等名 JDDW2020
４．発表年 2020年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関