

症例報告

当院における好酸球胃腸炎の小児2例

有里 仁希* 酒井 好幸* 實川 友美*
 若林 知宏* 川嶋 雄平* 朝倉 啓文*
 依田弥奈子* 大野 正芳**

Two children's cases of eosinophilic gastroenteritis

Hitoki ARISATO, Yoshiyuki SAKAI, Tomomi JITSUKAWA
 Tomohiro WAKABAYASHI, Yuhei KAWASHIMA, Hirofumi ASAKURA
 Minami YODA, Masayoshi OHNO

Key words : Eosinophilic gastroenteritis — Endoscopic biopsy

要 旨

好酸球性胃腸炎 (EGE) は、末梢血好酸球増多を伴い、腸管壁に好酸球の著明な浸潤を来し、様々な消化管症状を呈する稀な疾患である。当院で長期間にわたる腹痛の寛解・増悪を繰り返し、末梢血好酸球高値から本疾患を疑われ、内視鏡的生検にて確定診断に至った2症例を経験した。長期に渡る腹痛、及び末梢血好酸球増多を認めた場合、本疾患や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、クローン病、寄生虫感染なども鑑別に上がるが、確定診断に至るには内視鏡的生検が必要となる。小児において内視鏡を行う場合は、鎮静下で行う必要があり、内視鏡施行が遅れる傾向にある。過去の文献報告では、症状出現から確定診断まで平均3ヶ月を要したとする報告もあり、治療開始の遅れが懸念される。本疾患が疑われた場合は小児であっても積極的な内視鏡的生検施行が推奨される。小児患者における本疾患の報告は少なく、文献的考察を加え報告する。

はじめに

好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic gastroenteritis : EGE) とは、消化管壁への好酸球浸潤を特徴とする原因不明な稀な疾患である。30歳から50歳代に多いとされるが、小児を含む幅広い年齢層で発症し得るとされている。腹痛、嘔気、腹部膨満感などの腹部症状を呈することが一般的だが、腹水¹⁾や蛋白漏出性胃腸症²⁾を合併する症例も報告されている。

病因は完全には明らかになっていないが、アレルギーのメカニズムが関与していると考えられている³⁾。しかし、アレルゲンが明らかではないことが多く、一般的に用いられている Tally らの基準にも含まれてはいない¹⁾。ステロイド治療が一般的には行われているが、ロイコト

リエン拮抗薬や抗ヒスタミン薬によって良好なコントロールが得られている症例も多数報告されている^{2), 4), 5)}。

確定診断に至るまで長期間を要する可能性もあり、小児であっても積極的な内視鏡的生検が推奨される。当院において持続する腹痛と好酸球高値から本疾患が疑われ、内視鏡的生検によって確定診断に至った小児2例を報告する。

症 例 1

症 例 : 9歳男児

既往歴 : 水痘 (4-5歳), 気管支喘息の治療歴あり

家族歴 : 気管支喘息 (父)

生活歴 : イヌ, ネコ, ハウスダスト, ダニ, ピーナッツにアレルギーあり

主 訴 : 腹痛, 発熱

現病歴 : 当院受診4日前に発熱を主訴に前医受診し、WBC・CRP高値にて抗生剤が開始された。当院受診3日前、発熱は改善したが、右下腹部痛、及び頭痛を認め

*市立函館病院 小児科

**市立函館病院 消化器病センター 消化器内科
 〒041-8680 函館市港町1-10-1 酒井 好幸
 受付日 : 2018年1月30日 受理日 : 2018年6月7日

た。近医脳神経外科にて頭部MRIが撮像されたが、異常は認めなかった。右下腹部痛が持続しており、虫垂炎疑いにて当科紹介となった。

現 症：BT 36.5℃，身長 122.2cm (-1.6SD)，体重 23.3kg (-1.0SD)。咽頭発赤なし。肺音は清・左右差なし。腹部は平坦・軟，Glu音は軽度亢進，右下腹部や左側腹部に圧痛を認める。

検査所見（表1）：血液検査ではCRPの上昇や好酸球分画の上昇を認めた。その他、大きな異常は認めなかった。超音波検査：腸管膜リンパ節の腫脹を認めた（図1-1）。虫垂の腫大は認めなかった（図1-2）。その他、少量の腹水を認めた。

経 過：当科初診時，エコー所見より腸管膜リンパ節炎疑いにて，抗生剤・整腸剤・抗ヒスタミン薬（セフカペンピボキシル塩酸塩水和物 220mg/3×，ビオフェルミンR® 15mg/3×，セチリジン塩酸塩 10mg/2×）が開始された。

外来治療を継続する中で腹痛の軽快と増悪を繰り返した。採血結果にて好酸球数の上昇も認め，好酸球性胃腸炎も疑われたが，腹痛の改善も見られていた為，外来にて経過観察が継続されていた。

当院初診時に見られた腸間膜リンパ節の腫脹は，エコー上は改善するも，臨床症状としては腹痛の改善と増悪を繰り返し，好酸球高値（1100-2700/ μ lにて推移）が持続していた為，入院の上，鎮静下にて第97病日に上部・下部消化管内視鏡が施行された。

上部消化管内視鏡においては，下部食道において柵状血管の確認がやや困難だったが（図1-3），その他外見上明らかな異常は認めなかった。下部消化管内視鏡においても，小腸にリンパ濾胞が見られたが（図1-4），その他明らかな異常は認めなかった。同時に施行された生検では，回腸末端から下行結腸において，40/hpf以上の好酸球浸潤が確認され（図1-5），S状結腸や十二指腸においても軽度好酸球浸潤が見られ，EGEの診断に至った。

なお，初診時より継続されていた抗生剤，整腸剤，抗ヒスタミン薬の継続によって症状の軽快が得られた為，

ステロイドの導入は行わずに，外来治療が継続された。

初診より約1年後，再び腹痛の増悪を認めた為，入院の上ステロイド治療（mPSL 90mg/3×）の導入が行われ，腹痛改善の後，ステロイドは漸減・中止となった。その後，3ヶ月経過したが，症状の再燃は認めていない。

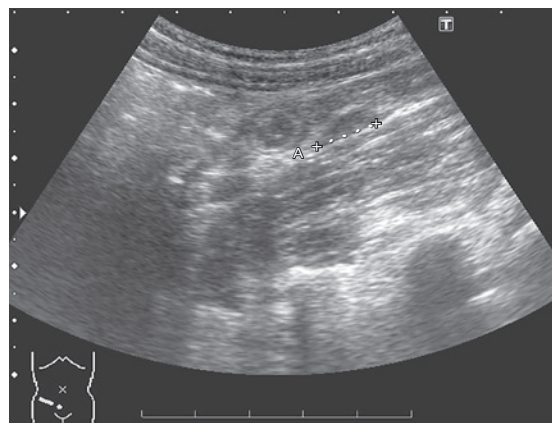


図1-1 腸管膜リンパ節の腫脹を認めた

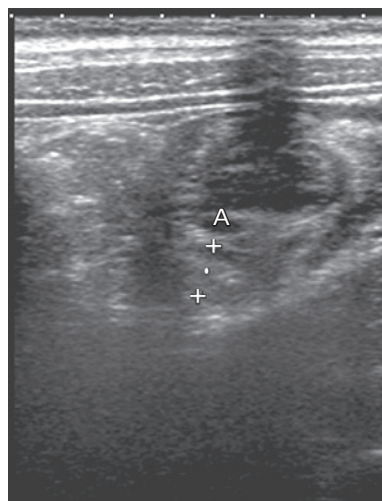


図1-2 虫垂の腫大は認めなかった

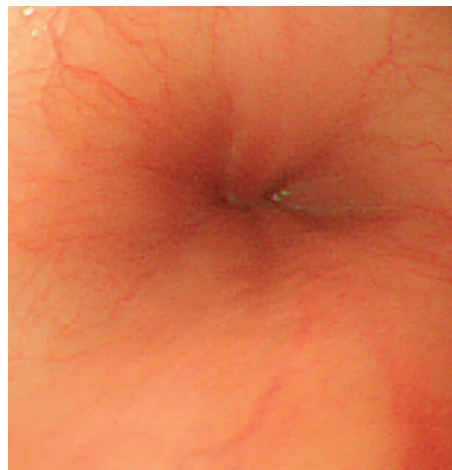


図1-3 上部消化管内視鏡，下部食道における柵状血管の確認がやや困難であった

表1 症例1：9歳 男児

| <生化学> | | <血算> | | | |
|-------|------------|------|------------|------|----------------|
| T-Bil | 0.2 mg/dl | Na | 140 mEq/L | WBC | 7400 / μ l |
| TP | 7.1 g/dl | K | 4.2 mEq/L | Neu | 50.0 % |
| Alb | 4.0 g/dl | Cl | 104 mEq/L | Lym | 29.0 % |
| AST | 19 IU/L | Ca | 8.6 mg/dl | Mono | 5.0 % |
| ALT | 14 IU/L | CK | 37 IU/L | Eo | 15.0 % |
| LD | 206 IU/L | CRP | 1.65 mg/dl | Baso | 0.0 % |
| AMY | 65 IU/L | | | RBC | 510 / μ l |
| BUN | 10.9 mg/dl | | | Hb | 12.9 / μ l |
| Cre | 0.34 mg/dl | | | Plt | 33.7 / μ l |
| eGFR | 336.1 | | | | |

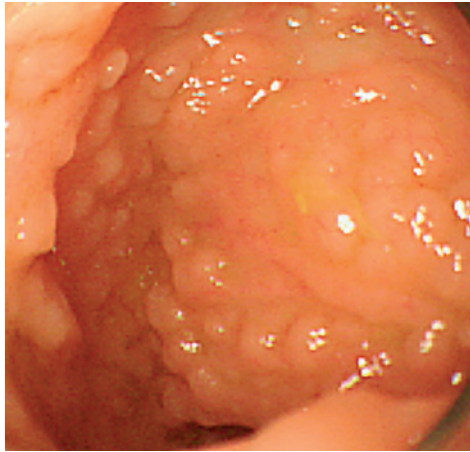


図1-4 下部消化管内視鏡，小腸にリンパ濾胞を認めるのみ

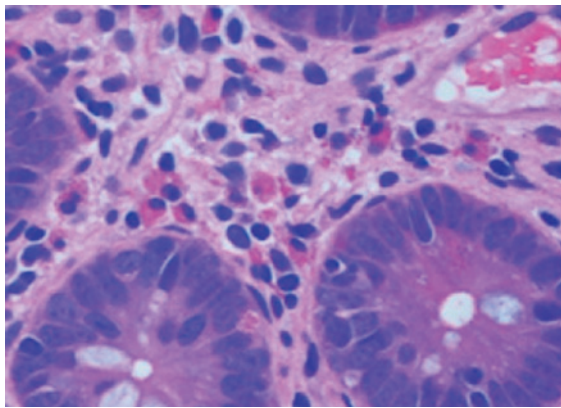


図1-5 回腸末端から下行結腸において，40/hpf以上の好酸球浸潤を認めた

症 例 2

症 例：9歳男児

既往歴：特記事項なし

家族歴：気管支喘息（父）

生活歴：アレルギーなし

主 訴：右下腹部痛

現病歴：右下腹部痛を主訴に前医受診し，虫垂炎疑いにて当科紹介，初診となった。抗生剤開始の上，入院となった。入院後の腹部エコーでは虫垂炎の腫大は認めなかったが，腸間膜リンパ節の腫脹を認め，腸間膜リンパ節炎の診断にて治療が継続された。

現 症：BT 36.3度，身長 137cm (+0.7SD)，体重 34kg (+0.5SD)。肺音は清・左右差なし。腹部は平坦，軟，Glu音亢進，右下腹部の圧痛あるが，反跳痛・筋性防御なし。

検査所見（表2）：血液検査ではCRPの上昇や好酸球分画の上昇を認めた。その他，クレアチニンの軽度低下があるのみで，大きな異常は認めなかった。

また，IgE抗体は472IU/ml（基準 173IU/ml）であり，ダニに対する特異的 IgE抗体は83.2IU/ml（クラス5）

と高値を認めていた。

超音波検査：最大11mmの腸管膜リンパ節の腫大が約10個見られた（図2-1）。虫垂は短径4mmと腫大は見られなかった（図2-2）。

経 過：入院開始し，第1病日より抗生剤・整腸剤（セフメタゾール1g×3/day，ビオフェルミンR® 18mg/3×）が開始された。第4病日でも腹痛が持続していた

表2 症例2：9歳 男児

| <生化学> | | | | <血算> | |
|-------|------------|-----|------------|------|-----------|
| T-Bil | 0.4 mg/dl | Na | 140 mEq/L | WBC | 11900 /μl |
| TP | 7.2 g/dl | K | 3.8 mEq/L | Neu | 48.0 % |
| Alb | 4.7 g/dl | Cl | 104 mEq/L | Lym | 30.0 % |
| AST | 24 IU/L | Ca | 9.4 mg/dl | Mono | 7.0 % |
| ALT | 16 IU/L | CK | 118 IU/L | Eo | 15.0 % |
| LD | 197 IU/L | CRP | 0.83 mg/dl | Baso | 0.0 % |
| AMY | 70 IU/L | | | RBC | 482 /μl |
| BUN | 12.0 mg/dl | | | Hb | 14.1 /μl |
| Cre | 0.40 mg/dl | | | Plt | 22.4 /μl |
| eGFR | 281.4 | | | | |

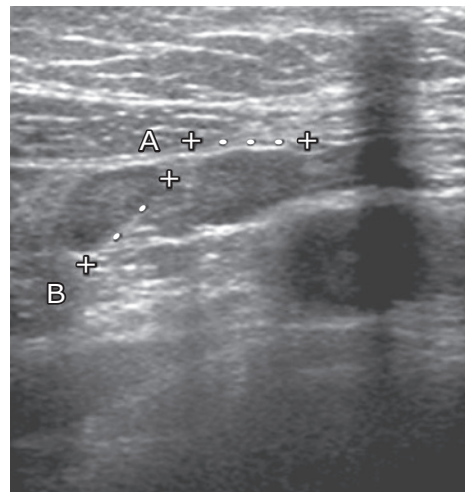


図2-1 最大11mmの腸管膜リンパ節の腫大が約10個認められた

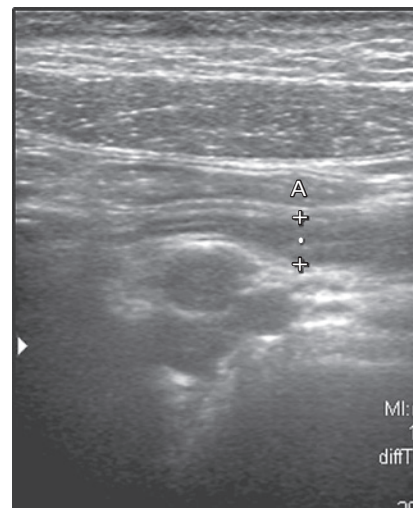


図2-2 虫垂は短径4mmと腫大は見られなかった

為、造影CTが撮像されたが、リンパ節の腫大のみで、その他に異常所見は見られなかった。第8病日には腹痛は改善傾向にあり、腹部エコーでも腸間膜リンパ節の腫大は改善していた。第9病日には抗生剤治療が中止され、退院となった。この入院の間、好酸球は1000-1800/ μ lにて推移していた。

初診から約8カ月後、腹痛・発熱・下痢・嘔吐を主訴に、同様の経過にて前医を受診した。腹痛の精査・加療目的に当科へ紹介となり、入院開始となった。入院時の採血では白血球10900/ μ l (好酸球1090/ μ l), CRP 5.78mg/dlと上昇を認めたが、腹痛は軽度であり、抗生剤は使用せず輸液のみにて経過観察された。入院時の腹部エコーでは虫垂の腫大はなく、腸間膜リンパ節の腫大を認めるのみだった。入院6日目の腹部エコーでも同様の所見が持続しており、腹痛も残存していた。入院後も好酸球高値と腹痛が持続しており、入院10日目に鎮静下にて下部消化管内視鏡が施行された。

下部消化管内視鏡においては、肉眼上明らかな異常は見られなかったが(図2-3;回腸), 回腸末端, バウヒン弁, 盲腸, 上行結腸, 直腸から生検が施行された。直腸以外の生検部位からは, 20/hpf以上の好酸球浸潤が見られ(図2-4;バウヒン弁周囲), EGEの診断に至った。

ステロイド(PSL 30mg/day), ロイコトリエン拮抗薬(プラナルカスト 2.8g/2 \times), 抗ヒスタミン薬(セチリジン塩酸塩 10mg/2 \times)が開始された。外来にてステロイドの漸減を開始するも, 再度腹痛の増悪を認めた為, ステロイドの増量が行われた。腹痛の増悪と軽快に合わせ, ステロイドの増量と減量が繰り返され, ステロイド加療開始から約4年後ステロイド治療から離脱となった。

考 察

EGEは、消化管壁に好酸球が浸潤することによって、腹部症状が生じる稀な疾患である。1937年にKaijserによって報告され³⁾, 幅広い年齢層に発し得るとされているが, 30歳代から50歳代に多いとされており, 小児における報告例は少ない。有病率は不明だが, 日本国内において, 2009年までの5年間で成人を含めたEGE 144症例の検討が行われた論文が発表されている⁶⁾。

EGEの原因は明らかではないが, Up to dateでは多様な疫学的, 臨床的特徴からアレルギー疾患の要素が示唆されるとしており, EGEの患者において血清IgE高値が見られたとしている。米国ではEGE患者の45.6%にアレルギー疾患の合併が見られている⁴⁾。日本でもEGE患者の46%にアレルギー疾患の合併が見られ, 合併症の約60%が気管支喘息, 約10%がアトピー性皮膚炎および食物アレルギーであったと報告されている⁴⁾。



図2-3 回腸における下部消化管内視鏡画像, 肉眼上明らかな異常は見られなかった

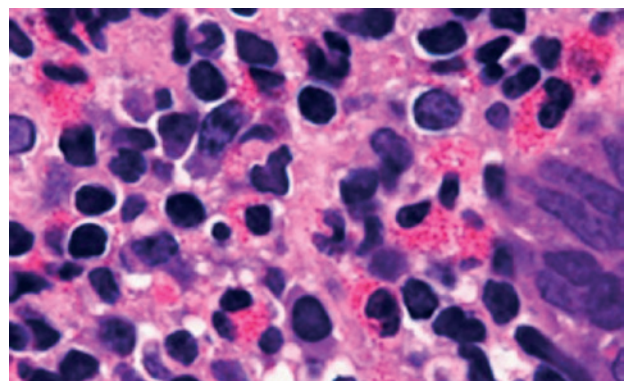


図2-4 バウヒン弁周囲の生検画像, 20/hpf以上の好酸球浸潤を認めた

当院における症例でも, 症例1では気管支喘息に対する治療歴があり, 後述する食事制限に含まれているピーナッツへのアレルギーも認めており, 症例2では血清IgE抗体の上昇が見られていた。

EGEの診断には1) 消化器症状が存在する, 2) 消化管への好酸球浸潤が示される, 3) 寄生虫など好酸球上昇を来たし得る疾患が除外される, これらの3つを満たすことで診断するTallyらの基準が用いられることが多く, 好酸球増多は必ずしも認めない¹⁾。しかし, EGEを疑う上で, 末梢血好酸球数の増加は大きな手掛かりとなる。過去に報告されている文献では, 500-600/ μ l以上を基準としているものが多い。Huaibin M. Koらの報告では, 組織学的に消化管に好酸球浸潤が証明された患者の75%に500/ μ l以上の上昇が見られたとしており⁷⁾。同様にFu-Mien Tienらの報告では71.4%の患者において600/ μ l以上の上昇が見られたとしている⁵⁾。実際, 今回の2症例においても内視鏡的生検による確定診断に至るまでの期間, この基準を満たす好酸球増加が見られており, EGEを強く疑うきっかけとなった。

確定診断においては先に述べたTallyらの基準などが

参考にされ、好酸球増多を来し得る寄生虫感染などを否定した上で、内視鏡的生検が必要とされる為、確定診断に至るまでに長期間を要する可能性が考えられる。特に小児では消化管内視鏡を行う際に鎮静が必要になる為、確定診断が遅れる可能性があると考えられる。台湾の施設において小児の好酸球性胃腸炎について考察した文献では、腹部症状出現から確定診断までの平均期間は、3カ月(0.2-36ヶ月)であるとしており、確定診断時の平均年齢は8.3歳(1.4-14.3歳)であったとしている⁵⁾。当院での2症例についても、確定診断までに3カ月以上の期間を要していた。EGEにおいては小児であっても、診断の遅れを防ぐ為、内視鏡検査を積極的に行う必要があると考えられる。また、Up to dateでは、治療への反応や疾患の活動性が不明な場合は、内視鏡検査を繰り返し行うことも考慮されるとしている。確定診断の遅れを防ぐためにも、積極的な内視鏡検査の施行が必要と考えられる。

治療については、Up to dateにおいて6種類(大豆、小麦、卵、牛乳、ピーナッツ、魚)を最低でも4-6週間は制限する食事療法が第一に挙げられている。しかし、これらの食材を厳格に除くことは困難であることが多く、患者自身の十分な理解が必要である。また、小児の場合は患児のみならず家族の十分な理解も必要であり、実際に行うことが困難な場合が多い。なお、食事制限により症状や好酸球増多の改善が得られた場合、最もアレルギーを引き起こしにくい食材から徐々に戻していくとされている。

薬物治療に関しては、ステロイド治療が行われることが多く³⁾、プレドニゾロン20-40mg/dayから開始されることが多い。治療効果は2週間以内に見られることが多く、その後漸減し、維持量を継続するか、中止することが求められる。しかし、ステロイド漸減の過程で症状が再燃し、ステロイドの再度増量を余儀なくされる場合があり、ステロイドからの離脱が困難になる場合がある。また長期投与がなされた場合、高血糖や中心性肥満、ムーンフェイスなど副作用の面もあり、特に成長過程にある小児においては使用が躊躇われる。ステロイド以外には、抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、化学伝達物質遊離抑制薬(肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制するクロモリン)の使用が多数報告されている³⁾。ステロイド以外の薬剤のみで寛解維持が得られている症例も多く、Fu-Mien Tienらの報告では、検討を行った14症例のうち4症例はロイコトリエン拮抗薬のみで再発

なく、疾患のコントロールが良好であったとしている⁵⁾。当院においては、1症例目は抗ヒスタミン薬とロイコトリエン拮抗薬によって寛解が維持されていたが、確定診断より約1年後、腹痛の再燃を認めた為、入院の上ステロイド(mPSL 90mg/day)が開始され、漸減・中止された。2症例目では、確定診断の後、ステロイド(PSL 30mg/day)が開始され、漸減・増量を繰り返し、ステロイドからの離脱までに約4年を要し、ムーンフェイスなどの副作用も見られた。

ま と め

当院において、慢性の腹痛、持続する好酸球高値からEGEが疑われ、内視鏡的生検によって確定診断に至った小児の2症例を経験した。小児であっても確定診断のために積極的な内視鏡検査が推奨されると考えられる。

文 献

- 1) 石原潤, 水落建輝, 柳忠宏ほか: 腹水を伴う急性腹症で発症した好酸球性胃腸炎の7歳例. 小児臨, 2013; 66(5): 907-911.
- 2) 中村寛, 江尻勇樹, 出島直ほか: 蛋白漏出性胃腸症で発症し、抗アレルギー薬を中心として治療した好酸球性胃腸炎の1例. 小児臨, 2014; 67(7): 1183-1189.
- 3) Ingle SB, Hinge CR: Eosinophilic gastroenteritis: An usual type of gastroenteritis. World J Gastroenterol, 2013; 19(31): 5061-5066.
- 4) 米山俊之, 工藤孝広, 藤井徹ほか: ロイコトリエン受容体拮抗薬が奏功した好酸球性胃腸炎の14歳女子例. 日小児栄消肝会誌, 2016; 30(2): 66-70.
- 5) Tien FM, Wu JF, Jeng YM, et al.: Clinical Features and Treatment Responses of Children With Eosinophilic Gastroenteritis. Pediatr Neonatal, 2011; 52: 272-278.
- 6) Kinoshita Y, Furuta K, Ishimaru N et al.: Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. J Gastroenterol, 2013; 48: 333-339.
- 7) Huaibin M. Ko, Raffaella A. Morotti, Oksana Yershov et al.: Eosinophilic gastroenteritis in children: clinicopathological correlation, disease course, and response to therapy. Am J Gastroenterol, 2014; 109: 1277-1285.