

201231145A

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 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

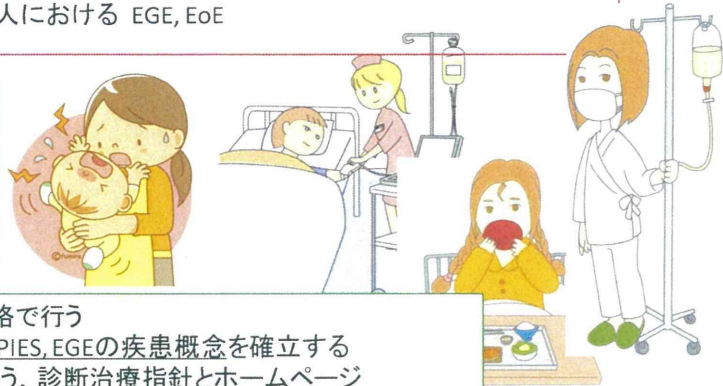
平成 25 (2013) 年 3 月

## 急激に増加しつつある消化管を主座とする好酸球性炎症症候群

EGID

新生児-乳児におけるN-FPIES  
 幼児-成人における EGE, EoE

生命にかかわる症状  
 診断の難しさ  
 原因特定の困難さ  
 原因不特定の場合一生続く症状  
 日本に特有のphenotype

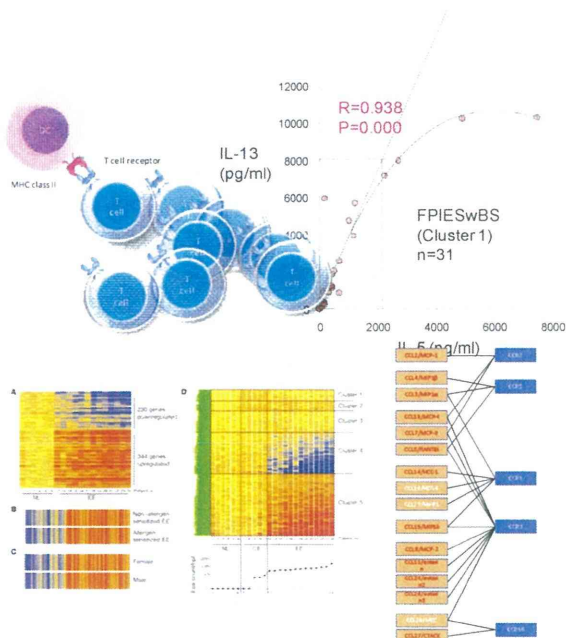


解決のため、6つの研究を統一規格で行う

1. 日本に特有のphenotype; N-FPIES, EGEの疾患概念を確立する
2. 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針とホームページ
3. 血液、消化管組織、便を使用した精度の高い診断検査開発;  
 マイクロアレイ疾患特異的発現パターン解明、ケモカインアレイ、便EDN
4. 治療法を開発する; リンパ球刺激試験によるALST-guided treatmentなど
5. 全ゲノム関連解析(GWAS)を行い、遺伝的検索を行う
6. 国際比較研究; 世界の症例報告からシステマティックレビューを作成する

期待される成果

診断治療指針、医学情報公開  
 患者の迅速な診断治療成功  
 原因特定で完全寛解  
 病態の理解  
 新たな消化管免疫の概念誕生



## 目 次

I. 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	
II. 分担研究報告	
1. 日本に特有の phenotype である N-FPIES, EGE の疾患概念確立について -----	11
国立成育医療研究センター アレルギー科 野村伊知郎	
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
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	
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-----	26
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性症候群の研究について-----	31
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸 福岡大学筑紫病院 救急部 石川智士	
(資料)	
1. オンラインシステム案-----	33
2. 重症度分類、重症度スコア作成-----	58
3. 診断治療指針 N-FPIES-----	61
4. 診断治療指針 EGID-----	87
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	105
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	109

# 難治性疾患克服研究事業(H24-難治等(難)-一般-044)

## 研究班名簿

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	野村伊知郎	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部 および、アレルギー科	上級研究員
研究分担者	木下芳一 千葉 勉 松井敏幸 山田佳之 大塚宜一 藤原武男 新井勝大 松本健治	島根大学医学部内科学第二 京都大学医学研究科 消化器内科学講座 福岡大学筑紫病院 消化器内科 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部 国立成育医療研究センター 消化器科 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部	教授 教授 教授 部長 前任准教授 部長 医長 部長
研究協力者 (五十音順)	赤澤 晃 虻川大樹 安藤枝里子 池田佳世 石村典久 磯崎 淳 位田 忍 伊藤浩明 伊藤直樹 池上 香 石川智士 井上徳浩 井上祐三朗 江原佳史 大石 拓 大嶋直樹 垣内五月  角田文彦 勝沼俊雄 木村光明	東京都立小児総合医療センター アレルギー科 宮城県立こども病院 総合診療科 川崎市市立川崎病院 小児科 大阪大学医学部 小児科 島根大学医学部内科学第二 横浜市立みなと赤十字病院 小児科 大阪府立母子保健総合医療センター 消化器・内分泌科 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 東京大学医学部附属病院 小児科 総合相模更生病院 小児科 福岡大学筑紫病院 消化器内科 国立病院機構 大阪南医療センター 小児科 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 公立藤岡総合病院 小児科 高知大学医学部小児思春期医学講座 島根大学医学部内科学第二 東京大学大学院医学系研究科 国際保健学専攻 発達医科学教室 宮城県立こども病院 総合診療科 東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科 静岡県立こども病院 免疫アレルギー科	部長 部長 副医長 医員 講師 医長 主任部長 内科部長 助教 医師 助教 医長 助教 医員 医師、大学院  医師 診療部長 科長

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 24 年度

I. 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

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 医師 上級研究員
分担研究者	木下 芳一	島根大学医学部内科学講座第二 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
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授
	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
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科 医長
	藤原 健男	国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部 部長
	松本 健治	国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部 部長
研究協力者	別紙	

---

### 研究要旨

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群（以下 Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder: EGID とする）は、消化管の炎症性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

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

幼児-成人における

好酸球性食道炎 (EoE; Eosinophilic Esophagitis) 食道に炎症が限局

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) 広範囲に炎症あり

特に N-FPIES と EGE は我が国で増加を見ており、欧米と臨床像に大きな違いがある。そのため、疾患概念、検査法、治療法の確立が急務である。

本研究班では、1 から 6 までの重要プロジェクトを消化器および免疫アレルギーを専門とする内科、小児科、基礎研究者、疫学研究者らが統一された規格で集中して研究を進めており、この一年で各プロジェクトは進歩を遂げつつある。

---

### A. 研究目的

#### 1. 日本に特有の phenotype である N-FPIES, EGE の疾患概念確立

全国からのオンライン登録により、1000 名規模の患者臨床情報を集積し、詳細なデータを、書き換え可能な時系列で蓄積すること；これは欧米と異なる疾患概念である N-FPIES や、欧米では症例数が少ないためにほとんど研究が行われてこなかった EGE の世界で唯一の精度の高い臨床研究となる。

#### 2. 医学情報公開により患者を救う

インターネットホームページで医学情報を患者、医療者にむけ一般公開、特に主治

医については研究班双方向の通信を行うなどを実施し、全年齢の患者にとって有力な医学情報プラットフォームを作り上げる。

#### 3. 精度の高い診断法を開発する

EGID の精度の高い診断検査は世界的に未開発である。血液、消化管組織、便を使用して検査法を確立し、世界をリードする。血中でも比較的高濃度に検出されるケモカインに注目しケモカインアレイを行い、リンパ球刺激試験を 6-10 種類の食物で行えるよう機能拡大する。消化管組織の疾患特異的発現パターンや、特徴ある炎症-免疫関連分子群の同定を行う。これにより、格段に迅速な診断が可能になるとともに、

病態解明を行う。

#### 4. 治療法を開発する

食物蛋白によるリンパ球刺激試験は世界でほとんど行われておらず、唯一原因物質の同定が可能な検査である。既に牛乳蛋白では成功しているが、このほか6-10種の食物についても成功させて、ALST-guided treatmentが可能となれば、症状の完全寛解が得られる可能性がある。

#### 5. GWASにより遺伝的背景を探索する

#### 6. 国際比較研究、システムティックレビュー作成

国際間の、特に欧米との異同がはっきりしてきたため、国際比較を行う。

### B. 研究方法

#### 1. オンライン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

全国からの患者登録システムによる、詳細な臨床データの蓄積と解析、疾患の病像把握、病型分類、予後の調査を行う。リスクファクターの検出を新生児から成人まで同じ方法で行う。

基本デザイン；症例集積研究。

研究対象者と年次計画；年齢により、3つのグループに分割して研究を行う。新生児-乳児についてはすでに稼働しており、450名の登録済。幼児-思春期と成人については、2012年度に、オンラインシステムの質問項目選定、システム構築を行っており、2013年7月に公開予定、数百名～千名程度の登録を予定している。

評価方法；臨床症状、検査所見、消化管組織の炎症の広がりなどについて、症例集積を行う。研究体制；研究班全体

電話、e-mailによるオンライン登録の医師登録手続き、ID発行、追加情報 rewrite を促す役割；

宇佐美千尋

#### 2. 医学情報公開により、患者を救う

基本デザイン；会議によるコンセンサス形成 N-FPIES, EoE, EGE について、診断治療指針の大幅な改訂を行う。ホームページで一般公開するとともに、オンライン登録された患者については、主治医と双方向の情報交換を行い、速やかな診断治療を促す。

研究体制；班全体

### 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

基本デザイン；症例対照研究

研究対象者；EGID, 疾患対照、正常対照

年次計画；2013年度中に診断に有用なケモカインを特定する。

評価方法；30の有力候補ケモカインを血清にて測定する。

研究体制；成育セが主、野村、松田、松本

#### 3a-2 リンパ球刺激試験による原因食物の検出

検査方法；刺激試験による増殖反応、培養上清サイトカイン測定、細胞内染色によりリンパ球サブセット同定、牛乳抗原のみならず、6種以上の食物、花粉抗原に拡大する。

研究デザイン；症例対照研究

研究対象と目標症例数；N-FPIES 200名、EoE 20名、AEG 100名（全国からオンライン登録され、診断目的に送付された患者血液で行われる）

測定項目；増殖反応、培養上清サイトカイン測定、細胞内染色によりリンパ球サブセット同定。欧米のEoE研究、本邦の木下班、山田班の研究結果から、EGID患者の多く（80%以上）が牛乳蛋白に反応することが判明しつつある。免疫メカニズムの解明に挑む。Innate lymphoid cells が関与しているか否かをST2 レセプターのblock, IL-33 のblockを行うことによる判定、Regulatory T cell をブロックして反応が変化するか、などを行う。

年次計画；2013年度から各種食物へ抗原を増やす。

担当；成育セが主、森田、松本、野村

研究実施者；森田、正田、外山

#### 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

疾患対象

好酸球性消化器疾患

新生児-乳児の好酸球性消化器疾患、4つのクラスターごとに既に採取し、解析開始

幼児-思春期の好酸球性消化器疾患（好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎）既に採取し、解析開始

成人の好酸球性消化器疾患（好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎）既に採取し、解析開始

各臓器ごとに採取し（食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸）、疾患ごとに比較する疾患特異的発現パターンを特定するとともに、特徴的な分子を発見する。特徴的な分子について

ては、リアルタイム PCR、組織免疫染色などで確認する。特徴的なケモカインなどが検出された場合、血液による診断検査を可能にする。内視鏡による組織採取；研究班分担、協力病院、合計 45 施設  
マイクロアレイ実施；成育セが主

### 3b-2 免疫組織染色による消化管組織診断開発

EGE では生理的に組織に好酸球が存在するため、より精度の高い組織診断法を開発する必要がある

基本デザイン；症例対照研究

年次計画； 2013 年度中に染色開始

評価方法； MBP, EDN, eotaxin-3, トリプターゼの免疫組織染色

研究体制；群馬小児、Mayo Clinic が主、山田、加藤、Kita、平戸

### 3b-3 好酸球数正常値を決定する、消化管組織診断開発

EGE では生理的に組織に好酸球が存在するが、1. この正常値は世界に報告がない。

基本デザイン；症例対照研究

研究対象者；疾患対照、正常対照

年次計画；2013 年度中に、最初の正常値を示し、診断治療指針に掲載する。

評価方法；EGID のない患者の消化管組織好酸球を計測

研究体制；島根医大、信州大、木下、中山

## 4. 治療法を開発する

N-FPIESについては、高い技量を要するものの、特定の施設では高い確率で寛解させることが可能となった。

EGEについては6-food elimination dietを数名の患者で行った。予想どおり半数の患者では有用であったが、実行には大きな困難を伴う。これを洗練させ、QOLを落とさない形で実現できるようにする。やはりALST-Guided Treatmentが実際的と考えられ、これを追求する。

## 5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う

EGIDは家族内の発症があること、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などの合併が多いことなどから、発症にかかわる遺伝的素因の存在が推測される。GWASを行い、疾患コントロールや、健康コントロールとの比較を行う。

基本デザイン；症例集積研究

研究対象者と年次計画；EGID300名と対照

研究体制；京都大、島根医大、千葉、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

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を作成する。

研究対象；EGIDの症例報告で、病理所見が明確に記載されているものを選定し、人種、国、症状、発症の年令、消化管炎症の部位、部位別好酸球数についてレビューを行う。

年次計画；2012年度は、600の世界からの報告を調査し、100の適格な論文を選出、現在レビューを行っている。これと日本語の文献と比較して2013年6月に開催されるヨーロッパアレルギー免疫学会にて発表するとともに、2013年秋には国際誌に投稿する。研究体制；成育セ社会医学研究部、藤原、伊藤

### （倫理面への配慮）

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。

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、診療に対する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



ない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、乳児であることから、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。

本研究のすべての研究計画は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得ている（2009年9月）。

## C. 研究結果

### 1. 疾患概念の確立について

N-FPIES；

- 東京都の全数調査にて発症頻度0.21%を得た（朝日新聞2010年10月27日朝刊一面報道）。
- 多彩な症状を示すN-FPIES患者群を、クラスター分析することにより、4つのグループに分け、それぞれの特徴を明らかにした（Nomura et al. J Allergy Clin Immunol 2011、日本栄養消化器病学会優秀演題賞）。
- 欧米との違いをレビューし、4つのグループそれぞれの診断治療法を述べた（Nomura et al. Curr Asthma Allergy Rep 2012 巻末論文1）。
- 特に体重増加不良を主徴とするクラスター3は、診断治療が難しく、これについて注意を喚起している（野村ほか、日本アレルギー学会春季2012など）

EoE, EGE;

- 日本における現時点でベストと言える疾患概念を報告した（Kinoshita et al. J Gastroenterol 2012 巻末論文2）。

### 2. 医学情報公開により患者を救う

新生児-乳児；診断治療指針を2009年にホームページにて公開

(<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/ficho/index.html>)、以降毎年改訂している。Googleなどの代表的検索エンジンにて“診断治療指針”を入れると、内科外科をはじめとする、すべての医学疾患のうち、検索数第1位にある。多数の質問が寄せられている（資料002-A）。

幼児-思春期；診断治療指針の初版を作成中であ

る（資料002-B）。2013年3月にはホームページにて一般公開する。

成人；EoE, EGEそれぞれについて既に作成し、全国で使用されている

(<http://ee.shimane-u-internal2.jp/>)。2012年度は、研究班全体で幼児-思春期と同じ形式で作成した。一般公開予定である。

### 3. 精度の高い診断法を開発する

#### 3a 血液による診断法

3a-1 ケモカインアレイ；30種ケモカインの測定を行っている。2013年度中にEGID特異的ケモカインを特定し、診断法として確立する。

3a-2 リンパ球刺激試験(ALST)；全国から毎年200の検体を受け付けて、検査を行い、診断に貢献している。上清にTh2系サイトカインが高濃度に検出されていることを証明した（Morita et al. J Allergy Clin Immunol 2012, ヨーロッパアレルギー学会Best Poster Award受賞）。また、N-FPIESのクラスターごとにこのサイトカイン産生パターンが異なっていた（野村、日本アレルギー学会秋季2012）。牛乳由来蛋白のみならず、米、大豆、小麦、卵蛋白質でも行うために、基礎実験を行っている。2013年度中に全国からの検査受付を開始し、ALST-Guided treatmentを行う。

#### 3b 消化管組織による診断法

3b-1 マイクロアレイ；消化管組織の各部位を収集している。2013年度中に疾患特異的RNA発現パターンを確立する。

3b-2 病理組織染色；Mayo clinicとの共同研究開始

#### 3b-3 組織好酸球正常値作成

消化管組織の好酸球正常値決定；EGEが日本特有の疾患であることから、世界には正常値すらない。成人と小児で整備するため、島根医科大学、信州大学で計測している。2013年度中には結果を出す。

#### 3c 便による診断法

3c-1 便EDNの有用性を証明した。2013年度中に論文執筆を行い、保険収載を求める。

### 4. 治療法を開発する

N-FPIESについては、特定の施設では高い確率で寛解させることが可能となりつつある。

EGEについては6種食物除去を開始した。半数の患者では有用であったが、実行には大きな困難を伴う。やはりALST-Guided Treatmentが実際の

と考えられ、これを追求する。

## 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を行うため、倫理委員会に提出中。

## 6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

症例報告のシステマティックレビューを行っている。2013年秋には論文化し、欧米の一流誌に投稿する。

### D. 考察

#### 1. 疾患概念の確立について

N-FPIES；

- 東京都の全数調査にて発症頻度0.21%を得た（朝日新聞2010年10月27日朝刊一面報道）。
- 多彩な症状を示すN-FPIES患者群を、クラスター分析することにより、4つのグループに分け、それぞれの特徴を明らかにした（Nomura et al. J Allergy Clin Immunol 2011、日本栄養消化器病学会優秀演題賞）。
- 欧米との違いをレビューし、4つのグループそれぞれの診断治療法を述べた（Nomura et al. Curr Asthma Allergy Rep 2012）。
- 特に体重増加不良を主徴とするクラスター3は、診断治療が難しく、これについて注意を喚起している（野村ほか、日本アレルギー学会春季2012など）

EoE, EGE;

- 日本における現時点でベストと言える疾患概念を報告した（Kinoshita et al. J Gastroenterol 2012）。

#### 2. 医学情報公開により患者を救う

新生児-乳児；診断治療指針を2009年にホームページにて公開

(<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>)、以降毎年改訂している。Googleなどの代表的検索エンジンにて“診断治療指針”を入れると、内科外科をはじめとする、すべての医学疾患のうち、検索数第1位にある。多数の質問が寄せられている。

幼児-思春期；診断治療指針の初版を作成中である。2013年3月にはホームページにて一般公開する。

成人；EoE, EGEそれぞれについて既に作成し、全国で使用されている

(<http://ee.shimane-u-internal2.jp/>)。2012年度は、

研究班全体で幼児-思春期と同じ形式で作成した。一般公開予定である。

## 3. 精度の高い診断法を開発する

### 3a 血液による診断法

3a-1 ケモカインアレイ；結果は double publicationを防ぐために、公表はまだできないが、診断に寄与する結果が得られつつある。診断治療法として確立できれば、特に診断困難例の早期診断早期治療に大きな寄与となることが期待できる。

3a-2 リンパ球刺激試験(ALST)；IgE非依存性疾患の診断法として、世界をリードする研究が行っていると考える。今後は、増殖している細胞群の性質を特定し、より方法を洗練させることが必要となる。

### 3b 消化管組織による診断法

3b-1 マイクロアレイ；疾患特異的発現パターンが確定すれば、N-FPIESとEGEの異同等が確定し、患者の病態理解が一挙に進むことが期待される。

3b-2 病理組織染色；

3b-3 組織好酸球正常値作成

消化管組織の好酸球正常値決定；

### 3c 便による診断法

3c-1 便EDNの有用性を証明した。2013年度中に論文執筆を行い、保険収載を求める。

## 4. 治療法を開発する

N-FPIESについては、特定の施設では高い確率で寛解させることが可能となりつつある。

EGEについては6種食物除去を開始した。半数の患者では有用であったが、実行には大きな困難を伴う。やはりALST-Guided Treatmentが実際的と考えられ、これを追求する。

## 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を行うため、倫理委員会に提出中。

## 6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

### E. 結論

研究の結果、N-FPIES や EGE の実態が徐々に明らかになりつつある。臨床現場で注目すべきポイント、考え方のコツが次々とみつき、整理されつつあると感じる。医学情報のインターネットによる公開、学会での討議を通じて、全国で最善の診断治療が実施され、医学情報によって患者を救

えているという評価に至る所でいただいている。

国際的にも、アレルギー免疫や消化器疾患学会誌に掲載され、国際学会でも賛同が得られつつあると感じる。

今後は更なる診断検査法の改善、病態の解明を進めてゆく必要がある。

今後もこれを継続してより正確な診断治療が行える環境を整え、後遺症に苦しむ患者を一人でも減らしたいと願っている。

#### F. 健康危険情報

本症は、診断が難しい場合も多く、治療開始の遅れから、重大な合併症を起こす例、死亡例もある。急激な進行をとる場合もあるため、ある程度鑑別診断が済んだら、確定診断にこだわらずに、栄養変更などを行う治療的診断へ移行することが重要である（診断治療指針参照）。

また、負荷試験を行う場合はショックが起きること、重症下痢により脱水が起きることなどを念頭に、十分な準備の上、行う必要がある。

特に重症者の治療で重要な位置を占めるアミノ酸乳は、ピオチン（エレンターLPは添加済み）、セレン、カルニチン、脂肪などが欠損しており、早急な改善を希望している。

#### G. 研究発表

##### ● 学術雑誌等での発表

1. 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*. 2012 In press.
2. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):297-303.
3. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155 Suppl 1:40-5.
4. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y,

Saito H, Matsumoto K, Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127(3): 685-8.e1-8.

5. Rahman FB, Ishihara S, Aziz Md M, Mishima Y, Oshima N, Li YY, Sanches-Siles AA, Otani A, Oka A, Kusunoki R, Tada Y, Moriyama I, Ishimura N, Yuki T, Kazumori H, Amano Y, Sato S, Ansary Mu, Kinoshita Y. Heparin-binding EGF-like factor augments esophageal epithelial cell proliferation, migration and inhibits TRAIL-mediated apoptosis via EGFR/MAPK signaling. *Scand J Gastroenterol*, 45: 1350-1359, 2010.
6. Kadota C, Ishihara S, Aziz MM, Rumi MA, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Amano Y, Kinoshita Y. Down-regulation of single immunoglobulin interleukin-1R-related molecule(SIGIRR)/TIR8 expression in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 162: 348-361, 2010.
7. Tamagawa Y, Miyake T, Mishihiro T, Ohara S, Furuta K, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. A case of eosinophilic esophagitis with the atypical clinical course. *Clinical J Gastroenterol*, 4: 202-206, 2011.
8. Fujishiro H, Amano Y, Kushiyama Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J. Gastroenterol*, 46: 1142-1144, 2011.
9. Otani A, Ishihara S, Aziz Md. M, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Amano Y, Ansary Md. Mu, Kinoshita Y. Intrarectal administration of milk fat globule epidermal growth factor-8 protein ameliorates murine experimental colitis. *Int J. Mol Med*, 29: 349-356, 2012.
10. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S. Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis, 86: 238-243, 2012.
11. 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, in press.
12. Tanaka J, Saga K, Kido M, Nishiura H, Akamatsu T, Chiba T, Watanabe N.

- Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1896-1904.
13. Ohtsuka Y, Jimbo K, Inage E, Mori M, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Suzuki M, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129:1676-8.
  14. 野村伊知郎, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)、臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、新生児-乳児消化管アレルギー研究会 日本小児アレルギー学会誌 2009; 23: 34-47
  15. 野村伊知郎. 新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2009; 72: 1225-36.
  16. 野村伊知郎, 新生児-乳児アレルギー疾患研究会 Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)、臨床、病態のまとめと診断治療指針作成, 日本小児アレルギー学会誌 2009; 23 巻: 34-47.
  17. 野村伊知郎, 森田英明. 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2010; 73 巻増刊号 小児の治療指針: 263-7
  18. 野村伊知郎, 森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 2010; 73 巻: 1195-1202.
  19. 正田哲雄, 野村伊知郎 新生児期の消化器外科疾患はアレルギー疾患発症のリスク因子か? 周産期医学 2011; 41 巻: 639-644.
  20. 野村伊知郎 見落としとしてはならない重症疾患・対応に迷う疾患 新生児消化管アレルギー, 小児科診療 2011; 74 巻: 629-637.
  21. 野村伊知郎, 好酸球性食道炎/胃腸炎、IgE はどうにかかわっているか 分子消化器病 vol.9 No.3 (2012年9月号)
  22. 正田 哲雄, 野村 伊知郎【小児のアレルギー Q&A-ガイドラインと日常診療を結ぶ知恵袋-】食物アレルギー 新生児乳児消化管アレルギー(Q&A/特集)、小児科学レクチャー2 巻3号 562-569 (2012.05)
  23. 宮坂 実木子, 野坂 俊介, 宮寄 治, 堤 義之, 大和田 啓峰, 岡部 麻里, 正木 英一, 野村 伊知郎, 小田切 邦雄、画像診断 今月の症例 食物蛋白誘発性直腸結腸炎 (図説) 小児科臨床 65 巻7号 1594-1598 (2012.07)
  24. 木下芳一. 好酸球性食道炎. *Medical Practice*, 27: 1754, 2010.
  25. 相見正史, 木下芳一. 好酸球性食道炎—注目の疾患—. 成人病と生活習慣病, 40: 906-910, 2010.
  26. 木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 藤代浩史. 好酸球性食道炎の診断と治療. *Gastroenterol Endosc*, 53: 3-15, 2011.
  27. 木下芳一, 三代 剛, 玉川祐司, 三宅達也, 大原俊二, 古田賢司, 天野祐二, 藤代浩史, 谷村隆志. 食道炎の内視鏡診断. 好酸球性食道炎. 胃と腸, 46: 1225-1232, 2011.
  28. 木下芳一. 好酸球性食道炎. *Modern Physician*, 32: 779, 2012.
  29. 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.
  30. 木下芳一. 好酸球性食道炎. 第6回診断病理サマーフェスト—病理と臨床の対話—(藤盛孝博編). 日本病理学会, 東京, pp109-120, 2012.
  31. 木下芳一. 好酸球性食道炎/胃腸炎にかかわる注目の分子をみつめる. *Overview 分子消化器病*, 9: 199-200, 2012.
  32. 石村典久, 木下芳一. IL-13, IL-15 は好酸球性消化管疾患の発病にどのようにかかわるのか. *分子消化器病*, 9: 223-230, 2012.
  33. 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎. 診断と治療, 100: 1645-1649, 2012.
- 学会等での講演、発表
1. Ichiro Nomura, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Reactions, New Horizons Session: Advances in Food Allergy: Session 2 Thursday, 8 December 2011:10:55 AM-11:20 AM World Allergy Congress, Cancun Mexico.
  2. Ichiro Nomura, Gastrointestinal (GI) Complaints in Food Allergy, Breakfast Symposium: December 7<sup>th</sup> 2011. World Allergy Congress, Cancun Mexico.
  3. Ichiro Nomura, Joint Symposium 2 Gastrointestinal Food Allergy Disorders Four clusters were identified in abruptly\_increasing neonates and infants with gastrointestinal food allergy, Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology 2011(APAPARI 2011) 48<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (48<sup>th</sup> JSPACI), Fukuoka Japan, October 2011.
  4. Dynamics of Eosinophils in Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies in Neonates and Infants, differences between 4 Clusters. I. Nomura, H. Morita, T. Shoda, K. Arai, N. Ito, A.

- Nakazawa, Y., Ohya, H. Saito, K. Matsumoto; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
5. Fecal Eosinophil-derived Neurotoxin Is Significantly Elevated In Non-IgE Dependent Gastrointestinal Allergies, Especially In Subtypes Showing Bloody Stool H. Morita, I. Nomura, T. Shoda, H. Saito, K. Matsumoto, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
  6. The Acquisition of Food Allergy in Children after Liver Transplantation T. Shoda, I. Nomura, M. Futamura, K. Horimukai, M. Narita, Y. Ohya, S. Sakamoto, M. Kasahara; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 3rd, 2012, Orland, USA.
  7. Systemic Tolerability of Intermittent Topical Corticosteroid Therapy Using Salivary Cortisol Measurements in Infants with Atopic Dermatitis. T. Fukuie, S. Sano, I. Nomura, M. Narita, T. Taguchi, T. Ogata, K. Matsumoto, Y. Ohya, March 3, 2012.
  8. Four clusters were identified in abruptly-increasing neonates and infants with food protein-induced gastrointestinal syndrome, Ichiro Nomura, Hideaki Morita, Naoki Ito, Tatsuki Fukuie, Tetsuo Shoda, Yoshikazu Ohtsuka, Shin-ichi Hosokawa, Misa. Watanabe, Akihiko Terada, Hiroaki Hoshina, Tetsuya Takamasu, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito<sup>1</sup>, Kenji Matsumoto. American Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 20<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
  9. Safety of proactive topical corticosteroid therapy about adrenal function and growth velocity of childhood severe atopic dermatitis, Fukuie T, Nomura I, Futamura M, Narita M, Nakagawa Y, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. American Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 19<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
  10. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. Morita H, Nomura I, Orihara K, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. American Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
  11. Elevation of serum IL-17 levels was demonstrated after oral challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. Shoda T, Hashimoto K, Morita H, Nomura I, Isozaki A, Ohya Y, Ichiyama T, Saito H, Matsumoto K, Kawano Y. American Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 22<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
  12. Factors Associated with Development of Food Allergy in Liver-Transplanted Children Shoda, T., Nomura, I., Ohya, Y., Sakamoto, S. and Kasahara, M. December 2011: World Allergy Congress, Cancun Mexico.
  13. Ichiro Nomura, Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. 30<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey.
  14. Morita H, Nomura I, 30<sup>th</sup> Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey.
  15. 野村伊知郎 シンポジウム 6-2、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第 49 回 日本小児アレルギー学会、2012 年 9 月 16 日 大阪国際会議場
  16. 野村伊知郎、森田英明、正田哲雄、大矢幸弘、松田明生、斎藤博久、松本健治 新生児・乳児消化管アレルギー クラスタ1,2 におけるリンパ球刺激試験、サイトカイン産生の差 日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 29 日 大阪国際会議場
  17. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、伊藤玲子、清水泰岳、大林奈穂、正田哲雄、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治、松井 陽、新生児・乳児消化管アレルギー、クラスタ1,2 におけるリンパ球刺激試験、IL-13 産生細胞の主たる関与、第 39 回日本小児栄養消化器肝臓病学会 大阪 2012 年 7 月 15 日
  18. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、清水泰岳、正田哲雄、堀向健太、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における クラスタ3（体重増加不良タイプ）の臨床経過、日本アレルギー学会春季臨床大会 2012 年 5 月、大阪国際会議場
  19. 野村伊知郎、森田英明、新井勝大、清水泰岳、中澤温子、正田哲雄、堀向健太、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におけるクラスタ3（体重増加不良タイプ）の症例集積研究、第 49 回日本小児アレルギー学会 2012.9.16、大阪国際会議場

20. 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
  21. 森山智彦、江崎幹宏、松本主之：好酸球性消化管傷害24例の臨床像の検討。第98日本消化器病学会総会（2012.4.20、東京）
  22. 分野別シンポジウム1 食物アレルギー 消化管アレルギーの新しい概念 野村伊知郎 第114回日本小児科学会学術集会、2011年8月、グランドプリンス新高輪国際館パミール 東京
  23. 藤代浩史、木下芳一、他 本邦における好酸球性食道炎の現状 第82回日本消化器内視鏡学会総会 2011,10,20-23
  24. 石原俊治、木下芳一 ミニシンポジウム3 好酸球性消化管障害をめぐって 基調講演 好酸球性消化管疾患の現状 第98回日本消化器病学会総会 2012.4. 19-21
  25. 古田賢司、木下芳一、他 ワークショップ3 アレルギー性消化管疾患の実態 指定講演 日本における好酸球性食道炎の実態及びその病態 第54回日本消化器病学会大会 2012,10,10-13
- その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表）
    1. 野村伊知郎パネルディスカッション 2 小児の食物アレルギーへの対応 up to date 2. 新生児ミルクアレルギーの診断と治療 第34回 日本臨床栄養学会総会 2012年10月6日 都市センターホテル（東京都千代田区）
    2. 野村伊知郎 新生児・乳児の消化管アレルギー 小児喘息アレルギーセミナー2012 2012年7月18日
    3. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギー診断と治療の実際 第29回 大阪小児栄養消化器病懇話会 平成24年5月26日
    4. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギーと食物アレルギーの経口減感作療法 第29回 広島小児アレルギー研究会 2011年2月10日
    5. 野村伊知郎 新生児・乳児消化管アレルギー 第5回相模原臨床アレルギーセミナー 2011年8月7日
    6. 木下芳一 好酸球性食道炎の診断と治療 日本内科学会第44回中国支部生涯教育講演会 2011,5,29
7. 木下芳一 好酸球性食道炎—病態と診断— 日本病理学会 第6回診断病理サマーフェスト 2011,8,25,26
- 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供（シンポジウムの開催、講演等での発表、マスコミでの発表など）
    1. 生後まもなく嘔吐、血便などを起こすN-FPIES 2010年2月10日：毎日新聞朝刊
    2. 赤ちゃんのミルクアレルギー増加 治療用ミルクで回復 2010年10月27日 朝日新聞朝刊一面 N-FPIESについて
    3. 木下芳一 好酸球性消化管疾患 Nikkei Medical 2012.6
    4. 山田佳之 消化管アレルギーとは。In: 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会 eds. 保護者と学校の先生に伝えたい食物アレルギーの基礎知識 (ed 改訂第2版). 東京: 診断と治療社; 2012.
    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か? In: 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会 eds. 0・1・2・3歳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 in press.
  - 出願・取得した特許等知的財産権なし
  - その他、研究成果の周知のために実施した活動（開設したホームページのアドレスや内容等）
    1. 診断治療指針和文 (N-FPIES ホームページ) <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
    2. 診断治療指針英文 (N-FPIES ホームページ) [http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES\\_eng.htm](http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES_eng.htm)
    3. N-FPIES オンライン登録システム <http://www.fpies.jp/>
    4. EoE, EGE の診断治療指針など
    5. <http://ee.shimane-u-internal2.jp/23html> にホームページを運営。
- 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 便 EDN 測定は、保険収載を目指している。

平成 24 年度

## Ⅱ. 分担研究報告

日本に特有の phenotype である N-FPIES, EGE の疾患概念確立について

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 医師 上級研究員
分担研究者	木下 芳一	島根大学医学部内科学講座第二 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
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授
	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
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科 医長
	藤原 健男	国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部 部長
	松本 健治	国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部部長
研究協力者	別紙	

---

**研究要旨**

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群（以下 Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder: EGID とする）は、消化管の炎症性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

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

幼児-成人における

好酸球性食道炎 (EoE; Eosinophilic Esophagitis) 食道に炎症が限局

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) 広範囲に炎症あり

特に N-FPIES と EGE は我が国で増加を見ており、欧米と臨床像に大きな違いがある。そのため、疾患概念、検査法、治療法の確立が急務である。

この一年で、初期の疾患概念構築に成功したと考えているが、さらに進歩させることが必要である。この研究により確立された疾患概念が、診断治療の進歩に寄与することを期待している。

---

**A 研究目的**

これまで新生児-乳児期の食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) や幼児期-成人の好酸球性消化器疾患は特に欧米からの報告が多かった。しかし、2000 年ころから日本において様々な症状、検査値を示す、これまでと違うタイプの食物蛋白誘発胃腸炎が見られるようになってきた（この日本特有の phenotype を Nippon-FPIES から N-FPIES と呼ぶことにしている）。また幼児期-成人の好酸球性消化器疾患についても、欧米ではその多くが食道のみに炎症が限局した好酸球性食道炎 (Eosinophilic Esophagitis; EoE) がほとんどであるのに対し、わが国では、食道のみならず、胃から大腸まで広い範囲に炎症が広がっている好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE) の多いことに気づかれつつある。

つまり N-FPIES, EGE が、日本に特有の phenotype であると考えられ、この疾患概念確立を行い、診断治療法の開発に資することは、多くの患者を抱える我が国の医学研究者の義務であると言えよう。

**B 研究方法**

全国からのオンライン登録により、1000 名規模の患者臨床情報を集積し、詳細なデータを、書き換え可能な時系列で蓄積すること；これは欧米と異なる疾患概念である N-FPIES や、欧米では症例数が少ないためにほとんど研究が行われてこなかった EGE の世界で唯一の精度の高い臨床研究となる。

複数の論文を国際誌に報告し認知を得る。疾患コホートとして、予後や各種検査の陽性率を求める。詳細な症状、検査所見、消化管における炎症の広がり、リスクファクターの評価を行う。国際シンポジウムで議論を行い、



疾患概念の世界的コンセンサスを形成する、  
などが必要となる。

本年度は、特にこの 1000 名規模の患者臨床情報のオンライン登録システムを構築すること優先的に行った。班会議メンバーで議論を行って作成した。

また、症例集積研究を進める上で、重症度の分類と、重症度スコアの作成が必要であり、これも班会議メンバーで議論を行って作成した。

また、論文化としては N-FPIES については 2011 年に発表した端緒となる論文 (Nomura et al, JACI 2011) を肉付けし、レビューを掲載した (Nomura et al Curr Allergy Asthma Rep2012)。EGE と EoE については、木下らが日本における現時点でベストと言える疾患概念を報告した (Kinoshita et al. J Gastroenterol 2012)。

N-FPIES におけるクラスター3 は、嘔吐や血便のような、消化管に特異的な症状に乏しく、しかし体重増加不良や発達障害に見舞われるため、診断治療が困難であると考えられている。ときには消化管疾患の認識さえ、なされていないことがある。成育医療研究センターで診断治療を行った、クラスター3 の患者について、臨床症状、検査所見、治療方法をまとめて報告を行った。

## C 研究結果

### オンライン登録システム構築結果

新生児-乳児、幼児-思春期、成人の 3 つのブロックに分けて、年齢グループごとの特徴や情報の得やすさに配慮して構築した。別紙に幼児一思春期のもの (2-19 歳) を代表して掲載する。

- ① 基本情報として生年月日と性別を記入する。生年月日は個人情報にあたるため、記入医師の側のみ表示され、他の何人も見ることはできないシステムとしている。
- ② 症状は発症時期を明記するとともに、現病歴を記載、本症のために起こしたと考えられる消化器症状を選択する。また、これを記入終了段階で Alert system を使用することができる。
- ③ 症状スコアの変化を日付と症状点数で明らかにする。
- ④ 同時に各種検査結果を日付とともに記入する。
- ⑤ 検査の核となる内視鏡検査を記入する。
- ⑥ 画像診断を記入する
- ⑦ 食物についての検査が今後注目されると考えられ、これについて明確な記入を可能

としている。

- ⑧ 各種アレルギー疾患、炎症性腸疾患の合併症を記入する。
  - ⑨ 治療法について記入する。
  - ⑩ 注文する特殊検査についてのページ
  - ⑪ 発症増悪に関するリスクファクターの記入ページ。
- 以上を設計した。

### 診断治療スタート前の重症度の分類と、各時点で採点する重症度スコアの作成

まず診断治療スタート前の重症度について；  
これまでの N-FPIES や EGE の症例報告から、腸閉塞による手術、低蛋白血症、消化管出血、消化管穿孔、低体重、発達障害、ステロイド依存による副作用らが重症者の要件として存在していた。このため、以下の条件を一つ以上持つ患者を重症と規定することにした。

- ① EGID の合併症を解除するために手術を行った
- ② 低蛋白血症 (TP<5.0, Alb<3.0) を起こしたことがある
- ③ 消化管出血のために、ヘモグロビン 9.0g/dl 以下となったことがある  
もしくは 定常状態よりも 3.0g/dl 以上の低下を見た
- ④ 消化管穿孔を起こしたことがある
- ⑤ 消化管閉塞 (機械的) を起こしたことがある
- ⑥ 低身長<-2.0SD、低体重<-2.0SD であり、原因として EGID が強く疑われる
- ⑦ 脳神経系発達の異常をみとめ、原因として EGID による栄養障害が強く疑われる
- ⑧ Disease activity index が 40 を超えたことがある
- ⑨ ステロイド依存もしくはステロイドの重大な副作用出現  
重症には至らないが、QOL が障害された時期がある、もしくは将来障害される可能性が高いと予想される患者を中等症とし、症状は認められるが、無治療でも QOL に問題はなく、生活や成長発達は順調である患者を軽症と規定することにした。

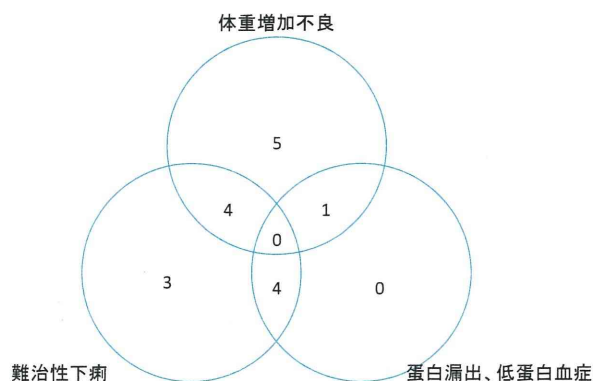
### 各時点で採点する重症度スコア

#### 論文化による疾患概念構築

出版された論文については、資料を参照されたい。

クラスター3 の症例集積研究による疾患概念追加

診断治療ステップ4までを満たした、クラスター3の17名の患者を調査したところ、すべての患者が体重増加不良をきたすわけではなく、7名は難治性下痢のみ、もしくは難治性下痢と低蛋白血症を合併していた。

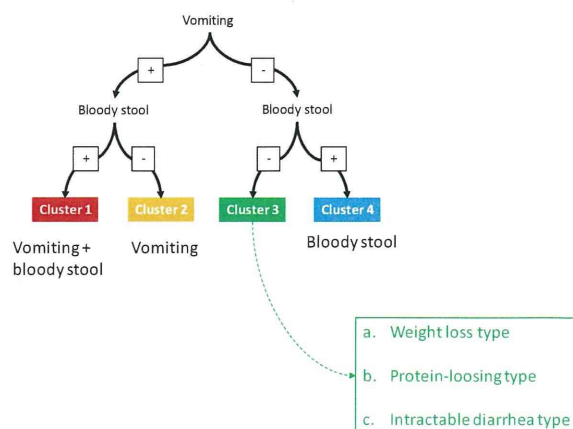


D 考察

オンライン登録システム構築  
重症度の分類と、重症度スコアの作成  
論文による疾患概念の構築  
N-FPIES についての 2011 年に発表した端緒となる論文 (Nomura et al, JACI 2011) とレビュー (Nomura et al Curr Allergy Asthma Rep 2012)。EGE と EoE については、木下らの症例集積研究 (Kinoshita et al. J Gastroenterol 2012) によって初期のランダムマークペーパーの形成に成功したと考えられる。今後多数のこれに続く論文を報告することによって、より詳細、正確な疾患概念へと成長させる必要がある。上記のオンライン登録システムの集計結果が、情報基盤となることを期待している。

クラスター3 の症例集積研究による疾患概念追加

クラスター3 は従来体重増加不良が主症状であるとされてきたが、本研究の結果3つの要素があることがわかった。すなわちクラスター3はサブグループとして、さらに3つの要素があり、体重増加不良タイプ、蛋白漏出/低蛋白血症タイプ、難治下痢タイプがあることが判明した。それぞれは合併する場合も多い。



E 結論

この一年で、初期の疾患概念構築に成功したと考えているが、さらに進歩させる必要がある。この研究により確立された疾患概念が、診断治療の進歩に寄与することを期待している。

F 研究発表

- 学術雑誌等での発表
- 1. 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*. 2012 In press.
- 2. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):297-303.
- 3. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, Nomura I, Matsumoto K, Hirato J, Hatakeyama SI, Suzuki N, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;155 Suppl 1:40-5.
- 4. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol*, 2011; 127(3): 685-8.e1-8.

5. Rahman FB, Ishihara S, Aziz Md M, Mishima Y, Oshima N, Li YY, Sanches-Siles AA, Otani A, Oka A, Kusunoki R, Tada Y, Moriyama I, Ishimura N, Yuki T, Kazumori H, Amano Y, Sato S, Ansary Mu, Kinoshita Y. Heparin-binding EGF-like factor augments esophageal epithelial cell proliferation, migration and inhibits TRAIL-mediated apoptosis via EGFR/MAPK signaling. *Scand J Gastroenterol*, 45: 1350-1359, 2010.
6. Kadota C, Ishihara S, Aziz MM, Rumi MA, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Amano Y, Kinoshita Y. Down-regulation of single immunoglobulin interleukin-1R-related molecule(SIGIRR)/TIR8 expression in intestinal epithelial cells during inflammation. *Clinical and Experimental Immunology*, 162: 348-361, 2010.
7. Tamagawa Y, Miyake T, Mishiro T, Ohara S, Furuta K, Kazumori H, Ishihara S, Amano Y, Kinoshita Y. A case of eosinophilic esophagitis with the atypical clinical course. *Clinical J Gastroenterol*, 4: 202-206, 2011.
8. Fujishiro H, Amano Y, Kushiya Y, Ishihara S, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J. Gastroenterol*, 46: 1142-1144, 2011.
9. Otani A, Ishihara S, Aziz Md. M, Oshima N, Mishima Y, Moriyama I, Yuki T, Amano Y, Ansary Md. Mu, Kinoshita Y. Intrarectal administration of milk fat globule epidermal growth factor-8 protein ameliorates murine experimental colitis. *Int J. Mol Med*, 29: 349-356, 2012.
10. Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S. Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis, 86: 238-243, 2012.
11. 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, in press.
12. Tanaka J, Saga K, Kido M, Nishiura H, Akamatsu T, Chiba T, Watanabe N. Proinflammatory Th2 cytokines induce production of thymic stromal lymphopoietin in human colonic epithelial cells. *Dig Dis Sci* 2010; 55:1896-1904.
13. Ohtsuka Y, Jimbo K, Inage E, Mori M, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Suzuki M, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129:1676-8.
14. 野村伊知郎, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)、臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、新生児-乳児消化管アレルギー研究会 日本小児アレルギー学会誌 2009; 23: 34-47
15. 野村伊知郎. 新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2009; 72: 1225-36.
16. 野村伊知郎, 新生児-乳児アレルギー疾患研究会 Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)、臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、日本小児アレルギー学会誌 2009; 23 巻: 34-47.
17. 野村伊知郎, 森田英明. 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2010; 73 巻増刊号 小児の治療指針: 263-7
18. 野村伊知郎, 森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 2010; 73 巻: 1195-1202.
19. 正田哲雄, 野村伊知郎 新生児期の消化器外科疾患はアレルギー疾患発症のリスク因子か? 周産期医学 2011; 41 巻: 639-644.
20. 野村伊知郎 見落としてはならない重症疾患・対応に迷う疾患 新生児消化管アレルギー, 小児科診療 2011; 74 巻: 629-637.
21. 野村伊知郎, 好酸球性食道炎/胃腸炎、IgE はどのようにかかわっているか 分子消化器病 vol.9 No.3 (2012年9月号)
22. 正田 哲雄, 野村 伊知郎【小児のアレルギー Q&A-ガイドラインと日常診療を結ぶ知恵袋-】食物アレルギー 新生児乳児消化管アレルギー(Q&A/特集)、小児科学レクチャー2 巻3号 562-569 (2012.05)
23. 宮坂 実木子, 野坂 俊介, 宮崎 治, 堤 義之, 大和田 啓峰, 岡部 麻里, 正木 英一, 野村 伊知郎, 小田切 邦雄、画像診断 今月の症例 食物蛋白誘発性直腸結腸炎 (図説) 小児科臨床 65 巻7号 1594-1598 (2012.07)
24. 木下芳一. 好酸球性食道炎. *Medical Practice*, 27: 1754, 2010.
25. 相見正史, 木下芳一. 好酸球性食道炎—注目の疾患—. *成人病と生活習慣病*, 40: 906-910, 2010.
26. 木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 藤代浩史. 好酸球性食道炎の診断と治療. *Gastroenterol Endosc*, 53: 3-15, 2011.
27. 木下芳一, 三代 剛, 玉川祐司, 三宅達也, 大

- 原俊二, 古田賢司, 天野祐二, 藤代浩史, 谷村隆志. 食道炎の内視鏡診断. 好酸球性食道炎. 胃と腸, 46: 1225-1232, 2011.
28. 木下芳一. 好酸球性食道炎. Modern Physician, 32: 779, 2012.
29. 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.
30. 木下芳一. 好酸球性食道炎. 第6回診断病理サマーフェストー病理と臨床の対話ー(藤盛孝博編). 日本病理学会, 東京, pp109-120, 2012.
31. 木下芳一. 好酸球性食道炎/胃腸炎にかかわる注目の分子をみつめる. Overview 分子消化器病, 9: 199-200, 2012.
32. 石村典久, 木下芳一. IL-13, IL-15 は好酸球性消化管疾患の発病にどのようにかかわるのか. 分子消化器病, 9: 223-230, 2012.
33. 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎, 好酸球性胃腸炎. 診断と治療, 100: 1645-1649, 2012.
- 学会等での講演、発表
1. Ichiro Nomura, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Reactions, New Horizons Session: Advances in Food Allergy: Session 2 Thursday, 8 December 2011:10:55 AM-11:20 AM World Allergy Congress, Cancun Mexico.
2. Ichiro Nomura, Gastrointestinal (GI) Complaints in Food Allergy, Breakfast Symposium: December 7<sup>th</sup> 2011. World Allergy Congress, Cancun Mexico.
3. Ichiro Nomura, Joint Symposium 2 Gastrointestinal Food Allergy Disorders Four clusters were identified in abruptly\_increasing neonates and infants with gastrointestinal food allergy, Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology 2011(APAPARI 2011) 48<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (48<sup>th</sup> JSPACI), Fukuoka Japan, October 2011.
4. Dynamics of Eosinophils in Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies in Neonates and Infants, differences between 4 Clusters. I. Nomura, H. Morita, T. Shoda, K. Arai, N. Ito, A. Nakazawa, Y., Ohya, H. Saito, K. Matsumoto; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
5. Fecal Eosinophil-derived Neurotoxin Is Significantly Elevated In Non-IgE Dependent Gastrointestinal Allergies, Especially In Subtypes Showing Bloody Stool H. Morita, I. Nomura, T. Shoda, H. Saito, K. Matsumoto, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
6. The Acquisition of Food Allergy in Children after Liver Transplantation T. Shoda, I. Nomura, M. Futamura, K. Horimukai, M. Narita, Y. Ohya, S. Sakamoto, M. Kasahara; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 3rd, 2012, Orland, USA.
7. Systemic Tolerability of Intermittent Topical Corticosteroid Therapy Using Salivary Cortisol Measurements in Infants with Atopic Dermatitis. T. Fukuie, S. Sano, I. Nomura, M. Narita, T. Taguchi, T. Ogata, K. Matsumoto, Y. Ohya, March 3, 2012.
8. Four clusters were identified in abruptly-increasing neonates and infants with food protein-induced gastrointestinal syndrome, Ichiro Nomura, Hideaki Morita, Naoki Ito, Tatsuki Fukuie, Tetsuo Shoda, Yoshikazu Ohtsuka, Shin-ichi Hosokawa, Misa. Watanabe, Akihiko Terada, Hiroaki Hoshina, Tetsuya Takamasu, Yukihiko Ohya, Hirohisa Saito<sup>1</sup>, Kenji Matsumoto. American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 20<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
9. Safety of proactive topical corticosteroid therapy about adrenal function and growth velocity of childhood severe atopic dermatitis, Fukuie T, Nomura I, Futamura M, Narita M, Nakagawa Y, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 19<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
10. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. Morita H, Nomura I, Orihara K, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
11. Elevation of serum IL-17 levels was demonstrated after oral challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. Shoda T, Hashimoto K, Morita H, Nomura I, Isozaki A, Ohya Y, Ichiyama T, Saito H, Matsumoto K, Kawano Y. American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 22<sup>th</sup>, 2011 in Sanfrancisco CA.
12. Factors Associated with Development of Food