

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。

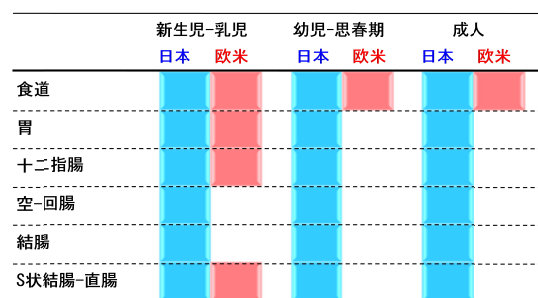
新生児-乳児における

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の治療困

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を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。科学的手法にのって証明するために、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。

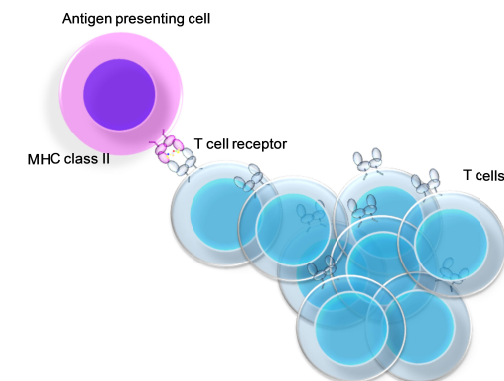
##### 3a-2リンパ球刺激試験による原因食物の検出

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 ( $\alpha$ -カゼイン、 $\beta$ -カゼイン、 $\kappa$ -カゼイン、 $\alpha$ -ラクトアルブミン、 $\beta$ -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

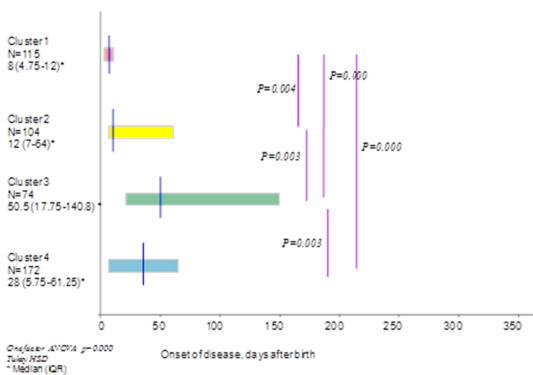
本研究の対象患者が新生児、乳児も含むことから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

## 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。

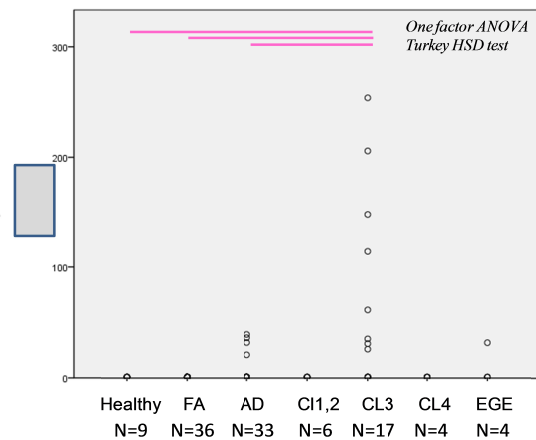
研究代表者は、欧米の FPIES ガイドライン作成委員に選ばれた。

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

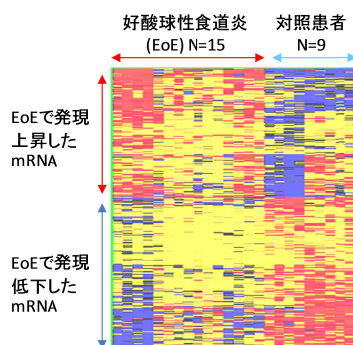
これら分子は、末梢血リンパ球刺激試験培養上清には検出されず、消化管組織 mRNA発現解析では上昇していたことから、消化管組織で産生されたと考えられた。

#### 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  $\gamma$ -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。

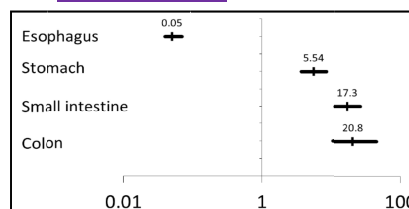
### 4. 治療法を開発する

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、切迫流早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にする。

### 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 13<sup>th</sup> Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Nov 1<sup>st</sup>, 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