201415083A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

（難治性疾患政策研究事業）

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

平成26年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　野村　伊知郎

平成27（2015）年3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

（難治性疾患政策研究事業）

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

平成 26 年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　野村　伊知郎

平成 27（2015）年 3 月

急激に増加しつつある好酸球性消化管疾患

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、Minds準拠診断治療指針
3. 精度の高い診断検査開発;　消化管組織の好酸球数測定
4. 治療法を開発する;6FED, ALST-guided treatmentなど
5. 全ゲノム関連解析(GWAS)、Fecal Microbiome（他研究計画）
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

難治性疾患政策研究事業（H26-難治等（難）-一般-048）

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	島根大学医学部内科学第二	教授
	千葉 勉	京都大学医学研究科 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
	大塚宜一	順天堂大学医学部 小児科・思春期科	准教授
	工藤 孝広	順天堂大学医学部 小児科・思春期科	准教授
	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	部長
	新井勝大	国立成育医療研究センター 消化器科	医長
	大矢幸弘	国立成育医療研究センター アレルギー科	医長
	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	部長
研究協力者 （五十音順）	赤澤 晃	東京都立小児総合医療センター アレルギー科	部長
	虻川大樹	宮城県立こども病院 総合診療科	科長
	安藤枝里子	横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター	医師
	池田佳世	大阪大学 小児科	医師
	石村典久	島根大学医学部内科学第二	講師
	磯崎 淳	横浜市立みなと赤十字病院 小児科	医長
	位田 忍	大阪府立母子保健総合医療センター 総合小児科/呼吸器・アレルギー科	主任部長
	伊藤浩明	あいち小児保健医療総合センター アレルギー科	内科部長
	石川智士	福岡大学筑紫病院 消化器内科	医員
	井上徳浩	国立病院機構 大阪南医療センター 小児科	医長
	井上祐三朗	千葉大学大学院医学研究院 小児病態学	助教
	江原佳史	公立藤岡総合病院 小児科	医員
	大石 拓	高知大学医学部小児思春期医学講座	助教
	大嶋直樹	島根大学医学部内科学第二	助教
	角田文彦	宮城県立こども病院 総合診療科	医師
	勝沼俊雄	東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科	診療部長
	木村光明	静岡県立こども病院 免疫アレルギー科	科長
	工藤孝弘	順天堂大学医学部 小児科	准教授

	窪田　満	北海道大学医学部　小児科	医師
研究協力者	後藤志歩	名古屋記念病院　小児科	医師
（五十音順）	小室広昭	上尾中央総合病院　小児外科	科長
	近藤　應	岐阜県総合医療センター　新生児内科	医長
	早乙女壮彦	東邦大学医療センター大森病院　小児科学講座	助教
	佐々木真利	東京都立小児総合医療センター　アレルギー科	医師
	佐野博之	淀川キリスト教病院　小児科	部長
	下条直樹	千葉大学大学院医学研究院　小児病態学	教授
	杉浦至郎	あいち小児保健医療総合センター　アレルギー科	レジデント
	杉浦時雄	名古屋市立大学大学院医学研究科・医学部 新生児・小児医学	助教
	髙津典孝	福岡大学筑紫病院　消化器内科	助教
	高増哲也	神奈川県立こども医療センター　アレルギー科	医長
	立花奈緒	東京都立小児総合医療センター　消化器科	医員
	田知本寛	東京慈恵会医科大学　小児科学講座	講師
	竹内　幸	豊橋市民病院　小児科	副部長
	竹中　学	小児・アレルギークリニック in GODO	院長
	寺田明彦	てらだアレルギーこどもクリニック	院長
	友政　剛	パルこどもクリニック	院長
	中山佳子	信州大学医学部小児科学教室	講師
	西　凛	祐天寺ファミリークリニック	副院長
	橋本光司	日本大学医学部小児科学系小児科学分野	診療准教授
	林　大輔	龍ケ崎済生会病院　小児科	部長
	坂東由紀	北里大学医学部　小児科	准教授
	福家辰樹	浜松医科大学　小児科	講師
	藤野順子	獨協医科大学越谷病院　小児外科	助教
	古川真弓	東京都立小児総合医療センター　アレルギー科	医師
	保科弘明	杏林大学　小児科学教室	講師
	細川真一	国立国際医療研究センター　第二新生児科	医長
	堀向健太	東京慈恵会医科大学　葛飾医療センター　小児科	医師
	松井照明	あいち小児保健医療総合センター　ｱﾚﾙｷﾞｰ科/救急科	医長
	松本主之	岩手医科大学　内科学講座	教授
	三浦克志	宮城県立こども病院　総合診療科	部長
	森田慶紀	千葉大学大学院医学研究院　小児病態学	医師
	森　真理	岐阜市民病院　小児科	医員
	山本明日香	杏林大学医学部　小児科学	助教

	吉田幸一	東京都立小児総合医療センター　アレルギー科	医員
研究協力者	余田　篤	大阪医科大学　小児科	准教授
（五十音順）	米沢俊一	もりおかこども病院	院長
	渡辺博子	国立病院機構神奈川病院　小児科	医長
	渡邊美砂	東邦大学医療センター大森病院　小児科	講師
	渡邊庸平	仙台医療センター　小児科	医師
	阿部　淳	国立成育医療研究センター　免疫療法研究室	室長
	伊藤　淳	国立成育医療研究センター　社会医学研究部	研究員
	伊藤裕司	国立成育医療研究センター　周産期・母性診療センター	副センター長
	折原芳波	早稲田大学高等研究所	助教
		国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部	共同研究員
	笠原群生	国立成育医療研究センター　臓器移植センター	センター長
	斎藤博久	国立成育医療研究センター　研究所	副所長
	正田哲雄	国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部	研究員
	鈴木啓子	国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部	研究員
	成田雅美	国立成育医療研究センター　アレルギー科	医員
	二村昌樹	国立成育医療研究センター　アレルギー科	医員
	松井　陽	国立成育医療研究センター	名誉院長
	森田英明	国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部	共同研究員

目　　次

Ⅰ．総括研究報告
新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究 …… 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. 新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および希少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究 … 11
島根大学医学部内科学講座（内科学第二）　木下芳一

2. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究 … 15
群馬県立小児医療センター　アレルギー感染免疫・呼吸器科　山田佳之

3. 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 …… 21
福岡大学筑紫病院　消化器内科　松井敏幸

4. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究 … 23
国立成育医療研究センター　消化器科　新井勝大

5. 新生児-乳児消化管アレルギー全国 Web 登録症例の臨床情報検討 …… 27
国立成育医療研究センター　免疫アレルギー研究部　鈴木啓子

（資料） …… 30

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表 …… 97

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷 …… 103

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少

消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

平成 26 年度

Ⅰ．総括研究報告

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））
総括研究報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

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
工藤 孝広　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
大矢 幸弘　国立成育医療研究センター　アレルギー科
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。EGIDは診断治療が困難であり、10％は重症となる。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。

また、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、これまでに1000名の登録を得ている。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。Minds準拠ガイドライン作成のために統括委員、作成委員、SRチーム編成、Scopeの設定を行った。3) 診断検査開発；正常の消化管粘膜好酸球数を調査し、正常値を明らかにした。 4) 6種食物除去と種々の薬物と組み合わせて、最適な治療法を開発した。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準備している（別研究計画）。6) 世界の症例のシステマテイックレビューを論文化した。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た。

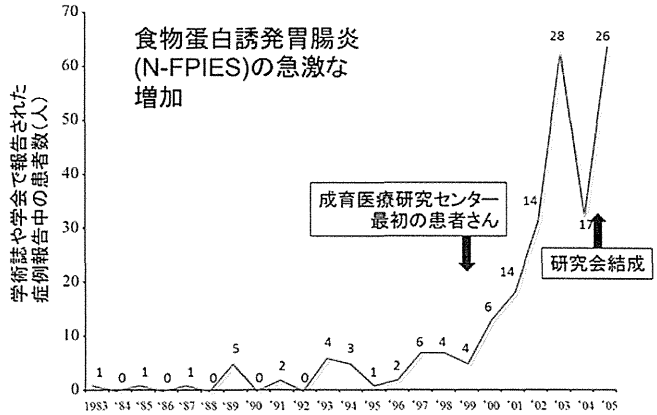
A. 研究目的

日本で増加しつつある EGID

好酸球性消化管疾患（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
① 食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の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) 食道に炎症が限局
③ 好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) 消化管の広い範囲に炎症あり



図は、以前はほとんど認識されていなかったN-FPIESが、急激に増加しつつあることを示している。本研究班の調査で、発症率は0.21％と判明した。

N-FPIES~EGEは一連の疾患であり、治療寛解できない場合、N-FPIESはEGEに移行する

N-FPIESの治療困難症例は、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。新生児～高年期まで対応する、診断検査開発、治療法開発が必要である。

EGIDは診断治療が困難であり、10%は重症者である

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、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。

N-FPIES重症者の報告、ごく一部を次表に示す。

要件	発生地	雑誌名
死亡例		
胃破裂、DICをきたし死亡	埼玉県	日本小児科学会雑誌 107巻11号 Page1572
壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis; NEC) をきたした症例		
壊死性腸炎で発症した症例	大阪府	小児科臨床、49巻8号 P1839-1842
成熟児壊死性腸炎の 1例	沖縄県	日本未熟児新生児学会雑誌 7巻3号 P482
FPIESからのNECと考えられた 1例	愛知県	日本小児外科学会雑誌 44巻2号 P195
壊死性腸炎の 1新生児例	奈良県	奈良県立奈良病院医学雑誌 8巻1号 P79-82
壊死性腸炎を呈する症例の検討	福井県	小児科臨床 57巻2号 P273-276
消化管閉鎖、もしくはそれに近い症例		
胎生期からの消化管閉鎖	東京都	日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 P503
腸軸捻転症を疑われ開腹術	福島県	小児外科 37巻5号 P604-607
早期消化管通過障害を示した 2例	佐賀県	日本小児外科学会雑誌 39巻6号 P806
心疾患術後に腸管狭窄を示した 2例	千葉県	日本未熟児新生児学会雑誌 20巻3号 P677
試験開腹術を余儀なくされた 1例	大阪府	日本新生児学会雑誌 38巻2号 P240
敗血症同様の検査所見で診断に苦慮した症例		
重症細菌感染症との鑑別を要した2例	静岡県	日本小児科学会雑誌 112巻5号 P885
敗血症を疑った新生児例	広島県	広島医学60巻1号 P39

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

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。

以上の問題点を解決するために、次の6つの課題を設定し、研究を行う。

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。新規オンライン登録システムBサイトを完成させた。登録データを解析し、疾患概念をより詳細に構築する。

2.医学情報公開により患者を救う、診断治療指針とMinds準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

既に診断治療指針はN-FPIES, EoE, EGEそれぞれに研究班で作成し高い検索数を維持している。改訂版について現在、学会審議中を重ねており、2014年度の成果をもとに、新版を完成している。3年間でより簡明で役に立つ指針へと進化させる。これと別にMindsに準拠し、Evidence levelを明らかにした指針を作成している。

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）

診断が非常に難しい本症について、研究班では、これまでリンパ球刺激試験 (JACI 2012)、便 EDN測定において成果をあげるとともに、30種類の血清ケモカインを測定し、N-FPIESのクラスター3および、成人のEGEにおいて、それぞれ血清診断検査として有望な分子の同定に成功、また、消化管組織のマイクロアレイを行い、疾患特異的発現パターンの同定に成功しつつある（これらについては他の研究計画にて行っている）。

本研究課題では、消化管組織における、好酸球数の正常値作成を行い、診断法を向上させる。

4. 治療法を開発する

6種食物除去を、EGE重症患者で行い、70%が寛解導入可能であった。原因食物の同定も行えつつある。種々の薬物と組み合わせて、最適な治療法を開発する。

5. GWAS, 腸内細菌 microbiome

これは他の研究申請で行う。

6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

世界の症例のシステマテイックレビューを行い、論文が完成した。今後はこの結果をもとに国際シンポジウムで議論を重ねる。

以上の研究について、倫理審査を受け患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行する。

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.EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

概要、目的；全国の患者を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、解析を行う。基本デザイン；症例集積研究、疾患コホート研究
研究環境の状況；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、1000名の患者情報登録済み。
評価方法；臨床症状、検査所見、組織所見、予後、発症因子など
担当；班員全員で行う。
年次計画；毎年rewriteを促して解析する。

2.医学情報公開により患者を救う、診断治療指針と Minds 準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

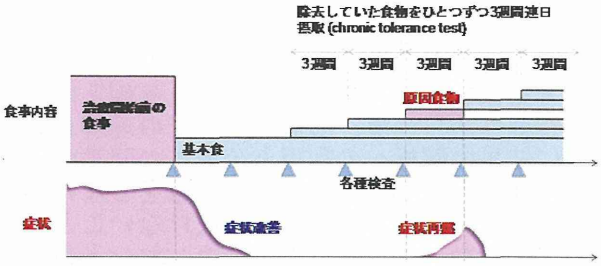
概要、目的；各疾患の簡明、親切な診断治療指針を作成して、インターネットで無料公開し、日本全国で、正しい診断治療が可能になることを期する。Minds 準拠の指針も作成する。
研究環境の状況；既に EGID 診断治療指針を無料公開中。新たな診断治療指針完成し、学会にて審議中。重症度分類を完成させ使用中。
Minds準拠ガイドライン作成；各学会から選定された統括委員により、ガイドライン作成委員およびシステマティックレビューチームを指名、選出した。新生児-乳児、幼児-成人の2つのグループに分かれて、論文検索、各論文の構造化抄録を作成、エビデンスレベルと推奨度を決定する。Mindsガイドラインセンターの AGREE IIにのっとった評価を受ける。
担当；EGID は班員全員で行う。 (2014 年度中に初版完成、以後改訂)。
Minds 作成委員は別ページに記載。年次計画； 2016 年度中に Minds 準拠指針完成、英文化する。

3. 診断検査開発、消化管組織好酸球数正常値決定

概要、目的；消化管では生理的に好酸球が存在するが、この正常値は世界に報告がない。
研究環境の状況；成人についてはほぼ完成
評価測定方法；EGID のない患者の消化管組織好酸球を計測、正常値を決定。
担当；島根医大；木下、信州大；中山

4. 治療法について評価する

概要、目的；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、治療結果を評価する。特に有望な6種食物除去と薬物の併用について評価する。
基本デザイン；症例集積研究
研究環境の状況；研究分担病院では、栄養士の参画を得て、患者のQOLを落とさない6種食物除去及び、その後の原因食物同定、解除が可能となっている。2014年度も重症EGEについて本方法を実施し、寛解導入とその後の原因食物同定を行う。
参加者；中等症～重症のEGID。



図；EGE, EoEの食餌療法（6種食物群除去治療）
6種食物群を除去した基本食で症状が改善した場合、その状態を2-3か月持続させ、消化管の慢性炎症を改善させる。続いて食物ひとつあたり3週間連続摂取させる(chronic tolerance test) 。原因食物であれば、症状、検査所見の増悪を見る。この方法で1-5種程度存在する原因食物を同定することができる。

5. GWAS, 腸内細菌 microbiome
これは他の研究申請で行う。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

概要、目的；EGIDは、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、システマティックレビューを作成する。
研究環境の状況；600の世界からの報告を調査、欧米と日本の差についてレビューを完成、国際誌に投稿する。
評価測定方法；EGIDの症例報告で、病理所見記載があるものを選定し、人種、国、症状、発症年令、消化管炎症部位についてレビューを行う。
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、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
全国からのオンライン登録により、新登録サイト（Bサイト）264名の新たな登録を得た。これまでのAサイトの750名と合わせて、1000名に到達している。
A サイトの 700 名のうち、新生児-乳児 N-FPIES の診断が確実と思われる 350 名について解析（鈴木啓子医師）が行われ、数々の事実が明らかとなった。
発症日がクラスター1（嘔吐有、血便有）のグループが有意に早く、寛解も早期である。このタイプは欧米からは報告がなく日本特有と考えられる。また、東アジアの医師たちが会した国際シンポジウムでは、韓国、香港の医師から、同様の患者の存在を指摘された。
クラスター1 で、消化管穿孔、消化管閉鎖の頻度が高く、特に一刻も早い治療が必要である。
治療乳として、加水分解乳、母乳は寛解率が 70%程度であること。アミノ酸乳は 90%を超える。
特異的 IgE 抗体が 25%に陽性となる。などである。
また、2014 年度末に当たる 2015 年 2 月に開催された American Academy of Asthma Allergy and Immunology （米国アレルギー学会）において、驚くべき発表がなされていた。ニューヨークのマウントサイナイ病院の PICU に入院した重症の体重増加不良、ショックなどの新生児、乳児について過去のカルテを調査したところ、2 年間で 10 名が N-FPIES と同様の症状を示しており、うち 7 名は反復嘔吐と血便を見、明らかに本邦のクラスター1 と同様の患者と考えられた。これまで欧米には新生児期早期に反復嘔吐と血便を見るタイプは報告が非常に少なく、日本特有と考えられてきた。しかし、この結果から、実は見逃されていただけであり、欧米の NICU,PICU においても、多くのクラスター1 類似の患者が苦しんでいるのではないかと筆者らは考えるようになった。

2.医学情報公開により、患者を救う
Minds準拠ガイドラインについて；2014年9月23日、研究班会議を開催し、本研究班が作成主体となり、日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会、Mindsガイドラインセンター、患者代表者にて統括委員会を構成することを決定した。また、仮のScope案を3疾患について確立している。2014年12月7日、EGID-Minds準拠ガイドライン作成会議開催。統括委員が集合し、作成委員を決定し、Scopeを確立した。統括委員会にて、作成委員およびScopeの内容を決定した。論文の検索方法、Clinical Question候補を決定し、これにのっとってシステマティックレビューを行う。
N-FPIES, EoE, EGEのMinds準拠ではない以前からの診断治療指針の改良を行い、発行している。
難病助成のシステムも完成した。診断基準と重症度分類から、医療費助成の対象を明らかにすることができる。重症度が軽症から重症まで幅広いEGIDの助成は、中等症以上に絞って行うことが必要である。

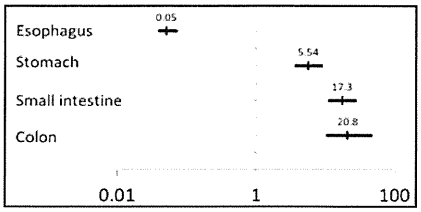
3.診断検査開発
成人の各消化管組織の好酸球数正常値を確立し得た。これにより組織診断精度が高まると思われる（Matsushita et al. Am J. Surg Pathol 2015)。小児について作成を急ぐ

4.治療法を開発する
年長児、および成人のEGE13名について、6種除去を行い、10名で症状寛解を得た。その後のchronic tolerance testにより、原因食物同定が行えており、論文化も行った(Yamada et al. Allergology International 201

4)。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、数か月に及ぶ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.GWAS, 消化管マイクロビオーム；他の研究費申請で行う

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。

2014年度中2つの論文が完成した（Ito et al, Allergology International 2015, Ishimura et al J Gastroenterol Hepatol 2015)。今後はこの結果をもとに、諸外国の専門医と国際シンポジウムなどで議論を重ねる。

D. 考察

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

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。

結果に記述した N-FPIES のデータは 2015 年日本アレルギー学会にて発表され、論文化を行う。そのために越えなければならないハードルがいくつかあるが、一つは欠損値の問題である。重要な項目について20%以上の欠損がある場合は、その値は採用しないこととする。また、確定診断である負荷試験の頻度が低いことが問題である。この理由は、負荷試験が時に生命の危険を引き起こすことと考えられ、研究班としては強く勧めることもすべきではないと考える。

B サイトは 264 名の登録がなされている。A サイトと比して、特に年長児、成人を対象としていることもあり、多岐にわたる食物の何に、どのように反応するのか、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸のうち病変がどの部位に広がっているのかを記載することが可能である。この分、主治医の負担が大きく、欠損値が生まれやすい。本年度からは、他の研究申請で行われる血清 TSLP/IL33 測定、リンパ球刺激試験、便好酸球関連物質などの検査を請け負うことにより、主治医の動機を高め、オンライン記載が苦痛でないと感じられるようにする。

また、欧米でも、これまで日本にしか存在しないと考えられていた N-FPIES のクラスター1 が多数存在する可能性が出てきた。おそらく診断治療に困難をきたしており、一部は脳発達障害を起こしていると予想される。我々の最新の診断治療指針を英訳してホームページに掲載することにより、国際貢献を行うべきである。また、開発中の診断バイオマーカーの確立が、国際的にも大きな意味を持ちはじめている。

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.診断法を開発する

結果に記した通りである。

4.治療法を開発、評価する

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、患者および患者保護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.GWAS, 腸内細菌microbiome

他の研究費で行っている。

6.国際比較研究、システマティックレビュー作成
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。

E.結論

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とする。

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、1000 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。

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（平成27年3月8日現在）。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。
　また、Minds準拠のガイドライン作成を進めている。
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て済む。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る（他の研究計画で行った）。本研究では、消化管各組織の好酸球正常値の作成を行い、publishされた。
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。

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って、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

他研究計画で行っている。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

達成度；国際学会でその成果を発表、学術誌にアクセプトされた。
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。

総括

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。通常の診断治療指針のブラッシュアップが進み、かつMinds準拠のガイドライン作成が進行している。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。

E. 健康危険情報　なし

G.研究発表

1）日本語
論文発表
1.　野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギーの食物負荷試験とリンパ球刺激試験、日本小児アレルギー学会誌　2014年、第28巻第5号846-53.
2.千葉 剛史,野村 伊知郎, 大矢 幸弘 新生児・乳児消化管アレルギーにおける消化管組織診断の有用性, 臨床免疫・アレルギー科 2014, 62巻6, 623-627.
3.野村伊知郎：新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、小児栄養消化器肝臓病学、日本小児栄養消化器肝臓病学会編、診断と治療社、2014年10月17日発行、341-6.
4.野村伊知郎：好酸球性消化管疾患とは、好酸球性消化管疾患ガイド、南江堂、p12-17、2014.

厚労省難治性疾患、厚労省ホームページ掲載用説明文、患者用、医療者用を厚労省に提出
- 好酸球性消化管疾患-1　新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）
- 好酸球性消化管疾患-2　幼児～成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎

野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

厚労省難治性疾患、難病指定医研修テキスト原稿を厚労省に提出
- 好酸球性消化管疾患-1　新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）
- 好酸球性消化管疾患-2　幼児～成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎

野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

学会発表
1. 野村伊知郎、第1回総合アレルギー講習会　教育セミナー　「食物アレルギー」、消化管アレルギーの病型と診断治療、2014年12月20日、パシフィコ横浜
2.　野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、森田英明、新井勝大、清水泰岳、山田佳之、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、クラスター3 における、血清 IL33、TSLP の上昇．第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.9.

3.　野村伊知郎：ワークショップ6　新生児-乳児消化管アレルギーと好酸球性消化管疾患．第31回日本難治喘息・アレルギー疾患学会，名古屋，2014.6.29.

4.正田 哲雄, 野村 伊知郎, 松田 明生, 折原 芳波, 森田 英明, 新井 勝大, 清水 泰岳, 山田 佳之, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 斎藤 博久, 松本 健治, 消化管アレルギー 新生児・乳児期の好酸球性腸炎のサイトカイン・ケモカイン, 第51回日本小児アレルギー学会 2014、平成26年11月8-9日、四日市市文化会館.

5.折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 松田 明生, 斎藤 博久, 松本 健治, 消化管アレルギー 抗原特異的サイトカイン産生から見た新生児・乳児消化管アレルギー , 第51回日本小児アレルギー学会 2014、平成26年11月8-9日、四日市市文化会館.

2）英語
英文論文発表
1.　Shoda T, Morita H, Nomura I, Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, Kinoshita Y. Comparison of Gene Expression Profiles in Eosinophilic Esophagitis (EoE) between Japan and Western Countries. Allergol International 2015 In Press.
2.　Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian: a systematic review of published case reports and case series. Allergol International 2015 In Press.
3.　Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. Allergy. 2014 Dec 15.
4.　Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N et al. (Nomura I is included in one of the authors); Japanese Guideline for Food Allergy 2014. Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Allergol Int. 2014;63:399-419.
5.　Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama Y, Sato S,

Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. Digestion. 2014; 90(1): 49-57.

6. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. J. Gastroenterol Hepatol. in press.

7. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. Am J. Surg Pathol. in press.

8. Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. Allergology International. 63(Suppl 1):p53-56, 2014.

英語学会発表

1. Nomura I, Shoda T, Matsuda A, Orihara K, Morita H, Arai K, Shimizu H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Mucosal Biopsy Microarray Analysis Revealed Elevated Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) in Infantile Eosinophilic Gastroenteritis, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology 2015, Feb 2015, Houston Texas, USA.

2. Shoda T, Nomura I, Matsuda A, Futamura K, Orihara K, Morita H, Arai K, Shimizu H, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Gene Expression Profiles of Mucosal Biopsy Specimens from Children with Eosinophilic Gastritis, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology 2015, Feb 2015, Houston Texas, USA.

3. Yamada Y, Nishi A, Watanabe S, Kato M. Esophageal eosinophilia associated with congenital esophageal artesia and/or stenosis repair and esophageal stenosis and its responsiveness to proton-pump inhibitor. AAAAI 2015 Annual Meeting, Houston, USA, 2015.2.21

4. Ichiro Nomura, Non-IgE Mediated Gastro-Intestinal Food Allergy in neonates and infants.
Is Cluster 1 (showing repetitive vomiting and bloody stool at the same time) a specific subgroup seen only in Japan?
International Pediatric Allergy Symposia, Update on diagnostic method for FPIES/ GI allergy ～ accounting for the different clinical pictures in Korea and Japan. The 51st annual meeting of Japanese society of pediatric allergy and clinical immunology.
Nov.8th, 2014, Yokkaichi-city, Mie prefecture.

運営中のホームページ

1. 診断治療指針和文
http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf
2. 診断治療指針英文
http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES_eng.htm
3. オンライン登録システムAサイト
http://www.fpies.jp/
4. オンライン登録システムBサイト
https://www.egid.jp/

F. 知的所有権の出願・登録状況

1 特許取得 なし
2 実用新案登録 なし
3 その他 なし

平成 26 年度

Ⅱ．分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および希少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究分担者　木下芳一　島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎を含む成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として、好酸球性消化管疾患の診療上のエビデンスが十分でない領域のエビデンスを創設した。まず欧米の診療ガイドラインの記載内容が日本の患者の診療にも流用できる可能性を明らかとするため欧米の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像と日本の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像の類似性について検討した。その結果、欧米と日本の患者の類似性が極めて高いことが明らかとなった。次いで好酸球性消化管疾患の診断上重要となる健常者での消化管粘膜の浸潤好酸球数を明らかとするため健常者の消化管各部の粘膜内の浸潤好酸球数を計測した。その結果消化管各部位によって正常浸潤好酸球数が異なることが明らかとなった。下部回腸、上行結腸は健常者でも浸潤好酸球数が多いことが明らかとなった。また、診断の基本となる内視鏡所見のうちどのような所見が好酸球性食道炎の診断に有用かを検討し縦走溝の存在が好酸球性食道炎の最も信頼性の高い診断マーカーであることを明らかとした。これらのエビデンスをもとにガイドラインの作成を現在進めている。

A・研究目的

成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指して欠損しているエビデンスを作成することを目的とし、欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性、日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数、好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像、に関して検討を行うことを目的として研究を行う。さらにこれらのエビデンスを利用しながら診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

1. 欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

アジア地域及び日本において報告されている好酸球性消化管疾患の臨床像と疫学データに関する報告を集積した。集積に英文で報告されている論文データを系統的に検索して用いた。得られた論文データを統合したうえで欧米で報告されている好酸球性消化管疾患の臨床像と比較検討を行った。さらに日本人好酸球性食道炎例の食道粘膜の発現mRNAをマイクロアレイを用いて解析し、欧米で報告されている同様の検討と比較することによって欧米で報告されている好酸球性食道炎と日本人好酸球性食道炎の病態の類似性に関して検討を行った。

2. 日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

消化管粘膜の各部位の生検を内視鏡像に異常がない場合でも行うことがある。消化管に器質

的な疾患がない患者の消化管粘膜の生検材料を後ろ向きに集積し、食道においては粘膜上皮内、その他の消化管においては粘膜固有層内の浸潤好酸球数の計測を行った。本研究に関しては既に採取されている病理組織検体を利用するがその妥当性と研究に使用することの対象者への周知は島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに倫理委員会の推奨に基づいて行った。

3. 好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性食道炎に特徴的な内視鏡像として縦走溝、輪状狭窄、白斑などがあげられている。これらのうちどの所見が最も好酸球性食道炎の診断において感度と特異度が高いかを明らかにするために、17,324例の内視鏡受検例を対象に前向きの調査を行った。これらの所見がある例に対しては食道粘膜の生検を行い、実際に食道粘膜に多数の好酸球の浸潤を認める例とそうでない例の判定を行った。本研究に関しては前向きにデータ収集を行ったが研究プロトコールを島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに、診療データの一部を集計に用いることを対象者に文章による同意を得たのちに行った。

4. 好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として臨床的に問題となるが標準的な診療に関する意見の統一がいまだみられていない点を明らかとしてClinical Questions (CQ)としてまとめガイドラインの作成を開始した。

C. 研究結果

1. 欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

欧米と日本の好酸球性食道炎を中心として好酸球性消化管疾患の臨床像、内視鏡像の類似性を比較検討した。その結果欧米と日本の好酸球性消化管疾患には類似性が多いことが明らかとなった。好酸球性食道炎においては好発年齢、性別、主訴、血液検査結果、内視鏡検査異常、治療反応性ともに欧米と日本の患者で差異が認められないことが明らかとなった[6]。さらに食道粘膜の発現mRNAをマイクロアレイを用いて網羅的に解析した結果、やはり欧米と日本の好酸球性食道炎に極めて強い類似性が存在することが明らかとなった[投稿中]。これらの結果は欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性を明確に示しており、ガイドライン作成において欧米の臨床データを参考とすることの妥当性を示していると考えられる。

2. 日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数に関する成績は多くはなく、わずかに小児において少数例の報告がなされているだけであった。一方、好酸球性消化管疾患の診断には健常者に比べて消化管粘膜に多数の好酸球の浸潤が存在することが必要で健常者の好酸球浸潤数を把握しておくことは極めて重要となる。今回、日本人の成人健常者を用いて消化管各部位の好酸球の浸潤数を検討したところ食道粘膜には好酸球の浸潤はほとんど見られないが小腸下部から上行結腸にかけて健常者においても多数の好酸球の浸潤が粘膜固有層を中心に見られその数が高倍率視野1視野あたり20個を越えることも稀ではないことが明らかとなった[7]。また、類似した検討を成人米国在住者を対象に行ったところ日本人を対象とした検討と同じ結果が得られた。このような成績は好酸球性消化管疾患の診断基準の作成に当たり消化管の部位別に好酸球浸潤の正常値の設定を行い、上限を決めることの必要性を示している。

3. 好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性胃腸炎の内視鏡診断は困難でその内視鏡像に特徴的な所見がないことは既に明らかとして報告してきた。一方、好酸球性食道炎に

おいては様々な好酸球性食道炎の特徴とされる内視鏡所見が報告されている。これらの中で本当に診断に有用な高い感度と特異度を有する所見に関して検討を行ったところ、食道粘膜の縦走溝が診断における有用性が高いことが明らかとなった。縦走溝に続いて白斑、輪状狭窄も有用な内視鏡所見であった[3]。この結果より好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡所見は有用ではないが、好酸球性食道炎の診断には縦走溝、それに次いで白斑、輪状狭窄が有用であり、診断指針の作成にあたってはこれらの点を加味する必要があることが確認できた。

4. 好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

ガイドライン作成のための各種委員会を関係学会と連携をとって作製しつつあるとともに、ガイドライン作成の基本となるCQの作成を行った。

CQ1：消化管内視鏡検査は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ2：消化管組織好酸球数の測定は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ3：好酸球性食道炎の一部にはPPI治療が有効か？

CQ4：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経口ステロイドは有効か？

CQ5：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に局所ステロイドは有効か？

CQ6：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経験的食物除去（6種抗原除去）は有用か？

CQ7：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療効果判定・予後予測に消化管組織好酸球数の測定は有用か？

これらのCQに基づいて今後、文献検索、エビデンス抽出、ステートメント作成、推奨度決定と進むことを予定している。

D. 考察

本研究では好酸球性食道炎の診療ガイドラインを作成することを目的として、作成に必要なエビデンスの創設を目指した臨床研究とガイドラインの作成そのものがMindsの基準に合わせて行われてきた。ガイドライン作成に必要なエビデンスとしては今回の研究より①日本人と欧米の好酸球性消化管疾患の病態と臨床像がほぼ一致しており欧米の臨床研究の成績を日本のガイドラインのエビデンスと取り入れることが妥当であることを証明することができた、②健常者の消化管各部の浸潤好酸球数に差異があり異常好酸球浸潤を定義するにあたって消化管の各部位で異なった基準を用いる必要があることが明らかとなった、③好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡検査自体の有用性は低く生検組織検査の重要性が極めて高いこと、一方、好酸球性食道炎の診断においては食道粘膜の縦走溝の診断における有用性が明らかとなった。これらの結果は診療ガイドラインの作成になくてはならない重要なエビデンスとなる。現在これらの臨床研究の成果を含めて診療ガイドラインの作成がMindsの基準に基づいて進行している。

E. 結論

本研究では好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指してエビデンスの創設とガイドラインの作成が並行して進行している。

F. 研究発表

1. Oka A, Ishihara S, Mishima Y, Tada Y, Kusunoki R, Fukuba N, Yuki T, Kawashima K, Matsumoto S, Kinoshita Y. Role of Regulatory B Cells in Chronic Intestinal Inflammation: Association with Pathogenesis of Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis.20: 315-328, 2014
2. Hida N, Nakamura S, Hahm KB, Sollano J, Zhu Q, Rani AA, Syam AF, Kachintonn U, Ueno F, Joh T, naito Y, Suzuki H, Takahashi S, Fukuda S, Fujiwara Y, Kinoshita Y, Uchiyama K, Yamaguchi Y, Yoshida A,