

- Arakawa T, Matsumoto T, The IGICS Study Group. A *Questionnaire*-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian *countries* in 2012. *Digestion*. 89: 88-103, 2014.
3. 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*. 90(1): 49-57, 2014.
 4. Mishima Y, Ishihara S, Hansen JJ, Kinoshita Y. TGF- β detection and measurement in murine B cells: pros and cons of the different techniques. *Methods Mol Biol*. 1190: 71-80, 2014.
 5. Ansary Md. Mu, Ishihara S, Oka A, Kusunoki R, Oshima N, Yuki T, Kawashima K, Maegawa H, Kashiwagi N, Kinoshita Y. Apoptotic cells ameliorate chronic intestinal inflammation by enhancing regulatory B cell function. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 2308-2320, 2014.
 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. Kusunoki R, Ishihara S, Tada Y, Oka A, Sonoyama H, Fukuba N, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Md. Mesbah Uddin Ansary, Tajima Y, Maruyama R, Nabika T, Kinoshita Y. Role of milk fat globule-epidermal growth factor 8 in colonic inflammation and carcinogenesis. *J. Gastroenterol*. in press
 9. 海老澤元宏, 木下芳一: 食物アレルギー研究と診療の最前線. *Frontiers in Gastroenterology*. 19: 3-13, 2014.
 10. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. In: 第24回気管食道科専門医大会テキスト(友田幸一編). 日本気管食道科学会, 東京, pp20-23, 2014.
 11. 木下芳一: 好酸球性食道炎. *日本医事新報*. 4707: 52, 2014.
 12. 木下芳一: 序文 In: 好酸球性消化管疾患診療ガイドライン(木下芳一編). 南江堂, 東京, ppIII, 2014
 13. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. *日本気管食道科学会専門医通信*. 48: 6-10, 2014.
 14. 木下芳一, 石村典久, 相見正史: 消化器診療 - 30年と今後の展望. 食道領域の変遷と展望. (2)炎症. *臨床消化器内科*. 30: 15-21, 2014.
- G. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

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

研究分担者 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・呼吸器科 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）に関するMindsに準拠したガイドラインを作成するために本研究を行った。研究班の分担・協力者、関連する学会および患者、患者家族からなる統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員の選出を開始した。本研究分担者は幼児から成人の好酸球性消化管疾患について担当することとなった。EGIDは好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して考えることとした。Mindsに従い疾患トピックの基本的特徴、スコープを作成した。疾患トピックの基本的特徴にあたる部分は難病情報センターホームページを参照されたい。重要臨床課題は「内視鏡検査と病理所見」、「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事（除去食）療法、免疫調節薬」とし、それに対してクリニカルクエスチョン（CQ）を設定した。その上でシステマティックレビューに関する準備を行った。EoEについては欧米でのガイドラインやシステマティックレビューが存在しエビデンスの収集は比較的行い易いと考えられたが、EGEに関してはエビデンスの高い文献が少なく、症例報告からの情報収集が重要になると考えられた。またガイドライン作成の中でも議論となると思われる多種類の抗原除去療法（MFED）を行った症例について中間総括を行った。症例毎でより適切な指標が必要ではあるがEGE患者にてMFEDは有用な治療法と現時点では考えられた。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患に関する診療の向上を目指して、より臨床課題に則し、客観的ではあるが専門家の意見も反映されるガイドラインを作成するために、Mindsに準拠して作成することとなった。

B. 研究方法

本研究班のメンバーによる協議の後、関連する学会（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）、および患者、患者家族に依頼し、統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員の選出を開始した。本研究分担者は幼児から成人の好酸球性消化管疾患について、今後の計画と議論をすすめるための基礎となる草案の作成を担当することとなった。班会議で議論を行い草案の確認と追加・修正を行った。好酸球性消化管疾患は好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して考えることとした。なお好酸球性胃炎、好酸球性大腸炎、好酸球性腸炎といった区分も存在するが好酸球性胃腸炎とは明確に区別出来ないものも多

いので好酸球性胃腸炎に包括して検討することとした。

また診療ガイドライン作成とともに実際の診療での新規の取り組みを整理することも重要と考え、分担研究者らがこれまでにしている多種類の抗原除去療法、つまりMFED（欧米主要6種抗原と他の原因食物の除去を行い、改善後に食物を再導入する方法）で治療を行った症例について中間総括を行った。

（倫理面への配慮）

消化管の病理や血液を使用する検査等に関しては、これまで行ってきた消化管関連の班研究施行時に群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

Mindsに従い疾患トピックの基本的特徴、スコープを作成した。疾患トピックの基本的特徴の内容は厚労省の難病情報センターホームページに好酸球性消化管疾患の診断治療指針として、ごく最近に掲載されたものと類似であるので参照されたい。本診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項については表1に記載した。

システマティックレビューに関する事項としては現時点では以下の様な流れを草案として作成した。実際には検索と文献整理を専門家に依頼して確認する予定であるが、まず傾向をつかむ必要があると考えた。

1. EoEについて

PubMedでの検索

Eosinophilic esophagitisはMeSH検索でヒットしたので"Eosinophilic Esophagitis"[MeSH]としてhuman、Englishで検索し492件(平成27年2月24日最終確認)がヒットした。欧米での患者数増加とそれに伴う研究の発展があり、ヒット数が多いのでCQごとに検索式を作成することが可能と考えている。システマティックレビューが20件、Clinical trialは33件、Case reportsは62件であった。

医学中央雑誌での検索

日本語、ヒト、会議録を除くで絞り込み、好酸球性食道炎全体では99件、原著22件うち症例報告16件であった。システマティックレビュー、クリニカルトライアルは含まれていなかった。

2. EGEについて

PubMedでの検索

Eosinophilic gastroenteritisに関しては以下の検索式で検索した。(("eosinophilic enteropathy" OR "eosinophilic gastroenteritis" OR "eosinophilic gastrointestinal disorders" OR "eosinophil associated gastrointestinal disorders" OR "eosinophilic gastritis" OR "eosinophilic enteritis" OR "eosinophilic duodenitis" OR "eosinophilic colitis" OR "gastrointestinal eosinophilia" OR "intestinal eosinophilia" OR "gastric eosinophilia" OR "colonic eosinophilia" OR "gastrointestinal eosinophil infiltration" OR "intestinal eosinophil infiltration" OR "gastric eosinophil infiltration" OR "colonic eosinophil infiltration" OR "gastrointestinal eosinophils inflammation" OR "intestinal eosinophil inflammation" OR "gastric eosinophil inflammation" OR "colonic eosinophil inflammation")) NOT ("eosinophilic esophagitis" OR "eosinophilic oesophagitis")をhuman、Englishで filterをかけたところ1006件がヒットした。かなり広範な内容を含んでおり、一次検索としては十分な可能性が考えられた。そこで傾向をつかむ目的としてMeSH検索で検索を行い、eosinophilic enteropathyがsupplimentary MeSHとしてヒットした。その中にEosinophilic enteritis、Eosinophilic gastroenteritis、Eosinophilic gastroenteropathy、Eosinophilic gastritisが含まれているため"Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]で検索を行なったところ90件がヒットした。また("Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) NOT "Eosinophilic Esophagitis"[MeSH]では80件であった。90件からSystematic reviewでfilterをかけたところ1件のヒットがあったがPTEN過誤腫症候群の有病率に関する調査であり、EGE全体についてのものは存在しなかった。Clinical trialでは3件がヒットした。いずれも観察研究であった。Case reportsは55件がヒットした。

医学中央雑誌での検索

日本語、ヒト、会議録を除く、で絞り込み、好酸球性胃腸炎262件(原著 165件うち症例報告 156件)、好酸球性胃炎15件(原著 12件うち症例報告 11件)、好酸球性腸炎51件(原著 43件うち症例報告 39件)、好酸球性大腸炎6件(原著 5件うち症例報告 5件)、なお好酸球性消化管疾患全体では 17件(原著 6件うち症例報告 4件 [食道炎2例、胃腸炎2例])であった。

3. 多種類の抗原除去療法(MFED)

EGEと診断された4例において、5回のMFED(欧米主要6種抗原と他の原因食物の除去を行い、改善後に食物を再導入)を行った。MFED治療前にプレドニゾン(PSL)を使用していた1例以外で検討し、MFED治療前はHb、Albの低下している症例があり、またIgGは全例で低値を示していた。MFED後は全例で症状の改善があり、腹部超音波、内視鏡あるいは組織好酸球数の改善が確認でき、また全例で末梢血好酸球数の減少、Alb、Hb、IgGの増加を認めた。またPSL投与中であつた症例では、MFED治療の併用により、寛解を維持した状態でPSLを漸減中止することができた。

D. 考察

EoEは欧米ではガイドラインが作成され、システマティックレビューも多数存在した。以上のことからEoEに関しては比較的エビデンスの高い文献から情報を得ることが出来ると考えられた。さらに本邦での情報を得るための医学中央雑誌での検索では殆どが症例報告であり、各症例から情報を拾い上げることになると考える。また一方でEGEでは検索でヒットする範囲ではこれまでシステマティックレビューの報告は欧文、和文ともになく、PubMedでもClinical trialでのヒットが少なく、医学中央雑誌、PubMedともに症例報告が多いのが特徴であった。そのため実際のレビューの過程では症例報告からCQに挙げられている項目について情報を拾い上げることが作業の中心になると考えられた。またMFED療法は欧米で患者数の特に多いEoEの治療として用いられてきた方法であり、経験的にアレルギーが起りやすい食

物群を4ないしは6種類除去することを基本としている。EoEではステロイド局所療法と同等の効果があるとも言われており、奏効した場合は根本的な治療につながる可能性がある。EGE患者ではこれまで成分栄養を使つての除去療法が用いられることがあり、効果が報告されていた。しかしQOLが悪く、長期にわたる使用は時に困難である、その点でMFED療法は成分栄養に比べQOLを保つ事ができ有用と考えている。問題点としては乳幼児の消化管アレルギーでコメが原因食物となることが時にあるが、欧米では主食でないため、基本的除去項目にコメは入っていない。本邦では主食であるためEGEでのMFEDでもコメを除去すべきかの判断に苦慮したが、しかしまずは欧米基本食物群を参考に行い、自施設の症例では問題はなかった。

E. 結論

幼児から成人のEoE、EGEについて、作成のための各種委員を決定し、CQを作成し、システマティックレビューの進め方を検討した。EoEについては欧米でのガイドラインやシステマティックレビューが存在しエビデンスの収集は比較的行き易いと考えられたが、EGEに関してはエビデンスの高い文献が少なく、症例報告からの情報収集が重要になると考えられた。EGE患者にてMFEDは症状、および検査値の改善に有用と考えられた。またMFEDの効果判定指標としてIgG値は全例で有用と考えられたが、症例毎でより適切な指標を選択する必要があると考えている。

F. 健康危険情報

分担研究報告書にて記載せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyama K, Watanabe M, Yamada Y, Shiihara T. Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet. *Pediatric Neurology*. 2015 in press
- 2) Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at Onset of Asthma and Allergen Sensitization Early in Life. *Allergology International*. 63(Suppl 1):p23-28, 2014.
- 3) 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.
- 4) 田中伸久、市川萌美、長井綾子、中村雄策、山田佳之. 生化学的検査項目別に年齢区分を考慮した小児臨床参考範囲の設定. *小児科臨床* 67: 8, 1407-1411, 2014.
- 5) 山田佳之. 好酸球性胃腸炎□食道炎を含めて. 「小児疾患診療のための病態

生理 1」. 東京医学社 小児内科 Vol 46 増刊号 567-571, 2014.

- 6) 山田佳之. 年齢による影響の大きい小児の検査□ALP, AFP, 免疫グロブリンを中心□. *日本臨床検査医学会 臨床病理* 第 62 巻 第 8 号, 795-801, 2014.
- 7) Yamada Y, Cancelas J. A, Rothenberg M. E. Murine Models of Eosinophilic Leukemia: A Model of FIP1L1-PDGFR α Initiated Chronic Eosinophilic Leukemia/Systemic Mastocytosis. *Methods in Molecular Biology - eosinophils*, Heidelberg, Germany, Springer, 1178: 309-20, 2014.
- 8) 山田佳之. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎. 今日の治療指針. 医学書院, 東京, 777-778, 2014.
- 9) 山田佳之. 好酸球性食道炎. 「小児栄養消化器肝臓病学」. 日本小児栄養消化器肝臓学会編集, 診断と治療社, 東京, 189-191, 2014.

2. 学会発表

- 1) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、丸山健一、林 泰秀. シクロスポリンの併用により寛解を得られた全身型若年性特発性関節炎の1症例. 第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4.11.
- 2) 山田佳之、加藤政彦、林 泰秀. 先天性食道閉鎖術後食道好酸球増多に対するプロトンポンプ阻害薬の効果. 第117回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4.13.
- 3) 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、齋藤博久、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.
- 4) 加藤 政彦、山田佳之. RS ウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.9.
- 5) 山田佳之、加藤 政彦. 好酸球性消化管疾患症例での治療に伴う組織好酸球数の推移. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.11.
- 6) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、石井陽一郎、関 満、下山伸哉、小林富男、椎原 隆、畠山信逸、丸山健一. 急性壊死性脳症を併発した溶血性尿毒症性症候群の1例. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会、秋田、2014.6.5.
- 7) 鎌 裕一、加藤政彦、富沢仙一、山田佳之、丸山健一. 血小板減少で発症しシクロホスファミドパルス療法が奏功したSLEの1例. 第24回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、仙台、2014.10.3.

- 8) 山田佳之. 消化管好酸球増多症例でのプロトンポンプ阻害薬の効果. アレルギー・好酸球研究会 2014、東京、2014.10.4.
- 9) 鎌 裕一、加藤政彦、富沢仙一、橋本浩平、山田佳之、丸山健一、林 泰秀. シクロスポリン A の併用が奏功した全身型若年性特発性関節炎の 1 女児例. 第 23 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、埼玉、2013.10.12.
- 10) 山田佳之. 先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多とプロトンポンプ阻害薬についての検討. 第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会、東京、2014.10.12
- 11) 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. 新生児・乳児期の好酸球性胃腸炎のサイトカイン・ケモカイン発現 profile から見た病態解析. (ミニシンポジウム). 第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.8.
- 12) 加藤政彦、山田佳之、望月博之. 小児気管支喘息発作時におけるウイルス検索とサイトカイン/ケモカイン産生□年齢別の検討. 第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.8.
- 13) 山田佳之、八木久子、加藤政彦. 多種食物抗原除去後の再導入中に原因食物が同定できた好酸球性胃腸炎症例. 第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.9.
- 14) 渡部 悟、山田佳之、小河原はつ江、村上博和. 末梢血 Th17 細胞でのケモカイン受容体発現の検討□Th1/Th2 マーカーとの関連□. 第 61 回日本臨床医学会学術集会、福岡、2014.11.24.
- 15) 山田佳之、大串健二郎、山口岳史、山本英輝、鈴木 完、西 明. 先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多の検討. 第 45 回日本小児消化管機能研究会、大宮、2015.2.14.
- 16) Yamada Y, Nishi A, Watanabe S, Kato M. Esophageal eosinophilia associated with congenital esophageal atresia and/or stenosis repair and esophageal stenosis and its responsiveness to proton-pump inhibitor. AAAAI 2015 Annual Meeting, Houston, USA, 2015.2.21
3. 講演
- 1) 山田佳之. 「食物アレルギーについて」(講演). 第一回幼稚園歳児別研修会. 東吾妻町、群馬県. 2014.7.25.
- 2) 山田佳之、北爪幸子. 「小児専門病院での病院感染対策の取り組み—汎用性と特異性—」(宿題講演). 第 26 回北関東病院感染対策懇話会、前橋. 2014.8.20.
- 3) 山田佳之. 「子どもの救急ってどんなとき?」. 群馬県地域密着型子どもの救急啓発事業講習会. 前橋、群馬県. 2014.12.15.
- 4) 山田佳之. 「幼稚園・保育所での感染性胃腸炎への対応」. 平成26年度渋川地区幼稚園・保育所保健会講演会. 渋川、群馬県. 2015.1.15.
- 5) 山田佳之. 「小児の好酸球性消化管疾患について」(教育講演). 第 45 回日本小児消化管機能研究会. 大宮、埼玉県. 2015.2.14.
- H. 知的所有権の出願・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
なし

【表1】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項		
(1)タイトル	正式名称:好酸球性消化管疾患ガイドライン 簡略タイトル:好酸球性消化管疾患(EGID) 英語タイトル:Guideline of Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)	
(2)目的	好酸球性消化管疾患が適正に診断・治療されることを目的とする。	
(3)トピック	EGIDの診断と治療	
(4)想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場:一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者:一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師 医療者以外適用が想定される者:患者および患者保護者	
(5)既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、これまでの厚生労働省難治性疾患研究班で提案された診療指針および指針案、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン、2007年、2011年、2013年に発表された欧米での好酸球性食道炎ガイドライン、最も引用されてきた1990年のTalley NJらの好酸球性胃腸炎の基準、好酸球性食道炎研究が推進された後に提案された2011年のLwin Tらの好酸球性胃炎の基準、2013年のXanthakos SAらの好酸球性大腸炎のスクリーニング基準、2006年のDeBrosse CWらの小児の消化管好酸球数の基準値を参考にするとともに、文献エビデンスに基づき、さらに本邦での本疾患群の特徴を加味し、Mindsガイドライン2014に準拠して作成する。	
(6)重要臨床課題	重要臨床課題 1	重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」 EoE: 内視鏡検査所見は疾患特異性が高く、診断に有用だが、小児ではより侵襲的であり内視鏡検査の適応がはっきりしていない、また一方では無症候性食道好酸球増多、食道好酸球増多を伴う胃食道逆流症、PPI-REEが存在し、これらが単一疾患か否かが明らかでない。 EGE: 内視鏡所見が非特異的である。病理診断においては健常者でも生理的な消化管の好酸球浸潤が存在し、部位により数が異なるため、好酸球増多の基準が曖昧である。小腸の検索が困難であり、検索の適応もはっきりしない。典型的なEoEの内視鏡所見、
	重要臨床課題 2	「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」 EoE: 小児では局所ステロイド嚥下と除去食は同等の効果とも言われている。QOLは局所ステロイドが勝り、しかし食事療法には根治の可能性がある。小児では多くの疾患に長期ステロイドを使用するので、全身性ステロイドは使用しやすく、中等症以下でも考慮しても良いかもしれない。原因抗原同定が困難であるが、6種抗原除去・成分栄養はQOLが悪く、全身状態が比較的良いことの多いEoEでの適応は熟慮すべきか。PPI-REEの治療方針はどうすべきか。 EGE: 全身性ステロイドがしばしば用いられ有用であるが、しばしば再燃し投与量が多くなる。局所ステロイドも存在するが限定的。EoEに比べ部位が広範で内視鏡・病理所見での治療効果判定も困難である。食事療法は原因抗原同定が困難であり、前述のような効果判定の困難さもある。故に適応をどうすべきか。6種抗原除去

		・成分栄養が必要か。
(7)ガイドラインがカバーする範囲		<p>本ガイドラインがカバーする範囲</p> <p>小児(2歳以上)から成人まで</p> <p>乳児(2歳未満)でもEGIDとして扱う方が良い患者(乳児EoEなど)</p> <p>本ガイドラインがカバーしない範囲</p> <p>2歳未満</p> <p>2次性EGID</p> <p>本ガイドラインがカバーする臨床管理</p> <p>消化管内視鏡検査</p> <p>薬物療法</p> <p>食事療法</p> <p>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</p> <p>外科治療</p>
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	<p>重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ</p> <p>CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通)</p>
	CQ2	<p>重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」のCQ</p> <p>CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か</p> <p>CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ2-5. 免疫調節薬は有効か</p>
	CQ3	<p>重要臨床課題1と2両方のCQ</p> <p>CQ3-1. 治療効果・予後判定に消化管組織好酸球数の測定は有用か</p>

（分担）研究報告書

研究課題：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

研究分担者： 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

共同研究者： 石川智士・二宮風夫 福岡大学筑紫病院消化器内科

研究要旨：(1)2012年に診断基準が確定した。その後、厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。(2)今後は診断基準の改訂を進め、さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。作成委員あるいはシステムチックレビュー委員に任命され、その作業が始まった。(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても症例を登録している。特に、診療ガイドラインと重症度についてわが国の基準を策定することが当面重要である。

1 研究目的

著者らは、これまでに炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続してきた。その成果は、我が国におけるIBD診断基準の作成につながりその改訂も進め、公表してきた。その内容は我が国におけるガイドラインとしても取り上げられてきた。また、早期クローン病の診断や好酸球性腸炎との鑑別に関しても研究を進めてきた。

2 研究方法

(1)2012年に診断基準が確定した。その後、厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。

(2)今後は診断基準の改訂を進める。さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。作成委員あるいはシステムチックレビュー委員に任命され、その作業が始まった。

(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。

(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても京都大学に症例を登録している。

（倫理面への配慮）

総説や原著論文であり、患者情報は含まれていない。

3 研究結果

(1)2014年に厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。

(2)今後は診断基準の改訂を進める。特に、消化管の正常例における好酸球浸潤細胞の数を確定させることが重要であろう。さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。臨床上の疑問（CQ）が確定し

つある。また、厚労省の難治性疾患ホームページへの疾患紹介の記載、好酸球性消化管疾患診療ガイドの出版（2014、南江堂）など本症の正しい理解を進めるため、広報やガイドラインが整備されつつある。

(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。多数例を登録して疾患の臨床像を解析する。

(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても症例を登録している。

4 考察

好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。その病態も我が国と海外で差があるようにみえる。更なる研究の進歩と調査が必要であり、重症例に対する治療法の確立も望まれる。

5 評価

1) 達成度について

診断基準が作成され、供評された。更なる疫学研究の第一歩が始まった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国の診断基準を英文誌に掲載し、海外に発信した。国内の臨床家にも周知すべく臨床系の疾患ガイドに特集を掲載した。

3) 今後の展望について

公表された診断基準により病態解明が進むものと思われる。

4) 研究内容の効率性について

我が国における先進的な成果を一堂に集めたことにより認知度が高まった。

6 結論

海外で多く研究されてきた好酸球性消化管疾患は我が国にも存在する。好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一され特定疾患にも取り上げられた。今後の病態解明と治療法探策研究が必要である。

7 研究発表

1. 論文発表

- 1, Tsurumi K, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K, Iwashita A.
論文名: Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and non-progressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single-center cohort study. *Digestion*. 2013; 87: 262-8
- 2, Takahashi H, Matsui T, Hisabe T, Hirai F, Takatsu N, Tsurumi K, Kanemitsu T, Sato Y, Kinjo K, Yano Y, Takaki Y, Nagahama T, Yao K, Washio M. Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. *J Gastroenterol Hepatol*. 29(8): 1603-1608, 2014.
- 3, Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, Hisabe T, Matsui T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 26(4): 545-551, 2014.
- 4, Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K: Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases. Springer, 1-283, 2014.
- 5, Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M. Evaluation of diagnostic criteria

for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 49: 93-99, 2014.

6, Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuo K, Watanabe M, Hibi T. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 48: 31-72, 2013

7, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Satou Y, Takahashi H, Ishikawa S, Tsurumi K, Hisabe T, Matsui T. Impact of CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and short-term remission in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol*. 29: 60-6, 2014

8, Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Okado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc*. 27(1): 73-81, 2015

9, 石川智士、二宮風夫、松井敏幸、平井郁仁。診断・鑑別。好酸球性消化管疾患診療ガイド、南江堂 2014、pp51-55, pp60-63

8 知的所有権の出願・取得状況（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
なし

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

分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

小児期の好酸球性消化管疾患、稀少消化管持続炎症症候群が疑われた患者に対して、診断目的の消化器内視鏡検査を実施し、内視鏡所見と生検粘膜の病理組織所見、そしてマイクロアレイ解析の診断の有用性について検討した。
また、本疾患群の基本治療となる栄養療法の効果と合併症、そして合併症予防についても評価した。

A 研究目的

小児期、特に乳幼児期の好酸球性消化管疾患（EGID）や稀少消化管持続炎症症候群（Rare gastrointestinal inflammatory syndrome : RGIIS）の診断と治療は容易ではない。消化器内視鏡検査による肉眼所見ならびに病理組織所見をもとに、診断基準作成に有用な情報を集めるとともに、栄養管理を中心とした治療戦略についても検討する

B 研究方法

- ①RGIIS のひとつである炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎他）のレジストリ研究を進め、小児期発症患者の特徴を明らかにする。
- ②EGID、RGIIS が疑われる患者について、消化管内視鏡検査を実施し、肉眼的内視鏡所見、病理組織所見を検討し、その診断的意義を検討する。
- ③採取した腸管粘膜をマイクロアレイで解析し、その病態と診断的意義を評価・検討する（マイクロアレイの実施は別研究計画）。
- ③EGID、RGIIS 患者に対する適切な栄養管理と、その合併症対策を検討する

C 研究結果

- ①2年間で、159名の新規発症の小児炎症性腸疾患患者が登録され、その臨床的特徴が明らかになった。ヨーロッパでのレジストリ結果に比べ、肛門周囲病変が多いことが特徴と思われた。
- ②EGIDの確定診断には、内視鏡検査が有用であることが確認された。内視鏡所見、病理組織所見により、疾患の鑑別が可能なこともあるが、特に乳幼児期発症のRGIISでは、思春期以降の炎症性腸疾患とは違う、非典型的な所見を示

すことが多かった。

③EGID、潰瘍性大腸炎で、特異的なマイクロアレイ解析の結果が明らかとなった。

④小児クローン病患者の必要栄養量の予測には、日本人の食事摂取基準に則った予測式が最も有用であることがわかった（論文②）。成分栄養剤に依存する消化器疾患患者におけるセレン欠乏症の実態と適切なセレン補充量を明らかにした（論文③）

D 考察

小児期、特に乳幼児期に慢性的な消化器症状をきたした患者においては成分栄養剤が導入されることが少なくないが、EGIDであっても、その他のRGIISであっても症状に一定の改善を診ることが多い。その診断には、内視鏡と生検組織の病理組織診断が有用で、その結果をもとに、長期予後を考慮しての適切な治療を開始することが可能になると考えられた。しかしながら、確定診断がつかない症例も少なくなく、今後、マイクロアレイ解析を含む、新たな診断ツールを確立していくことが重要と思われた。治療は、疾患により異なることもあるが、基本となる栄養管理を適切に行うことは、時に成長・発達の重要な時期にある乳幼児患者において重要で、二次的欠乏症も考慮しての適切な補充療法も確立していくことが望まれた。

E 結論

小児期のEGID、RGIISの診断には内視鏡検査と、生検粘膜の病理組織的評価が重要であるが、新たな診断ツールの開発も求められている。
安全で効果的な栄養療法の確立も重要である。

F 研究発表

1. 論文発表

- ① Akagi K, Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Arai K, Harayama S, Oana S, Onodera M : A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis. J Pediatr Hematol Oncol 2014 ; 36(3) : 169-172
- ② Arai K, Funayama R, Takahashi M, Koizumi R, Shimizu H, Obayashi N, Matsui A: Validation of Predictive Equations for Resting Energy Expenditure in Japanese Pediatric Crohn's Disease Patients - A Preliminary Study. Pediatrics International 2014 Sep 29 ; [Epub ahead of print]
- ③ 新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽 : セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. 日本小児科学会雑誌. 2014 ; 118 (4) : 623-629

2. 学会発表

- ① Arai K, Ogura C, Yoden A, Ishige T, Kagimoto S, Shimizu T, Kunisaki R, Uchida K, Mizuochi T, Fujiwara T, Fujisawa T: Reliability and Validity of the IMPACT III (Japan) Questionnaire. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Korea, 2014. 6. 21
- ② Arai K, Murakoshi T, Kakuta F, Kunisaki R, Kagimoto S, Ishige T, Mochizuki T, Inoue M, Iwama I, Shimizu T, Aomatsu T, Tajiri H, Iwata N, Nakayama Y, Shimizu H : Japan pediatric Inflammatory Bowel disease registry -just embarked-. The 3rd International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014. 9. 11

- ③ Shimizu H, Yanagi T, Minowa K, Obayashi N, Hosoi K, Arai K : Single center experience with infliximab in Japanese children with Ulcerative Colitis. The 3rd International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014. 9. 12
- ④ 後藤文洋, 河合利尚, 中澤裕美子, 内山徹, 原山静子, 田村英一郎, 亀井宏一, 伊藤秀一, 新井勝大, 小野寺雅史 : 慢性肉芽腫症 42 例における肉芽腫性疾患の臨床的検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014. 4. 11
- ⑤ 河合利尚, 中澤裕美子, 後藤文洋, 内山徹, 新井勝大, 久保田雅也, 石黒精, 布井博幸, 小林正夫, 小野寺雅史 : 慢性肉芽腫症の炎症性肉芽腫に対するサリドマイドの治療効果. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014. 4. 11
- ⑥ 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 : 新生児一乳児消化管アレルギー、クラスター 3 における、血清 IL 33、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
- ⑦ 千葉剛史, 野村伊知郎, 夏目統, 新井勝大, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘 : 新生児期に病理組織が診断に有用であった消化管アレルギーの 2 例. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014. 5. 9
- ⑧ 新井勝大, 清水泰岳, 細井賢二 : 小児期発症炎症性腸疾患におけるカプセル内視鏡検査の有用性と課題の検討. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014. 5. 16
- ⑨ 新井勝大, 清水泰岳, 船山理恵, 細井賢二, 箕輪圭 : 小児期発症炎症性腸疾患におけるカプセル内視鏡の小腸通過時間の検討. 第 41 回日本小児内視鏡研究会, 大阪, 2014. 7. 5

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

- ⑩ 清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鏑木陽一郎，中野聡，新井勝大：小児潰瘍性大腸炎に対する糞便移植（FMT）の実施経験。第41回日本小児栄養消化器肝臓学会，東京，2014.10.11
- ⑪ 細井賢二，新井勝大，清水泰岳，清水俊明：タクロリムスの長期投与を行った小児消化器疾患患者における腎障害の組織学的変化の検討。第41回日本小児栄養消化器肝臓学会，東京，2014.10.12
- ⑫ 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：新生児・乳児期の好酸球性腸炎のサイトカイン・ケモカイン発現profileから見た病態解析。第51回日本小児アレルギー学会，三重，2014.11.8
- ⑬ 清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鏑木陽一郎，中野聡，新井勝大：小児潰瘍性大腸炎に対する糞便移植の実施経験と次世代シーケンサーを用いた糞便中腸内細菌叢の検討。第6回日本炎症性腸疾患研究会学術集会，東京，2014.12.14
- ⑭ 鏑木陽一郎，中野聡，清水泰岳，新井勝大：アダリムマブを導入した小児クローン病患者10例の検討。第15回日本小児IBD研究会，大阪，2015.2.8
- ⑮ 清水泰岳，中野聡，鏑木陽一郎，新井勝大：痔瘻を合併したクローン病患者13例の検討。第15回日本小児IBD研究会，大阪，2015.2.8
- ⑯ 中野聡，鏑木陽一郎，清水泰岳，小野寺雅史，新井勝大：乳児期からの下痢で診断に難渋した家族性地中海熱の1例。第15回日本小児IBD研究会，大阪，2015.2.8
- ⑰ 船山理恵，小椋千沙，清水香織，国崎玲子，高橋美恵子，清水泰岳，新井勝大：小児クローン病患者における栄養療法がQOLに与える影響の検討。第15回日本小児IBD研究会，大阪，2015.2.8
- ⑱ 新井勝大，国崎玲子，角田文彦，村越孝次，鍵本聖一，柳忠宏，石毛崇，清水俊明，岩間達，井上幹大，中山佳子，青松友槻，望月貴博，河島尚志，熊谷秀規，田尻仁，岩田直美，清水泰岳：日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究報告2014。第15回日本小児IBD研究会，大阪，2015.2.8

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし

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

研究協力者 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

研究要旨

新生児-乳児消化管アレルギーは、近年急激に患者数が増えているが、その病態についてはまだ不明な点が多く、臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。新生児-乳児消化管アレルギーAサイトに登録頂いた症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類に基づき、検討を行った。その結果、クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

新生児-乳児消化管アレルギーは、近年急激に患者数が増加しているが、IgE依存性食物アレルギーの1/100程度の発症率であるため、その病態には不明な点が多い。臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。

さらに、欧米において確立された疾患概念と、日本の患者の臨床的特徴が異なる点があるため、日本の患者の詳細な臨床的特徴を明らかにし、疾患概念構築を目指した。

B. 研究方法

新生児-乳児消化管アレルギーAサイトに登録頂いた718症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類（嘔吐、血便の有無により4グループに分類；J Allergy Clin Immunol 2011）に基づき、臨床像・検査結果・食物負荷試験の結果・治療・合併症等について検討を行った。

C. 研究結果

発症日令は、クラスター1（嘔吐+、血便+）は有意に早かった（中央値 CL2 12.5日、CL3 34日、CL4 29日に対してCL1 7日）。イレウス、消化管穿孔などの重症合併症は、6.1%に見られ、クラスター1に多かった。各種検査においては、クラスター3では血中好酸球数は低く（中央値 CL1 12%、CL2 13%、CL4 12%に対してCL3 7.75%）、CRPは高値であった（中央値 CL1 0.46mg/dl、CL2 0.98mg/dl、CL4 0.11mg/dlに対してCL3 3.79mg/dl）。milk-specific IgEはクラスター4では他と比較して、陽性率が低かった（CL1 24.2%、CL2 29.4%、CL3 19.6%に対してCL4 5.0

%）。ALSTでは、クラスター1とクラスター2において陽性率が高かった（CL3 41.2%、CL4 57.1%に対してCL1 74.6%、CL2 77.3%）。病理所見ではクラスター4での好酸球の増多の陽性率が高かった（CL1 71.4%、CL2 77.8%、CL3 66.7%に対してCL4 93.3%）。また、早期寛解例がクラスター1に多いことが判明した。治療では、アミノ酸乳による治療が高度加水分解乳・母乳に比して症状再燃率が低かった（症状再燃率はアミノ酸乳 13.9%、加水分解乳 28.2%、母乳 24.4%）。

D. 考察

クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

診断治療指針公開後開始した患者登録であり、早期の適切な治療的診断が行えているためか、これまでの報告と比較し合併症が少ない印象であった。

また、不足データもまだ多く、主治医と連絡を取り、今後より詳細な情報収集が必要であると考えられた。現在、好酸球性消化管疾患および新生児-乳児消化管アレルギーオンラインシートBサイトを稼働しており、今後新たな情報を分析することでさらなる病態の解明に努めていく予定である。

E. 結論

今回の検討で、各クラスターごとの臨床的特徴を明らかにすることができた。これからの新生児-乳児消化管アレルギーの診断・治療の確立に貢献することができたと考えられた。

診断治療指針（Minds 準拠ではない 従来のものを改良したもの）

GOBSAT (Good Old Boys Sat Around a Table) 方式、つまり、専門医が集まって、最善と思われる診断法、治療法について記述したもの。現在の世界の潮流である GRADE システム（日本では Minds）にのっとったガイドラインができるまでこれらを使用する。

1. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、0～1 歳用 診断治療指針 2015.1.8 改訂
Web 上ではすべての医学的疾患の診断治療指針のうち、常に高い検索数を
得ている。<http://nrichd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
2. 好酸球性消化管疾患、2 歳～成人用 診断治療指針 2015.1.7 改訂
EGE の 6 種食物除去などの先進的治療への言及があることから、一般公開
は行われていない。研究班内で使用されている。

診療ガイドライン作成組織全体図（平成27年2月1日現在 SRチーム決定前の状態です。）

(1)診療ガイドライン作成主体	厚労省好酸球性消化管疾患研究班 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学会
-----------------	---

	代表 氏名	所属機関		
(2)診療ガイドライン統括委員会およびコメンター	統括委員長	野村伊知郎	国立成育医療研究センター アレルギー科/免疫アレルギー研究部	上級研究員 厚労省班会議から
		大原 秀一	東北労災病院	副院長、消化器内科部長 日本消化器病学会から選出
		木下 芳一	島根大学医学部第二内科	教授(副学会長) 日本消化器病学会から選出
		大嶋 勇成	福井大学医学部小児科	教授 日本小児アレルギー学会から選出
		今井 孝成	昭和大学医学部小児科	講師 日本小児アレルギー学会から選出
		玉井 浩	大阪医科大学小児科	教授(学会長) 日本小児栄養消化器肝臓学会から選出
		友政 剛	バルこどもクリニック 院長	院長 日本小児栄養消化器肝臓学会から選出
		吉田 雅弘	国際医療福祉大学 化学療法研究所附属病院	教授 Minds ガイドラインセンター指導者
		西 薫	祐天寺ファミリークリニック	副院長 患者保護者代表
		篠島 紗織	患者さんお母様	患者保護者代表
		千葉 勉	京都大学医学部消化器内科	教授 厚労省班会議から
		松井 敏幸	福岡大学筑紫病院消化器内科	教授 厚労省班会議から
		工藤 孝広	順天堂大学医学部小児科	准教授 厚労省班会議から
		斎藤 博久	国立成育医療研究センター研究所	副所長 厚労省班会議から
		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 厚労省班会議から
		大矢 幸弘	国立成育医療研究センターアレルギー科	医長 厚労省班会議から
		新井 勝大	国立成育医療研究センター消化器科	医長 厚労省班会議から
		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・呼吸器科	部長 厚労省班会議から
	コメンター	大塚 宣一	順天堂大学医学部小児科	准教授 厚労省班会議から

(3)診療ガイドライン作成事務局	氏名	所属機関	
	宇佐美 千尋	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	事務

(4)ガイドライン作成委員会	代表 氏名	所属機関		所属学会の推薦	
新生児・乳児グループ	作成委員長	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・呼吸器科	部長	
	グループリーダー	大塚 宣一	順天堂大学小児科	客員准教授	小児消化器病
		石毛 崇	群馬大学小児科	助教	小児消化器病
		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/診療局長(内科)	小児消化器病
		井上 祐三朗	千葉大学大学院医学研究科小児病態学	助教	小児アレルギー
		木村 光明	静岡県立こども病院 免疫アレルギー科	科長	小児アレルギー
		工藤 孝広	順天堂大学医学部小児科	准教授	小児消化器病
		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	小児アレルギー
		中山 佳子	信州大学医学部小児医学教室	講師	小児消化器病
		野村 伊知郎	国立成育医療研究センター アレルギー科/免疫アレルギー研究部	上級研究員	
	宮沢 篤生	昭和大学医学部小児科	助教	小児アレルギー	
	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・呼吸器科	部長		
幼児・成人グループ	グループリーダー	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・呼吸器科	部長	
		飯島 克則	東北大学消化器内科	講師	日本消化器病学会
		石川 智士	福岡大学筑紫病院消化器内科	医員	
		石村 典久	島根大学医学部第二内科	講師	
		大塚 宣一	順天堂大学医学部小児科	准教授	
		小林 威仁	埼玉医科大学病院	講師	
		工藤 孝広	総合診療内科/アレルギーセンター	准教授	
		中山 佳子	順天堂大学医学部小児科	准教授	
		野村 伊知郎	信州大学小児科	講師	
		野村 伊知郎	国立成育医療研究センターアレルギー科	上級研究員	
作成委員会オブザーバー		藤原 靖弘	大阪府立大学大学院医学研究科 消化器内科学	准教授	
		松本 圭之	岩手医科大学消化器内科	教授	
		虫明 聡太郎	近畿大学奈良病院小児科	教室	
		余田 篤	大阪医科大学小児科	准教授	小児消化器病
		友政 剛	バルこどもクリニック	院長	
		大嶋 勇成	福井大学医学部小児科	教授	
		今井 孝成	昭和大学医学部小児科	講師	
		西 薫	祐天寺ファミリークリニック	副院長	
		十河 剛	済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科	副部長	
		田川 学	筑波大学小児科	病院講師	

(5)システマティックレビューチーム	代表 氏名	所属機関		所属学会
新生児・乳児チーム	青松 友規	大阪医科大学小児科	助教(准)	小児消化器病
	岩間 達	沖縄県立中部病院小児科	医師	小児消化器病
	十河 剛	済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	副部長	小児消化器病
	野口 篤子	秋田大学医学部小児科	助教	小児消化器病
幼児・成人チーム	大嶋 直樹	島根大学医学部第二内科	助教	
	楠瀬 寛顕	東北労災病院消化器内科	医師	
	須川 貴史	大阪市立大学消化器内科学	講師	
	田川 学	筑波大学小児科	病院講師	小児消化器病
	萩原 真一郎	埼玉県立小児医療センター 総合診療科	医長	小児消化器病
	森山 智彦	九州大学大学院病態機能内科学 消化器研究室	助教	
	柳 忠宏	久留米大学小児科	助教	小児消化器病

(6)外部評価委員会	代表 氏名	所属機関	所属学会

2015/1/8 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Non-IgE mediated Gastrointestinal Food Allergy in Neonates and Infants

厚生労働省難治性疾患研究班、新生児-乳児アレルギー疾患研究会、日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループ

2015年1月8日 改訂

はじめに

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎（新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患の総称）は、我が国において1990年代の終わりころから、症例報告数が急増してきた。新生児期もしくは乳児期にミルクまたは母乳を開始した後発症する。嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力減少、不活発、体重増加不良などの非特異的症候のみの場合もある。10%近くの患者は重症であり、イレウス、発達障害などを起こす場合もある。発症にIgEを必ずしも必要としないため牛乳特異的IgE抗体は検出されないことも多く、診断は容易ではない。研究班では、この疾患について速やかで確実な診断治療の一助となることを願って診断治療指針作成を行っている。

この診断治療指針は、平成19～21年度の独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）と平成21～26年度の厚生労働省難治性疾患克服研究費を受けて作成された。

診断と治療の手順

以下の5つのステップに分かれている。

- Step 1. 症状から本症を疑う
- Step 2. 検査による他疾患との鑑別
- Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認
- Step 4. 1ヶ月ごとに体重増加の確認（体重曲線を描くこと）
- Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 症状から本症を疑う；新生児期、乳児期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合

が 20%程度あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別；血液検査（血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総 IgE、牛乳特異的 IgE）、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によっては消化管内視鏡、組織検査を行い、以下の疾患を鑑別する。

- | | |
|-------------|--------------|
| ▼ 壊死性腸炎 | ▼ リンパ濾胞増殖症 |
| ▼ 消化管閉鎖 | ▼ メッケル憩室症 |
| ▼ 細菌性腸炎 | ▼ 中腸軸捻転 |
| ▼ 偽膜性腸炎 | ▼ 腸重積 |
| ▼ 溶血性尿毒症症候群 | ▼ 幽門狭窄症 |
| ▼ 寄生虫疾患 | ▼ ヒルシュスプルング病 |
| ▼ 乳糖不耐症 | ▼ 早期発症クローン病 |
| ▼ 新生児メレナ | ▼ 早期発症潰瘍性大腸炎 |
| ▼ 母乳性血便 | |

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始（栄養の変更）して症状改善を観察すべきと思われる。

- 質の高い（食物抗原が LPS 除去されている）リンパ球刺激試験で基準値を越える値
- 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- 消化管組織検査で多数の好酸球を認める（400x で 20 個以上）
- 末梢血好酸球増加（平均+3SD 以上の高値では診断価値が高い）
- 血清 TARC 高値（アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解中に限る）
- 牛乳特異的 IgE 抗体（初発時陽性率 32.1%¹⁰）
- （パッチテスト、プリックテストは有効性不明）

a-c)のいずれかが陽性の場合には単独で“強い疑い症例”とする。 a-c) が陰性または行えない場合、d, e, f の 2 つ以上陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e, f)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a~ f)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD 以上（簡単にいえば 30%以上）の高値では単独で強い疑いとするべきである（後述）。

Step 3. 治療乳への変更；以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやか

に症状が改善することが多い。炎症が慢性化している場合（特にクラスター3）は、数週間症状が改善しない場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認；治療乳にて1ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験；症状寛解後2週間～5か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。症状出現直後の負荷試験は、消化管粘膜の炎症が持続しているため偽陽性を呈する可能性が高く、診断的価値が低い。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期、または行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的IgE検査により、I型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

目次

はじめに	本症の免疫学的機序
診断と治療の手順	症状
疾患概念	予後
欧米の疾患概念	検査所見
日本における症例集積、病型分類について	特殊検査について
歴史	負荷試験の方法
疫学、発症率	鑑別診断、ワンポイント
発症時期、症状と出現頻度	治療法
10%は重症	保護者への説明
原因アレルゲンについて	<u>クラスター3、診断治療が困難な場合</u>
胎内感作の可能性	参考文献

研究会参加施設(順不同)

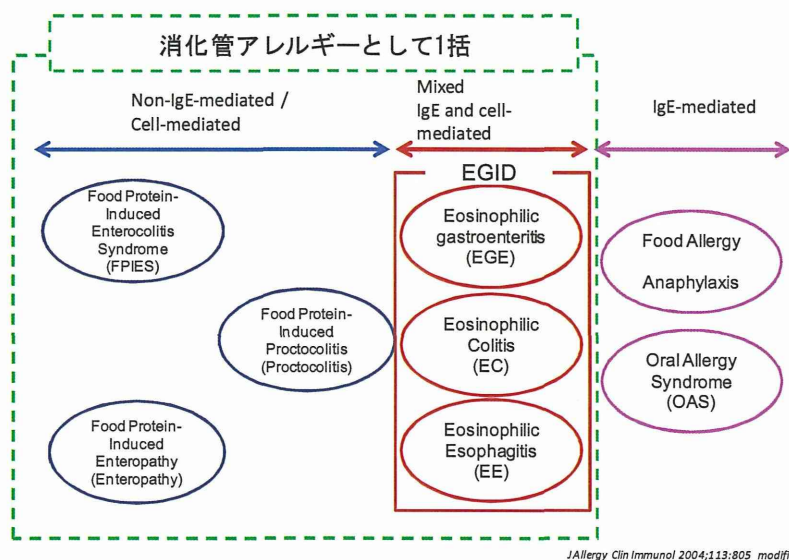
成育医療研究センター アレルギー科、新生児科、 消化器科、総合診療部、免疫アレルギー研究部	杏林大学 小児科
神奈川県立小児医療センター アレルギー科	東京都立小児総合医療センター
大同病院 アレルギー科	岐阜県総合医療センター 新生児科
てらだアレルギーこどもクリニック	静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
東邦大学医療センター 大森病院小児科	春日井市民病院 小児科
慈恵会医科大学 小児科	順天堂大学 小児科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科	横浜市立みなと赤十字病院 小児科
群馬県立小児医療センター	名古屋市立大学 小児科
大阪府立母子保健総合医療センター	豊橋市民病院
	千葉大学 小児科

欧米における疾患概念

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児期、乳児期の IgE 非依存型（細胞性免疫が関与）消化管食物アレルギーにあたる、以下の I~IV があり、特に I~III は、本邦の患者も症状検査があてはまることが少なくない。一方、これらの概念に厳密には当てはまらない患者も存在し、この場合は欧米の病名に合わせなくてもよい。

新生児、乳児の疾患^{1,2)}

- I. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES); 新生児、乳児において、摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。診断法は診断的治療への反応と負荷試験である^{3,4)}。
- II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis)⁵⁾; 新生児、乳児において、血便のみを主徴とし、下痢や体重増加不良などはなく、全身状態は侵されない。Allergic colitis とは同一の疾患概念と考えられる。比較的早期に寛解する。
- III. Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome (Enteropathy)⁶⁾; 乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする。診断は主に病理組織における、炎症細胞浸潤による。
- IV. Celiac Disease⁷⁾; 上記 Enteropathy の類似疾患であり、より重篤な症状を示す。乳児において、吸収不良、体重増加不良を主徴とし、原因が小麦蛋白であるもの。特に gliadin に反応することが多い。



J Allergy Clin Immunol 2004;113:805 modified

図：食物が原因となるアレルギー疾患は、IgE mediated, non-IgE mediated とそれらの混合型に分類される。我々は消化管を場とする疾患を総称して消化管アレルギーと呼ぶことにしている。

また、疾患概念の連続性がある疾患として以下の2つも視野に入れておく必要がある。

主に幼児以上が罹患し IgE、細胞性免疫の混合型と考えられる疾患

V. Eosinophilic Esophagitis (EoE) 幼児から成人、食道のみが侵されると定義されている。欧米で急激な患者数の増加をみている。主に組織検査で食道粘膜の好酸球増加を観察して診断を行う。

VI. Eosinophilic Gastroenteritis (EGE) ; 幼児から成人、食道から大腸まで侵される部位はさまざまである。これもやはり、消化管組織検査で好酸球の増加を観察し診断する。

本邦で報告されている症例の病像は、これらのどれかに当てはまることもあり、合致しないこともある。診断名がつかないことで、診断治療の進行が遅れることはあってはならないと考え、新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患すべてを総称し、新生児-乳児消化管アレルギーと呼ぶことにした。以下に、これまで欧米で確立された各疾患の特徴を記載するが、本邦で発生している患者の病像が、以下のいずれの分類にも合致しない場合が多いことに注意。

表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴⁸⁾（欧米の疾患概念と、本邦で差があることを示すために掲載した）

	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	重度	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度～中等度
メトヘモグロビン血症認めることがある		なし	なし	なし
アシドーシス	認めることがある	なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	～50% 陽性
特異的IgE	正常	陰性	正常	正常～上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	～50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐（3-4時間） 下痢（5-8時間）	血便（6-72時間）	嘔吐・下痢（40-72時間、嘔吐・下痢（数時間～数日）	
治療	カゼイン加水分解乳で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳(母の乳除去)	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3-10日で症状消失	除去後3日以内に症状消失	除去後1-3週間で症状消 除去後2-3週間で症状消失	
予後	牛乳： 60%が2歳までに治癒 大豆： 25%が2歳までに治癒	9-12ヶ月までに治癒	2-3歳までに治癒	遷延する

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改編