

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ション（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。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以て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でない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supplementary 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 enter

opathy" [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投与中であった症例では、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のが時にあるが、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、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、システム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ム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に□. *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-PDGFRα 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、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.
- 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	<p>重要臨床課題 1</p> <p><u>重要臨床課題 1: 「内視鏡検査と病理所見」</u> 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、</p>
	<p>重要臨床課題 2</p> <p><u>「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」</u> 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もある。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るべきか。 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。故に適応をどうするべきか。6種抗原除去</p>

		・成分栄養が必要か。					
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<u>本ガイドラインがカバーする範囲</u> 小児(2歳以上)から成人まで 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) <u>本ガイドラインがカバーしない範囲</u> 2歳未満 2次性EGID <u>本ガイドラインがカバーする臨床管理</u> 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法 <u>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</u> 外科治療						
	(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	<table border="1"> <tr> <td>CQ1</td> <td> 重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) 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) </td> </tr> <tr> <td>CQ2</td> <td> 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 CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か </td> </tr> <tr> <td>CQ3</td> <td> 重要臨床課題1と2両方のCQ 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 </td> </tr> </table>	CQ1	重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) 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)	CQ2	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 CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か	CQ3
CQ1	重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) 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)						
CQ2	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 CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か						
CQ3	重要臨床課題1と2両方のCQ 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						