

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的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

RGIIS 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。

EGID、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。

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）。

EGID、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

2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。

EGID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、疾患の鑑別が可能であることもあるが、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。

EGID、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。

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）。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）

### 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

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

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]

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

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 (Japan) Questionnaire. The 2<sup>nd</sup> Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Korea, 2014.6.21

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 3<sup>rd</sup> International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014.9.11

Shimizu H, Yanagi T, Minowa K, Obayashi N, Hosoi K, Arai K: Single center experience with infliximab in Japanese children with Ulcerative Colitis. The 3<sup>rd</sup> International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014.9.12

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

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

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 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

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

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

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

清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鎗木陽一郎，  
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

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

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

清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鎗木陽一郎，  
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

鎗木陽一郎，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

清水泰岳，中野聡，鎗木陽一郎，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

中野聡，鎗木陽一郎，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

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IB  
D研究会， 大阪， 2015.2.8

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IB  
D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