

201510038A

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 28 (2016) 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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 28 (2016) 年 3 月

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・感染研究部および、アレルギー科	上級研究員
研究分担者	木下芳一 千葉 勉 松井敏幸 山田佳之 大塚宜一 工藤孝広 藤原武男 新井勝大 大矢幸弘 松本健治	島根大学医学部内科学第二 京都大学大学院総合生存学館 福岡大学筑紫病院 消化器内科 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 順天堂大学医学部 小児科・思春期科 国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部 国立成育医療研究センター 消化器科 国立成育医療研究センター アレルギー科 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部	教授 特任教授 教授 部長 客員准教授 准教授 部長 医長 医長 部長
研究協力者 (五十音順)	赤澤 晃 虻川大樹 安藤枝里子 池田佳世 石村典久 磯崎 淳 位田 忍 伊藤浩明 石川智士 井上徳浩 井上祐三朗 江原佳史 大石 拓 大嶋直樹 角田文彦 勝沼俊雄 木村光明 工藤孝弘	東京都立小児総合医療センター アレルギー科 宮城県立こども病院 総合診療科 横浜市立みなと赤十字病院 アレルギーセンター 大阪大学 小児科 島根大学医学部内科学第二 横浜市立みなと赤十字病院 小児科 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 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 福岡大学筑紫病院 消化器内科 国立病院機構 大阪南医療センター 小児科 千葉大学大学院医学研究院 小児病態学 公立藤岡総合病院 小児科 高知大学医学部小児思春期医学講座 島根大学医学部内科学第二 宮城県立こども病院 総合診療科 東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科 静岡県立こども病院 免疫アレルギー科 順天堂大学医学部 小児科	部長 科長 医長 医師 講師 副部長 主任部長 内科部長 助手 医長 准教授 医員 助教 助教 医師 診療部長 科長 准教授

研究協力者 (五十音順)	窪田 満	国立成育医療研究センター総合診療部	部長
	後藤志歩	名古屋記念病院 小児科	医師
	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
	高津典孝	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 凜	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	龍ヶ崎済生会病院 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 アレルギー科/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	

研究協力者 (五十音順)	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
	余田 篤	大阪医科大学 小児科	准教授
	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
	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・感染研究部	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・感染研究部	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・感染研究部	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	国立病院機構名古屋医療センター 小児科	医長
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・感染研究部	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--- 13
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一
2. 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----- 19
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸
3. 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--- 21
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
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--- 33
順天堂大学医学部小児科 大塚宜一
5. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、全国 Web 登録症例の臨床情報検討--- 49
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 鈴木啓子

(資料) ----- 51

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 83

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 91

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 27 年度

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

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、分家兼検索を行った。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を調査中であり、遺伝的背景（別研究計画）の探索を行っている。6) 世界の症例のシステムティ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

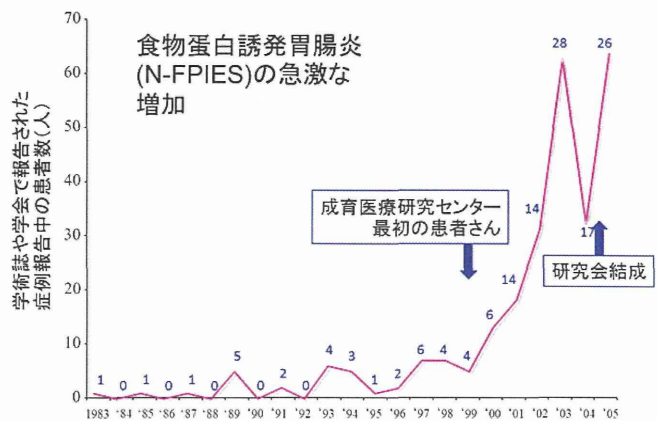
好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の炎症性疾患であり以下に挙げる3疾患の総称である。

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、6%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6%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

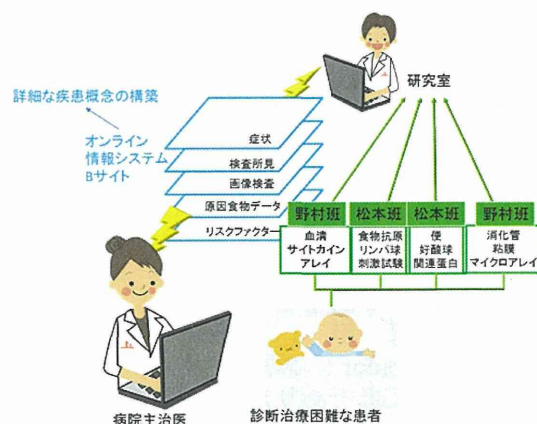
公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

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、学会審議を重ねており、2015年度の成果をもとに、新版を完成している。今後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中である。

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 2013)、便 EDN測定において成果をあげるとともに、30種類の血清サイトカインを測定し、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）。

2015年6月本研究計画で運営しているオンライン登録システムBサイトを利用して、患者医療情報を登録することにより、患者phenotypeを明らかにし、同時に以上の検査を行う、検査法開発コホートを開始した。下図に示すように、主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。



図；診断検査開発コホートの概要；主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。

また本研究課題では、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、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

①発症原因を探索するために、N-FPIESと対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、聞き取り調査を行っている。

②GWAS, ③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ィ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；班員全員。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；成人については完成。論文発表を行った。

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

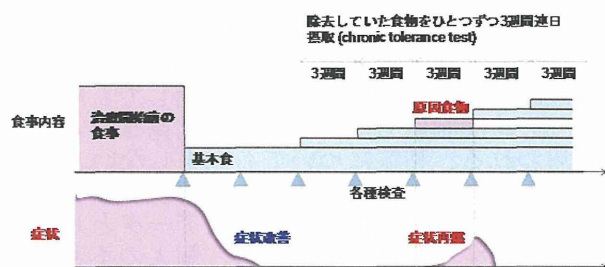
4. 治療法について評価する

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。2015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った。

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。

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

①発症原因を探索するために、N-FPIESと対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、質問紙を作成し、聞き取り調査を行っている。

②GWAS, ③腸内細菌 microbiome
これは他の研究申請で行う。

5. 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、国際誌に論文発表を行った。

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、発症年齢、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、診療に対する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750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、2015年度はrewriteを促すなど、データのクリーニングによって欠損値の少ない、信頼できるデータが完成した。

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。

その他、クラスター1と2では経膈分娩が70%前後であるのに対し、クラスター3、4では55%前後と有意に少なく、クラスター3,4では出生後の腸内細菌形成の異常が発症に関わっている可能性が示唆された。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17%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候補を決定した。2015年度は2回の作成委員会と、数回の責任者会議が開かれ、疾患概念や病名のすり合わせについて、コンセンサスを形成することに時間を費やした。SRチームを選抜し、文献検索を行った。

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

2015年6月診断検査開発コホートを発足させた。本研究計画の患者登録システムBサイトにて、患者医療情報と開発中の診断検査（血清サイトカイン、リンパ球刺激試験、便EDN；別研究計画による）を登録し、全国の主治医と研究者が双方向に連絡を取り合って進行している。これまでに80名の登録がなされている。

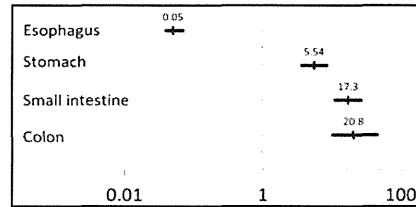
成人の各消化管組織の好酸球数正常値を確立し得た。これにより組織診断精度が高まると思われる（Matsushita et al. *Am J Surg Pathol* 2015）。小児について作成を急ぐ

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、14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* 2014）。2015年度は学会発表2つを行った。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。

2つの論文が既に完成した（Ito et al, *Allergology International* 2015, Ishimura et al *J Gastroenterol Hepatol* 2015）。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、散發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。

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。2015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注意した。

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始めている。

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の症状寛解に成功し、その後の1食物1か月間連続摂取するchronic tolerance testによって各患者がそれぞれ1-3種類持つ原因食物の同定も行え、QOLの大幅な改善が見られた。EGEは、これまで食物抗原の関与は疑問視されていたが、大きな転換点となりつつある。

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、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、現在は新たな解析からより深い事実が明らかになりつつあり、論文化を行っている。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；より多くの正確な患者情報を登録し、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28年2月27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。

2016年度中にMindsガイドラインを作成し、公開する予定である。

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、十分な検体数を得、正確な測定を行うことができていた（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。効率が良いと考える。

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

オンライン症例登録システムに支えられ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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 日本語

論文発表

1. 所 陽香, 梅田 千里, 柳澤 妙, 池本智, 本木 隆規, 山内 裕子, 田村 英一郎, 赤司 賢一, 野村 伊知郎, 勝沼 俊雄, 体重増加不良から新生児-乳児消化管アレルギーの診断に至った男児例, 小児科診療 78, P1845-1848 (2015.12).

2. 野村 伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 78 巻, P1247-1253 (2015.09)

3. 野村 伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 78 巻 9 号 p1247-1253, 2015 年 9 月.

4. 正田 哲雄, 野村 伊知郎 腸とアレルギー疾患における腸の役割, 小児外科 47 巻 4 号 p341-344, 2015 年 4 月.

5. 野村伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー小児科診療, 77 巻増刊, 小児の治療指針 p 275-279, 2014.04

6. 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, 118 巻 4 号, p 623-629, 2014.04

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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. 山本 明日香, 上里 忠光, 小峰 素子, 杉本 雅子, 牧野 篤司, 野村 優子, 石垣 信男, 折原 芳波, 正田 哲雄, 野村 伊知郎, 同時期に発症した新生児-乳児消化管アレルギーの一卵性双生児例, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
2. 吉田 明生, 野村 伊知郎, 安藤 友久, 齋藤 麻耶子, 橋本 みゆき, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 夏目 統, 山本 貴和子, 正田 哲雄, 川口 隆弘, 世間瀬 基樹, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 6 種食物抗原除去などの治療が奏効し長期寛解が得られた好酸球性胃腸炎 8 例, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
3. 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 鈴木 啓子, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 博久, 松本 健治, 非 IgE 依存性消化管アレルギー患児における CRP 上昇には抗原特異的な IL-6 産生が関与する, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
4. 野村 伊知郎, 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類 有効性と有用性 新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
5. 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 博久, 松本 健治, 好酸球増多疾患 IgE 非依存性消化管アレルギーの病型ごとに抗原刺激リンパ球培養上清のサイトカインプロファイルは異なる, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
6. 鈴木 啓子, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 折原 芳波, 大矢 幸弘, 松本 健治, 消化管アレルギー 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, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
7. 正田 哲雄, 野村 伊知郎, 非 IgE 依存性消化管アレルギー最新の知見 消化管

アレルギー診療に役立つバイオマーカーの探索経過, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.

8. 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
9. 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.
10. 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.
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, 齋藤 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.
12. 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 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, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, **Nomura I**. Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, in press.
2. 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 Int*. 2015;64:260-5.
3. Ito J, Fujiwara T, Kojima R, **Nomura I**. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian. *Allergol Int*. 2015;64:253-9.
4. 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.

5. 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.

6. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiya 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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. Tetsuo Shoda, Ichiro Nomura, Katsuhiko Arai, Hirotaka Shimizu, Yoshiyuki Yamada, Kanami Orihara, Hideaki Morita, Akio Matsuda, and others, Eosinophil-Related Gene Expression in Children with Eosinophilic Gastrointestinal Disorders (EGIDs), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

2. Kanami Orihara, Ichiro Nomura, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Hiroko Suzuki, Akio Matsuda, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Plasma Cytokine/Chemokine Profiles in Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

3. Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Kanami Orihara, Yukihiko Ohya, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Clinical Characteristics of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy: Analysis of Nation-Wide Web-Based Online Patient Registry, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

4. 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.

5. 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.

6. 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

7. Nomura I, Non-IgE Mediated Gastrointestinal 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/imaf/FPIES/ichofpdf/fpies.pdf>
2. 診断治療指針英文
http://www.nch.go.jp/imaf/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/>

H. 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 27 年度

Ⅱ. 分担研究報告

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

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的として、作成に必要な情報収集のための検討を行った。その結果、日本人と欧米白人の好酸球性消化管疾患には遺伝子発現の点から見ても臨床像から見ても極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。そこで日本人向けの診療ガイドライン作成において欧米白人を対象に得られたデータを参考とすることが可能であることが確認できた。また本研究において消化管の各部位の健常者での好酸球の浸潤数が明らかとなった。これは診断指針の作成においてカットオフ値の設定に重要なデータとなる。さらに生検診断において適切な生検部位も明らかとすることができた。これらのデータを参考に診療ガイドラインの作成を進めていくことが必要である。

A. 研究目的

現在、成人に発症する好酸球性消化管疾患を食道にだけ病変が形成される好酸球性食道炎と食道の病変の有無にかかわらず胃や腸に病変が形成される好酸球性胃腸炎分類し、それぞれに関して診断の指針と治療の指針を作成し発表してきた。これらの指針は難病疾患のホームページにも掲載され好酸球性消化管疾患の診療に広く使用されている。ただ、これらの指針は日本人患者の臨床情報が限られていたため、主に欧米の白人患者の臨床情報に基づいて作成されている。このため、日本人患者の臨床像を明確にし、それに基づいた診断と治療の指針を診療ガイドラインとして明確に示すことが重要となっている。そこで本研究では日本人の好酸球性消化管疾患の臨床像を明らかとし、日本人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する。

B. 研究方法

1. 日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

日本人の消化管各部位の粘膜の正常な好酸球浸潤数を決定するために、日本人健常者にスクリーニング目的などで行われた消化管内視鏡検査時の生検材料および日本人とハワイ在住の白人の消化管癌で手術切除された組織の癌から十分に離れた部位の消化管組織を材料として検討を行う。検討は食道は上皮内、他の消化管は粘膜固有層内の浸潤好酸球数を顕微鏡下で計測し、生検材料と手術材料、白人検体と日本人検体の比較を消化管各部位で行う。

2. 最近患者数の増加が著明な好酸球性食道炎の増加原因としての日本人の胃酸分泌能の時代変化に関する検討

好酸球性食道炎患者の数が最近著しく増加しており、島根大学病院では2週間に1人ずつ新

たな好酸球性食道炎の患者が発見されている。好酸球性食道炎増加の原因としては様々な要因が考えられるが好酸球性食道炎患者の約60%が胃酸分泌抑制療法に反応することを考えると、日本人の胃酸分泌が増加し白人レベルに達した可能性が要因の1つとして考えられる。私たちは1970年代と1990年代に日本人の胃酸分泌を有管法とペンタガストリン負荷試験を用いて検討し、1970年から1990年の20年間に胃酸分泌能が有意に増加していることを明らかとしてきた。そこで、同じ方法を用いて、同じ地域で従来と同様に日本人ボランティアを募集し、2010年代の日本人の胃酸分泌能を明らかとし、従来のデータと白人の胃酸分泌能とを比較検討する。

3. 日本人好酸球性食道炎と白人の好酸球性食道炎の臨床像、病態の違いを明らかとし、白人の臨床データを日本人に応用できるか否かを明らかとするための検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜の生検材料を用いて発現RNAのマイクロアレイ解析を行い、食道粘膜での蛋白合成の変化を日本人データと既に報告されている白人データで比較する。日本人と白人で同様の蛋白発現変化がみられれば白人患者での診療経験を日本人患者にもそのまま利用することができるだろうと期待される。

さらに白人、アジア人、日本人の好酸球性消化管疾患に関して既に発表されている臨床データを系統的に収集し、systematic review、メタ解析を行い比較検討する。このようなアプローチを用いることで白人、日本人以外のアジア人、日本人患者の類似性が確認されれば、白人、日本以外のアジア人の診療経験を日本人の診療計画に取り入れることができ、日本人のための診療ガイドラインの作成を行う上で極めて重要な情報となると期待される。

4. 好酸球性食道炎の診断確度を高めるための内視鏡下の生検部位に関する検討

好酸球性消化管疾患の確定診断は内視鏡下の生検組織の病理組織検査に基づいて行われている。ところが、好酸球の浸潤が消化管粘膜の広い範囲にわたって均一ではなく、不均一な分布がみられることが既に明らかとなっている。このため、生検を行う部位によっては正確な診断が行えない可能性がある。そこで、好酸球性食道炎患者を対象として食道の各部位の好酸球数を検討し、食道のどの部位、どのような内視鏡所見を呈する部位を生検すると確度が高く診断をおこなうことができるかを明らかとする。

これらの4種の研究は島根大学医学部の倫理委員会に研究計画を申請し承認を受けたのちに行う。また研究参加者の保護、個人情報の保護には特段の注意を払う。

C. 研究結果

1. 日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

消化管全体を見ると好酸球は健常者の食道上皮内にはほとんど存在せず、胃、十二指腸、空腸、回腸となるに従って好酸球浸潤数が増加し終末回腸から盲腸、上行結腸において最大数になった後に直腸に至るまでに、浸潤数の減少が起こることが明らかとなった。また、健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数は白人と日本人でほぼ同一であることが明らかとなった。このため、好酸球性消化管疾患の診断の基準を検討する場合に白人と日本人の異常好酸球浸潤のカットオフ値を同じ基準で設定することが可能であると考えられた。さらに、消化管の部位によって正常カットオフ値を別々に設定することが必要であることも明らかとなった。この成績はAm J Surg Pathol 39: 521-527, 2015に発表した。