

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

日本人健常者約 100 名を対象として消化管疾患のスクリーニングを行った後に胃酸分泌能を測定した。測定データを同じ方法で計測した私たちの 1970 年、1990 年代の成績と比較したところ、日本人の胃酸分泌能は 1970 年代から 1990 年代までは有意に増加したが、それ以降 2010 年代まで増加がみられないことが明らかとなった。このような成績は好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の最近の増加に胃酸分泌の増加が関与している可能性が低いことを示していると考えられた。好酸球性食道炎の半数以上はプロトンポンプ阻害薬を用いた治療で寛解状態にすることが可能であるが、このような治療は今後も同様に行われるべきで、ガイドラインでは治療の第一段階であり続ける必要があることが確認された。本成績は J Gastroenterol 50: 844-852, 2015 に発表した。

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を材料とし RNA を抽出してマイクロアレイ解析を行った。さらに日本人健常者の食道粘膜の RNA 発現パターンとの比較検討をおこなった。その結果、Th2 系の免疫関係、好酸球ケモカイン関係、繊維化に関係する蛋白の発現の異常を認めた。これらの成績と白人の好酸球性食道炎患者で報告されている異常とを比較検討したところ、白人患者での異常と日本人患者での異常がきわめて類似していることが明らかとなった。この成績は日本人の好酸球性消化管疾患の病態と白人の好酸球性消化管疾患の病態がほぼ同一であることを示唆しており、欧米での診療経験を日本人患者の診療に取り入れることの妥当性を示してい

ると考えられる。この成績は Allergol Int 64: 260-265, 2015 に発表した。

アジア地域からの好酸球性消化管疾患に関する報告は多くはなく、特に好酸球性食道炎に関する報告は少ない。そこで、これらの報告を系統的な文献検索を行って全て収集し欧米からの報告と比較を行った。その結果、白人、アジア人、日本人の好酸球性食道炎のアレルギー歴、症状、内視鏡検査での異常所見、病理組織像、予後に大きな差異はなく、人種間で好酸球性消化管疾患の臨床像に大きな差異はなく診療ガイドラインの作成において海外の診療ガイドラインが参考となることが確認できた。これらの成績は World J Gastroenterol 21: 8433-8440, 2015, Digestion 93: 7-12, 2016, J Gastroenterol Hepatol 30(suppl 1): 71-77, 2015 に発表した。

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

好酸球性食道炎の確定診断を行うために食道粘膜のどのような部位を生検すると多数の好酸球浸潤を発見でき確定診断に至りやすいかに関して検討を行ったところ、白斑を認める部位、食道下部を生検することで好酸球浸潤を発見しやすく診断が確定されやすいことが明らかとなった。このような診断の確度を高めることができる研究成果は好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成において重要な情報となると考えられる。この成績は Dig Endosc 2015 Sep 29 Epub ahead of print として発表した。

これに加えて好酸球性消化管疾患の発症における抑制性 B 細胞の役割を検討した成績を PLoS One 2016 Jan 4; 11(1): e0146191 として発表した。

D. 考察

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ために必要な情報を集積することを目的として行ってきた。

まず、好酸球性消化管疾患特に好酸球性胃腸炎の診断が混乱しており、潰瘍性大腸炎やクローン病が好酸球性胃腸炎として診断されていることが見かけられる。このような混乱の原因の一つは消化管粘膜の浸潤好酸球数の正常値が明らかとされていないことであると考えられる。この度の私たちの検討で成人の消化管粘膜各部位の正常好酸球浸潤数が明らかとなった。これは今後、診療ガイドライン作成のための診断の指針を改訂する上で有用な情報となると考えられる。さらに食道粘膜においては下部食道の白斑部の生検診断を行うことが他の部位の生検診断を行う場合に比較して診断の確度が高まること本年の研究から明らかとなった。これも診断のための生検を行う内視鏡医にとって重要な情報で診断ガイドラインの中にぜひ記載されるべき情報であると考えられる。

好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の診療ガイドラインはコンセンサスガイドラインではあるが既に欧米には複数存在している。これらの欧米白人患者から得られた成績に基づくガイドラインを日本人の診療の参考とすることができるか否かは大きな問題である。欧米のガイドラインを参考とすることが可能なら、日本の診療ガイドライン作成時の参考とすることが可能であると考えられる。本年の検討では日本人と白人の食道粘膜での RNA の発現パターンが酷似したものであることが明らかとなった。さらに、欧米白人、日本以外のアジア人、日本人好酸球性消化管疾患患者の臨床像を比較してみると、やはり極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。このような食道粘膜での RNA の発現パターンと臨床像の類似性は、疾患の病態の類似性を示唆しており、欧米で得られた臨床データの日本人患者への適応を妥当なものにしていると考えられる。このため、欧米白人患者と日本人患者の類似性の確認は日本人患者用

の診療ガイドラインの作成に重要な情報となると考えられる。

E. 結論

本研究から日本人好酸球性消化管疾患患者用の診療ガイドライン作成においては、欧米の診療ガイドラインを参考とすることが可能であることが示された。さらに、診断において重要な消化管各部位の粘膜内の正常好酸球浸潤数が明らかとなり、カットオフ値の設定が可能となった。さらに、内視鏡下の生検診断において、生検に適した部位が決定した。今後はこれらの情報を組み込んで診療ガイドラインの作成を進めていくことが重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 30(Suppl1): 71-77, 2015.
- 2) 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.* 39(4): 521-527, 2015.
- 3) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, Kawada T, Inoue K, Mikami H, Takeuchi T, Miwa H, Higuchi K, Kinoshita Y. No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over past two decades. *J. Gastroenterol.* 50: 844-852, 2015.
- 4) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S.

- Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterology*. 21: 8433-8440, 2015.
- 5) 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. *Allergology International*. 64: 260-265, 2015.
 - 6) Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Digestive Endoscopy*. [Epub ahead of print]
 - 7) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S. Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review. *Digestion*. 93: 7-12, 2016.
 - 8) Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation. *PLoS One*. 11(1): e0146191, 2016.
 - 9) 大嶋直樹, 木下芳一. 好酸球性消化管障害—好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎—. *アレルギーの臨床*. 35 : 742-746, 2015.
 - 10) 木下芳一, 石原俊治. 好酸球浸潤と消化管疾患. *成人病と生活習慣病*. 45(7) : 841-847, 2015.
 - 11) 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎. *臨床食道学*(小澤壯治, 木下芳一編), 南江堂, 東京, pp118-123, 2015.
 - 12) 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一. 好酸球性胃腸炎. *診断と治療*. 103 : 665-669, 2015.
 - 13) 宮岡洋一, 塚野航介, 上野さや香, 山之内智志, 楠 龍策, 伊藤聡子, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, 木下芳一. クローン病に合併した好酸球性食道炎の 1 例. *Gastroenterological Endoscopy*. 57 : 128-133, 2015.
 - 14) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治. 好酸球性食道炎を惹起する誘因を特定できるか? 分子消化器病. 12 : 13-18, 2015.
 - 15) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患診療ガイド. *消化器内視鏡*. 27 : 479-482, 2015.
 - 16) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治. 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断と治療を知る. *内科*. 116 : 1150-1154, 2015.
 - 17) 木下芳一. 好酸球性胃腸炎. *Medical Practice*. 32 : 1373, 2015.
 - 18) 木下芳一, 沖本英子, 石村典久. 好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎—小児と成人を含めて—. *別冊日本臨床 免疫症候群*(第2版). 35 : 203-207, 2016.
- ## 2.学会発表
- 1) 相見正史, 石村典久, 岡田真由美, 泉, 大輔, 三上博信, 清村志乃, 沖本英子, 福田直樹, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性消化管疾患の血中バイオマーカーの探索. 第101回日本消化器病学会総会, 2015. 04. 25.
 - 2) 木下芳一: 教育講演 3: 好酸球性消化管疾患の診断と治療. 第89回日本消化器内視鏡学会総会, 2015. 05. 29.
 - 3) 大嶋直樹, 石村典久, 木下芳一: ワークショップ: 内視鏡を用いた分子生物学的手法による病態解明
好酸球を可視化する～ラマン分光法を用いた好酸球性食道炎の診断～. 第89回日本消化器内視鏡学会総会, 2015. 05. 29.
 - 4) 石村典久, 相見正史, 木下芳一: ワークショップ: 稀少難治性消化管疾患における内視鏡の役割
好酸球性食道炎における内視鏡検査の意義—当院で経験した44例の解析. 第89回日本消化器

内視鏡学会総会, 20145. 05. 31.

- 5) 沖本英子, 泉 大輔, 三上博信, 相見正史, 谷村隆志, 石村典久, 足立経一, 木下芳一: 好酸球性食道炎に認められる内視鏡所見についての検討. 第 69 回日本食道学会学術集会, 2015. 07. 03.
- 6) 泉 大輔, 石村典久, 三上博信, 相見正史, 木下芳一: 好酸球性食道炎の内視鏡所見に関する正診率および検者間診断一致率の検討. 第90回日本消化器内視鏡学会総会, 2015. 10. 09.

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

（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：Eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID) の呼称が好酸球性消化管疾患と統一され、また本疾患の診断基準も定まり、改定もされてきている。医療従事者の間でも本疾患の認知度は高まり、診断される機会が増えている。現在、診療ガイドライン作成のためのClinical question (CQ)、PICOなどの作成がすすめられており、EGIDに対する関連性遺伝子および統合オミックス解析を京都大学へ継続して症例を登録している。

A. 研究目的

筆者らはこれまで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いる。その成果は我が国のIBD診断基準の作成にもつながり改定、公表を行ってきた。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。好酸球性消化管疾患 (EGID) とIBDの鑑別に関しても進めてきている。しかし、臨床における課題は残されており、今後も継続した臨床の蓄積、ガイドライン作成のための診断や治療に関する方針の統一性が求められる。

B. 研究方法

(1) 診断基準が作成され、厚生労働省の特定疾患にも認定された。診断基準もその後の研究により改定を加える必要がある。

(2) 近年では医療従事者の間でも認知度が急速に高まっている。近医や関連施設での診断、紹介症例も増えている。当院診断症例、紹介症例に対して本人へ説明、同意のうえ可能な限り京都大学へ遺伝子や統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) 好酸球性消化管疾患ガイドライン作成における作成委員としての作業が始まった。

（倫理面への配慮）

説明、同意を得ており倫理面への配慮は十分にを行った。

C. 研究結果

(1) 以前より食道内には生理的に好酸球が存在しないが、その他の消化管には好酸球が健常者でも存在することが問題となっていた。健常人での好酸球を調べるとともに、既存の診断基準に好酸球数についての情報を加味する必要があった。現在では難病情報センターのガイドラインにおいても好酸球性胃腸炎の診断には終末回腸、右側結腸では健常者でも20/HPF以上の好酸球

浸潤を見ることがあるため注意を要することが加えられている。また他の炎症性腸疾患、寄生虫疾患、全身性疾患を除外することを要しており、我々も炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎との鑑別はたびたび述べてきた。

(2) EGIDに対する医療従事者の認知度は日々増しているものと思われる。特に好酸球性食道炎に関しては特徴的な内視鏡像が明らかとなったため、以前は観察のみで検査を終了されていた所見が、現在では積極的に好酸球性食道炎を疑われ、生検が行われている。結果として好酸球性食道炎と診断される症例の増加、紹介が増えつつあり、これらの症例を倫理面に配慮しながら遺伝子、統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) Minds準拠ガイドラインにおいてシステマティックレビュー (SR) をすすめるための診断、治療法などにおけるClinical question (CQ) の設定が決まりつつある。またCQに合わせてPICO案も併せて作成されてきている。

D. 考察

以前と比較し近年EGID症例が増えている要因の一つとして医療従事者間の認知度が関わっていることは疑う余地はない。厚労省の難治性疾患ホームページへの掲載、各種学会、研究会での発表、また医学雑誌や論文などの影響によるところが大きいと思われる。診断症例が増えるに従い、さらに臨床データが蓄積され、診断、治療法などに有用な情報になると考える。また診断基準に関しては2010年に木下由美子で作成された診断指針案より徐々に改定が加えられている。詳細な条件を加味することにより、他疾患を除外しやすく、高い精度で診断できるようにになっている。この基準によりEGID症例のさらなる蓄積、また遺伝子や統合オミックス解析により病態解明も進むと

思われる。診療ガイドライン作成においては作成委員会で行われている。

E. 結論

EGIDは我が国においても明らかに診断症例は増えており、診断基準も改定を加えつつ定まってきた。症例増加により病態解明とともに治療法探索研究が進められる。システマティックレビュー (SR)、Clinical question (CQ) の設定、PICOについても決定される予定である。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1, Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.

論文名 : Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2114-2122.

2, Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, Matsui T, Ota A, Iwashita A.

論文名 : Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas*. 2015;44:434-440.

3, Hirai F, Matsui T.

論文名 : Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease. *Integr Food Nutr Metab*. 2015;2:148-150.

4, Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.

論文名 : Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission

after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc*. 2015;27:73-81.

5, Sato Y, Matsui T, Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.

論文名 : Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015;30:1713-1719.

6, Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.

論文名 : Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey). *Hepatogastroenterology*. 2014;61:1654-1660.

7, Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group.

論文名 : Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort. *J Gastroenterol* 2014;49:683-691.

H. 知的財産権の出願・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

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：国内外で注目が集まっている好酸球性消化管疾患（EGID）は指定難病となった。本研究ではEGIDに関するMinds準拠のガイドライン作成を行っている。本研究班のメンバーと関連する学会等から統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員を選出した（本研究分担者は作成委員長および幼児から成人のグループリーダー）。本研究分担者は幼児-成人の好酸球性消化管疾患について、SCOPE、CQおよびCQに基づくPICOについて案を作成した。幼児-成人のEGIDは好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して作成を行っている。本年度はシステマティックレビュー（SR）の進め方について検討した。幼児-成人のEGIDについてはCQが多くなることから治療に限定しSRを行い作成することとなった。研究班全体としては新生児・乳児の本症（新生児・乳児消化管アレルギーを含む）と幼児-成人のEGEはエビデンスレベルの高い論文が少なく、症例報告が多いこと、国内外での差異が予想されることから、疾患名で文献検索を行い、各CQに合致する内容を構造化抄録形式でSRを行う事こととした。EoEに関してはエビデンスが多いので、通常のSRを行うこととした。また新生児-乳児において疾患の定義が問題となり、結果として新生児・乳児非IgE依存性食物蛋白誘発胃腸症の名称が考案された。新生児-乳児についてはその疾患概念、欧米との差異が、幼児-成人のEoEについては本邦での診療に沿ったものにすることが、EGEに関しては欧米のガイドラインも整備されておらず、エビデンスレベルは低くとも重要な本邦での知見を含めたものの作成が重要と考えている。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患（EGID）は指定難病となり、本邦で増加している新生児・乳児消化管アレルギーと欧米や本邦成人で増加傾向にある好酸球性食道炎を含んでおり、国内外で注目が集まっている疾患である。本研究では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にするために、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、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が選出された。本研究分担者は作成委員長および幼児から成人のグループリーダーを担当している。幼児から成人の好酸球性消化管疾患について、SCOPE、CQおよびCQに

基づくPICOについて、草案を作成し、班会議で議論を行い草案の確認と追加・修正を行った。新生児・乳児と幼児から成人の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）に大別して作成を行っている。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鑑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、システマティックレビューについて、新生児・乳児、幼児・成人それぞれについて議論して方向性を決定した。

（倫理面への配慮）

消化管の病理や血液を使用する検査等、および臨床情報の2次利用に関しては、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

幼児-成人の好酸球性消化管疾患について 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（基本的内容は厚労省の難病情報センターホームページに記載）。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、会議での議論の後の改訂版を作成した（別添1）。大きな変更点としては、CQが多くなることから幼児から成人では治療に限定してSRを施行することとなった。CQごとにPICOに展開した表（素案）を別添2に示した。

システムティックレビュー（SR）に関する事項

研究班全体のSRの方向性について議論し、新生児-乳児の本症と幼児-成人の好酸球性胃腸炎はエビデンスレベルの高い論文が少なく、症例報告が多いこと、国内外での差異が予想されることから、疾患名（別添3）で文献検索を行い、論文毎に各CQに合致する内容を構造化抄録形式で記載する方法（例を別添4に示す）でSRを行う予定とした。好酸球性食道炎に関してはエビデンスが多いので、通常のSRを行い、診療機会の多い内科のメンバーを中心に推奨文を作成する予定とした。

また日本小児アレルギー学会の食物アレルギーガイドラインが2016年に改訂されるにあたり、本疾患群の記載について大きな齟齬のないようにすることを双方の会議で議論を進めている。

D. 考察

ガイドライン作成にあたり、まず疾患の定義（特に新生児-乳児）が問題となった。新生児-乳児グループの報告書に記載されると推測するので詳細は省くが、古くから使用されている Food-Protein Induced Enterocolitis (FPIES)、Food-Protein Induced (Allergic) Proctocolitis (FPI(A)P)、Food-Protein Induced Enteropathy (FPE) といった疾患群、非IgE型消化管アレルギーという概念、さらに同年齢でもEGIDが存在すること、また本症をアレルギーや腸炎と考えること自体にも十分なコンセンサスが得られていない現状があった。その一方でアレルギー分野を中心に新生児・乳児消化管アレルギーという疾患名が広く浸透している現状もあった。そのために長時間にわたり議論を行った。結果として新生児・乳児非IgE依存性食物蛋白誘発胃腸症の名称が考案され、「新生児・乳児消化管アレルギー」

」を通称とする方向になった。幼児-成人では本邦で患者数の少ないEoEに関するガイドラインを作成するため、本邦患者についてのエビデンスが少ない状況を問題とする意見もあった。しかし成人を中心に診療経験をもつ医師、本邦からの論文も増加してきていることから作成をすすめることとなった。また一方で本邦では多いとされてきたEGEに関しては、小児での経験的な多種類の食物除去療法がEoEの様に奏効したとの学会報告や症例報告が存在し、その内容を含める提案もなされたが、最近、報告された同治療法に関するSRでも推奨される結果にはならず (Lucendo AJ, et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015)、まだエビデンスの少ないことから今回は記述でふれるのみとした。

E. 結論

新生児-乳児分野についてはその疾患概念が包括する範囲、欧米との概念、取り扱いの差異がガイドライン作成での問題点と思われる。また幼児-成人のEoEについては先行する欧米の概念を十分に取り入れつつ、本邦での診療に沿ったものにすることが課題であり、EGEに関しては欧米のガイドラインも整備されておらず、本邦で患者が多いとされており、また食物アレルギーの免疫療法中のEGEの発症なども言われており、エビデンスレベルは低くとも本邦での知見を含めたものが重要と考えている。

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, Elsevier Inc., volume 52, Issue 5, 526-528, 2015.*
- 2) Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, Nishi A, and Kato M. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis. *Allergol Int, Volume 64, Supplement: S83-S85, September 2015.*
- 3) Kato M, Suzuki K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. *Allergol Int, Sep;64 Suppl:S64-70, 2015.*

- 4) 山田佳之. 【腸をもっと知る】 好酸球性胃腸症. 小児外科 (0385-6313)47 巻 4 号 353-357, 2015.
 - 5) 山田佳之、北爪幸子. こどもの医療に携わる感染対策の専門家がまとめた小児感染対策マニュアル「RS ウィルス」. 日本小児総合医療施設協議会 (JACHRI)、小児感染管理ネットワーク 編集、152-156, じほう、東京、2015.
2. 学会発表
- 1) Yamada Y, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Kato M. A multiple-food elimination diet is effective for the treatment of eosinophilic gastroenteritis (Poster). 9th Biennial Symposium of International Eosinophil Society, Chicago, USA, 2015.7.17.
 - 2) Yamada Y, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Watanabe S, Kato M. Successful Treatment of Eosinophilic Gastroenteritis with a Multiple-Food Elimination Diet (Poster). AAAAI 2016 Annual Meeting, Los Angeles, USA, 2016.3.7.
 - 3) 山田佳之、加藤政彦. 小児に流行するウイルス感染症遺伝子診断の感染管理での有用性. 第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.19.
 - 4) 鈴木一雄、加藤政彦、山田佳之、望月博之. 小児気管支喘息発作時のウイルス検索とサイトカインプロファイルにおける年齢別の検討. (ミニシンポジウム). 第 64 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.26.
 - 5) 山田佳之、磯田有香、西明、鈴木完、山本英輝、神保裕子、加藤政彦. 好酸球性胃腸炎に対する主要食物抗原除去療法の検討 (ミニシンポジウム). 第 64 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.28.
 - 6) 山田佳之、鈴木完. 経験的食物除去療法のみで寛解した好酸球胃腸炎症例の検討. 第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会、広島、2015.10.18.
 - 7) 山田佳之、樋口司、磯田有香、神保裕子、西明、加藤政彦. 主要食物抗原除去療法の好酸球性胃腸炎でのステロイド減量効果. アレルギー・好酸球研究会 2015、東京、2015.10.24.
 - 8) 渡部悟、山田佳之、小河原はつ江、村上博和. Th2 細胞関連表面抗原陽性細胞でのサイトカイン産生の検討. 第 62 回日本臨床検査医学会学術集会、岐阜、2015.11.20.
 - 1) 山田佳之、磯田有香、西明、鈴木完、山本英輝、神保裕子、加藤政彦. 全身性ステロイド長期投与なしに寛解し得た好酸球性胃腸炎患者の検討. 第 52 回日本小児アレルギー学会、奈良、2015.11.21.
3. 講演
- 1) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患と (Eosinophilic Gastrointestinal Disorders) アレルギー (特別講演). 第 45 回埼玉喘息・アレルギー研究会. さいたま、2015.8.29
 - 2) 山田佳之. 小児喘息の病態と治療について. 群馬小児ぜんそく治療 UPDATE. 群馬、2015.11.11
 - 3) 山田佳之. タスクフォース (運営指導) 全国自治体病院協議会 第 127 回臨床研修指導医講習会. 東京、2015.12.18~20.
 - 4) 山田佳之. その他の食物アレルギー関連疾患. 第 16 回食物アレルギー研究会. 東京、2016.2.14.
- 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

別添 1

好酸球性消化管疾患ガイドライン（幼児-成人）

Minds準拠診療ガイドライン 疾患トピックの基本的特徴・診療アルゴリズム
・スコープ-EGID-20151123案（2015/11/23会議資料）

臨床的特徴
<p>好酸球性食道炎（EoE）は、米国でAmerican Gastroenterological Association（AGA）、American Academy of Allergy, Asthma & Immunology（AAAAI）、American College of Gastroenterology（ACG）から2007、2011、2013年にガイドライン（成人も含む）が発表された。小児の好酸球性胃腸炎（EGE）に関して出版されたガイドラインはない。1990年にTalley NJらの基準がしばしば用いられる。また本邦では本研究班で作成された診断治療指針が難病情報センターホームページに示されている（表1、2）。</p> <p>EGIDはその部位により好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、大腸炎（EC）に大別される。EGEとECの厳密な区別は困難であり、EGEに包括する。原因によって一次性と続発性（二次性）に分類される。また一次性の食道好酸球増多（広義の一次性EoE）はEoEとPPI-responsive esophageal eosinophilia（PPI-REE）にわけられ、臨床症状と病理所見からEoEを疑われたがプロトンポンプ阻害薬（PPI）に良好な反応を示した場合はPPI-REEとされることもある。二次性は基礎疾患の治療が主であり、主として一次性についてガイドラインが必要である。一次性の病態はIgE型と非IgE型の混合型アレルギーとされている。しばしば複数の抗原が原因となる。</p> <p>EoEに関しては患者数の多い欧米でのガイドラインを基礎に本邦の診療の特徴を加味することが考えられる。それに対してEGEは本邦で患者数が多く、欧米のガイドラインも存在しないことから新規にガイドライン作成が必要である。</p>
疫学的特徴
<p>EoEは欧米で、1990年代後半から患者数が急増し、米国での有病率は52人/100,000人とされており、男性に多い。本邦成人での患者数は、EoE平均4.3人/年程度、EGE平均24人/年程度である。小児EoEの国内例はこれまでに数例が確認されている程度、EGEは医学中央雑誌での検索では2005年以降100例前後の報告がある。</p> <p>一方、欧米では小児8.9人/年、成人5.9人/年との報告がある。現時点ではEGEの方が本邦では頻度の高い疾患と考える。</p>
診療の全体的な流れ
<p>臨床症状で疑い、内視鏡的に消化管組織を生検して病理所見で著明な好酸球性炎症を確認することで診断される。小児では消化管内視鏡検査が可能な施設が限られていることもあり、最初からEGIDを疑い生検される症例は少ないと考える。内視鏡所見はEoEでは特異的であり、EGEでは非特異的である。病理検査では組織好酸球が一つの基準となる。食道以外では生理的好酸球が存在し注意を要する。また上皮内、胃腺や陰窩、筋層への好酸球浸潤、好酸球性膿瘍、シャルコーライデン結晶などが参考所見として有用である。末梢血好酸球増多はEGEでは認めることが多いが、EoEでは認めない症例も多い。EoEでは食道粘膜でのEotaxin-3のmRNA発現は感度の高い所見であるが研究室レベルの検査である（診断の流れは図1、2参照）。</p>

【3-3 スコープ】

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診療ガイドライン 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) 疾患トピックの説明	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：消化器科医、アレルギー科医、外科医、血液・免疫科医、小児科医（一般小児科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児血液科医）、小児外科医、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、これまでの本研究班（合併前の各班を含む）で作成・提案された診療指針および指針案、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、EGEに関しては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がある。食物アレルギーとの関連から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も関連する。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 <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。
	重要臨床課題 2 <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	本ガイドラインがカバーする範囲 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）	
	本ガイドラインがカバーしない範囲 2歳未満 2次性EGID 本ガイドラインがカバーする臨床管理 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法 本ガイドラインがカバーしない臨床管理 外科治療	
(8) クリニカルクエスション (CQ) リスト	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

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	2歳以上上限なし			
疾患・病態	好酸球性食道炎(EoE)			
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I: PPI治療を行う/C:行わない、局所あるいは全身ステロイドを同時あるいは優先して使用、食事療法、免疫調節薬・抑制薬				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	診断精度が上がる	益	点	
O2	EoEとPPI-REEの鑑別が出来る	益	点	
O3	効果がない場合に治療が遅れる	害	点	
O4	薬剤による副作用がある	害	点	
O5	時にステロイド治療を回避できる	益	点	
O6	服薬コンプライアンスが良い	益	点	
O7	保険適応がない	害	点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か(PPI-REEとの鑑別となるか、またEoEを疑った場合の初期治療となるか)				

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題(Key Clinical Issue)				
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	2歳以上上限なし			
疾患・病態	好酸球性食道炎(EoE)			
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I: 全身性ステロイド治療を行う/C:行わない、局所ステロイド、食事療法、免疫調節薬・抑制薬				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	症状を改善する	益	点	
O2	組織好酸球が減少する	益	点	
O3	服薬がしやすい	益	点	
O4	副作用が多く、時に重大	害	点	
O5	時にステロイド依存性になる	害	点	
O6	施設による違いが少ない	益	点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ2. 経口ステロイドは有用か(適応、投与量、長期予後、副作用)				

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	2歳以上上限なし			
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)			
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I: 局所ステロイド治療を行う / C: 行わない、全身性ステロイド、食事療法、免疫調節薬・抑制薬				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	症状を改善する	益	点	
O2	組織好酸球が減少する	益	点	
O3	年少者や高齢者で服薬が内服が困難	害	点	
O4	副作用が少ない	益	点	
O5	保険適応がない	害	点	
O6	本来の使用法ではない(嚥下の場合)	害	点	
O7	医療保険以外の費用がかかる	害	点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ3. 局所ステロイドは有用か(適応[保険適応についても]、投与量、長期予後、副作用)				

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	2歳以上上限なし			
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)			
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I: 選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養のいずれかを行う / C: 行わない、全身性/局所ステロイド、成分栄養、さらに限定した食物除去、免疫抑制薬・抗アレルギー薬				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	症状を改善する	益	点	
O2	組織好酸球が減少する	益	点	
O3	根治治療になる	益	点	
O4	成分栄養よりQOLが良い	益	点	
O5	食事管理が困難	害	点	
O6	除去の継続が困難	害	点	
O7	食物アレルギーの診断ができる	益	点	
O8	治療法が家庭や施設で異なる	害	点	
O9	不要な除去を避けられない	害	点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ4. 経験的食物除去は有用か(選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養)				

【3-4 クリニカルクエスションの設定】

スコープで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)				
治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬				
CQの構成要素				
P (Patients, Problem, Population)				
性別	指定なし			
年齢	2歳以上上限なし			
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)			
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)			
その他				
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト				
I: 免疫抑制薬・抗アレルギー薬治療 (抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラスタストいずれか使用) を行う / C: 行わない、全身性/局所ステロイド、食事療法				
O (Outcomes) のリスト				
	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O1	症状を改善する	益	点	
O2	内服が容易である	益	点	
O3	副作用が時に重大となる	害	点	
O4	ステロイドを減量出来る	害	点	
O5			点	
O6			点	
O7			点	
O8			点	
O9			点	
O10			点	
作成したCQ				
CQ5. 免疫抑制薬・抗アレルギー薬は有効か (免疫抑制薬、抗アレルギー薬 [抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラスタスト] それぞれについて短期・長期効果、副作用)				

別添 3

新生児・乳児IgE非依存性食物蛋白誘発胃腸症（新生児・乳児消化管アレルギー）をあらわす病名・病態

2歳未満における下記

Neonatal transient eosinophilic colitis
Gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated cow's milk allergy
Food sensitive enteropathy
Food protein-induced enterocolitis syndrome
Food protein-induced (allergic) proctocolitis
Food protein-induced enteropathy
Intestinal cow's milk allergy
Allergic (procto)-colitis
Eosinophilic gastrointestinal disorder
Eosinophilic enteritis
Eosinophilic enterocolitis
(Allergic) eosinophilic colitis
Eosinophilic esophagitis
Eosinophilic enteropathy
Food intolerance
Rectal bleeding
Hematochezia

好酸球性胃腸炎（幼児-成人）

2歳以上においてEosinophilic esophagitisを除く下記

Eosinophilic enteropathy
Eosinophilic gastroenteritis
Eosinophilic (associated) gastrointestinal disorders
Eosinophilic gastritis
Eosinophilic enteritis
Eosinophilic duodenitis
Eosinophilic colitis
Gastrointestinal eosinophilia
Intestinal eosinophilia
Gastric eosinophilia
Colonic eosinophilia
Gastrointestinal eosinophil infiltration
Intestinal eosinophil infiltration
Gastric eosinophil infiltration
Colonic eosinophil infiltration
Gastrointestinal eosinophil inflammation
Intestinal eosinophil inflammation
Gastric eosinophil inflammation
Colonic eosinophil inflammation

好酸球性食道炎

2歳以上において上記好酸球性胃腸炎を除く下記

Eosinophilic esophagitis
Esophageal eosinophil inflammation
Esophageal eosinophil infiltration
Eosinophilic gastrointestinal disorders（上記を除く）
Eosinophil associated gastrointestinal disorders（上記を除く）
Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophilia
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil infiltration
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil inflammation

重要臨床課題「適切な診断・検査法とは何か？」のCO
 CO1-1. 適切な除去試験、ALST、負荷試験とは？（適応やタイミングなどにも言及）
 CO1-2. 症状良好感の観察、超音波、内視鏡、生検などの消化器検査は有用か？
 CO1-3. 診断後の適切な治療法・薬物療法の選択・評価の標準化は有用か？

重要臨床課題「適切な初期治療法は？」
 CO2-1. 適切な抗酸除去療法は？（加水分解乳、アミノ酸製剤、母乳の食事指導、6種抗酸除去などに言及）
 CO2-2. 薬物療法は有用か？（ステロイド薬、抗アレルギー薬、免疫調節薬などに言及）

重要臨床課題「適切な検査法は？」
 CO3-1. 抗酸除去後いつまで必要か？（自己診断法にも言及）
 CO3-2. 次への適切な検査法は？（経腸中・腔内中の検査法にも言及）

0が推奨ある場合を含む。推奨COには当する場合は、0をCO毎にセルをコピーして分けて作成する

研究デザイン: MA(メタ分析)・SR(システマティックレビュー)・CPG(ガイドライン)・RCT(ランダム)・CCT(非ランダム)・CO(コホート)・CC(症例対照)・CS(横断)・CA(症例集積)・CR(症例報告)・RV(総説)・OT(その他)

文献No.	担当	ID	Language	Authors	Title	Journal	Year	Volume	Pages	研究デザイン	P: 症例数、対象疾患、研究概要	Q: 患者に対して行うことを推奨するかどうか、検討したい介入を列記する	O: アウトカム(どの介入が推奨されるか)を判断するための基準となるもの	結論	CO	採用/不採用	コメント
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	ALST	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中1例に施行されアレルギーの診断に有用としている。	1	採用	1例のみ
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	負荷試験	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中3例に施行されすべて寛性、14か月、5か月、7か月での施行であり慢性寛解の負荷試験である。	1	採用	症状が消失して数か月経過した場合には慢性寛解か急性寛解の負荷試験である。
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	便中好酸球	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中4例に施行されいずれも慢性であり診断に有用	1	採用	5例中4例に施行されいずれも慢性であり診断に有用
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	消化管造影	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中4例に施行されLHが2例、2例で狭窄が確認できた。診断には有効	1	採用	狭窄は有用な所見であるが、LHは腫瘍が残る
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	内視鏡検査	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中3例に施行され、いずれも非特異的な炎症所見が観察された。有用な所見はあるがEGIDの慢性特異性はない。	1	採用	5例中3例に施行され、いずれも非特異的な炎症所見が観察された。有用な所見はあるがEGIDの慢性特異性はない。
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	生検	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中3例に施行され、いずれも好酸球性炎症所見があり、EGIDとしての診断には有用	1	採用	
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	特異的徴候として血便	本症(Non-IgE+EGID)の診断に有用か	5例中4例の主張が血便であり比較的特異的な徴候かもしれない。	1	採用	
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	病型分類	EGIDとして分類	5例中3例が生検で診断、うち1例はHES合併である。診断可能である。	1	採用	
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	病型分類	Non-IgEとして分類	5例中1例がnon-IgEと診断	1	採用	
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	原因食物の除去	臨床症状、検査値の改善	5例中4例で加水分解乳あるいは母乳の抗酸除去で改善しており有用である	2	採用	
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	ステロイド薬	臨床症状、検査値の改善	5例中1例で使用され効果があるがHES合併例であり一次性の治療に有用とは考えにくい。	2	不採用	HESとしての治療例であり対象と異なる
E-1	山田佳之	21646794	eng	Yamada Y	Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants.	Int Arch A	2011	155	40-45	CA	単施設での5例の乳児のEGID(疑い含む)の症例集積	除去期間	負荷試験あるいは再導入の時期	5例中3例に施行されすべて寛性、14か月、5か月、7か月で施行され慢性寛解が確認されている。	3	採用	

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 大塚 宜一 順天堂大学医学部小児科
客員准教授

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。そのうち、新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症のガイドライン作成を担当した。研究班の分担協力者、関連する学会、患者および患者家族から統括・作成・システマティックレビュー委員をそれぞれ選出した。本疾患は、もともと稀少疾患でまた対象が新生児から乳児期早期であることからエビデンスが十分でない疾患であることが確認された。特にアレルギー分野と消化器分野の医師で、疾患概念が異なる部分が多く、その統一をはかった。まず、多くの経験者が共有できる疾患トピックの基本的特徴、スコープ案を作成した。また、適切な診断・検査法とは何か？適切な初期治療法は？適切な維持療法は？などに関し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進めるとともに、エビデンスをもとにガイドラインの作成を進めている。

A. 研究目的

新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症を対象として、Minds に準拠したガイドラインを作成する。

B. 研究方法

本研究班のメンバーによる協議の後、新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症のガイドライン作成を担当することとした。関連する日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、患者および患者家族からなる統括・作成・システマティックレビュー委員をそれぞれ選出し、ガイドラインの作成を行った。作成にあたっては、班会議で議論を行い疾患トピックの基本的特徴、スコープ案を作成した後、草案の

確認と追加・修正を行った。新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症は、food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enteropathy (FPE)の 3 つに大別して進めることとした。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成時のエビデンスの収集に関しては、システマティックレビューを行った。また、十分なエビデンスがないと考えられる分野における臨床的研究等に関しては、個人情報に十分配慮するとともに、既存の消化器病関連の研究として順天堂大学における倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

Minds に準拠し疾患トピックの基本的特徴、

スコープ案を作成した。本疾患は、もともと稀少疾患であり、また、対象が新生児から乳児期早期であることから積極的な生検などの科学的な臨床検討がなされておらずエビデンスが十分でない疾患であることが確認された。特にアレルギー分野と消化器分野の医師で、疾患概念が異なる部分が多く、その統一をはかった。対象疾患およびその病態に関して、まず、多くの経験者が共有できる基本的特徴、スコープ案を作成した(添付資料 1)。

新生児期から乳児期早期の嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの症状を示す疾患に対して、抗原特異的リンパ球刺激試験 (ALST) の結果をもって本疾患と診断される症例が多く、消化器疾患などが十分に鑑別されていないことが指摘された。そこで、本ガイドライン作成においては、消化器疾患などの鑑別を進めやすいものにする一方、各症状に対する鑑別疾患並びに診断の要領を記した。

さらに、①適切な診断・検査法とは何か？②適切な初期治療法は？③(予防も含めた)適切な維持療法は？などに関しクリニカルクエスト (CQ) を設定することで、本疾患に関して意見の分かれる内容のシステムティックレビューを行うこととし準備を進め、エビデンスをもとにしたガイドラインの作成を進めている。

D. 考察

本疾患は、もともと稀少疾患であり、また、対象が新生児から乳児期早期であることから生検を含めた臨床的検討が十分に成されておらず、特に本邦におけるエビデンスが十分でない疾患であることが再確認された。特に、以下に記す病態のさらなる解明が求められた。

①細胞性免疫反応と抗原特異性について

本疾患のうち FPIES と FPE は、原因となる食物を摂取して誘発される消化管の炎症性病変が本態と考えられる。特に FPE で認めら

れる粘膜障害は、小腸粘膜の絨毛萎縮や陰窩過形成を呈し、上皮間リンパ球および粘膜固有層内リンパ球の浸潤が観察される。GvHD で認められる小腸粘膜障害と同じ変化であることからその病因として細胞性免疫反応の関与が示唆される。しかし、FPIES と FPE の両者が同じような機序、すなわち消化管粘膜局所のリンパ球が抗原特異的に反応して病態を形成しているかどうか十分な検証はなされていない。一方、FPIAP で認められる好酸球や好中球の粘膜浸潤も、抗原特異的な反応かどうか十分な証明はなされておらず、抗原非特異的な反応 (不耐症) が含まれる可能性も否定できない。

②抗原特異的リンパ球刺激試験について

細胞性免疫反応を示唆する手段として ALST が用いられている。病因を検討する上でも有効な手段である。一方、除去試験と末梢血を用いた ALST の結果をもって本症と診断し、抗原除去が指導されている症例が少ない。ALST の本疾患に対する特異度は必ずしも 100%ではなく、基礎疾患として消化器疾患が見逃されている可能性がある。また、哺乳しかしていない乳児期早期までの児においては抗原特異性を証明することが難しく、結果、アレルギー反応と不耐症を区別し難い。

以上を鑑み、今回作成されたスコープ案を、将来的に確認して行く作業が必要であると考えられた。

E. 結論

本疾患の多くの症例は乳児期後期までに寛容が誘導され、食物制限が不要となっていることを踏まえ、本疾患は単なるアレルギー疾患ではなく、寛容が誘導される過程における過剰な生体反応である可能性も十分に念頭に入れ診断・治療にあたる必要性が確認された。

F. 健康危険情報