

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、適切な診断・検査法とは何か？

適切な初期治療法は？ (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。

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。

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

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohtsuka Y. Food intolerance and mucosal inflammation. *Pediatr Int*. 2015; 57:22-9.
2. Obayashi N, Suzuki M, Ohtsuka Y, et al. Management of tacrolimus-associated food allergy after liver transplantation. *Pediatr Int*. 2015; 57: 1205-7.
3. Yamazaki S, Endo A, Ohtsuka Y, et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for systemic lupus erythematosus: a case report. *BMC Res Notes*. 2015; 28; 8: 487.
4. Yamazaki S, Nakano N, Ohtsuka Y, et al. The transcription factor Ehf is involved in TGF- β -induced suppression of Fc ϵ RI and c-Kit expression and Fc ϵ RI-mediated activation in mast cells. *J Immunol*. 2015; 195: 3427-35.
5. Obayashi N, Ohtsuka Y, Hosoi K, et al. Comparison of gene expression between pediatric and adult gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015 Jul 3. doi: 10.1111/hel.12245. [Epub ahead of print]
6. Jimbo K, Suzuki M, Ohtsuka Y, et al. Usefulness of magnetic resonance angiography for the evaluation of varices at hepaticojunostomy after liver transplantation. *Acta Radiol Open*. 2015; 27;4:2058460115578600.
7. Jimbo K, Aoyagi Y, Ohtsuka Y, et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatr Int*. 2015; 57: e18-22.
8. Suzuki M, Saito N, Ohtsuka Y, et al. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*. 2015; 57: 113-8.
9. Jimbo K, Arai K, Ohtsuka Y, et al. Isolated autoimmune enteropathy associated with

autoantibodies to a novel 28-kDa duodenal antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: e17-9.

2. 学会発表

1. 大塚宜一. 新生児・乳児消化管アレルギーの鑑別疾患. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム 15, 非 IgE 依存性消化管アレルギー最新の知見. 東京. 2015.5.28
2. 大塚宜一. 消化管から見た食物アレルギーについて. 第 52 回日本小児アレルギー学会 シンポジウム. 奈良. 2015.10.28
3. 米山俊之, 工藤孝広, 大塚宜一, 他. ロイコトリエン受容体拮抗薬が奏功した好酸球性胃炎の 14 歳女子例. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 大阪. 2015.4.19
4. 長谷川琴葉, 馬場洋介, 大塚宜一, 他. 食物アレルギー児を対象とした栄養評価の検討. 第 25 回台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19
5. 米山俊之, 森真理, 大塚宜一, 他. 最近経験した血便例における母乳栄養の検討. 第 30 回日本母乳哺育学会・学術集会, 東京. 2015.10.4.

3. 講演

1. Ohtsuka Y. Symposium I “Malnutrition in Asia”. ASPR 2015, Osaka. 2015.4.15
2. 大塚宜一. 小児の下痢・血便・腹痛 食物アレルギーから IBD まで. 第 112 回 江戸川区小児科医会学術講演会, 東京. 2015.3.18
3. 大塚宜一. 消化と消化管アレルギー. 第 52 回 台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19

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