

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
総括研究報告書

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
研究分担者	木下 芳一	島根大学医学部内科学第二
	八尾 建史	福岡大学筑紫病院 内視鏡部
	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科
	大塚 宜一	順天堂大医学部 小児科学講座
	工藤 孝広	順天堂大医学部 小児科学講座
	藤原 武男	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 国際健康推進医学分野
	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・感染研究部
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1250名の登録を得、新たな重要概念を付与することができた。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、文献検索、システムティックレビューを行い、ガイドラインを完成させた。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、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

食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意）

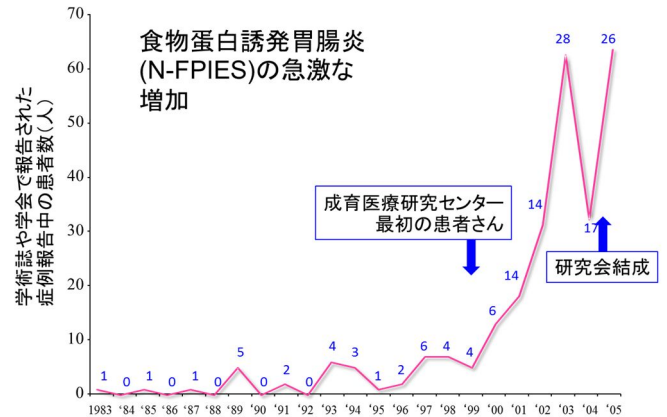
幼児から高年期（高齢者）まで罹患する

好酸球性食道炎（EoE; Eosinophilic Esophagitis） 食道に炎症が限局

好酸球性胃腸炎（EGE; Eosinophilic Gastroenteritis） 消化管の広い範囲に炎症あり

図；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しんだ症例		
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

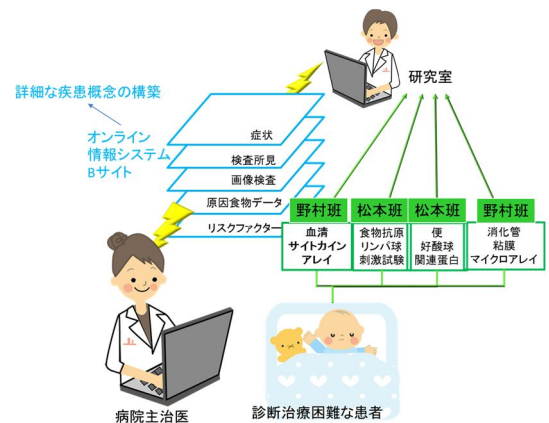
日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有。幼児-高年期においては、欧米では、食道のみに限局したEoEが90%を占め、日本では逆に90%がEGEである。消化管が広範囲に障害されるEGEは、EoEよりはるかに苦しみが大きい。EGE患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

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て、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

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。

GWAS, 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、1250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

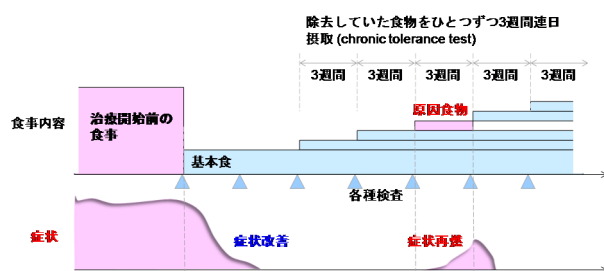
と推奨度を決定する。MindsガイドラインセンターのAGREE IIにのっとり評価を受ける。担当；班員全員。Minds 作成委員は別ページに記載。

3.診断検査開発、消化管組織好酸球数正常値の決定

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。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程度存在する原因食物を同定することができる。この方法は本研究班が独自に開発したものであり、国際学会などで注目されている。

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

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。

GWAS, 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、発症年令、消化管炎症部位についてレビューを行う。

（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、強要にあたらぬ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）500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、1250名に到達している。

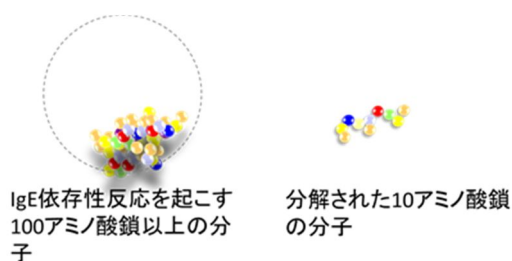
A サイトの 750 名のうち、新生児-乳児 N-FPIES の診断が確実と思われる 350 名について解析（鈴木啓子医師）が行われ、rewrite を促すなど、データのクリーニングによって欠損値の少ない、信頼できるデータが完成した。

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。このような患者は、牛由来ミルクが原因となっていることが多く、クラスター1であっても母乳が原因の患者は発症が有意に遅かった。

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。

治療乳の解析によりあらたな疾患概念が付与されようとしている。治療乳の最長残留アミノ酸鎖長は、中等度加水分解乳（20-50 アミノ酸鎖）、高度加水分解乳（10 アミノ酸鎖）アミノ酸乳はもちろんアミノ酸一分子のみが含まれている。寛解率をみると、乳製品除去母乳は寛解率が80%程度、アミノ酸乳は90%、高度加水分解乳80%、中等度加水分解乳55%であった。つまり、10アミノ酸鎖程度の小分子が炎症のトリガーとなることが初めて証明された。10アミノ酸鎖は丁度抗原特異的T細胞が、抗原提示細胞のMHCクラスII分子に提示されて認識する長さに相当する。



図；IgE依存性食物アレルギーとN-FPIESやEGEでは問題となる分子の大きさが異なる。例として、牛乳の主要蛋白であるカゼインは200アミノ酸鎖である。食物アレルギーは100アミノ酸鎖以上の大きさの分子を認識して反応が起きることが多いが（図左）、N-FPIESやEGEでは10アミノ酸鎖のような小分子が炎症のトリガーとなる。除去ははるかに慎重におこなわなければ成功はおぼつかない。

この寛解率は、4つのサブグループ（クラスター）において、結果に差が見られず、これまで病態の共通部分は小さいと思われていたが、アレルギー蛋白質の認識メカニズムが共通などではないかという仮説が生まれた。

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；2016年度は2回の作成委員会と、数回の責任者会議が

開かれ、山田作成委員長のもと、システマティックレビューが行われ、作成委員の評価も得て、Minds準拠ガイドラインが完成した。

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。

2017年4月号のJ Allergy Clin Immunolに、FPIESについて、欧米の初めてのInternational consensus guidelineが発表された。研究代表者はこの作成に携わり、欧米よりも重症な日本の患者が経験している事象についてページを割いてもらった。

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200名の登録がなされている。

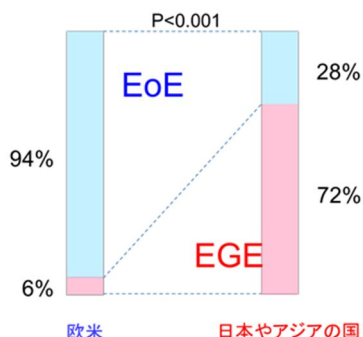
4. 治療法を開発する

Inclusion criteriaを満たした年長児、および成人のEGE10名について、6種除去を行い、9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、国際学会での発表と論文化も行った (Sato M et al. AAAAI 2017, Yamada et al. Allergology International 2014)。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。特に問題となるのが、非IgE依存性反応に共通と考えられる現象、すなわち10ペプチド程度のアミノ酸鎖によって炎症が起きることである。例えば豚肉が原因食物であった場合、豚肉の蛋白質が分解されたブイヨンなどでも反応がおきてしまう。これはIgE依存性反応ではまず見られない現象である。

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；2,621名の症例報告のシステマティックレビューを行い、欧米の報告では全EGID中、94%をEoE（食道のみの炎症）が占め、日本などでは逆に72%がEGE（消化管の広範囲に炎症）であった。人種によって大きな差があった（Ito J et al, Allergol Int 2015）。

2つの論文が既に完成しており（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た。いずれの会においても白人がほとんどを占めるEoEと日本人に多いEGEという事実が驚かれることが多かった。

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、散発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してきたが、更に詳細な疾患概念構築を行うことができた。

特にN-FPIESにおいては、10アミノ酸鎖が病原アレルゲンとして認識されること、これが4つのクラスター間で差がなく、認識システムが共通である可能性があること、

嘔吐、血便が同時に見られるクラスター1は、消化管穿孔などを起こす最重症例が多く、特に牛乳由来ミルクによる例が多かった。様々な発症リスクファクターが発見された。胎内感作、胎内発症であることが証明された。これらについてほぼ論文化が終了し、投稿を行う。

EGEについては、その炎症部位の広がりから、全消化管タイプ、上部消化管タイプ、下部消化管タイプの3種類に分けられる。原因食物が新生児-乳児の原因食物や欧米のEoEと全く異なっており、豚肉、牛肉、鶏肉などが上位を占めていた。90%の患者が多種食物除去によって寛解した。豚ブイヨンなど、短いペプチドが原因となって炎症が起きることがわかった。

B サイトは 500 名の登録がなされている。A サイトと比して、乳児期のみならず、年長児、成人に対象を拡大したこともあり、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。このため、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。

Minds 準拠ガイドラインが、作成委員長である山田佳之分担研究者を中心に全国の医師の努力が結集され完成した。

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90%で成功したが、これは欧米におけるEoEで、同治療が70%に成功するとしたことと合致する。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る。また、10アミノ酸鎖などの小分子が炎症の原因となるため、栄養には特に注意が必要である。ほとんどの施設ではまだ実施困難である。現時点では小児～青年期は国立成育医療研究センター、高年期を含む成人は島根大学第2内科に患者を集中させるべきであろう。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、1250 名の情報が集積されている。N-FPIES, EGE とともに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；正確な患者情報登録を続けて、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29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を完成した。

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になることを目指している。米国主導で作成された国際ガイドラインにも日本の実態を盛り込むことができた。

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。

Mindsの評価を得次第、Mindsガイドラインを公開予定である。

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つて、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、90%に寛解を得た。目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；EGEの治療は、患者のほとんどが、日本に存在し、6FEDの成果は、医学界の先端に位置する。

今後の展望；6FEDについては、厚労省難治性疾患克服研究事業及びAMED難治性疾患実用化研究事業においてその有用性と問題点を明らかにする研究を2017-2019年度に行う。また原因食物が5種を超えるような重症持続型EGE患者においては6FEDさえも、長期寛解維持は困難である。そうなるとアザチオプリンなどの免疫抑制剤に頼らざるを得ないが、副作用が生じることも少なくない。このため次の治療オプションを考案する必要がある。

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。効率は良いと考える。

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が完成した。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。

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. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー、日本医師会雑誌 第 145 号、特別号 (1) アレルギー疾患のすべて 2016年6月15日発行 p248-250.
2. 野村伊知郎. 新生児-乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方. 小児科. 2016;57(11):1369-75.
3. 野村伊知郎. 【新たな指定難病としてのアレルギー関連疾患】 好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 2016;65(1):35-40.
4. 野村伊知郎、シンポジウム 3、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、日本小児アレルギー学会雑誌、第 30 巻第 1 号 (平成 28 年 3 月発行) p27-32.
5. 野村伊知郎、アレルギー用語解説シリーズ、新生児-乳児消化管アレルギー、アレルギー Vol. 65 (2016), p77-78.
6. 野村伊知郎. 【特集アレルギーNext Stage】消化管アレルギー；新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎. 小児内科 2017;49(1):35-40.89-93.

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. 佐藤真教, 正田哲雄, 清水泰岳, 野村伊知郎, 竹内一朗, 清水俊明, et al. 小児の好酸球性胃腸炎における内視鏡所見とマイクロアレイ解析の検討. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2016 年 9 月 16-18 日、茨城県つくば市.
2. 佐藤未織, 野村伊知郎, 吉田明生, 清水愛, 宮田真貴子, 三井元子, et al. 好酸球性胃腸炎に対する 6 種食物群除去を含めた治療効果の検討. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
3. 三井元子, 成田雅美, 福家辰樹, 清水愛, 宮田真貴子, 佐藤未織, et al. 鶏卵末摂取児に対する加熱卵白経口負荷試験の負荷量の検討. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
4. 森田英明, 正田哲雄, 野村伊知郎, 松本健治. 新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ 消化管アレルギーの分子病態. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
5. 成田雅美, 堀向健太, 森田久美子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 松本健治, et al. アトピー

性皮膚炎の難治化と対策 皮膚バリア機能障害とプロアクティブ療法. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.

6. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～、第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2016 年 7 月 16 日、仙台国際センター

2) 英語

英文論文発表

1. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Nomura I et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 In Press.
2. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, In Press.
3. Masamichi Sato, Tetsuo Shoda, Hirotaka Shimizu, Kanami Orihara, Kyoko Futamura, Akio Matsuda, Yoshiyuki Yamada, Rie Irie, Takako Yoshioka, , Toshiaki Shimizu, Yukihiko Ohya, Ichiro Nomura, Kenji Matsumoto, Katsuhiko Arai, Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. *J Allergy Clin Immunol In Practice* 2017, In Press.
4. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol.* 2016 Nov; 43(11):1283-1292.
5. 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.
6. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama 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.
10. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained Acid Suppression by Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) May Be An Attractive Treatment Candidate for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1203-4.
11. Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis is Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. *Allergology International.* 63(Suppl 1):p53-56, 2014.
12. Yamazaki S, Ohtsuka Y, Yokokura T, Yokota R, Honjo A, Inage E, Baba Y, Mori M, Suzuki R, Iwata T, Shimizu T. Eosinophilic gastroenteritis in a patient with Bruton's tyrosine kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):417-419.
13. Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2017 Jan 6.
14. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
15. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016 Nov;84(2):144-148.

16. Aoki S, Hashimoto K, Ikeda N, Takekoh M, Fujiwara T, Morisaki N, Mezawa H, Tachibana Y, Ohya Y. Comparison of the Kyoto Scale of Psychological Development 2001 with the parent-rated Kinder Infant Development Scale (KIDS). *Brain Dev.* 2016 May;38(5):481-90.
17. Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Kawakami Y, Nakasaki T, Nakasaki M, Matsumoto K, Choi YS, Kawakami T. Defective natural killer cell activity in a mouse model of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul 29.
18. Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, Shoda T, Okada N, Igarashi A, Inoue E, Kitazawa H, Nakae S, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Platelets constitutively express IL-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1395-1403.e6.
19. Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, Izuhara K. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):459-467.e2.

英語学会発表

1. Motoko Mitsui, Tetsuo Shoda, Osamu Natsume, Miori Sato, Akio Yoshida, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Ichiro Nomura, Masami Narita, Akinari Fukuda, Seisuke Sakamoto, Mureo Kasahara, Yukihiko Ohya, Eczema in Younger Childhood Is a Risk Factor for Development of Food Allergy after Liver Transplantation, 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
2. Kanami Orihara, Ichiro Nomura, Tetsuo Shoda, Hiroko Suzuki, Hideaki Morita, Akio Matsuda, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto. Stool Edn Levels in Different Clusters of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
3. Miori Sato, Akio Yoshida, Motoko Mitsui, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Katsuhiko Arai, Kenji Matsumoto, Yukihiko Ohya, Ichiro Nomura. Effectiveness of Elimination Diets in Treating Eosinophilic Gastroenteritis. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
4. Ichiro Nomura, Invited lecture, Concurrent session V; Non-IgE mediated GI food allergy: clinical features and biomarkers. 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, October 5-8, 2016, Montreal Canada.

運営中のホームページ

1. 診断治療指針和文 <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
2. 診断治療指針英文 http://www.nch.go.jp/imal/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 特許取得特願 2016-171207 好酸球性消化管疾患または食物蛋白誘発腸症の検査方法および検査キットについて
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし