

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：本研究は新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（以下、新生児・乳児GFA）と好酸球性消化管疾患（EGIDs）に関する診療ガイドラインの作成を目的とした。本年度は文献検索からシステマティックレビュー（SR）、推奨の作成を行った。SR・作成それぞれの委員がSRと推奨作成を担当した。本研究分担者は作成委員長および幼児・成人のグループリーダーを担当した。日本医学図書館協会による文献検索は2歳未満の新生児・乳児GFA（新生児・乳児グループ）、2歳以上のEGIDs（幼児・成人グループ）について（なお以降は好酸球性胃腸炎[EGE]を中心に）を行った。1次スクリーニングの後、SR委員が文献から各CQ（PICOのすべての組み合わせに分け小CQとした）に該当する情報を詳細に抽出し、PICO形式でまとめた（構造化抄録）。小CQ毎に構造化抄録の情報を分け、SR委員が分担して、2次スクリーニング、エビデンスの評価、SRのまとめを行った。このSRの結果をもとに、作成委員が推奨の強さとエビデンスレベル（案）を決定した。その後、推奨文、解説（案）を作成し、現在、最終化作業にむけて進めている。エビデンスレベルの高い文献は新生児・乳児GFA、EGEともに少なく、多くは症例報告であった。推奨の作成においては特にSRの結果を重視しながらも、実臨床への影響を十分に考慮して検討した。本班研究により新生児・乳児GFA、EGIDsの診療ガイドライン（案）を作成した。また副次的な効果として本研究は年齢枠、複数の専門分野、エビデンスレベルの高い文献が少ないなどといった問題のある疾患でのガイドライン作成についての汎用性のある方法論として今後も役立つものと考えられた。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患（EGIDs）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（EoE）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EGIDsに関する診療の向上を目指して、より臨床課題に則し、客観的な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に準拠して作成をすすめた。これまでにクリニカルクエスチョン（CQ）やSCOPEが決定しており、最終年度である本年度は文献検索、システマティックレビュー（SR）、推奨の作成を行った。

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、患者家族で構成されるSR・作成の

それぞれの委員がSRと推奨の作成を担当した。本研究分担者は作成委員長および幼児・成人のグループリーダーを担当した。新生児・乳児グループと幼児・成人グループにわかれ作業をすすめた（別添1）。まず日本医学図書館協会に依頼し、文献検索を行った。検索で抽出された文献をコアメンバーによる一次スクリーニングの後、SR委員による構造化抄録形式のSR、2次スクリーニングを経て、CQ毎に関連文献とその中の当該CQに関連する内容をエクセルシートに抽出し、さらにSR委員がCQ毎にまとめを行った。その後、班会議にてエビデンスレベルと推奨度を決定し（一部はその後、メール配信で確認）、推奨と解説文（案）を作成した。今後、研究班全体からのコメントとその後の各学会でのパブリックコメント依頼をおこなう予定である。

（倫理面への配慮）

本年度は文献検索によるガイドライン作成

が中心であり患者情報が扱われることはなかったが、消化管検体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、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

1. 文献検索

まず文献検索を依頼した。日本医学図書館協会に依頼し、同協会の河合氏、吉野氏により検索が行われた。検索データベース（PubMed, 医中誌, The Cochrane Library）を用い1970年以降の文献について検索を行った。新生児-乳児グループは2歳未満の新生児・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、以下、新生児・乳児GFA）をあらゆる病名・病態（別添2-1,2）すべてについて網羅的に検索を行い、幼児-成人については2歳以上のEGIDs（別添2-3,4）について好酸球性胃腸炎（EGE）とEoEに分けて行った。EoEについては海外でガイドラインも存在し、エビデンスレベルの高い論文も多数存在するため、SRやメタアナリシス、RCTに限定して検索を行った。EGEに関しては新生児・乳児と同様にEGEをあらゆる病名・病態すべてについて網羅的に検索を行った。検索結果を（図1-1,2）に示した。なお以降の作業について幼児・成人グループでは、これまで海外でもガイドラインが存在しておらず、本邦で多いEGEについてより詳細に検討した。

2. 1次スクリーニング

1次スクリーニングは野村、大塚、山田、田川、工藤、井上の6名の委員で行った。各文献に対して2名でスクリーニングし、不一致のあった場合には、さらに別の委員が判断し、文献を絞り込んだ（図1-1,2）

3. 構造化抄録（エクセルシート）の作成
1次スクリーニングで抽出された新生児-乳児と幼児-成人それぞれの文献をそれぞれのSR委員で分担し、文献（Full text）を収集し、その中から各CQに該当する内容をすべて詳細に抽出し、情報毎にPICO形式にまとめエクセルシートの一行として記載した（構造化抄録）。なお本作業については班会議（平成28年6月15日）を開き、その中で例題となる論文を設定し、予め講習・演習を行った後にSR委員にすべての文献について行い、エクセルシートが完成した後にCQ毎に分類した。なおCQはクリニ

カルクエスチョンの設定（Mindsの様式3-4）の形式で示していた内容をさらにPICOのすべての組み合わせで分け、小CQ（表1, 2）とし、作成委員により必要な小CQを選定した後に構造化抄録の情報を割りつけた。

4. 2次スクリーニングと小CQのまとめ

小CQ毎に割りつけられた構造化抄録の情報をSR委員で分担し、2次スクリーニングとして各小CQにふさわしい情報かどうかを判断し、さらに小CQ毎に「CQに対する文献リスト」として、該当する疾患名、病態一つ一つについて研究デザイン毎に文献を分けて記載し、「定性的システマティックレビュー」を行い、さらにその内容をSRのまとめとして記載した（「CQに対する文献リスト」、「定性的システマティックレビュー」、「SRのまとめ」の3つのプロダクトを小CQ毎に作成した（SRのまとめの総括のみ表3,4として添付）。

5. CQ毎の推奨の作成

班会議（平成29年1月8日）を行い、SR委員が作成した「SRのまとめ」を中心としたエビデンスに基づいて推奨の強さとエビデンスレベル（案）を決定した。その後、各グループリーダーが会議を受けて推奨の強さとエビデンスレベル、推奨文、解説（案）を作成し（推奨の強さとエビデンスレベル、推奨文（案）のみ表5,6として添付）、現在、作成委員からのコメントを集約し、研究代表者と各グループリーダー（本研究分担者と新生児・乳児は大塚委員）で、最終化作業を進めている。

D. 考察

新生児・乳児GFAは多くの病名、病態を包含しており、文献検索においても漏れのないようにすすめることに特に主眼をおいた。幼児-成人のEGEでは類似の病名（好酸球性胃腸症など）、消化管の各部位について限定した病名（例えば好酸球性十二指腸炎など）、続発性のものが存在し注意が必要であった。そのため1次スクリーニングで多くの文献を除外した。SRにおいては文献の収集にも時間を要した。エビデンスレベルの高い文献は新生児・乳児GFA、EGEともに少なく、多くは症例報告であった。また発表年代ごとに疾患概念の捉え方にも差異があり慎重な判断を必要とした。症例報告からも各CQに関連している情報をPICOに分けて丁寧に情報を取り出した。実際には本来のSRにはならないが、一つ一つ

は一例からの情報であってもその集積は有用なエビデンスとして考えられるものも存在した。また定性的SRでの評価も本来はエビデンスレベルの高い文献に対する考えが中心ではあるが、文献を評価するポイントとしては参考になったと考えている。SRのまとめの作業では各委員にまとめ方を委ねる部分が大きかったが、各委員は本分野の専門家から構成されており、疾患概念やその背景も理解した上での評価であり、研究組織が機能したと考えられた。推奨の作成においては特にSRの結果を重視しながらも、実臨床への影響を十分に考慮して検討した。いわゆるパラシュート効果の理論に該当する項目についてはエビデンスレベルを高く設定することや危険性の高い検査が安易に施行されない様にするための配慮に重点をおいた。

E . 結論

本年度の研究ではSR・作成の両委員が中心となり新生児・乳児GFA、EGIDsのSRから推奨までの作成を行った。多面的な視点から検討した事により、より実際の診療に役立てることのできる内容となった。また加えて本ガイドラインの作成過程はより汎用性のある副次的な効果を認めた。つまり①新生児から高齢者までを考慮し作成した。②消化器とアレルギー両方の分野の専門家の意見を集約した。③エビデンスレベルの高い文献が少ない疾患でのエビデンスの集積を行った。この3点において、より汎用性のある方法論として今後も役立つものと考えている。

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) Suzuki K, Kato M, Matsuda S, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. IP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma. Tokai J Exp Clin Med. 41 (4):210-217. 2016.
- 2) Sato M, Shoda T, Shimizu S, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 in press.

- 3) 山田佳之 . 【消化管アレルギー】消化管アレルギーの分類と鑑別 好酸球性食道炎 . 小児内科 48巻9号 1292-1296, 2016.
- 4) 山田佳之 . 【好酸球と消化管障害-その分子機構にせまる】 幼児・小児の好酸球性消化管疾患の分子機構 . G.I. Research 24巻3号 187-192, 2016.
- 5) 山田佳之 . 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-1 . 日本小児アレルギー学会誌 30巻2号 212-213, 2016.
- 6) 山田佳之 . 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-3 . 日本小児アレルギー学会誌 30巻2号 214-215, 2016.
- 7) 山田佳之 . 消化管アレルギーとその関連疾患 . 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 156-165, 2016.
- 8) 山田佳之 . その他の食物アレルギー関連疾患(消化管アレルギーを含む) . 食物アレルギー研究会会誌 Vol.16 No.2 79-85, 2016.
- 9) 山田佳之 . IgE に依存しない新生児・乳児の消化管アレルギー . Medical Tribune Vol.49 No.19 7, 2016.

2. 学会発表

- 1) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Th2-related chemokine receptors do not always reflect Th2 cells under physiological conditions. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.5.
- 2) Kato M, Matsuda S, Suzuki K, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Viral detection and cytokine profile in early transient wheeze and childhood asthma. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.6.
- 3) 山田佳之, 加藤政彦 . 好酸球性胃腸炎の経験的主要抗原除去療法での原因抗原の推定 . 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016.5.14.
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 磯田有香, 西明, 山本英輝, 鈴木完, 神保裕子 . 好酸球性胃腸炎の初発時と寛解後での原因食物の検討 . 第65回日本アレルギー学会学術大会(ミニシンポジウム)、東京、2016.6.17.
- 5) 鈴木一雄, 加藤政彦, 山田佳之, 額賀真理子, 煙石真弓, 田端秀之, 平井康太, 望月博之 . IP-10 は非アレルギー感作の小児ウイルス感染喘息発作時において特異的に亢進する(ミニシンポジウム) . 第65回日本アレルギー学会学術大会 . 東京、2016.6.19.
- 6) 山田佳之, 渡部 悟 . 小児好酸球性胃腸炎での治療効果判定指標の検討 . 第63回日本臨床

- 検査医学会学術集会、神戸、2016.9.3.
- 7) 関根和彦、羽鳥麗子、山田佳之、西明、龍城真衣子、五十嵐淑子、石毛崇、友政剛、荒川浩一、本邦小児における好酸球性消化管疾患と好酸球性食道炎の臨床的特徴、第43回日本小児栄養消化器肝臓学会、つくば、2016.9.18.
 - 8) 佐藤絵里子、山田佳之、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦、新生児・乳児の非IgE型消化管アレルギーに対する負荷試験の検討、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.
 - 9) 五十嵐淑子、羽鳥麗子、小泉武宣、石毛崇、関根和彦、龍城真衣子、西明、山田佳之、友政剛、荒川浩一、胃食道逆流症を合併し、診断に難渋した好酸球性食道炎の1例、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.9.
3. 講演
- 1) 山田佳之、「小児アレルギーの実際と検査」(教育講演)、第23回関東甲信支部・首都圏支部免疫血清検査研修会、軽井沢、2016.6.12.
 - 2) 山田佳之、「新生児・乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～」(教育講演座長)、第33回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、仙台、2016.7.16.
 - 3) 山田佳之、「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」(シンポジウム座長)、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.
- 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