

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
 総括研究報告書

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究

研究総括者 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 上級研究員）

**研究要旨**

本研究の目的は、現在根本治療が存在せず、生涯にわたって著しい QOL の低下が続く持続型好酸球性胃腸炎について、多種食物同時除去治療を世界に先駆けて開発し、プロトコールを作成、日本全国の患者を救うための診療体制を構築することにある。この目的を達成するために、以下の目標を立て、実施中である。

- a. まず重症持続型 EGID の患者数の推定を行う。
- b. 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査
- c. 医師向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- d. 栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- e. 好酸球性消化管疾患の診療体制の構築

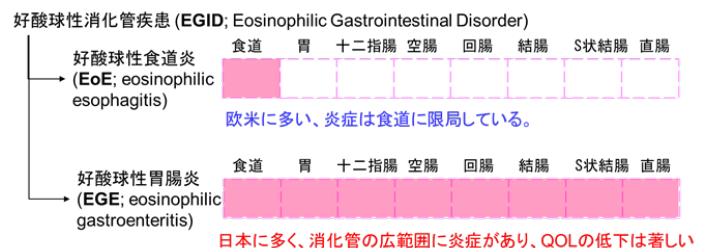
**A. 研究目的**

本研究の目的は、現在根本治療が存在せず、生涯にわたって著しい QOL の低下が続く持続型好酸球性胃腸炎について、多種食物同時除去治療を世界に先駆けて開発し、プロトコールを作成、日本全国の患者を救うための診療体制を構築することにある。

好酸球性消化管疾患(EGID)は、欧米に多い好酸球性食道炎 (EoE; 病変が食道に局限)と日本に多い好酸球性胃腸炎 (EGE; 病変が消化管の広範囲に存在)に分かれる(Ito, Nomura et al. Allergology Int 2015)。EGE、特に重症持続型は、繰り返す嘔吐、激しい腹痛、腹水、血便、頻回の下痢などの症状が、生涯にわたって続く。このため、長期入院や不登校、離職を余儀無くされる。診断が難しい患者が多く、治療開始まで数年を経過することも多い。治療開始しても、診療ガイドラインの標準治療は長期ステロイド内服が主体である。ステロイド内服が年余に及べば骨粗鬆症、糖尿病、中心性肥満、うつ状態が必発であり、生活の質は強く障害される(Kinoshita et al. J Gastroenterol 2013)。

EGE は特に日本で多い疾患であり、日本において、根本治療法開発を行う必要がある。最近、欧米において好酸球性食道炎の食物除去の有用性が認められはじめた(Am J

Gastroenterol. 2013, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014)。我々は、これまでに 15 名の重症持続型患者でパイロット研究を行い、ほぼ全員で**多種食物除去 (Six food group elimination diet; 6FED)**とその後の長期負荷試験により、原因食物を特定し、無投薬にて症状寛解を維持することができた(佐藤、野村、吉田他、日本小児アレルギー学会 2016)。本研究では、**6FED**の全国診療体制を構築し、標準治療としての位置づけを進め、診療ガイドライン改訂を行うことを目的とする。



**図；2つの好酸球性消化管疾患(EGID)**

欧米において、好酸球性食道炎(EoE)は急増している。炎症は食道に局限しており、治療も行いやすい。方や日本では、消化管全体が侵される好酸球性胃腸炎(EGE)が多く、QOLの低下、治療の困難さは比較にならない。

表;重症持続型の好酸球性胃腸炎、報告の一部を抜粋

事象	年齢 (歳)	地域	発表雑誌
回腸近位部の狭窄で手術	59	沖縄	沖縄医学会雑誌
幽門狭窄で手術	72	三重	日臨外会誌
腸閉塞で手術	35	名古屋	日臨外会誌
腸閉塞で手術	33		日消外会誌
腸閉塞で手術	55	東海	外科
腸閉塞で手術	46	山口	日臨外会誌
腸閉塞	25		日本消化器内視鏡学会雑誌
急性腹痛で緊急手術	38		日消外会誌
急性腹痛	64		Progress in digestive endoscopy
急性腹痛として緊急手術	30		日本臨床外科学会雑誌
穿孔性腹膜炎	52	静岡	静岡赤十字病院研究報
急激な成長率の低下	12	北海道	日本小児科学会雑誌
腹痛、下痢	15	鹿児島	日本消化器病学会雑誌
腹痛、下痢	6	東京	日本小児科学会雑誌
全身性浮腫と腹水	10	広島	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
食後の腹痛、水様下痢	6	東京	日本小児外科学会雑誌
腹痛、体重減少	7	福岡	日本小児科学会雑誌
腹痛、下痢	13	神奈川	アレルギー
蛋白漏出性胃腸症	1	福岡	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
腹部膨満	10	北海道	日本小児アレルギー学会誌
体重減少、腹痛、嘔吐	10	和歌山	日本小児科学会雑誌
低蛋白血症、眼瞼浮腫	13	北海道	日本小児科学会雑誌
下痢、全身浮腫、腹満	3	北海道	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
腹水、嘔吐、腹痛	5	愛知	日本小児科学会雑誌
黒色血便、体重増加停止	2	愛知	日本小児科学会雑誌
腹痛、嘔吐	3	宮城	日本小児外科科学会雑誌

## B. 研究方法

以下の a-d を行う。

- まず重症持続型 EGID の患者数の推定を行う。全国の消化器内科医、消化器外科医、小児科医に質問紙を郵送し、患者数と重症度、病理組織検査結果、ステロイド内服はじめ治療内容を返送いただく。
- 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査
- 医師向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- 栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- 好酸球性消化管疾患の診療体制の構築

- 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、(H29-30年度)

担当者；野村伊知郎 大矢幸弘 松本健治

現在問題となっている、重症持続型の好酸球性胃腸炎の実数をつかむために、全国疫学調

査を行う。特に、重篤な症状、ステロイド長期内服、長期入院、離職、休職、不登校を起している重症持続型患者を把握する。この患者グループを、根本治療である多種食物除去治療が行える拠点病院へ誘導する方法

一次調査票を全国の内科、外科、小児科標榜の病院全部、同じく内科、外科、小児科標榜医院(こちらは20%をランダムにサンプリングする)に送り、患者数を返送してもらう。

患者の存在を返送いただいた施設には、二次調査票をお送りし、個人情報を含まない範囲で、シンプルな質問により医療情報をご返送いただく。

結果を論文化する。

- 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査(H29-31年度)

現時点で報告が存在しない、EGID の自然歴と標準治療であるステロイド内服治療結果を調査する。質問紙を作成し、患者主治医に送付する。

- 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H30-31年度)

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

EGE の診療において、最初の関門が、その鑑別診断の困難さである。炎症性腸疾患、過敏性腸症候群をはじめ、数百の疾患を区別する必要がある。単に消化管内視鏡で好酸球性炎症を同定するだけでは、真の診断に迫ることは難しい。患者の苦痛を引きおこしている実態を詳細に把握し、それが実際に除去治療により、消失すること、そして長期(少なくとも2-3週間連日)の再摂取により、同様の症状が再現されることを証明する必要がある。各食物の除去の方法にも本症の特殊性を考慮する必要がある。本症は非 IgE 依存型アレルギーの機序が想定されているが、これは比較的大きな分子に対して反応する IgE 依存型と全く異なる除去を必要とする。すなわち、抗原の認識は T 細胞レセプターによって、わずか10ペプチドのアミノ酸鎖であっても行われる。このため、抗原食物の加水分解物、煮汁のようなものに反応する可能性がある。除去

食を成功に導くには、これらの食品に関する知識が欠かせない。この原理と実用的な実際の食品の一覧も作成した。

患者ごとに当然原因アレルゲンは異なるため、患者が容易に理解できる資料も作成する必要がある。

**d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H30-31 年度)**

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

医師向けマニュアルに書ききれない部分、患者の QOL を保つためには、摂取しやすさ、味などは非常に重要な要素である。この部分を充実させて、本治療を成功に導く必要がある。

**e. 診療体制の構築 (H29-31 年度)**

多種食物同時除去治療は、長いと 6 か月程度を要する。この労力を課された患者にとって、治療の不成功は大きな苦しみとなる。このため失敗が許されない治療と言える。診療を行う施設には多くの課題が課せられる。

- 1) 内視鏡組織検査で、適確な診断、鑑別診断が可能であること
- 2) 症状を正確に把握し、治療による改善、悪化を判断できること
- 3) 原因食物の加水分解物、煮汁まで配慮して、除去食を作成できること
- 4) 多種の除去を行いながら、栄養障害を絶対におこさないこと
- 5) 多種の除去を行いながら、食事の楽しみを保証し、QOL を維持できること
- 6) 以上を行う人的資源に余裕があること

これらを満たした施設を、各地域に最低 1 か所整備することを目標とする。

## C. 研究結果

**a. 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、(H29年度)**

担当者；野村伊知郎 大矢幸弘 松本健治

現在問題となっている、好酸球性胃腸炎の実数をつかむために、全国疫学調査を行う。特に、重篤な症状、ステロイド長期内服、長期

入院、離職、休職、不登校を起こしている持続型患者を把握する。この患者グループを、根本治療である多種食物除去治療が行える拠点病院へ誘導する

方法

一次調査票を作成した。内視鏡を有する外科、内科、小児科を標榜する全国の基幹病院 1 万件に送り、患者数を返送してもらう。

二次調査票も作成した。患者の存在を返送いただいた施設には、二次調査票をお送りし、個人情報を含まない範囲で、シンプルな質問により医療情報をご返送いただく予定である。

**b. 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査(H29-31 年度)**

アンケート用紙を作成中である。5 つの型を想定して、どれに分類されるかを回答いただくようにする。

単発型

持続型、寛解済

間歇型（再発を繰り返す）

持続型、寛解未

持続型、治療による寛解維持

ステロイド内服による寛解が得られたか否か、ステロイド内服薬の使用期間を明らかにする。

**c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H31 年度完成予定)**

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

研究班内部資料である。添付したものは現在使用しているものである。この内容を実施すれば、80%の重症持続型患者が薬物を使用することなしに寛解維持させることができる。ただし、2 つの重要なコツである 10 アミノ酸程度の食物蛋白分解物に注意を払うべきこと、一つの食物の長期負荷試験には少なくとも連日、14 日間はかけなければならないこと、を注意深く実施できる施設は今のところ、国立成育医療研究センターと、島根大学に限られる。不十分な準備で本治療を行うことは、患者に取り、問題である。このマニュアルは現状では研究班内部のみの使用とする。

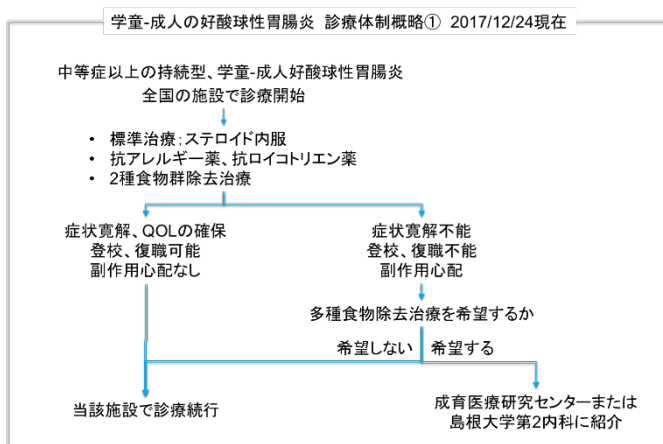
別に添付している診断治療指針は、多種食物同時除去療法以外の部分で現時点の最良の診断治療法を記している。これはインター

ネットホームページで近日中に公開する。

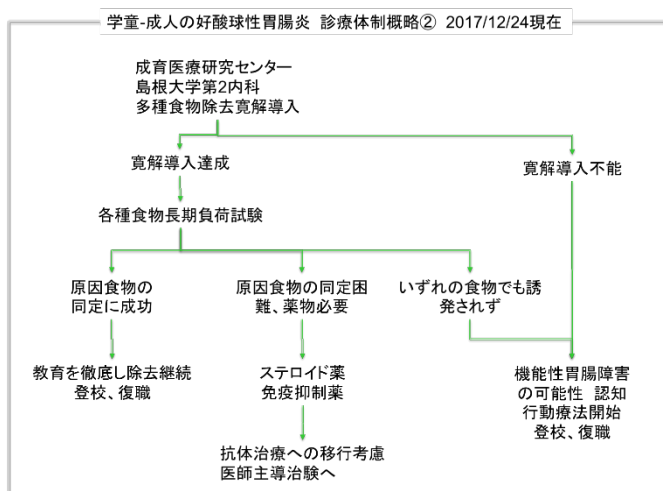
**d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H31 年度完成予定)**

担当者；野村伊知郎、小林佐依子  
 医師向けマニュアルを栄養士向け、保護者向けにしたものを作成中である。

**e. 診療体制の構築 (H29-31 年度)**



図；診療体制概略 2017年12月時点の診療体制を示す。当然全国で多種食物除去治療が行われることが理想であるが、現時点では成功の見込みがある施設は成育医療研究センターと島根大学に限られている。添付した好酸球性胃腸炎診断治療指針に左図の内容を明記して、2施設に治療困難な患者を誘導する。



多種食物除去治療を行う上で 20%程度の重症患者は治療不成功となる可能性がある。これらの患者を一時的な免疫抑制薬治療や、抗IL13などの抗体治療へ繋げることを考慮する。また、機能的胃腸障害患者は見分けがつきにくく、入院要請が多い。EGEと鑑別しながら、欧米で80%の患者に良好な

成績をおさめている認知行動療法を実施している。

**D. 考察**

多種食物除去治療と原因食物同定治療は、持続型EGEの根本治療であり、かつ世界初の試みである。カナダ、トロントにおいて行われた世界小児科学会において、シンポジストとして発表を行い、大きな賛同を得た。本治療の成否がEGE患者の運命を左右するといっても良く、治療プロトコルの完成度を高める必要がある。

EGEの有病率、自然歴、ステロイド内服の治療効果についても、これまでに明らかにした報告はないため、正確なデータの算出が待たれる。

**E. 結論**

本治療法は、日本で、世界で増加しつつあるEGIDに対応するための有力な方策と考えられ、研究を進歩させる必要がある。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

**1. 論文発表**

- Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 16. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.002.
- Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, Ohta S, Ono J, Azuma Y, Okimoto E, Izuhara K, Nomura I, Matsumoto K, Kinoshita Y. Serum Biomarkers for the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis. *Intern Med*. 2017 Nov 1;56(21):2819-2825. doi: 10.2169/internalmedicine.8763-16.
- Mitsui M, Shoda T, Natsume O, Nomura I, Narita M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ohya Y. Factors Associated with Development of Food Allergy in Young Children after Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of 10

- Years' Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1698-1706. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.013.
- 4) Sato M, Shoda T, Shimizu H, 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 Nov - Dec;5(6):1639-1649.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.030.
  - 5) 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 Jun;139(6):2010-2013.e4.doi:10.1016/j.jaci.2016.11.028.
  - 6) Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, Davis C, Fiocchi A, Grimshaw K, Gupta R, Hofmeister B, Hwang JB, Katz Y, Konstantinou GN, Leonard SA, Lightdale J, McGhee S, Mehr S, Sopo SM, Monti G, Muraro A, Noel SK, Nomura I, Noone S, Sampson HA, Schultz F, Sicherer SH, Thompson CC, Turner PJ, Venter C, Westcott-Chavez AA, Greenhawt M. 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 Apr;139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
  - 7) 野村伊知郎, 子どものアレルギー、第1章 やさしくわかるアレルギーの仕組み、第5章 栄養の摂り方、第6章 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎/食道炎、編監修;大矢幸弘、企画;五十嵐隆、文藝春秋社、2017年12月10日第一刷発行
  - 8) 溜 雅人, 野村伊知郎, 森田 英明【小児科ケースカンファレンス】呼吸器、アレルギー-新生児・乳児消化管アレルギー(解説/特集) *小児科診療* (0386-9806)80 巻増刊 Page221-224(2017.04)
  - 9) 野村伊知郎【アレルギーNext Stage】食物アレルギー 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* (0385-6305)49 巻1号 Page89-93
  - 10) 野村伊知郎、【新生児・乳児消化管アレルギー】原因と病態." *小児外科* 49: 645-648,2017.
  - 11) 朝長 高太郎, 渡邊 稔彦、小川 雄大、野村 美緒子、竹添 豊志子、大野 通暢、田原和典、藤野 明浩、菱木知郎、野村伊知郎、義岡孝子、金森豊。【新生児・乳児消化管アレルギー】急性腹症を呈し開腹手術を要した新生児-乳児消化管アレルギー症例の検討. *小児外科* 49: 693-697, 2017.
  - 12) 野村伊知郎【好酸球性食道炎の診断と治療】胃と腸 (0536-2180)53 巻3号 Page339-342 (2018.03)
  - 13) 野村伊知郎【新生児・乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類】疾患概念、*小児科* 59 巻2号 Page123-128 (2018.02)
  - 14) 野村伊知郎、最新アレルギー予防・治療戦略-好酸球性消化管疾患 *小児科臨床* 70 巻12号 Page2059-2066 (2017.12)

## 2.学会発表

- 1) Nomura I, Morita H, Matsuda A, Sato M, Mitsui

- M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T, and others  
Elevated serum TSLP, IL-33, 6Ckine and MCP-3 levels in school children or older patients with eosinophilic gastroenteritis. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA. 米国アレルギー免疫学会と米国好酸球性消化管疾患患者団体(APFED)から、The 2018 AAAAI/APFED Best Abstracts on EGIDs を受賞
- 2) Miyaji Y, Fukuie T, Narita M, Ohya Y, Matsumoto K, Nomura I. Significant comorbidity of necrotizing enterocolitis with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in non-premature babies. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA.
  - 3) Sato M, Yamamoto-Hanada K, Irahara M, Ishikawa F, Mitsui M, Saito M, Miyaji Y, Inagaki S, Nomura I and others. Complementary and Alternative Medicine among Children with Atopic Dermatitis. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA.
  - 4) Ichiro Nomura, The103rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE)
  - 5) Ichiro Nomura, The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, April 20, 2017. Tokyo, Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis- Emerging diseases -Lecture title: Eosinophilic gastroenteritis
  - 6) Ichiro Nomura, Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: current status in Japan. Ishimura N. The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, 第 103 回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(東京), 2017.04.20
  - 7) 当科初診における代替療法併用歴のあるアトピー性皮膚炎患者とその背景について(第 2 報)
  - 8) 佐藤 未織, 山本 貴和子, 石川 史, 三井 元子, 宮田 真貴子, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 齋藤 麻耶子, 須田 友子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
  - 9) 小児アトピー性皮膚炎患者におけるプロスタグランジン D2(PGD2)尿中代謝産物測定の検討, 稲垣 真一郎, 成田 雅美, 佐藤 未織, 三井 元子, 宮田 真貴子, 石川 史, 宮地 裕美子, 山本 貴和子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 大矢 幸弘, 中村 達朗, 村田 幸久, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
  - 10) パラベン類・トリクロサンを含有する外用薬や日用品の使用実態とパラベン類・トリクロサン曝露評価, 三井 元子, 山本 貴和子, 石川 史, 宮田 真貴子, 佐藤 未織, 齋藤 麻耶子, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 須田 友子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
  - 11) 成分栄養剤を用いた栄養管理の適正化を目指した多施設共同研究 乳幼児の脂溶性ビタミン欠乏の予備調査, 船山 理恵, 竹内 一朗, 東海林 宏道, 南部 隆亮, 神保 圭佑, 原 朋子, 工藤 孝広, 丘 逸宏, 清水 泰岳, 野村伊知郎, 山岡 和枝, 清水 俊明, 新井 勝大, 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2017 年 10 月 20 日~22 日, ヒルトン福岡シーホーク、福岡
  - 12) 野村伊知郎、シンポジウム 新生児-乳児消化管アレルギー、レビュートーク; 病名と疾患概念について、第 66 回日本アレルギー学会, 2017 年 6 月 16 日
  - 13) 鈴木啓子、野村伊知郎、シンポジウム 新生

児-乳児消化管アレルギー、全国患者情報オンラインシステム、全国疫学調査から明らかになったこと、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日

- 14) 森田 英明, 野村 伊知郎, 松本 健治, シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 病態とバイオマーカー、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 15) 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, 斎藤博久, 松本健治, 新生児-乳児期における消化管アレルギー患者の病型別便中 EDN の診断的有用性、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 16) 宮地 裕美子, 成田 雅美, 福家 辰樹, 佐藤未織, 三井 元子, 吉田 明生, 太田 みゆき, 稲垣 真一郎, 山本 貴和子, 野村 伊知郎, 大矢 幸弘, 小児の手術時におけるアレルギー反応、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 17) 川口 隆弘, 秋山 聡香, 小花 奈都子, 林 健

太, 吉田 知広, 大場 邦弘, 野村 伊知郎, 新生児・乳児消化管アレルギーの発症時期・発症した乳蛋白・クラスターが全て異なる一卵性双生児、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特願 2016-171207、2016.9.1 、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、野村伊知郎、松本健治（国立成育医療医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部）

### 2. 実用新案登録

### 3. その他