

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター 部長

研究要旨：本邦では好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）を含む好酸球性消化管疾患(EGID)の中でも、特にEGEの報告が多く、重症例、難治例も存在する。治療での全身性ステロイドの副作用もしばしば問題になる。そこで生活の質（QOL）の改善と根本治療につながる治療法の開発が望まれる。これまでEoE治療に用いられる経験的食物除去療法を応用した多種食物除去（Modified Six food group elimination diet; m6FED）について検討し、報告している。本研究は、EGEを中心としたEGIDの治療選択法の確立、特にm6FEDを適切に行えるようにするため 重症持続型EGIDの患者数の推定、 医師向け・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、 EGIDの診療体制の構築をすすめている。初年度は研究代表者を中心に重症持続型患者の状況把握のための一次調査票を開始した。また全身性ステロイド長期使用患者の実態を把握するため、EGE症例の報告がある施設・医師に連絡し調査するためのリストを作成した。医師向け・栄養士向けの多種食物同時除去療法実施マニュアルについては研究代表者によりすでに素案が作成された。全期間を通じて改変を重ね、実用していただけるものとしたい。診療体制の構築については全期間を通じて調査、議論を続け、適切な診療体制の構築を行えるようにすすめたい。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患(EGID)は、部位により好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別される。本邦では特にEGEの報告が多く、重症例、難治例も存在する。治療には全身性ステロイドを要することが多くその副作用もしばしば問題になる。そこで生活の質（QOL）の改善と根本治療につながる治療法の開発が望まれる。近年、欧米でEoE治療に取り入れられ効果を示している経験的食物除去療法（Gonsalves N, et al. Gastroenterology 2012）がある。これは経験的に食物アレルギーの原因となりやすい複数の食品を一度、完全に除去し、寛解が得られたのち一つずつ再導入するという方法である。その方法を応用し、本研究分担者施設および研究代表者施設にてEGEに対して多種食物除去（Modified Six food group elimination diet; m6FED）を行い、原因食物を特定し、寛解を維持することができることを報告している(Yamada Y, et al. Allergol Int 2014)。本研究は、m6FEDの全国診療体制を構築し、今後の診療ガイドライン改訂では標準治療として位置づけられるように研究をすすめることを目的としている。

B．研究方法

重症持続型EGIDの患者数の推定  
成人では2010年にEGIDとして、小児では（本分担者が代表者として）2011年にEoEに関する調査を行っている。その後の患者数の推移を全国の消化器科医、小児科医に質問紙を郵送し調査する。

医師向け・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  
作成にあたっては医師、栄養士、看護師でチーム医療として取り組む。

EGIDの診療体制の構築  
m6FEDは十分なチーム医療体制を必要とし、現時点では実施可能施設は限定される。そのため十分な診療体制を構築する。

（倫理面への配慮）

消化管生検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

全国の重症持続型患者の状況を把握するため、研究代表者を中心にすでに一次調査票を全国の内科、外科、小児科標榜の病院に送り調査を開始した。

また初年度の検討で新規患者登録での好酸球性消化管疾患（特にEGE）の全身性ステロイド長期使用患者の実態を把握するのは患者数から考えて時間がかかることが予想されたため、本研究班でガイドライン作成時に症例報告を含め、EGEに関する全ての国内外の文献をリストアップしており、既報の臨床研究は全て把握している利点を生かし、国内を中心に報告している施設・医師に連絡し、情報を得るため症例を経験している施設をリストアップした。このリストに基づいて調査を行う予定である。

医師向け・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については平成29年度、研究代表者によりすでに素案が作成されている。患者のQOL向上、安定した栄養状態の維持はm6FEDを成功に導くために重要であり、多職種によるチーム医療として検討を行い、疫学調査の結果も踏まえ、さらに治療を受けている実際の患者からの情報も参考に、全期間を通じて改変を重ね、実用していただけるものとする。

診療体制の構築については全期間を通じて、研究班全体として調査、議論を続ける。積極的に好酸球性消化管疾患を受け入れている研究班内の医療機関での専門的な治療経験（研究）と広く全国の医療機関での症例経験の集積から適切な診療体制の構築を目指す。

#### D．考察

並行して行っているAMEDでの研究も参考に研究を進めている。すでにEGEにおけるm6FEDについては小児では研究代表者施設や本研究分担者施設、本研究班の成人の内科施設で行われており、その効果を実感している。m6FEDの利用を推進するには全身性ステロイドやその他の治療法との比較が必要と考えられる。言い換えれば患者ごとにそれぞれの治療法の利点を考えて選択できるようにすることが重要である。中でも全身性ステロイドの長期治療とm6FEDの効果・副作用・QOLを比較し適切に選択できるようにすることは特に重要となる。平成28年度までの班研究でガイドラインを作成しており、その中でEGEについては1例の症例報告に至るまで国内外の文献を網羅的に解析している。症例報告・集積が多いが観察研究はRCTなどよりも長期の観察がなされている例も多く、治療副作用を考える上ではエビデンスレベルの高い検討からは得られない情報が得られることがある。その利点を生かし、現在の班研究でのm6FEDの比較対照として、全身性ステロイドの有効性、副作用について、文献からの情報を調査により拡張して検討する方向で進めている。

これまで本研究班では好酸球性消化管疾患（EGID）について啓発を行ってきており、疾患の認知も高まった。日本小児アレルギー学会が主体となって作成した食物アレルギー診療ガイドライン2016においても初めてEGIDが記載されたこともあり、本疾患を積極的に疑った医師から相談を受ける機会も増加した。しかしながらまだ治療の方向性についてもEoEと比べEGEでは一定の基準では行われているとは言えず、標準治療の確立、診療体制の構築が望まれる。

#### E．結論

初年度の検討では、班会議での議論や患者相談を通じて実際の診療での問題点、治療の標準化に向けた課題が見えてきた。全国調査やこれまでのステロイド使用症例の調査でさらに裏付けられると考えている。その上で多種食物同時除去療法、実施マニュアルが作成、診療体制の構築が行えるようにすすめたい。

#### F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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. Volume 5 No.6: 1639-1649 e2, 2017.
- 2) Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Noshika S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumida W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T, Matsufuji H. Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease, 2017. Pediatrics International. in press, 2018.
- 3) 山田佳之.【新生児・乳児消化管アレルギー】内科的治療. 小児外科 Vol.49 No.7 657-660, 2017.
- 4) 山田佳之.【食物アレルギー診療ガイドライン2016】消化管アレルギーとその関連疾患. 喘息・アレルギー Vol.30 No.2 64-68(180-184), 2017.

- 5) 山田佳之．小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017 第14章 主な抗喘息薬一覧表．協和企画 日本アレルギー学会作成 217-228, 2017.
- 6) 山田佳之．消化管アレルギー 食物アレルギー～最近の話題・ガイドラインをふまえて～．アレルギー・免疫 Vol.25 No.1 医薬ジャーナル社 66-73, 2018.
- 7) 山田佳之、西明．先天性食道狭窄およびその術後狭窄に続発した好酸球性食道炎の1例．胃と腸 好酸球性食道炎の診断と治療 第53巻 第3号 医学書院 343-346, 2018.
- 8) 山田佳之．今日の治療指針2018 私はこう治療している アレルギー疾患 物理アレルギー．医学書院 821-823, 2018.

## 2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Nishi A, Kato M. Eosinophilic Gastroenteritis Associated with Hirschsprung's Disease and It's Allied Disorders (Poster). 10<sup>th</sup> Biennial Symposium of International Eosinophil Society, Goteborg (Sweden), 2017.7.20.
- 2) Watanabe S, Yamada Y. Expression of Th2-associated Surface Makers on T cells in Allergic Disorders(Poster). 2018 AAAAI Annual Meeting, Orlando (USA), 2018.3.4.
- 3) 松田晋一、加藤政彦、鈴木一雄、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、山田佳之、丸山健一、望月博之．小児の喘鳴および喘息発作時における検出ウイルスとサイトカインプロファイルの相違．第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017.4.15.
- 4) 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食道炎の臨床的特徴．第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017.4.15.
- 5) 鎌裕一、清水真理子、山田佳之、椎原隆、西明、浜島昭人、丸山健一．著明なメサングウム細胞増殖を伴った膜性腎症の1例．第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017.6.1.
- 6) 山田佳之、西明、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦．食物アレルギー 消化管アレルギー 当院における小児の食道好酸球増多患者の特徴の推移(ミニシンポジウム)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.16.
- 7) 松田晋一、加藤政彦、鈴木一雄、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、山田佳之、望月博之．気管支(小児) 疫学・病態 小児の一過性初期喘鳴と喘息発作では、検出ウイルスとサイトカイン産生のプロファイルが異なる(ミニシンポジウム)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.16.
- 8) 鎌裕一、清水真理子、山田佳之、富沢仙一、西小森隆太、加藤政彦、西村謙一、伊藤秀一、丸山健一．7ヵ月時に発症しエタネルセプトが有効であった多関節型若年性特発性関節炎の1例．第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、京都、2017.10.7.
- 9) 山田佳之、鎌裕一、高澤慎也、清水真理子、西明．好酸球性胃腸炎としての治療が奏効したヒルシュスブルグ病およびその類縁疾患の検討．第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、福岡、2017.10.21.
- 10) 山田佳之、西明、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦．先天性食道閉鎖(術後)・狭窄に関連した食道好酸球増多に対するプロトンポンプ阻害薬の反応性．アレルギー・好酸球研究会2017、東京、2017.10.21.
- 11) 渡部悟、山田佳之．アレルギー性炎症性疾患でのケモカイン受容体発現の検討．第64回日本臨床検査医学会学術集会、京都、2017.1.17.
- 12) 山田佳之、鎌裕一、高澤慎也、清水真理子、西明、加藤政彦．小児の続発性好酸球性消化管疾患の検討．第54回日本小児アレルギー学会学術大会、宇都宮、2017.11.18.
- 13) 山田佳之．「食物アレルギー診療の最前線 消化管アレルギー」(シンポジウム)．第54回日本小児アレルギー学会学術大会、宇都宮、2017.11.19.

## 3. 講演

- 1) 山田佳之．「小児気管支喘息治療における最新の話」(講演)．前橋市小児科医会講演会、前橋、2017.6.12.
- 2) 山田佳之．「喘息関連疾患・病態/好酸球増多疾患・好酸球性肺炎/過敏性肺臓炎2」(ポスター発表座長)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.17.
- 3) 山田佳之．「新生児・乳児消化管アレルギー」(講演)第11回相模原臨床アレルギーセミナー、横浜、2017.8.6.
- 4) 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140回臨床研修指導医講習会．東京、2017.9.28~10.1.
- 5) 山田佳之．「小児の気管支喘息と好酸球性炎症」(教育講演)．第8回Airway Medicine 研究会、大阪、2017.11.11.
- 6) 山田佳之．「食物アレルギー(成人含む)」(講演)．日本アレルギー学会 第4回総合アレルギー講習会 ~Total Allergistをめざして~、横浜、2017.12.17.

## 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