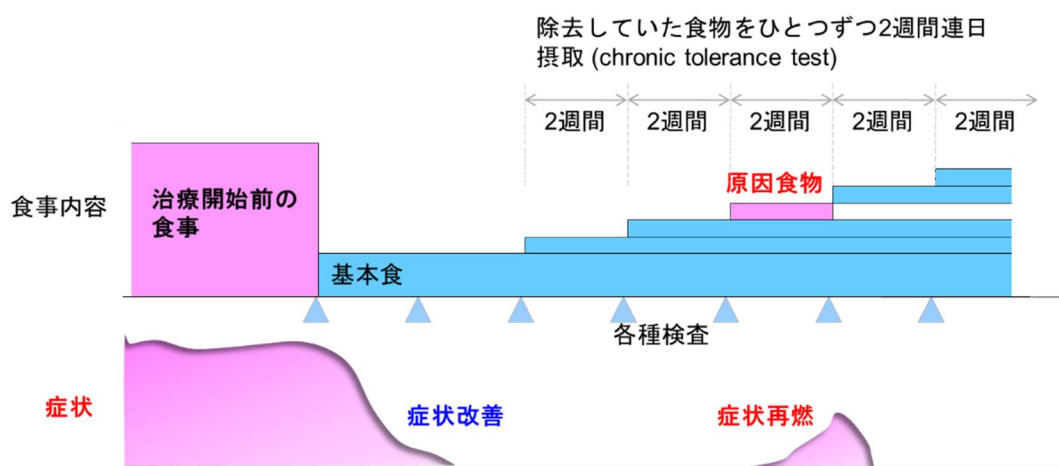


幼児-成人の好酸球性胃腸炎、多種食物除去と原因食物特定治療プロトコール

作成: 厚生労働省, 日本医療研究開発機構/ 好酸球性消化管疾患研究班代表 野村伊知郎
2018年3月18日改訂



本治療の概念図

持続型好酸球性胃腸炎の根本治療である、多種食物除去とその後の原因食物同定治療の概念を示した。多種食物除去をした基本食により、症状は改善する。その後1食物2-3週間かけて連日摂取を行い、原因にあたると症状や検査所見が再燃する。こうして原因食物を同定する。

はじめに

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) の治療は現在、転換点を迎えている。長年、持続型好酸球性胃腸炎の標準治療はステロイド長期内服であった。本研究班では、多種食物除去とその後の原因特定によって、80%の患者において薬物なしで長期寛解維持を実現することができた (論文執筆中)。これは好酸球性胃腸炎の形成に非 IgE 依存性食物アレルギーが大きく関わっていることの証明となった。本プロトコールはこの治療成功のポイントをわかりやすく解説することを目指している。

ただし、非 IgE 依存性食物アレルギーの食餌治療は簡単ではない。2つの重要なポイントがある。これを達成しないと、中等症以上の持続型 EGE を治療成功させることは難しい。成功率の低い食餌治療は患者に苦しみを与えることになるため、極力避けなければならない。

本治療の最重要ポイント

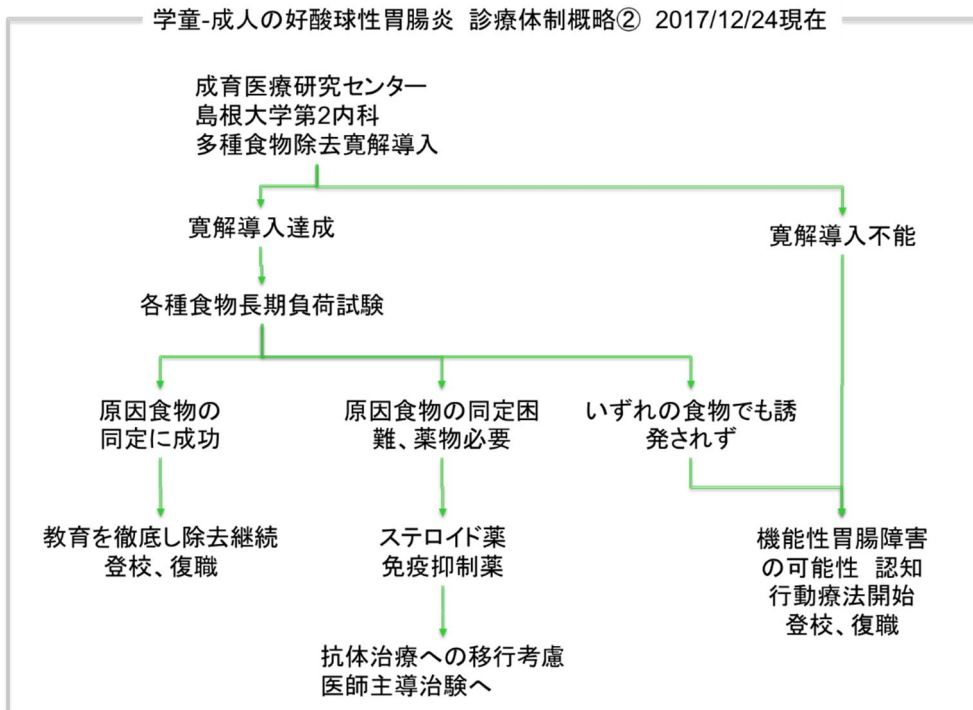
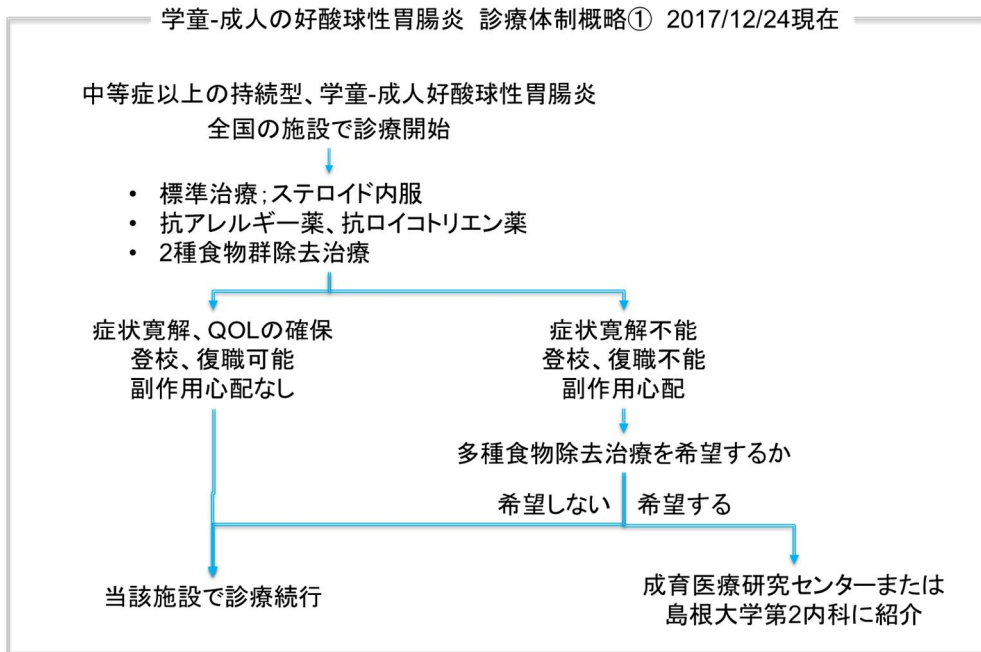
EGE の病原細胞は 10 ペプチド内外のアミノ酸鎖を認識、炎症を発動させている可能性が高い。このため、原因食物の加水分解物、ブイヨン、ブロスなどの混入を回避しなければならない。このことを十二分に理解した栄養士の協力なしには成功しない。

食物の長期負荷試験 (chronic tolerance test) は一つの食物当たり、2-3 週間連日摂取する

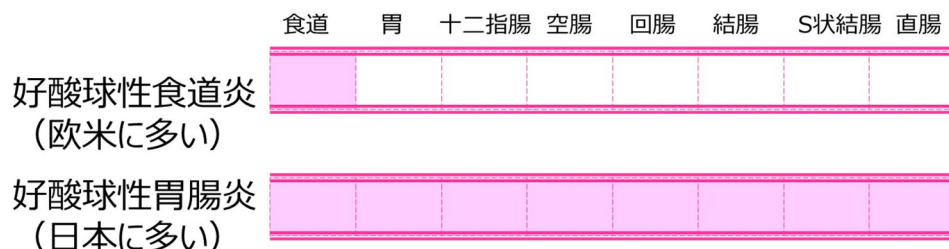
ことが必要である。施設によってはベッドを数か月間にわたり占拠することが難しい場合もある。その場合には本治療が行える施設に転送することが必要である。

診療体制

このため、現時点では、実施可能施設を2つに絞る、以下の診療体制が望ましい。



背景と目的



図；侵される消化管の部位によって症状、検査所見が異なる。欧米では食道に炎症が限局した好酸球性食道炎(Eosinophilic Esophagitis; EoE) がほとんどである。それに対して我が国では広範囲に炎症が広がる好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) が多い。症状が持続する場合に特に患者の QOL は低下する。間歇型や単発型は治療がしやすいとも言える。

近年、欧米において好酸球性食道炎 (EoE) の急激な増加が起き、診療の整備、病態研究が進んできた。食餌療法が 70% 程度に効果を示し、抗 IgE 療法の効果がないことから、非 IgE 依存性反応による炎症であると考えられている。EoE は、障害される消化管部位が限られていて、症状も食道の炎症、閉塞に起因するものに限られている。また、気管支喘息治療薬である吸入ステロイドは、胃に入ると不活化されるものの、食道には効果を示すため、副作用が少なく、治療の主力となっている。このため、EoE は治療可能な疾患となりつつある。

一方、我が国においては、食道、胃、小腸、大腸と広範囲に障害される好酸球性胃腸炎 (EGE) が多い。EGE にはさらに、胃が障害の中心となる好酸球性胃炎 (EG; Eosinophilic Gastritis) や大腸が中心となる好酸球性大腸炎 (EC; Eosinophilic Colitis) があるが、ここでは、一括して EGE に含めて論ずる。なぜなら、治療法が共通であるからである。EGE は EoE と比して、診療、研究ともに遅れており、その病態も未知の部分が多く、標準治療はステロイド薬内服である。EGE は、その重症度、持続性によってさまざまな患者が存在するが、中等症以上の持続型の患者は、その病勢は年余にわたって持続し、場合によっては生涯悩まされることもある。このため、数十年にわたってステロイド薬内服を続けることがあり、用量によっては、骨粗鬆症、成長障害、肥満、糖尿病などの副作用が懸念される。

本研究班では、我が国で 2000 年前後から急増した、新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎の患者の治療法整備を行ってきた。研究代表者自身、400 名の治療を実際に行い、全国の施設からの相談に答え、診断治療指針を一般公開してきた。この中で、特に体重増加不良タイプ (クラスター3) と血便タイプ (クラスター4) の患者は、消化管病理像が EGE と似通っており、かつ食物除去治療に反応するという事実をつかんでいた。このため、幼児～成人における EGE にも、食餌治療が有効ではないかとの仮説を持つようになった。しかし、この新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎における食物除去治療は、その本態が非即時型反応であることから、通常食物アレルギー (即時型アレルギー) とは異なる注意が必要である。これまで 10 名程度の中等症以上の持続型 EGE 患者に実施し、この結果から導かれた注意点を挙

げて、本プロトコールを作成することにした。

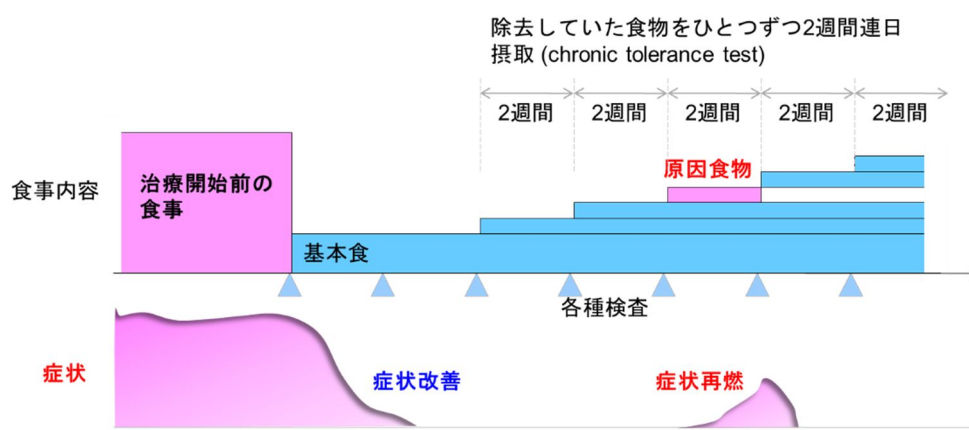
本治療実施施設が備えるべき必要条件

- 栄養士が、本方法の治療方針を習得、実施できること。特に、ブイヨン、ブロス、加水分解物などが原因となるため、即時型アレルギー以上の注意が必要であること。簡単に言えば、完全除去を行うべきであること。
- 除去食を行いながら各種栄養の不足がおこらない手段をとることが可能である
- 主治医は毎日患者を診察し、苦痛に対して対処し、信頼関係の構築維持が可能であること
- 上下部内視鏡組織検査が安全に行えること
- 必要な麻酔が安全に行えること
- 体液管理、消化管疾患の治療に十分な経験があること
- 消化管穿孔などの緊急事態に対処できる外科チームが存在すること

上記の内、ひとつでも欠ける場合はその施設で本治療を行うことは危険をともなう。実施可能施設への転送を考慮いただく。

研究班が指定した本治療実施可能施設と担当者

- 国立成育医療研究センター、アレルギー科、野村伊知郎 代表 03-3416-0181
- 国立島根大学、第2内科、木下芳一教授



図；持続型好酸球性胃腸炎の根本治療である、多種食物除去とその後の原因食物同定治療の概念図。多種食物除去をした基本食により、症状は改善する。その後1食物2-3週間かけて連日摂取を行い、原因にあたると症状や検査所見が再燃する。こうして原因食物を同定する。

本治療の対象となる患者選択

腹痛、嘔吐、下痢、血便、るいそう、低蛋白血症、腹水などの消化器症状が2か月以上持続していること。

鑑別すべき疾患が除外できていること（詳細；EGE 診断治療指針参照）

クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、胃十二指腸潰瘍、薬剤性消化管障害、薬剤起因性 microscopic colitis、ヘリコバクター感染症、消化管リンパ腫、食道がん、胃がん、大腸がん、寄生虫疾患、細菌性腸炎、ヒルシユスブルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能性消化管障害（Functional Gastro-Intestinal Disorders; FGID）、Whipple disease、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、Hyper-eosinophilic syndrome、胆汁性下痢症

注意）FGID については、EGE と鑑別が困難な場合があり、多種食物除去に反応しないために FGID であることが判明することがある。

消化管内視鏡組織検査にて他疾患を除外するとともに、以下の好酸球数(/high power field)を一か所以上において認めること。

食道	胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	上行結腸	横行結腸以下
15≤	15≤	25≤		25≤	40≤	40≤	25≤

2種類程度の食事除去、抗アレルギー薬、抗ロイコトリエン薬、プロトンポンプ阻害薬、ステロイド内服治療によって症状が消失しない場合。

以上の4つを満たし、患者および代諾者（保護者など）に十分な時間をとってインフォームドコンセントを行い、治療に同意が得られた場合に行う。

治療開始前に行うべき問診、検査

症状開始時期

症状の持続性、間歇的であるか否か

症状；嘔吐回数/日、腹痛インデックス、血便程度と回数/日、下痢回数/日

日常生活；登校、勤務の出欠状況、活動性

アレルギー歴；アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アナフィラキシー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎

家族歴；アレルギー疾患、好酸球性消化管疾患、膠原病、機能性胃腸障害、乳糖不耐症

消化管内視鏡検査、上下部行う。また各部位2か所以上から生検を行い、病理専門医の診断

を受ける。

腹水がある場合は、腹部エコーにて推定量を求める。

血液検査；血算、白血球像、好酸球数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、BUN、クレアチニン、プレアルブミン（低栄養、低蛋白血症がある場合）血清 IgE、各種食物環境抗原特異的 IgE 抗体、TARC（アトピー性皮膚炎合併症例）、血清保存（後日の追加検査のため）

治療の指標

症状と血清アルブミン（低蛋白血症がある場合）が主たる治療指標となる。

- 嘔吐；一日あたりの回数
- 嘔気；嘔気インデックス（成育アレルギー科作成）を使用する。0-10 点のスコア × 24 時間、最大 240 点/日
- 腹痛；腹痛インデックス（成育アレルギー科作成）を使用する。0-10 点のスコア × 24 時間、最大 240 点/日
- 下痢；軟便および水様便の一日の回数
- 血便；肉眼的血便量（便全体に占める 血液部分の割合で 少量 5-30、中等量 60、大量 90）× 回数
- 血清アルブミン値（男女共通） 下限値を下回る場合に低アルブミン血症とする。

年 齢	下 限 値	上 限 値
0 ヶ月	3	4.1
1 ヶ月	3.1	4.3
3 ヶ月	3.1	4.6
6 ヶ月	3.2	4.8
1 歳	3.4	4.7
2 歳	3.4	4.8
3 歳	3.5	4.7
6 歳	3.6	4.7
12 歳	3.8	4.7
15 歳	3.8	4.8
20 歳	3.8	4.8

国立成育医療研究センター 小児臨床検査基準値 BCG 法による。単位は g/dL。

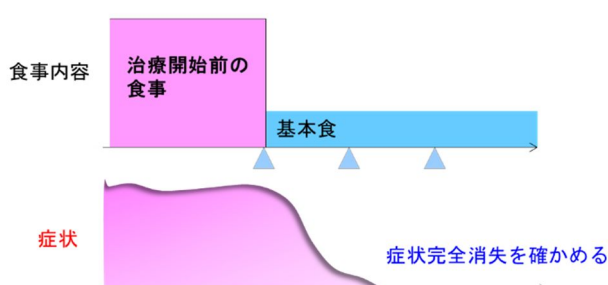
- 血清総蛋白（男女共通） 下限値を下回る場合に低蛋白血症とする。

年 齢	下 限 値	上 限 値
0 ヶ月	4.7	6.4

1ヵ月	4.9	6.6
3ヵ月	5.1	6.8
6ヵ月	5.3	7.2
1歳	5.7	7.5
2歳	5.9	7.7
3歳	6	7.7
6歳	6.2	7.7
12歳	6.3	7.8
15歳	6.3	7.8
20歳	6.3	7.8

国立成育医療研究センター 小児臨床検査基準値 BCG法による。単位は g/dL。

寛解導入治療 方法



図；寛解導入治療の概念図

持続する症状の原因が日常摂取している食事にあった場合、原因アレルゲンとなりうる食物を除去した食事(基本食)を行うと、症状は寛解する。栄養を不足させることなく実施する必要がある。

症状の寛解導入を行う。寛解導入が達成できたならば、食物が原因の炎症である疑いが濃くなる。

基本食の作成

これまで経験された患者の原因食物には、豚肉、鶏肉、牛肉、米、小麦、大豆、魚、甲殻類などがある。患者の原因食物がいずれであるか、事前に知ることはほとんど不可能である。6大栄養素(炭水化物、蛋白質、脂質、ミネラル、濃緑色野菜、淡色野菜)のうち、蛋白質は、成分栄養剤(エレンタールP、エレメンタルフォーミュラ)を使用する。脂質は“しその実オイル”または“えごまオイル”を使用する。これまでに反応が見られていない、野菜、果物、芋類は使用する。ただし、病歴から原因ではないと推定できる根拠がある場合、そして患者が当該食物の摂取を強く望む場合、これを含めることもある。しょうゆ、ソース、ドレッシング、ふりかけ、菓子類は特に注意する。これらの商品に肉ブイヨン、大豆加水分解物などが、表示なしに使用されていることが少なくないからである。後述する商品に限定して使用する。

基本食の組み立て

成分栄養剤（エレンタールP、エレメンタルフォーミュラ）

芋類（ジャガイモ、さつまいも）

野菜

果物

しその実オイル、エゴマオイル

寛解導入治療成功の判断

基本食を開始して、少なくとも2週間以上観察する。

症状の消失（各インデックスが0、または病状最盛期の10%以下となった場合）

低蛋白、低アルブミン血症があった場合は、血清総蛋白、血清アルブミンの正常化および、いずれかが0.50g/dL以上の上昇があった場合に、正常化したと考える。

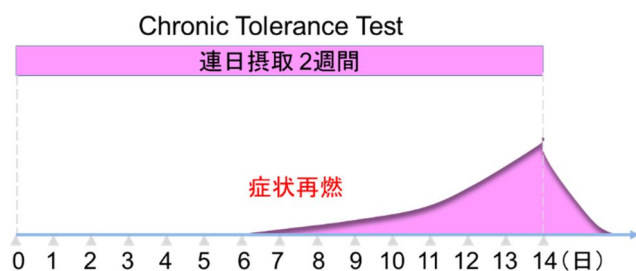
副次的評価項目である末梢血好酸球、血清のTARCが正常化することも確かめると良い。

ただし、患者によっては正常化まで数か月を要する場合もあるため、この限りではない。

症状変化を半定量的に評価する。腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、血便は点数化する。

患者や保護者の方は、除去した食物の早期開始を望まれることが多いが、を達成しなければ、その後には進んでも、成功することは難しい。ただ、忍耐には限度があるため、毎日症状と希望を評価しながら行わなければならない。

原因食物同定；Chronic tolerance test（1食物当たり2-3週間連日の負荷テスト）



Chronic Tolerance Test は、原因食物の特定のために非常に有効な手段である。

ひとつの食物を2週間、毎日摂取して、

症状誘発がないかどうか

血清アルブミンの低下がないか

確認する。

この2つがなければ、食物は原因ではないと考える。逆にいずれかでも、悪化があれば原因食物である可能性が高まる。副次的評価項目である末梢血好酸球、血清の TARC が上昇しないことも確かめるとなお良い。2週間終了時点で判定が難しい場合は、当該食物について数か月後に再度 Chronic Tolerance Test を行うと良い。連日摂取 20 日目に初めて再燃を見た患者も存在するため、判定が難しい時は期間を延長して 3-4 週間行うべき場合もある。

Chronic Tolerance Test を繰り返すことによって、原因食物を特定することができる。ここで注意しなければならないのは、もし一つでも原因食物を見逃してしまった場合、EGE 多種除去治療の失敗となることである。というのは、見逃された原因食物を摂取し続けるため、その後も炎症が続き、患者の苦痛は続く。数か月を使用して治療を行って不成功となった場合、患者側は受け入れができないこともあるかもしれないため、十分注意する。

負荷食物の順番は通常、米 大豆 小麦 豚肉 鶏肉 魚 牛肉 牛乳 鶏卵 甲殻類 ナッツ類であるが、患者の嗜好によって、変更は可である。また、2種類の食物を同時負荷する場合があっても良い。この場合は、負荷陽性となった場合、どちらの食物で誘発されたかが不明のため、後日個々にやり直すとよい。

血液検査は、週に 1-2 回程度行う。特に血清総蛋白、アルブミン、末梢血好酸球は必須項目とする。

反復嘔吐、ショックなどがおきた場合は、細胞外液急速輸注、ステロイド静脈注射を行う。アドレナリン筋肉注射の有効性は低いとされている。事象発生後に採血を行う。末梢血白血球、好中球分画の増加、翌日の CRP 陽転化を確認する。

腹膜炎、腹水が疑われた場合、腹部エコーを行う。

寛解維持期

原因食物が明らかとなり、

自宅での食事作成が確実に行える

以上を満たした場合、退院となる。2週間~2か月ごとに外来受診を行い、症状寛解、血液検査の悪化有無を確認する。

症状が再燃した場合は、食餌抗原の誤食、環境抗原の関与について、詳細に聞き取りを行う。血液検査、場合によっては腹部超音波検査を行う。適切な抗炎症治療を行う。

半年ほど寛解維持が観察されたなら、入院中に実施できなかった摂取頻度の低い食物について chronic tolerance test を行い、その食物が原因食物か否かを見極める。

注意)これまでの患者において、アレルギー性鼻炎が悪化し、鼻汁を睡眠中に大量嚥下するような場合、消化管炎症が再燃することが観察されている。このため、退院後も鼻汁、鼻閉の発生には特に注意し、点鼻薬、生理食塩液鼻洗浄を励行する。

食事の注意点

用語

食物；未調理の原材料を指す

食品；調理され、食事に供されるもの

加工食品、調味料、ソース、ドレッシング、ふりかけ、お菓子類は特に注意が必要である。非 IgE 依存性食物アレルギーにおいては、食物蛋白の短いアミノ酸鎖、10 ペプチド程度にて炎症が起きてしまう。各種食物の加水分解物、ブイヨン（フランス語のだし、英語圏はブロス）などは表示義務もあいまいであり、加工食品には様々な形で使用されている。このため、可能な限り食物から調理を行うことが勧められる。

自宅では調理した食品を、冷凍保存することを行っていただきたい。調理を行う方の負担は大きい。風邪をひいてダウンした時など、冷凍保存した各種おかずをレンジで温めればよいようにしておけば、便利である。

学童らの弁当作りは、保護者は睡眠時間を削っておこなわないこと。既に作成したおかずを詰めるだけにすると数分で完成する。保護者や調理者は疲労をためていると、調理のアイデアが出てきにくくなり食餌治療に失敗することが少なくない。

6 大栄養素、微量ミネラル、ビタミンの充足

栄養師との栄養相談を行い、食餌の栄養素の不足がないか計算し、不足分は補う。

各食物の注意点

牛乳、乳製品

治療ミルクである高度加水分解乳ニューMA-1 であっても、10 ペプチドのアミノ酸鎖は含まれていて、炎症を持続させる可能性がある。

米

米で反応しても A カット米であれば食べられる場合もある。

醸造酢、加工でんぷんに注意する

大豆

即時型アレルギーであれば、味噌やしょうゆなどの発酵食品には反応しないが、本症においては反応することが多い。

小麦

即時型アレルギーであれば、味噌やしょうゆなどの発酵食品には反応しないが、本症においては反応することが多い。

鶏卵

卵白が主体となる即時型アレルギーと比して、卵黄に反応する頻度が高い。

豚肉

頻度が高く、注意すべき食物である。豚肉のブイヨンはさまざまな食品で使用されている。

牛肉

牛肉のブイヨンはさまざまな食品で使用されている。

鶏肉

ナッツ、木の実

パーム油を除去する場合には食物油脂や植物性油脂にも注意しています。

ごま

魚

甲殻類

[のりについての記載はいかがでしょうか？](#)

野菜

ほとんど本症の原因とはならない。しかし口腔アレルギー症候群として合併症例が多い。

果物

ほとんど本症の原因とはならない。しかし口腔アレルギー症候群として合併症例が多い。

[調理油についてはいかがでしょうか](#)

しょうゆ

大豆、小麦に注意

ソース

加水分解物、ブイヨン、ブrossの混入に注意

ドレッシング

加水分解物、ブイヨン、ブrossの混入に注意（醸造酢に気をつけています）

ふりかけ

加水分解物、ブイヨン、ブrossの混入に注意（のりに気をつけています）

菓子類

食品表示に記載がないままに豚肉のブイヨンが使用されることが少なくない。特定の安全な菓子のみ限定する、もしくは原材料から調理する。お菓子を自宅で作る習慣がない家庭が多いが、実はおいしく簡単に作れる。冷凍させると日持ちがし、いつでも食べられるので便利である。

パーム油が含まれることがほとんどです。

坂井

青字で記載させていただきました。

食品を使う使えないと判断するときに注意していることや栄養指導でお伝えしていることなどを追記しました。

吹き出し（青）も入れてあります。