

# 好酸球性消化管疾患の自然歴とステロイド治療の後方視的観察研究

(Draft version 0.9)

略称:EGID-N/S-R Study

## 研究責任者

野村伊知郎

国立成育医療研究センター アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

電話 03-3416-0181 (内線 7365) FAX 03-3416-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

## 研究事務局

野村伊知郎

国立成育医療研究センター アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

電話 03-3416-0181 (内線 7365) FAX 03-3416-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認 (ver 1.0)

# 目次

1. 概要.....	73
1.1. 研究の名称.....	73
1.2. 研究実施体制.....	73
1.2.1. 研究責任者.....	73
1.2.2. 研究事務局.....	73
1.2.3. データマネジメント責任者.....	73
1.2.4. 実施医療機関.....	73
2. 背景.....	73
3. 目的.....	74
4. 研究方法.....	74
3.1. 研究デザイン.....	74
4.2. 研究期間.....	74
4.3. 研究対象者.....	74
4.3.1. 適格基準.....	74
4.4. 目標登録者数.....	75
4.5. 対象者のリクルート方法.....	75
4.7. 調査方法.....	75
4.7.1. 調査項目.....	75
4.7.2. データ定義.....	75
4.7.3. データ収集方法.....	77
4.7.3. データの精度管理.....	77
5. 統計解析.....	77
5.1. 解析方法.....	77
5.2. 中間解析.....	79
6. 倫理的事項.....	79
6.1. 遵守すべき諸規則.....	79
6.2. 実施医療機関における実施許可の取得.....	79
7. 同意取得.....	79
8. 情報の管理.....	79
8.1 . 個人情報取扱.....	79
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	80
9.1 . 保管方法.....	80
9-2 . 保管期間と廃棄の方法.....	80
9-3 . 情報の利用.....	80
10 . 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	80
11 . 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について.....	80

12．研究の資金源等、利益相反等.....	80
13．研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合 .....	80
14．研究に関する情報公開の方法.....	81
15．収集されたデータと成果の帰属 .....	81
16．将来の研究のために用いられる試料・情報について .....	81
17．承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等 .....	81
18．遺伝的特徴等に関する取り扱い.....	81
19．モニタリング及び監査について .....	81

## 1. 概要

### 1.1. 研究の名称

好酸球性消化管疾患の自然歴とステロイド治療の後方視的観察研究

### 1.2. 研究実施体制

#### 1.2.1. 研究責任者

野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科 医師

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel : 03-3418-0181 (内線 7365)

Fax : 03-3418-2222

E-mail : [nomura-i@ncchd.go.jp](mailto:nomura-i@ncchd.go.jp)

#### 1.2.2. 研究事務局

野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科 医師

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel : 03-3418-0181 (内線 7365)

Fax : 03-3418-2222

E-mail : [nomura-i@ncchd.go.jp](mailto:nomura-i@ncchd.go.jp)

#### 1.2.3. データマネジメント責任者

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 部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel:03-3418-0181(内線 7365)

Fax:03-3418-2222

E-mail:[matsumoto-k@ncchd.go.jp](mailto:matsumoto-k@ncchd.go.jp)

#### 1.2.4. 実施医療機関

- 国立成育医療研究センター
- 島根大学医学部第二内科
- 福岡大学筑紫病院内科
- 群馬県立小児医療センター
- 順天堂大学小児科

## 2. 背景

好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE) は主として慢性経過し、非特異的な腹部症状、体重増加不良 / 減少や低蛋白血症などを来す、原因不明の症候群である。現時点では EGE の治療は好酸球性炎症の抑制を目的としたステロイド剤の全身投与が主である。しかし、ステロイド剤の投与は短期的には著効を示すものの、漸減中に再燃する症例や、長期にわたって投与を必要とする症例がある。

EGE の自然歴を明らかにした報告はこれまでになく、これを明らかにする必要がある。また、ステロイド治療についても、治療開始によっていったん改善が見られたとの、症例報告は数百件存在するものの、その後の経過を示した報告は存在しない。このため、治療経過を明らかにする必要がある。

### 3. 目的

本研究では、好酸球性消化管疾患患者（EGID）の診療録を後方視的に検討することによって、その自然歴、ステロイド薬の効果、副作用、臨床症状や臨床検査値の変動の相関について探索、調査することを目的とする。

1. EGID の自然歴、すなわち、単発型、間歇型、持続型の割合とその持続年数を調査する。
2. ステロイド薬の効果について、寛解導入の成功率、寛解維持の成功率を調査する。
3. ステロイド薬の副作用、骨粗鬆症、糖尿病発症、うつ状態などを調査する。

### 4. 研究方法

#### 3.1. 研究デザイン

本研究のデザインは、EGID 患者の自然歴及びステロイド薬の効果、副作用を調査する後方視的観察研究（探索的）である。

#### 4.2. 研究期間

研究実施許可日～西暦 2020 年 3 月 31 日迄

#### 4.3. 研究対象者

国立成育医療研究センター、島根大学内科をはじめとする全国の医療機関において 2012 年 1 月～2017 年 12 月の期間に好酸球性消化管疾患として診療が行われた患者のうち、以下の適格基準をすべて満たした患者を研究対象者とする。

##### 4.3.1. 適格基準

1. 消化管内視鏡検査による確定診断を受けた好酸球性胃腸炎患者であること  
消化管組織の好酸球数については、以下の基準を採用した。

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≤

EGE の上下部内視鏡の肉眼的所見は、非特異的所見のみの場合がほとんどであり、外観のみで判断するのではなく、組織を採取して検査することが必要である。食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸の各部位から 2 か所以上組織を採取し、好酸球数をカウントする。

消化管組織の正常値は小児における報告（DeBrosse CW, et al, *Pediatr Dev Pathol.* 2006）と成人の報告（Kinoshita et al 2017）があるが、両者ともに、図のごとく正常上限を示唆しており、本試験においてもこれを使用した。

好酸球の集積が食道のみに見られた患者は、好酸球性食道炎と診断し、除外した。

2. 確定診断時 2 歳以上であること

3. 確定診断前に腹痛、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あったこと。
4. 好酸球性消化管疾患と鑑別すべき疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、薬剤性消化管障害、薬剤起因性微細腸炎（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უსプルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能的消化管障害、Whipple 病、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、好酸球増多症候群（Hyper-eosinophilic syndrome）、胆汁性下痢症等）が除外されていること

#### 4.4. 目標登録者数

本研究は後方視的観察研究であり、研究班分担、協力病院、アンケートにお答えいただいた施設に、アンケート用紙を配布し、回収できた患者を対象とする。目標症例 200 名程度を見込んでいる。

#### 4.5. 対象者のリクルート方法

#### 4.7. 調査方法

##### 4.7.1. 調査項目

患者背景：イニシャル（姓・名）、生年月、性別、既往歴、家族歴、治療歴（ステロイド薬、免疫抑制薬）、食事療法歴

臨床症状：身長（SD）、体重（SD）、好酸球性消化管疾患で発症する症状の有（1）無（0）（嚥下障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、腹水、血便）、活動状況（登校可否、通勤可否）、QOL 調査表、

検査所見：

血液検査

ALT, ヘモグロビン、血清総蛋白、血清アルブミン、IgG, IgA, IgM, IgE, 末梢血好酸球(%), TARC  
内視鏡検査

マクロ所見；食道、胃、十二指腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸  
組織好酸球数/HPF；食道、胃、十二指腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸

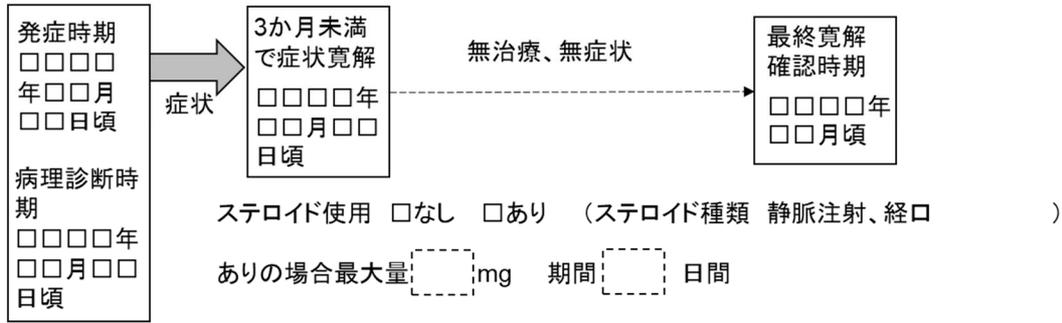
骨粗鬆症 X-ray

自然歴；単発型、持続型寛解済、間歇型、持続型寛解未、持続型治療寛解にわけ、持続年数などを調査する。

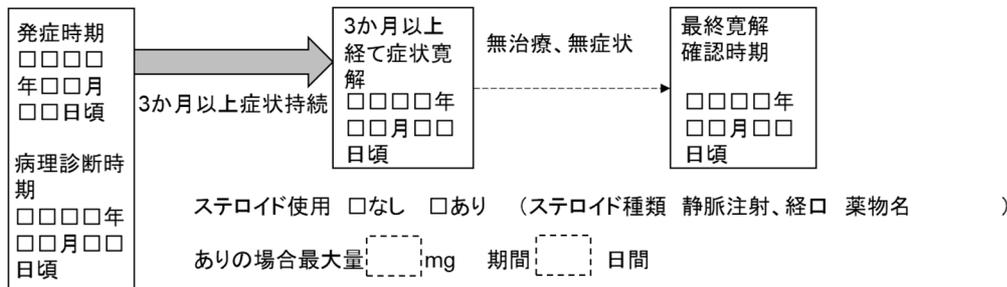
##### 4.7.2. データ定義

自然歴および、ステロイド治療歴を 5 つのパターンに分類し、記入してもらう。

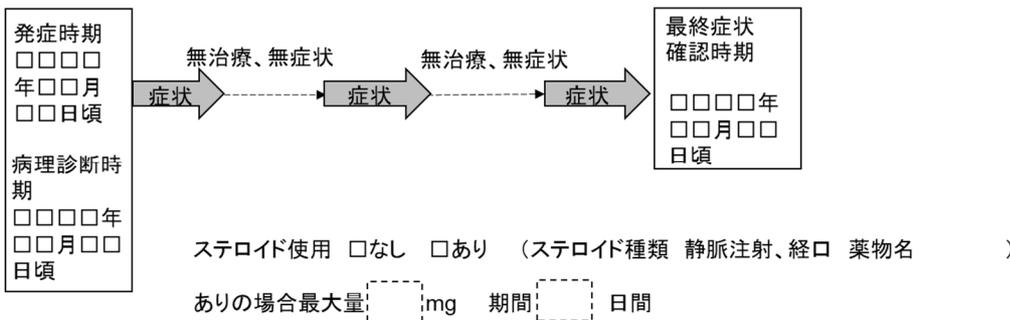
① 単発型（発症後3か月未満で寛解し、以後は無治療で再発なし）



② 持続型、寛解済（発症後3か月以上持続した後に寛解、以後は無治療で再発なし）

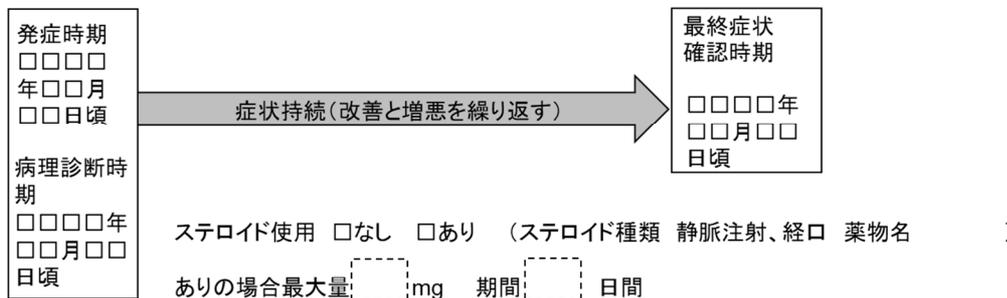


③ 間歇型（無治療での寛解期間と、1回以上の再燃があった、または繰り返す）

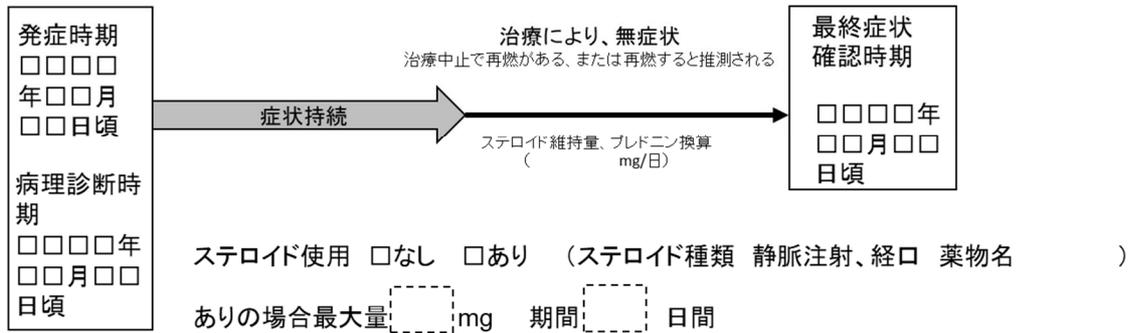


簡単な経過をお書きください

④ 持続型、寛解未（発症後3か月以上持続しており、調査時点で寛解は得られていない）



⑤持続型、治療による寛解維持（発症後3か月以上持続しており、治療があれば寛解維持できる）



- 組織好酸球数は、各臓器について複数検体を採取し評価することが多い。好酸球数/HPF の平均値を記載した。
- 骨粗鬆症の評価は、椎体骨の Z スコアを記載した。

#### 4.7.3. データ収集方法

本研究は後方視的観察研究であり、主任研究者または研究協力者がカルテ情報を症例調査表（別紙）に入力することによってデータ収集を行う。

#### 4.7.3. データの精度管理

収集したデータが正確であることを期するため、データを入力する症例調査表（エクセルファイル）に、外れ値が入力された場合には入力制限がかかるような論理チェックを設定し、外れ値を認めた場合にはカルテに戻って値の確認を行うようにする。

## 5. 統計解析

### 5.1. 解析方法

本研究は探索的な後方視的観察研究であり、得られたデータの要約値を示す。主要な観察項目とその解析方法を列挙する。

RQ1 ; EGE の自然歴、すなわち単発型、間歇型、持続型の割合は？

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者

E ;

C ; なし

O ; 単発型、間歇型、持続型、それぞれの割合を算出する

RQ2 ; EGE の持続型は何年間症状及び炎症が持続するか? 寛解することはあるのか?

P ; inclusion criteria を満たした持続型 EGE 患者

E ;

C ;

O ; 持続年数、観察期間中に薬物なしの寛解が得られたかどうか。

RQ3; 消化管炎症部位によって自然歴は異なるのか?

P ; inclusion criteria を満たした EGID 患者

E ; 組織好酸球から、好酸球性食道炎 EoE, 好酸球性胃炎 EG, EGE, 好酸球性大腸炎 EC に分ける

C ;

O ; 自然歴の違い

RQ4 ; 重症度により自然歴は異なるのか?

P ; inclusion criteria を満たした EGID 患者

E ; 重症度別

C ;

O ; 自然歴の違い

RQ5 ; 経口ステロイド薬で完全寛解が得られる持続型 EGE 患者は存在するのか?その割合は?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 経口ステロイド治療

C ;

O ; 薬物なしの完全寛解率

RQ6 ; 持続型 EGE 患者の登校、勤務状況は?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 登校、勤務状況

C ;

O ; 登校、勤務の治療による改善率

RQ7 ; 持続型 EGE 患者の経口ステロイド治療による骨粗しょう症はどれだけ存在するか?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 経口ステロイド治療

C ;

O ; 椎体骨 Z スコア値

RQ8 ; EGID の炎症部位による患者数割合は?

P ; 全 EGID 患者

E ; EoE (食道に限局), EG (胃を中心), EGE (狭い意味の EGE), EC (大腸を中心), 腹水タイプ に分けて

C ;

O ; それぞれの患者数の割合

## 5.2. 中間解析

本試験においては中間解析を実施しない。

## 6. 倫理的事項

### 6.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

### 6.2. 実施医療機関における実施許可の取得

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、各研究実施施設にて開催される倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究責任者及び各研究実施施設の研究責任医師は、研究実施計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

## 7. 同意取得

本研究の対象者は 18 歳未満の小児も含まれるため、対象者本人から有効な同意を得ることは難しいと考えられる。そのため、本研究では 18 歳以上の対象者に対しては対象者本人に、18 歳未満の対象者には対しては親権者を代諾者とする。研究の実施に先立ち、研究者が対象者ならびに代諾者に文書および口頭で研究の概要を説明する。同時に研究参加は対象者並びに代諾者の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないこと、一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができること、同意を撤回した場合も不利益を受けることなどを説明する。そのうえで、研究参加への協力が得られる場合は、対象者または代諾者から同意書に署名を得る。また、18 歳未満の対象者本人に対しては研究内容を平易に説明したインフォームドアセントを用いて説明を行い、代諾者に加えて対象者本人からも研究参加の同意を得る。

## 8. 情報の管理

### 8.1. 個人情報の取扱

本研究では個人識別可能情報は収集せず、匿名加工情報のみを研究に用いる。症例登録票を用いて収集したデータは主任研究者が適切なウイルス対策がなされた PC にて保存する。研究成果は統計解析などの処理を施し、個人を特定できない状態で公表する。

## 9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

### 9.1 . 保管方法

本研究で取り扱う情報は以下のように保管する。

- 同意書：国立成育医療研究センターの免疫アレルギー・感染研究部の施錠可能なキャビネットにて、厳重に保管される。
- 症例調査票：主任研究者が管理するウイルス対策がなされたサーバーにて厳重に保管する。

### 9-2 . 保管期間と廃棄の方法

本研究で取り扱う情報の保管期間と廃棄方法は以下のとおりである。いずれの情報も研究終了後の5年間もしくは、研究結果の最終公表日から3年が経過したいずれか遅い日までの期間(以下、「保管期間」)を経過後まで保管する。

- 同意書：「保管期間」が経過した後に、シュレッダーによって裁断したうえで破棄する。
- 症例登録票：電子データは、「保管期間」が経過した後に、PCから削除する。

### 9-3 . 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者および研究協力者が上記に示した方法で厳重に管理をする。その情報にアクセスする権利は研究責任者と共同研究者に加え、研究責任者が指名した者のみとし、匿名化情報をふくめ研究グループ以外の第三者には提供しない。

## 10 . 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究は診療録を用いた後方視的観察研究であるため、研究対象者に生じる負担、リスク及び利益はない。

## 11 . 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について

本研究は診療録を用いた後方視的観察研究であり、対象者本人からの新たなデータ収集はおこなわない。そのため、本研究にともなう侵襲はない。

## 12 . 研究の資金源等、利益相反等

本研究の実施に要する費用はすべて研究責任者が研究代表者を務める、AMED 難治性疾患実用化研究事業研究費（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に関するエビデンス創出研究）を用いて実施される。

## 13 . 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

本研究では、対象者に生じる経済的負担ならびに謝礼はない。

#### 14．研究に関する情報公開の方法

本研究により得られた研究の成果は、個人が特定されないように統計処理を行ったうえで、学会発表および学術論文などによって公表する。

#### 15．収集されたデータと成果の帰属

本研究では、研究責任者および共同研究者はすべて著者になる資格を持つものとする。著者順および責任著者については、国際医学雑誌編集者委員会(ICMJE)が定めたオーサーシップに関するガイドラインに記載されている基準を参考に、各論文の執筆もしくは解析を開始する段階で研究責任者および共同研究者で協議をして決定する。

#### 16．将来の研究のために用いられる試料・情報について

本研究で収集した情報は、本研究で定めた目的以外には使用しない。

#### 17．承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では、承認等を受けていない医薬品又は医療機器は使用しない。

#### 18．遺伝的特徴等に関する取り扱い

本研究では遺伝的特徴に関する情報は取り扱わない。

#### 19．モニタリング及び監査について

本研究ではモニタリングおよび監査の実施はおこなわないが、データ入力に用いるにエクセルファイルの入力セルに外れ値等を入力制限する論理チェックをかけることによって入力されたデータの品質確保に努める。