

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好酸球性消化管疾患研究室室長、アレルギーセンター医師）

**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. 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である。



図1: 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。炎症は食道に限局しており、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。

好酸球性消化管疾患 (EGID) は、欧米に多い好酸球性食道炎 (EoE; 病変が食道に限局) 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 (図1、Ito, Nomura et al.

Allergy Int 2015, J Ped Gastroenterol Nutr 2016)。EGE、特に持続型は、繰り返す嘔吐、腹痛、腹水、血便、頻回下痢などの症状が、生涯にわたって続き、長期入院や不登校、離職を余儀無くされる。標準治療は長期ステロイド内服が主体であり、内服が年余に及べば骨粗鬆症、糖尿病、中心性肥満、うつ状態などの副作用により、生活の質は障害される (Kinoshita et al. J Gastroenterol 2013)。

**現時点の EGID 治療の問題点**

欧米に多い EoE においては、治療ガイドラインが整備されている (J Ped Gastroenterol Nutr 2014, Gastroenterol 2013)。プロトンポンプ阻害薬が約半数に効果を示し (Gastroenterol 2018)、副作用の少ない喘息用吸入ステロイドの食道への直接投与の効果が最も高く (Gastroenterol 2017)、6種類の食物除去療法も70%に効果を示している (J Allergy Clin Immunol 2018)。そして、生物学的製剤である抗インターロイキン(IL)-4/13レセプター抗体、dupilumabが効果を示すことが判明してきた。

これに対し、EGEは欧米に少ないこともあって、

研究が遅れている。プロトンポンプ阻害薬は効果を示さず、EoEの治療主体となっている喘息用ステロイドの効果は小さい。食餌療法も一部の患者に1-2種類の除去が効果があったとする症例報告があるのみ。標準治療である、長期ステロイド経口投与が多くの患者で行われており、副作用が懸念されている。このままでは、重症持続型はそのQOLの低下を是正するために、生物学的製剤によって治療を行う時代に突入し、医療費を圧迫する可能性がある。

### 多種食物除去とその後の原因食物同定治療が持続型EGEに効果を示す

我々は持続型EGEについて、多種食物除去と原因抗原特定の方法（以下本治療）を考案し、パイロット研究を行って良好な結果を得た。本研究計画は、本治療のプロトコルを完成させ、全国診療体制を構築、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へ繋げることを目的とする。

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

EGE 疾患サブグループの特定をしたうえで、適切な本治療プロトコルを選択することで、よい治療結果が得られる可能性がある。

本治療のプロトコルはEGEのサブグループそれぞれに適したものをつくり上げる必要がある。消化管は食道、胃から始まって、小腸、大腸とあり、その機能や構造も変化する。負荷試験への反応も大きく異なる可能性がある。本研究で行った、全国調査2次詳細調査からクラスター解析を行い、科学的なサブグループを世界で初めて特定し、これに応じた本治療プロトコルの適応を決定して、一般公開を行う。

## B. 研究方法

以下のa-dを行う。

- 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

a. 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、永嶋早織、山本真由

現在問題となっている、持続型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。

表: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
急性腹症で緊急手術	38		日消外会誌
急性腹症	64		Progress in digestive endoscopy
急性腹症として緊急手術	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

方法

① 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。

② 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。

③ 結果を論文化する。

**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) 担当者；野村伊知郎 木下芳一、八尾建史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、大矢幸弘 松本健治、永嶋早織、山本真由**

全国調査、二次調査の結果を解析し、症状、検査所見、自然歴、各種治療成績を記述した。また、各臓器の消化管組織検査における好酸球数、症状、検査所見を基にクラスター分析を行い、疾患サブグループを特定した。

二次調査に返信のあった患者はすべて doctor-diagnosis にあたり、ある程度信頼に足るのであるが、更にデータの正確を期すために、inclusion criteria を設けた。二次調査票における各患者データに記載された消化管組織好酸球数をもとに次の2種類を設定した。

- ① 本邦指定難病の診断基準：組織好酸球数  $\geq 20$ 、食道のみは  $\geq 15$
- ② Shoda et al. JACI 2016に記載された基準 (Debrosse et al. 2006 と Kinoshita et al. 2017のデータから導出したもの)  
食道  $\geq 15$ 、胃  $\geq 15$ 、十二指腸  $\geq 25$ 、空腸、回腸  $\geq 25$ 、盲腸  $\geq 40$ 、上行結腸  $\geq 40$ 、横行結腸以下  $\geq 25$

①を原則として使用し、特に組織好酸球数において、非 EGE を厳密に排除すべき場合のみ、②を使用した。特に断りを入れない場合は、①の基準を使用した。

**c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニ**

アル作成、(H30-31年度) 担当者；野村伊知郎、木下芳一、山田佳之、新井勝大、小林佐依子、大矢幸弘、松本健治、永嶋早織、山本真由  
**本治療の症例集積研究**

上記マニュアル作成の基礎情報を得るため、これまでに本治療を行った患者の症例集積研究を行った。

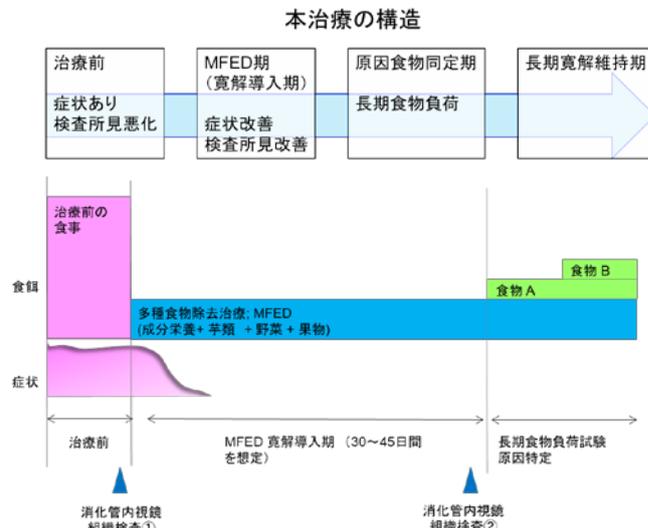


図2：多種食物除去とその後の原因食物同定、方法を示す。多種食物除去期は表1に示した、成分栄養、芋類、野菜、果物を中心とした食事を摂取した。多種食物除去によって、症状および検査所見が改善した場合、原因特定のための長期食物負荷試験を行った。一つの食物について、原則2週間連続で摂取した。症状の再発、検査所見の悪化によって陽性、陰性を決定した。

本治療の方法は、図2に示した。治療前は患者は通常の食事を摂取しており、消化器症状を有している。内視鏡組織検査を行って EGE の診断を確定し、患者および保護者の同意を得た上で本治療

種類	食物・食材
エレメンタルフォーミュラ	エレメンタルフォーミュラ* (明治) エレメンタル*P (EAファーマ) (アミノ酸乳)
野菜	全ての野菜 (もやし、ミックスプラウトを除く)
果物	全ての果物とその果汁
芋類	全てのイモ類
油	シソの実オイル
調味料	塩 砂糖 さしすせそ (醤油代替品、辻安全食品) スープの素 (野菜スープミックス、辻安全食品) 昆布液体だし (マルハチ村松) ハインツマトケチャップ (ハインツ) ノンオイルクリーミーフレンチドレッシング (キュービー)

表1：多種食物除去 (MFED) 期に摂取する食物および調味料、油などの商品

に入る。多種食物除去期は表1に示した、成分栄養、芋類、野菜、果物を中心とした食事を摂取した。このとき、調味料や油を、安全なものに限定した。多種食物除去によって、症状および検査所

見が改善した場合、原因特定のための長期食物負荷試験を行った。一つの食物について、原則2週間連続で摂取した。症状の再発、検査所見の悪化によって陽性、陰性を決定した。症状の改善は、研究班で作成した non-validated の症状スコアすなわち、Pediatric EGID-activity-index を一部改変して使用した（表 2）。検査所見の変化も観察した。患者選択基準を満たした 26 名の内、多種食物除去治療（MFED）を行う前に改善が見られるなどして 12 名が除外された。MFED を 14 名に実施したが、2 名は重度の摂食障害があり MFED 食を摂取できず、除外となった（図 3）。



図 3；症例集積研究の患者選択

患者選択基準を満たした 26 名の内、多種食物除去治療（MFED）を行う前に改善が見られるなどして 12 名が除外された。MFED を 14 名に実施したが、2 名は重度の摂食障害があり MFED 食を摂取できず、除外となった。

	0	1	2	3
嚥下障害	なし	ときどき	いつも飲み込みにくい	固形物が嚥下不能（器具による嚥下）
嘔吐	なし	1回/日	2-4回/日	≥5回/日
食欲不振	なし	軽度	中等度（いつも食欲がない）	重度（経管栄養が必要）
腹痛	なし	軽度（活動を制限しない）	中等度（就眠時に起きる）	重度（鎮痛剤の使用が必要）
下痢	なし	2-5回/日	≥6回/日	重度（脱水を起こした）
血便	なし	少量（混じる程度）	中等量（明らかな血便）	大量（連日、大量の血便）
腹水	なし	少量	中等量	大量
血清アルブミン	≥3.5g/dl	3.0-3.4g/dl	2.5-3.0g/dl	<2.5g/dl

表 2；症状スコア、Pediatric EGID activity Index を一部改変したもの（赤字部分） validation 未

#### 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

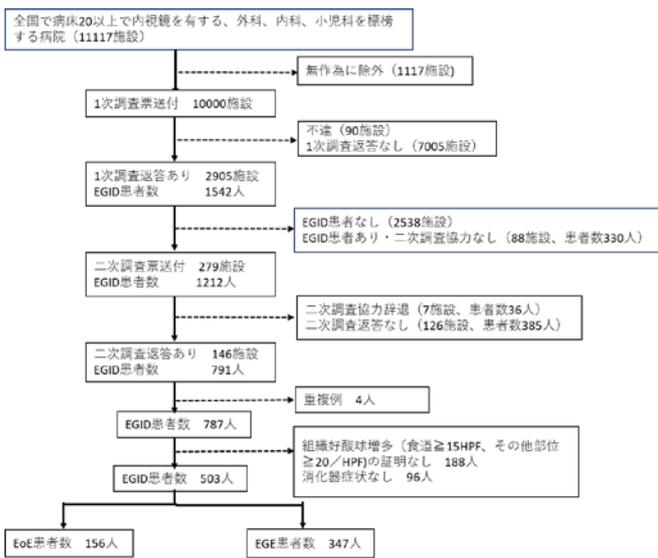


図4：全国調査一次および二次調査で得られた患者数を示す。

	EoE		EGE	
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	no. (%)
患者数	156	347		
男性	125 (80.1)	177 (51.0)		
女性	31 (19.9)	161 (46.4)		
年齢 (年)、中央値	48	23		
18歳以上	146 (93.6)	191 (55.0)		
18歳未満	10 (6.4)	154 (44.4)		
診断までに要した期間 (月) 中央値	2	3		
症状				
嚥下障害	128 (82.1)	50 (14.4)		
嘔吐	30 (19.2)	110 (31.7)		
食欲不振	42 (26.9)	198 (57.1)		
腹痛	37 (23.7)	279 (80.4)		
下痢	8 (5.1)	168 (48.4)		
腹水	0 (0.0)	43 (12.4)		
血便	0 (0.0)	56 (16.1)		
行動制限	19 (12.2)	209 (60.2)		
不登校・欠勤	5 (3.2)	100 (28.8)		

表3：二次調査で得られた、EoE と EGE の患者臨床情報を示す。

**a. 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、1次調査の結果；**10000通の質問票を郵送、2901施設から返信があった。29%の施設から返信があり、患者数は1519名であった(図4)。本症の治療について有力な施設からの返信率も3割程度であったことから、返信のなかった71%の施設にも同等に患者が分布していると仮定すると好酸球性胃腸炎/食道炎を合算した患者数は1519名  $\times$  10000 / 2901

= 5236名となった。

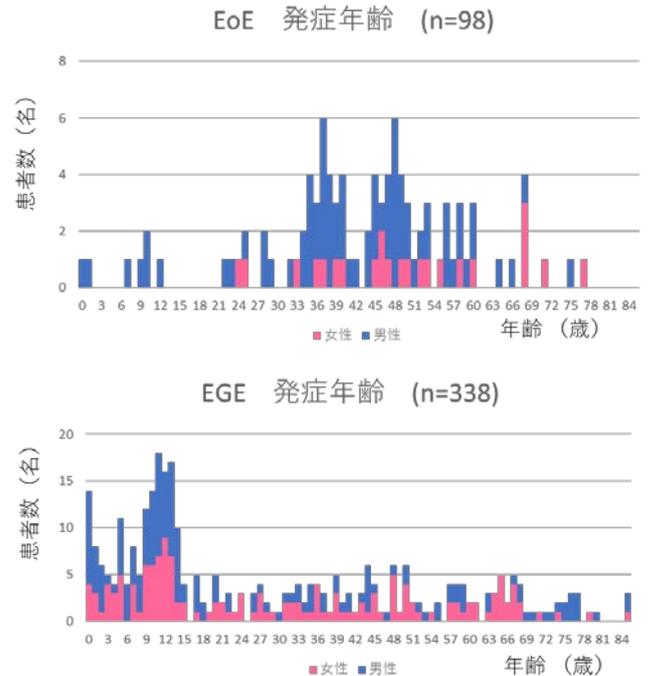


図5：発症年齢ごとに患者数をプロットした図を示す。EoEの性別を見ると、男性が80.1%を占め、欧米と同様であった。しかし、発症年齢については、小児が多くを占める欧米と比して、30-40歳代にピークがあり、異なっていた。EGEは、EoEと異なり、男女差はなく、小児期にピークを認めた。

### 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

二次調査の返信数は791名であった。重複例が4名あったため、787名となった、データクリーニングを行い、返信書類において組織好酸球数、症状が診断基準を満たしたことが明らかでない284名を除外し、のこり503名の解析を行った。うち、EoEが156名、EGEが347名であった(図4)。

発症年齢ごとに患者数をプロットした図5を示す。EoEの性別を見ると、男性が80.1%を占め、欧米と同様であった。しかし、発症年齢については、小児が多くを占める欧米と比して、30-40歳代にピークがあり、異なっていた。EGEは、EoEと異なり、男女差はなく、小児期にピークを認めた。自然歴を見ると、EoE, EGEの持続型がそれぞれ52.6%、44.1%を占め、EGEにおいてもEoEと同様持続型が約半数を占めていた。

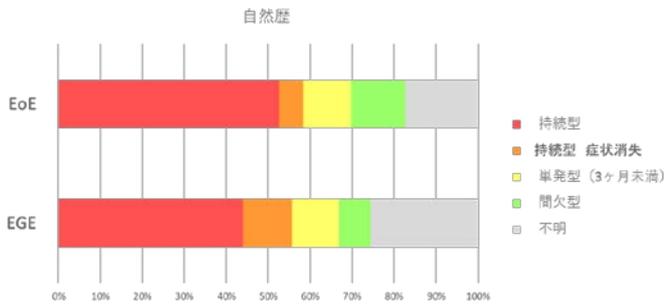


図 6；自然歴を示した。EoE, EGE の持続型がそれぞれ 52.6%、44.1%を占め、EGE においても EoE と同様持続型が約半数を占めていた。

治療内容については、EoE では第一選択薬である制酸薬が 90.4%で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4%のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2%で行われており、うち 34.2%は 6 か月以上の長期内服であった。

	EoE (n=156)	EGE (n=347)
治療あり	146 (93.6)	301 (86.7)
全身ステロイド, no. (%)	10 (6.8)	130 (43.2)
吸入ステロイド嚥下, no. (%)	38 (26.0)	12 (4.0)
食物除去, no. (%)	5 (3.4)	105 (34.9)
制酸薬, no. (%)	132 (90.4)	118 (39.2)
抗ヒスタミン薬, no. (%)	10 (6.8)	164 (54.5)
免疫抑制剤, no. (%)	0 (0.0)	10 (3.3)
全身ステロイド長期投与あり, no. (%)	10 (6.8)	103 (34.2)
投与期間 (m), median	16	15
維持量 (mg), median	3.5	5
ステロイドパルス療法, no. (%)	0 (0.0)	3 (1.0)

表 4；EoE および、EGE の治療内容を示す。EoE は第一選択薬である制酸薬が 90.4%で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4%のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2%で行われており、うち 34.2%は 6 か月以上の長期内服であった。

### クラスター分析結果

小児のクラスター分析結果を示す。2-18 歳、各臓器の好酸球数が、Shoda et al. JACI 2016 で使用された基準を満たした患者、41 名に限定した。好酸球上限を 100 とし、主要症状に加え、腹水、アルブミン値、発症年齢、各臓器好酸球数を変数とした。Ward 法、ユークリッド平方距離、0-1 で尺度化し

てクラスター分析を行ったところ、大きく 3 つのクラスターに分かれた。

全消化管クラスターは 食道及び下部消化管に広く好酸球集積を認め、腹水が併存する ことが特徴であった。

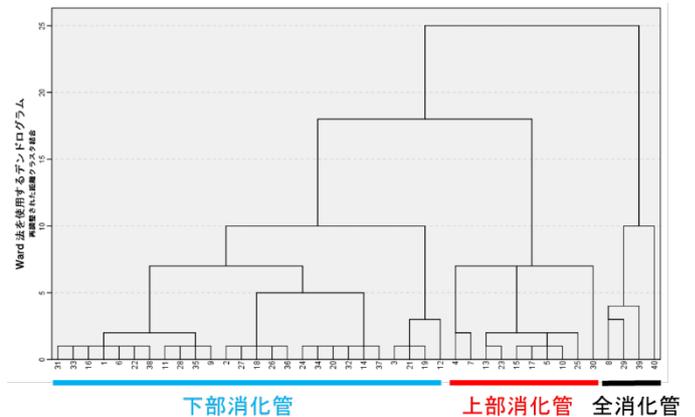


図 7；小児のクラスター分析結果を示す。2-18 歳、各臓器の好酸球数が、Shoda et al. JACI 2016 で使用された基準を満たした患者、41 名に限定した。好酸球上限を 100 とし、主要症状に加え、腹水、アルブミン値、発症年齢、各臓器好酸球数を変数とした。Ward 法、ユークリッド平方距離、0-1 で尺度化してクラスター分析を行ったところ、大きく 3 つのクラスターに分かれた。

上部消化管クラスターは、更に 胃もしくは十二指腸に好酸球集積を認めるとともに、低蛋白血症があり、しかし比較的嘔吐などの臨床症状が軽微なサブクラスター (2-a) と、嘔吐が目立つサブクラスター (2-b) に分かれた。

下部消化管クラスターは、回腸に好酸球集積があつて、血便を起こすサブクラスター (3-a)、結腸に集積があつて下痢を起こすサブクラスター (3-b)、結腸の集積で血便を起こすサブクラスター (3-c)、S 状結腸に集積し下痢を起こすサブクラスター (3-d) にわかれていた。

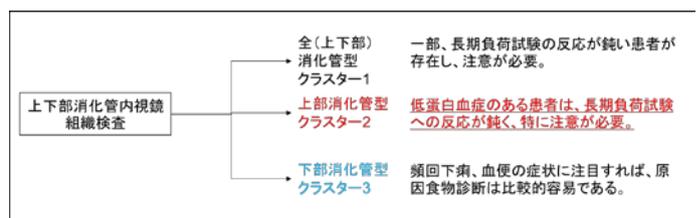


図 8. 検出された 3 つのクラスターと長期負荷試験の注意点まとめ

c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成

本治療の症例集積研究結果

Pt	症状	組織好酸球数									
		食道	胃	十二指腸	回腸	上行結腸	下行結腸	S状結腸	直腸	マクロの所見	
1	重度不眠 腹痛、下痢	NA	NA	-	NA	40	30	30	30	30	なし
2	低アルブミン血症	多飲	高尿	自立つ	NA	NA	NA	NA	-	食道 結腸 表在性胃炎	
3	腹痛 腹水	70	0	0	50	50	50	50	20	なし	
4	腹痛、下痢	20以上	20	0	3	8	4	4	0	胃 潰瘍	
5	嘔吐、食欲不振 腹痛 低アルブミン血症	30	100 以上	20	20以下	20以下	20以下	20以下	20以下	胃 紅斑、ポリープ	
6	腹痛 下痢	NA	0	NA	NA	40	NA	少ない	0	なし	
7	嘔吐 下痢	90	95	0	30	10	10	10	少ない	食道 白苔 胃 紅斑 十二指腸 浮腫	
8	嘔吐 腹痛 横痃腫	0	>20	0	0	0	0	0	0	胃 萎縮、変形	
9	重度不眠 低アルブミン血症	0	50	0	0	0	0	0	0	食道 小腸肥 胃 十二指腸 充血	
10	嘔吐、食欲不振 腹痛 横痃腫	0	90	0	0	25	0	0	0	胃 腸炎、ポリープ 結腸 リンパ球増多	
11	嘔吐、食欲不振 腹痛 横痃腫	0	90	0	0	25	0	0	0	胃 腸炎、充血 回腸 リンパ球増多	
12	低アルブミン血症	0	0	>20	Some	>20	>20	>20	0	十二指腸 紅斑 大腸 紅斑、浮腫	

表 5: MFED を遂行できた 12 名の症状、各消化管臓器の好酸球数、内視鏡マクロ所見

表 5 に示した 12 名の臨床症状、検査所見に前述のクラスター分析結果を当てはめると、全消化管型+腹水；1名。上部消化管型が 8 名。そのうち、2-a（低蛋白血症）が 6 名、2-b（嘔吐タイプ）が 2 名であった。下部消化管型は、3 名、結腸に集積があって下痢を起こすサブクラスター（3-b）が 3 名であった。この患者グループにおいては、2-a サブクラスター（低蛋白血症）が多いことが特徴的である。

Pt	pre-MFED					日数 (days)	post-MFED				
	嘔吐	食欲低下	腹痛	下痢	腹水		嘔吐	食欲低下	腹痛	下痢	腹水
1	-	+	+	+	-	42	-	-	+	+	-
2*	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
3*	-	-	-	-	+	41	-	-	-	-	-
4**	-	-	+	+	-	10	-	-	-	-	-
5	+	+	+	-	-	59	-	+	-	-	-
6	-	+	+	+	-	12	-	-	-	-	-
7*	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-
8*	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
9**	-	+	-	-	-	24	-	-	-	-	-
10*	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-
11*	+	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-
12**	-	-	-	+	-	30	-	-	-	-	-

表 6: MFED 前後での臨床症状の変化

MFED により、ほとんどの患者で症状が消失した（表 6）。Patient 1 で下痢と下痢排出前の腹痛が

残存していたが、下痢回数をみると、治療前 15 回/日あった下痢が、3-5 回/日まで減少しており、効果は明白であった。この下痢も MFED 完了後 3 か月で消失した。このことから、12 名全員で治療効果が得られたと考えられた。末梢血好酸球数、血清 TARC はほとんどの患者で低下、正常化し、血清アルブミンは 3.5 以下を示した 8 名全員が上昇した（図 9）。

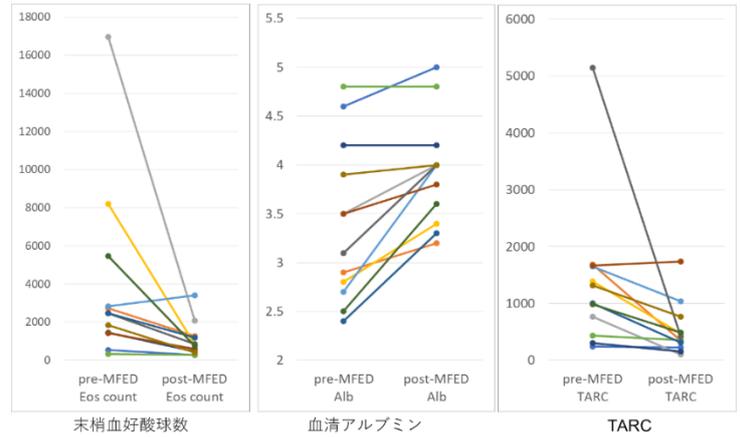


図 9: MFED 前後の末梢血検査値の変動。末梢血好酸球数、血清 TARC はほとんどの患者で低下、正常化し、血清アルブミンは 3.5g/dL 以下を示した 8 名全員が上昇した。

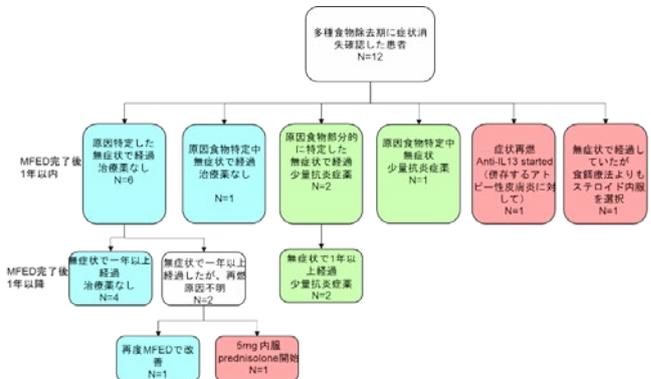


図 10: 多種食物除去終了後の経過。青色の部分の 6 名（50%）は、食餌療法のみで寛解維持を行っていた。緑色の 3 名（25%）は副作用が観察されない程度の少量抗炎症薬と食餌療法の組み合わせによって寛解維持が可能であった。

多種食物除去終了後の経過を図 10 に示す。12 名中、6 名は原因食物が特定でき、1 年以上の無投薬寛解を維持していた。そのうち、2 名は原因不明の再燃を示し、うち 1 名はコントロールが困難であったため、5mg のプレドニゾロン持続内服が必要となった。緑色の部分の 3 名は、原因食物の特定が部分的には成功しているものの、炎症が残存した

ていて、副作用の懸念が小さい、少量の抗炎症薬の維持内服が必要であった。右の赤色で示した患者2名は、一名はMFED後各種食物の長期負荷中にすべての食物によって炎症が再燃を見た。一名は調理について保護者が難色を示し、ステロイド長期内服を選択した。以上から、青色の部分の6名(50%)は、食餌療法のみで寛解維持を行っていた。緑色の3名(25%)は副作用が観察されない程度の少量抗炎症薬と食餌療法の組み合わせによって寛解維持が可能であった。すなわち、9名、75%の患者においては本治療により、長期経過において、benefitがあったと思われる。なお、これらの患者は、原因食物の再度負荷を行った場合、明らかな症状、検査所見の悪化が見られるため、食餌治療の継続が必要であった。

#### d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成

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① 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、機能性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

### 全国調査

一次調査の結果、EGID合計で、約5000名の患者の存在が推定された。しかし、米国における、EoE 19万人、EGE 4万人の推定患者数と比すると、少ないと言わざるを得ない。この理由として、認知

が進んでいないことが挙げられる。EGIDの診断には、消化管内視鏡マクロ所見のみならず、消化管組織検査による好酸球集積の証明が必須であるが、各種消化器症状が見られた場合に、特に小児においては消化管内視鏡を行うこと自体が少ない可能性がある。また、よしんば内視鏡を行ったとしても、EGEのかかなりの割合で表面のマクロ所見に異常を認めず、術者が組織を採取しない事象が少ないと考えられている。組織を採取して初めて好酸球の集積に気づかれるため、今後は小児においても認知を促し、長期にわたる消化器症状を訴える患者を受け持った場合、上下部消化管内視鏡組織検査を行えるよう、誘導することも重要であると考えられる。

### 全国二次調査

#### 発症年齢、性差、症状など

好酸球性食道炎は、欧米の疫学調査によると、小児期に多く、成人がそれに次ぐが、本調査では成人に集中(18歳以上が93.6%)していた。この理由として欧米と日本で発症因子が異なっている可能性がある。我が国では特に30-40歳代の発症を起こす因子が存在しているのかもしれない。発症リスクファクターの同定が重要である。また、小児において摂食障害や嚥下障害の患者がいた場合、すみやかに上部消化管内視鏡に繋げることは一般的とは言えない。このため発見されていないだけという可能性もある。この点からも、特に小児における認知の向上が重要である。また、EoEはEGEと異なり、消化管内視鏡マクロ所見(肉眼的観察)において、縦走溝、輪状溝、白斑などの明らかな所見が得られることが多いため、診断が容易であることも周知すべきであろう。EoEの性差については、欧米と同じく、男性が多かった。発症年齢分布は異なるが、性差は同じであることも大変興味深い。

好酸球性胃腸炎(EGE)はEoEと大きく異なる結果であった。性差は、男女差はほとんどなかった。年齢も9-15歳に集中していた。この年齢ピー

クとは別に 0 歳を中心としたピークも見られた。こちらは新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の患者群と思われ、長期にわたる症状から内視鏡検査が行われて、病理学的に EGE であることが判明したと考えられる。EGE の症状において特記すべきは、不登校、欠勤が 100 名 (28.8%) に認められたことである。EoE と比して、重症度が高く、QOL の低下が甚だしいことがわかる。自然歴の記載があった患者に絞ると、EoE、EGE とともに長期持続型が 60-70% を占めていた。EGE におけるこれら長期持続型が MFED 療法の対象となる。

### 治療

治療内容を見ると、EoE は第一選択薬である制酸薬が 90.4% で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4% のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2% で行われており、うち 34.2% は 6 か月以上の長期内服であった。その使用量は、中間値で 5mg/日であり、副作用が起きる可能性の高い量であった。今後は、長期内服ステロイドの量を病型別、年齢別に解析し、特に成長期にある小児において使用されている場合、MFED 療法に誘導することが重要である。

### クラスター分析

世界的には EGE についてはクラスター分析などの統計学的手法を用いたサブグループ分けの報告はなく、おそらく医師の直感に基づいて、好酸球性胃炎 (Eosinophilic Gastritis: EG)、好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis: EGE)、好酸球性大腸炎 (Eosinophilic Colitis: EC) などと分けられて報告されることがある。今回、我々が行ったクラスター分析では、臨床的に意味のあるサブグループに分けることができた。判別分析により各臓器の好酸球数で分類が行われていたことがわかった。特に注目すべきサブクラスターがいくつか発見された。まず上下部消化管クラスターにおいて 食道+下部消化管に好酸球集積が認められ、かつ腹水が見られるサブクラスターがあった。次に上部消化

管クラスターにおいて、胃、十二指腸に集積があると同時に低蛋白血症をきたすサブクラスターがあった。低蛋白血症は主に小腸 (十二指腸、空腸、回腸) での蛋白漏出と吸収障害があるのではないかと理解していたが、胃に炎症の首座がある患者に低蛋白血症が集中していたことは興味深い。ヘリコバクターピロリ感染などで引き起こされるといわれるメネトリエ病における巨大皺壁における低蛋白血症の先例はあるが、このグループが今回 MFED 療法を実施した患者に多かったが、症状発現が insidious であるため、長期食物負荷試験において症状及び検査所見の悪化が遅い。所定の 14 日間を過ぎても発現しないことがあり、結果原因食物特定が困難となりやすい。この点を今後注意して本療法を実施すべきである。下部消化管クラスターにおいては、回腸に好酸球集積の中心があって、血便をきたすサブクラスターが見つかった。

### MFED 症例集積研究

まず対象となった 12 名であるが、早速クラスター分類を当てはめてみると、全消化管型+腹水が 1 名。上部消化管型が 8 名。そのうち、2-a (低蛋白血症) が 6 名、2-b (嘔吐タイプ) が 2 名であった。下部消化管型は、3 名、結腸に集積があって下痢を起こすサブクラスター (3-b) が 3 名であった。2-a のサブクラスターが多く存在したことは特筆すべきであろう。治療が特に困難であるために、結果全国の医療機関から専門医療機関に集まったと考えることもできる。

MFED 期間において、12 名全員が症状改善を認めた。また、末梢血好酸球数、TARC、血清アルブミンも正常化を見た。成分栄養剤、各種芋類、各種野菜、各種果物、選定された調味料、調理油によって、患者がある程度満足できる味であり、かつすべての栄養素を満たしているため、有用であると考えられた。

MFED 期間完了後の長期食物負荷試験は、特に 2-a のサブクラスターで困難があった。各食物 2 週間ごとに増やしていたが、この期間には当該食物

による炎症開始は見られず、次の食物の負荷中に炎症が始まったと考えられるケースが相次ぎ、原因食物の完全な特定に至らなかった場合があることは残念であった。長期の治療結果において、少量の抗炎症薬が必要であった緑色で示した3名とも、そして赤色で示した3名中2名がサブクラスター2a(胃、十二指腸+低蛋白血症)にあたる。MFEDには反応するものの、長期食物負荷試験における原因食物同定が困難であったことがこの原因と考えられた。今後は特にサブクラスター2aの患者は、長期食物負荷期間を各々45日程度に設定し、原因食物を正確に同定する。

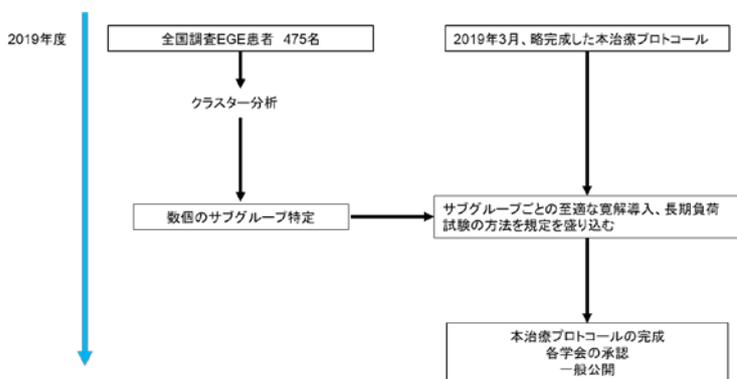


図 11. 研究最終年度の目標

赤色のうち、2名は食餌療法へのアドヒアランスが低く、MFEDや原因食物同定ができたにもかかわらず、調理や調味料の限定に困難をきたした。本療法は保護者や本人の努力に負うところが大きい。容易に調理が行えるよう情報を整備する必要がある。このため、食餌療法において家庭で作成しやすく、味も良いレシピを共有することが大切である。今後、本療法を全国に広めるにあたり、Web上のホームページにわかりやすい調理に関する資料を掲載することが有効であると思われる。

作成中のマニュアルを実施すれば、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。今のところ、2つの重要なコツである ①10 アミノ酸程度の食物蛋白分解物に注意を払うべきこと、②一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国立成育医療研究センターと、島根大学に限られるが、次年度は班会議で有力な施設の医師の参加を請い、情報交換をしながら、基幹施設の整備を行う。

一名は炎症の抑制が困難であり、食餌治療や副作用の懸念されない程度のステロイドでは治療が行えず、成長障害の恐れが強く、食事除去解除も進まなかったため、Dupilumab (ヒト型抗ヒトIL4/13受容体モノクローナル抗体)の使用に踏み切った。DupilumabはEoEにおいて欧米で臨床研究が進んでいるが、各種モノクローナル抗体薬のなかで治療成績が優れており、EGEにおいても効果が期待されている薬剤である。現在Dupilumabは、治療困難な12才以上のアトピー性皮膚炎において使用が認められている。本児は中等度アトピー性皮膚炎が改善しないままであったため、適応があった。しかし今後、同様の治療困難な重症持続型EGEが出てくることも十分考えられ、使用可能な状態にしておく必要がある。このため、臨床研究を行う必要性を感じる。MFED療法とDupilumabの有効性の差を見るRCTは候補として挙がる。

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べきである。

## E. 結論

本治療法は、日本で、世界で増加しつつある持続型EGE(我が国に少なくとも1000名以上存在すると推定)に対応するための有力な方策と考えられ、更に研究を進歩させ、全国に周知させる必要がある。

### A. 健康危険情報

なし

### B. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishihiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same

- Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;17(7):1405-1407.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Katzka DA, Kinoshita Y, Ohtsuka Y, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1022-1033.
  3. Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2018, S1542-3565(18)30886-3.
  4. Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2018 May;33(5):1016-1022.
  5. Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. ACG Case Rep J. 2018 May 23;5:e38.
  6. Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. Sci Rep. 2018;8(1):18052.
  7. Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koezuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H. IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. J Allergy Clin Immunol. 2018; (18)31640-3.
  8. Arae K, Morita H, Unno H, Motomura K, Toyama S, Okada N, Ohno T, Tamari M, Orimo K, Mishima Y, Suto H, Okumura K, Sudo K, Miyazawa H, Taguchi H, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 $\beta$  production by DCs. Sci Rep. 2018;8(1):11721.
  9. Emi-Sugie M, Toyama S, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. IL-33 induces functional CCR7 expression in human mast cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(4):1341-1344.
  10. Saito M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, Ayabe T, Mezawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Yang L, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Having small-for-gestational-age infants was associated with maternal allergic features in the JECS birth cohort. Allergy. 2018;73(9):1908-1911.
  11. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of eggallergy? J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6):1997-2001.
  12. Suto H, Nambu A, Morita H, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsumoto K, Sudo K, Nakae S. IL-25 enhances T<sub>H</sub>17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 $\beta$  production by dermal dendritic cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1500-1509
  13. Takeda T, Morita H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. Allergol Int. 2018 Jul;67(3):326-333.
  14. Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Ishige T, Tatsuki M, Hatori R, Kobayashi Y, Yamada Y, Arakawa H. Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. Allergol Int. 2018 (18)30101-1.
  15. Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, Kinoshita Y. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. Allergol Int. 2018 Oct;67(4):515-517.
  16. Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2018 May;33(5):1016-1022
  17. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギー。小児科診療，81 巻増刊（小児の治療指針）268-272，2018.
  18. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類。小児科，59 巻 2 号 123-128，2018.
  19. 野村伊知郎：小児好酸球性食道炎の治療。胃と腸，53 巻 3 号 339-342，2018.
  20. 永嶋 早織，野村 伊知郎。食物経口負荷試験(新生児/乳児消化管アレルギー) アレルギー・免疫 25 巻 8 号，1040-1045，2018.07.
  21. 6. 稲垣真一郎、野村伊知郎：新生児・乳児消化管アレルギー 正常出生体重児。症例を通して学ぶ年代別食物アレルギーのすべて 海老澤元宏（編集）、南山堂、2018；126-127
2. 学会発表
    - 1) Ichiro Nomura, Eosinophilic gastroenteritis –emerging challenge in the 21<sup>st</sup> century-Symposium; Update of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Children. (オーラル、シンポジウム、招聘) Tronto, Canada. Pediatric Academic Societies Meeting (PAS), 2018 May, Canada
    - 2) Nomura I, Morita H, Matsuda A, Sato M, Mitsui M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T et al. Elevated Serum TSLP, IL-33, 6Ckine and MCP-3 Levels in School Children or Older Patients with Eosinophilic Gastroenteritis. (ポスター、The 2018 AAAAI/APFED Best Abstracts on EGIDs を受

- 賞 American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress. 2018, USA
- 3) Miyaji Y, Fukuie T, Narita M, Yang L, Irahara M, Ishikawa F, Miyata M, Mitsui M, Sato M, Saito M, Inagaki S, Yamamoto-Hanada K, Suda T, Nomura I, Ohya Y: The effectiveness and the safety of tiny dose oral immunotherapy for children with food allergy EAACI 2018. 5.26. Munich, Germany.
  - 4) Yusuke Inuzuka, Yumiko Miyaji, Tomohisa Ando, Kenji Toyokuni, Koji Nishimura, Hirotohi Unno, Makoto Irahara, Fumi Ishikawa, Miori Sato, Makiko Miyata, Mayako Saito, Kiwako Yamamoto, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Ichiro Nomura, Yukihiko Ohya. Is it possible to improve the prognosis of remission by continuing oral food challenge even after oral symptoms? APAAACI and APAPARI 2018. Bangkok, Thailand. 2018.10.14.
  - 5) M. Sato, K. Yamamoto-Hanada, Y. Inuzuka, K. Toyokuni, K. Nishimura, H. Unno, M. Irahara, F. Ishikawa, M. Miyata, M. Saito, Y. Miyaji, T. Suda, T. Fukuie, I. Nomura, M. Narita, Y. Ohya. Overview of oral food challenge in infants under one year old. APAAACI and APAPARI 2018. Bangkok, Thailand. 2018.10.13.
  - 6) Mayako Saito-Abe, Kiwako Yamamoto-Hanada, Fumi Ishikawa, Makoto Irahara, Miori Sato, Motoko Mitsui, Makiko Miyata, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tomoko Suda, Tatsuki Fukuie, Ichiro Nomura, Masami Narita, Yukihiko Ohya. The relationship between the Pediatric Adherence Assessment Questionnaire (PAAQ) for asthmatic children and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO). IPAS 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21.
  - 7) 野村伊知郎, 鈴木啓子, 森田英明, 齋藤博久, 大矢幸弘, 松本健治, 食物アレルギーの予後; 最新知見から, 消化管アレルギーの予後 (オーラル, シンポジウム, 招聘) 千葉, 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 2018 年 6 月, 国内
  - 8) 宮地裕美子, 成田雅美, 福家辰樹, 犬塚祐介, 豊國賢治, 西村幸士, 海野浩寿, 苛原誠, 石川史, 佐藤未織, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 食物アレルギー小児における極微量経口免疫療法の効果・安全性について. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21
  - 9) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギー 体重増加不良タイプ (クラスター3) の診断と治療, 第 55 回日本小児アレルギー学会シンポジウム 4, 岡山, 2018.10.20
  - 10) 石川史, 福家辰樹, 犬塚祐介, 豊國賢治, 西村幸士, 苛原誠, 齋藤麻耶子, 佐藤未織, 宮地裕美子, 山本貴和子, 野村伊知郎, 成田雅美, 大矢幸弘: 換気不全による湿気の影響と気管支喘息, アレルギー性鼻炎の症状の関連が示唆された一例. 第 20 子ども健康科学会学術大会, 千葉, 2018.12.8
  - 11) 野村伊知郎; 特別講演 新生児-乳児消化管アレルギー, 好酸球性胃腸炎について, 第 13 回愛媛小児アレルギー疾患臨床セミナー, 愛媛, 2018.7.14.
  - 12) 野村伊知郎: 特別講演 消化管アレルギーの最新知見, 第 46 回西日本小児アレルギー研究会, 福岡, 2018.8.19.
  - 13) 野村伊知郎: 講演 新生児-乳児消化管アレルギー, 第 2 回免疫アレルギー Terakoya 勉強会, 東京, 2018.9.21
  - 14) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギー シンポジウム 体重増加不良タイプ (クラスター3) の診断と治療, 第 55 回日本小児アレルギー学会, 2018.10.20, 岡山
  - 15) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎, 長野県立こども病院院内研修会, 2018.11.16, 長野県安曇野市
  - 16) 野村伊知郎: 消化管アレルギー, 日本小児臨床アレルギー学会 第 12 回スキルアップセミナー, 2018.12.2, 東京
  - 17) 野村伊知郎, 好酸球性食道炎の治療 第 6 回免疫アレルギー Terakoya 勉強会, 2019 年 1 月 18 日, 国立成育医療研究センター, 東京
  - 18) 宮地裕美子, 福家辰樹, 成田雅美, 松本健治, 大矢幸弘, 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギーに関連した壊死性腸炎の検討 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 千葉, 2018.6.22
  - 19) 稲垣真一郎, 成田雅美, 中村達郎, 石川史, 苛原誠, 佐藤未織, 三井元子, 齋藤麻耶子, 宮田真貴子, 宮地裕美子, 山本貴和子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 村田幸久, 大矢幸弘: 小児食物アレルギー患者の免疫療法効果予測としてのプロスタグランジン D2 尿中代謝産物の有用性. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 千葉, 2018.6.23
  - 20) 苛原誠, 野村伊知郎, 安藤友久, 石川史, 三井元子, 佐藤美織, 宮地裕美子, 稲垣真一郎, 福家辰樹, 成田雅美, 大矢幸弘: アミノ酸乳の導入でも血便が停止せず, 治療に難渋した新生児-乳児消化管アレルギーの一例. 第 35 回日本小児臨床アレルギー学会, 福岡, 2018.7.28.
  - 21) 成田雅美, 苛原誠, 石川史, 岩間元子, 佐藤未織, 宮地裕美子, 稲垣真一郎, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 須田友子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 重症化したアレルギー患者の背景因子の検討. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21.
  - 22) 豊國賢治, 宮地裕美子, 吉田明生, 犬塚祐介, 西村幸士, 海野浩寿, 苛原誠, 石川史, 佐藤未織, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 福家辰樹, 成田雅美, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 当院で入院加療を行った低蛋白血症を伴う重症アトピー性皮膚炎乳児の 3 年後の予後についての検討. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

< 著書 >

野村伊知郎、好酸球性消化管疾患、消化器疾患最新の治療 2019-2020、2018 年 11 月発行、南江堂

< 診療ガイドライン >

野村伊知郎（作成統括委員長）、山田佳之（作成委員長）他、好酸球性消化管疾患 Minds 準拠診療ガイドライン、2018 年 5 月公

開 <https://www.egid.jp/index/guideline>