

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：欧米と比べ本邦では好酸球性胃腸炎（EGE）の報告が多く、重症例、難治例が存在する。治療では全身性ステロイドがしばしば選択され副作用が問題になることも多い。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。これまで好酸球性食道炎（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。本研究では、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①重症持続型EGIDの患者数の推定、②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、③EGIDの診療体制の構築をすすめている。平成30年度は重症持続型患者の状況把握のための一次調査の結果を元に二次調査を行なった。研究代表者を中心に班会議等により議論を行い、二次調査票を作成した。また予定していた全身性ステロイド長期使用患者の実態把握については施設が重複することも考え二次調査からの情報収集とした。また本研究分担者も自施設症例の情報を多数、二次調査として研究班に提出した。また単施設研究ではあるが自施設での上部消化管内視鏡検査・食道生検症例を以前の検討と比較した。これらの結果はm6FEDなどの治療を含めた診療体制やマニュアルの整備をすすめるための有用な情報になると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患(EGIDs)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。本邦では欧米に比べ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用いることが多くその副作用もしばしば問題になる。そこでより生活の質（QOL）が保たれ、根本治療につながる治療法の開発が望まれる。近年、欧米を中心にEoEに経験的食物除去療法が用いられ、その有効性が示されている。これは経験的に食物アレルギーあるいはEoEの原因として上位に挙げられる複数の食品を一度、完全に除去し、寛解後、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、原因食物の特定、寛解維持への有用性について報告している（Yamada Y, et al. Allergol Int 2014）。本研究は、わが国のEGIDsの実態を把握し、EGEを中心としてm6FEDなど

EGIDsの治療が適切に行える体制を整え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EGIDsとして、小児では（本分担者が代表者として）2011年にEoEに関しての全国調査を行っている。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、研究代表者施設が中心となり調査を行なった。昨年度の一次調査に続き本年度は二次調査を行なった。また自施設では上部消化管内視鏡検査・食道生検症例について、2005年から2011年までの症例とそれ以後の症例について比較を行った。

（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昨年度、全国の内科、外科、小児科標榜の病院を対象に行った一次調査で回答のあった施設を対象に二次調査を行った。二次調査票は班会議での議論や患者相談を踏まえて作成された。また予定していたEGIDs（特にEGE）の全身性ステロイド長期使用患者の実態調査についてはリストアップした施設と調査で回答のあった施設との重複もあることから、全身性ステロイド長期使用患者の実態が把握できるような項目をつくり今回の二次調査に組み込んだ。本研究分担者は自施設から小児の好酸球性消化管疾患患者を1次調査で34名登録し、うち25名について2次調査で回答した。自施設の特徴としては小児外科疾患を中心に他疾患に関連したEGIDs症例が多数存在していた。原疾患の影響が強い続発性と考えられる症例は調査から除外した。また自施設での上部消化管内視鏡検査・食道生検症例を以前の検討と比較した。食道好酸球増多症例は2005年から2011年の検討では先天性食道閉鎖・狭窄関連が中心であったのに対して、2012年から2018年では食道生検患者数79例中で食道好酸球増多は12例で、そのうち基礎疾患の全くない一次性EoEの2例を含む5例がEoEであり、また4例がEGEに伴うEoEであった。

D. 考察

本年度の研究はEGIDs患者数、実態の調査、推定が中心であった。本研究分担者施設でも多くのEGIDs症例を診療しており、積極的な受け入れが可能な施設である。特に小児外科疾患を疑われた症例の紹介が多い施設であることから、これまではヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患、先天性食道閉鎖・狭窄など外科疾患と関連した症例が中心であった。しかしながら最近は一二次性のEGIDsが増加してきている。紹介バイアスもあるがEGIDs患者数自体の増加もはじまってきているのかもしれない。また今回は難病情報センターに記載のある本研究班の前身の研究班からの診断指針に準じて診断を行った。消化管組織好酸球数については食道に関しては生理的な好酸球が存在しない臓器であるため判断はしやすい。しかし、それよりも下部の消化管では生理的にも好酸球が存在し、時に脱顆粒もしているため、臨床情報と病理、両方の側面からの慎重な判断が必要であることを今回の調査でも実感した。本年度の

研究でも円滑な診療のための有益な情報が得られたと考えている。

E. 結論

平成30年度の検討では、二次調査で多くの症例の情報が得られた。また自施設の検討でもここ数年のEGIDsの動向が感じられる結果であった。これらの結果は多種食物除去療法などの治療を含めた診療体制やマニュアルの整備をすすめるための有用な情報になると考えられた。

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) Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka 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*. 60(5):400-410, 2018.
- 2) 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*. pii: S1323-8930(18)30101-1. Volume 68, Issue 2: 178-184, 2018.
- 3) Dowa Y, Yamada Y, Kato M, Matsumoto N, Kama Y, Shiihara T. Sweet Potato Was Not So Sweet: Undetected Foreign-body Aspiration in a Healthy Child Leading to Acute Bronchial Asthma. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 44, No. 1, 1-4, 2019.
- 4) Kobayashi Y, Konno Y, Kanda A, Yamada Y, Yasuba H, Sakata Y, Fukuchi M, Tomoda K, Iwai H, Ueki S. Critical role of CCL4 in eosinophil recruitment into the airway. *Clin Exp Allergy*. doi: 10.1111/cea.13382. in press 2019.
- 5) Shimizu A, Shimabukuro M, Shimizu M, Asai S, Tomizawa S, Hatakeyama S, Yamada Y. Painful Subcutaneous

- Edema of the Lumbar Region in IgA Vasculitis. *Pediatrics International*. in press 2019.
- 6) 畠山信逸、清水真理子、山田佳之、五十嵐恒雄、宮寄 治. 画像診断 今月の症例 細菌性肺炎(気腫と胸水/膿胸の合併; complicated pneumonia with pneumatocele and empyema) (図説). *小児科臨床* 71 巻 3 号: 273-277, 2018.
 - 7) 山田佳之、今井孝成、大嶋勇成. ガイドライン解説 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (第 12 章) 消化管アレルギーとその関連疾患(解説). *日本小児アレルギー学会誌* 32 巻 2 号: 282-287, 2018.
 - 8) 山田佳之. 好酸球と消化管アレルギー. *日本小児アレルギー学会誌* 32 巻 5 号: 798-806, 2018.
 - 9) 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* 66-73, 医薬ジャーナル社、大阪、2018.
 - 10) 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 343-346, 医学書院、東京、2018.
 - 11) 山田佳之. 新生児・乳児消化管アレルギー: 病因および疾病分類 赤ちゃんとお母さんのためのアレルギー読本. *周産期医学 vol.48 増刊号* 575-578, 東京医学社、東京、2018.
 - 12) 山田佳之. 鶏卵による消化管アレルギー. *キョーリン製薬 ドクターサロン* 62 巻 10 号: 721-725, 2018.
 - 13) 山田佳之. 今日の治療指針 2018 私はこちら治療している アレルギー疾患 物理アレルギー. 821-823, 医学書院、東京、2018.
 - 14) 山田佳之. 食物アレルギーハンドブック 2018. Q1 7-12, 協和企画、東京 2018.
 - 15) 山田佳之. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 小児コモン 60 疾患 実践的ガイドライン活用術. 8-12, 中山書店、東京、2018.
 - 16) 山田佳之. 新生児・乳児消化管アレルギー 食物アレルギー[特殊型] 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2017 準拠 食物アレルギーの栄養指導. 5-8, 医歯薬出版、東京、2018.
2. 学会発表
- 1) Yamada Y, Kama Y, Shimizu M, Nishi A, Kato M Eosinophilic Gastroenteritis that remitted and maintained in the absence of long-term systemic steroids and and/or elimination of multiple foods. 2019 AAAAI Annual Meeting, San Francisco (USA), 2019.2.24
 - 2) 山田佳之、迫 恭子、渡辺美緒、道和百合、椎原 隆. オマリズマブが奏功した重症心身障害に合併した難治性気管支喘息の 1 例. 第 121 回日本小児科学会学術集会、福岡、2018.4.21.
 - 3) 関根涼太、吉原彬文、近藤康人、須永芳幸、山田佳之、高井まどか. 3 次元マイクロファイバーシステムを用いた細胞捕捉におけるマーカー分子の発現量の寄与(ポスター). 化学とマイクロ・ナノシステム学会第 37 回研究会、つくば、2018.5.21.
 - 4) 吉原彬文、山崎裕一、山田佳之、高井まどか. 白血病細胞の選択的回収を目指した多機能ペプチドの設計. 第 67 回高分子学会年次大会、名古屋、2018.5.23.
 - 5) 山田佳之、鎌 裕一、清水真理子、西明、加藤政彦. 軽症の小児好酸球性胃腸炎の検討 (ミニシンポジウム). 第 67 回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 6) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与(ポスター). 第 67 回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 7) 道和百合、山田佳之. 食物誤嚥で気管支喘息発作を発症した健常児童の症例. 第 13 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、横浜、2018.7.13.
 - 8) 高橋 裕、山田佳之、塚越博之、黒田誠. 院内で続発した *Pseudomonas aeruginosa* 分離株の次世代シーケンサー解析の有用性の検討. 第 66 回日本化学療法学会総会、岡山、2018.5.31-6.2.
 - 9) 山田佳之. 好酸球性胃腸炎に対する経験的多種食物抗原除去療法の効果. *アレルギー・好酸球研究会* 2018、東京、2018.9.22.
 - 10) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与とサイトカインの検討. *アレルギー・好酸球研究会* 2018、東京、2018.9.22.
 - 11) 清水真理子、迫 恭子、道和百合、渡辺美緒、椎原 隆、山田佳之. 神経・筋疾患に合併した難治性気管支喘息に対するオマリズマブの効果. 第 55 回日本小児アレルギー学会学術大会、岡山、2018.10.20.
 - 12) 山田佳之. 非 IgE 依存性消化管アレルギー研究のまとめと新たな展開 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症(炎) Minds 準拠ガイドラインの作成経過. 第 55 回日本小児アレルギー学会学術

- 大会、岡山、2018.10.20.
- 13) Sekine R, Yoshihara A, Kondo Y, Sunaga Y, Yamada Y, Takai M . The development of cell-capture and -release device for leukemia prognosis improvement. 第 28 回日本 MRS 年次大会、北九州、2018.12.18-20.
 - 14) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与とサイトカイン/ケモカインの検討. 第 1 回日本小児アレルギー学会関東地方会、秋葉原、2019.3.16.
 - 15) 清水真理子、島袋美起子、清水彰彦、山田佳之. 複数の食物を原因とした新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症の 1 例. 第 1 回日本小児アレルギー学会関東地方会、秋葉原、2019.3.16.
3. 講演
 - 1) 渡邊美砂、山田佳之. 食物アレルギー：消化管アレルギー1 (ミニシンポジウム座長). 第 67 回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 2) 山田佳之. 「新生児・乳児消化管アレルギー」. 第 12 回相模原臨床アレルギーセミナー、横浜、2018.8.5.
 - 3) 山田佳之 . 「新生児・乳児消化管アレルギー・好酸球性消化管疾患」. 第 5 回総合アレルギー講習会、大阪、2018.12.16.
 4. その他
 - 1) 「鶏卵による消化管アレルギー」. ラジオ日経 ドクターサロン. 2018.5.15.
 - 2) 医学学術誌 Vita 「特別座談会 食物アレルギー診療の現状と課題」. 京王プラザホテル 2018.7.3.
- 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