

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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

研究代表者 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

持続型好酸球性胃腸炎は、根本治療が存在せず、標準治療は長期ステロイド内服である。生涯にわたって治療継続が必要である。全国調査によって患者数と臨床的特徴を調査し、根本治療である多種食物同時除去療法を世界に先駆けて開発、プロトコルを作成、診療体制を構築することを目的として研究を行った。

患者数は約 6000 名と推定された。65%が持続型であった。小児期の患者に重度の合併症が多かった。持続患者 28 名で多種食物除去療法とその後の原因抗原特定を行い、60.7%が本療法のみで長期寛解維持可能であった。約 40%は、寛解維持が困難であり、抗炎症治療、抗体製剤治療などを必要とした。

本症の標準治療の候補として、根本治療でもある食餌療法が行える道筋を明らかにした。今後も全国で少なくとも数千名存在する本症患者が症状寛解を得て、学業、社会復帰を実現し、人生の展望が開けるよう、診療体制構築を続ける。

A. 研究目的

本研究の目的は、現在根本治療が存在せず、生涯にわたって治療継続が必要な持続型好酸球性胃腸炎について、多種食物同時除去療法を世界に先駆けて開発し、プロトコルを作成、診療体制を構築することにある。

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る。患者によっては、ステロイド維持量が多くならざるを得ず、その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が見られる場合もあり、生活の質は障害される (Kinoshita et al. J Gastroenterol 2013)。

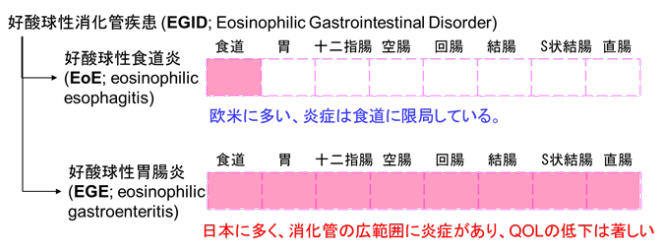


図 1 ; 2つの好酸球性消化管疾患(EGID)

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の低下は比較にならない。

EGID とは

好酸球性消化管疾患 (EGID) は、消化管組織に異常好酸球集積を認める慢性炎症性疾患である。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. Allergology Int 2015, J Ped Gastroenterol Nutr 2016)。EGE、特に持続型は、

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すことは少なく、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、維持量が多い場合の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療法が持続型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。本研究計画を通じて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。

B. 研究方法

以下を行う。

- 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。

方法

一次調査票を全国の内科、外科、小児科標榜の内視鏡可能病院11117施設から10000施設をランダムサンプリングし送付、患者数を返送してもらう。

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返送いただく。

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、各種治療成績を明らかにする。また、各臓器の消化管組織検査における好酸球数をもとに疾患サブグループに分けた。

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ものであるが、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。

本邦指定難病の診断基準；組織好酸球数が、食道では15個/HPF以上、胃～大腸では20個/HPF以上
Pesekらのより厳しい基準；胃30個/HPF以上、小腸50個HPF以上、大腸60個HPF以上

は、EoE/EGE患者比において使用した。非EGEを厳密に排除すべき場合に、 を使用した。特に断りを入れない場合は、 の基準を使用した。

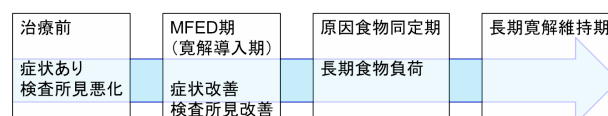
c. **医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成**、(H30-31年度) 担当者；野村伊知郎、木下芳一、山田佳之、新井勝大、小林佐依子、大矢幸弘、松本健治、永嶋早織、山本真由

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。

対象患者は、1) 病理学的にEGEと診断されている。2) 診断時、年齢2歳以上。3) 治療開始前に消化器症状が1カ月以上持続している。4) 他の疾患が鑑別除外されている。以上を満たし、患者および保護者のインフォームドコンセントが得られた場合に実施された。

本治療の構造



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ることにより、本治療を成功に導けるマニュアルとする。

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

	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（器具による嚥出）
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

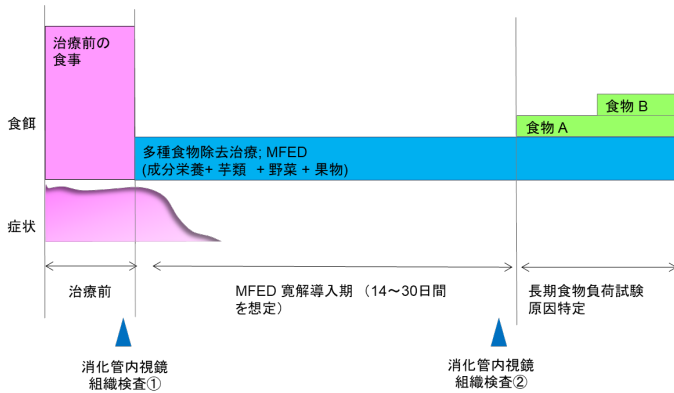


図 2；多種食物除去とその後の原因食物同定、方法を示す。多種食物除去期は表 1 に示す成分栄養、芋類、野菜、果物を中心とした食事を摂取した。多種食物除去によって、症状および検査所見が改善した場合、原因特定のための長期食物負荷試験を行った。一つの食物について、原則 2 週間連続で摂取した。症状の再発、検査所見の悪化によって陽性、陰性を決定した。

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

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）
ミューラ（アミノ酸乳）	エレメンタルMP（EAファーマ）
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） ハイソルトマトケチャップ（ハイソルト） ノンオイルクリーミーフレッシュドレッシング（キュービー）

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。多種食物除去期（MFED 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。原則 14 日間。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。

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)

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、一度しかチャンスがない治療と言える。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

a) 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査

全国の 20 床以上の消化管内視鏡実施可能施設、11,177 からランダムにアンケート送付先 10,000 施設を抽出し、一次調査表を送付した。

返信総数 2,901 施設
症例なし 2,535 施設
症例あり 366 施設

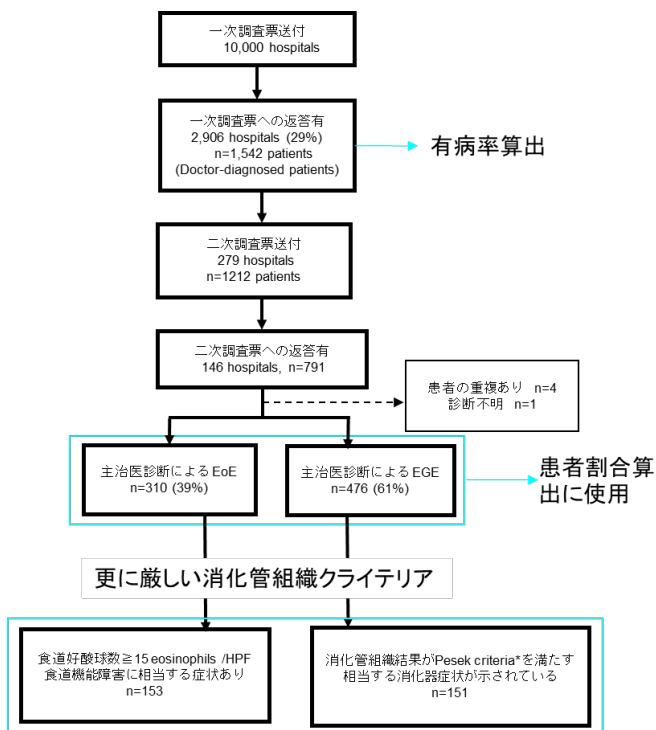
総患者数 1,515 名
 診断を当該施設で確立した患者数 1,293 名
 繰り返し診療を当該施設で行っている患者数 840 名

29%の施設から返信があった。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、患者数 1542 名 X 10,000/2906 X 1.1117 = 5,899 名と推定された。

表 3. EoE と EGE の比較

	EoE n = 153	EGE n = 151	Pvalue
性別, no. (%)			<.001*
男性	123 (80)	75 (50)	
女性	30 (20)	72 (48)	
診断時年齢 (y), median (IQR)	46 (38-54)	31 (12-50)	<.001*
成人, no. (%)	145 (95)	88 (58)	<.001*
小児, no. (%)	8 (5)	60 (40)	
症状, no. (%)			
嚥下障害	126 (82)	27 (18)	<.001*
食欲不振	42 (27)	82 (54)	<.001*
嘔吐	30 (20)	52 (34)	.004*
腹痛	36 (24)	112 (74)	<.001*
下痢	9 (6)	67 (44)	<.001*
血便	0 (0)	23 (15)	<.001*
腹水	0 (0)	20 (13)	<.001*
行動制限	19 (12)	77 (51)	<.001*
合併症, no. (%)			
成長障害, 体重減少	1 (0.7)	10 (7)	.005*
外科手術	1 (0.7)	7 (5)	.03*
ショック	0 (0)	1 (0.7)	.31
検査所見			
血液好酸球増多 (>500/μL), no. (%)	33 (22)	95 (63)	<.001*
好酸球数 (/μL), median (IQR)	298 (171-485)	756 (318-1,725)	<.001*
低蛋白血症, no. (%)	0 (0)	32 (21)	<.001*
好酸球性消化管組織浸潤部位, no. (%)			
食道	153 (100)	33 (22)	<.001*
胃	0 (0)	74 (49)	<.001*
小腸	0 (0)	93 (62)	<.001*
大腸	0 (0)	45 (30)	<.001*

EoE, eosinophilic esophagitis; EGIDs, eosinophilic gastrointestinal disorders; IQR, interquartile range
 Adult 18y, Child<18y
 Hypoproteinemia: total protein <6 g/dL or Albumin <3 g/dL
 *P < 0.05



*Pesek criteria: stomach ≥ 30 eosinophils /HPF, small intestine ≥ 50 eosinophils /HPF, or colon ≥ 60 eosinophils /HPF
 EGIDs, eosinophilic gastrointestinal disorders; EoE, eosinophilic esophagitis;

図 3. EoE、EGE 全国調査のフローチャート

求める結果によって、3つの基準を設けた。有病率の算出、EoE/EGE 患者割合の算出には医師の診断を用いた。症状、検査所見、自然歴、治療歴については、最も厳しい基準である Pesek の基準を用いて、他疾患の混入を防いだ。

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)

表 3 に EoE と EGE の比較を示す。EoE は、男性が 80%と大きな性差を示した。EGE は性差がなかった。EoE はほとんどが成人発症であるのに対し EGE は、小児期の発症が 40%を占めた。末梢血好酸球増多と低蛋白血症は、EGE に顕著であった。また、行動制限は EoE が 12%に対して、EGE が 51%と EGE の重症が高かった。

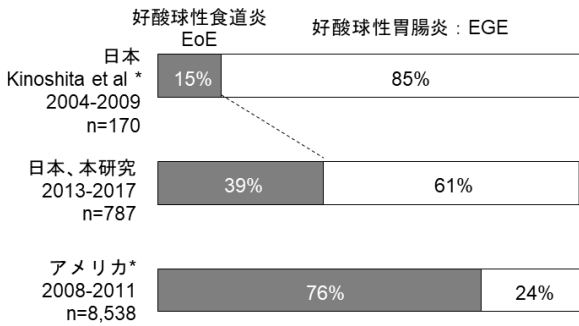


図4. 日本とアメリカにおける EoE, EGE の患者比率を示す。上段と比して、中段では EoE が著明に増加していることがわかる。日本の患者比率がアメリカに近づいている。

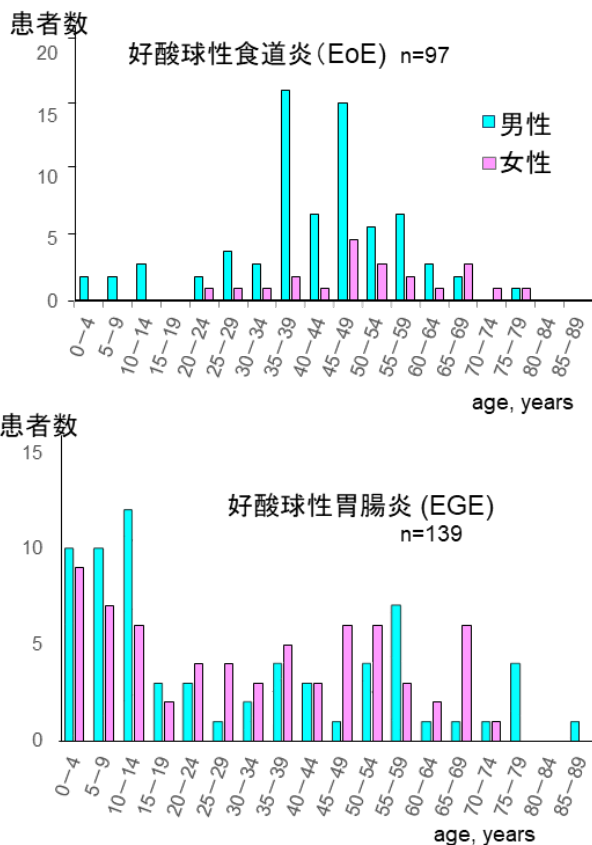


図5. EoE と EGE の発症年齢比較: EoE は、男性に多く、発症年齢は 30-40 歳代に集中しており、欧米と似ていた。EGE は、性差はほとんどなく、0-19 歳と 20-高年齢の 2 峰性を示した。

好酸球性消化管疾患に占める、好酸球性食道炎 (EoE) の割合が増加していた。

図4に示すように、我が国における EoE の割合は、15%から 39%に増加していた。この増加の原因であるが、EoE は図5に示したように男性に多く、発症年齢が 30-40 歳代に多かった。患者背景が欧米と同じであることから、欧米と同様の発症因子

の存在が推定される。アレルギー性鼻炎、即時型食物アレルギーの増加、ピロリ菌保有率の低下などが要因と考えられる。

好酸球性胃腸炎 (EGE) の発症時期は、小児期と成人期に大きく分かれる。

図5に示したように、EoE と EGE で発症年齢と性差が大きく異なっていることがわかった。特に EGE は発症年齢が二峰性を示した。このことから、小児と成人の EGE の Etiology 等に違いがあると考えられた。

表4. EoE と EGE の自然歴

	EoE n = 131	EGE n = 124
持続型, no. (%)	87 (66)	79 (64)
持続期間 (月), median (IQR)*	41 (22.75-74)	40.5 (20.25-81)
単発型 (< 6 か月), no. (%)	19 (14)	24 (19)
間歇型, no. (%)	19 (14)	9 (7)
分類不能, no. (%)	6 (5)	12 (10)

EGE は持続型が 64%を占めていた。

表4に、自然歴すなわち、持続型(6か月以上症状持続) 単発型(6か月以内で収束) 間歇型(症状増悪と寛解を繰り返す)の割合を示した。EoE も EGE も持続型が最も多く、持続期間も median で3年強であった。持続型の患者で途中薬剤を中止できる寛解に至ったケースはほとんどない。このため、生涯にわたって炎症が続くと思われ、治療介入なしに寛解を望むことは難しいと考えられた。

全国の EGID 患者 5,899 名のうち、61%、3,598 名が EGE と考えられ、うち、64%2,302 名が持続型であると考えられた(表2)。この 44%、1,000 名程度が、小児であり、そのうち 150 名程度は長期の経口ステロイドを使用していると考えられる(後掲、表3)。13%(130 名)は成長障害をおこしている可能性がある。成人においても、持続型 EGE であり、長期の高容量経口ステロイドを使用している患者を、より治療効果が高く、副作用の少ない治療に誘導することができれば、健康寿命を延伸させることが期待できる。

表 5. EGE の症状、検査所見、治療内容、自然歴について、成人と小児の比較

	成人 n = 88	小児 n = 60	Pvalue
診断時年齢 (y), median (IQR)	47 (36 - 59)	10 (5-13)	<.001*
性別, no. (%)			.08
男性	39 (44)	35 (58)	
女性	47 (53)	23 (38)	
症状, no. (%)			
嚥下障害	19 (22)	8 (13)	.20
嘔吐	27 (31)	23 (38)	.33
腹痛	70 (80)	41 (68)	.12
下痢	43 (49)	23 (38)	.21
血便	5 (6)	18 (30)	<.001*
腹水	12 (14)	8 (13)	.96
行動制限	38 (43)	39 (65)	.009*
合併症, no. (%)			
成長障害, 重度の 体重減少	2 (2)	8 (13)	.008*
外科手術	1 (1)	6 (10)	.01*
検査所見			
血液好酸球増多 (>500/μL), no. (%)	53 (60)	41 (68)	.32
血液好酸球数 (/μL), median (IQR)	75 (278 - 2 1,815)	764 (434-1,61 5)	.74
低蛋白血症 (TP<6 g/dL, Alb<3 g/dL), no. (%)	15 (17)	16 (27)	.16
消化管組織好酸球浸 潤部位, no. (%)			
食道	20 (23)	12 (20)	.69
胃	49 (56)	25 (42)	.09
小腸	58 (66)	32 (53)	.12
大腸	29 (33)	16 (27)	.41
受けた治療, no. (%)			
経口ステロイド	42 (48)	17 (28)	.02*
食物除去	0 (0)	29 (48)	<.001*
制酸薬	39 (44)	21 (35)	.26
抗ヒスタミン, 抗 ロイコトリエン	33 (38)	33 (55)	.04*
Combined treatment	42 (48)	31 (52)	.64
経口ステロイド長期 内服 (>12週), no. (%)	40 (45)	9 (15)	<.001*
投与期間 (月), median (IQR)	25 (6.5 - 52)	13 (3-34)	.33
プレドニゾロン換 算維持量 (mg), median (IQR)	5 (2.5 - 5)	7.5 (4.5 - 18.5)	.07
自然歴, no. (%)			
持続型	44 (65)	35 (64)	0.44**
単発型	16 (24)	7 (13)	
間歇型	6 (9)	3 (5)	
分類不能	2 (3)	10 (18)	

表 5 は EGE の成人と小児の比較を示す。症状についてみると、血便は小児に多く見られた。重度の合併症は、成長障害、重度の体重減少、主に閉塞性イレウスによると思われる外科手術は小児に多かった。治療内容を見ると、経口ステロイドは成人に多く、食物除去は小児に多かった。経口ステロイド長期内服は、成人の 45% にあり、小児では 15% であった。低身長などの副作用に配慮したものと思われる。

疾患サブグループ分けの検討

本年度の検討では、疾患サブグループは、クラスター分析にて、明瞭なグループに分かれなかった。このため、科学的なサブグループ分けが完成するまでは、病理学的な好酸球集積部位によって、好酸球性胃炎、狭義の好酸球性胃腸炎、好酸球性小腸炎、好酸球性大腸炎、広範囲型に分類して検討を行った(論文投稿準備中のためデータ割愛)。

c) 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H30-31 年度)

持続型好酸球性胃腸炎に対する、多種食物除去のコホート研究結果を述べる。まず、成育医療研究センターにおける、研究結果を、次に 3 基幹施設(成育医療研究センター、島根大学第二内科、群馬県立小児医療センター)の結果を示す。

MFED 期の結果、成育医療センター

多種食物除去に関して; 2010 年 1 月から 2018 年 12 月までに inclusion criteria を満たした患者 24 名。治療開始後、1 年以上の観察が可能であった。図 6 に示したように、1-5 種類の食物除去によって 6 名が改善、6-7 種の食物除去によってやはり 6 名が改善、proton-pump-inhibitor によって 1 名、ロイコトリエン拮抗薬+抗ヒスタミン薬+ proton-pump-inhibitor によって 1 名改善、アレルギー性鼻炎の治療によって 2 名が、症状寛解が得られた(合計 16 名)。各種治療にて寛解が得られなかった 7 名に多種食物除去を実施した。1 名は各種食物摂取への欲求が強く、MFED 寛解導入期間の途中で新たな食物開始を行わざるを得なかった。残りの 6 名は MFED 寛解導入期間を全うでき、全例が症状検査所見が改善した(表 6)。嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢などの症状は消失し、血清アルブミン、末梢血好酸球数、TARC は正常化した。血清アルブミンは正常化から、胃~小腸における蛋白吸収障害、蛋白漏出は改善したと考えられた。3 名は MFED 前に 6 種食物除去によって寛解が得られなかった患者であったが、多種食物除去によって症状寛解、検査所見改善が得られた。

MFED 寛解導入期間中に摂取した各種栄養素の充

足率を表 7 に示す。炭水化物、蛋白質、脂質、各種ビタミン、各種ミネラル、微量元素などの、ほとんどは必要量の 100%以上を満たしていた。しかし、蛋白質、脂質は満たされておらず、セレンのみは 0-13%の充足率であった。

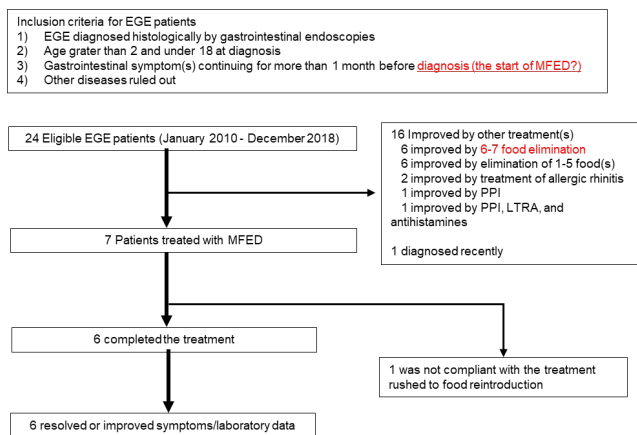


図 6 ; 成育医療研究センターにおける症例集積研究の患者選択
患者選択基準を満たした 24 名の内、多種食物除去治療 (MFED) を行う前に改善が見られるなどして 16 名が除外された。MFED を 7 名に実施した。

MFED 期の後、原因食物同定期的結果、成育医療センター

多種食物除去もしくは 6 種食物除去によって改善した状態で、米、大豆、豚肉、魚、などの順に、それぞれ 2 週間の長期負荷試験を行い、症状、検査所見悪化が見られた場合、その食物が原因と判明する。その後は、長期的に原因食物を除去して無症状を維持するというものであるが、評価が終わった、12 名中、原因食物を特定できたのは 7 名であり、5 名では 2 週間の長期負荷試験中に同定が困難であった。その理由は、2 週間の連続負荷中には症状が出現せず、その後症状が出たと考えられる。症状出現時点にはすでに次の食物負荷が行われているため、どの食物が原因なのか判然としないことが理由と考えられた。この 5 名では、少量ステロイドなどの薬物が必要となった。一症例を除くほぼ全症例で身長体重のキャッチアップ、無症状化などが達成できた。最重症の一名 (アトピー性皮膚炎合併) は、デュピルマブ皮下注射を行い、症状寛解を得た。

表 6. 成育医療研究センターで行われた 7 名の MFED 治療、前後の症状検査の変化

患者番号	1	2*	3	4	5	6	7
嘔吐	-	-	-	-	-	+	-
食欲不振	+	-	-	+	-	-	-
MFED*前							
腹痛	+	-	+	+	-	+	-
下痢	+	-	-	+	-	-	+
腹水	-	-	-	-	-	-	-
Alb (g/dl)	2.9	3.8	3.5	3.1	3.9	2.4	2.5
AEC (/μl)	2,721	463	1,424	2,481	1,853	2,460	5,456
MFED の期間 (日)	15	NA	15	24	14	14	30
MFED*後							
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-
食欲不振	-	-	-	-	-	-	-
腹痛	-	-	-	-	-	-	-
下痢	-	-	-	-	-	-	-
腹水	-	-	-	-	-	-	-
Alb (g/dl)	3.2	3.5	3.8	4.0	4.0	3.3	3.6
AEC(/μl)	1,282	540	581	852	401	1,188	755

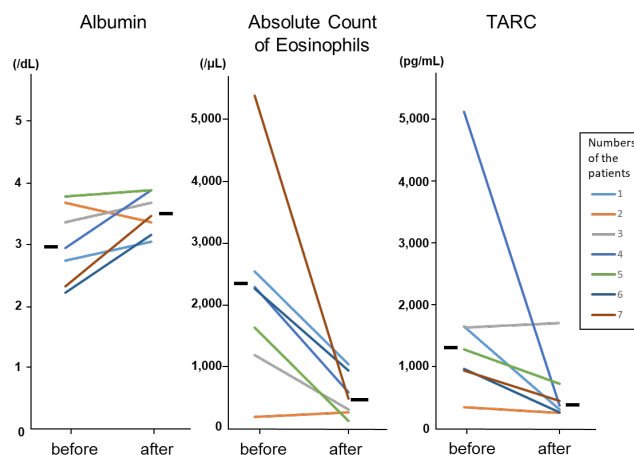


図 7. MFED 前後での血清アルブミン、血液好酸球絶対数、TARC の変化

様々な治療によって改善しなかった検査所見であるが、多種食物除去により、血清アルブミン正常化、好酸球低下、TARC 低下が観察された。

症状スコアの選定、ステロイドウオッシュアウト期間の設定を行った

添付資料 1、食物除去療法のプロトコールが研究班内で合意に達した。今後は本プロトコールの一般公開に向けて、各学会の委員会に相談し、承認を進めてゆく。

表 7. MFED 期間中に患者が実際に摂取できた栄養成分ごとの充足率

Patient No	2	3	4	5	6	7
Sex	F	M	M	M	M	M
Age (year)	18	14	10	6	7	2
Intake, amount/day						
EF/Elental (mL/day)	EF 1,054	EF 1,029	Elental 686	EF 664	EF 536	EF 541
Served Mosses (staple foods)	100%	42%	66%	77%	96%	100%
Served Vegetables, Fruits	100%	39%	63%	76%	90%	100%
Nutrients, calculated from ingested foods and formulas mean ingested amounts per day (fulfillment rate, % of amount needed)						
Calories, Kcal	1,543 (94)	1,089 (72)	1,230 (74)	1,167 (91)	1,118 (78)	1,000 (90)
Protein, g	34.3 (65)	26.3 (54)	38.2 (71)	23.2 (57)	22.3 (48)	21.4 (59)
Fat, g	8.10 (18)	12.1 (29)	18.5 (40)	19.4 (55)	21.3 (53)	12.6 (41)
Carbohydrate, g	335 (131)	214 (91)	239 (93)	227 (115)	210 (95)	203 (118)
Vit. A, µg	928 (143)	681 (85)	1,714 (286)	661 (147)	684 (152)	749 (187)
Vit. B1, mg	1.54 (140)	1.41 (101)	0.78 (65)	1.16 (145)	1.09 (136)	1.05 (210)
Vit. B2, mg	1.95 (163)	1.80 (113)	0.68 (49)	1.34 (149)	1.23 (137)	1.18 (197)
Vit. B6, mg	1.21 (101)	1.17 (84)	1.38 (115)	1.41 (176)	1.37 (171)	1.37 (274)
Vit. B12, µg	7.17 (299)	6.99 (304)	1.65 (92)	4.62 (355)	3.74 (288)	3.78 (420)
Vit. C, mg	312 (312)	217 (228)	171 (228)	252 (458)	276 (502)	286 (817)
Vit. D, µg	9.59 (174)	9.47 (172)	3.15 (70)	6.09 (203)	4.93 (164)	4.87 (244)
Vit. E, mg	14.4 (239)	13.8 (183)	10.8 (196)	12.2 (244)	12.0 (239)	11.0 (315)
Vit. K, µg	246 (164)	156 (104)	157 (131)	203 (239)	239 (281)	206 (343)
Niacin, mgNE	14.5 (132)	13.6 (91)	10.7 (82)	12.1 (134)	11.8 (131)	11.7 (234)
Pantothenic acid, mg	11.5 (288)	9.62 (137)	5.17 (86)	7.85 (157)	7.40 (148)	6.93 (231)
Biotin, µg	24.8 (50)	27.4 (55)	100.6 (287)	24.8 (99)	24.9 (100)	19.1 (95)
Folic acid, µg	674 (281)	373 (162)	347 (193)	538 (414)	568 (437)	503 (559)
Zinc, mg	6.30 (79)	5.80 (64)	5.20 (74)	4.80 (96)	4.50 (90)	4.10 (137)
Na, mg	2,463 (89)	1,613 (51)	2,755 (108)	2,304 (117)	2,637 (134)	1,831 (155)
K, mg	3,208 (160)	2,309 (96)	2,453 (129)	2,785 (214)	2,885 (222)	2,886 (320)
Ca, mg	,067 (164)	804 (80)	511 (73)	682 (114)	624 (104)	528 (117)
Se, µg	2.00 (8)	0.00 (0)	1.00 (4)	2.00 (13)	2.00 (13)	0.00 (0)
Fe, mg	15.0 (143)	13.5 (129)	6.90 (69)	10.8 (166)	10.0 (154)	9.40 (209)
Cu, mg	933 (117)	1,010 (126)	510 (73)	961 (192)	921 (184)	854 (284)
Mg, mg	210 (78)	160 (55)	199 (95)	173 (133)	166 (128)	167 (239)
P, mg	664 (83)	556 (46)	503 (46)	516 (57)		

島根大学第二内科の結果

対象となった 13 例は 13 ~ 53 歳と比較的若い集団であった。13 例のうち 11 例はステロイド治療に抵抗する難治例であった。男女比は男性 5 例、女性 8 例で女性が多かった。症状は腹痛、嘔気、下痢が多かった。全員が何らかのアレルギー疾患を有しており、アレルギー性鼻炎の頻度が最も高く、次いで、アトピー性皮膚炎であった。血液検査では 5 例で末梢血の好酸球増加がみられ、12 例で IgE 上昇を認めた。また、13 例のうち 9 例はステロイド治療抵抗例であった。好酸球性炎症の認められた臓器は十二指腸、小腸、大腸に多く、複数の臓器に炎症が認められる例が多かった。内視鏡検査では食道に病変を有する例では縦走溝や白斑などの特徴的な異常所見が認められたが、胃や腸管では潰瘍、潰瘍癒痕、発赤、浮腫、絨毛萎縮などの非特異的な異常所見がみられるのみであった。

食物抗原除去食を行った結果、症状及び好酸球性炎症の改善が見られた例のうち、最終的に 13 例中 9 例 (69%) で原因食材を同定することが可能であった。約半数は 2 種の食材が原因食材となっていた。原因食材として乳製品、大豆が最も多く、卵、ナッツ類がそれに続いて多かった。原因食材が同定できた 9 例では原因食材を除く除去食を継続することで寛解状態を維持したまま、外来診療に移行することが可能であった。また、全員でステロイドの使用を中止することができた。

群馬小児医療センターの結果

6 種食物除去や多種食物除去療法を行った患者が 5 名いた。5 名のうち、4 名が原因食物を略同定でき、ステロイドや、免疫抑制薬なしで長期寛解を示した (12 か月以上)。5 名のうち、1 名が、再燃を起こすなどしてステロイド内服を必要とした。

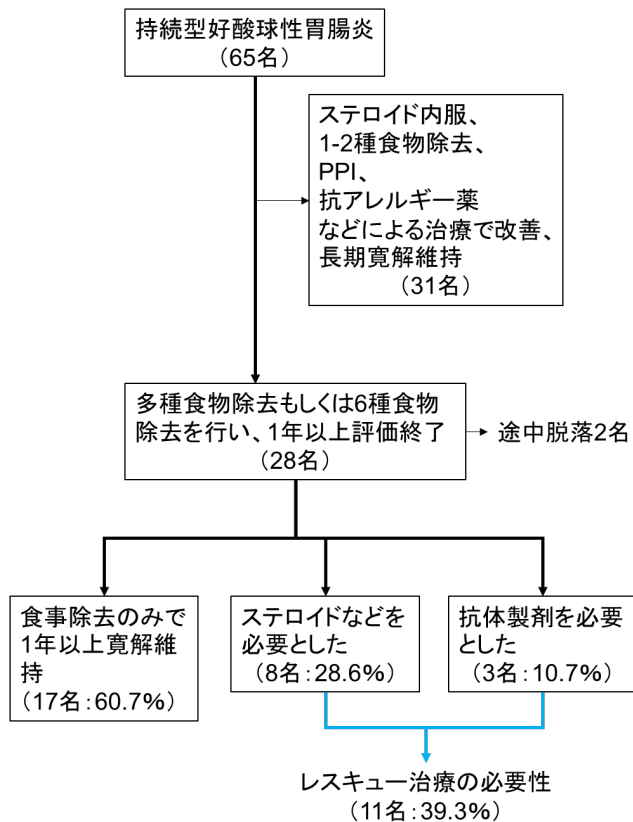


図8. 研究班の3施設で行った持続型好酸球性胃腸炎の治療結果：成育医療、島根大学第二内科、群馬小児医療センターで治療を行った。通常の治療で改善し、長期寛解維持が達成された患者が半数程度であった。通常の治療で改善しなかった30名に多種食物除去もしくは6種食物除去を実施した。2名は途中脱落。28名の内、60.7%は食事除去のみで1年以上の長期寛解維持を実現できた。39.3%は食餌療法のみでは症状を抑制できず、有力な薬物の使用が必要であった。

3 基幹施設における多種食物除去、6種食物除去の長期の治療成績まとめ(図8)

3施設の持続型好酸球性胃腸炎患者65名のうち、28名が、多種食物除去、もしくは6種食物除去を行って以後一年以上経過し、評価を行えた。60.7%が食事除去治療のみで寛解状態を維持できた。28.6%は経口ステロイドなどの抗炎症治療を持続的に必要とした。10.7%は、重度の炎症が持続し、抗IL13抗体(デュピクセント)が使用され、寛解を得た。

d) 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成

多種食物除去を実施した結果、患者が実際に摂取できた栄養素の算出を行った。明らかとなった不足分を補う方針となった。特に蛋白質、脂質、セレンが不足していた。各食物のプロス、加水分解物混入がない商品を、2FED, 4FED, 6FED, MFEDの除去内容に合わせて、使用できる表を作成した。

D. 考察

全国調査、2次調査票の解析結果から、EoEとEGEの発症年齢分布、性差、持続型が65%程度を占めることが判明した。全国の推定EGID患者数5,899名のうち、61%、3,598名がEGEと推定され、うち、64%、2,302名が持続型であると算出された(表2)。この44%、1012名程度が、小児であった。このうち、13%(132名)は成長障害をおこしていると推定された。

持続型のEGEは、標準治療であるステロイド内服を行っていることが多かった。特に成人に多く500名程度、小児は少なめではあったが、全国で小児の150名程度は長期の経口ステロイドを使用していると考えられた。各主治医は最少量のステロイド内服にて症状寛解維持できるよう努力されていると思われる。

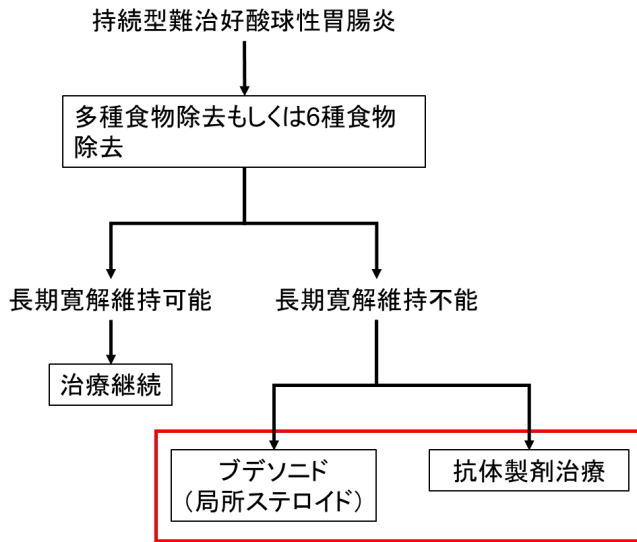
しかし、ステロイド長期内服も、患者重症度によっては維持量を増やさざるを得ず、糖尿病、骨粗鬆症、うつ状態などを起こす場合もある。このため、新たな根本的治療法開発が必要であろうと考える。EoEにおいて、6種食物除去が70%程度の患者に効果があることが認められたため、2型炎症の性質が類似しているEGEにおいても有効である可能性があり、今回研究を行った。

難治の持続型EGEに、多種食物除去もしくは6種食物除去を実施し、小児~成人の60.7%で食餌療法のみで、一年以上の長期寛解を実現した。食餌療法プロトコル(資料1)は研究班内で合意に達した。

多種食物除去期間中は、全員速やかに、症状スコアおよび検査所見が正常化することが確かめられ、非常に有用な方法であると考えられる。これまで原因不明とされてきた持続型好酸球性胃腸炎の炎症の増悪因子が、経口摂取された食物の中にあることが証明された。

ただし、この時点の食事内容は、栄養剤(エレメンタルフォーミュラ)、芋類、野菜、果物という内容であるため、患者によっては2週間程度が限度である。その後の各種食物の長期負荷試験を行って、安全に摂取できる食物を増やすとともに増悪原因食物を同定する。この原因食物特定期間、長期食物負荷試験期間に原因が不明なまま、増悪する患者が存在した。EGEは難治性疾患であり、食餌除去のみで、すべての患者の長期寛解を果たすことは困難であると思われる。

多種食物除去療法は、治療経過中、EGEの炎症の本質を観察することができる。すなわち、多種食物除去期には、原因食物が消失することによって、自然に改善する。長期食物負荷試験は、増悪の原因食物が消化管に入り、消化され、その原因分子が免疫細胞によって認識される。そしてサイトカインが放出されるなどして炎症が拡大し、消化管組織が耐



今後の整備が必要;臨床研究、保険収載

図9. 難治性、持続型好酸球性胃腸炎の将来に向けての治療戦略 : 標準治療によって長期寛解が得られない患者について、まず多種食物除去を実施し、長期寛解維持が可能であった場合、食餌療法を続ける。長期寛解維持が困難であった場合は、薬物の使用が必要となる。比較的炎症の程度が限局できている患者については、消化管粘膜の局所ステロイド(ブデソニド)がフィットする可能性が高い。5つの投与方法がある。ブデソニド懸濁液(気管支喘息吸入治療薬)は食道に効果を示す。ブデソニド腸溶カプセルには3通りの使用方法があり、脱カプセル咀嚼は胃に、脱カプセルは上部小腸に、カプセルは下部小腸、結腸に効果を示す。S状結腸、直腸にはブデソニド注腸が良い。以上の治療にも反応しない重症者には、Th2炎症を抑制する抗体製剤がフィットすると思われる。

えられずに嘔吐、下痢、血便、吸収障害、蛋白漏出などの症状を起こす。この過程を観察していることになる。未だ、本症の認識メカニズムについては結論が出ていないが。例えば、大豆で悪化する患者がいて、大豆のどの成分が認識されるのであろうか。醤油、味噌などの degradation をした分子によって

もおきるのであろうか。負荷する食物を工夫することによって、免疫細胞の認識メカニズムに迫ることが可能かもしれない。

食餌療法によって長期寛解が可能な患者と、そうでない患者は、疾患の endotype が異なる可能性がある。両者を血清や消化管組織のバイオマーカーで区別できるか否か、検討する必要がある。現在、消化管組織の発現マイクロアレイ解析、血清サイトカイン、ケモカイン測定を行っている。食餌治療を行う前に、効果が見込めるタイプか否かを予測できれば、患者にとっても医療者にとっても、非常にメリットが大きい。

食餌治療は今後、増加すると思われるブデソニド局所治療、抗 IL13 抗体治療の前に行うべき標準治療であり、根本治療と位置づけられる。特に抗体医

薬による医療費高騰抑制が期待できる。

ブデソニド局所療法は現在、2種類の製剤がある。ひとつはクローン病の治療薬として、回腸末端付近で pH の変化に反応して放出されるゼンタコートであり、もうひとつは気管支喘息用吸入ステロイドのパルミコートである。ブデソニドは、ステロイドではあるがアンテドラッグの性質を持ち、循環血液中に吸収されると速やかに肝臓で代謝され、活性を失う。このため、プレドニンなどの経口ステロイド薬と比して副作用がはるかに少ない。パルミコートは既に EoE の治療薬の一つとして、欧米では認知されている。日本でも使用されているが、保険収載はなされていないことが問題である。また、胃に入ると速やかに代謝されてしまうことから、小腸、大腸は治療ターゲットとはならない。食道への効果が主で、胃に効果を示すかどうか不明である。ゼンタコートは腸溶性徐放顆粒を充てんした硬カプセル剤である。そのまま内服した場合には、遠位小腸～上行結腸に効果を示す。脱カプセルした場合は、小腸に、更に徐放カプセルを口腔内でかみ砕いた場合には、胃に効果を示す可能性がある。

抗体製剤は、EoE についていくつかの報告がなされており、EoE の炎症 key サイトカインである IL13 を不活化させるものが有力視される。その代表がデュピルマブである。週二回、2mL を皮下注射する。薬価が高価であることが問題である。

持続型 EGE に対する将来の治療戦略の一例を示す(図9)。現時点で有力と考えられる治療法は、多種食物除去治療以外にブデソニド局所療法と抗 IL13 抗体治療が挙がる。EGE は難治性疾患であり、食餌除去のみで、すべての患者の長期寛解を果たすことは困難であると思われる。今後は、特に食餌療法でコントロール不良の症例について、副作用が少ない、ブデソニド局所治療、デュピルマブ抗体治療について、臨床研究を行い、保険収載などを検討する必要がある。

多種食物除去療法、ブデソニド局所治療、デュピルマブ抗体治療のいずれも、未だ、ベストの実施方法は定まっていない。ひとりひとりの患者さんに実施して、効果を見て、不便や副作用を最小限に抑える方法を見出す時期にある。観察研究を実施し、論文を公表してゆく。観察研究の結果から、最有力な実施方法が固まった段階で、RCT などの介入研究を行う。

本課題の今後について

食餌療法プロトコルを日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会の小委員会にて討議を行い、学会承認を得る。ただし、こ

のためには少なくとも数報の観察研究論文、できれば比較研究論文を上梓して理解を得ることが必要であろう。

食餌療法プロトコルを実施できる拠点病院登録を増やす。全国に数千人存在する持続型 EGE を適切に治療し、疾患を寛解させ、QOL を上昇させる。

全国で、食餌療法プロトコル(資料1)を使用して症例集積研究を実施、論文発表を促す。日本における原因食物の頻度順位の調査を行う。長期負荷試験で確定されたものに限る必要がある。これを正確に実施するには、新規のレジストリーを作成することが必要である。頻度順位が明らかとなれば、上位から除去食物を選んで2種食物除去、6種食物除去が行え、治療成功確率が高まり、患者負担も軽減される。

EGE の症状スコア validation を行う。

食餌療法プロトコル(資料1)は、EGE を対象としたものとして、世界初であると思われるが、欧米の“難治性疾患 EGID コンソーシアム”(代表: Marc Rothengberg 教授)とこれまで以上に緊密に相談し、齟齬のないよう、統一化を図る。

EGID 以外の好酸球増多を示す疾患において、食餌関与の有無を判定する場合においても、本研究班の食餌療法プロトコル(資料1)の使用は有益と思われる。

本療法で改善しなかった患者を対象に、ブデソニド局所治療、抗 IL13 抗体治療の臨床研究を行い、保険収載を得る。

診療体制の構築であるが、引き続き、成育医療研究センター、島根大学第二内科、群馬県立小児医療センターにおいて患者を集約する体制とし、複数の観察研究論文を上梓して、学会会議のワーキンググループ委員の方々とコンセンサスを形成する。

E. 結論

好酸球性消化管疾患は全国に 6000 名近く存在し、うち、2300 名程度が、持続型 EGE と推定され、生涯炎症が持続すると考えられた。小児期患者がより重症であり、成長障害などが見られた。多種食物除去療法とその後の原因食物特定は、持続型 EGE 患者 60%において長期寛解を達成した。今後は本療法を全国に広め、増悪原因食物の全国調査を行うとともに、食餌療法によって寛解が達成できなかった患者について、新規治療薬の臨床研究、保険収載を求めてゆく。以上により、本症患者の社会復帰、学業復帰を可能し、人生の展望が開けるよう、診療体制構築を続ける。

F. 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, Mishiro 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. Sato M, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Irahara M, Ishikawa F, Iwama-Mitsui M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T, **Nomura I**, Narita M, Suzuki K, **Ohya Y**. Complementary and alternative medicine and atopic dermatitis in children. *J Dermatol Sci*. 2019 Nov 28.
3. Itawaki A, Okada M, Kawashima K, Okimoto E, Sonoyama H, Mishima Y, Oshima N, **Ishimura N**, Moriyama M, Murakawa Y, Araki A, Ishikawa N, Maruyama R, **Ishihara S**, **Kinoshita Y**. Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis Initially Diagnosed as Eosinophilic Gastroenteritis - Report of Two Cases. Intern Med. 2019 Dec 26.
4. Mishiro T, Kishimoto K, Hamamoto W, Cho Y, Mikami H, Ikuta Y, Yamashita N, Moriyama I, **Ishimura N**, Sato S, **Ishihara S**, Ishiguro S, **Kinoshita Y**. A Simple Method for Measuring Adenosine Triphosphate in Acute Cholangitis Patients to Determine the Need for Emergency Biliary Drainage. Intern Med. 2019;58(22):3213-3217.
5. Mishima Y, Sonoyama H, **Ishihara S**, Oshima N, Moriyama I, Kawashima K, **Kinoshita Y**. Interleukin-33 delays recovery of mucosal inflammation via downregulation of homeostatic ABCG5/8 in the colon. Lab Invest. 2019 Oct 22.
6. Sonoyama H, Mishima Y, **Ishihara S**, Oshima N, Moriyama I, Kawashima K, Chinuki Y, Morita E, **Kinoshita Y**. Ten-year follow-up study of linear immunoglobulin A dermatosis complicated with ulcerative colitis. Clin J Gastroenterol. 2019 Sep 25.
7. Mishima Y, **Ishihara S**. [Role of mucosal inflammation in irritable bowel syndrome]. Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi. 2019;116(7):560-569.
8. Sonoyama H, Kawashima K, **Ishihara S**, Kotani S, Fukuba N, Oka A, Kusunoki R, Tada Y, Mishima Y, Oshima N, Moriyama I, Yuki T,

- Onishi K, **Kinoshita Y**. Capabilities of fecal calprotectin and blood biomarkers as surrogate endoscopic markers according to ulcerative colitis disease type. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 May;64(3):265-270.
- 9 . **Ishihara S**, Kawashima K, **Kinoshita Y**. [Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease -Indication of Ustekinumab according to efficacy and safety]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi*. 2019;116(3):216-223.
 - 10 . **Ishihara S**, Kawashima K, Fukuba N, Tada Y, Kotani S, Mishima Y, Oshima N, **Kinoshita Y**. Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis Patients in Clinical Remission: Association with Residual Colonic Inflammation. *Digestion*. 2019;99(1):46-51.
 - 11 . Yanai S, Yamaguchi S, Nakamura S, Kawasaki K, Toya Y, Yamada N, Eizuka M, Uesugi N, Umeno J, Esaki M, Okimoto E, **Ishihara S**, Sugai T, Matsumoto T. Distinction between Chronic Enteropathy Associated with the *SLCO2A1* Gene and Crohn's Disease. *Gut Liver*. 2019 Jan 15;13(1):62-66.
 - 12 . 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.
 - 13 . 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. 49(6): 853-860, 2019.
 - 14 . 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*. 61(6):624-625, 2019.
 - 15 . Miyamoto T, Ozaki S, Inui A, Tanaka Y, Yamada Y, Matsumoto N. C1 esterase inhibitor in pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass plays a vital role in activation of the complement system. *Springer, Heart and Vessels*. (1): 46-51, 2019.
 - 16 . Shimizu A, Tanaka K, Takazawa S, Nishi A, Shimoyama S, Kobayashi T, Imagawa T, Hirato J, Yamada Y. A large superior mesenteric artery aneurysm and ileal obstruction: a rare presentation of polyarteritis nodosa in an infant. *Oxford Medical Case Reports*. Volume 2019 Issue 9: 401-404, 2019.
 - 17 . Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Expression of Th1/Th2 cell-related chemokine receptors on CD4⁺ lymphocytes under physiological conditions. *International Journal of Laboratory Hematology*. 42(1): 68-76, 2019.
 - 18 . Kama Y, Kato M, Yamada Y, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Mochizuki H. The Suppressive Role of *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Acute Exacerbations of Childhood Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 181(3): 191-199, 2019.
 - 19 . Watanabe S, **Yamada Y**, Murakami H. Expression of Th1/Th2 cell-related chemokine receptors on CD4⁺ lymphocytes under physiological conditions. *Int J Lab Hematol*. 2020 Feb;42(1):68-76.
 - 20 . Kama Y, Kato M, **Yamada Y**, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Mochizuki H. The Suppressive Role of *Streptococcus pneumoniae* Colonization in Acute Exacerbations of Childhood Bronchial Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2019 Dec 10:1-9.
 - 21 . **Yamada Y**. [NON-IGE MEDIATED GASTROINTESTINAL FOOD ALLERGY AND EOSINOPHILIC GASTROINTESTINAL DISORDERS]. *Arerugi*. 2019;68(9):1102-1109.
 - 22 . 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*. 2019 Apr;68(2):178-184.
 - 23 . Hirai F, Takeda T, Takada Y, Kishi M, Beppu T, Takatsu N, Miyaoka M, Hisabe T, **Yao K**, Ueki T. Efficacy of enteral nutrition in patients with Crohn's disease on maintenance anti-TNF-alpha antibody therapy: a meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2019 Oct 22.
 - 24 . Uchima H, **Yao K**. Endoscopic microanatomy of the normal gastrointestinal mucosa with narrow band technology and magnification. *Gastroenterol Hepatol*. 2019 Feb;42(2):117-126.

- 25 . Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, Ono Y, Takatsu N, Nagahama T, Hisabe T, Hirai F, **Yao K**, Ueki T, Higashi D, Futami K, Sou S, Sakurai T, Yao T, Tanabe H, Iwashita A, Washio M. Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol*. 2019 Jan;54(1):42-52.
- 26 . Konishi KI, Mizuochi T, Yanagi T, Watanabe Y, Ohkubo K, Ohga S, Maruyama H, Takeuchi I, Sekine Y, Masuda K, Kikuchi N, Yotsumoto Y, **Ohtsuka Y**, Tanaka H, Kudo T, Noguchi A, Fuwa K, Mushiake S, Ida S, Fujishiro J, Yamashita Y, Taguchi T, Yamamoto K. Clinical Features, Molecular Genetics, and Long-Term Outcome in Congenital Chloride Diarrhea: A Nationwide Study in Japan. *J Pediatr*. 2019 Nov;214:151-157
- 27 . Yanagi T, Ushijima K, Koga H, Tomomasa T, Tajiri H, Kunisaki R, Isihige T, Yamada H, Arai K, Yoden A, Aomatsu T, Nagata S, Uchida K, **Ohtsuka Y**, Shimizu T. Tacrolimus for ulcerative colitis in children: a multicenter survey in Japan. *Intest Res*. 2019 Oct;17(4):476-485.
- 28 . Kumagai H, Kudo T, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, **Ohtsuka Y**, **Arai K**, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Adult gastroenterologists' views on transitional care: Results from a survey. *Pediatr Int*. 2019 Aug;61(8):817-822.
- 29 . Sakai-Bizmark R, Friedlander SMI, Oshima K, Webber EJ, Mena LA, Marr EH, **Ohtsuka Y**. Urban/rural residence effect on emergency department visits arising from food-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):316-320.
- 30 . Jimbo K, **Ohtsuka Y**, Kono T, Arai N, Kyoudo R, Hosoi K, Aoyagi Y, Kudo T, Asai N, Shimizu T. Ultrasonographic study of intestinal Doppler blood flow in infantile non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *Allergol Int*. 2019 Apr;68(2):199-206
- 31 . Tajiri H, **Arai K**, Kagimoto S, Kunisaki R, Hida N, Sato N, Yamada H, Nagano M, Susuta Y, Ozaki K, Kondo K, Hibi T. Infliximab for pediatric patients with ulcerative colitis: a phase 3, open-label, uncontrolled, multicenter trial in Japan. *BMC Pediatr*. 2019 Oct 13;19(1):351.
- 32 . Current role of colonoscopy in infants and young children: a multicenter study. Nambu R, Hagiwara SI, Kakuta F, Hara T, Shimizu H, Abukawa D, Iwama I, Kagimoto S, **Arai K**. *BMC Gastroenterol*. 2019 Aug 20;19(1):149.
- 33 . Takeuchi I, Kaburaki Y, **Arai K**, Shimizu H, Hirano Y, Nagata S, Shimizu T. Infliximab for very early-onset inflammatory bowel disease: A tertiary center experience in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Aug 19.
- 34 . Sakamoto S, Uchida H, Takeuchi I, Irie R, Shimizu S, Yanagi Y, Takeda M, Fukuda A, Yoshioka T, **Arai K**, Kasahara M. Sequential Deceased Donor Intestine Transplantation Followed by Living Donor Liver Transplantation, Also Known as Hybrid Intestine-liver Transplantation. 2020 Jan;104(1):e42-e43.
- 35 . Shimizu T, Nakayama Y, Ishii E, Ida S, Satou T, Tokuhara D, **Arai K**, Nii M, Rydholm H, Yajima T; J-NEPECS (Japan Nexium Pediatrics Study) Group. Oral esomeprazole in Japanese pediatric patients with gastric acid-related disease: Safety, efficacy, and pharmacokinetics. *Pediatr Int*. 2019 Jan;61(1):87-95.
- 36 . Saito-Abe M, Yamamoto-Hanada K, Nakayama SF, Hashimoto Y, Natsume O, Fukami M, Hasegawa T, **Ohya Y**. Reference values for salivary cortisol in healthy young infants by LC-MS/MS. *Pediatr Int*. 2020 Jan 24.
- 37 . Ishitsuka K, Sasaki S, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Konishi M, **Ohya Y**; Japan Environment and Children's Study Group. Changes in Dietary Intake in Pregnant Women from Periconception to Pregnancy in the Japan Environment and Children's Study: A Nationwide Japanese Birth Cohort Study. *Matern Child Health J*. 2020 Jan 1.
- 38 . **Ohya Y**. Current research gaps and unmet clinical needs in food allergy. *Allergol Int*. 2020 Jan;69(1):1-2.
- 39 . Miyaji Y, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, **Ohya Y**. Earlier aggressive treatment to shorten the duration of eczema in infants resulted in fewer food allergies at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Dec 9.
- 40 . Yang L, Yamamoto-Hanada K, Ishitsuka K, Ayabe T, Mezawa H, Konishi M, Shoda T, Sago H, Saito H, **Ohya Y**; Japan Environment and Children's Study Group. Medical and surgical

- complications in pregnancy and obstetric labour complications in the Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort: a birth cohort study. *J Obstet Gynaecol.* 2019 Nov 28;1-7.
- 41 . Yamamoto-Hanada K, Takayama JI, Saito-Abe M, Futamura M, **Ohya Y**. Prenatal visits for allergy prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Nov 22.
 - 42 . Kigawa M, Tsuchida A, Matsumura K, Takamori A, Ito M, Tanaka T, Hamazaki K, Adachi Y, Saito S, Origasa H, Inadera H; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Factors of non-responsive or lost-to-follow-up Japanese mothers during the first year post partum following the Japan Environment and Children's Study: a longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2019 Nov 12;9(11):e031222.
 - 43 . Clinical practice guidelines for the management of atopic dermatitis 2018. Katoh N, **Ohya Y**, Ikeda M, Ebihara T, Katayama I, Saeki H, Shimojo N, Tanaka A, Nakahara T, Nagao M, Hide M, Fujita Y, Fujisawa T, Futamura M, Masuda K, Murota H, Yamamoto-Hanada K. *J Dermatol.* 2019 Dec;46(12):1053-1101.
 - 44 . Irahara M, Shinahara W, Sugimoto M, Ogawa Y, Shitsukawa K, Kubota K, **Ohya Y**, Saito H, Kagami S, Kido H. Ovomucoid-specific IgG4 level in cord blood associates negatively with later sensitization. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019 Dec;30(8):857-860.
 - 45 . Koseki R, Morii W, Noguchi E, Ishikawa M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, **Ohya Y**. Effect of filaggrin loss-of-function mutations on atopic dermatitis in young age: a longitudinal birth cohort study. *J Hum Genet.* 2019 Sep;64(9):911-917.
 - 46 . Sato S, Movérare R, **Ohya Y**, Ito K, Nagao M, Borres MP, Ebisawa M. Ana o 3-specific IgE is a predictive marker for cashew oral food challenge failure. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Nov - Dec;7(8):2909-2911.e4.
 - 47 . Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, Sato M, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Miyaji Y, Fukuie T, Narita M, Saito H, **Ohya Y**. Four phenotypes of atopic dermatitis in Japanese children: A general population birth cohort study. *Allergol Int.* 2019 Oct;68(4):521-523.
 - 48 . Irahara M, Shinahara W, Sugimoto M, Ogawa Y, Shitsukawa K, Kubota K, Yang L, **Ohya Y**, Saito H, Kagami S, Arisawa K, Kido H. Trajectories of class-switching-related egg and cow's milk allergen-specific immunoglobulin isotype formation and its modification by eczema with low- and high-affinity immunoglobulin E during early infancy. *Immun Inflamm Dis.* 2019 Jun;7(2):74-85.
 - 49 . Kitazawa H, Yamamoto-Hanada K, Saito-Abe M, Ayabe T, Mezawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Nakayama SF, Michikawa T, Senju A, Tsuji M, Kusuhara K, Sanefuji M, Ohga S, Oda M, Mitsubuchi H, Katoh T, Ikegami A, Mise N, **Matsumoto K**, Saito H, **Ohya Y**. Egg antigen was more abundant than mite antigen in children's bedding: Findings of the pilot study of the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Allergol Int.* 2019 Jul;68(3):391-393.
 - 50 . Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Mezawa H, Ayabe T, Ishizuka K, Konishi M, **Ohya Y**, Saito H, Sago H; Japan Environment & Children's Study Group. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 Feb 20;19(1):77.
 - 51 . Hirota R, **Ohya Y**, Yamamoto-Hanada K, Fukutomi Y, Muto G, Ngatu NR, Nakamura T, Nakamura H. Triclosan-induced alteration of gut microbiome and aggravation of asthmatic airway response in aeroallergen-sensitized mice. *Allergy.* 2019 May;74(5):996-999.
 - 52 . Nakashima A, Cheng SB, Kusabiraki T, Motomura K, Aoki A, Ushijima A, Ono Y, Tsuda S, Shima T, Yoshino O, Sago H, **Matsumoto K**, Sharma S, Saito S. Endoplasmic reticulum stress disrupts lysosomal homeostasis and induces blockade of autophagic flux in human trophoblasts. *Sci Rep.* 2019 Aug 7;9(1):11466.
 - 53 . Kashiwakura JI, Ando T, Karasuyama H, Kubo M, **Matsumoto K**, Matsuda T, Kawakami T. The basophil-IL-4-mast cell axis is required

- for food allergy. *Allergy*. 2019 Oct;74(10):1992-1996.
54. Morita H, Kubo T, Rückert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO, Sugita K, Wawrzyniak M, Wawrzyniak P, Motomura K, Tamari M, Orimo K, Okada N, Arae K, Saito K, Altunbulakli C, Castro-Giner F, Tan G, Neumann A, Sudo K, O'Mahony L, Honda K, Nakae S, Saito H, Mjösberg J, Nilsson G, **Matsumoto K**, Akdis M, Akdis CA. Induction of human regulatory innate lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;143(6):2190-2201
55. Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Yamada S, Ishige T, Hatori R, Inoue T, Yamada Y, Arakawa H. Interleukin 2 receptor- expression after lymphocyte stimulation for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Allergol Int*. in press, 2020.
56. Koizumi A, K Maruyama, Ohki Y, Nakayama A, Yamada Y, Kurosawa H, Tsukagoshi H, Fujiu T, Takahashi M, Kimura T, Saruki N, Murakami M, Arakawa H. Prevalence and Risk Factor for Antibiotic-resistant *Escherichia coli* Colonization at Birth in Premature Infants: A Prospective Cohort Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. in press, 2020.
57. Yamada Y. Unique features of non-immunoglobulin E-mediated gastrointestinal food allergy during infancy in Japan. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. in press, 2020.
58. *野村伊知郎：好酸球性消化管疾患、生涯教育シリーズ 96、指定難病ペディア 2019、231-2、日本医師会雑誌、第 148 巻特別号（1）2019 年 6 月 15 日発行
59. 野村伊知郎：好酸球性消化管疾患、週刊医学のあゆみ、270(11) 2019 年 9 月 14 日発行、1053-8.
60. 西村幸士*、福家辰樹、宮地裕美子、犬塚祐介、豊国賢治、苛原誠、石川史、佐藤未織、齋藤麻耶子、山本貴和子、成田雅美、野村伊知郎、大矢幸弘 経口免疫療法中に異食症により発見された好酸球性胃腸炎の 1 例 アレルギー 69、123-128, 2020.
61. 野村伊知郎*、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、今日の治療指針 2020、845-846.
62. 野村伊知郎*、研究開発のトピックス：新生児期発症の消化管アレルギー、成育だより Vol.20, 立春号、10p, 2020.
63. 山田佳之、荒川浩一 . 第14章 おもな抗喘息薬一覧表 ガイドライン解説 小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017 . 日本小児アレルギー学会誌 . 第33巻第3号: 340-343, 2019.
64. 山田佳之 . 消化管アレルギー 特集/知らぬと見逃す食物アレルギー . 株式会社全日本病院出版会 デルマ . No.289 別刷: 67-73, 2019.
65. 山田佳之 . 好酸球性消化管疾患の治療戦略 特集 好酸球が関与する難治病態と治療戦略 . 北隆館 アレルギーの臨床 . 臨時増刊号 Vol.39(14): No.536 17-20, 2019.
66. 山田佳之 . 3. 新生児・乳児消化管アレルギー・好酸球性消化管疾患 ~ 広義の消化管アレルギー ~ 36. 食物アレルギー(成人含む) . 専門医のためのアレルギー学講座 アレルギー . 68 (9): 1102-1109, 2019.
67. 山田佳之 . 3. 感染症 §22-7 インフルエンザ(小児) 1361 専門家による私の治療 (2019-20年度版) . 監修 猿田享男(慶応義塾大学名誉教授)、北村惣一郎(国立循環器研究センター名誉総長) 日本医事新報社 . ページ無 (Web 版にて) , 2019.
68. 山田佳之 . 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療 医学のあゆみBOOKS トータルアップロード アレルギー診療 重要基礎知識40 . 永田 真編 医歯薬出版株式会社 . 156-163, 2019.

2. 学会発表

- 1) 野村伊知郎：教育講演、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症 新しい診療ガイドライン、日本小児科学会総会、金沢、2019.4.20
- 2) 野村伊知郎、消化管免疫のトピックス、第 12 回免疫アレルギーTerakoya 勉強会、2019 年 7 月 5 日、国立成育医療研究センター病院講堂
- 3) 野村伊知郎、消化管アレルギーupdate、第 17 回免疫アレルギーTerakoya 勉強会、19：00～20：00、国立成育医療研究センター、研究所 2F セミナー室、2020 年 2 月 7 日
- 4) *Nomura I., Suzuki H., Motomura K., Morita H., Ohya Y., Saito H., Matsumoto K: Cord Blood Eosinophils Were Elevated In Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy Whose Onset Was In The Early Neonatal Period. Oral (Thematic Poster Session), European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2019, June 4th 2019 Lisbon, Portugal.

- 5) Koji Nishimura, Tatsuki Fukuie, Yumiko Miyaji, Yusuke Inuzuka, Kenji Toyokuni, Makoto Irahara, Fumi Ishikawa, Miori Sato, Mayako Saito, Kiwako Yamamoto-Hanada, Masami Narita, Ichiro Nomura*, Yukihiko Ohya: Eosinophilic gastroenteritis found by Pica during oral immunotherapy: A case report, Poster Session, European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2019, June 4th 2019 Lisbon, Portugal.
- 6) 石村典久, 岡田真由美, 沖本英子: ワークショップ 8 好酸球性消化管疾患の内視鏡診断と治療 (上部). 好酸球性食道炎の治療経過における内視鏡像の評価. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2019/5/31.
- 7) 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治: ワークショップ 7 消化器内視鏡診療におけるトランスレーショナルリサーチ. microRNA の網羅的解析を用いた好酸球性食道炎のバイオマーカーの探索. 第 97 回日本消化器内視鏡学会総会, 東京, 2019/6/2.
- 8) 石村典久, 沖本英子, 石原俊治, 木下芳一: シンポジウム 8 食物アレルギー診療のピットフォール. 好酸球性消化管疾患の臨床的特徴と多種食物除去療法の治療効果. 第 68 回日本アレルギー学会学術大会, 東京, 2019/6/15.
- 9) Okimoto E, Ishimura N, Aoyama K, Tada T, Adachi K, Kinoshita Y: Application of convolutional neural networks for diagnosis of eosinophilic esophagitis based on endoscopic images, UEG Week 2019, Barcelona, Spain, 2019/10/21.
- 10) 沖本英子, 石村典久, 多田智裕, 木下芳一: 人工知能を用いた好酸球性食道炎の内視鏡診断, JDDW 2019, 神戸, 2019/11/21.
- 11) 石村典久, 沖本英子, 足立経一: JGES Core Session 酸非関連食道疾患に対する内視鏡診療の課題と新展開. 症例対照研究による好酸球性食道炎のリスク因子に関する検討. JDDW 2019, 神戸, 2019/11/22.
- 12) 沖本英子, 石村典久, 石原俊治: ワークショップ 1 好酸球性消化管疾患の診断と治療の現状. 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の病態の相違と治療の現状. 第 16 回日本消化管学会総会学術集会, 姫路, 2020/2/7.

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

診断治療指針、ガイドライン

1. 野村伊知郎, 山田佳之, 大塚宜一, 大矢幸弘他: 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 Minds 準拠ガイドライン、作成主体; 厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会 2018 年 <https://www.egid.jp/index/guideline>
2. 野村伊知郎, 木下芳一, 山田佳之 厚労省難治性疾患、厚労省ホームページ掲載、患者用、医療者用
好酸球性消化管疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)
好酸球性消化管疾患-2 幼児~成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎
2015 年 4 月公開
3. 野村伊知郎他、診断治療指針 (ホームページ、新生児乳児アレルギー疾患研究会) <http://nrchd.ncchd.go.jp/imaf/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
4. 山田佳之: 消化管アレルギーとその関連疾患. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016《2018 年改訂版》. 海老澤元宏、伊藤浩明、藤澤隆夫監、154-163, 協和企画、東京、2018.

G. 知的所有権の取得状況

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

資料 1 持続型好酸球性胃腸炎、食物除去プロトコール

食餌治療のプロトコール。研究班内で同意が形成された。各学会小委員会において討議開始する。

資料 2 好酸球性消化管疾患診療ガイドライン (Minds 準拠)

平成 26-29 年度厚生労働省研究費によって作成中であった EGE、EoE の診療ガイドラインであるが、systematic review とそのまとめに予想外に時間がかかってしまい、漸く完成した(遅延につきお詫び申し上げます)。現在各学会小委員会と折衝中。平成 26-29 年度厚生労働省研究費によって作成した。

資料 3 経口免疫療法中に異食症により発見された好酸球性胃腸炎の 1 例 アレルギー 69, 123-128, 2020.

好酸球性胃腸炎の重症例、多種食物除去により改善した。