

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：好酸球性消化管疾患(EGIDs)には好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）が含まれ、EoEは欧米に続いて本邦でも患者数が増加し、逆に好酸球性胃腸炎（EGE）は本邦からの報告が多い。EGEの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EGIDs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重症持続型EGIDsの患者数の推定、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、EGIDの診療体制の構築をすすめている。令和元年度は重症持続型患者の状況把握のため、本研究分担者も参加し、初年度から行なってきた調査結果が研究代表者を中心にまとめられた。また本年度は現在の国内外の診療状況を正確に把握することと、治療の標準化を進める基礎情報を取得するため、EGIDsの最近のエビデンスの確認のための文献の追加検索及び評価をEGEの治療についてはガイドライン作成時の手法を用いて、またEoEについては最近、公開された国際的なガイドラインをもとに行なった。アンケート調査では小児から高齢者までのEGIDsの実態や治療が明らかになり、積極的に本疾患の診療を行なっている施設も把握できた。エビデンスの確認では、EGEの治療についてはこの3年で大きな進歩は見られなかったが、生物学的製剤の使用など、今後の国際的な治療戦略の方向性が見えた。EoEについては国際的にproton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia（PPI-REE）の位置付けが変更されEoEの一部となった。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患(EGIDs)には好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）が含まれる。EoEは本邦でも患者数が増加している疾患であり、本邦のEGEには重症例、難治例が存在し、国際的にみても報告数が多い。治療にはEoEは局所、EGEでは全身性ステロイドを用いることが多く、慢性疾患であることから局所ステロイドは薬剤を中止できないことが、また全身性ステロイドはその副作用がしばしば問題になる。そこで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。

本年度はこれまでの検討に加え、EGIDsのエビデンスの確認を前身となる研究班でのガイドライン作成時の手法を用いて行なった。

B．研究方法

重症持続型EGIDs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初年度、昨年度までに二次調査まで終わっていた。本年度は研究代表者施設が中心となり調査結果がまとめられた。

EGIDsのエビデンスの確認

本研究班の前身となる研究班において、2016年にEGEの治療についてシステマティックレビューを行なっている。今回、その後のエビデンスに関して再度、同様の手法を用いて追加検索をおこない現在のエビデンスを確認した。またEoEについては欧米での新規のガイドライン (Lucendo AJ, et al. *United European Gastroenterol J.* 2017、Dellon ES, et al. *Gastroenterology.* 2018) (研究班のメンバーも作成に参加) の発表があり、それに加えて最近の主要な文献を参考にこれまでのガイドライン作成委員に依頼して現在の標準診療について確認した。具体的にはEGEは2歳以上についてEGE (幼児-成人) をあらず病名・病態について前回以降のものについて検索式を用いて、PubMed、Cochrane Library、医学中央雑誌を用いて検索した。その結果で、前回のCQに合致する内容で情報を更新すべき重要なエビデンスの有無を前回のガイドライン作成委員と検討した。EoEについては2つの海外からの新しいガイドラインをもとに本邦での標準診療について新しく発信すべき内容があるかどうかについて、作成委員と情報を共有し、確認した。

(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

重症持続型EGIDsの患者数の推定

重症持続型EGIDsの患者数の推定については全国調査の二次調査結果については研究代表者の報告書を参照。

EGIDsのエビデンスの確認

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、EGIDsの診療体制の構築

、のために現在の国内外の診療状況を正確に把握することと、治療の標準化を進める基礎情報として文献の追加検索評価を今年度は行なった。EGEの再検索の期間と検索式を図1に示した。検索後の一次スクリーニングとして総説・解説、他疾患、

EoEを除外した。本分担研究者が行い、さらに症例報告・集積、clinical trialを除く文献は14文献であり、この文献については別途、前回のクリニカルレビュー (治療のみ) に関連して情報を更新する必要があるようなエビデンスの有無を作成委員と確認した。これらの文献で1970年以降の以前の検索をもとに作成した内容を更新・変更するほどのエビデンスはなかった。さらに症例報告・集積、clinical trial含めた全体としては本研究班施設からの報告などもあった。また生物学的製剤の使用に向けて研究がすすんでいることが明らかになった。EoEについてはこれまでプロトンポンプ阻害薬 (PPI) -responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) はEoEとは別に扱われていたが、今回の2つのガイドラインからはPPI-REEはEoEの中に含まれ、PPIが第一選択治療としての位置付けとなることが示されていた。また本邦では検診などで発見される無症候性食道好酸球増多 (asymptomatic esophageal eosinophilia) についての取り扱いが問題となっていることなどが追加して発信すべき情報として取り上げられた。また本研究で注目している多種食物同時除去療法については欧州のガイドラインではPPI、ステロイド嚥下療法、食物除去療法が並列に記載されており、重要な位置付けの治療であることは変わっていなかった。情報公開に向けて関連学会と準備を進めている。

D. 考察

重症持続型EGIDsの患者数の推定についての詳細は研究代表者の報告書に委ねるが、小児から高齢者までのEGIDsの実態や治療が明らかになり、またアンケートへの回答を通じて診療を積極的に行なっている施設の把握もできた。

EGIDsのエビデンスの確認を行い、EGEについてはガイドラインで取り上げた全身性ステロイド薬、局所ステロイド薬、抗アレルギー薬 (ここではヒスタミンH1受容体拮抗薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、クロモグリク酸ナトリウム、トシル酸プラタスト)、そして本研究で注目している食物除去療法、またその他の治療法についてエビデンスを確認した。この3年での大きな変更はなく、食物除去療法については今後も本邦からより多くの発信をしていく必要があると考えられた。また生物学的製剤の使用は先行するEoEでの研究に続いてEGEでも進められており、全身性ステロイ

ド薬の使用を余儀なくされるEGEで、食物除去療法と並行して研究が進むことが期待される。

EoEではたて続けにガイドラインが出されており、現在も研究が盛んに行われていることが明らかであった。またわが国からの報告もあり、ガイドライン作成に研究班のメンバーが招集されていることから、成人を中心に本邦でも診療の機会が確実に増えていると思われた。PPI-REEの扱いについては、本邦ではもともと別のカテゴリーとして扱うことを診断基準でも明記しておらず、むしろEoEの一部として扱っていた部分もあり、診療の上では大きな混乱には繋がらないと想像している。ただ今後もPPIの使用目的はその制酸作用だけでないことを理解して使用することは重要と考える。本研究で注目している食物除去療法については治療戦略での位置付けは変わっておらず、EoEについては今後も国際的な研究の進歩も期待できると考えている。

E . 結論

本邦でのEGIDsの患者数や診療の状況が明らかになった。さらに治療の標準化を進める基礎情報を得るために文献の評価を追加した。EGEについてはこの3年で推奨レベルや診療の流れの変更を要するような報告はなかったが、生物学的製剤の使用など、今後の国際的な治療戦略の方向性が見えた。EoEについては依然として研究が急速に進められている。PPIトライアルは継続されるが、PPI-REEの位置付けが変更されEoEの一部となった。また無症候例の扱いなど、本邦でのEoEの扱いについてもより多くの検討がなされるようになった。

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) 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, 2019.
- 2) 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.
- 3) Shimizu A, Shimabukuro M, Shimizu M, Asai S, Tomizawa S, Hatakeyama S, Yamada Y. Painful Subcutaneous E dema of the Lumbar Region in IgA Vasculitis. *Pediatrics International.* 61(6): 624-625, 2019.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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- α expression after lymphocyte stimulation for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Allergol Int.* in press, 2020.
- 9) Koizumi A, K Maruyama, Ohki Y, Nakayama A, Yamada Y, Kurosawa H, Tsukagoshi H, Fujii 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.
- 10) 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.

- 11) 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.
 - 12) 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 Derma．No.289 別刷: 67-73, 2019.
 - 13) 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 1135-1138, 2019.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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 トータルアプローチ 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) 山田佳之、鎌 裕一、清水真理子、清水彰彦、島袋美起子、加藤政彦．当院における小児食道好酸球増多疾患の最近の特徴．第 122 回日本小児科学会学術集会、金沢、2019.4.21.
 - 2) 清水真理子、山田佳之、佐藤絵里子、鎌 裕一、島袋美起子、清水彰彦、加藤政彦．新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に対する負荷試験の検討(ミニシンポジウム)．第 68 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2019.6.15.
 - 3) 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続報(ミニシンポジウム)．第 68 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2019.6.15.
 - 4) 清水真理子、清水彰彦、野村 滋、山田佳之．モンテルカストとプロトンポンプ阻害薬との併用が奏効した小児好酸球性食道炎の 1 例．第 2 回日本アレルギー学会関東地方会、東京、2019.9.14.
 - 5) 清水真理子、山田佳之、鎌 裕一、清水彰彦、西 明、加藤 政彦．先天性食道狭窄と好酸球性食道炎との鑑別を要した症例の検討．第 56 回日本小児アレルギー学会学術大会、千葉、2019.11.3.
 - 6) 清水真理子、鎌 裕一、山田佳之．新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症における負荷試験陽性患者の特徴．第 46 回日本小児栄養消化器肝臓学会、奈良、2019.11.2.
 - 7) 山田佳之．小児病院での臨床検査専門医としての取り組み．第 66 回日本臨床検査医学会学術集会、岡山、2019.11.24.
3. 講演
- 1) 山田佳之．好酸球性消化管疾患(EGIDs)(教育講演)．第 68 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2019.6.15.
 - 2) 永田 智、山田佳之．消化管アレルギー: 診断・検査・予後(座長)．第 68 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2019.6.15.
 - 3) 山田佳之．新生児・乳児消化管アレルギー．第 13 回相模原臨床アレルギーセミナー、横浜、2019.8.4.
 - 4) 山田佳之．新生児・乳児消化管アレルギーガイドラインについて．第 438 回相模原市医師会小児科医月例懇話会、神奈川、2019.9.11.
 - 5) 山田佳之、大塚宜一．好酸球性消化管疾患(ワークショップ座長)．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会、奈良、2019.11.2.
 - 6) 山田佳之．新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と好酸球性消化管疾患(基調発表)．第46回日本小児栄養消化器肝臓学会、奈良、2019.11.2.
 - 7) 山田佳之．消化管アレルギー2(一般口演 座長)．第56回日本小児アレルギー学会学術大会、千葉、2019.11.3.
 - 8) 山田佳之．新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン作成での工夫．第22回診療ガイドライン作成グループ意見交換会、東京、2019.11.29.
 - 9) 山田佳之．食物アレルギーについての最新情報~保護者の相談への対応を踏まえて~．渋川保健福祉事務所研修会、渋川、2020.2.3.
 - 10) 山田佳之．小児における好酸球関連疾患について．アレルギー週間2020 in 茨城、つくば、2020.2.14.
4. その他
- 1) 山田佳之．第22回診療ガイドライン作成グループ意見交換会での講演「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症

診療ガイドライン作成での工夫」及びパネルディスカッション「これから診療ガイドライン作成グループに求められること」動画
(https://minds.jcqhc.or.jp/s/exchange_opinions_20191129) (参照 2020.5.17)

なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得