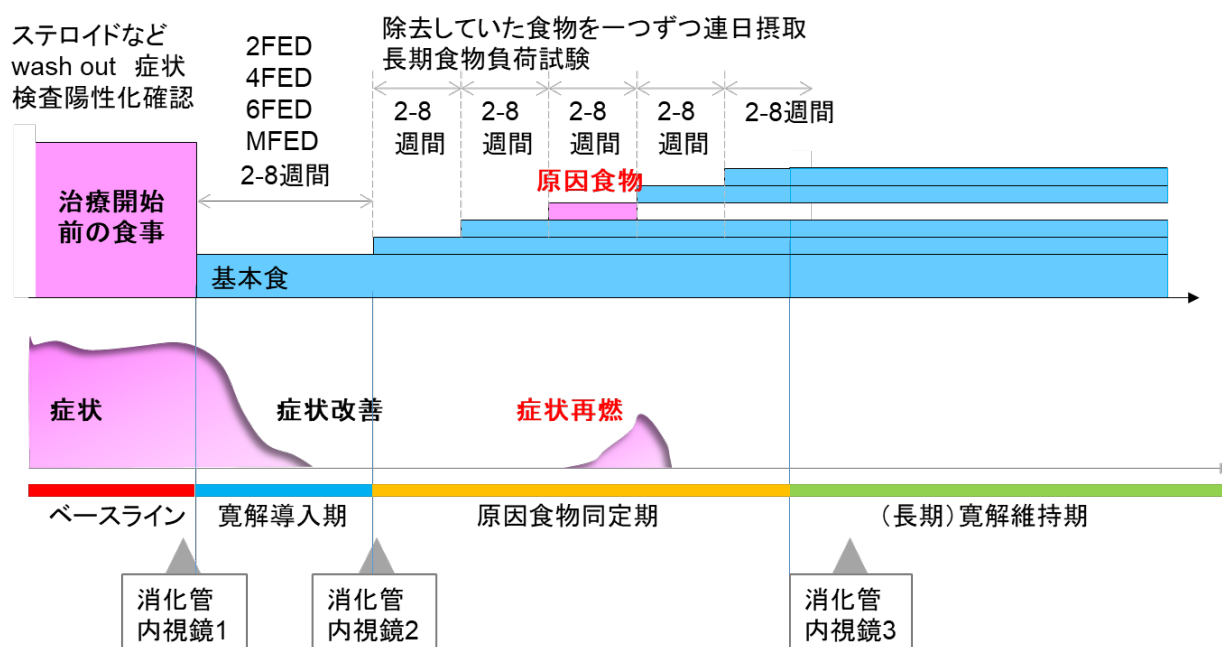


幼児-成人の好酸球性胃腸炎、多種食物除去と原因食物特定 プロトコル案（一般公開前、内部資料）

作成; 厚生労働省 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班（H29-難治等(難)-一般-042）

2019年12月25日改訂



図：EGID に対する食餌療法の概念図 持続型好酸球性胃腸炎に対する、食物除去とその後の原因食物同定治療の概念を示した。

ステロイド経口薬などを使用している場合は、漸減 wash out し、症状出現を確認してから除去を開始する。

基本食によって症状、検査所見の改善が得られたら、一つの食物ごとに 2-8 週間連日摂取を行い（長期食物負荷試験）原因食物か否かを決定してゆく。

4FED, 6FED, MFED は栄養障害を起こすことがあるため、本療法の拠点病院で行うことが望ましい。

2FED: 2-food elimination diet: 2 種食物除去、4FED: 4-food elimination diet :4 種食物除去、6FED: 6-food elimination diet: 6 種食物除去、MFED: multiple-food elimination diet: 多種食物除去

目次

- A. はじめに 1
- B. 診療体制 3
- C. 背景と目的 5
- D. 患者選択基準 6
- E. 本療法開始前に行うべき問診、検査 7
- F. 本療法開始前の治療ウォッシュアウト 8
- G. 症状スコア 8
- H. 食物除去、寛解導入の方法 10
 - a) 2種食物除去 (2FED)
 - b) 4種食物除去 (4FED)
 - c) 6種食物除去 (6FED)
 - d) 多種食物除去 (MFED)
- I. 治療効果の判定 11
- J. 各種栄養素の必要量、MFED 期に満たすために 12
- K. 原因食物同定；長期負荷試験 12
- L. 食餌の注意点 14
- M. これまでに同定された原因食物の順位（負荷試験にて証明されたもの）
- N. 試験デザイン 前向きに情報を採取、電子カルテに記載する
- O. 本プロトコール、今後の改良について
- P. 作成元

A. はじめに

好酸球性胃腸炎、持続型の約 6 割は、食餌療法による長期寛解が期待できるが、いくつかの注意点を守る必要がある

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) の自然歴は、6 か月以内に自然治癒する 単発型、増悪と寛解を繰り返す 間歇型、6 か月以上症状や炎症が持続する 持続型 に分かれる¹。現状では、経口ステロイド薬が標準治療とされており、多くの患者において炎症抑制効果が期待できる。ただし、量と期間によっては、副作用の懸念がないとは言えない。単発型や間歇型は、内服ステロイドなどを使用しても、服薬期間が限られているため、長期にわたる副作用の出現は少ないと考えられる。しかし、持続型の場合、ステロイド服薬期間が長期にわたるため、量によっては小児期であれば成長障害、全年齢において肥満、骨粗鬆症、うつなどの精神症状が見られる場合がある。

一方、食物除去が効果を示したとする症例報告は多く、患者によっては症状の長期寛解が得られる。類縁疾患と考えられている好酸球性食道炎^{2 3 4}も高率に食餌療法の効果が得られていることから、これを治療として発展させる必要があると考えた。問題は、原因食物が多岐にわたることである。これまでに負荷試験で特定された食物を見ても、多くの食物種にわたっていた。ただ、芋類、野菜、果物に負荷陽性を示した患者はほとんどいない。各種治療に反応せず、長期の治療方針に悩む患者において、これらの食物と成分栄養剤を組み合わせた食事を行って、一旦炎症を収束させ、その後食物を再導入して、長期負荷試験を行い、原因食物を同定することは有用な療法である可能性が高いと思われる。

本研究班の 3 施設（成育医療研究センター、島根大第二内科、群馬小児医療センター）で行った、多種食物除去療法とその後の原因特定（以下、本療法と呼ぶ）によって、事前に様々な治療を行ったが、満足の得られなかった難治の 33 名の EGE において、6 割の患者が原因食物特定と薬物なし長期寛解維持を実現することができた。4 割の患者は、食餌療法では寛解維持できず、ステロイド内服や抗体療法に移行した。食餌療法は患者によっては高い効果を示すが、望んだ効果が得られないこともある。

食餌療法は、2 種のみを除去する、2 種食物除去 2FED: 2-food elimination diet、4 種食物除去 : 4FED: 4-food elimination diet、6 種食物除去 : 6FED: 6-food elimination diet、多種食物除去 : MFED: multiple-food elimination diet などがある。本プロトコールはこれら食餌療法を行う上でのポイントをわかりやすく解説することを目指している。

本療法の最重要ポイント

本療法には多くの重要な達成すべき点が存在する。これは 2 種食物除去においても、多種食物除去においても共通である。中でも 2 つの重要ポイントがある。これを達成しないと、中等症以上の持続型 EGE を治療成功させることは難しい。成功率の低い食餌治療は患者に苦しみを与えることになるため、極力避けなければならない。

- ① EGE の病原細胞は 10 ペプチド内外のアミノ酸鎖を認識、炎症を発動させている可能性がある。このため、原因食物の加水分解物、ブイヨン、ブロスなどの混入を回避しなければならない。このことを十二分に理解した栄養士の協力が必要である。
- ② 患者によっては、食物摂取開始から、数日～数週間たって初めて炎症再燃があきらかとなる。食物の長期負荷試験 (chronic tolerance test) は一つの食物当たり、2-8 週間連日摂取した上で陰性と判断することが必要である。特に、低蛋白血症が前面にたつ患者においては、8 週間の負荷試験が望ましい。一方、明らかな症状が誘発された場合には、その時点で陽性と判断し、終了してよい。

除去食物の数によらず、上記を守る必要がある。本プロトコールでは、2 種食物除去、4 種食物除去、6 種食物除去、多種食物除去について、成功の確率が高まると思われる方法を記載した。

B. 診療体制

2 種までの除去なら、多くの施設で実施可能だが、4 種以上は拠点病院で行う

2 種食物までの除去なら、いくつかの注意点を守れば、多くの施設で実施可能であろう。しかし、4 種以上になると、栄養障害が出現する可能性が高まる。このため、栄養士の多大な援助がなければ安全には行えない。また、正確な内視鏡の検査結果も必須である。このため、現時点では、本療法の実施施設を絞る必要があると考える。新たに本療法を実施する施設は、現在実施中の 3 施設の医師、栄養士と十分連絡を行って、ノウハウを蓄積した上で行うよう推奨する。

4 種食物以上の食物除去療法を実施する施設が備えるべき必要条件

- 栄養士が、本方法の治療方針を習得、実施できること。特に、ブイヨン、ブロス、加水分解物などが原因となり、即時型食物アレルギーとは異なる注意が必要であることを周知していること。
- 除去食を行いながら各種栄養の不足がおこらない手段をとることが可能である。
- 主治医は毎日患者を診察し、苦痛に対して対処し、信頼関係の構築維持が可能であること。
- 上下部内視鏡組織検査が安全に行え、評価が正確に行えること。
- 必要な麻酔が安全に行えること。
- 体液管理、消化管疾患の治療に十分な経験があること。
- 消化管穿孔などの緊急事態に対処できる外科チームが存在すること。

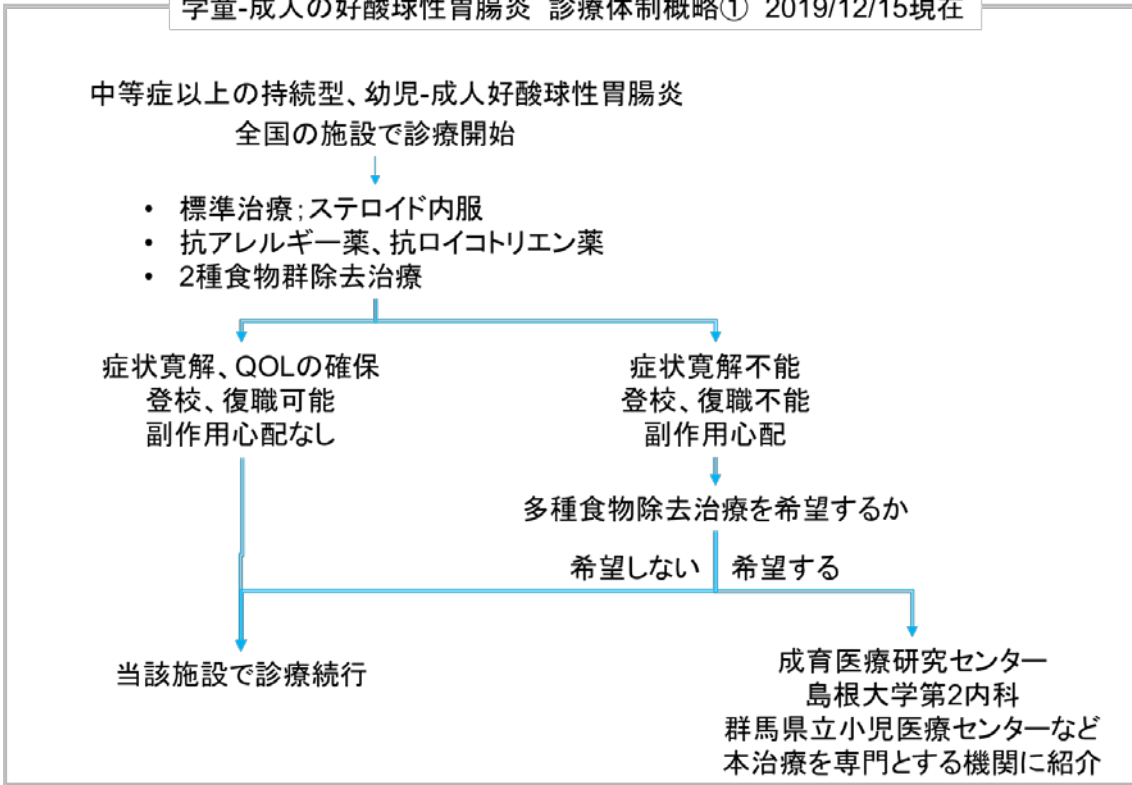
上記の内、ひとつでも欠ける場合はその施設で本治療を行うことは危険をとまなう。実施可能施設への転送を考慮する。

研究班が指定した本治療実施可能施設と担当者

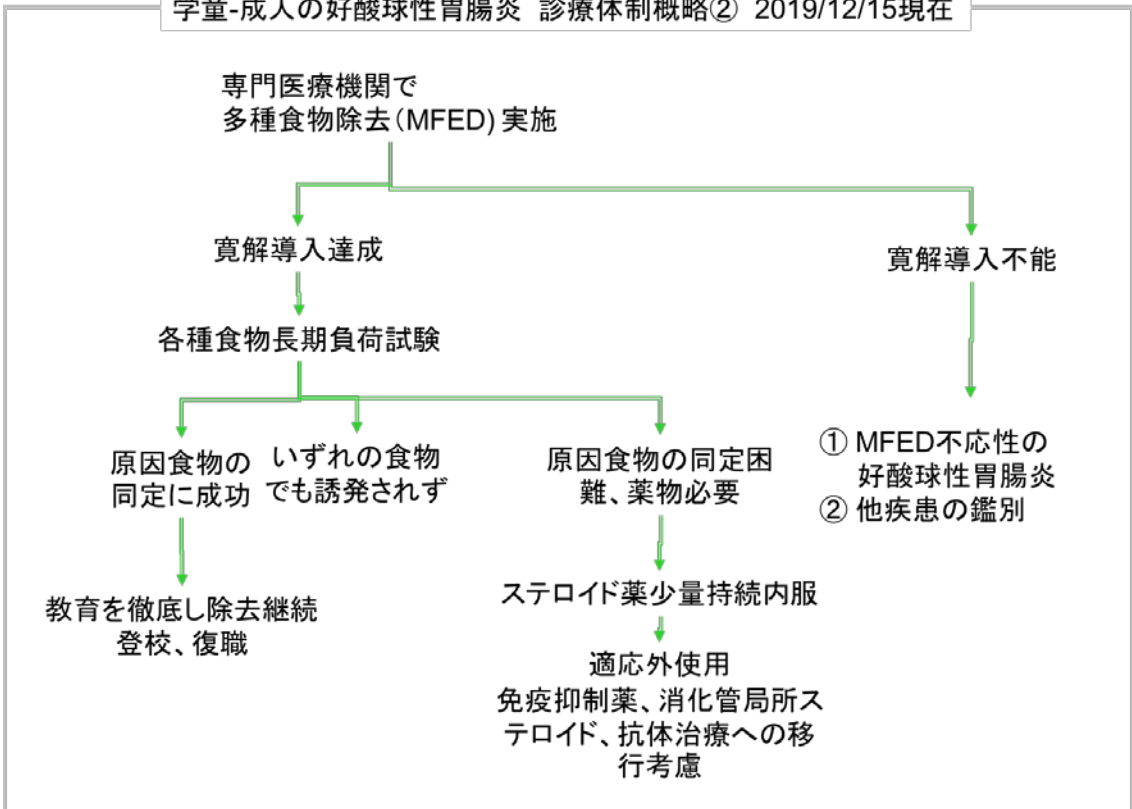
- 国立成育医療研究センター、アレルギーセンター、野村伊知郎医師 代表 03-3416-0181
- 国立島根大学、第 2 内科、石原俊治教授
- 群馬県立小児医療センター、アレルギー感染免疫呼吸器、山田佳之部長 代表 0279-52-3551

本療法実施可能施設を増やし、登録する。

学童-成人の好酸球性胃腸炎 診療体制概略① 2019/12/15現在

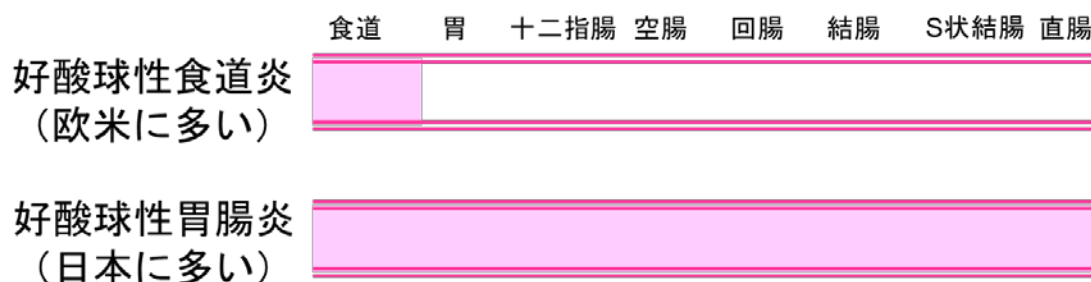


学童-成人の好酸球性胃腸炎 診療体制概略② 2019/12/15現在



C. 背景と目的

本プロトコールを使用して、臨床研究を行い、好酸球性胃腸炎の食餌治療を
発展、確立させるためのスタートラインを作成することが目的である



図；侵される消化管の部位によって症状、検査所見が異なる。欧米では食道に炎症が限局した好酸球性食道炎(Eosinophilic Esophagitis; EoE) がほとんどである。それに対して我が国では広範囲に炎症が広がる好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) が多い。症状が持続する場合に特に患者の QOL は低下する。間歇型や単発型は治療がしやすいとも言える。

好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic Gastrointestinal Disorders: EGIDs)は、2 つに大別すると、食道のみに炎症が限局した、好酸球性食道炎 (Eosinophilic Esophagitis: EoE) と、それ以外を包括した、好酸球性胃腸炎(広義の Eosinophilic Gastroenteritis: EGE, non-EoE-EGIDs も同意) がある。近年、欧米において好酸球性食道炎 (EoE) の急激な増加が起き、診療の整備、病態研究が進んできた。食餌療法が 70%程度に効果を示し、抗 IgE 療法の効果がないことから、非 IgE 依存性反応による炎症であると考えられている。EoE は、障害される消化管部位が限られていて、症状も食道の炎症、閉塞に起因するものに限られている。また、気管支喘息治療薬である吸入ステロイドは、胃に入ると不活化されるものの、食道には効果を示すため、副作用が少なく、治療の主力となっている。このため、EoE は治療可能な疾患となりつつある⁴。

一方、我が国においては、食道、胃、小腸、大腸と広範囲に障害される好酸球性胃腸炎 (EGE) が多い。ここで注意が必要なことは、EGE が 2 つの意味をもっていることである。一つは、広義の EGE であり、EoE ではない好酸球性消化管疾患すべてを指す、non-EoE-EGIDs と同義として使用する場合である。もう一つは狭義の EGE、すなわち炎症が胃と小腸に限局するものをこう呼ぶ場合がある。本プロトコールでは、特にことわりのない限り、広義の EGE すなわち non-EoE-EGIDs と同義として使用する。

EGE にはさらに、胃が障害の中心となる好酸球性胃炎 (EG; Eosinophilic Gastritis)、小腸が中心となる好酸球性小腸炎 (EE; Eosinophilic Enteritis)、や大腸が中心となる好酸球性大腸炎 (EC; Eosinophilic Colitis)があるが、ここでは、一括して EGE に含めて論ずる。EGE は EoE と比して、診療、研究ともに遅れており、その病態も未知の部分が多く、標準治療はステロイド薬内服である。EGE は、その重症度、持続性によってさまざまな患者が存在するが、中等症以上の持続型の患者は、その病勢は年余にわたって持続し、場合によっては生涯悩まされることもある。このため、数十年にわたってステロイド薬内服を続けることがあり、使用量によっては、骨粗鬆症、成長障害、肥満、糖尿病などの副作用が懸念される。

本研究班では、我が国で 2000 年前後から急増した、新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎の患者の治療法整備を行ってきた。この中で、特に体重増加不良タイプ (クラスター3) と血便タイプ (クラスター4) の患者は、消化管病理像が EGE と似通っており、かつ食物除去治療に反応するという事実をつかんでいた。このため、幼児～成人における EGE にも、食餌治療が有効ではないかとの仮説を持つようになった。この新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎における食物除去治療は、その本態が非即時型反応であることから、通常食物アレルギー (即時型アレルギー) とは異なる注意が必要である。

これまで研究班の 3 施設で、33 名の中等症以上の持続型 EGE 患者に多種食物除去を実施し、この結果から導かれた注意点を挙げて、本プロトコールを作成した。今後、これをもとに臨床研究を実施し、よりよい食餌療法を確立してゆくためのスタートラインとする。

また、今後症例集積研究などの論文報告も促すことが重要であるが、本プロトコールに則ってカルテに正確に記載することにより、質の高い論文作成につながることも期待している。

D. 本治療の対象となる患者選択

上下部消化管内視鏡検査による正確な診断、他疾患の鑑別が必須である

- ① 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2か月以上持続していること。
- ② 鑑別すべき疾患が除外できていること(詳細;EGE 診療ガイドライン参照)
クローン病 (CD)、潰瘍性大腸炎 (UC)、胃十二指腸潰瘍、薬剤性消化管障害、薬剤起因性 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、ヒルシュスプルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能性消化管障害 (Functional Gastro-Intestinal Disorders; FGID)、Whipple disease、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、Hyper-eosinophilic syndrome、胆汁性下痢症

注意) FGID については、EGE と鑑別が困難な場合があり、多種食物除去に反応しないために FGID であることが判明することがある。

- ③ 消化管内視鏡組織検査にて他疾患を除外するとともに、以下の好酸球数 (high power field) を一か所以上において認めること。各部位の検体において、好酸球集積部位を2か所選んで計測し、平均の数値をもって好酸球数とする。

各組織 20 個/HPF 以上

ただし論文投稿の際は、他疾患との鑑別を鮮明にするために、以下のような基準を使用したほうが良い場合もある。国際基準は今のところ定められていない。

Pesek et al. の基準⁵

stomach: $30 \leq$, small intestine: $50 \leq$, large intestine: $60 \leq$

Shoda et al. の基準⁶

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≤

④ 2種類程度の食事除去、抗アレルギー薬、抗ロイコトリエン薬、プロトンポンプ阻害薬、ステロイド内服治療によって症状が消失しない場合。

以上の4つを満たし、患者および代諾者（保護者など）に十分な時間をとってインフォームドコンセントを行い、治療に同意が得られた場合に行う。

E. 治療開始前に行うべき問診、検査

症状開始時期

症状の持続性、間歇的であるか否か

症状；嘔吐、腹痛、血便、下痢、

日常生活；登校、勤務の出欠状況、活動性

アレルギー歴；アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アナフィラキシー、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎

家族歴；アレルギー疾患、好酸球性消化管疾患、膠原病、機能性胃腸障害、乳糖不耐症

消化管内視鏡検査、上下部行う。また各部位 2 か所以上から生検を行い、病理専門医の診断を受ける。

腹水がある場合は、腹部エコーにて推定量を求める。

血液検査；血算、白血球像、好酸球数、総蛋白、アルブミン、AST、ALT、LDH、BUN、クレアチニン、プレアルブミン（低栄養、低蛋白血症がある場合）、血清 IgE、各種食物環境抗原特異的 IgE 抗体、TARC（アトピー性皮膚炎合併症例）、血清保存（後日の追加検査のため）

F. 本療法開始前の治療ウオッシュアウト

食餌療法の効果を判定するために、経口ステロイド薬などのウオッシュアウト期間を設けると良い

経口ステロイド、免疫抑制薬、抗体医薬品など、EGE に対して強力な治療薬を使用している場合は、本療法開始前に、ウオッシュアウト期間を設ける必要がある。経口ステロイドであれば、漸減中止し、ステロイド開始前の症状や検査所見が誘発され、数日間観察してから多種食物除去を開始する。

ただし、誘発症状がステロイド漸減中に出現し、患者にとって耐えることが困難であれば、ステロイドの量をそれ以上減らさずに一旦食餌療法に入り、改善を確認して後にステロイドを中止してもよい。

G. 症状スコア（暫定的、non-validated）

一日を単位として症状を定量的に記録する

以下の a)~e)を連日電子カルテに記載する。外来診療においても、自宅での状況を、日誌を付けるなどして、一日単位で記録を残すとよい。

- a) 嘔吐 1日あたりの嘔吐の回数 胃の内容物を嘔吐した回数をカウントする。唾液のみの吐き出しは除く。

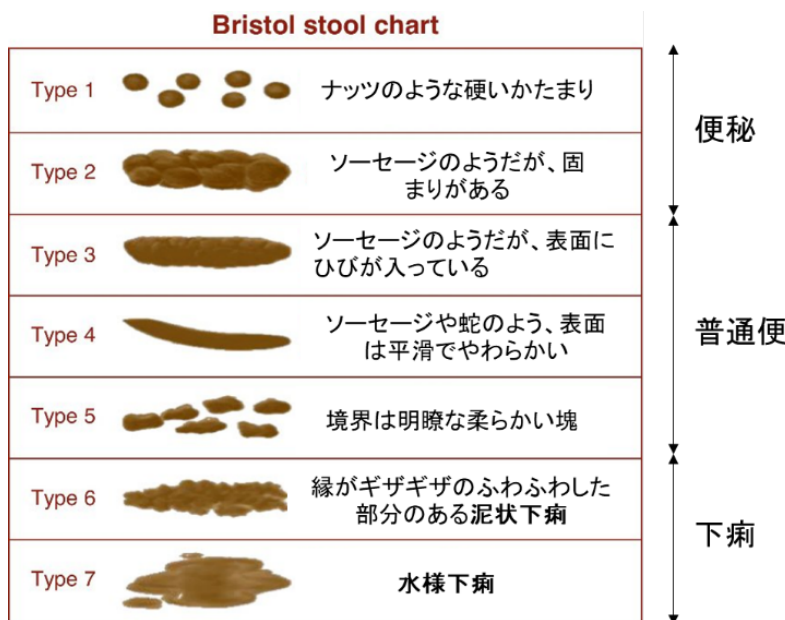
記載方法：嘔吐〇回

20200214 会議の提案

このままでよい

- b) 下痢 1日あたりの下痢の回数と性状（粘液下痢か、水様、泥状か）を記載する。通常便の回数も同時に記載し、混同を防ぐ

記載方法：通常便〇回、下痢便〇回；(泥状便、水様便) (粘液増多 ありなし)



図：下痢の程度について Bristol stool chart の type 6 と 7 が下痢にあたる。type 6 は泥状便、type 7 は水様便である。便表面の 50% を越えて、きらきら光るゼリー状の粘液が覆う場合には粘液増多ありと記載する。消化管の炎症をあらわす可能性がある。

20200214 会議の提案

このままでよい

c) 腹痛 10 段階の腹痛スコア（視覚アナログ尺度：ビジュアルアナログスケール VAS 0-10 段階）に持続時間を乗じて 1 日あたりのスコアとする（240 点満点）

例 1：VAS 3 の痛みが 1 日の内、30 分だけ続いた場合、 $3 \times 0.5 = 1.5$ 点

例 2：VAS 3 の痛みが 1 日の内、10 時間続いた場合、 $3 \times 10 = 30$ 点

例 3：VAS 6 の痛みが、12 時間続いた場合、 $6 \times 12 = 72$ 点

記載方法：腹痛〇〇点/240 点満点

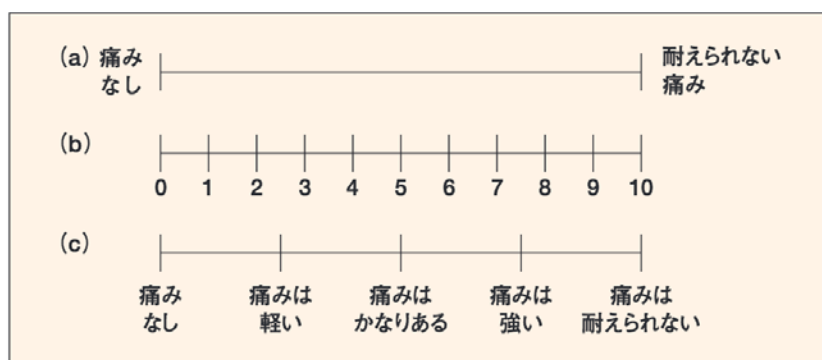


図 1 おもな主観的な痛みの強さの評価スケール

a : Visual Analogue Scale (VAS), b : Numerical Rating Scale (NRS), c : Verbal Rating Scale (VRS)

図：腹痛の程度について

20200214 会議の提案

24 時間以内で、一番ひどかった痛み

- がんの痛み (STAS-1) 大まか、長期的
- NRS

痛みの場所を記載

持続時間；痛みがあったのは、一日の内、何分間ですか？

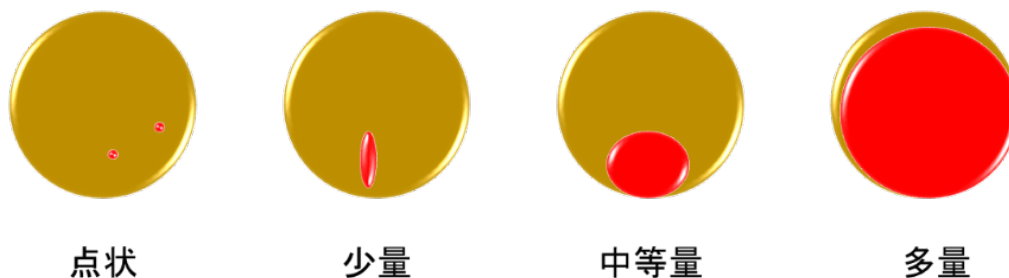
d) 腹水 腹部エコーにより、推定腹水量 (mL) を求める

記載方法：腹水〇〇〇mL または 〇.〇L

20200214 会議の提案

有無のみを記載する

- e) 血便 1日あたりの血便の回数と量 (絵を基に 点状、少量 中等量 大量)



図：血便の程度について

点状：極少量の点状の血液が見られる。少量：点状ではないが、少量の血液を認める。中等量：血液が便面積の5-30%を占める。多量：血液が便面積の50%以上を占める。いずれにも当てはまらない場合には、最も近いと考えられる量を選択する。一日に数回の血便を認める場合は、最も量が多い回で代表させる。

記載方法：血便○回、血便量中等量

20200214 会議の提案

IBD (UC)の Mayo score

バイオマーカー

20200214 会議の提案

- 血清総蛋白と血清アルブミン
- 末梢血好酸球
- 血沈

重症度をあらわすバイオマーカーとして血清総蛋白と血清アルブミンも、消化管からの吸収障害と蛋白漏出を反映し、症状と同じく重要であると考えられるため、症状スコアと一緒に記載すべきである。週 1-2 回の採血を行いたい。

- 血清総蛋白 (男女共通) 下限値を下回る場合に低蛋白血症とする。

年 齢	下限値	上限値
0 カ月	4.7	6.4
1 カ月	4.9	6.6
3 カ月	5.1	6.8

6 ヶ月	5.3	7.2
1 歳	5.7	7.5
2 歳	5.9	7.7
3 歳	6	7.7
6 歳	6.2	7.7
12 歳	6.3	7.8
15 歳	6.3	7.8
20 歳	6.3	7.8

国立成育医療研究センター 小児臨床検査基準値 BCG 法による。単位は g/dL。

- 血清アルブミン値（男女共通） 下限値を下回る場合に低アルブミン血症とする。

年 齢	下限値	上限値
0 ヶ月	3	4.1
1 ヶ月	3.1	4.3
3 ヶ月	3.1	4.6
6 ヶ月	3.2	4.8
1 歳	3.4	4.7
2 歳	3.4	4.8
3 歳	3.5	4.7
6 歳	3.6	4.7
12 歳	3.8	4.7
15 歳	3.8	4.8
20 歳	3.8	4.8

国立成育医療研究センター 小児臨床検査基準値 BCG 法による。単位は g/dL。

注意

症状は、EGE において、科学的手法で分類されたサブグループごとに異なると考えられるが、未だサブグループ特定に至った報告はない。このため、以下の症状に注目し、暫定的な症状スコアを連日、電子カルテもしくは患者の症状日誌に記載する。

症状によって測定を行う。このスコアは validation はなされていないので注意が必要である。

QOL スコア

20200214 会議の提案

非特異的 QOL SF36
IBD-Q 下部消化管の QOL

大人用と小児用について 変える必要があるか

H. 食物除去、寛解導入の方法

a) 2種食物除去 (2FED: 2-food elimination diet)

これまでの病歴から2種の疑わしい食物があり、患者や保護者と相談して、これを長期間除去することに同意が得られた場合に行う。除去食物については、微量の混入も避けるべきであろう。このため、調味料も、除去食物の加水分解物、発酵食品、ブイヨン、ブロスなども除去する。巻末の、調味料とそれに含まれる食物の表を見て、使用可能な調味料を限定する。特に気を付けなければならないのは、牛乳、乳製品を除去した場合のカルシウム欠乏である。乳酸カルシウム内服などによって、必要量を補うことが必要である。

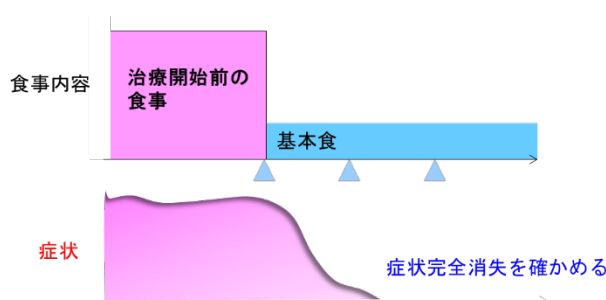
b) 4種食物除去 (4FED: 4-food elimination diet)

2FEDに準じるが、4種以上の食物除去は、栄養障害の危険性が高まる。かならず栄養士の参画を得て、各種栄養素の充足を確認しながら行う。主に拠点病院において行われるべきであろう。

c) 6種食物除去 (6FED: 6-food elimination diet)

2FEDに準じるが、4種以上の食物除去は、栄養障害の危険性が高まる。かならず栄養士の参画を得て、各種栄養素の充足を確認しながら行う。主に拠点病院において行われるべきであろう。

d) 多種食物除去 (Multiple-food elimination diet: MFED)



図：多種食物除去（寛解導入期）の概念図

持続する症状の原因が日常摂取している食事にあった場合、原因アレルゲンとなりうる食物を除去した食事（基本食）を行うと、症状は寛解する。栄養を不足させることなく実施する必要がある。

多種食物除去は、芋、野菜、果物、成分栄養剤にしぼり、原因食物となる可能性がない食物のみで構成されている。特に難治の患者に行うべきであろう。拠点病院において実施する。

基本食の作成

これまで経験された患者の原因食物には、豚肉、鶏肉、牛肉、米、小麦、大豆、魚、甲殻類などがある。患者の原因食物がいずれであるか、事前に知ることはほとんど不可能である。即時型アレルギーで見られる、口腔内の違和感や嫌悪感は、見られないことが多い。6大栄養素（炭水化物、蛋白質、脂質、ミネラル、濃緑色野菜、淡色野菜）のうち、蛋白質は、成分栄養剤（エレンタールP、エレンタール、エレメンタルフォーミュラ）を使用する。脂質はω3系の脂質である“しその実オイル”、“えごまオイル”、“アマニオイル”を使用する。これまでの経験から原因食物となることが少ない、野菜、果物、芋類は使用する。

しょうゆ、ソース、ドレッシング、ふりかけ、菓子類は特に注意する。これらの商品に肉ブイヨン、大豆加水分解物などが、表示なしに使用されていることが少なくないからである。後述する商品に限定して使用する。

MFED 基本食の組み立て

- ① 成分栄養剤（エレンタールP、エレメンタルフォーミュラ）
- ② 芋類（ジャガイモ、さつまいも）
- ③ 野菜
- ④ 果物
- ⑤ しその実オイル、エゴマオイル

調味料は以下のものを使用する。もし、別の商品を使用する場合には、電子カルテに記載を行う。

塩、砂糖

さしすせそ[®]（醤油の代替；辻安全食品）

液体昆布だし[®]（マルハチ村松）

スープの素[®]（辻安全食品）

トマトケチャップ[®]（ハインツ）

ノンオイルクリーミードレッシング[®]（ジャネフ）

a)~d) によって症状の寛解導入を行う。寛解導入が達成できたならば、食物が原因の炎症である疑いが濃くなる。入院などの環境変化による改善の場合

があることに注意が必要。増悪因子の一つであるアレルギー性鼻炎が改善して EGE が改善する場合がある。

I. 治療効果の判定

除去を開始後、少なくとも2週間は同様の除去食を継続して判定する。

Primary outcome

- ① 症状が消失すること、もしくは、治療前の平均値の10%以下が1週間持続した場合も同じとみなしてよい。低蛋白血症、低アルブミン血症がある場合は、年齢の下限値を越えて、正常化し、1週間以上持続すること。

Secondary outcome

- ① 原則治療開始2か月以上経過後に内視鏡検査を行う。消化管組織好酸球数の変化を見る。各消化管部位の最も好酸球が集積している部位を2か所選び、その平均値をもって、組織好酸球数とし、この変化を見る。組織好酸球数は、1か月程度では変化しない場合もあるため、2か月後とする。
- ② 末梢血好酸球、血清のTARCが正常化することも確かめると良い。ただし、患者によっては正常化まで数か月を要する場合もあるため、この限りではない。

症状の改善

- ① 食餌治療により症状が消失し
- ② 自宅での食事作成が確実にできる

以上を満たした場合、退院となることが多いと思われる。2週間～2か月ごとに外来受診を行い、長期負荷を行いながら、症状寛解、血液検査の悪化有無を確認する。

症状が再燃した場合は、食餌抗原の誤食、環境抗原の関与について、詳細に聞き取りを行う。血液検査、場合によっては腹部超音波検査を行う。適切な抗炎症治療を行う。

半年ほど寛解維持が観察されたなら、入院中に実施できなかった摂取頻度の低い食物について長期食物負荷試験を行い、その食物が原因食物か否かを見極める。

注意) アレルギー性鼻炎が悪化し、鼻汁を睡眠中に大量嚥下するような場合、消化管炎症が再燃することが観察されている。このため、退院後も鼻汁、鼻閉の発生には特に注意し、点鼻薬、生理食塩液鼻洗浄を励行する。

J. 各種栄養素の年齢性別必要量、基本食で満たすために

少なくとも以下の栄養素については、寛解導入期においても十分量を摂取できるように食事を作成する。性別、年齢別の栄養所要量を参照すること。4種以上の除去では栄養士の援助を得ることが必須となる。

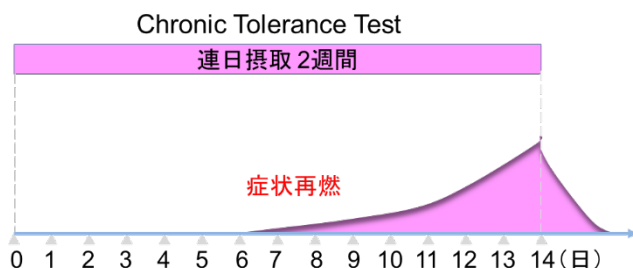
実際に患者が摂取されないと意味がない。好き嫌いも考慮して作成する。

https://www.mhlw.go.jp/www1/shingi/s9906/s0628-1_11.html

Calories (Kcal/day) Protein (g/day) Fat (g/day) Carbohydrate (g/day)
Vit. A (µg/day) Vit. B1 (mg/day) Vit. B2 (mg/day) Vit. B6 (mg/day) Vit.
B12 (µg/day) Vit. C (mg/day) Vit. D (µg/day) Vit. E (mg/day) Vit. K
(µg/day) Niacin (mgNE/day) Pantothenic acid (mg/day) Biotin (µg/day)
Folic acid (µg/day) Zinc (mg/day) Na (mg/day) K (mg/day) Ca (mg/day)
Se (µg/day) Fe (mg/day) Cu (µg/day) Mg (mg/day) P (mg/day)

K. 原因食物同定；長期食物負荷試験

Chronic tolerance test : 1 食物当たり 2-8 週間、連日摂取を行い、症状誘発を観察、原因食物を同定する



長期食物負荷試験は、原因食物の特定のために非常に有効な手段である。無症状で経過している時期に、ひとつの食物を 2-8 週間、毎日摂取して、

- ① 症状誘発がないかどうか
 - ② 血清アルブミンの低下がないか
- 確認する。

この 2 つがなければ、食物は原因ではないと考える。逆にいずれかでも、悪化があれば原因食物である可能性が高まる。副次的評価項目である末梢血好酸球、血清の TARC が上昇しないことも確かめるとなお良い。一回の長期負荷テストでは、陽性陰性の判定が難しい場合、当該食物について数か月後に再度長期食物負荷試験を行うと良い。判定が難しい時は期間を延長して 3-8 週間行うべき場合もある。これまでの経験では、特に低蛋白血症が主徴となる患者において、負荷試験陽性と判断できるまで 8 週間を要することが多かった。

症状、検査所見の悪化を見た場合は、それらが、ベースラインに戻るまで、washout 期間をつくる。

長期食物負荷試験を繰り返すことによって、原因食物を特定することができる。ここで注意しなければならないのは、もし一つでも原因食物を見逃してしまった場合、食餌療法のみでの長期寛解が難しくなることである。なぜなら、見逃された原因食物を摂取し続けるため、その後も炎症が続くからである。数か月をついやして治療を行って不成功となった場合、患者側は受け入れ難いと考えられる場合もあるため、十分注意する。

負荷食物の順番は通常、米⇒大豆⇒小麦⇒豚肉⇒鶏肉⇒魚⇒牛肉⇒牛乳⇒鶏卵⇒甲殻類⇒ナッツ類であるが、患者の嗜好によって、変更すべき場合も

ある。また、2種類 of 食物を同時負荷する場合があっても良い。この場合は、負荷陽性となった場合、どちらの食物で誘発されたかが不明のため、後日個々にやり直すとよい。

血液検査は、入院中であれば週に 1-2 回程度行う。特に血清総蛋白、アルブミン、末梢血好酸球は必須項目とする。外来であれば来院時に行う。

反復嘔吐、ショックなどがおきた場合は、細胞外液急速輸注、ステロイド静脈注射を行う。アドレナリン筋肉注射の有効性は低いとされている。事象発生後に採血を行う。末梢血白血球、好中球分画の増加、翌日の CRP 陽転化が見られることもある。

腹膜炎、腹水が疑われた場合、腹部エコーを行う。

病型によっては、2週間の長期食物負荷試験で判定が困難な場合がある

病型によっては、2週間の連日負荷中に症状検査所見の悪化がなく、1-2 か月後に徐々に悪化する場合があることが認められている。低蛋白血症を示す患者に多い。これらの患者は、多種食物除去によって、基本食の摂取中はすみやかに検査所見の改善と体重身長の上昇をみるものの、長期負荷試験においては頻回嘔吐、下痢、血便、強い腹痛などの気づかれやすい症状を起こすまでに時間がかかり、2週間の期間では判定が困難であった。このため、このような患者においては、長期負荷試験を1か月程度に設定する必要があると考えた。

L. 食事の注意点

除去は正確にされているが、栄養素の不足なく、おいしく楽しめる食事を提供する

用語

食物；未調理の原材料を指す

食品；調理され、食事に供されるもの

加工食品、調味料、ソース、ドレッシング、ふりかけ、お菓子類は特に注意が必要である。非 IgE 依存性反応は、食物蛋白の短いアミノ酸鎖、10 ペプチド程度にて炎症が起きてしまう。各種食物の加水分解物、ブイヨン（フランス語のだし、英語圏はブロス）などは表示義務もあいまいであり、加工食品には様々な形で使用されている。このため、可能な限り食物から調理を行うことが勧められる。

自宅では調理した食品を、冷凍保存することを行っていただきたい。調理を行う方の負担は大きい。風邪をひいてダウンした時のために、冷凍保存した各種おかずをレンジで温めればよいようにしておきたい。

学童らの弁当作りは、保護者は睡眠時間を削っておこなわないこと。既に作成したおかずを詰めるだけにすると数分で完成する。保護者や調理者は疲労をためていると、調理のアイデアが出にくくなる。

6 大栄養素、微量ミネラル、ビタミンの充足

栄養師との栄養相談を行い、食餌の栄養素の不足がないか計算し、不足分は補う。

各食物の注意点

a) 牛乳、乳製品

治療ミルクである高度加水分解乳ニューMA-1 であっても、10 ペプチドのアミノ酸鎖は含まれていて、炎症を持続させる可能性がある。牛乳の除去は深刻なカルシウム不足をもたらす。しいたけや魚によってビタミン

ンDを摂取するとともに、乳酸カルシウム内服を行って、カルシウム補給を行うべきであろう。

b) 米

普通米が原因となる食物蛋白誘発胃腸炎の乳児であれば、A カット米が食べられる場合もある。しかし、2歳以上の普通米が原因となる好酸球性胃腸炎はA カット米にも高率に反応する。しかもA カット米が蛋白質や脂質を微量にしか含まないためか、1-2 か月後に原因と判明することが多いため、原因食物診断を阻害することが多い。普通米が原因となる好酸球性胃腸炎はA カット米を使用すべきでないと思われる。

醸造酢、加工でんぷんに注意する

ジャガイモ、ひえ、あわ、キヌア等で代用する。

c) 大豆

即時型アレルギーであれば、味噌やしょうゆなどの発酵食品には反応しないが、本症においては反応することが多い。

d) 小麦

即時型アレルギーであれば、味噌やしょうゆなどの発酵食品には反応しないが、本症においては反応することが多い。

e) 鶏卵

卵白が主体となる即時型アレルギーと比して、卵黄に反応する頻度が高い。

f) 豚肉

頻度が高く、注意すべき食物である。豚肉のブイヨンはさまざまな食品で使用されている。

g) 牛肉

牛肉のブイヨンはさまざまな食品で使用されている。

h) 鶏肉

i) ナッツ、木の实

j) ごま

k) 魚

l) 甲殻類

m) 野菜

ほとんど本症の原因とはならない。しかし口腔アレルギー症候群として合併症例が多い。

n) 果物

ほとんど本症の原因とはならない。しかし口腔アレルギー症候群として合併症例が多い。

調味料、加工食品の注意点

a) 調理油

基本食で使用している、しその実オイルなどはこれまで反応を起こした例がない。それぞれの油が患者の病勢を悪化させるかどうか、検証はおこなわれていない。

以下の油を使用している

加熱に向かない；しその実油、エゴマ油、アマニ油

加熱に向く；オリーブ油、菜種油

以下の油について、調査を行う必要がある。

加熱に向く；ゴマ油、グレープシード油、米油、コーン油

穀物やナッツ類の表面保護；パーム油、ひまわり油

サラダ油の原材料；菜種、大豆、トウモロコシ、ひまわり、ゴマ、綿実、紅花（サフラワー）、米、米ぬか

b) しょうゆ

大豆、小麦に注意

c) ソース

各種食物の加水分解物、ブイヨン、ブロスの混入に注意

d) ドレッシング

加水分解物、ブイヨン、ブロス、醸造酢の混入に注意

e) ふりかけ

加水分解物、ブイヨン、ブロス、のり、の混入に注意

f) 菓子類

食品表示に記載がないままに豚肉のブイヨンが使用されることが少なくない。特定の安全な菓子のみ限定する、もしくは原材料から調理する。お菓子を自宅で作る習慣がない家庭が多いが、実はおいしく簡単に作れる。冷凍させると日持ちがし、いつでも食べられるので便利である。

市販の菓子類にはパーム油や乳化剤（界面活性剤）が含まれることが多い。

成分を確認済みの調味料（MFED で使用可能）

原材料の詳細が明らかになっており、各種食物の加水分解物、ブロス、ブイヨンの混入の心配がない。

a) トマトケチャップ（ハインツ）

トマト、砂糖、醸造酢、食塩、にんにく、香辛料／香辛料抽出物



b) 旨味醤油 さしすせそ（醤油代替；辻安全食品）

■賞味期限 12ヶ月

■内容量 500ml

■原材料 酵母エキス、食塩、昆布エキス、笹エキス



c) 液体昆布だし (マルハチ村松 浜通りショップ)

還元水あめ、食塩、昆布エキス、調味料(アミノ酸等)、酒精
1245 円



d) ノンオイルクリーミードレッシング (ジャネフ)

醸造酢、レモン果汁、食塩、セルロース、乾燥たまねぎ、増粘剤 (キサンタンガム)、香辛料、調味料 (アミノ酸等)、甘味料 (スクラロース)



MFEDにて症状寛解し、退院後、自宅での食事について

成分栄養はエレンタール P、エレンタール (保険診療内のため負担少ない) またはエレメンタルフォーミュラ (自費、高価) を使用。エレンタール P のフレーバーは両者に有用、20 種類程度あり、好みのものを使用する。

調味料や油は特定のものを使用するか否かが成否を決定する。微量のコンタミにより症状誘発が起きるためである。成育では、塩、砂糖、さしすせそ (醤油代替 ; 辻安全食品)、液体昆布だし (マルハチ村松)、スープの素 (辻安全

食品)、トマトケチャップ (ハインツ)、ノンオイルクリーミードレッシング (ジャネフ)、を使用。

菓子類は手作りまたは辻安全食品、生協の表示をみて選択

加熱用油；オリーブオイル、なたね油

非加熱用油；しその実油、(エゴマ油、アマニ油)

外食は禁止 (給食を含む)

調理器具や食器は、可能なら別にする。

商品の食物アレルギー表示は、即時型アレルギーを防ぐために作られている。

ELISA で検出されないもの、即時型を起こさない食品は、表示義務がない。

企業ごとにルールが異なる。

非即時型アレルギーの EGID には適さない。

フルタイム勤務の保護者が多い。土日に調理して冷凍、を多用したい。

除去食を続けていると、患者は不満が高まることも多い。イベントなどに際して、ステロイドをあらかじめ経口摂取して、全食物を食べることもあっても良い。

M. これまでに同定された原因食物の順位 (負荷試験にて証明されたもの)

今後、全国調査の結果を記載する予定

N. 試験デザイン 論文化を目的として前向きに情報を採取、電子カルテに記載する

本プロトコールにのっとり、正確にカルテに記載すれば、良い症例研究論文を作成できる

- MFED 期間に症状は消失したか否か
- 毎日必要な記録 (治療前 7-14 日間、寛解導入中：各症状の暫定スコア、摂取している食物の詳細) 症状スコアの前後比較
- 治療前後の病理所見の変化、好酸球数が定量化されていることが必要
- 長期負荷試験で症状再燃が得られた食物は何か
- 長期負荷試験陽性食物、長期負荷試験で陽性となった症状、何日目に陽性となったか 再燃した検査所見

- 登録方法 各施設の電子カルテに記入する
- 患者の同意 各病院で倫理委員会の承認を得る
- プロトコール逸脱、脱落症例の詳細、脱落の理由
- エントリー期間内の EGE 患者さんすべての治療経過、どの治療で改善が得られたかを示し、更に食餌療法を行った患者を示すようにしなければならない。

O. 今後の改良方針について

臨床研究を行って、よりよいプロトコールにしてゆく

本プロトコールは、完成されたものではなく、これをたたき台として、今後エビデンスを積み重ね、各方面からの意見を得て、改良してゆく必要がある。現状の問題点を列挙する。問題点を解決する臨床研究の実施が望まれる。

a) 原因食物同定期（戻し食）の1食物の負荷期間

原因食物を摂取開始して、症状や検査異常が誘発される期間は、症状、病型により異なる。このため、EGEのサブグループ同定が必要となる。これは今後欧米と日本で行われ、明らかになっていくと期待される。また、他施設では1食物3-4日間のみ連続負荷を採用していることがあり、嘔吐や腹痛などが速やかに発現する患者においてはこれも有用である。

b) 原因食物同定期、判定方法としての内視鏡検査の位置づけ

欧米のEoE診療ガイドラインにおいては、2か月を1食物の負荷期間とし、負荷前後での食道粘膜上皮内の好酸球数を有力なバイオマーカーであることが判明している。EGEにおいては、今後サブグループごとに、組織好酸球の変動が食物負荷試験の陽性・陰性判断に有力か否か検討する必要がある。

c) 原因食物同定期、血液検査の位置づけ

EoEにおいては、原因食物同定期の血液検査において、有力なバイオマーカーは存在しないが、EGEについては、少なくとも血液総蛋白、アルブミン、末梢血好酸球らは、症状と相関が見られる。内視鏡検査が患者にとって負担になるため、血液検査での代用は利益が大きい。今後、サブグループごとに有力なバイオマーカーを検討することが必要である。

d) 原因食物同定期、自覚症状の判定方法の選定

e) patient reported outcome (PRO)使用の可能性

医療者と患者の症状評価に乖離が見られることがあり、患者から直接健康状態を得ることが重要であるとされている。紙ベースもしくは電子デバイスを使用して症状を患者自身に連日記録してもらうことを考える。

f) 外来ベースでの除去食の確実性の検討

2種除去など、入院せずに外来のみの診療で実施する場合もある。このとき、患者や保護者が過不足なく調理を行えるよう十分な情報を伝達し、それが伝わったかどうか確認することが必要である。数分しか説明が行えない状況では、本治療の正確な実施は難しい。

- g) 各原因食物の頻度調査
サブグループ、年齢、性別ごとに原因食物に差がある可能性がある。今後これを明らかにすることが必要である。
- h) 患者が使用できる食品の調査
本プロトコールには、これまでに情報が蓄積された食品の一覧が掲載されているが、今後使用可能な食品を増やす必要がある。
- i) 本療法のみで長期寛解が得られなかった患者へのレスキュー治療
ステロイド内服が主力となるが、現在、続々と EGE に有効であると思われる薬剤が登場しており、副作用発現が少ない可能性がある。現在保険診療では行えないため、各病院の倫理委員会に申請を行い、許可が得られた場合にのみ、文書による患者同意を得て行う必要がある。ブデソニド腸溶剤内服は、カプセルを外し、腸溶性徐放顆粒を口腔内でかみ砕いた場合、胃に効果を示す可能性がある。カプセルを外して腸溶性徐放顆粒を内服した場合、小腸近位部に、カプセルのまま内服すれば、小腸遠位部及び上行結腸に効果を示す可能性がある。S 状結腸、直腸には、ブデソニド注腸フォーム剤が有効である可能性がある。抗 IL13 活性をもつ抗体治療薬は、EoE に効果を示していることから、EGE にも同様である可能性がある。保険収載はされていないため、各施設の倫理委員会の審査を受ける必要がある。今後、これらの臨床研究を行い、保険収載を求めてゆく。

P. 作成元

- 厚生労働省 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班（H29-難治等(難)-一般-042）
- 国立成育医療研究センター、好酸球性消化管疾患研究室、アレルギーセンター、免疫アレルギー・感染研究部、栄養管理部
- 国立島根大学、第二内科学教室
- 群馬県立小児医療センター、アレルギー感染免疫・呼吸器科

参考文献

1. Pineton de Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, Desreumaux P, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:950-6.e1.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-92; quiz 93.
3. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58:107-18.
4. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018; 155:1022-33.e10.
5. Pesek RD, Reed CC, Muir AB, Fulkerson PC, Menard-Katcher C, Falk GW, et al. Increasing Rates of Diagnosis, Substantial Co-Occurrence, and Variable Treatment Patterns of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis Based on 10-Year Data Across a Multicenter Consortium. *Am J Gastroenterol* 2019; 114:984-94.
6. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, et al. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:299-303.