

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

**新生児期から高年期まで対応した、好酸球性
消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の
診断治療指針、検査治療法開発に関する研究**

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 27 (2015) 年 3 月

目 次

. 総括研究報告

- 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究----- 1
国立成育医療研究センター アレルギー科 野村伊知郎

. 分担研究報告

1. 新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究--- 20
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一
2. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究--- 28
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 山田佳之
3. 消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発疫学、病態解明に関する研究----- 20
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸
4. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究--- 20
国立成育医療研究センター 消化器科 新井勝大
5. 新生児-乳児消化管アレルギー全国 Web 登録症例の臨床情報検討---- 20
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部 鈴木啓子

(資料)

1. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針-----	30
2. 幼児-成人好酸球性消化管疾患 診断治療指針-----	30
3. 好酸球性消化管疾患診療ガイドライン-----	30
4. 難病センター 好酸球性消化管疾患-----	30
5. 日本アレルギー学会誌 新生児-乳児消化管アレルギーの食物負荷試験 とリンパ球刺激試験-----	30
. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	36
. 研究成果の刊行物・別刷-----	39

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および
 稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究代表者	野村 伊知郎	国立成育医療研究センター アレルギー科
研究分担者	木下 芳一	島根大学医 第二内科
	千葉 勉	京都大学医 消化器内科
	松井 敏幸	福岡大学筑紫病院 消化器内科
	山田 佳之	群馬県立小児医療センター 感染免疫アレルギー
	大塚 宜一	順天堂大医 小児科
	工藤 孝広	順天堂大医 小児科
	藤原 武男	国立成育医療研究センター 成育社会医学研究部
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科
	大矢 幸弘	国立成育医療研究センター アレルギー科
	松本 健治	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部
研究協力者	別紙	

研究要旨

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の持続炎症性疾患であり、新生児-乳児における、食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）、幼児から高年期（高齢者）まで罹患する、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性胃腸炎（EGE）の総称である。N-FPIESは急激に増加しつつあり、現在の発症率は0.21%である。EGIDは診断治療が困難であり、10%は重症となる。治療寛解不能の場合、N-FPIESはEGEに移行する。このため将来はEGID全体の増加が予想される。新生児から高年期まで対応する、診断検査、治療法開発が必要である。

また、日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有である。これらの患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

問題の解決のために、次の6つのプロジェクトを行った。1) 正確な疾患概念を確立するためにオンライン登録システムを完成させ、これまでに1000名の登録を得ている。2) 診断治療指針開発について、N-FPIES, EoE, EGEそれぞれ作成し高い検索数を維持している。Minds準拠ガイドライン作成のために統括委員、作成委員、SRチーム編成、Scopeの設定を行った。3) 診断検査開発；正常の消化管粘膜好酸球数を調査し、正常値を明らかにした。4) 6種食物除去と種々の薬物と組み合わせ、最適な治療法を開発した。5) 発症原因、発症リスクファクターの同定、遺伝的背景の探索を準備している（別研究計画）。6) 世界の症例のシステムティックレビューを論文化した。以上の研究について、患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行した。

A. 研究目的

日本で増加しつつある EGID

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の炎症性疾患であり以下に挙げる3疾患の総称である。

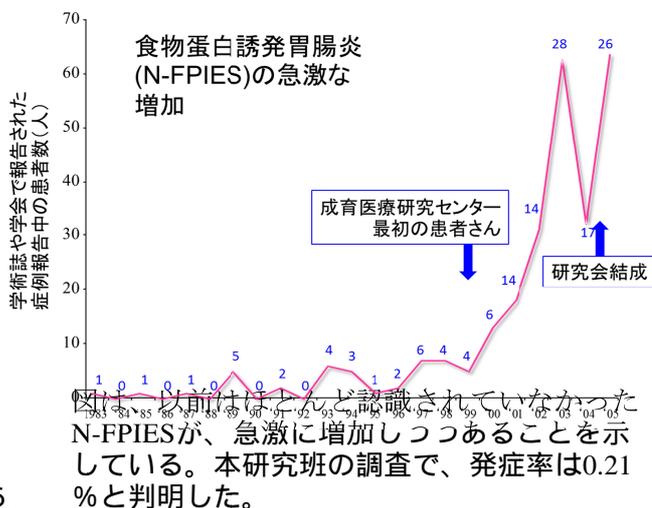
新生児-乳児における

食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意）

幼児から高年期（高齢者）まで罹患する

好酸球性食道炎（EoE; Eosinophilic Esophagitis） 食道に炎症が限局

好酸球性胃腸炎（EGE; Eosinophilic Gastroenteritis） 消化管の広い範囲に炎症あり



N-FPIES~EGEは一連の疾患であり、治療寛解できない場合、N-FPIESはEGEに移行

する

N-FPIESの治療困難症例は、生涯消化管炎症が持続する可能性が高い。現在、N-FPIESの急激な増加を見ている以上、将来はEGID全体の増加が予想される。新生児～高年期まで対応する、診断検査開発、治療法開発が必要である。

EGIDは診断治療が困難であり、10%は重症者である

N-FPIESは重大な低栄養、消化管穿孔、イレウス、ショック、吐下血からの貧血などの事象を10%に見る。EGEも腸閉塞や穿孔性腹膜炎、低蛋白血症、消化管出血が見られ、中等症以上では、ステロイド内服依存症となり、さまざまな副作用に苦しむことが多い。

N-FPIES重症者の報告、ごく一部を次表に示す。

要件	発生地	雑誌名
死亡例		
胃破裂、DICをきたした死亡	埼玉県	日本小児科学会雑誌 107巻11号 Page1572
壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis; NEC) をきたした症例		
壊死性腸炎で発症した症例	大阪府	小児科臨床、49巻8号 P1839-1842
成熟児壊死性腸炎の1例	沖縄県	日本未熟児新生児学会雑誌 7巻3号 P482
FPIESからのNECと考えられた1例	愛知県	日本小児科学会雑誌 44巻2号 P195
壊死性腸炎の1新生児例	奈良県	奈良県立奈良病院医学雑誌 8巻1号 P79-82
壊死性腸炎を呈する症例の検討	福井県	小児科臨床 57巻2号 P273-276
消化管閉鎖、もしくはそれに近い症例		
胎生期からの消化管閉鎖	東京都	日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 P503
腸軸転症を疑われ開腹術	福島県	小児外科 37巻5号 P604-607
早期消化管通過障害を示した2例	佐賀県	日本小児科学会雑誌 39巻6号 P806
心疾患術後に腸管狭窄を示した2例	千葉県	日本未熟児新生児学会雑誌 20巻3号 P677
試験開腹術を余儀なくされた1例	大阪府	日本新生児学会雑誌 38巻2号 P240
敗血症同様の検査所見で診断に苦しんだ症例		
重症細菌感染症との鑑別を要した2例	静岡県	日本小児科学会雑誌 112巻5号 P885
敗血症を疑った新生児例	広島県	広島医学 60巻1号 P39

日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有の幼児-高年期においては、欧米では、食道のみに限局したEoEが90%を占め、日本では逆に90%がEGEである。消化管が広範囲に障害されるEGEは、EoEよりはるかに苦しみが大きい。EGE患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

以上の問題点を解決するために、次の6つの課題を設定し、研究を行う。

1. EGID症例集積により正確な疾患概念を確立する
最も重要なミッションである。新規オンライン登録システムBサイトを完成させた。
登録データを解析し、疾患概念をより詳細に構築する。

2. 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針とMinds準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

既に診断治療指針はN-FPIES, EoE, EGEそれぞれに研究班で作成し高い検索数を維持している。改訂版について現在、学会審議中を重ねており、2014年度の成果をもとに、新版を完成している。3年間でより簡明で役に立つ指針へと進化させる。これと別にMindsに準拠し、Evidence levelを明らかにした指針を作成している。

3. 精度の高い診断法を開発する（血液、消化管組織、便を利用して）
診断が非常に難しい本症について、研究班では、これまでリンパ球刺激試験 (JACI 2012)、便 EDN測定において成果をあげるとともに、30種類の血清ケモカインを測定し、N-FPIESのクラスター3および、成人のEGEにおいて、それぞれ血清診断検査として有望な分子の同定に成功、また、消化管組織のマイクロアレイを行い、疾患特異的発現パターンの同定に成功しつつある（これらについては他の研究計画にて行っている）。

本研究課題では、消化管組織における、好酸球数の正常値作成を行い、診断法を向上させる。

4. 治療法を開発する

6種食物除去を、EGE重症患者で行い、70%が寛解導入可能であった。原因食物の同定も行えつつある。種々の薬物と組み合わせ、最適な治療法を開発する。

5. GWAS, 腸内細菌 microbiome

これは他の研究申請で行う。

6. 世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

世界の症例のシステマティックレビューを行い、論文が完成した。今後はこの結果をもとに国際シンポジウムで議論を重ねる。

以上の研究について、倫理審査を受け患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行する。

B. 研究方法

本研究班は、病態把握、診断法開発、治療法開発など多方面にわたる研究を行う。特徴の一つとして、患者登録システムで詳細な患者の医療情報を載せ、phenotype決めを行い、これとリンクさせて検査開発が行われている点がある。

すべての項目について倫理委員会の審議を受け、承認済みである。

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

概要、目的；全国の患者を各主治医からオンライン登録を行ってもらい、臨床データを蓄積、解析を行う。基本デザイン；症例集積研究、疾患コホート研究
 研究環境の状況；新生児-乳児期、幼児期-思春期、青年期-高年期のオンラインシステムが完成、1000名の患者情報登録済み。
 評価方法；臨床症状、検査所見、組織所見、予後、発症因子など
 担当；班員全員で行う。
 年次計画；毎年rewriteを促して解析する。

2. 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針と Minds 準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

概要、目的；各疾患の簡明、親切な診断治療指針を作成して、インターネットで無料公開し、日本全国で、正しい診断治療が可能になることを期する。Minds 準拠の指針も作成する。
 研究環境の状況；既に EGID 診断治療指針を無料公開中。新たな診断治療指針完成し、学会にて審議中。重症度分類を完成させ使用中。

Minds準拠ガイドライン作成；各学会から選定された統括委員により、ガイドライン作成委員およびシステマティックレビューチームを指名、選出した。新生児-乳児、幼児-成人の2つのグループに分かれて、論文検索、各論文の構造化抄録を作成、エビデンスレベルと推奨度を決定する。MindsガイドラインセンターのAGREE IIにのっとり評価を受ける。

担当；EGID は班員全員で行う。(2014年度中に初版完成、以後改訂)。

Minds 作成委員は別ページに記載。年次計画；2016年度中に Minds 準拠指針完成、英文化する。

3. 診断検査開発、消化管組織好酸球数正常値決定

概要、目的；消化管では生理的に好酸球が存在するが、この正常値は世界に報告がない。

研究環境の状況；成人についてはほぼ完成
 評価測定方法；EGID のない患者の消化管組織好酸球を計測、正常値を決定。

担当；島根医大；木下、信州大；中山

4. 治療法について評価する

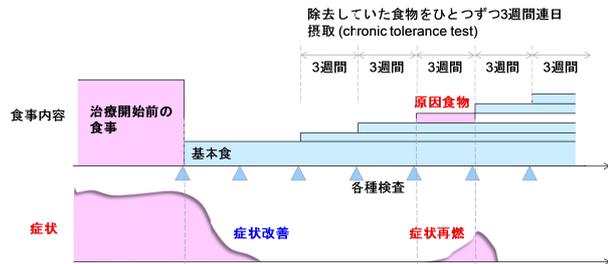
概要、目的；N-FPIESの1/5程度、EGEのほとんどは、治療が困難である。重症患者について、治療結果を評価する。特に有望な6種食物除去と薬物の併用について評価する。

基本デザイン；症例集積研究

研究環境の状況；研究分担病院では、栄養士の参画を得て、患者のQOLを落とさない6種食物除去及び、その後の原因食物同定、

解除が可能となっている。2014年度も重症EGEについて本方法を実施し、寛解導入とその後の原因食物同定を行う。

参加者；中等症～重症のEGID。



図；EGE, EoEの食餌療法(6種食物群除去治療)
 6種食物群を除去した基本食で症状が改善した場合、その状態を2-3か月持続させ、消化管の慢性炎症を改善させる。続いて食物ひとつあたり3週間連続摂取させる(chronic tolerance test)。原因食物であれば、症状、検査所見の増悪を見る。この方法で1-5種程度存在する原因食物を同定することができる。

5. GWAS, 腸内細菌 microbiome
 これは他の研究申請で行う。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

概要、目的；EGIDは、日本と欧米で、症状や炎症が起きる部位が異なることから、システマティックレビューを作成する。
 研究環境の状況；600の世界からの報告を調査、欧米と日本の差についてレビューを完成、国際誌に投稿する。

評価測定方法；EGIDの症例報告で、病理所見記載があるものを選定し、人種、国、症状、発症年令、消化管炎症部位についてレビューを行う。

担当；成育セ社会医学研究部、藤原、伊藤

(倫理面への配慮)

1. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者(指定医師)において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

2. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、

危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとしての公表することはないため、個人の不利益になることはない。しかしながら、研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対する理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらぬよう十分な配慮をおこなう。

3. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法
本研究の対象患者が新生児、乳児も含むことから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

C. 研究結果

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する
全国からのオンライン登録により、新登録サイト（Bサイト）264名の新たな登録を得た。これまでのAサイトの750名と合わせて、1000名に到達している。
Aサイトの700名のうち、新生児-乳児 N-FPIES の診断が確実と思われる350名について解析（鈴木啓子医師）が行われ、数々の事実が明らかとなった。
発症日がクラスター1（嘔吐有、血便有）のグループが有意に早く、寛解も早期である。このタイプは欧米からは報告がなく日本特有と考えられる。また、東アジアの医師たちが会した国際シンポジウムでは、韓国、香港の医師から、同様の患者の存在を指摘された。
クラスター1で、消化管穿孔、消化管閉鎖の頻度が高く、特に一刻も早い治療が必要である。
治療乳として、加水分解乳、母乳は寛解率が70%程度であること。アミノ酸乳は90%を超える。
特異的 IgE 抗体が25%に陽性となる。などである。

また、2014年度末に当たる2015年2月に開催された American Academy of Asthma Allergy and Immunology（米国アレルギー学会）において、驚くべき発表がなされていた。ニューヨークのマウントサイナイ病院の PICU に入院した重症の体重増加不良、ショックなどの新生児、乳児について過去のカルテを調査したところ、2年間で10名が N-FPIES と同様の症状を示しており、うち7名は反復嘔吐と血便を見、明らかに本邦のクラスター1と同様の患者と考えられた。これまで欧米には新生児期早期に反復嘔吐と血便を見るタイプは報告が非常に少なく、日本特有と考えられてきた。しかし、この結果から、実は見逃されていただけであり、欧米の NICU, PICU においても、多くのクラスター1類似の患者が苦しんでいるのではないかと筆者らは考えるようになった。

2. 医学情報公開により、患者を救う
Minds準拠ガイドラインについて；2014年9月23日、研究班会議を開催し、本研究班が作成主体となり、日本消化器病学会、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、Mindsガイドラインセンター、患者代表者にて統括委員会を構成することを決定した。また、仮のScope案を3疾患について確立している。2014年12月7日、EGID-Minds準拠ガイドライン作成会議開催。統括委員が集合し、作成委員を決定し、Scopeを確立した。統括委員会にて、作成委員およびScopeの内容を決定した。論文の検索方法、Clinical Question候補を決定し、これにのっとりシステムティックレビューを行う。

N-FPIES, EoE, EGEのMinds準拠ではない以前からの診断治療指針の改良を行い、発行している。

難病助成のシステムも完成した。診断基準と重症度分類から、医療費助成の対象を明らかにすることができる。重症度が軽症から重症まで幅広いEGIDの助成は、中等症以上に絞って行うことが必要である。

3. 診断検査開発

成人の各消化管組織の好酸球数正常値を確立し得た。これにより組織診断精度が高まると思われる（Matsushita et al. Am J. Surg Pathol 2015）。小児について作成を急ぐ

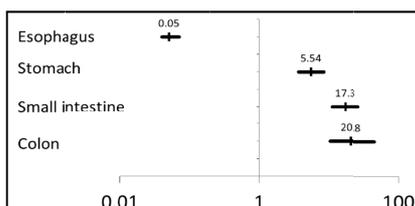
4. 治療法を開発する

年長児、および成人のEGE13名について、6種除去を行い、10名で症状寛解を得た。その後のchronic tolerance testにより、原因食物同定が行えており、論文化も行った（Yamada et al. Allergology International 2014）。ただし、その実行は年少児と比してはるかに難度が高かった。栄養士が考案したレシピは、患者からの受け入れ良好であり、

数か月に及び6種除去に耐えることが可能であった。栄養低下は起こらなかった。

5.GWAS, 消化管マイクロビーム; 他の研究費申請で行う

6.システマティックレビューにより国際比較を行う



図; EGID 全症例において、アジア人の白人に対する、好酸球浸潤部位のオッズ比

PubMedでヒットした687本中、組み入れ基準を満たした121本の文献からデータベースを作成した。解析の結果、アジア人は白人に対して有意に好酸球性胃腸炎 (EGE)が多く、好酸球性食道炎 (EoE) が少なかった。またアジア人は嚥下困難や胸焼けの症状が白人よりも有意に少なく、嘔吐、腹痛、下痢が多かった。白人で好酸球浸潤が起きる可能性を1とした場合、アジア人で、食道、胃、小腸、結腸で炎症が陽性となる可能性を図に示したが、明らかにアジア人では食道の炎症が起きるリスクが低く、胃~結腸に高かった。

2014年度中2つの論文が完成した (Ito et al. *Allergology International* 2015, Ishimura et al *J Gastroenterol Hepatol* 2015)。今後はこの結果をもとに、諸外国の専門医と国際シンポジウムなどで議論を重ねる。

D. 考察

1. 日本に特有の phenotype である N-FPIES, EGE の疾患概念確立

これまで、散発的な症例報告しか存在しなかった本症について、初期の疾患概念として、N-FPIESについて、*J Allergy Clin Immunol* 2011, *Curr Asthma Allergy Rep* 2012で、EGEは*J Gastroenterol* 2013において特徴を明らかにできた。

結果に記述した N-FPIES のデータは2015年日本アレルギー学会にて発表され、論文化を行う。そのために越えなければならないハードルがいくつかあるが、一つは欠損値の問題である。重要な項目について20%以上の欠損がある場合は、その値は採用しないこととする。また、確定診断である負荷試験の頻度が低いことが問題である。この理由は、負荷試験が時に生命の危険を引き起こすことと考えられ、研究班としては強く勧めることもすべきではないと考える。

B サイトは 264 名の登録がなされている。A サイトと比して、特に年長児、成人を対象としていることもあり、多岐にわたる食物の何に、どのように反応するのか、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸のうち病変がどの部位に広がっているのかを記載することが可能である。この分、主治医の負担が大きく、欠損値が生まれやすい。本年度からは、他の研究申請で行われる血清 TSLP/IL33 測定、リンパ球刺激試験、便好酸球関連物質などの検査を請け負うことにより、主治医の動機を高め、オンライン記載が苦痛でないと感じられるようにする。

また、欧米でも、これまで日本にしか存在しないと考えられていた N-FPIES のクラスター1 が多数存在する可能性が出てきた。おそらく診断治療に困難をきたしており、一部は脳発達障害を起こしていると予想される。我々の最新の診断治療指針を英訳してホームページに掲載することにより、国際貢献を行うべきである。また、開発中の診断バイオマーカーの確立が、国際的にも大きな意味を持ち始めている。

2.医学情報公開により患者を救う

診断治療指針の疾患別サイト検索数は、すべての医学的疾患のなかで、一位を維持するなど、研究班の発信した情報が全国の施設で利用され、患者の診療に役立てたと考える。N-FPIES, EGEともに、研究班作成指針は、内容の質、情報量ともに日本の先端に位置していると考えられる。

3.診断法を開発する

結果に記した通りである。

4.治療法を開発、評価する

研究班施設では、N-FPIESや3歳以下のEGEでは、高い確率で食餌療法などにより、寛解導入できた。

年長児~成人のEGEでは、6種除去が70%で成功したが、これは欧米におけるEoEで、同治療が80%に成功するとしたことと合致する。EoEよりもはるかに広範囲が障害されるEGEにおいて、適用可能である可能性が高まってきた。EGEは、これまで食物抗原の関与は疑問視されていたが、大きな転換点となる可能性がある。より人数を増やして、確実性を高めたい。

ただ、実行は多大な労力と、患者および患者保護者の忍耐が必要であり、多くの工夫を重ねることによって、初めて標準治療となりうると考えられる。

5.GWAS, 腸内細菌microbiome
他の研究費で行っている。

6.国際比較研究、システマティックレビュー作成

アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。この発表によって、世界の研究者の認知が進むと考えられた。

E. 結論

6つの各プロジェクトについて、それぞれ、達成度、学術国際社会的意義、今後の展望、効率性について述べることにする。

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

達成度；オンラインシステムを運営し、1000名の情報が集積されている。N-FPIES, EGE とともに初期の疾患概念を構築することに成功し、新たな解析からより深い事実が明らかになりつつある。日本の Evidence 作成に成功しており、目的を達成している。学術、国際、社会的意義；N-FPIES, EGE は、日本特有の疾患であり、かつ、今後はアジアなどでも増加する可能性がある。世界で最も早くこれらの疾患について苦汁を経験した日本の医学者が、疾患を解析し、本態を明らかにすることで、医学の進歩、国外の患者、主治医に対しても、援助となると思われる。

今後の展望；2000名程度を目標として患者情報を登録し、強力な Evidence を形成する。

2. 医学情報公開により、患者を救う

達成度；ホームページは全医学的疾患の診断治療指針のうち、最上位の検索回数を得ている（平成27年3月8日現在）。EGEの新たな診断治療指針、重症度分類、重症度スコアも完成し、目的を達成した。

また、Minds準拠のガイドライン作成を進めている。

学術、国際、社会的意義；本研究班の診断治療指針は、一人の医師が、EGIDを診断治療する上で、必要な概念、診断のしかた、治療寛解を目指す方法について、明快かつ丁寧に表現している。たとえ初学者であっても、患者についての深い考察が可能になることを目指している。

今後の展望；特にN-FPIES, EGEら日本特有の疾患については、指針を英訳し、これらを新たに経験する国の患者、医療関係者への貢献としたい。

効率性；ホームページによる公開は、即時性があり、かつ運営費用も少なく済む。非常に効率が良いと考える。

3. 精度の高い診断検査開発

達成度；すべての検査法について、予想以上の検体数を得、正確な測定を行うことができている（他の研究計画で行っ

た）。本研究では、消化管各組織の好酸球正常値の作成を行い、publishされた。学術、国際、社会的意義；最先端の研究方法で、他国では得られない、しかも phenotypeのはっきりした患者検体を用いたデータが蓄積、解析されており、この分野の世界先端を形成可能になりつつある。

今後の展望；診断が困難であるEGIDを、血液、消化管組織、便などから簡単に診断、治療効果判定ができるように、いくつかの有望な検査法について、保険収載を求め、実現してゆく。

4. 治療法を開発する

達成度；研究班ではN-FPIES, EGE, EoEの治療困難症例を多数紹介されて治療を行っている。個々の細かい治療法の進歩は枚挙にいとまがない。特にこれまでステロイド漬けとなって、副作用に苦しむしかなかった、中等症以上の持続型EGE症例に6種食物除去（6FED）を試行し、70%に寛解を得た。目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；N-FPIES, EGEの治療は、患者のほとんどが、日本に存在することから、6FEDの成果は、医学界の先端に位置する。

今後の展望；より症例数を増やし、栄養学会と連携して、成功する栄養法の書籍を作成する。

効率性；重症患者が集中して紹介されるため、治療技術を向上させやすい。効率は良いと考える。

5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う 他研究計画で行っている。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

達成度；国際学会でその成果を発表、学術誌にアクセプトされた。

学術、国際、社会的意義；近年増加傾向にある本疾患は世界的にも注目されているが、まだ病因が解明されていない状況にある。人種差があることを明らかにしたことで、遺伝素因や食生活習慣などの面から今後の研究がすすめられ、病因解明につながる可能性がある。

総括

2000名を目指した、詳細な臨床データと、それにリンクした免疫学的なデータが支えあって、高いレベルの事実が明らかになってきたと言える。通常の診断治療指針のブラッシュアップが進み、かつMinds準拠のガイドライン作成が進行している。欧米のFPIES診断治療指針作成グループにも編入され、国際的にも実力をもった研究グルー

ブとして認められつつある。

この研究を続けて、世界を代表する臨床研究グループへと発展させ、世界中に存在し、苦しんでいる患者を救う方策を行ってゆきたい。

E. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 日本語

論文発表

1. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギーの食物負荷試験とリンパ球刺激試験、日本小児アレルギー学会誌 2014年、第28巻第5号846-53.
2. 千葉 剛史、野村 伊知郎、大矢 幸弘 新生児・乳児消化管アレルギーにおける消化管組織診断の有用性、臨床免疫・アレルギー科 2014、62巻6、623-627.
3. 野村伊知郎：新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、小児栄養消化器肝臓病学、日本小児栄養消化器肝臓病学会編、診断と治療社、2014年10月17日発行、341-6.
4. 野村伊知郎：好酸球性消化管疾患とは、好酸球性消化管疾患ガイド、南江堂、p12-17、2014.

厚生省難治性疾患、厚生省ホームページ掲載用説明文、患者用、医療者用を厚生省に提出

- 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
- 野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

厚生省難治性疾患、難病指定医研修テキスト原稿を厚生省に提出

- 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
- 野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

学会発表

1. 野村伊知郎、第1回総合アレルギー講習会 教育セミナー 「食物アレルギー」、消化管アレルギーの病型と診断治療、2014年12月20日、パシフィコ横浜
2. 野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、森田英明、新井勝大、清水泰岳、山田佳之、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター3 における、血清 IL33、TSLP の上昇、第26回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.9.

3. 野村伊知郎：ワークショップ6 新生児-乳児消化管アレルギーと好酸球性消化管疾患、第31回日本難治喘息・アレルギー疾患学会、名古屋、2014.6.29.

4. 正田 哲雄、野村 伊知郎、松田 明生、折原 芳波、森田 英明、新井 勝大、清水 泰岳、山田 佳之、成田 雅美、大矢 幸弘、斎藤 博久、松本 健治、消化管アレルギー 新生児・乳児期の好酸球性腸炎のサイトカイン・ケモカイン、第51回日本小児アレルギー学会 2014、平成26年11月8-9日、四日市市文化会館。

5. 折原 芳波、野村 伊知郎、正田 哲雄、森田 英明、松田 明生、斎藤 博久、松本 健治、消化管アレルギー 抗原特異的サイトカイン産生から見た新生児・乳児消化管アレルギー、第51回日本小児アレルギー学会 2014、平成26年11月8-9日、四日市市文化会館。

2) 英語

英文論文発表

1. Shoda T, Morita H, Nomura I, Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, Kinoshita Y. Comparison of Gene Expression Profiles in Eosinophilic Esophagitis (EoE) between Japan and Western Countries. Allergol International 2015 In Press.
2. Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian: a systematic review of published case reports and case series. Allergol International 2015 In Press.
3. Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, Nomura I, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. Allergy. 2014 Dec 15.
4. Urisu A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, Ito S, Mayumi M, Kohno Y, Kondo N et al. (Nomura I is included in one of the authors); Japanese Guideline for Food Allergy 2014. Committee for Japanese Pediatric Guideline for Food Allergy; Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology; Japanese Society of Allergology. Allergol Int. 2014;63:399-419.
5. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiya Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita

Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. Digestion. 2014; 90(1): 49-57.

6. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. J. Gastroenterol Hepatol. in press.

7. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. Am J. Surg Pathol. in press.

8. Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. Allergology International. 63(Suppl 1):p53-56, 2014.

英語学会発表

1. Nomura I, Shoda T, Matsuda A, Orihara K, Morita H, Arai K, Shimizu H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Mucosal Biopsy Microarray Analysis Revealed Elevated Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) in Infantile Eosinophilic Gastroenteritis, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology 2015, Feb 2015, Houston Texas, USA.

2. Shoda T, Nomura I, Matsuda A, Futamura K, Orihara K, Morita H, Arai K, Shimizu H, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Gene Expression Profiles of Mucosal Biopsy Specimens from Children with Eosinophilic Gastritis, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology

2015, Feb 2015, Houston Texas, USA.

3. Yamada Y, Nishi A, Watanabe S, Kato M. Esophageal eosinophilia associated with congenital esophageal arteria and/or stenosis repair and esophageal stenosis and its responsiveness to proton-pump inhibitor. AAAAI 2015 Annual Meeting, Houston, USA, 2015.2.21

4. Ichiro Nomura, Non-IgE Mediated Gastro-Intestinal Food Allergy in neonates and infants.

Is Cluster 1 (showing repetitive vomiting and bloody stool at the same time) a specific subgroup seen only in Japan?

International Pediatric Allergy Symposia, Update on diagnostic method for FPIES/ GI allergy ~ accounting for the different clinical pictures in Korea and Japan. The 51st annual meeting of Japanese society of pediatric allergy and clinical immunology.

Nov.8th, 2014, Yokkaichi-city, Mie prefecture.

運営中のホームページ

1. 診断治療指針和文
<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/ichopdf/fpies.pdf>
2. 診断治療指針英文
http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES_eng.htm
3. オンライン登録システム A サイト
<http://www.fpies.jp/>
4. オンライン登録システム B サイト
<https://www.egid.jp/>

F. 知的所有権の出願・登録状況

- 1 特許取得 なし
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および希少消化管持続炎症症候群の 診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究分担者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎を含む成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として、好酸球性消化管疾患の診療上のエビデンスが十分でない領域のエビデンスを創設した。まず欧米の診療ガイドラインの記載内容が日本の患者の診療にも流用できる可能性を明らかとするため欧米の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像と日本の好酸球性消化管疾患の患者の病態、臨床像の類似性について検討した。その結果、欧米と日本の患者の類似性が極めて高いことが明らかとなった。次いで好酸球性消化管疾患の診断上重要となる健常者での消化管粘膜の浸潤好酸球数を明らかとするため健常者の消化管各部の粘膜内の浸潤好酸球数を計測した。その結果消化管各部位によって正常浸潤好酸球数が異なることが明らかとなった。下部回腸、上行結腸は健常者でも浸潤好酸球数が多いことが明らかとなった。また、診断の基本となる内視鏡所見のうちどのような所見が好酸球性食道炎の診断に有用かを検討し縦走溝の存在が好酸球性食道炎の最も信頼性の高い診断マーカーであることを明らかとした。これらのエビデンスをもとにガイドラインの作成を現在進めている。

A・研究目的

成人の好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指して欠損しているエビデンスを作成することを目的とし、欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性、日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数、好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像、に関して検討を行うことを目的として研究を行う。さらにこれらのエビデンスを利用しながら診療ガイドラインの作成を行う。

B. 研究方法

1. 欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

アジア地域及び日本において報告されている

好酸球性消化管疾患の臨床像と疫学データに関する報告を集積した。集積に英文で報告されている論文データを系統的に検索して用いた。得られた論文データを統合したうえで欧米で報告されている好酸球性消化管疾患の臨床像と比較検討を行った。さらに日本人好酸球性食道炎例の食道粘膜の発現 mRNA をマイクロアレイを用いて解析し、欧米で報告されている同様の検討と比較することによって欧米で報告されている好酸球性食道炎と日本人好酸球性食道炎の病態の類似性に関して検討を行った。

2. 日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

消化管粘膜の各部位の生検を内視鏡像に異常がない場合でも行うことがある。消化管に器質

的な疾患がない患者の消化管粘膜の生検材料を後ろ向きに集積し、食道においては粘膜上皮内、その他の消化管においては粘膜固有層内の浸潤好酸球数の計測を行った。本研究に関しては既に採取されている病理組織検体を利用するがその妥当性と研究に使用することの対象者への周知は島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに倫理委員会の推奨に基づいて行った。

3.好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性食道炎に特徴的な内視鏡像として縦走溝、輪状狭窄、白斑などがあげられている。これらのうちどの所見が最も好酸球性食道炎の診断において感度と特異度が高いかを明らかにするために、17,324例の内視鏡受検例を対象に前向きに調査を行った。これらの所見がある例に対しては食道粘膜の生検を行い、実際に食道粘膜に多数の好酸球の浸潤を認める例とそうでない例の判定を行った。本研究に関しては前向きにデータ収集を行ったが研究プロトコルを島根大学の倫理委員会で審議を受けたのちに、診療データの一部を集計に用いることを対象者に文章による同意を得たのちに行った。

4.好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成することを目的として臨床的に問題となるが標準的な診療に関する意見の統一がいまだみられていない点を明らかとして Clinical Questions (CQ)としてまとめガイドラインの作成を開始した。

C.研究結果

1.欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性に関する検討

欧米と日本の好酸球性食道炎を中心として好酸球性消化管疾患の臨床像、内視鏡像の類似性を比較検討した。その結果欧米と日本の好酸球性消化管疾患には類似性が多いことが明らかと

なった。好酸球性食道炎においては好発年齢、性別、主訴、血液検査結果、内視鏡検査異常、治療反応性ともに欧米と日本の患者で差異が認められないことが明らかとなった⁽⁶⁾。さらに食道粘膜の発現 mRNA をマイクロアレイを用いて網羅的に解析した結果、やはり欧米と日本の好酸球性食道炎に極めて強い類似性が存在することが明らかとなった^(投稿中)。これらの結果は欧米と日本の好酸球性消化管疾患の類似性を明確に示しており、ガイドライン作成において欧米の臨床データを参考とすることの妥当性を示していると考えられる。

2.日本人健常者の消化管各部位の粘膜内好酸球浸潤数の検討

健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数に関する成績は多くはなく、わずかに小児において少数例の報告がなされているだけであった。一方、好酸球性消化管疾患の診断には健常者に比べて消化管粘膜に多数の好酸球の浸潤が存在することが必要で健常者の好酸球浸潤数を把握しておくことは極めて重要となる。今回、日本人の成人健常者を用いて消化管各部位の好酸球の浸潤数を検討したところ食道粘膜には好酸球の浸潤はほとんど見られないが小腸下部から上行結腸にかけて健常者においても多数の好酸球の浸潤が粘膜固有層を中心に見られその数が高倍率視野1視野あたり20個を越えることも稀ではないことが明らかとなった⁽⁷⁾。また、類似した検討を成人米国在住者を対象に行ったところ日本人を対象とした検討と同じ結果が得られた。このような成績は好酸球性消化管疾患の診断基準の作成に当たり消化管の部位別に好酸球浸潤の正常値の設定を行い、上限を決めることの必要性を示している。

3.好酸球性食道炎の内視鏡診断において有力となる内視鏡像の検討

好酸球性胃腸炎の内視鏡診断は困難でその内視鏡像に特徴的な所見がないことは既に明らかとして報告してきた。一方、好酸球性食道炎に

においては様々な好酸球性食道炎の特徴とされる内視鏡所見が報告されている。これらの中で本当に診断に有用な高い感度と特異度を有する所見に関して検討を行ったところ、食道粘膜の縦走溝が診断における有用性が高いことが明らかとなった。縦走溝に続いて白斑、輪状狭窄も有用な内視鏡所見であった⁽³⁾。この結果より好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡所見は有用ではないが、好酸球性食道炎の診断には縦走溝、それに次いで白斑、輪状狭窄が有用であり、診断指針の作成にあたってはこれらの点を加味する必要があることが確認できた。

4.好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成

ガイドライン作成のための各種委員会を関係学会と連携をとって作製しつつあるとともに、ガイドライン作成の基本となるCQの作成を行った。

CQ1：消化管内視鏡検査は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ2：消化管組織好酸球数の測定は好酸球性食道炎、胃腸炎の診断に有用か？

CQ3：好酸球性食道炎の一部にはPPI治療が有効か？

CQ4：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経口ステロイドは有効か？

CQ5：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に局所ステロイドは有効か？

CQ6：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療に経験的食物除去（6種抗原除去）は有用か？

CQ7：好酸球性食道炎、胃腸炎の治療効果判定・予後予測に消化管組織好酸球数の測定は有用か？

これらのCQに基づいて今後、文献検索、エビデンス抽出、ステートメント作成、推奨度決定と進むことを予定している。

D.考察

本研究では好酸球性食道炎の診療ガイドライ

ンを作成することを目的として、作成に必要なエビデンスの創設を目指した臨床研究とガイドラインの作成そのものがMindsの基準に合わせて行われてきた。ガイドライン作成に必要なエビデンスとしては今回の研究より日本人と欧米の好酸球性消化管疾患の病態と臨床像がほぼ一致しており欧米の臨床研究の成績を日本のガイドラインのエビデンスと取り入れることが妥当であることを証明することができた、健常者の消化管各部の浸潤好酸球数に差異があり異常好酸球浸潤を定義するにあたって消化管の各部位で異なった基準を用いる必要があることが明らかとなった、好酸球性胃腸炎の診断には内視鏡検査自体の有用性は低く生検組織検査の重要性が極めて高いこと、一方、好酸球性食道炎の診断においては食道粘膜の縦走溝の診断における有用性が明らかとなった。これらの結果は診療ガイドラインの作成になくはない重要なエビデンスとなる。現在これらの臨床研究の成果を含めて診療ガイドラインの作成がMindsの基準に基づいて進行している。

E.結論

本研究では好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成を目指してエビデンスの創設とガイドラインの作成が並行して進行している。

F.研究発表

1. Oka A, Ishihara S, Mishima Y, Tada Y, Kusunoki R, Fukuba N, Yuki T, Kawashima K, Matsumoto S, Kinoshita Y. Role of Regulatory B Cells in Chronic Intestinal Inflammation: Association with Pathogenesis of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis.*20: 315-328, 2014
2. Hida N, Nakamura S, Hahm KB, Sollano J, Zhu Q, Rani AA, Syam AF, Kachintonn U, Ueno F, Joh T, naito Y, Suzuki H, Takahashi S, Fukuda S, Fujiwara Y, Kinoshita Y, Uchiyama K, Yamaguchi Y, Yoshida A,

- Arakawa T, Matsumoto T, The IGICS Study Group. A *Questionnaire*-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian *countries* in 2012. *Digestion*. 89: 88-103, 2014.
3. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion*. 90(1): 49-57, 2014.
 4. Mishima Y, Ishihara S, Hansen JJ, Kinoshita Y. TGF- β detection and measurement in murine B cells: pros and cons of the different techniques. *Methods Mol Biol*. 1190: 71-80, 2014.
 5. Ansary Md. Mu, Ishihara S, Oka A, Kusunoki R, Oshima N, Yuki T, Kawashima K, Maegawa H, Kashiwagi N, Kinoshita Y. Apoptotic cells ameliorate chronic intestinal inflammation by enhancing regulatory B cell function. *Inflamm Bowel Dis*. 20: 2308-2320, 2014.
 6. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. *J. Gastroenterol Hepatol*. in press
 7. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J. Surg Pathol*. In press
 8. Kusunoki R, Ishihara S, Tada Y, Oka A, Sonoyama H, Fukuba N, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Md. Mesbah Uddin Ansary, Tajima Y, Maruyama R, Nabika T, Kinoshita Y. Role of milk fat globule-epidermal growth factor 8 in colonic inflammation and carcinogenesis. *J. Gastroenterol*. in press
 9. 海老澤元宏, 木下芳一: 食物アレルギー研究と診療の最前線. *Frontiers in Gastroenterology*. 19: 3-13, 2014.
 10. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. In: 第24回気管食道科専門医大会テキスト(友田幸一編). 日本気管食道科学会, 東京, pp20-23, 2014.
 11. 木下芳一: 好酸球性食道炎. *日本医事新報*. 4707: 52, 2014.
 12. 木下芳一: 序文 In: 好酸球性消化管疾患診療ガイドライン(木下芳一編). 南江堂, 東京, pp , 2014
 13. 木下芳一: 好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療. *日本気管食道科学会専門医通信*. 48: 6-10, 2014.
 14. 木下芳一, 石村典久, 相見正史: 消化器診療30年と今後の展望. 食道領域の変遷と展望. (2)炎症. *臨牀消化器内科*. 30: 15-21, 2014.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金
（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および
稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター
アレルギー感染免疫・呼吸器科 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）に関するMindsに準拠したガイドラインを作成するために本研究を行った。研究班の分担・協力者、関連する学会および患者、患者家族からなる統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員の選出を開始した。本研究分担者は幼児から成人の好酸球性消化管疾患について担当することとなった。EGIDは好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して考えることとした。Mindsに従い疾患トピックの基本的特徴、スコープを作成した。疾患トピックの基本的特徴にあたる部分は難病情報センターホームページを参照されたい。重要臨床課題は「内視鏡検査と病理所見」、「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事（除去食）療法、免疫調節薬」とし、それに対してクリニカルクエスション（CQ）を設定した。その上でシステマティックレビューに関する準備を行った。EoEについては欧米でのガイドラインやシステマティックレビューが存在しエビデンスの収集は比較的行き易いと考えられたが、EGEに関してはエビデンスの高い文献が少なく、症例報告からの情報収集が重要になると考えられた。またガイドライン作成の中でも議論となると思われる多種類の抗原除去療法（MFED）を行った症例について中間総括を行った。症例毎でより適切な指標が必要ではあるがEGE患者にてMFEDは有用な治療法と現時点では考えられた。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患に関する診療の向上を目指して、より臨床課題に則し、客観的ではあるが専門家の意見も反映されるガイドラインを作成するために、Mindsに準拠して作成することとなった。

B．研究方法

本研究班のメンバーによる協議の後、関連する学会（日本消化器病学会、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）、および患者、患者家族に依頼し、統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員の選出を開始した。本研究分担者は幼児から成人の好酸球性消化管疾患について、今後の計画と議論をすすめるための基礎となる草案の作成を担当することとなった。班会議で議論を行い草案の確認と追加・修正を行った。好酸球性消化管疾患は好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して考えることとした。なお好酸球性胃炎、好酸球性大腸炎、好酸球性腸炎といった区分も存在するが好酸球性胃腸炎とは明確に区別出来ないものも多

いので好酸球性胃腸炎に包括して検討することとした。

また診療ガイドライン作成とともに実際の診療での新規の取り組みを整理することも重要と考え、分担研究者らがこれまでにしている多種類の抗原除去療法、つまりMFED（欧米主要6種抗原と他の原因食物の除去を行い、改善後に食物を再導入する方法）で治療を行った症例について中間総括を行った。

（倫理面への配慮）

消化管の病理や血液を使用する検査等に関しては、これまで行ってきた消化管関連の班研究施行時に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

Mindsに従い疾患トピックの基本的特徴、スコープを作成した。疾患トピックの基本的特徴の内容は厚労省の難病情報センターホームページに好酸球性消化管疾患の診断治療指針として、ごく最近に掲載されたものと類似であるので参照されたい。本診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項については表1に記載した。

システマティックレビューに関する事項としては現時点では以下の様な流れを草案として作成した。実際には検索と文献整理を専門家に以てして確認する予定であるが、まず傾向をつかむ必要があると考えた。

1. EoEについて

PubMedでの検索

Eosinophilic esophagitisはMeSH検索でヒットしたので"Eosinophilic Esophagitis"[MeSH]としてhuman、Englishで検索し492件（平成27年2月24日最終確認）がヒットした。欧米での患者数増加とそれに伴う研究の発展があり、ヒット数が多いのでCQごとに検索式を作成することが可能と考えている。システマティックレビューが20件、Clinical trialは33件、Case reportsは62件であった。

医学中央雑誌での検索

日本語、ヒト、会議録を除くで絞り込み、好酸球性食道炎全体では99件、原著22件うち症例報告16件であった。システマティックレビュー、クリニカルトライアルは含まれていなかった。

2. EGEについて

PubMedでの検索

Eosinophilic gastroenteritisに関しては以下の検索式で検索した。(("eosinophilic enteropathy" OR "eosinophilic gastroenteritis" OR "eosinophilic gastrointestinal disorders" OR "eosinophil associated gastrointestinal disorders" OR "eosinophilic gastritis" OR "eosinophilic enteritis" OR "eosinophilic duodenitis" OR "eosinophilic colitis" OR "gastrointestinal eosinophilia" OR "intestinal eosinophilia" OR "gastric eosinophilia" OR "colonic eosinophilia" OR "gastrointestinal eosinophil infiltration" OR "intestinal eosinophil infiltration" OR "gastric eosinophil infiltration" OR "colonic eosinophil infiltration" OR "gastrointestinal eosinophils inflammation" OR "intestinal eosinophil inflammation" OR "gastric eosinophil inflammation" OR "colonic eosinophil inflammation")) NOT ("eosinophilic esophagitis" OR "eosinophilic oesophagitis")をhuman、Englishで filterをかけたところ1006件がヒットした。かなり広範な内容を含んでおり、一次検索としては十分でない可能性が考えられた。そこで傾向をつかむ目的としてMeSH検索で検索を行い、eosinophilic enteropathyがsupplementary MeSHとしてヒットした。その中にEosinophilic enteritis、Eosinophilic gastroenteritis、Eosinophilic gastroenteropathy、Eosinophilic gastritisが含まれているため"Eosinophilic enter

opathy" [Supplementary Concept]で検索を行なったところ90件がヒットした。また("Eosinophilic enteropathy" [Supplementary Concept]) NOT "Eosinophilic Esophagitis"[MeSH]では80件であった。90件からSystematic reviewでfilterをかけたところ1件のヒットがあったがPTEN過誤腫症候群の有病率に関する調査であり、EGE全体についてのものは存在しなかった。Clinical trialでは3件がヒットした。いずれも観察研究であった。Case reportsは55件がヒットした。

医学中央雑誌での検索

日本語、ヒト、会議録を除く、で絞り込み、好酸球性胃腸炎262件（原著 165件うち症例報告 156件）、好酸球性胃炎15件（原著 12件うち症例報告 11件）、好酸球性腸炎51件（原著 43件うち症例報告 39件）、好酸球性大腸炎6件（原著 5件うち症例報告 5件）、なお好酸球性消化管疾患全体では 17件（原著 6件うち症例報告 4件 [食道炎2例、胃腸炎2例]）であった。

3. 多種類の抗原除去療法(MFED)

EGEと診断された4例において、5回のMFED（欧米主要6種抗原と他の原因食物の除去を行い、改善後に食物を再導入）を行った。MFED治療前にプレドニゾン（PSL）を使用していた1例以外で検討し、MFED治療前はHb、Albの低下している症例があり、またIgGは全例で低値を示していた。MFED後は全例で症状の改善があり、腹部超音波、内視鏡あるいは組織好酸球数の改善が確認でき、また全例で末梢血好酸球数の減少、Alb、Hb、IgGの増加を認めた。またPSL投与中であった症例では、MFED治療の併用により、寛解を維持した状態でPSLを漸減中止することができた。

D. 考察

EoEは欧米ではガイドラインが作成され、システマティックレビューも多数存在した。以上のことからEoEに関しては比較的エビデンスの高い文献から情報を得ることが出来ると考えられた。さらに本邦での情報を得るための医学中央雑誌での検索では殆どが症例報告であり、各症例から情報を拾い上げることになると考える。また一方でEGEでは検索でヒットする範囲ではこれまでシステマティックレビューの報告は欧文、和文ともになく、PubMedでもClinical trialでのヒットが少なく、医学中央雑誌、PubMedともに症例報告が多いのが特徴であった。そのため実際のレビューの過程では症例報告からCQに挙げられている項目について情報を拾い上げることが作業の中心になると考えられた。

またMFED療法は欧米で患者数の特に多いEoEの治療として用いられてきた方法であり、経験的にアレルギーが起りやすい食

物群を4ないしは6種類除去することを基本としている。EoEではステロイド局所療法と同等の効果があるとも言われており、奏効した場合は根本的な治療につながる可能性がある。EGE患者ではこれまで成分栄養を使つての除去療法が用いられることがあり、効果が報告されていた。しかしQOLが悪く、長期にわたる使用は時に困難である、その点でMFED療法は成分栄養に比べQOLを保つ事ができ有用と考えている。問題点としては乳幼児の消化管アレルギーでコメが原因食物となることが時にあるが、欧米では主食でないため、基本的除去項目にコメは入っていない。本邦では主食であるためEGEでのMFEDでもコメを除去すべきかの判断に苦慮したが、しかしまずは欧米基本食物群を参考に、自施設の症例では問題はなかった。

E . 結論

幼児から成人のEoE、EGEについて、作成のための各種委員を決定し、CQを作成し、システマティックレビューの進め方を検討した。EoEについては欧米でのガイドラインやシステマティックレビューが存在しエビデンスの収集は比較的行き易いと考えられたが、EGEに関してはエビデンスの高い文献が少なく、症例報告からの情報収集が重要になると考えられた。

EGE患者にてMFEDは症状、および検査値の改善に有用と考えられた。またMFEDの効果判定指標としてIgG値は全例で有用と考えられたが、症例毎でより適切な指標を選択する必要があると考えている。

F . 健康危険情報

分担研究報告書にて記載せず。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Moriyama K, Watanabe M, Yamada Y, Shiihara T. Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet. *Pediatric Neurology*. 2015 in press
- 2) Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at Onset of Asthma and Allergen Sensitization Early in Life. *Allergology International*. 63(Suppl 1):p23-28, 2014.
- 3) Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. *Allergology International*. 63(Suppl 1):p53-56, 2014.
- 4) 田中伸久、市川萌美、長井綾子、中村雄策、山田佳之 . 生化学的検査項目別に年齢区分を考慮した小児臨床参考範囲の設定 . *小児科臨床* 67: 8, 1407-1411, 2014.
- 5) 山田佳之 . 好酸球性胃腸炎 □ 食道炎を含めて . 「小児疾患診療のための病態

生理 1」 . 東京医学社 小児内科 Vol 46 増刊号 567-571, 2014.

- 6) 山田佳之 . 年齢による影響の大きい小児の検査 □ ALP, AFP, 免疫グロブリンを中心に □ . *日本臨床検査医学会 臨床病理* 第 62 巻 第 8 号 , 795-801, 2014.
- 7) Yamada Y, Cancelas J. A, Rothenberg M. E. Murine Models of Eosinophilic Leukemia: A Model of FIP1L1-PDGFR α Initiated Chronic Eosinophilic Leukemia/Systemic Mastocytosis. *Methods in Molecular Biology – eosinophils*, Heidelberg, Germany, Springer, 1178: 309-20, 2014.
- 8) 山田佳之 . 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎 . *今日の治療指針* . 医学書院 , 東京 , 777-778, 2014.
- 9) 山田佳之 . 好酸球性食道炎 . 「小児栄養消化器肝臓病学」 . 日本小児栄養消化器肝臓学会編集 , 診断と治療社 , 東京 , 189-191, 2014.

2. 学会発表

- 1) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、丸山健一、林 泰秀 . シクロスポリンの併用により寛解を得られた全身型若年性特発性関節炎の 1 症例 . 第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4.11.
- 2) 山田佳之、加藤政彦、林 泰秀 . 先天性食道閉鎖術後食道好酸球増多に対するプロトンポンプ阻害薬の効果 . 第 117 回日本小児科学会学術集会、名古屋、2014.4.13.
- 3) 野村伊知郎、正田哲雄、松田明生、森田英明、新井勝大、清水泰岳、山田佳之、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治 . 新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター3における、血清 IL33、TSLP の上昇 . 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.9.
- 4) 加藤 政彦、山田佳之 . RS ウイルス感染喘息マウスにおける好酸球性炎症の検討 . 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.9.
- 5) 山田佳之、加藤 政彦 . 好酸球性消化管疾患症例での治療に伴う組織好酸球数の推移 . 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会、京都、2014.5.11.
- 6) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、石井陽一郎、関 満、下山伸哉、小林富男、椎原 隆、畠山信逸、丸山健一 . 急性壊死性脳症を併発した溶血性尿毒症性症候群の 1 例 . 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会、秋田、2014.6.5.
- 7) 鎌 裕一、加藤政彦、富沢仙一、山田佳之、丸山健一 . 血小板減少で発症しシクロホスファミドパルス療法が奏功した SLE の 1 例 . 第 24 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、仙台、2014.10.3.

- 8) 山田佳之．消化管好酸球増多症例でのプロトンポンプ阻害薬の効果．アレルギー・好酸球研究会 2014、東京、2014.10.4.
- 9) 鎌 裕一、加藤政彦、富沢仙一、橋本浩平、山田佳之、丸山健一、林 泰秀．シクロスポリン A の併用が奏功した全身型若年性特発性関節炎の 1 女児例．第 23 回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、埼玉、2013.10.12.
- 10) 山田佳之．先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多とプロトンポンプ阻害薬についての検討．第 41 回日本小児栄養消化器肝臓学会、東京、2014.10.12
- 11) 正田哲雄、野村伊知郎、松田明生、折原芳波、森田英明、新井勝大、清水泰岳、山田佳之、成田雅美、大矢幸弘、斎藤博久、松本健治．新生児・乳児期の好酸球性胃腸炎のサイトカイン・ケモカイン発現 profile から見た病態解析．(ミニシンポジウム)．第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.8.
- 12) 加藤政彦、山田佳之、望月博之．小児気管支喘息発作時におけるウイルス検索とサイトカイン/ケモカイン産生□年齢別の検討．第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.8.
- 13) 山田佳之、八木久子、加藤政彦．多種食物抗原除去後の再導入中に原因食物が同定できた好酸球性胃腸炎症例．第 51 回日本小児アレルギー学会、四日市、2014.11.9.
- 14) 渡部 悟、山田佳之、小河原はつ江、村上博和．末梢血 Th17 細胞でのケモカイン受容体発現の検討□Th1/Th2 マーカーとの関連□．第 61 回日本臨床医学会学術集会、福岡、2014.11.24.
- 15) 山田佳之、大串健二郎、山口岳史、山本英輝、鈴木 完、西 明．先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多の検討．第 45 回日本小児消化管機能研究会、大宮、2015.2.14.
- 16) Yamada Y, Nishi A, Watanabe S, Kato M. Esophageal eosinophilia associated with congenital esophageal atresia and/or stenosis repair and esophageal stenosis and its responsiveness to proton-pump inhibitor. AAAAI 2015 Annual Meeting, Houston, USA, 2015.2.21
3. 講演
- 1) 山田佳之．「食物アレルギーについて」(講演)．第一回幼稚園歳児別研修会．東吾妻町、群馬県．2014.7.25.
- 2) 山田佳之、北爪幸子．「小児専門病院での病院感染対策の取り組み—汎用性と特異性—」(宿題講演)．第 26 回北関東病院感染対策懇話会、前橋．2014.8.20.
- 3) 山田佳之．「子どもの救急ってどんなとき？」．群馬県地域密着型子どもの救急啓発事業講習会．前橋、群馬県．2014.12.15.
- 4) 山田佳之．「幼稚園・保育所での感染性胃腸炎への対応」．平成26年度渋川地区幼稚園・保育所保健会講演会．渋川、群馬県．2015.1.15.
- 5) 山田佳之．「小児の好酸球性消化管疾患について」(教育講演)．第 45 回日本小児消化管機能研究会．大宮、埼玉県．2015.2.14.
- 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

【表1】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	正式名称: 好酸球性消化管疾患ガイドライン 簡略タイトル: 好酸球性消化管疾患(EGID) 英語タイトル: Guideline of Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)
(2) 目的	好酸球性消化管疾患が適正に診断・治療されることを目的とする。
(3) トピック	EGIDの診断と治療
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場: 一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者: 一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師 医療者以外適用が想定される者: 患者および患者保護者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、これまでの厚生労働省難治性疾患研究班で提案された診療指針および指針案、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン、2007年、2011年、2013年に発表された欧米での好酸球性食道炎ガイドライン、最も引用されてきた1990年のTalley NJらの好酸球性胃腸炎の基準、好酸球性食道炎研究が推進された後に提案された2011年のLwin Tらの好酸球性胃炎の基準、2013年のXanthakos S Aらの好酸球性大腸炎のスクリーニング基準、2006年のDeBrosse CWらの小児の消化管好酸球数の基準値を参考にするとともに、文献エビデンスに基づき、さらに本邦での本疾患群の特徴を加味し、Mindsガイドライン2014に準拠して作成する。
(6) 重要臨床課題	<p>重要臨床課題 1</p> <p><u>重要臨床課題 1: 「内視鏡検査と病理所見」</u> EoE:内視鏡検査所見は疾患特異性が高く、診断に有用だが、小児ではより侵襲的であり内視鏡検査の適応がはっきりしていない、また一方では無症候性食道好酸球増多、食道好酸球増多を伴う胃食道逆流症、PPI-REEが存在し、これらが単一疾患か否かが明らかでない。 EGE:内視鏡所見が非特異的である。病理診断においては健常者でも生理的な消化管の好酸球浸潤が存在し、部位により数が異なるため、好酸球増多の基準が曖昧である。小腸の検索が困難であり、検索の適応もはっきりしない。典型的なEoEの内視鏡所見、</p>
	<p>重要臨床課題 2</p> <p><u>「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」</u> EoE:小児では局所ステロイド嚥下と除去食は同等の効果とも言われている。QOLは局所ステロイドが勝り、しかし食事療法には根治の可能性がある。小児では多くの疾患に長期ステロイドを使用するので、全身性ステロイドは使用しやすく、中等症以下でも考慮しても良いかもしれない。原因抗原同定が困難であるが、6種抗原除去・成分栄養はQOLが悪く、全身状態が比較的良いことの多いEoEでの適応は熟慮すべきか。PPI-REEの治療方針はどうすべきか。 EGE:全身性ステロイドがしばしば用いられ有用であるが、しばしば再燃し投与量が多くなる。局所ステロイドも存在するが限定的。EoEに比べ部位が広範で内視鏡・病理所見での治療効果判定も困難である。食事療法は原因抗原同定が困難であり、前述のような効果判定の困難さもある。故に適応をどうすべきか。6種抗原除去</p>

		・成分栄養が必要か。					
(7) ガイドラインがカバーする範囲	<u>本ガイドラインがカバーする範囲</u> 小児(2歳以上)から成人まで 乳児(2歳未満)でもEGIDとして扱う方が良い患者(乳児EoEなど) <u>本ガイドラインがカバーしない範囲</u> 2歳未満 2次性EGID <u>本ガイドラインがカバーする臨床管理</u> 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法 <u>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</u> 外科治療						
	(8) クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	<table border="1"> <tr> <td>CQ1</td> <td> 重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通) </td> </tr> <tr> <td>CQ2</td> <td> 重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」のCQ CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か </td> </tr> <tr> <td>CQ3</td> <td> 重要臨床課題1と2両方のCQ CQ3-1. 治療効果・予後判定に消化管組織好酸球数の測定は有用か </td> </tr> </table>	CQ1	重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通)	CQ2	重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」のCQ CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か	CQ3
CQ1	重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通)						
CQ2	重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」のCQ CQ2-1. EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2. 経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3. 局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4. 経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通) CQ2-5. 免疫調節薬は有効か						
CQ3	重要臨床課題1と2両方のCQ CQ3-1. 治療効果・予後判定に消化管組織好酸球数の測定は有用か						

（分担）研究報告書

研究課題：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態解明に関する研究

研究分担者： 松井敏幸 福岡大学筑紫病院消化器内科 教授

共同研究者： 石川智士・二宮風夫 福岡大学筑紫病院消化器内科

研究要旨：(1)2012年に診断基準が確定した。その後、厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。(2)今後は診断基準の改訂を進め、さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。作成委員あるいはシステムチックレビュー委員に任命され、その作業が始まった。(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても症例を登録している。

特に、診療ガイドラインと重症度についてわが国の基準を策定することが当面重要である。

1 研究目的

著者らは、これまでに炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を続けてきた。その成果は、我が国におけるIBD診断基準の作成につながりその改訂も進め、公表してきた。その内容は我が国におけるガイドラインとしても取り上げられてきた。また、早期クローン病の診断や好酸球性腸炎との鑑別に関しても研究を進めてきた。

2 研究方法

(1)2012年に診断基準が確定した。その後、厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。

(2)今後は診断基準の改訂を進める。さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。作成委員あるいはシステムチックレビュー委員に任命され、その作業が始まった。

(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。

(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても京都大学に症例を登録している。

（倫理面への配慮）

総説や原著論文であり、患者情報は含まれていない。

3 研究結果

(1)2014年に厚労省の特定疾患に認定され、その診断基準も確定した。

(2)今後は診断基準の改訂を進める。特に、消化管の正常例における好酸球浸潤細胞の数を確定させることが重要であろう。さらに治療ガイドラインを策定する事業が立ち上がった。臨床上の疑問（CQ）が確定しつ

つある。また、厚労省の難治性疾患ホームページへの疾患紹介の記載、好酸球性消化管疾患診療ガイドの出版（2014、南江堂）など本症の正しい理解を進めるため、広報やガイドラインが整備されつつある。

(3)臨床個人票に基づくデータベース構築も必要となる。多数例を登録して疾患の臨床像を解析する。

(4)好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎における疾患関連性遺伝子および統合オミックス解析についても症例を登録している。

4 考察

好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。その病態も我が国と海外で差があるように見える。更なる研究の進歩と調査が必要であり、重症例に対する治療法の確立も望まれる。

5 評価

1) 達成度について

診断基準が作成され、供評された。更なる疫学研究の第一歩が始まった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

我が国の診断基準を英文誌に掲載し、海外に発信した。国内の臨床家にも周知すべく臨床系の疾患ガイドに特集を掲載した。

3) 今後の展望について

公表された診断基準により病態解明が進むものと思われる。

4) 研究内容の効率性について

我が国における先進的な成果を一堂に集めたことにより認知度が高まった。

6 結論

海外で多く研究されてきた好酸球性消化管疾患は我が国にも存在する。好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一され特定疾患にも取り上げられた。今後の病態解明と治療法探策研究が必要である。

7 研究発表

1. 論文発表

1, Tsurumi K, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K, Iwashita A.

論文名: Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and non-progressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single-center cohort study. *Digestion*. 2013; 87: 262-8

2, Takahashi H, Matsui T, Hisabe T, Hirai F, Takatsu N, Tsurumi K, Kanemitsu T, Sato Y, Kinjo K, Yano Y, Takaki Y, Nagahama T, Yao K, Washio M. Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation. *J Gastroenterol Hepatol*.29(8) : 1603-1608 , 2014.

3, Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, Hisabe T, Matsui T. Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc* 26(4): 545-551, 2014.

4, Matsui T, Matsumoto T, Aoyagi K: Endoscopy in the diagnosis of small intestine diseases. Springer,1-283, 2014.

5, Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M. Evaluation of diagnostic criteria

for Crohn's disease in Japan. *J Gastroenterol*. 49: 93-99, 2014.

6, Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuo K, Watanabe M, Hibi T. Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan. *J Gastroenterol*. 48: 31-72, 2013

7, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Satou Y, Takahashi H, Ishikawa S, Tsurumi K, Hisabe T, Matsui T. Impact of CYP3A5 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and short-term remission in patients with ulcerative colitis treated with tacrolimus. *J Gastroenterol Hepatol*. 29: 60-6, 2014

8, Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Okado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K. Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc*.27(1):73-81,2015

9, 石川智士、二宮風夫、松井敏幸、平井郁仁。診断・鑑別。好酸球性消化管疾患診療ガイド、南江堂 2014、pp51-55, pp60-63

8 知的所有権の出願・取得状況(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

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、
検査治療法開発に関する研究

分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

小児期の好酸球性消化管疾患、稀少消化管持続炎症症候群が疑われた患者に対して、診断目的の消化器内視鏡検査を実施し、内視鏡所見と生検粘膜の病理組織所見、そしてマイクロアレイ解析の診断的有用性について検討した。
また、本疾患群の基本治療となる栄養療法の効果と合併症、そして合併症予防についても評価した。

A 研究目的

小児期、特に乳幼児期の好酸球性消化管疾患（EGID）や稀少消化管持続炎症症候群（Rare gastrointestinal inflammatory syndrome：RGIIS）の診断と治療は容易ではない。消化器内視鏡検査による肉眼所見ならびに病理組織所見をもとに、診断基準作成に有用な情報を集めるとともに、栄養管理を中心とした治療戦略についても検討する

B 研究方法

RGIIS のひとつである炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎他）のレジストリ研究を進め、小児期発症患者の特徴を明らかにする。

EGID、RGIIS が疑われる患者について、消化管内視鏡検査を実施し、肉眼的内視鏡所見、病理組織所見を検討し、その診断的意義を検討する。

採取した腸管粘膜をマイクロアレイで解析し、その病態と診断的意義を評価・検討する（マイクロアレイの実施は別研究計画）。

EGID、RGIIS 患者に対する適切な栄養管理と、その合併症対策を検討する

C 研究結果

2年間で、159名の新規発症の小児炎症性腸疾患患者が登録され、その臨床的特徴が明らかになった。ヨーロッパでのレジストリ結果に比べ、肛門周囲病変が多いことが特徴と思われた。

EGIDの確定診断には、内視鏡検査が有用であることが確認された。内視鏡所見、病理組織所見により、疾患の鑑別が可能であることもあるが、特に乳幼児期発症のRGIISでは、思春期以降の炎症性腸疾患とは違う、非典型的な所見を示

すことが多かった。

EGID、潰瘍性大腸炎で、特異的なマイクロアレイ解析の結果が明らかとなった。

小児クローン病患者の必要栄養量の予測には、日本人の食事摂取基準に則った予測式が最も有用であることがわかった（論文）。成分栄養剤に依存する消化器疾患患者におけるセレン欠乏症の実態と適切なセレン補充量を明らかにした（論文）

D 考察

小児期、特に乳幼児期に慢性的な消化器症状をきたした患者においては成分栄養剤が導入されることが少なくないが、EGIDであっても、その他のRGIISであっても症状に一定の改善を診ることが多い。その診断には、内視鏡と生検組織の病理組織診断が有用で、その結果をもとに、長期予後を考慮しての適切な治療を開始することが可能になると考えられた。しかしながら、確定診断がつかない症例も少なくなく、今後、マイクロアレイ解析を含む、新たな診断ツールを確立していくことが重要と思われた。治療は、疾患により異なることもあるが、基本となる栄養管理を適切に行うことは、時に成長・発達の重要な時期にある乳幼児患者において重要で、二次的欠乏症も考慮しての適切な補充療法も確立していくことが望まれた。

E 結論

小児期のEGID、RGIISの診断には内視鏡検査と、生検粘膜の病理組織的評価が重要であるが、新たな診断ツールの開発も求められている。安全で効果的な栄養療法の確立も重要である。

F 研究発表

1. 論文発表

Akagi K, Kawai T, Watanabe N, Yokoyama M, Arai K, Harayama S, Oana S, Onodera M: A case of macrophage activation syndrome developing in a patient with chronic granulomatous disease-associated colitis. J Pediatr Hematol Oncol 2014; 36(3): 169-172

Arai K, Funayama R, Takahashi M, Koizumi R, Shimizu H, Obayashi N, Matsui A: Validation of Predictive Equations for Resting Energy Expenditure in Japanese Pediatric Crohn's Disease Patients - A Preliminary Study. Pediatrics International 2014 Sep 29; [Epub ahead of print]

新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽: セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. 日本小児科学会雑誌. 2014; 118(4): 623-629

2. 学会発表

Arai K, Ogura C, Yoden A, Ishige T, Kagimoto S, Shimizu T, Kunisaki R, Uchida K, Mizuochi T, Fujiwara T, Fujisawa T: Reliability and Validity of the IMPACT (Japan) Questionnaire. The 2nd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Korea, 2014.6.21

Arai K, Murakoshi T, Kakuta F, Kunisaki R, Kagimoto S, Ishige T, Mochizuki T, Inoue M, Iwama I, Shimizu T, Aomatsu T, Tajiri H, Iwata N, Nakayama Y, Shimizu H: Japan pediatric Inflammatory Bowel disease registry -just embarked-. The 3rd International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014.9.11

Shimizu H, Yanagi T, Minowa K, Obayashi N, Hosoi K, Arai K: Single center experience with infliximab in Japanese children with Ulcerative Colitis. The 3rd International Symposium on Pediatric Inflammatory Bowel Disease, Rotterdam, 2014.9.12

後藤文洋, 河合利尚, 中澤裕美子, 内山徹, 原山静子, 田村英一郎, 亀井宏一, 伊藤秀一, 新井勝大, 小野寺雅史: 慢性肉芽腫症 42 例における肉芽腫性疾患の臨床的検討. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11

河合利尚, 中澤裕美子, 後藤文洋, 内山徹, 新井勝大, 久保田雅也, 石黒精, 布井博幸, 小林正夫, 小野寺雅史: 慢性肉芽腫症の炎症性肉芽腫に対するサリドマイドの治療効果. 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.11

野村伊知郎, 正田哲雄, 松田明生, 森田英明, 新井勝大, 清水泰岳, 山田佳之, 成田雅美, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治: 新生児 - 乳児消化管アレルギー、クラスター 3 における、血清 IL 33、TSLP の上昇. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014.5.9

千葉剛史, 野村伊知郎, 夏目統, 新井勝大, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘: 新生児期に病理組織が診断に有用であった消化管アレルギーの 2 例. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014.5.9

新井勝大, 清水泰岳, 細井賢二: 小児期発症炎症性腸疾患におけるカプセル内視鏡検査の有用性と課題の検討. 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014.5.16

新井勝大, 清水泰岳, 船山理恵, 細井賢二, 箕輪圭: 小児期発症炎症性腸疾患におけるカプセル内視鏡の小腸通過時間の検討. 第 41 回日本小児内視鏡研究会, 大阪, 2014.7.5

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鎗木陽一郎，
中野聡，新井勝大： 小児潰瘍性大腸炎に対
する糞便移植（FMT）の実施経験． 第41
回日本小児栄養消化器肝臓学会， 東京，
2014.10.11

細井賢二，新井勝大，清水泰岳，清水俊明：
タクロリムスの長期投与を行った小児消化
器疾患患者における腎障害の組織学的変化
の検討． 第41回日本小児栄養消化器肝臓
学会， 東京， 2014.10.12

正田哲雄，野村伊知郎，松田明生，折原芳波，
森田英明，新井勝大，清水泰岳，山田佳之，
成田雅美，大矢幸弘，斎藤博久，松本健治：
新生児・乳児期の好酸球性腸炎のサイトカイン・ケモカイン発現profileから見た
病態解析． 第51回日本小児アレルギー学
会， 三重， 2014.11.8

清水泰岳，細井賢二，阿部淳，鎗木陽一郎，
中野聡，新井勝大： 小児潰瘍性大腸炎に対
する糞便移植の実施経験と次世代シーケン
サーを用いた糞便中腸内細菌叢の検討．第6
回日本炎症性腸疾患研究会学術集会， 東京，
2014.12.14

鎗木陽一郎，中野聡，清水泰岳，新井勝大：
アダリムマブを導入した小児クローン病患
者10例の検討． 第15回日本小児IBD研
究会， 大阪， 2015.2.8

清水泰岳，中野聡，鎗木陽一郎，新井勝大：
痔瘻を合併したクローン病患者13例の検討．
第15回日本小児IBD研究会， 大阪，
2015.2.8

中野聡，鎗木陽一郎，清水泰岳，小野寺雅史，
新井勝大： 乳児期からの下痢で診断に難渋
した家族性地中海熱の1例． 第15回日本
小児IBD研究会， 大阪， 2015.2.8

船山理恵，小椋千沙，清水香織，国崎玲子，
高橋美恵子，清水泰岳，新井勝大： 小児ク
ローン病患者における栄養療法がQOLに
与える影響の検討． 第15回日本小児IB
D研究会， 大阪， 2015.2.8

新井勝大，国崎玲子，角田文彦，村越孝次，
鍵本聖一，柳忠宏，石毛崇，清水俊明，岩間
達，井上幹大，中山佳子，青松友槻，望月貴
博，河島尚志，熊谷秀規，田尻仁，岩田直美，
清水泰岳： 日本小児炎症性腸疾患レジス
トリ研究報告2014． 第15回日本小児IB
D研究会， 大阪， 2015.2.8

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
なし

新生児-乳児消化管アレルギー-全国Web登録症例の臨床情報検討

研究協力者 鈴木 啓子 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部

研究要旨

新生児-乳児消化管アレルギーは、近年急激に患者数が増えているが、その病態についてはまだ不明な点が多く、臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。新生児-乳児消化管アレルギーAサイトに登録頂いた症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類に基づき、検討を行った。その結果、クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

A. 研究目的

新生児-乳児消化管アレルギーは、近年急激に患者数が増加しているが、IgE依存性食物アレルギーの1/100程度の発症率であるため、その病態には不明な点が多い。臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。

さらに、欧米において確立された疾患概念と、日本の患者の臨床的特徴が異なる点があるため、日本の患者の詳細な臨床的特徴を明らかにし、疾患概念構築を目指した。

B. 研究方法

新生児-乳児消化管アレルギーAサイトに登録頂いた718症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類（嘔吐、血便の有無により4グループに分類；J Allergy Clin Immunol 2011）に基づき、臨床像・検査結果・食物負荷試験の結果・治療・合併症等について検討を行った。

C. 研究結果

発症日令は、クラスター1（嘔吐+、血便+）は有意に早かった（中央値 CL2 12.5日、CL3 34日、CL4 29日に対してCL1 7日）。イレウス、消化管穿孔などの重症合併症は、6.1%に見られ、クラスター1に多かった。各種検査においては、クラスター3では血中好酸球数は低く（中央値 CL1 12%、CL2 13%、CL4 12%に対してCL3 7.75%）、CRPは高値であった（中央値 CL1 0.46mg/dl、CL2 0.98mg/dl、CL4 0.11mg/dlに対してCL3 3.79mg/dl）。milk-specific IgEはクラスター4では他と比較して、陽性率が低かった（CL1 24.2%、CL2 29.4%、CL3 19.6%に対してCL4 5.0

%）。ALSTでは、クラスター1とクラスター2において陽性率が高かった（CL3 41.2%、CL4 57.1%に対してCL1 74.6%、CL2 77.3%）。病理所見ではクラスター4での好酸球の増多の陽性率が高かった（CL1 71.4%、CL2 77.8%、CL3 66.7%に対してCL4 93.3%）。また、早期寛解例がクラスター1に多いことが判明した。治療では、アミノ酸乳による治療が高度加水分解乳・母乳に比して症状再燃率が低かった（症状再燃率はアミノ酸乳 13.9%、加水分解乳 28.2%、母乳 24.4%）。

D. 考察

クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

診断治療指針公開後開始した患者登録であり、早期の適切な治療的診断が行えているためか、これまでの報告と比較し合併症が少ない印象であった。

また、不足データもまだ多く、主治医と連絡を取り、今後より詳細な情報収集が必要であると考えられた。現在、好酸球性消化管疾患および新生児-乳児消化管アレルギーオンラインシートBサイトを稼働しており、今後新たな情報を分析することでさらなる病態の解明に努めていく予定である。

E. 結論

今回の検討で、各クラスターごとの臨床的特徴を明らかにすることができた。これからの新生児-乳児消化管アレルギーの診断・治療の確立に貢献することができたと考えられた。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Yamada Y, Cancelas J. A, Rothenberg M. E.	Murine Models of Eosinophilic Leukemia: A Model of FIP1L1-PDGFR α Initiated Chronic Eosinophilic Leukemia/Systemic Mastocytosis.	John M. Walker	Methods in Molecular Biology – eosinophils	Springer	Heidelberg, Germany	2014	1178: 309-20
木下芳一	好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療	友田幸一編	第24回気管食道科専門医大会テキスト	日本気管食道科学会	東京	2014	20-23
木下芳一	序文	木下芳一編	好酸球性消化管疾患診療ガイドライン	南江堂	東京	2014	
山田佳之	好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎.	監修：山口徹/北原光夫 総編集：福井次矢/高木誠/小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2014	777-778
山田佳之	好酸球性食道炎...	日本小児栄養消化器肝臓学会編集	小児栄養消化器肝臓病学	診断と治療社	東京	2014	189-191
石川智士、二宮風夫、松井敏幸、平井郁仁	診断・鑑別	木下芳一	好酸球性消化管疾患診療ガイド	南江堂	東京	2014	51-55, 60-63
新井勝大	小児IBD患者～診療上の注意点～	渡辺守総編集、久松理一・渡辺憲治編著	現場のエキスパートが教える実践！IBD診療	医学出版	東京	2014	206-213
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎	日本小児栄養消化器肝臓病学会	小児栄養消化器肝臓病学、日本小児栄養消化器肝臓病学会編	診断と治療社	東京	2014	341-346
野村伊知郎	好酸球性消化管疾患とは	木下芳一編	好酸球性消化管疾患診療ガイドライン	南江堂	東京	2014	12-17

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Oka A, Ishihara S, Mishima Y, Tada Y, Kusunoki R, Fukuba N, Yuki T, Kawashima K, Matsumoto S, <u>Kinoshita Y</u>	Role of Regulatory B Cells in Chronic Intestinal Inflammation: Association with Pathogenesis of Crohn's Disease	Inflamm Bowel Dis.	20	315-328	2014
Hida N, Nakamura S, Hahn KB, Sollano J, Zhu Q, Rani AA, Syam AF, Kachintonn Ueno F, Joh T, naito Y, Suzuki H, Takahashi S, Fukuda S, Fujiwara Y, <u>Kinoshita Y</u> , Uchiyama K, Yamaguchi Y, Yoshida A, Arakawa T, Matsumoto T, The IGICS Study Group	A Questionnaire-based survey on the diagnosis and management of inflammatory bowel disease in East Asian countries in 2012	Digestion	89	88-103	2014
Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiya Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, <u>Kinoshita Y</u>	Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population	Digestion	90	49-57	2014
Mishima Y, Ishihara S, Hansen JJ, <u>Kinoshita Y</u>	TGF- β detection and measurement in murine B cells: pros and cons of the different techniques	Methods Mol Biol.	1190	71-80	2014
Ansary Md. Mu, Ishihara S, Oka A, Kusunoki R, Oshima N, Yuki T, Kawashima K, Maegawa H, Kashiwagi N, <u>Kinoshita Y</u>	Apoptotic cells ameliorate chronic intestinal inflammation by enhancing regulatory B cell function.	Inflamm Bowel Dis.	20	2308-2320	2014
Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u>	Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations.	J. Gastroenterol Hepatol		in press	
Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, <u>Kinoshita Y</u>	The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors	Am J. Surg Pathol		in press	
Kusunoki R, Ishihara S, Tada Y, Oka A, Sonoyama H, Fukuba N, Oshima N, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Md. Mesbah Uddin Ansary, Tajima Y, Maruyama R, Nabika T, <u>Kinoshita Y</u>	Role of milk fat globule-epidermal growth factor 8 in colonic inflammation and carcinogenesis	J. Gastroenterol		in press	

Moriyama K, Watanabe M, Yamada Y, Shiihara T.	Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet. Pediatric Neurology.	Pediatric Neurology	in press		2015
Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Age at Onset of Asthma and Allergen Sensitization Early in Life.	Allergology International	163 (Suppl 1)	23-28	2014
Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y.	Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet.	Allergology International	163 (Suppl 1)	53-56	2014
Takahashi H, Matsui T, Hisabe T et al.	Second peak in the distribution of age at onset of ulcerative colitis in relation to smoking cessation.	J Gastroenterol Hepatol	29(8)	1603-1608	2014
Hirai F, Beppu T, Takatsu N, Yano Y, Ninomiya K, Ono Y, Hisabe T, Matsui T.	Long-term outcome of endoscopic balloon dilation for small bowel strictures in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc	26(4)	545-551	2014
Hisabe T, Hirai F, Matsui T, et al.	Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan.	J Gastroenterol.	49	93-99	2014
Beppu T, Ono Y, Matsui T, et al.	Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc	27(1)	73-81	2015
Shoda T, Morita H, Nomura I, Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, Kinoshita Y.	Comparison of Gene Expression Profiles in Eosinophilic Esophagitis (EoE) between Japan and Western Countries.	Allergol International		in press	2015
Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I.	Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian: a systematic review of published case reports and case series.	Allergol International		in press	2015
海老澤元宏, 木下芳一	食物アレルギー研究と診療の最前線	Frontiers in Gastroenterology	19	3-13	2014
木下芳一	好酸球性食道炎	日本医事新報	4707	52	2014
木下芳一	好酸球性食道炎・胃腸炎の診断と治療	日本気管食道科学会専門医通信	48	6-10	2014
木下芳一, 石村典久, 相見正史	消化器 30年と今後の展望. 食道領域の変遷と展望. (2) 炎症	臨牀消化器内科	30	15-21	2014
田中伸久, 市川萌美, 長井綾子, 中村雄策, 山田佳之	生化学的検査項目別に年齢区分を考慮した小児臨床参考範囲の設定.	小児科臨床	67: 8	1407-1411	2014
山田佳之	好酸球性胃腸炎 食道炎を含めて.	「小児疾患診療のための病態生理」. 東京医学社 小児内科	Vol.46 増刊号	567-571	2014

多田 明良 新井 勝大	特集 小児の消化器内視鏡診療 乳幼児/学童期に多い消化器疾患	臨牀消化器 内科	30	291-298	2015. 3
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギーの食 物負荷試験とリンパ球刺激試験	日本小児ア レルギー学 会誌	第28巻 第5号	846-853	2014
千葉 剛史,野村伊知郎, 大矢 幸弘	新生児・乳児消化管アレルギーに おける消化管組織診断の有用性	臨床免疫・ア レルギー科	62 巻 6	623-627	2014

2015/1/8 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Non-IgE mediated Gastrointestinal Food Allergy in Neonates and Infants

厚生労働省難治性疾患研究班、新生児-乳児アレルギー疾患研究会、日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループ

2015年1月8日 改訂

はじめに

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎（新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患の総称）は、我が国において1990年代の終わりころから、症例報告数が急増してきた。新生児期もしくは乳児期にミルクまたは母乳を開始した後発症する。嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力減少、不活発、体重増加不良などの非特異的症状のみの場合もある。10%近くの患者は重症であり、イレウス、発達障害などを起こす場合もある。発症にIgEを必ずしも必要としないため牛乳特異的IgE抗体は検出されないことも多く、診断は容易ではない。研究班では、この疾患について速やかで確実な診断治療の一助となることを願って診断治療指針作成を行っている。

この診断治療指針は、平成19～21年度の独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）と平成21～26年度の厚生労働省難治性疾患克服研究費を受けて作成された。

診断と治療の手順

以下の5つのステップに分かれている。

- Step 1. 症状から本症を疑う
- Step 2. 検査による他疾患との鑑別
- Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認
- Step 4. 1ヶ月ごとに体重増加の確認（体重曲線を描くこと）
- Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

Step 1. 症状から本症を疑う；新生児期、乳児期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合

が 20%程度あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別；血液検査（血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総 IgE、牛乳特異的 IgE）、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によっては消化管内視鏡、組織検査を行い、以下の疾患を鑑別する。

➤ 壊死性腸炎	➤ リンパ濾胞増殖症
➤ 消化管閉鎖	➤ メッケル憩室症
➤ 細菌性腸炎	➤ 中腸軸捻転
➤ 偽膜性腸炎	➤ 腸重積
➤ 溶血性尿毒症症候群	➤ 幽門狭窄症
➤ 寄生虫疾患	➤ ヒルシウスプルング病
➤ 乳糖不耐症	➤ 早期発症クローン病
➤ 新生児メレナ	➤ 早期発症潰瘍性大腸炎
➤ 母乳性血便	

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始（栄養の変更）して症状改善を観察すべきと思われる。

- a) 質の高い（食物抗原が LPS 除去されている）リンパ球刺激試験で基準値を越える値
- b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- c) 消化管組織検査で多数の好酸球を認める（400x で 20 個以上）
- d) 末梢血好酸球増加（平均+3SD 以上の高値では診断価値が高い）
- e) 血清 TARC 高値（アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解中に限る）
- f) 牛乳特異的 IgE 抗体（初発時陽性率 32.1%¹⁰）
- g) （パッチテスト、プリックテストは有効性不明）

a-c)のいずれかが陽性の場合には単独で“強い疑い症例”とする。 a-c) が陰性または行えない場合、d, e, f)の2つ以上陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e, f)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。a~f)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

末梢血好酸球は平均+3SD 以上（簡単にいえば 30%以上）の高値では単独で強い疑いとするべきである（後述）。

Step 3. 治療乳への変更；以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやか

に症状が改善することが多い。炎症が慢性化している場合（特にクラスター3）は、数週間症状が改善しない場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認；治療乳にて1ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験；症状寛解後2週間～5か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。症状出現直後の負荷試験は、消化管粘膜の炎症が持続しているため偽陽性を呈する可能性が高く、診断的価値が低い。発症時の症状から重症であるとみなされる場合、保護者が望まない場合は負荷を延期、または行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的IgE検査により、I型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

目次

はじめに
診断と治療の手順
疾患概念

欧米の疾患概念
日本における症例集積、病型分類について
歴史
疫学、発症率
発症時期、症状と出現頻度
10%は重症
原因アレルゲンについて
胎内感作の可能性

本症の免疫学的機序

症状
予後
検査所見
特殊検査について
負荷試験の方法
鑑別診断、ワンポイント
治療法
保護者への説明
クラスター3、診断治療が困難な場合
参考文献

研究会参加施設(順不同)

成育医療研究センター アレルギー科、新生児科、消化器科、総合診療部、免疫アレルギー研究部
神奈川県立小児医療センター アレルギー科
大同病院 アレルギー科
てらだアレルギーこどもクリニック
東邦大学医療センター 大森病院小児科
慈恵会医科大学 小児科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
群馬県立小児医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター

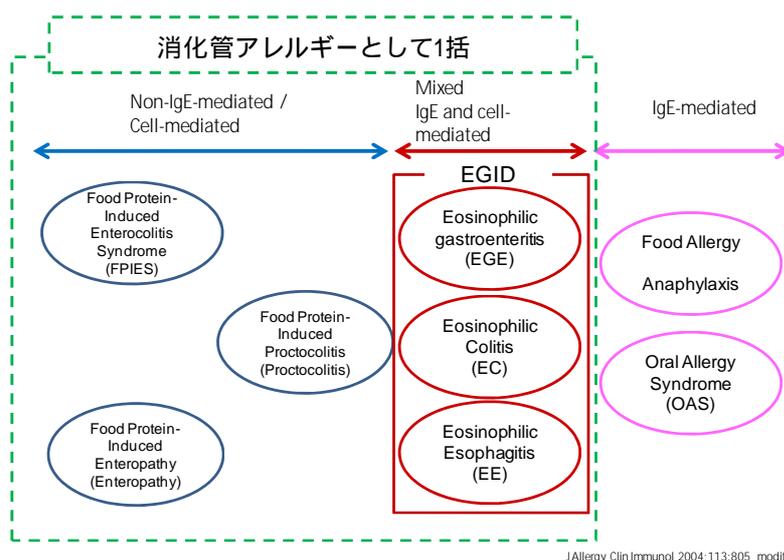
杏林大学 小児科
東京都立小児総合医療センター
岐阜県総合医療センター 新生児科
静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
春日井市民病院 小児科
順天堂大学 小児科
横浜市立みなと赤十字病院 小児科
名古屋市立大学 小児科
豊橋市民病院
千葉大学 小児科

欧米における疾患概念

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児期、乳児期の IgE 非依存型（細胞性免疫が関与）消化管食物アレルギーにあたる、以下の I~IV があり、特に I~III は、本邦の患者も症状検査があてはまるものが少なくない。一方、これらの概念に厳密には当てはまらない患者も存在し、この場合は欧米の病名に合わせなくてもよい。

新生児、乳児の疾患^{1,2)}

- I. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES); 新生児、乳児において、摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。診断法は診断的治療への反応と負荷試験である^{3,4)}。
- II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis)⁵⁾; 新生児、乳児において、血便のみを主徴とし、下痢や体重増加不良などはなく、全身状態は侵されない。Allergic colitis とは同一の疾患概念と考えられる。比較的早期に寛解する。
- III. Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome (Enteropathy)⁶⁾; 乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする。診断は主に病理組織における、炎症細胞浸潤による。
- IV. Celiac Disease⁷⁾; 上記 Enteropathy の類似疾患であり、より重篤な症状を示す。乳児において、吸収不良、体重増加不良を主徴とし、原因が小麦蛋白であるもの。特に gliadin に反応することが多い。



J Allergy Clin Immunol 2004;113:805 modified

図；食物が原因となるアレルギー疾患は、IgE mediated, non-IgE mediated とそれらの混合型に分類される。我々は消化管を場とする疾患を総称して消化管アレルギーと呼ぶことにしている。

また、疾患概念の連続性がある疾患として以下の2つも視野に入れておく必要がある。
主に幼児以上が罹患し IgE、細胞性免疫の混合型と考えられる疾患

V. Eosinophilic Esophagitis (EoE) 幼児から成人、食道のみが侵されると定義されている。欧米で急激な患者数の増加をみている。主に組織検査で食道粘膜の好酸球増加を観察して診断を行う。

VI. Eosinophilic Gastroenteritis (EGE) ; 幼児から成人、食道から大腸まで侵される部位はさまざまである。これもやはり、消化管組織検査で好酸球の増加を観察し診断する。本邦で報告されている症例の病像は、これらのどれかに当てはまることもあり、合致しないこともある。診断名がつかないことで、診断治療の進行が遅れることはあってはならないと考え、新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患すべてを総称し、新生児-乳児消化管アレルギーと呼ぶことにした。以下に、これまで欧米で確立された各疾患の特徴を記載するが、本邦で発生している患者の病像が、以下のいずれの分類にも合致しない場合が多いことに注意。

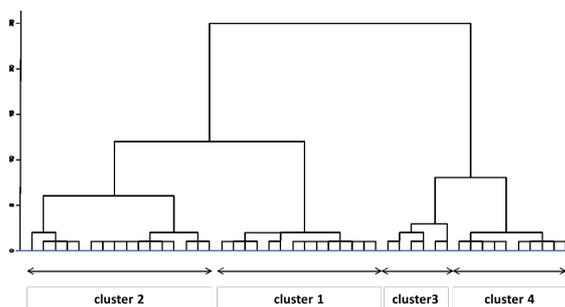
表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴⁸⁾（欧米の疾患概念と、本邦で差があることを示すために掲載した）

	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	重度	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度～中等度
メトヘモグロビン血症認めることがある		なし	なし	なし
アシドーシス認めることがある		なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	～50% 陽性
特異的IgE	正常	陰性	正常	正常～上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	～50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐（3-4時間） 下痢（5-8時間）	血便（6-72時間）	嘔吐・下痢（40-72時間）	嘔吐・下痢（数時間～数日）
治療	カゼイン加水分解乳で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳(母の乳除去)	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3-10日で症状消失	除去後3日以内に症状消失	除去後1-3週間で症状消 除去後2-3週間で症状消失	
予後	牛乳： 60%が2歳までに治癒 大豆： 25%が2歳までに治癒	9-12ヶ月までに治癒	2-3歳までに治癒	遷延する

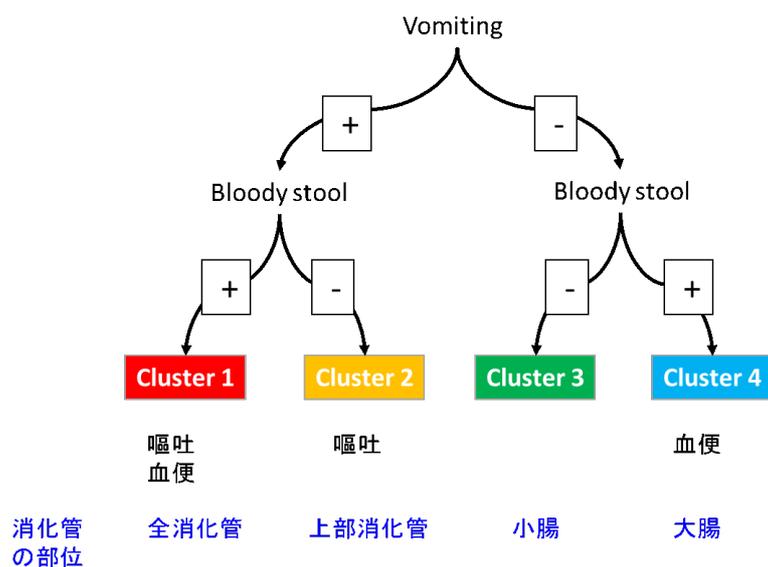
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改編

日本における症例集積研究結果、病型分類について⁹⁾

上記の欧米における疾患概念は、有用でないとは言えないが、それぞれの概念や診断基準は少しくつな縛りがあり、実際の患者を診てみると、どれにもあてはめることができず、そのために診断や治療に支障をきたす場合がある。そこで我々は新生児期、乳児期の消化管アレルギー患者を一旦すべて新生児乳児消化管アレルギーと診断しておき、ひきつづき症状や検査所見から、サブグループに分けていくのが良いと考えた。負荷試験で確定診断された患者において、確実に重要な情報つまり、出生体重、発症日令、嘔吐の重症度、血便の重症度、特異的 IgE の値の 5 つの変数でクラスター分析を行った。すると図のように、嘔吐と血便の有無によって 4 つの患者グループ (クラスター) に分かれることがわかった。このクラスター分類については、米国アレルギー学会雑誌 (Journal of Allergy and Clinical Immunology) に掲載され、一定の国際的コンセンサスが生まれたのではないかと考えている。



図；5 つの変数を使ってクラスター分析を行ったところ、4 つのクラスターが生成された。



図；嘔吐と血便により、4 つのクラスターは分かれていることが判明した。症状からそれぞれのクラスターの責任病変も推定された。

嘔吐と血便をグループ分けの主な判別症状として使用する利点としては、それ以外の症状、つまり下痢、腹部膨満、ショック、発熱、体重増加不良などと比して、出現頻度が高いこと。しかも明白な症状であるために、見逃されることがないこと。上部消化管(食道、胃、十二指腸など)、下部消化管(小腸下部、大腸)の症状をそれぞれ代表していることなどがある。負荷試験によって誘発される症状も、これらが再現されることが多い。

クラスター1；嘔吐と血便を起こすグループ

概観；病変が全消化管に及んでいる可能性がある。発症時期が新生児期、特に早期に集中している。欧米における FPIES に相当する可能性があるが、FPIES においては血便の頻度は高くないとされているため^{4, 10-14)}、別グループとして扱うべきであろう。症状；嘔吐が先行し、血便がそれに引き続いて起きることが多い。検査；粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率は高い。欧米の FPIES と違って、末梢血好酸球が高い値をとることがある。負荷テスト；原因食物負荷後、早ければ 0.5～3 時間後に嘔吐が始まる。血便まで再現されることもある。

クラスター2；嘔吐を主体とするグループ

概観；欧米における FPIES に相当するといえよう。症状；嘔吐、下痢などを主体とする。検査；欧米の FPIES と違って、本邦の患者は末梢血好酸球が高値をとることがある。負荷テスト；原因食物を負荷後、早ければ 0.5～3 時間後に嘔吐が始まる。

クラスター3；体重増加不良、慢性下痢を主体とするグループ（巻末に、診断治療困難な場合の記述あり）

概観；欧米における、Enteropathy もしくは Eosinophilic Gastroenteritis に相当する。症状；体重増加不良、下痢などで発症する。検査；末梢血好酸球の著明な増加が見られることがある。症状や検査から診断が難しく、上部下部消化管の内視鏡組織検査を行って、好酸球の増加を認め、初めて診断できることが多い。負荷テスト；症状誘発までに数日～3 週間程度かかることが多い。逆に 3 週間連続摂取して無症状なら、寛解したか、もしくは原因ではないといえる。治療；症状は気づかれにくい、なるべく早く原因食物を推定し除去を行い、栄養不良や体重増加不良を改善させる。

クラスター4；血便が主体のグループ

概観；欧米における、Enteropathy、もしくは Eosinophilic Gastroenteritis に相当する症例もある。血便のみの症状で、そのほかの症状がなければ Food protein-induced proctocolitis syndrome と呼んでも良いと考えられてきたが、欧米の患者は S 状結腸～直腸に限局する大腸末端炎(procto-colitis)が多く、我が国の患者は、全結腸型(pan-colitis)

が多い。

ごく少量の血便のみであれば、母乳血便、リンパ濾胞増殖症など self limited なグループの可能性もある。これらと本症が同じ疾患スペクトラムなのか、別なのか現時点では結論を出すことができない。欧米の2つの報告があり参考になる。^{25,26}

症状； 血便、下痢、体重増加不良など。検査：粘血便があるため、便粘液好酸球検査の陽性率が高い。負荷テスト； 嘔吐をおこすグループと違って、症状誘発までに24時間から数日、最長2週間程度かかる場合もある。やはり初期症状である血便が誘発されることが多い。

クラスター分類の注意点；0歳児が対象である。1歳以上などでは、症状が変化してくるので、違った分類法が必要となる。たとえ嘔吐や血便が初期になかったクラスター3の患者であっても、治療までに数か月が経過していた場合、嘔吐などが途中から見られることもある。このときは、初期の1か月の症状から判定するのが適当と思われる。

歴史

牛乳由来ミルクを摂取して血便が出現し、ミルクを中止した後、症状消失した乳児の症例が初めて報告されたのは1949年のことである。その後、Gryboskiによって21症例のまとめが報告された。1970 - 80年代にGeraldine K Powellらにより嘔吐や下痢が著明なグループがFood protein-induced enterocolitis of infancy (FPIES)と命名された^{3,4}。Powellらはミルク負荷試験により、末梢血の好中球が増加することを発見し、これをもとに診断基準を作成した。これが20年を経た現在も使用されているが、実情に合わなくなった点も多い。

日本では、1990年台終わり頃から症例報告が急増しており、医学部教育でも教えられることは少なく、診断治療法について有力な指針がないことから、各施設がそれぞれにおいて対応を迫られていた。母乳性血便やリンパ濾胞増殖症とみなされていた症例も多い。

疫学、発症率

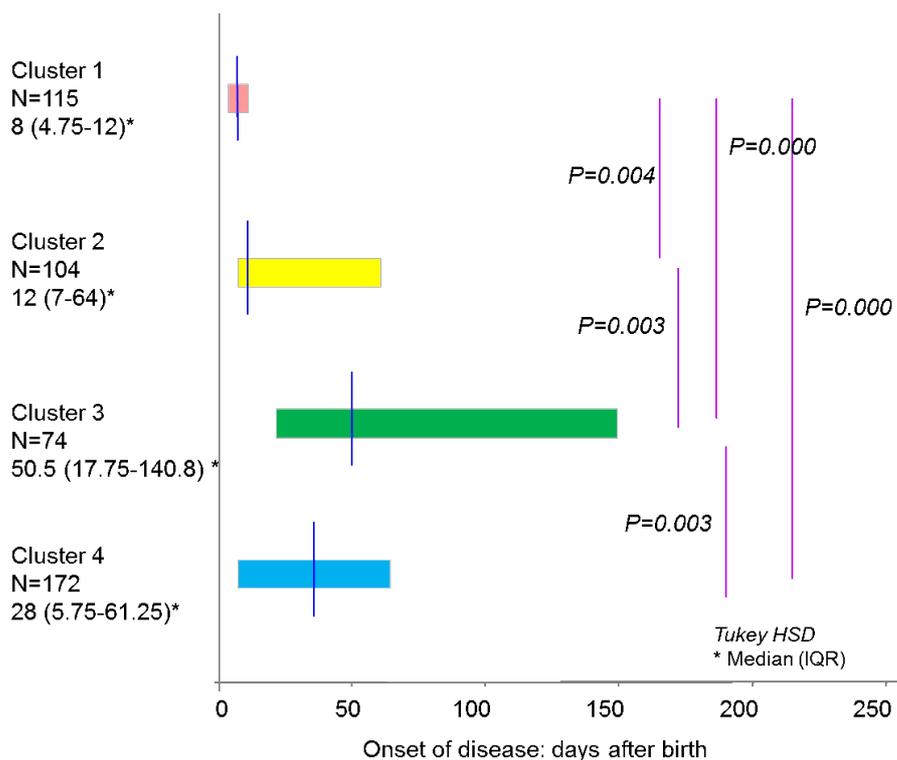
ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、10%は深刻な症状を呈する可能性がある。

発症時期、症状と出現頻度

当研究会が行った症例集積研究¹⁷⁾によると、嘔吐、血便のいずれかが見られた患者は82.7%であった。一方、体重増加不良、不活発など非特異的な症状が主の患者は17.4%であった。それぞれの症状の出現頻度は、嘔吐58.4%、胆汁性嘔吐24.7%、血便51.7%、下痢27.0%、腹部膨満36%、体重増加不良24.7%、無呼吸発作4.5%、発熱5.6%、発疹10.1%であった。

血便のみが見られ、全身状態が良好な群は6.7%あった。

注意すべきそれ以外の症状としては、以下の報告がある。発熱、CRP 陽性がみられ、細菌性腸炎など重症感染症と見まがう症例。多発する口腔潰瘍を起こした症例。NTEC (Neonatal transient eosinophilic colitis) という、出生直後(哺乳前)からの血便を起こす疾患概念もある。¹⁸⁾ 胎内での発症が疑われる場合もある。



図；4つのクラスター、発症日齢の特徴；厚生労働省難治性疾患研究班、オンライン登録システム解析データから一見して分かるように、嘔吐+、血便+のクラスター1は、その発症が新生児期早期に集中している。体重増加不良や慢性下痢などが主徴のクラスター3は、乳児期全体に広がっている。

発症時期は、クラスターごとに特徴がある。嘔吐+血便+のクラスター1は、図のように新生児期早期に集中していて、胎内感作が示唆される。体重増加不良、慢性下痢、蛋白漏出胃腸症などを起こすクラスター3は、乳児期のいずれの時期にも発症がみられている。このタイプは気づかれなければ容易に遷延し、慢性的な好酸球性胃腸炎に移行するのではないだろうか。

一部の患者は重症であり、深刻な合併症を起こす可能性がある

重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、大量の下血、消化管閉鎖、消化管破裂、DICなどが報告されている。厚生労働省研究班のコホートでも、総数176名中、15名でイレウス、ショック、輸血を必要とする下血、DIC、深刻な体重増加不良などが見られており、注意を要する⁹⁾。発達障害をはじめとする不可逆的事象を起こす前に、中心静脈栄養、新生児消化管内視鏡、緊急手術などが可能な施設への転送を念頭において治療する必要がある。

原因アレルゲンについて

発症時の栄養法については、牛由来ミルク 41.8%、混合栄養 40.7%、母乳のみ 15.2%であった¹⁵⁻¹⁷⁾。加水分解乳で発症した例もある。また、離乳食開始後における、米(10%)、大豆(5%)、小麦(少数)、魚(少数)、肉(少数)などの報告がある。1人の患者が多種のアレルゲンで症状が誘発される場合は少なく、除去食に難渋することはほとんどない。一部の複数のアレルゲンに反応する患者でも、代替食を工夫すれば完全な栄養、成長発達が期待できる。

胎内感作の可能性

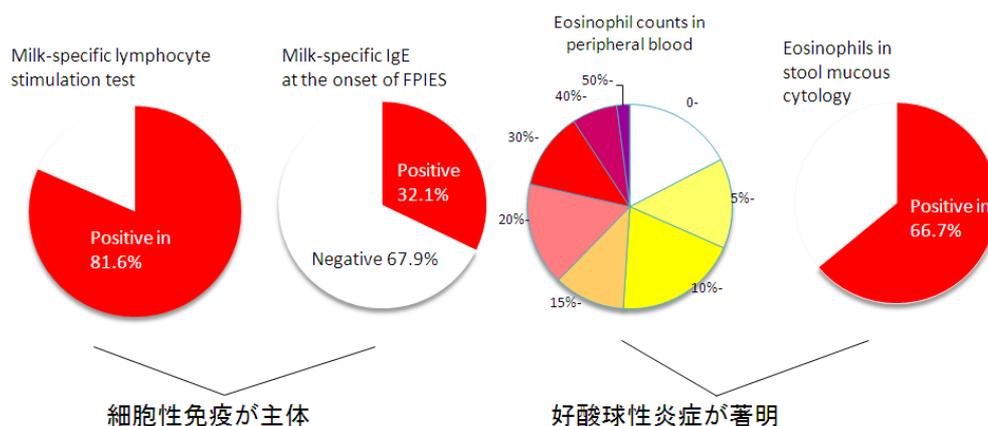
約半数の患者は、生後牛乳由来ミルクを開始して1-7日目に症状が出現する¹⁷⁾。通常感作が成立するには、最低でも10日を要する。そのため、胎内感作が成立していると考えられる。なお、T細胞は6ペプチドあれば異物として認識できるが、この大きさのミルク蛋白のfragmentであれば胎盤を通過し、感作が成立する。

このことから、妊娠中に母が牛乳製品を制限しておけば良いという考えが生まれるであろうが、これは正しくない。妊娠中の牛乳製品摂取量を制限していたにもかかわらず発症する児も多く存在し、制限をしたから発症が防げるとは言えない。また、近年その働きと重要性がはっきりとしてきた免疫寛容が誘導されないため、むしろ不利となる可能性がある。

もちろん出生後に初めて感作される患者も存在する。

本症の免疫学的機序^{1,2,9)}

一般的にアレルギーの起こる機序としては、特異的IgE抗体を介する即時型反応と、IgEを介さない非即時型反応とがある。最も良く知られているミルクアレルギーとしてはIgEを介する即時型反応(蕁麻疹、呼吸困難、嘔吐など)を起こすタイプと、即時型と非即時型が混合して起きると考えられている湿疹を起こすタイプがある。そして本症は、非即時型アレルギー反応が主体となって起きるとされている。その証拠に、生後半年から1年の除去治療を経て行った負荷試験においても、即時型アレルギーに特有な蕁麻疹や喘鳴は見られず、初期症状と同じ消化管症状が見られるのみである。本症の非即時型アレルギーの機序はいまだ明らかになっていないが、細胞性免疫、すなわち抗原提示細胞、アレルゲン特異的リンパ球、好酸球、患部の上皮細胞らが関与して成立すると考えられている。



図；本症の検査結果から。ミルク特異的リンパ球刺激試験の陽性率が高く、ミルク特異的 IgE 抗体の陽性率が低いことから、細胞性免疫主体のアレルギー反応と考えられる。また、末梢血、便粘液中の好酸球が高値を示す患者が多いことから、好酸球性炎症が重要な働きをしている可能性がある¹⁰⁾。

予後

成長障害や重篤な合併症を起こさなければ予後はよい。2歳までに寛解することが多い。一部3歳まで持続した患者も存在する。研究班のコホート調査では、1歳までに52%が寛解、2歳までに88%、3歳までに94%が寛解していた⁹⁾。ただ、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する可能性は一般人口よりも高く、発症したならこれらの治療も行う。

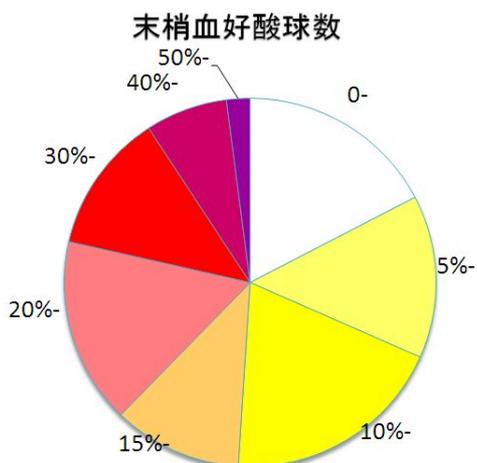
検査所見

嘔吐、血便、食欲不振など症状があるときに有効な検査

末梢血好酸球

欧米の報告では、Proctocolitis 以外では上昇しないとされている。本邦の症例では病型にかかわらず、60-70%の患者で上昇が見られ、しかも1/5の患者では、好酸球30%という異常高値をとる点が大きく異なる¹⁵⁻¹⁷⁾。国による違いがなぜ生まれるのだろうか。

ただし、新生児期は、本症でなくとも生後2-3週をピークに増加を見ることが多いため、その評価には注意が必要であるが、20%以上を一度でも示す場合には明らかな増加と考えるとよい。また30%を一度でも超えるような場合は、消化管症状がはっきりしない症例においても、本症を疑うべきと考える¹⁷⁾。原因食物の摂取を中止した後に、さらに上昇することが多い。もちろん他の高好酸球血症を示す疾患の鑑別は必要である。

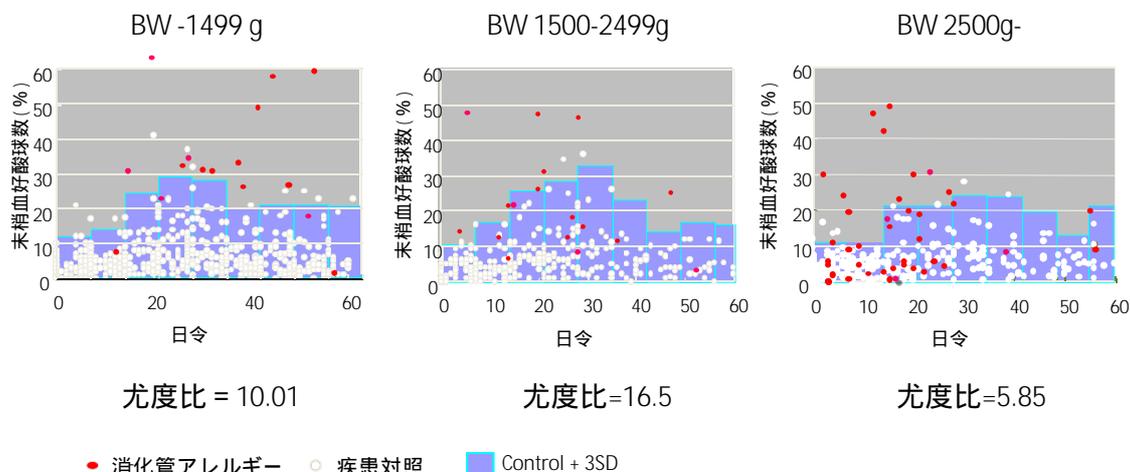


図;症状があるときの末梢血好酸球数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

末梢血好酸球は、新生児において、正常であっても生後 3-5 週に高値を示すことがある。特に、低出生体重児では高いことが多い、このため、好酸球数が異常であるか否かについては、出生体重と生後日令を念頭に慎重に判断する必要がある。下に成育医療研究センター新生児科の消化管アレルギーを持たない新生児コントロール患者の値を白丸で、消化管アレルギー患者を赤丸であらわした。やはり低出生体重児では、生後 3-5 週に高値を示していた。青色のバーでコントロールの平均+3SD を示したが、これを一度でも超える患者は消化管アレルギーである可能性が高く、VLBWI, LBWI, Normal birth weight ではそれぞれ診断への尤度比が、10.0、16.5、5.9 と高かった（尤度比 10 以上は確定診断レベルの価値ありとされる）。

- コントロールの Mean+3SD を超える値をとれば、消化管アレルギーの診断的価値は非常に高い。
- 好酸球高値を示すまでに少なくとも数日間を必要とする。つまり、早期に発見された場合、上昇がみられないことが多い。
- ミルク中止後しばらくしてから最大値をとる場合もある（消化管の炎症部位から circulating blood に戻るのであろう）。
- VLBWI, 非特異的な症状のみの患者では、発見までに時間がかかることが多いため、炎症が持続し、特に高値を示すことが多い。

下の図に、出生体重別に日令と好酸球数をプロットした。診断に役立てていただきたい。



図；出生体重別に、3つの図を作成した。消化管アレルギー患者を赤丸で、300名（延べ2000回の検査結果）の疾患対照新生児の好酸球数を白丸でプロットし、Control+3SDをカットオフポイントとした。低出生体重児において、カットオフポイント以上の値をとった場合は、尤度比10以上と確定診断レベルの値が得られた。

TARC

TARC (CCL17) は、Th2 細胞を組織に呼び寄せる chemokine であり、アトピー性皮膚炎の炎症マーカーとして保険収載されている。アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解状態にあるにもかかわらず、異常高値を示す場合、体内に Th2 炎症が存在することを疑わせる。慢性的に経過した本症が、TARC によって偶然発見されることがある。新生児、乳児期早期は正常でも高値を示すため、解釈が難しい。

CRP

CRP 5 以上の強陽性となる場合が 6.7%にあり、CRP0.5 以上の陽性者は 37.1%に見られ、細菌感染症と間違えられやすい。このことが通常のアレルギー疾患と一線を画す部分であり、これまでのアレルギー炎症性疾患の概念から逸脱しているといえよう。腸の炎症組織は TNF-alpha を強く発現しているが、これが原因かもしれない。一方、58.4%で陰性を示す。

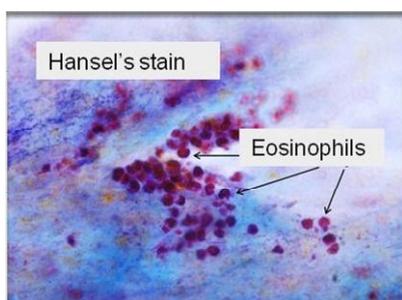
アシドーシス

腸から HCO_3^- が大量に排出され、深刻なアシドーシスを呈することがある。

便粘液の好酸球

便の粘液細胞診にて石垣状に集まった多数の好酸球や、シャルコ-ライデン結晶を認める。診断的価値が高いが、手技に影響されやすく報告により陽性率が異なる。便の粘液部分を採取することが最も重要なポイントである。特に血便の見られるクラスター1と4で診断的価値が高い。

千葉大学の報告（アレルギー学会雑誌, 46(7), 594-601, 1997）にあるように、生後一ヶ月以内は、正常でもある程度の好酸球を認めることから、診断にはあくまでも石垣状に多数認められることが必要である。便のなるべく粘液状の部分をディスポーザブル舌圧子などで採取し、スライドグラスに薄く塗抹する。速やかに乾かして、ハンセル染色（エオジノステインとしても知られている）ライト染色、ギムザ染色などを行う。顕微鏡で好酸球を観察する。染色までに時間がかかる場合は塗抹したスライドグラスを、そのままメタノール液の入ったボトルに浸して保存してもよい（メタノールは好酸球顆粒の染色性が落ちる場合もあるとのこと）。



図; 便粘液中の好酸球
66.7%の患者では便中に好酸球の集塊が見られた。しかし、この検査はすべての病院で行えるわけではない、定量性低く、解釈もあいまいになりがち

どの施設でも行える検査ではないため、現在便粘液の好酸球に代わる検査として、定量的に評価できる好酸球由来タンパク質（Eosinophil-Derived Neurotoxin:EDN）の測定を研究班で行っている。

画像所見

腹部単純、エコー、CT、上部下部造影、シンチグラフィーなど、重症例では様々な画像所見が報告されている。気腹像から緊急開腹され胃破裂と診断された例、ガリウムシンチグラフィーによって胃のみに炎症が発見された報告もある。腹部エコーでは、腸粘膜の浮腫、腸間膜動脈の血流増加、腸間膜リンパ節の腫大が見られることがある。

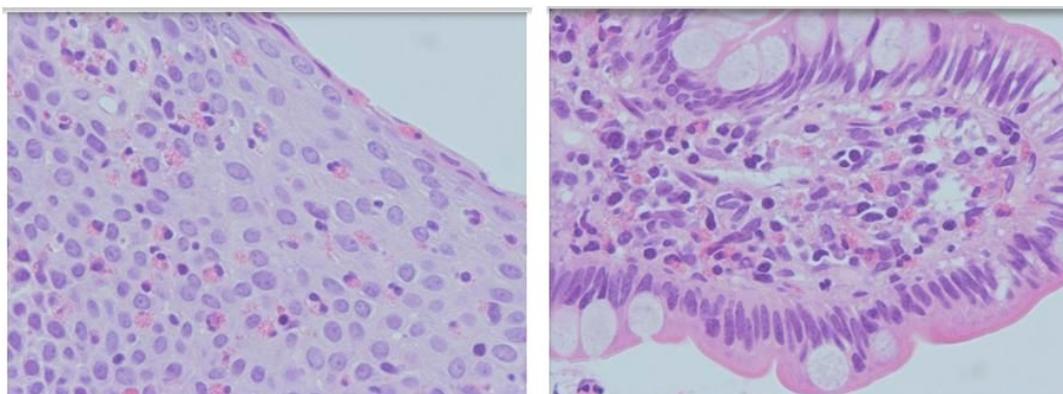
消化管内視鏡、組織検査

消化管粘膜に多数の好酸球が認められる（400xで一視野に20個以上）場合、診断的価値を持つ。特に診断の難しい、クラスター3の患者では、小腸粘膜生検が必要である。絨毛萎縮および陰窩過形成などの粘膜障害を確認することが、唯一の診断的価値の高い検査となる場合もある。組織中の好酸球脱顆粒像も参考となる。ただ、好酸球は感染、消化管穿孔など様々な条件で組織から消失してしまうものであり、また治療が既に開始されて数週間経過している場合には、その数を減らしていることも多い。内視鏡のマクロ所見は、クラス

ター1,4 では表面のびらん、出血点を見ることが多いが、クラスター3 は、軽度の炎症やリンパ濾胞が目立つなどの所見にとどまることが多い。これに安心せず、必ず組織を採取して評価すべきである。

未熟児、新生児の消化管内視鏡検査に習熟した小児消化器病医師や外科医、麻酔科医の参加が必須と思われる。

成育医療研究センターでの診断治療を希望される先生は、アレルギー科 野村伊知郎までご連絡ください(メール nomura-i@ncchd.go.jp、電話 03-3416-0181)。



Esophagus, stratified squamous layer

Duodenum, mucosa

図； 本症患者の、食道(左)及び、十二指腸(右)粘膜所見。食道の重層扁平上皮内に、多数の好酸球浸潤が見られる。また、十二指腸固有粘膜層に多彩な炎症細胞の浸潤が見られる。

症状消失後も有効な検査

牛乳特異的 IgE 抗体

本症は cell-mediated immunity, non-IgE¹⁾によって起こるとされ、牛乳特異的 IgE が存在しなくても疾患を否定することはできないことに注意すべきである。しかし、33.8%は初発時に陽性(クラス 1 以上)であり¹⁷⁾、経過中に上昇するものも含めると 90%程度が陽性となる。正常新生児や即時型ミルクアレルギーでもミルク IgE が検出される可能性があるため、補助的検査の位置にある。

ミルク特異的リンパ球刺激試験

欧米の報告には診断検査としての有用性に否定的結論のものもあるが、¹⁹⁾これは正しくない。対照者では陽性になることは少ないため、陽性であれば、診断の助けとなる。ただ、あくまでも補助的診断検査であり、これで確定診断が行えるとするのは誤りである。即時型ミルクアレルギーでも陽性となる。

陽性率はクラスターによって異なり、クラスター1と2が70%程度、クラスター3と4が50%程度である（正田哲雄, AAAAI 2014）。つまり陰性であっても、本症を否定することはできない。

負荷試験

負荷試験の実施時期

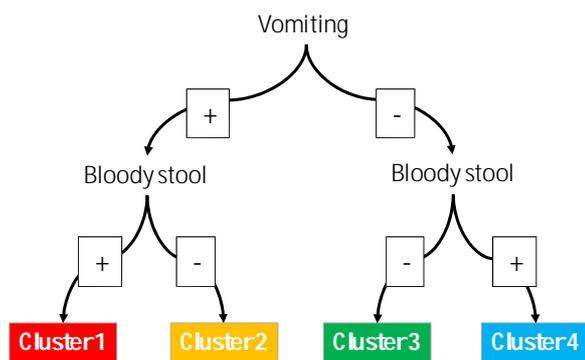
- ・ 診断のための負荷試験：症状改善後2週間～5か月

診断のための負荷試験は症状が改善し体重増加が得られてから行うことが理想である。症状改善から最低2週間は間隔をあげ2週間～5ヶ月の間に行うことが望ましい。状況によってそれ以上間隔をおくことも考慮する。重症例や合併疾患を持つ患者に関しては、負荷テストによるリスクもあるため、これを実施せず、2-3歳まで自然寛解を待つことも選択肢とする。

- ・ 耐性獲得確認のための負荷試験：生後5か月以降に、半年から一年ごとに行って、寛解を確認してもよいと考える。

負荷試験方法の選択

病型によって、負荷試験への反応が異なる。初期の症状から、病型を推定し、負荷試験方法をデザインする。



負荷試験で 反応が起きた時間 (hours)	Cluster1	Cluster2	Cluster3	Cluster4
	6(1.8-12)	10(2-24)	48(24-60)	24(24-48)

数値は、中央値(25パーセンタイル-75パーセンタイル)をあらわしている

図; 病型によって、誘発時間が異なっている。症状は発症時の症状が再現されることが多い。病型と最初のエピソードから摂取量、入院か外来かなどを決定する。

クラスター1と2は比較的早期に（中央値 6、10時間）嘔吐の症状が誘発されるため、入院で厳重に監視しながら行う負荷試験が適している。

クラスター3は、嘔吐や血便などが見られないため、症状から陽性を判定することが難しい。これまでは、腹部膨満や下痢などで正確に判定する医師もおられたが、患者によって、臨

床的にサイレントに病状が進行する可能性があれば負荷試験を行うべきではないとも考えられる。

クラスター4は血便が主な症状である。クラスター4には、血便のみが見られ、下痢や体重増加不良がない proctocolitis のタイプと、下痢や体重増加不良を伴うタイプとに分けられる。Proctocolitis であり、大出血の危険が少ないタイプであれば、自宅で行う場合もある。その時は、症状が出現して、不測の事態が起きた時に、主治医に連絡がつながるようにしておく必要がある。下痢や体重増加不良を伴うタイプであれば、入院の方が安全であろう。自宅を開始する場合は初期量を極端に少なくして、徐々に増やすのも良策である。

負荷試験の具体的な方法

- ★ 負荷試験の同意書を取得しカルテに貼付する。もしくは主治医が厳重に保管する。
- ★ 先行して IgE CAP-RAST を測定もしくはプリックテストを行い、即時型反応の危険性を評価する。負荷は原則として表記の量を 1 日 1 回摂取とするが、IgE 陽性等即時型反応が予測される場合は、3 分割し 15 分毎に摂取する。

表;ミルクなどの負荷スケジュール案

	月	火	水	木	金	土	日
1週目	0.5ml/kg	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg
2週目	8ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg

- ★ 表は初回量を 0.5ml/kg としているが、0.5~4ml/kg いずれの量で行うかは、初発症状があったときの摂取量から決定する。これよりも少量で誘発されたのであれば、もちろんその量を選択すべきである。
- ★ 表は負荷後 14 日間までの記載となっているが、ここまでで症状が出現しなければ、既にほぼ寛解している、もしくは消化管アレルギーではなかったと考えて、14 日目以降も量を増やしてゆき、通常摂取量まで増量する。
- ★ 酸素飽和度モニターによる観察が望ましい。
- ★ 症状については嘔吐、下痢、血便、活気、体温、血圧、発疹、四肢の動きなどに注目して記載を行う。摂取後 6 時間は特に注意して観察する。
- ★ 症状が夜間や休日に起きることをなるべく避けるため、負荷は週の前半に開始し、朝に負荷することが望ましい。週末は増量しない方がよい。

重症

原則入院とし輸液ラインを留置した上で行う。

負荷量に関しては、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定する。

中等症

最初の4日間程度は入院で(可能なら輸液ラインを留置)症状を観察することが望ましい。
5日目以降は自宅で行っても良い。

軽症

自宅で開始する場合は少量から(例:0.1mlから)開始しゆっくりと増量して2週間程度かけて行う。そのときも急変時に対応できるよう、主治医への連絡方法を決めておく必要がある。



図；負荷試験時の検査

負荷試験陽性の判定基準

病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下等の症状が再現された場合陽性とする。

欧米の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)の診断基準は以下の通りである。

1. 嘔吐・下痢
2. 便潜血(負荷前陰性 負荷後陽性)
3. 便中好酸球(負荷前陰性 負荷後陽性)
4. 便中好中球(負荷前陰性 負荷後陽性)
5. 多核白血球数(好中球+好酸球+好塩基球)が負荷前より 3500/ul 以上増加

以上5項目の内、3項目以上を満たすものを FPIES と定義しているが、この基準にこだわることなく、症状が出たか否かで判定すべきであろう。

Acute tolerance test と chronic tolerance test

非即時型アレルギーの負荷試験は数日の反応を見る acute tolerance test に加えて、(自宅などで)3週間程度摂取し続ける chronic tolerance test を行う必要がある。これで反応が見られなかった場合、本当に陰性と判断できる。

負荷テストで誘発された症状への対応

嘔吐下痢；絶飲食とし、細胞外液補充液の輸液を行う。

ショック、血圧低下；細胞外液補充液を 15ml/kg、ボラス注射を行う。血圧が回復しなければ、ボラスの繰り返しとステロイド静脈注射（エピネフリン筋肉注射は、即時型アナフィラキシーショックには有効であるが、本症にはそれほど効果を示さない。ステロイドのほうが良い）などを行う。腎前性腎不全を起こすこと、生命の危険を伴うこともある。酸素投与など種々の life support を行う。

血便；おさまるまで観察。貧血に注意。

離乳食開始に際する負荷試験

米、大豆でも症状を認めることがある²⁾。そこで特に米、大豆についてはそれぞれ3週間程度かけて、症状出現がないかどうかを確認する。最初はごく少量から開始し、徐々に増やして、児が食べることのできる量まで増量する。3週間連続摂取して症状が出なければ、その食物はアレルギーを起こさないと考えてよい。米と大豆をクリアしたら、そのほかは、原因となることは少ないと考えると、自由に食べてよいことにする。

特殊検査

負荷試験時における血中のサイトカイン測定、便中の EDN 測定が有用であると考え、現在国立成育医療センター研究所で測定を行っている。

（国立成育医療研究センターへの依頼方法については、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照）

鑑別診断；鑑別のワンポイント²³⁻²⁴⁾

感染症；敗血症、髄膜炎、細菌性腸炎、肺炎など：各種培養、画像検査、血液、髄液検査を行う。

代謝性疾患；先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症など：血糖、乳酸、ピルビン酸、タンデムマススクリーニング、アンモニア、血液ガス、アミノ酸分析、有機酸分析、などを行う。

凝固異常症；新生児メレナ（ビタミンK欠乏症）、DIC：凝固能、アプトテストなどを行う。

外科的疾患；腸重積、中腸軸捻転、肥厚性幽門狭窄症、メッケル憩室、ヒルシュスプルング病；小児外科との連携、各種画像診断、単純撮影、造影検査、内視鏡検査、シンチグラフィを行う。

その他；壊死性腸炎、炎症性腸疾患の初期、溶血性尿毒症症候群、消化性潰瘍、偽膜性腸炎、乳糖不耐症らを鑑別する。

消化器疾患鑑別

鑑別診断はもっとも重要なプロセスである。以下の疾患以外にも多くの重要な疾患を鑑別する必要がある。参考とすべき文献は、Up to date、成書（ワーキンググループの先生方に初学者の医師たちのため、重要文献、書籍をご指定おねがい申し上げます）

壊死性腸炎

主に低出生体重児に発症。全身状態不良で血便、腹部膨満を伴うことが多い。腹部レントゲンにて Pneumatosis intestinalis(+)。ただ、消化管アレルギーでも、Pneumatosis intestinalis がみられることが報告されており、鑑別は慎重に行う。

細菌性腸炎

発熱、血性下痢を伴い、全身状態も不良なことが多い。血液検査にて炎症所見が有意。便培養による菌の同定が必要。以下の2つにも注意する。

溶血性尿毒症症候群；細菌性腸炎後の、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害を特徴とする。便培養にて大腸菌 O-157、シゲラ等の病原菌が同定されることが多い。

抗菌薬起因性腸炎（偽膜性腸炎）；抗生剤により誘発される大腸炎で、水様下痢もしくは血性下痢を伴う。過去3ヶ月以内に抗生剤が投与されたかを確認する。全身状態は不良で、白血球やCRPが高値であることが多い。便培養によるクロストリジウム・ディフィシル菌（CD）の同定率は低い。便中のCD毒素検査は乳児では colonization を陽性と判断してしまう場合があるため、臨床像と併せて診断する必要がある。疑う症例では内視鏡が有用である。

乳糖不耐症

乳糖分解酵素の欠乏のため、乳糖摂取時に下痢、嘔吐、腹部膨満などの症状をきたす。血便は伴わない。胃腸炎などによる小腸絨毛のダメージにより一過性に生じることが多い。病歴の聴取が診断に有用。乳糖摂取後の呼気試験も確定診断に役立つ。乳糖除去食・乳による症状の改善がみられる。

新生児メレナ

上部消化管出血であり、吐血、タール便を呈することがある。ビタミンK欠乏症をはじめとする凝固能異常や易出血性の評価が必要。新生児の胃十二指腸の消化性疾患の報告も少なくない。NGチューブの留置にて、出血部位の特定ができることもある。

メッケル憩室症

無痛性で赤褐色からえび茶色の比較的大量の血便を特徴とする。診断にはメッケルシン

チが有用である。

中軸捻転症

胆汁性嘔吐を伴う全身状態不良の乳児にて鑑別を要する。腹部レントゲンにて異常ガス像あり、腹部エコー、上部消化管造影も診断に有用である。早急な外科コンサルトが必須。

腸重積症

間欠的腹痛、嘔吐、いちごゼリー様粘血便を特徴とするが、すべてを伴うことは少ない。診断にはエコーが有用でターゲットサインを有する。診断的治療として注腸造影が行われることもある。

肥厚性幽門狭窄症

進行性の非胆汁性嘔吐症で、血液ガスにて低クロール代謝性アルカローシスを呈する。エコーにて幽門筋の肥厚（4mm 以上）が特徴的である。

ヒルシュスプルング病

嘔吐と腸炎による血性下痢を伴うことがある。腸炎合併例は予後が悪く、早期の抗生剤投与が望まれる（クロストリジウム・ディフィシルもカバーする）。新生児期の排便困難の有無に関する病歴聴取が重要。確定診断には直腸生検による神経節細胞の欠損を確認する必要があるが、腹部レントゲン、注腸造影が鑑別に有用である。

逆流性食道炎

消化管アレルギーの診断的治療によっても、嘔吐が改善しない場合に疑う。PH モニター、上部消化管造影、消化管内視鏡などを行う。噴門形成術など手術が必要な場合もまれに存在する。

母乳性血便

リンパ濾胞増殖症

好酸球性胃腸炎

病理学的な診断名である。新生児-乳児消化管アレルギーと診断された患者であっても、消化管組織での好酸球の明らかな浸潤を認めた場合には、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎（食道に炎症が限局している場合）の病理診断名が加えられる。

治療法

有症状時の確定診断は難しいため、まず治療を開始し症状の変化を観察する。症状が消失し、体重増加が得られた後に確定のための負荷テストを行う。

症状が重症であれば絶食、輸液で治療開始し、症状がおさまってから栄養を開始する。治療乳には 3 種類ある。それぞれの患者の症状に応じて各局面で最良の治療乳選択というものがある。後述のアルゴリズムも参考にして選択をしていただきたい。

症状がごく少量の血便のみであれば、母乳血便などが考えられ、これを治療すべきかどうかは議論の分かれるところである。治療をせずとも、自然に軽快する場合もある。^{25,26}

母乳；最も好ましい。タウリンを始めとする栄養成分に富み、母が摂取した様々な蛋白質を微量に摂取でき、児の小腸パイエル板が免疫寛容を生じる機構があるため、以後の食物アレルギーの発症を予防する可能性もある。母乳によって症状が誘発される場合には、母に大まかに乳製品を摂取しないようにしてもらい、3 日後からの母乳を与えて、反応を見てみたい。児の症状が誘発されなければ母乳が使用できる。しかし、母の乳製品除去でも反応が出た場合は、母が摂取した米や大豆、その他に反応していると考えられ、この場合いは、母乳は中断するしかないと思われる。母自身が様々な除去を行って、もし栄養不足、疲労、集中力低下をきたすようなことがあれば、児の治療はより困難となる。

また、母乳摂取によって、児の症状が持続する場合、一定期間（2 週間～数か月）母乳摂取を止めて、症状改善を見ることがある。このとき母は睡眠中以外、3 時間おきに母乳を搾乳して、乳房を空にしておかないと、母乳分泌が停止することに留意したい。

高度加水分解乳；ニューMA-1、ペプディエットなど。有効であることが多いが、ごく微量の牛乳アレルギーに反応する児については、不適である。ビオチンが含まれていないので、長期間これのみに頼る場合は添加する必要がある。また中等度加水分解乳（MA-mi、ミルフィー、E 赤ちゃんなど）は反応する児が多く、勧められない。

アミノ酸乳；エレンタール P、エレメンタルフォーミュラなど。ほとんどすべての児において有効と思われる。反面、栄養的に不足している成分があり、児の発達成長にとり、完全とは言えない。

W/V%で 10-13%程度で開始し、症状を見ながら濃くして、最終的に 17%程度（簡単には、100ml の微温湯に 17g のミルクを溶かす）とする。特にエレンタール P は経管栄養として使用されており、1kcal/ml を 100%とする濃度の表現方法が別があり、混乱することがある。十分注意したい。

ごくまれにエレンタール P に含まれる大豆油に反応していると考えられる児が存在する。このときはエレメンタルフォーミュラに変更するとよい。

アミノ酸乳のみで哺乳を行う場合、ビオチン、セレン、カルニチン、コリン、ヨウ素が必要添加量添加されておらず注意が必要である。ビオチン、セレン、カルニチンを内服させることが望ましい。その他の 2 つについては、現在検討中。

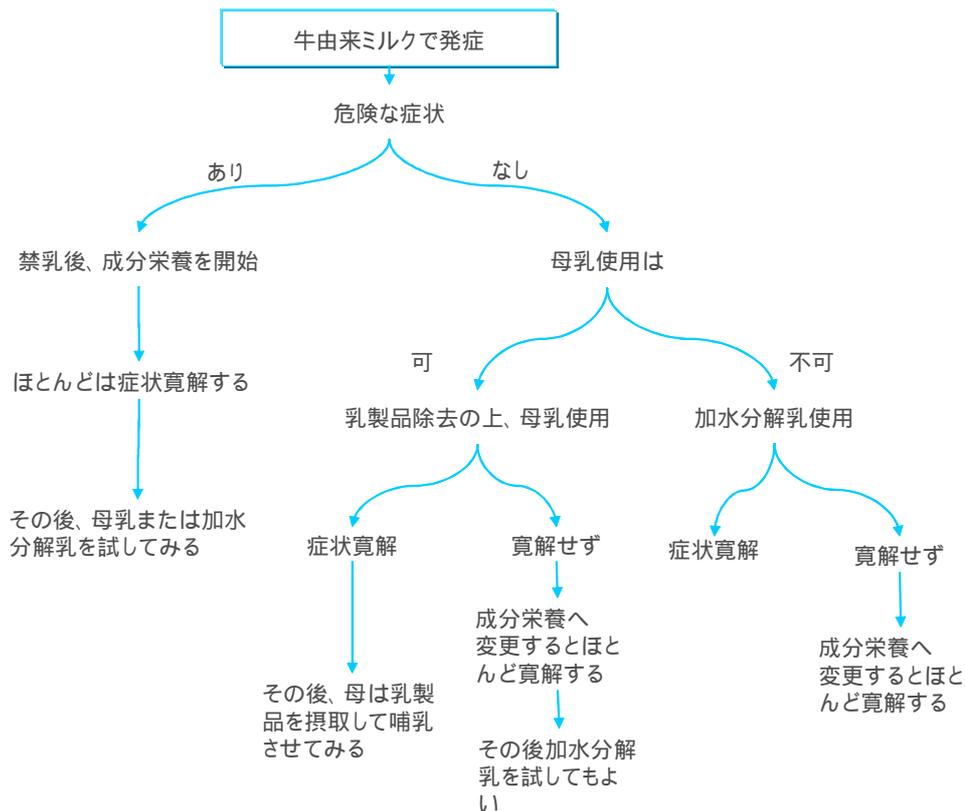
- ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半；10 μ g/日必要、乳児期後半；15 μ g/日必要といわれている。エレンタール P については、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。米国 NRC (National Research Council) は乳児期前半；35 μ g/日、乳児期後半；50 μ g/日が必要であるとしている。薬としては少量であるため、賦形剤として乳糖もしくはとうもろこしデンプンが必要となる。乳糖はごく微量の乳成分を含むため、デンプンの方が良いと考えられる。
- セレン 6 - 8 μ g/日必要。薬物として取り扱われていないため、テゾン（サプリメント）を使用してもよい。
- L-カルニチン（エルカルチン錠剤） 20-30mg/kg/日が望ましい。吸湿性が強いので、服用直前にアルミシートから取り出して、水にとかして飲ませる。
- コリン 検討中
- ヨウ素 検討中

そのほか

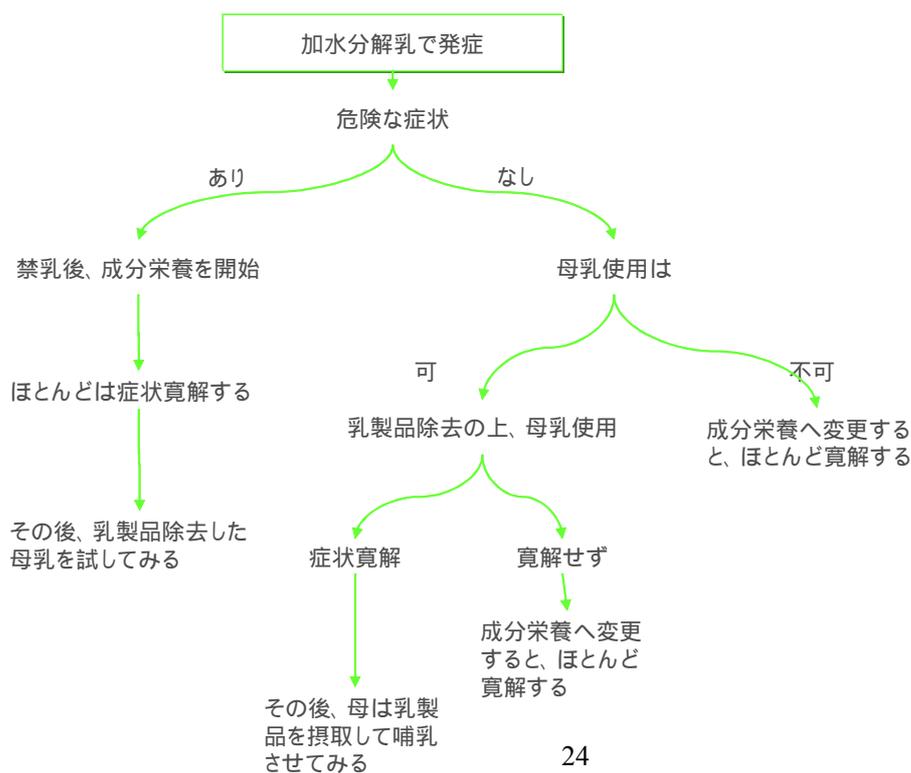
- 脂肪付加について ; エレンタール P、エレメンタルフォーミュラは脂肪の付加量が少ない。これが発達や成長に影響する可能性がないとは言えない。MCT オイルやしそのみオイル（DHA などに变化する）などを 1 日 2 回、1ml 程度付加してもよい。
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

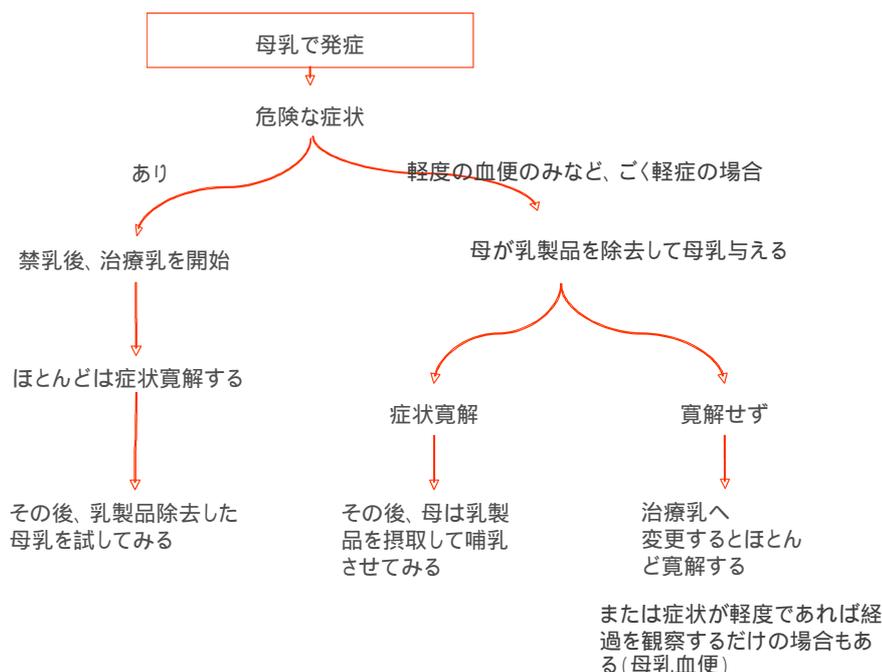
1. 牛由来ミルクで発症した場合



2. 加水分解乳で発症した場合



3. 母乳で発症した場合



保護者への説明

- 非即時型のアレルギー疾患である。消化管でアレルギー反応がおきている。
- 即時型食物アレルギーと異なり、微量でアナフィラキシーをはじめとする重篤な反応をきたすリスクは低い
- 原因食物を摂取しなければ症状は消失する。
- 合併症が起きなかった場合、予後は良好である。
- 離乳食開始後、米や大豆、鶏卵に対する反応がおきることもある。
- 原因食物は通常1品目、多くても2~3品目であり、食物制限の負担は大きくない。
- 除去が不完全で症状が遷延する場合、栄養障害や発達障害を来す可能性もある。
- 状況が許せば、寛解するまで6-12か月毎に負荷試験を行うことは利益がある。
- 負荷試験が陰性となれば食物制限は解除する。
- 約半数の症例で、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する。その場合、適切な治療を行えば心配ない。
- 次の妊娠について、本症が兄弟間で続発することは少ないため、特に注意する点はない。妊娠中の母の乳製品摂取については、母の摂取量にかかわらず本症の発症が見られているので、特に除去の必要はない。

クラスター3、診断治療困難な場合

クラスター3 は、体重増加不良、難治性下痢症、蛋白漏出胃腸症などを起こす。診断治療に難渋する場合が少なくない。消化管アレルギーで、ここまで悪化するのかと思うような患者も存在する。嘔吐や血便がある他のクラスターと違い、治療効果も判断しづらい。栄養障害などにより、深刻な状態となった場合、採るべき手段は限られてくる。タイミングを逃すことなく基幹病院へ転送し、以下の治療、検査を行うべきであろう。

中心静脈栄養；消化管疾患の場合は、経口栄養を一時的に止めたり、減らすなどして、糖、アミノ酸、脂質、ビタミン、微量元素らを十分に経静脈的に投与することが有効である。脳や身体の発達を損なわないよう、必要量を与えたい。肝障害を ALT(GPT)でモニターしながら行うが、我々は ALT 200 IU/mL 程度までの上昇は目をつぶっていることが多い。何よりも栄養によって脳を守ること、次に身体の成長を促すことに集中し、枝葉末節にとらわれないようにしたい。

消化管内視鏡；鑑別診断は、難しいことが多い。特に新生児-乳児期発症の炎症性腸疾患、免疫不全が基にある腸炎、膠原病など、消化管組織検査が必要である。中心静脈カテーテル留置とセットで、全身麻酔時に行うこともある。好酸球が多数認められた場合、クラスター3 の可能性が高まり、同時に好酸球性胃腸炎の病理診断名もつく。

免疫学的検査；鑑別として、免疫不全の先進的な検査を行う必要がある。

待つことの難しさ；食餌治療を開始しても、症状の改善が数週間得られないことはよくある。この間、自信を持って待つことは容易ではない。打つべき手はすべて行った上で待つということが必要であろう。

抗炎症薬の併用；組織診断がクラスター3 に間違いなく、しかも食餌治療のみで改善が困難な場合、ステロイド（プレドニン 0.5-1.0mg/kg）を一時的に併用することがある。

感染の管理；アレルギー炎症に、ロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルスをはじめとする消化管ウイルス感染症を合併すると、深刻な状態となることが多い。20 秒手洗いやうがいなどでウイルス伝播を起こさないことが、先進医療を見事に行うことと同じく重要である。患者家族、医師、看護師、各種スタッフなどで徹底したい。

年余にわたる好酸球性胃腸炎（EGE）への進展を防ぐ；一旦、改善したように見えても、その後何らかの食物に反応して消化管炎症が持続し、年余にわたる EGE に移行することがある。治療が行われなければ、生涯持続する可能性があるため、消化管炎症には常に目を光らせておかねばならない。

成育医療研究センターでの診断治療を希望される先生は、アレルギー科 野村伊知郎までご連絡ください（メール nomura-i@ncchd.go.jp、電話 03-3416-0181）。

参考文献

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):805-19
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-125.
3. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12:28-37,1986
4. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560,1978
5. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
6. Savilahi E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S61-6.
7. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105: 910-22.
8. Nowak-Węgrzyn A, Murano A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 2009;371-377.
9. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H and Matsumoto K, Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms, *J Allergy Clin Immunol.* 2011, Mar;127(3):685-688.e8.
10. Mehr S, Kakakios A, Frith K et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459-464, 2009
11. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 94; 425-428, 2009
12. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-219.
13. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-835.
14. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 Jan;109(1):150-4.
15. 木村光明,西庄佐恵,王茂治.消化管症状を主とする乳児の牛乳アレルギーの臨床像と検査値について. *日本小児科学会雑誌* 112 : 1287-1293,2008
16. 板橋家頭夫. 新生児の食物アレルギーの発症に関する研究-新生児ミルクアレルギー(新生児消化器症状)に関する研究-. in *食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究. 厚生労働省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成 18-20 年度総合報告書.* 2009 ; 19-22.
17. 野村伊知郎. 新生児食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究. *厚生労働省難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書.* 2010 ; 9-15.
18. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:501-505.
19. Shek LP, Bardina L, Castro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*60:912-919,2005
20. 木村光明. 乳児早期消化管型牛乳アレルギーにおけるアレルギー特異的リンパ球刺激 (ALST) の有用性. *日本小児アレルギー学会誌* 23:25-33,2009
21. Morita H, Nomura I, Orihara K, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. *American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21st, 2011 in Sanfrancisco CA.*
22. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H. Food protein-specific lymphocyte proliferation assay for the diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, *American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, 2010 in New Orleans*
23. 今井孝成,板橋家頭夫,宮沢篤生.ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き. *厚生労働省科学研究補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業.* 2009.
24. 野村伊知郎,新井勝大ら 新生児-乳児消化管アレルギー. *診断治療指針* 2010年1月11日改定版
25. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal Bleeding in Infancy: Clinical, Allergological, and Microbiological Examination. *Pediatrics* 2006;117:e760-e768
26. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and Outcome of Allergic Colitis in Healthy Infants with Rectal Bleeding: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):16-22.

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

Minds 準拠診療ガイドライン スコープ (SCOPE)

2014年12月7日野村伊知郎作成、統括委員会にて改訂

臨床的特徴

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、原因となる食物を摂取して、誘発される消化管炎症が本態である。

乳児用ミルク、乳製品が主な原因食物であるが、米、大豆、母乳なども10-20%の患者で原因となり得る。卵、小麦、魚介類、他も稀ではあるが原因となる場合がある。

症状は、嘔吐、血便、下痢、体重増加不良が主である。

よく見られる即時型食物アレルギーと違って、IgE非依存型反応が病態の中心である。このためIgE検査によって診断が行えない。重症者や、診断治療が遅れた場合、腸閉塞、腸管穿孔、栄養障害からの発達遅滞などが起こる可能性がある。

疫学的特徴

2000年ころから、我が国で急激な増加を見ている。2009年に行われた東京都の全数調査では、発症率0.21%であった。

診療の全体的な流れ

診断治療の定型的な方法を述べる。これに迷う件について、CQを作成する。

診断の定型的な方法

1. 症状から消化管アレルギーを疑う
2. 鑑別診断、他の重大な疾患、代表的な疾患を鑑別除外する
3. 本症に有用な検査方法 末梢血好酸球、リンパ球刺激試験、消化管内視鏡組織検査、便粘液好酸球細胞診、特異的IgE抗体検出のうち、実施可能なものを行う
4. 治療的診断開始
5. 負荷試験による確定診断

治療の定型的な方法

1. 重症～劇症；中心静脈栄養、アミノ酸乳を基本とする栄養、場合によってはステロイド全身投与
2. 重症；絶食、アミノ酸乳を基本とする栄養
3. 中等症；加水分解乳を中心とした栄養
4. 軽症；加水分解乳を中心とした栄養

[3-3 スコープ]

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	正式名称; 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎(新生児-乳児消化管アレルギー) 診療ガイドライン 簡略タイトル; 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎ガイドライン 英語タイトル; Guideline of Non-IgE mediated gastrointestinal allergy in neonates and infants
(2) 目的	<u>外来やベッドサイドなど、現場で医師と患者が読むことで容易に理解、相談でき、意思決定がスムーズに行える。その結果、適切な診断治療へと導くことができる GL を作成する。</u> 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、2000 年前後から急激に増加していると考えられている。いまだ不明な点も多いが、適切な診断と治療を受けることで、症状寛解が得られるため、医療者の果たす役割は大きい。また、初期の確定診断が困難であるため、診断的治療を適切に行う必要がある。診断治療法の進歩を十分に加味して、患者の成長発達に最も有益かつ妥当な診断治療を行うことを目的とする。
(3) 疾患トピックの説明	
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場：一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者：新生児科医、一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師 医療者以外適用が想定される者：患者および患者保護者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、厚生労働省難治性疾患；好酸球性消化管疾患研究班、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が主体となって組織された、好酸球性消化管疾患ガイドラインワーキンググループによって作成された。既存の新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針や、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドラインを参考にするとともに、この分野で初めて Minds に準拠した作成を行った。

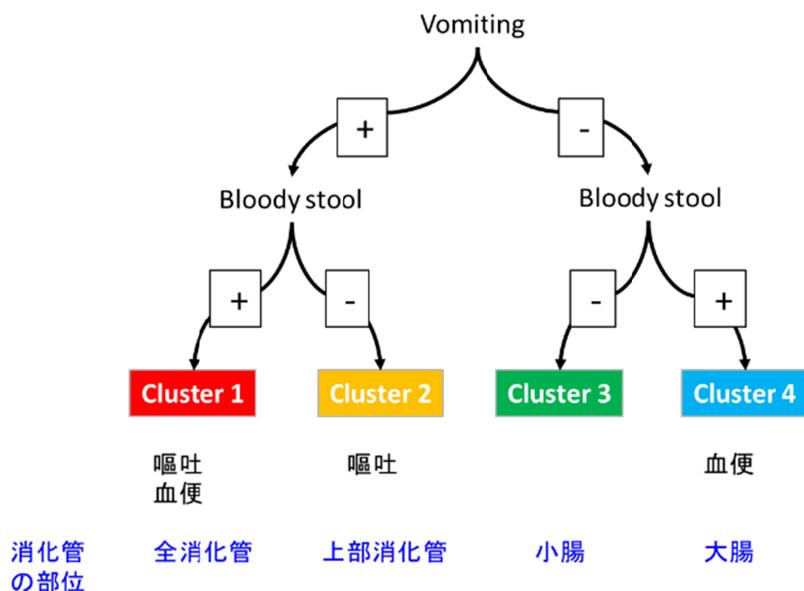
(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	<p>背景</p> <p>急激に患者数が増加している(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>欧米と臨床症状、検査所見が異なる患者が多い(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>見逃すと、重大な合併症を引き起こす場合がある</p> <p>いくつかの病型に分かれる、臨床像、検査所見が異なる(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>特に、嘔吐と血便のない病型は診断治療が困難である(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>負荷試験の判定が難しい場合がある(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>診断が難しいため、診断治療のステップを定めるとともに、治療的診断を行う必要あり(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>急性期の診断検査にはいくつかあり、どれも完璧とは言えないので組み合わせて判断する</p> <p>栄養障害に対して、強力な治療を必要とする場合がある</p> <p>重症度がさまざまであり、これに応じた診断治療を行う(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>いつ負荷試験をすべきか いつまで除去を行うべきか 食物の除去深度はどこまで行うべきか</p> <p>合併症にはどのようなものがあるか(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>第一線の開業医師たちが、本症を疑わなければならない患者の線引きを行えるようにしてほしい(友政先生)</p> <p>内視鏡を行うべき場面、時期について</p>
-----------	---------	---

	重要臨床課題2	我が国における、新生児-乳児消化管アレルギーは、診断治療指針の普及などがあり、正しい知識は広まりつつある。新生児集中治療施設、病院小児科などで、適切な診療が行われている場合が多い。しかし、未だ不明の点が多く、有力な診断治療バイオマーカーもないため、判断に迷うことが多い。そこで、過去に報告された症例報告、症例集積研究をもとに、Minds に準拠したシステムティックなガイドライン作成を行うことは、この判断をサポートする可能性があると考えた。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	<p>本ガイドラインがカバーする範囲; 新生児期、乳児期発症の消化管アレルギー 本ガイドラインがカバーしない範囲; 鑑別診断の詳細について 稀少疾患まで含めると膨大となる</p> <p><u>本ガイドラインがカバーする臨床管理</u> 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法</p> <p><u>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</u> 外科治療</p>	
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	本症の適切な診断検査の方法とは何か(吉田先生の案)
	CQ2	本症の適切な治療法とは(吉田先生の案)
	CQ3	負荷試験の時期と方法はどうすればよいのか(吉田先生の案)
	specificなCQ	<p>下に、より specific な CQ を列挙する。作成委員会で更に CQ の募集をかけて、最終決定する。</p> <p>CQ1. 体重増加不良の患者で、早期診断をするには、消化管内視鏡検査が必要か? 他の検査だけで行う場合と比べて、得失はどうか?</p> <p>CQ2. 重症者で体重が低下している場合、診断検査の最適な手順は何か? 早急に負荷試験を行うべきか?</p> <p>CQ3. 血便があった場合の鑑別、診断検査としては、便粘液好酸球の観察が最良か?</p> <p>CQ4. 重症の場合、経口栄養は加水分解乳で開始すべきか、それともアミノ酸乳で開始すべきか?</p>

		<p>CQ5.低栄養をきたしている場合、中心静脈栄養を開始すべきか否か?</p> <p>CQ6.重症者で食餌治療のみで改善が得られない場合、全身ステロイド治療を行うべきか?</p> <p>CQ7.外来診療で体重増加が思うように得られない場合、入院による摂食状況の観察を行うべきか?</p> <p>CQ8. 次子を妊娠中の母親は、牛乳、乳製品の摂取を控えるべきか?</p> <p>CQ9.少量の血便が持続している患者で、除去治療は必要か否か?</p> <p>CQ10. 負荷試験を行い、ショック状態となった。この治療として、下肢挙上、細胞外液急速輸注、酸素投与に加えて、ステロイドを静脈投与すべきか? それともエピネフリン筋肉注射が良いか?</p> <p>CQ11. 原因食物同定のための食物負荷試験は、1回摂取法と、3週間連続摂取する chronic tolerance test とどちらを行うべきか?</p> <p>上記 CQ1~11 は specific に過ぎ、論文が集まらない可能性がある。このため、まずは吉田先生の案を実行する。</p>
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	2015年4月*日から2016年3月*日	
(2)エビデンスの検索	<p>エビデンスタイプ</p> <ul style="list-style-type: none"> 既存のガイドライン、システマティックレビュー(SR)/メタアナリシス(MA)論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。 個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、論文、会議録まで検索対象とする 	

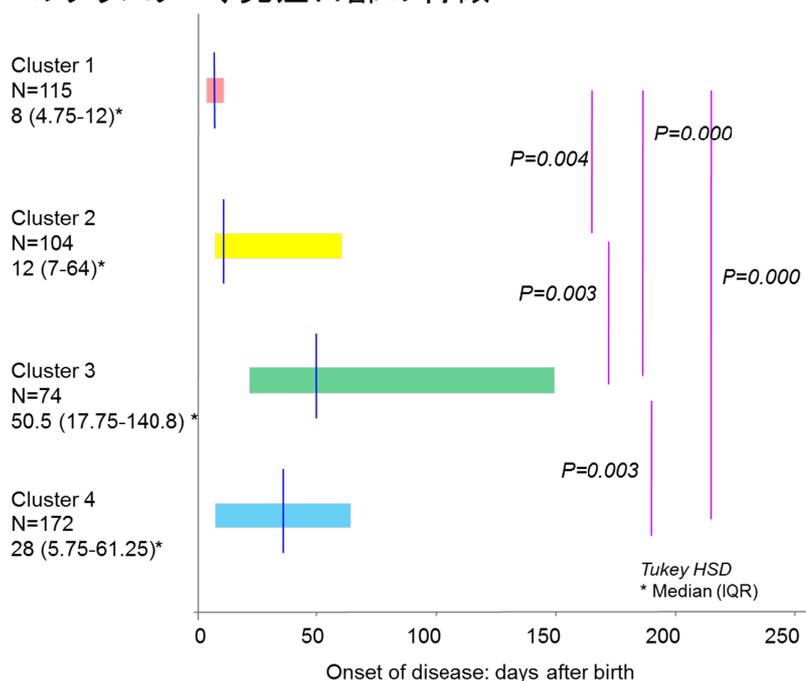
	<p>データベース</p> <ul style="list-style-type: none"> • 個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌 • SR/MA については、英文は Pub Med と Cochrane Review、和文は医中誌 • 既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds) <p>検索の基本方針</p> <p>CQ からの検索ワードの抽出と検索式の作成</p> <p>系統的文献検索</p> <p>検索文献のタイトルと抄録からの 1 次選択</p> <p>1 次選択論文をすべて読んで 2 次選択</p> <p>2 次選択論文の構造化抄録の作成と RCT 論文でのバイアスリスク表の作成</p> <p>検索対象期間</p>
(3)文献の選択基準、除外基準	
(4)エビデンスの評価と統合の方法	Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。
3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> • 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 • 方法の詳細は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年に基づく。
(2)最終化	
(3)外部評価の具体的方法	AGREEII
(4)公開の予定	2017/3/1

参考；クラスター分類 嘔吐と血便の有無により 4 つのグループに分かれる、これらは発症日齢に差があり、かつ検査所見や負荷試験誘発症状にも差がある。



Nomura I, Morita H et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:685-688

4つのクラスター、発症日齢の特徴



診療アルゴリズム 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

特異的検査

1. リンパ球刺激試験
2. 末梢血好酸球
3. 便好酸球
4. 消化管内視鏡

Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

診療アルゴリズム Cluster 1 嘔吐あり血便あり

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
 2. 末梢血好酸球
 3. 便好酸球
 4. 消化管内視鏡
- 新生児早期のことが多い
腸閉塞、先天性腸疾患を鑑別
速やかに、絶食、治療ミルクの
使用を行う
治療成功か否か、嘔吐と血便が
改善すれば、判定しやすい
ALSTIは高率に陽性となる

Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

早期に寛解していることも多い
安全性を重視しながら負荷試験
を進めても良い

診療アルゴリズム Cluster 2 嘔吐あり血便なし

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
 2. 末梢血好酸球
 3. 便好酸球
 4. 消化管内視鏡
- 腸閉塞、先天性腸疾患を鑑別
速やかに、絶食、治療ミルクの
使用を行う
治療成功か否か、嘔吐が改善す
れば、判定しやすい
ALSTIは高率に陽性となる

Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

安全性を重視しながら負荷試験
を進めても良い

診療アルゴリズム Cluster 3 嘔吐なし血便なし

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
 2. 末梢血好酸球
 3. 便好酸球
 4. 消化管内視鏡
- 診断が難しいことが多い
内視鏡が必要となることが多い
体重増加不良から、成長発達障
害を起こすことがある
治療的診断への反応が遅い 数
週間経過を見る必要がある

Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

負荷試験は2-3週間の連続負荷
が必要である
ミルク以外の原因食物の判定
が簡単ではない

診療アルゴリズム Cluster 4 嘔吐なし血便あり

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
 2. 末梢血好酸球
 3. 便好酸球
 4. 消化管内視鏡
- 治療的診断への反応は良好
軽症者について、治療の必要性
がない、自然寛解症例が含まれ
る

Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

負荷試験は2-3週間の連続負荷
が必要である
ミルク以外の原因食物の判定
が簡単ではない

小児 成人の好酸球性消化管疾患

Minds 準拠診療ガイドライン スコープ (SCOPE)

山田佳之先生作成、木下芳一先生改訂 20141208

[3-1 疾患トピックの基本的特徴]

臨床的特徴

好酸球性食道炎 (EoE) は、米国で American Gastroenterological Association (AGA)、American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)、American College of Gastroenterology (ACG) から 2007、2011、2013 年にガイドラインが発表された。好酸球性胃腸炎 (EGE) に関して出版されたガイドラインはない。1990 年に Talley NJ らの基準がしばしば用いられる。また厚労省の研究班で作成された成人の診断治療指針がしばしば引用されているが新しい研究成績に基づき改訂が必要と考えられる。

好酸球性消化管疾患 (EGID) はその部位により好酸球性食道炎 (EoE)、胃腸炎 (EGE)、大腸炎 (EC) に大別される。EGE と EC の厳密な区別は困難であり、EGE に包括する。原因によって一次性と続発性 (二次性) に分類される。また一次性の食道好酸球増多 (広義の一次性 EoE) は狭義の EoE と PPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) にわけられる。二次性は基礎疾患の治療が主であり、主として一次性についてガイドラインが必要である。一次性の病態は IgE 型と非 IgE 型の混合型アレルギーとされているが非 IgE 型が主であると考えられている。しばしば複数の抗原が原因となる。小児 EoE に関しては患者数の多い欧米でのガイドラインを参考に本邦の診療の特徴を加味することも考えられる。それに対して EGE は本邦で患者数が多く、欧米のガイドラインも存在しないことから新規にガイドライン作成が必要である。(図 1)

疫学的特徴

EoE は欧米で、1990 年代後半から患者数が急増し、米国での有病率は 52 人/100,000 人と言われており、75% が男性で、小児に多い。一方、本邦成人での有病率は、17.1 人/100,000 人との報告されており、報告数は増加している。一方、本邦小児の典型的な EoE は研究班開始時より報告が増えたが、未だ数例しか確認出来ていない。アジア諸国でも報告はまだ少ない

小児 EGE に関しては医学中央雑誌を中心とした検索で 2005 年以降に本邦で 100 例近くの報告があった。また本邦成人では EGE は平均 24 人/年であった。一方、欧米では小児 8.9 人/年、成人 5.9 人/年との報告がある。現時点では EGE の方が本邦の小児では頻度の高い疾患と考える。

診療の全体的な流れ

臨床症状で疑い、内視鏡的に消化管組織を生検して病理所見で著明な好酸球性炎症を確認することで診断される。しかし小児では消化管内視鏡検査が可能な施設が限られていることもあり、最初から EGID を疑い生検される症例は少ないと考える。このため小児の EGE では末梢血好酸球増多が著明で消化器症状が強い場合や蛋白漏出性胃腸症を認めているような症例が中心となる。一方成人では下痢、腹痛を主訴として内視鏡検査を受け内視鏡生検で粘膜固有層に好酸球の浸潤が多いことが診断のきっかけとなる例が多いと考えられる。小児の EoE では患者数が少ないこと末梢血好酸球増多はあっても著明ではないことから、臨床では食事摂取がすすまない患者で、心因性を否定する目的もあり精査される場合などが多いのではないかと考えられる。一方成人では胸のつかえ感や胸焼け症状などで内視鏡検査を受ける例に加えて、自覚症状は軽度であるが検診目的に内視鏡検査を受検し内視鏡像の異常で疑われる例も多いことが分かっている(診断の流れは図1参照)。

[3-3 スコープ]

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	正式名称: 好酸球性消化管疾患ガイドライン 簡略タイトル: 好酸球性消化管疾患(EGID) 英語タイトル: Guideline of Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)
(2) 目的	好酸球性消化管疾患が適正に診断・治療されることを目的とする。
(3) トピック	EGIDの診断と治療
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場: 一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者: 一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師 医療者以外適用が想定される者: 患者および患者保護者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、これまでの厚生労働省難治性疾患研究班で提案された診療指針および指針案、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン、2007年、2011年、2013年に発表された欧米での好酸球性食道炎ガイドライン、最も引用されてきた1990年のTalley NJらの好酸球性胃腸炎の基準、好酸球性食道炎研究が推進された後に提案された2011年のLwin Tらの好酸球性胃炎の基準、2013年のXanthakos SAらの好酸球性大腸炎のスクリーニング基準、2006年のDeBrosse CWらの小児の消化管好酸球数の基準値を参考にするとともに、文献エビデンスに基づき、さらに本邦での本疾患群の特徴を加味し、Mindsガイドライン2014に準拠して作成する。

(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	<p><u>重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」</u> EoE:内視鏡検査所見は疾患特異性が高く、診断に有用だが、小児ではより侵襲的であり内視鏡検査の適応がはっきりしていない、また一方では無症候性食道好酸球増多、食道好酸球増多を伴う胃食道逆流症、PPI-REEが存在し、これらが単一疾患か否かが明らかでない。 EGE:内視鏡所見が非特異的である。病理診断においては健常者でも生理的な消化管の好酸球浸潤が存在し、部位により数が異なるため、好酸球増多の基準が曖昧である。小腸の検索が困難であり、検索の適応もはっきりしない。典型的なEoEの内視鏡所見、</p>
	重要臨床課題2	<p><u>「治療-副腎皮質ステロイド薬と食事(除去食)療法」</u> EoE:小児では局所ステロイド嚥下と除去食は同等の効果とも言われている。QOLは局所ステロイドが勝り、しかし食事療法には根治の可能性がある。小児では多くの疾患に長期ステロイドを使用するので、全身性ステロイドは使用しやすく、中等症以下でも考慮しても良いかもしれない。原因抗原同定が困難であるが、6種抗原除去・成分栄養はQOLが悪く、全身状態が比較的良いことの多いEoEでの適応は熟慮すべきか。PPI-REEの治療方針はどうすべきか。 EGE:全身性ステロイドがしばしば用いられ有用であるが、しばしば再燃し投与量が多くなる。局所ステロイドも存在するが限定的。EoEに比べ部位が広範囲で内視鏡・病理所見での治療効果判定も困難である。食事療法は原因抗原同定が困難であり、前述のような効果判定の困難さもある。故に適応をどうすべきか。6種抗原除去・成分栄養が必要か。</p>
(7)ガイドラインがカバーする範囲	<p><u>本ガイドラインがカバーする範囲</u> 小児(2歳以上)から成人まで 乳児(2歳未満)でもEGIDとして扱う方が良い患者(乳児EoEなど) <u>本ガイドラインがカバーしない範囲</u> 2歳未満 2次性EGID <u>本ガイドラインがカバーする臨床管理</u> 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法 <u>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</u> 外科治療</p>	
(8)クリニカルクエス ション(CQ)リスト	CQ1	<p>重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通) CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通)</p>
	CQ2	<p>重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬と食事(除去食)療法」のCQ CQ2-1.EoEの一部の例にはPPI治療が有用か CQ2-2.経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-3.局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通) CQ2-4.経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通)</p>

	CQ3	重要臨床課題1と2両方のCQ CQ3-1.治療効果・予後判定に消化管組織好酸球数の測定は有用か
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール		2015年4月*日から2016年3月*日
(2)エビデンスの検索		<p>エビデンスタイプ</p> <ul style="list-style-type: none"> 既存のガイドライン、システマティックレビュー（SR）/メタアナリシス（MA）論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。 個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、論文、会議録まで検索対象とする <p>データベース</p> <ul style="list-style-type: none"> 個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌 SR/MA については、英文は Pub Med と Cochrane Review、和文は医中誌 既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds) <p>検索の基本方針</p> <p>CQからの検索ワードの抽出と検索式の作成</p> <p>系統的文献検索</p> <p>検索文献のタイトルと抄録からの1次選択</p> <p>1次選択論文をすべて読んで2次選択</p> <p>2次選択論文の構造化抄録の作成とRCT論文でのバイアスリスク表の作成</p> <p>検索対象期間</p>
(3)文献の選択基準、除外基準		

(4)エビデンスの評価と統合の方法	Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。
3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> • 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。 • 方法の詳細は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年に基づく。
(2)最終化	
(3)外部評価の具体的方法	AGREEII
(4)公開の予定	2017/3/1

pEGID疾患アルゴリズム

