

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 27 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 28 (2016) 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--- 11
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一
2. 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----- 17
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸
3. 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--- 19
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
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--- 31
順天堂大学医学部小児科 大塚宜一
5. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、全国 Web 登録症例の臨床情報検討-- 47
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 鈴木啓子

(資料) -----

.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

平成 27 年度

・ 総括研究報告

平成 27 年度

. 分担研究報告

・研究成果の刊行に関する一覧表

・ 研究成果の刊行物・別刷

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 27 年度 研究報告書

発行者 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

研究代表者 野村 伊知郎

連絡先 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療研究センター

免疫アレルギー研究部

生体防御系内科部 アレルギー科

TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-3416-2222

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--- 11
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一
2. 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----- 17
福岡大学筑紫病院 消化器内科 松井敏幸
3. 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--- 19
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
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--- 31
順天堂大学医学部小児科 大塚宜一
5. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、全国 Web 登録症例の臨床情報検討-- 47
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 鈴木啓子

(資料) -----

.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、分家兼検索を行った。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を調査中であり、遺伝的背景（別研究計画）の探索を行っている。6) 世界の症例のシステマ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。

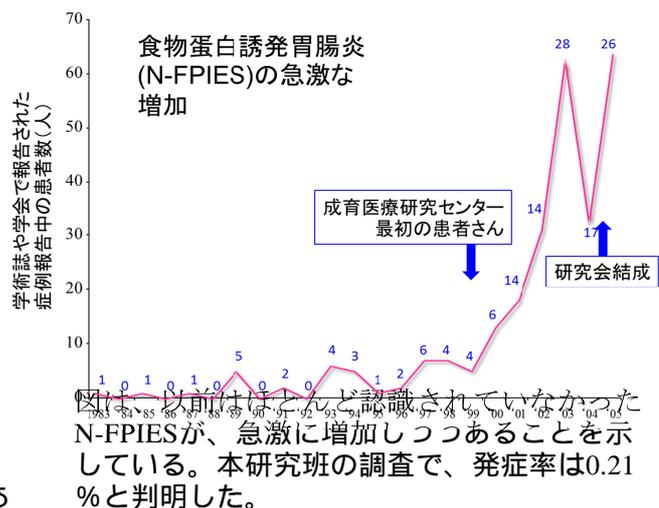
新生児-乳児における

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） 食道に炎症が局限

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、6%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6%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	日本産婦人科・新生児医学会雑誌 42巻2号 P503
腸軸捻転を疑われ開腹術	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慮した症例		
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。

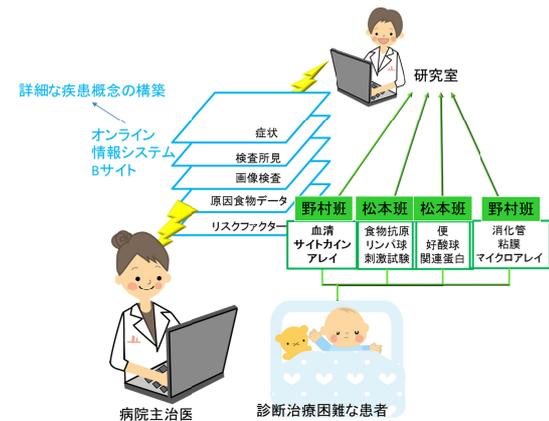
- EGID症例集積により正確な疾患概念を確立する
最も重要なミッションである。新規オンライン登録システムBサイトを完成させた。登録データを解析し、疾患概念をより詳細に構築する。
- 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針とMinds準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

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、学会審議を重ねており、2015年度の成果をもとに、新版を完成している。今後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中である。

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 2013)、便 EDN測定において成果をあげるとともに、30種類の血清サイトカインを測定し、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）。

2015年6月本研究計画で運営しているオンライン登録システムBサイトを利用して、患者医療情報を登録することにより、患者phenotypeを明らかにし、同時に以上の検査を行う、検査法開発コホートを開始した。下図に示すように、主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。



図；診断検査開発コホートの概要；主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。

また本研究課題では、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。

- 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。
- 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

発症原因を探索するために、N-FPIESと対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、聞き取り調査を行っている。

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にのっとった評価を受ける。

担当；班員全員。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；成人については完成。論文発表を行った。

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

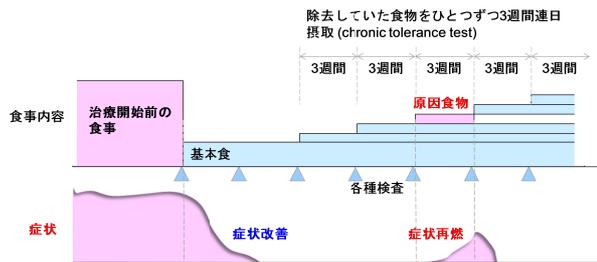
4. 治療法について評価する

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。2015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った。

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程度存在する原因食物を同定することができる。

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

発症原因を探索するために、N-FPIESと対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、質問紙を作成し、聞き取り調査を行っている。

GWAS, 腸内細菌 microbiome
これは他の研究申請で行う。

5. 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、国際誌に論文発表を行った。
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、発症年齢、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者が、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 750 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、2015 年度は rewrite を促すなど、データのクリーニングによって欠損値の少ない、信頼できるデータが完成した。

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。

その他、クラスター1と2では経膈分娩が70%前後であるのに対し、クラスター3、4では55%前後と有意に少なく、クラスター3.4では出生後の腸内細菌形成の異常が発症に関わっている可能性が示唆された。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17%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候補を決定した。2015年度は2回の作成委員会と、数回の責任者会議が開かれ、疾患概念や病名のすり合わせについて、コンセンサスを形成することに時間を費やした。SRチームを選抜し、文献検索を行った。

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

2015年6月診断検査開発コホートを発足させた。本研究計画の患者登録システムBサイトにて、患者医療情報と開発中の診断検査（血清サイトカイン、リンパ球刺激試験、便EDN；別研究計画による）を登録し、全国の主治医と研究者が双方向に連絡を取り合って進行している。これまでに80名の登録がなされている。

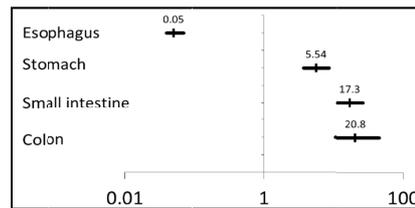
成人の各消化管組織の好酸球数正常値を確立し得た。これにより組織診断精度が高まると思われる（Matsushita et al. Am J. Surg Pathol 2015）。小児について作成を急ぐ

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、14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）。2015年度は学会発表2つを行った。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、数か月に及ぶ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, 消化管マイクロバイオーム；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。

2つの論文が既に完成した（Ito et al, Allergology International 2015, Ishimura et al J Gastroenterol Hepatol 2015）。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。

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。2015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注意した。

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の症状寛解に成功し、その後の1食物1か月間連続摂取するchronic tolerance testによって各患者がそれぞれ1-3種類持つ原因食物の同定も行え、QOLの大幅な改善が見られた。EGEは、これまで食物抗原の関与は疑問視されていたが、大きな転換点となりつつある。

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、システム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. EGD 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ともに初期の疾患概念を構築することに成功し、現在は新たな解析からより深い事実が明らかになりつつあり、論文化を行っている。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；より多くの正確な患者情報を登録し、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28年2月27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。

2016年度中にMindsガイドラインを作成し、公開する予定である。

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、十分な検体数を得、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つて、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

オンライン症例登録システムに支えられ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プ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. 所 陽香, 梅田 千里, 柳澤 妙, 池本智, 本木 隆規, 山内 裕子, 田村 英一郎, 赤司 賢一, 野村 伊知郎, 勝沼 俊雄, 体重増加不良から新生児-乳児消化管アレルギーの診断に至った男児例, 小児科診療 78, P1845-1848 (2015.12).

2. 野村 伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 78 巻, P1247-1253 (2015.09)

3. 野村 伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー, 小児科診療 78 巻 9 号 p1247-1253, 2015 年 9 月.

4. 正田 哲雄, 野村 伊知郎 腸とアレルギー疾患における腸の役割, 小児外科 47 巻 4 号 p341-344, 2015 年 4 月.

5. 野村伊知郎, 新生児-乳児消化管アレルギー小児科診療, 77 巻増刊, 小児の治療指針 p 275-279, 2014.04

6. 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, 118 巻 4 号, p 623-629, 2014.04

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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

厚労省難治性疾患、難病指定医研修テキスト原稿を厚労省に提出

- 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

- 山本 明日香, 上里 忠光, 小峰 素子, 杉本 雅子, 牧野 篤司, 野村 優子, 石垣 信男, 折原 芳波, 正田 哲雄, 野村 伊知郎, 同時期に発症した新生児-乳児消化管アレルギーの一卵性双生児例, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
- 吉田 明生, 野村 伊知郎, 安藤 友久, 齋藤 麻耶子, 橋本 みゆき, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 夏目 統, 山本 貴和子, 正田 哲雄, 川口 隆弘, 世間瀬 基樹, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 6 種食物抗原除去などの治療が奏効し長期寛解が得られた好酸球性胃腸炎 8 例, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
- 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 鈴木 啓子, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 博久, 松本 健治, 非 IgE 依存性消化管アレルギー患児における CRP 上昇には抗原特異的な IL-6 産生が関与する, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
- 野村 伊知郎, 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類 有効性と有用性 新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について, 第 52 回日本小児アレルギー学会, 2015 年 11 月 21-22 日、奈良市.
- 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 博久, 松本 健治, 好酸球増多疾患 IgE 非依存性消化管アレルギーの病型ごとに抗原刺激リンパ球培養上清のサイトカインプロファイルは異なる, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
- 鈴木 啓子, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 折原 芳波, 大矢 幸弘, 松本 健治, 消化管アレルギー 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, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.

7. 正田 哲雄, 野村 伊知郎, 非 IgE 依存性消化管アレルギー最新の知見 消化管アレルギー診療に役立つバイオマーカーの探索経過, 第 64 回日本アレルギー学会, 2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
8. 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
9. 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, 齋藤博久, 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.
10. 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.
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, 齋藤 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.
12. 折原 芳波, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 松田 明生, 齋藤 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, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, **Nomura I**. Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33. *J Allergy Clin Immunol*. 2016, in press.
2. 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 Int*. 2015;64:260-5.
3. Ito J, Fujiwara T, Kojima R, **Nomura I**. Racial differences in eosinophilic

- gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian. *Allergol Int.* 2015;64:253-9.
4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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. Tetsuo Shoda, Ichiro Nomura, Katsuhiko Arai, Hirotaka Shimizu, Yoshiyuki Yamada, Kanami Orihara, Hideaki Morita, Akio Matsuda, and others, Eosinophil-Related Gene Expression in Children with Eosinophilic Gastrointestinal Disorders (EGIDs), American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.
2. Kanami Orihara, Ichiro Nomura, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Hiroko Suzuki, Akio Matsuda, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Plasma Cytokine/Chemokine

Profiles in Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

3. Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Kanami Orihara, Yukihiko Ohya, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Clinical Characteristics of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy: Analysis of Nation-Wide Web-Based Online Patient Registry, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. Nomura I, Non-IgE Mediated Gastrointestinal 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/ich/pdf/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

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的として、作成に必要な情報収集のための検討を行った。その結果、日本人と欧米白人の好酸球性消化管疾患には遺伝子発現の点から見ても臨床像から見ても極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。そこで日本人向けの診療ガイドライン作成において欧米白人を対象に得られたデータを参考とすることが可能であることが確認できた。また本研究において消化管の各部位の健常者での好酸球の浸潤数が明らかとなった。これは診断指針の作成においてカットオフ値の設定に重要なデータとなる。さらに生検診断において適切な生検部位も明らかとすることができた。これらのデータを参考に診療ガイドラインの作成を進めていくことが必要である。

A・研究目的

現在、成人に発症する好酸球性消化管疾患を食道にだけ病変が形成される好酸球性食道炎と食道の病変の有無にかかわらず胃や腸に病変が形成される好酸球性胃腸炎分類し、それぞれに関して診断の指針と治療の指針を作成し発表してきた。これらの指針は難病疾患のホームページにも掲載され好酸球性消化管疾患の診療に広く使用されている。ただ、これらの指針は日本人患者の臨床情報が限られていたため、主に欧米の白人患者の臨床情報に基づいて作成されている。このため、日本人患者の臨床像を明確にし、それに基づいた診断と治療の指針を診療ガイドラインとして明確に示すことが重要となっている。そこで本研究では日本人の好酸球性消化管疾患の臨床像を明らかとし、日本人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する。

B. 研究方法

1.日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

日本人の消化管各部位の粘膜の正常な好酸球浸潤数を決定するために、日本人健常者にスクリーニング目的などで行われた消化管内視鏡検査時の生検材料および日本人とハワイ在住の白人の消化管癌で手術切除された組織の癌から十分に離れた部位の消化管組織を材料として検討を行う。検討は食道は上皮内、他の消化管は粘膜固有層内の浸潤好酸球数を顕微鏡下で計測し、生検材料と手術材料、白人検体と日本人検体の比較を消化管各部位で行う。

2.最近患者数の増加が著明な好酸球性食道炎の増加原因としての日本人の胃酸分泌能の時代変化に関する検討

好酸球性食道炎患者の数が最近著しく増加しており、島根大学病院では2週間に1人ずつ新たな好酸球性食道炎の患者が発見されている。

好酸球性食道炎増加の原因としては様々な要因が考えられるが好酸球性食道炎患者の約60%が胃酸分泌抑制療法に反応することを考えると、日本人の胃酸分泌が増加し白人レベルに達した可能性が要因の1つとして考えられる。私たちは1970年代と1990年代に日本人の胃酸分泌を有管法とペンタガストリン負荷試験を用いて検討し、1970年から1990年の20年間に胃酸分泌能が有意に増加していることを明らかとしてきた。そこで、同じ方法を用いて、同じ地域で従来と同様に日本人ボランティアを募集し、2010年代の日本人の胃酸分泌能を明らかとし、従来のデータと白人の胃酸分泌能とを比較検討する。

3.日本人好酸球性食道炎と白人の好酸球性食道炎の臨床像、病態の違いを明らかとし、白人の臨床データを日本人に応用できるか否かを明らかとするための検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜の生検材料を用いて発現RNAのマイクロアレイ解析を行い、食道粘膜での蛋白合成の変化を日本人データと既に報告されている白人データで比較する。日本人と白人で同様の蛋白発現変化がみられれば白人患者での診療経験を日本人患者にもそのまま利用することができるだろうと期待される。

さらに白人、アジア人、日本人の好酸球性消化管疾患に関して既に発表されている臨床データを系統的に収集し、systematic review、メタ解析を行い比較検討する。このようなアプローチを用いることで白人、日本人以外のアジア人、日本人患者の類似性が確認されれば、白人、日本以外のアジア人の診療経験を日本人の診療計画に取り入れることができ、日本人のための診療ガイドラインの作成を行う上で極めて重要な情報となると期待される。

4.好酸球性食道炎の診断確度を高めるための内視鏡下の生検部位に関する検討

好酸球性消化管疾患の確定診断は内視鏡下の生検組織の病理組織検査に基づいて行われている。ところが、好酸球の浸潤が消化管粘膜の広い範囲にわたって均一ではなく、不均一な分布がみられることが既に明らかとなっている。このため、生検を行う部位によっては正確な診断が行えない可能性がある。そこで、好酸球性食道炎患者を対象として食道の各部位の好酸球数を検討し、食道のどの部位、どのような内視鏡所見を呈する部位を生検すると確度が高く診断をおこなうことができるかを明らかとする。

これらの4種の研究は島根大学医学部の倫理委員会に研究計画を申請し承認を受けたのちに行う。また研究参加者の保護、個人情報保護には特段の注意を払う。

C.研究結果

1.日本人健常者における消化管各部位の好酸球の正常浸潤数に関する検討

消化管全体を見ると好酸球は健常者の食道上皮内にはほとんど存在せず、胃、十二指腸、空腸、回腸となるに従って好酸球浸潤数が増加し終末回腸から盲腸、上行結腸において最大数になった後に直腸に至るまでに、浸潤数の減少が起こることが明らかとなった。また、健常者の消化管粘膜に浸潤する好酸球の数は白人と日本人でほぼ同一であることが明らかとなった。このため、好酸球性消化管疾患の診断の基準を検討する場合に白人と日本人の異常好酸球浸潤のカットオフ値を同じ基準で設定することが可能であると考えられた。さらに、消化管の部位によって正常カットオフ値を別々に設定することが必要であることも明らかとなった。この成績はAm J Surg Pathol 39: 521-527, 2015に発表した。

2.最近患者数の増加が著明な好酸球性食道炎の増加原因としての日本人の胃酸分泌能の時代変

化に関する検討

日本人健常者約 100 名を対象として消化管疾患のスクリーニングを行った後に胃酸分泌能を測定した。測定データを同じ方法で計測した私たちの 1970 年、1990 年代の成績と比較したところ、日本人の胃酸分泌能は 1970 年代から 1990 年代までは有意に増加したが、それ以降 2010 年代まで増加がみられないことが明らかとなった。このような成績は好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の最近の増加に胃酸分泌の増加が関与している可能性が低いことを示していると考えられた。好酸球性食道炎の半数以上はプロトンポンプ阻害薬を用いた治療で寛解状態にすることが可能であるが、このような治療は今後も同様に行われるべきで、ガイドラインでは治療の第一段階であり続ける必要があることが確認された。本成績は J Gastroenterol 50: 844-852, 2015 に発表した。

3. 日本人好酸球性食道炎と白人の好酸球性食道炎の臨床像、病態の違いを明らかとし、白人の臨床データを日本人に応用できるか否かを明らかとするための検討

日本人好酸球性食道炎患者の食道粘膜を材料とし RNA を抽出してマイクロアレイ解析を行った。さらに日本人健常者の食道粘膜の RNA 発現パターンとの比較検討をおこなった。その結果、Th2 系の免疫関係、好酸球ケモカイン関係、繊維化に関係する蛋白の発現の異常を認めた。これらの成績と白人の好酸球性食道炎患者で報告されている異常とを比較検討したところ、白人患者での異常と日本人患者での異常がきわめて類似していることが明らかとなった。この成績は日本人の好酸球性消化管疾患の病態と白人の好酸球性消化管疾患の病態がほぼ同一であることを示唆しており、欧米での診療経験を日本人患者の診療に取り入れることの妥当性を示していると考えられる。この成績は Allergol Int 64: 260-265, 2015 に発表した。

アジア地域からの好酸球性消化管疾患に関する報告は多くはなく、特に好酸球性食道炎に関する報告は少ない。そこで、これらの報告を系統的な文献検索を行って全て収集し欧米からの報告と比較を行った。その結果、白人、アジア人、日本人の好酸球性食道炎のアレルギー歴、症状、内視鏡検査での異常所見、病理組織像、予後に大きな差異はなく、人種間で好酸球性消化管疾患の臨床像に大きな差異はなく診療ガイドラインの作成において海外の診療ガイドラインが参考となることが確認できた。これらの成績は World J Gastroenterol 21: 8433-8440, 2015, Digestion 93: 7-12, 2016, J Gastroenterol Hepatol 30(suppl 1): 71-77, 2015 に発表した。

4. 好酸球性食道炎の診断確度を高めるための内視鏡下の生検部位に関する検討

好酸球性食道炎の確定診断を行うために食道粘膜のどのような部位を生検すると多数の好酸球浸潤を発見でき確定診断に至りやすいかに関して検討を行ったところ、白斑を認める部位、食道下部を生検することで好酸球浸潤を発見しやすく診断が確定されやすいことが明らかとなった。このような診断の確度を高めることができる研究成果は好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成において重要な情報となると考えられる。この成績は Dig Endosc 2015 Sep 29 Epub ahead of print として発表した。

これに加えて好酸球性消化管疾患の発症における抑制性 B 細胞の役割を検討した成績を PLoS One 2016 Jan 4; 11(1): e0146191 として発表した。

D. 考察

本研究では日本人の好酸球性消化管疾患の臨床像を明らかとし、日本人好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインを作成するために必要な情報を集積することを目的として行ってきた。

まず、好酸球性消化管疾患特に好酸球性胃腸炎の診断が混乱しており、潰瘍性大腸炎やクローン病が好酸球性胃腸炎として診断されていることが見かけられる。このような混乱の原因の一つは消化管粘膜の浸潤好酸球数の正常値が明らかとされていないことであると考えられる。この度の私たちの検討で成人の消化管粘膜各部位の正常好酸球浸潤数が明らかとなった。これは今後、診療ガイドライン作成のための診断の指針を改訂する上で有用な情報となると考えられる。さらに食道粘膜においては下部食道の白斑部の生検診断を行うことが他の部位の生検診断を行う場合に比較して診断の確度が高まることが本年の研究から明らかとなった。これも診断のための生検を行う内視鏡医にとって重要な情報で診断ガイドラインの中にぜひ記載されるべき情報であると考えられる。

好酸球性消化管疾患特に好酸球性食道炎の診療ガイドラインはコンセンサスガイドラインではあるが既に欧米には複数存在している。これらの欧米白人患者から得られた成績に基づくガイドラインを日本人の診療の参考とすることができるか否かは大きな問題である。欧米のガイドラインを参考とすることが可能なら、日本の診療ガイドライン作成時の参考とすることが可能であると考えられる。本年の検討では日本人と白人の食道粘膜でのRNAの発現パターンが酷似したものであることが明らかとなった。さらに、欧米白人、日本以外のアジア人、日本人好酸球性消化管疾患患者の臨床像を比較してみると、やはり極めて高い類似性がみられることが明らかとなった。このような食道粘膜でのRNAの発現パターンと臨床像の類似性は、疾患の病態の類似性を示唆しており、欧米で得られた臨床データの日本人患者への適応を妥当なものにしていると考えられる。このため、欧米白人患者と日本人患者の類似性の確認は日本人患者用の診療ガイドラインの作成に重要な情報となると考えられる。

E. 結論

本研究から日本人好酸球性消化管疾患患者用の診療ガイドライン作成においては、欧米の診療ガイドラインを参考とすることが可能であることが示された。さらに、診断において重要な消化管各部位の粘膜内の正常好酸球浸潤数が明らかとなり、カットオフ値の設定が可能となった。さらに、内視鏡下の生検診断において、生検に適した部位が決定した。今後はこれらの情報を組み込んで診療ガイドラインの作成を進めていくことが重要であると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.* 30(Suppl1): 71-77, 2015.
- 2) 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.* 39(4): 521-527, 2015.
- 3) Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, Kawada T, Inoue K, Mikami H, Takeuchi T, Miwa H, Higuchi K, Kinoshita Y. No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over past two decades. *J. Gastroenterol.* 50: 844-852, 2015.
- 4) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterology.* 21:

8433-8440, 2015.

- 5) 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. *Allergology International*. 64: 260-265, 2015.
- 6) Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Digestive Endoscopy*. [Epub ahead of print]
- 7) Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S. Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review. *Digestion*. 93: 7-12, 2016.
- 8) Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation. *PLoS One*. 11(1): e0146191, 2016.
- 9) 大嶋直樹, 木下芳一. 好酸球性消化管障害 - 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎 - . *アレルギーの臨床*. 35 : 742-746 , 2015.
- 10) 木下芳一, 石原俊治. 好酸球浸潤と消化管疾患 成人病と生活習慣病 45(7):841-847 , 2015.
- 11) 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎. *臨床食道学*(小澤壯治,木下芳一編),南江堂, 東京, pp118-123, 2015 .
- 12) 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一. 好酸球性胃腸炎. *診断と治療*. 103 : 665-669 , 2015 .
- 13) 宮岡洋一, 塚野航介, 上野さや香, 山之内智志, 楠 龍策, 伊藤聡子, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, 木下芳一. クローン病に合併した好酸球性食道炎の 1 例 . *Gastroenterological Endoscopy* .57 : 128-133 , 2015 .
- 14) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治. 好酸球性食道炎を惹起する誘因を特定できるか? 分子消化器病 . 12 : 13-18 , 2015 .
- 15) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患診療ガイド . *消化器内視鏡* . 27 : 479-482 , 2015 .
- 16) 木下芳一, 石村典久, 石原俊治. 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断と治療を知る . *内科* . 116 : 1150-1154 , 2015 .
- 17) 木下芳一. 好酸球性胃腸炎 . *Medical Practice* . 32 : 1373 , 2,015 .
- 18) 木下芳一, 沖本英子, 石村典久. 好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎 - 小児と成人を含めて - . *別冊日本臨牀 免疫症候群*(第2版). 35 : 203-207 , 2016 .

2.学会発表

- 1) 相見正史, 石村典久, 岡田真由美, 泉, 大輔, 三上博信, 清村志乃, 沖本英子, 福田直樹, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性消化管疾患の血中バイオマーカーの探索. 第 101 回日本消化器病学会総会, 2015.04.25.
- 2) 木下芳一: 教育講演 3:好酸球性消化管疾患の診断と治療. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 2015.05.29.
- 3) 大嶋直樹, 石村典久, 木下芳一: ワークショップ: 内視鏡を用いた分子生物学的手法による病態解明
好酸球を可視化する~ラマン分光法を用いた好酸球性食道炎の診断~. 第89回日本消化器内視鏡学会総会, 2015.05.29.
- 4) 石村典久, 相見正史, 木下芳一: ワークショップ: 稀少難治性消化管疾患における内視鏡の役割
好酸球性食道炎における内視鏡検査の意義 - 当院で経験した 44 例の解析. 第 89 回日本消化器内視鏡学会総会, 20145.05.31.
- 5) 沖本英子, 泉 大輔, 三上博信, 相見正史, 谷

村隆志，石村典久，足立経一，木下芳一：好酸球性食道炎に認められる内視鏡所見についての検討．第 69 回日本食道学会学術集会，2015.07.03.

- 6) 泉 大輔，石村典久，三上博信，相見正史，木下芳一：好酸球性食道炎の内視鏡所見に関する正診率および検者間診断一致率の検討．第90回日本消化器内視鏡学会総会，2015.10.09.

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

（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：Eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID) の呼称が好酸球性消化管疾患と統一され、また本疾患の診断基準も定まり、改定もされてきている。医療従事者の間でも本疾患の認知度は高まり、診断される機会が増えている。現在、診療ガイドライン作成のためのClinical question (CQ)、PICOなどの作成がすすめられており、EGIDに対する関連性遺伝子および統合オミックス解析を京都大学へ継続して症例を登録している。

A．研究目的

筆者らはこれまで炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続している。その成果は我が国のIBD診断基準の作成にもつながり改定、公表を行ってきた。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。好酸球性消化管疾患 (EGID) とIBDの鑑別に関しても進めてきている。しかし、臨床における課題は残されており、今後も継続した臨床の蓄積、ガイドライン作成のための診断や治療に関する方針の統一性が求められる。

B．研究方法

(1) 診断基準が作成され、厚生労働省の特定疾患にも認定された。診断基準もその後の研究により改定を加える必要がある。

(2) 近年では医療従事者の間でも認知度が急速に高まっている。近医や関連施設での診断、紹介症例も増えている。当院診断症例、紹介症例に対して本人へ説明、同意のうえ可能な限り京都大学へ遺伝子や統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) 好酸球性消化管疾患ガイドライン作成における作成委員としての作業が始まった。

（倫理面への配慮）

説明、同意を得ており倫理面への配慮は十分に行った。

C．研究結果

(1) 以前より食道内には生理的に好酸球が存在しないが、その他の消化管には好酸球が健常者でも存在することが問題となっていた。健常人での好酸球を調べるとともに、既存の診断基準に好酸球数についての情報を加味する必要があった。現在では難病情報センターのガイドラインにおいても好酸球性胃腸炎の診断には終末回腸、右側結腸では健常者でも20/HPF以上の好酸球

浸潤を見ることがあるため注意を要することが加えられている。また他の炎症性腸疾患、寄生虫疾患、全身性疾患を除外することを要しており、我々も炎症性腸疾患、特に潰瘍性大腸炎との鑑別はたびたび述べてきた。

(2) EGIDに対する医療従事者の認知度は日々増しているものと思われる。特に好酸球性食道炎に関しては特徴的な内視鏡像が明らかとなったため、以前は観察のみで検査を終了されていた所見が、現在では積極的に好酸球性食道炎を疑われ、生検が行われている。結果として好酸球性食道炎と診断される症例の増加、紹介が増えつつあり、これらの症例を倫理面に配慮しながら遺伝子、統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) Minds準拠ガイドラインにおいてシステムティックレビュー (SR) をすすめるための診断、治療法などにおけるClinical question (CQ) の設定が決まりつつある。またCQに合わせてPICO案も併せて作成されてきている。

D．考察

以前と比較し近年EGID症例が増えている要因の一つとして医療従事者間の認知度が関わっていることは疑う余地はない。厚労省の難治性疾患ホームページへの掲載、各種学会、研究会での発表、また医学雑誌や論文などの影響によるところが大きいと思われる。診断症例が増えるに従い、さらに臨床データが蓄積され、診断、治療法などに有用な情報になると考える。また診断基準に関しては2010年に木下班で作成された診断指針案より徐々に改定が加えられている。詳細な条件を加味することにより、他疾患を除外しやすく、高い精度で診断できるようにになっている。この基準によりEGID症例のさらなる蓄積、また遺伝子や統合オミックス解析により病態解明も進むと

思われる。診療ガイドライン作成においては作成委員会で進行中である。

E . 結論

EGIDは我が国においても明らかに診断症例は増えており、診断基準も改定を加えつつ定まってきた。症例増加により病態解明とともに治療法探索研究が進められる。システマティックレビュー（SR）、Clinical question（CQ）の設定、PICOに関しても決定される予定である。

F . 健康危険情報

G . 研究発表

- 1, Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.
論文名 : Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(9):2114-2122.
- 2, Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, Matsui T, Ota A, Iwashita A.
論文名 : Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas.* 2015;44:434-440.
- 3, Hirai F, Matsui T.
論文名 : Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease. *Integr Food Nutr Metab.* 2015;2:148-150.
- 4, Beppu T, Ono Y, Matsui T, Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.
論文名 : Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission

after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease. *Dig Endosc.* 2015;27:73-81.

5, Sato Y, Matsui T, Yano Y, Tsurumi K, Ookado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.

論文名 : Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30:1713-1719.

6, Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, Matsui T.

論文名 : Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey). *Hepatogastroenterology.* 2014;61:1654-1660.

7, Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, Matsui T, Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group.

論文名 : Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort. *J Gastroenterol* 2014;49:683-691.

H . 知的財産権の出願・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

別紙 4

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

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
Suzuki Y, <u>Matsui T</u> , Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial.	Inflamm Bowel Dis.	29(1)	2114-2122	2015
Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruoka T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, <u>Matsui T</u> , Ota A, Iwashita A.	Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	Pancreas	44	434-440	2015
Hirai F, <u>Matsui T</u> .	Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease	Integr Food Nutr Metab	2	148-150	2015

Beppu T, Ono Y, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado 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	73-81	2015
Sato Y, <u>Matsui T</u> , Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.	Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery.	J Gastroenterol Hepatol.	30	1713-1719	2015
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kameda N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, <u>Matsui T</u> .	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)	Hepatogastroenterology	61	1654-1660	2014
Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.	J Gastroenterol	49	683-691	2014

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：国内外で注目が集まっている好酸球性消化管疾患（EGID）は指定難病となった。本研究ではEGIDに関するMinds準拠のガイドライン作成を行っている。本研究班のメンバーと関連する学会等から統括・作成・システマティックレビューそれぞれの委員を選出した（本研究分担者は作成委員長および幼児から成人のグループリーダー）。本研究分担者は幼児-成人の好酸球性消化管疾患について、SCOPE、CQおよびCQに基づくPICOについて案を作成した。幼児-成人のEGIDは好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別して作成を行っている。本年度はシステマティックレビュー（SR）の進め方について検討した。幼児-成人のEGIDについてはCQが多くなることから治療に限定しSRを行い作成することとなった。研究班全体としては新生児・乳児の本症（新生児・乳児消化管アレルギーを含む）と幼児-成人のEGEはエビデンスレベルの高い論文が少なく、症例報告が多いこと、国内外での差異が予想されることから、疾患名で文献検索を行い、各CQに合致する内容を構造化抄録形式でSRを行う事とした。EoEに関してはエビデンスが多いので、通常のSRを行う事とした。また新生児-乳児において疾患の定義が問題となり、結果として新生児・乳児非IgE依存性食物蛋白誘発胃腸症の名称が考案された。新生児-乳児についてはその疾患概念、欧米との差異が、幼児-成人のEoEについては本邦での診療に沿ったものにすることが、EGEに関しては欧米のガイドラインも整備されておらず、エビデンスレベルは低くとも重要な本邦での知見を含めたものの作成が重要と考えている。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患（EGID）は指定難病となり、本邦で増加している新生児・乳児消化管アレルギーと欧米や本邦成人で増加傾向にある好酸球性食道炎を含んでおり、国内外で注目が集まっている疾患である。本研究では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にするために、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、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が選出された。本研究分担者は作成委員長および幼児から成人のグループリーダーを担当している。幼児から成人の好酸球性消化管疾患について、SCOPE、CQおよびCQに

基づくPICOについて、草案を作成し、班会議で議論を行い草案の確認と追加・修正を行った。新生児・乳児と幼児から成人の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）に大別して作成を行っている。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鑑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、システマティックレビューについて、新生児・乳児、幼児・成人それぞれについて議論して方向性を決定した。

（倫理面への配慮）

消化管の病理や血液を使用する検査等、および臨床情報の2次利用に関しては、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

幼児-成人の好酸球性消化管疾患について

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（基本的内容は厚労省の難病情報センターホームページに記載）。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、会議での議論の後の改訂版を作成した（別添1）。大きな変更点としては、CQが多くなることから幼児から成人では治療に限定してSRを施行することとなった。CQごとにPICOに展開した表（素案）を別添2に示した。

システマティックレビュー（SR）に関する事項

研究班全体のSRの方向性について議論し、新生児-乳児の本症と幼児-成人の好酸球性胃腸炎はエビデンスレベルの高い論文が少なく、症例報告が多いこと、国内外での差異が予想されることから、疾患名（別添3）で文献検索を行い、論文毎に各CQに合致する内容を構造化抄録形式で記載する方法（例を別添4に示す）でSRを行う予定とした。好酸球性食道炎に関してはエビデンスが多いので、通常のSRを行い、診療機会の多い内科のメンバーを中心に推奨文を作成する予定とした。

また日本小児アレルギー学会の食物アレルギーガイドラインが2016年に改訂されるにあたり、本疾患群の記載について大きな齟齬のないようにすることを双方の会議で議論を進めている。

D．考察

ガイドライン作成にあたり、まず疾患の定義（特に新生児-乳児）が問題となった。新生児-乳児グループの報告書に記載されると推測するので詳細は省くが、古くから使用されているFood-Protein Induced Enterocolitis（FPIES）、Food-Protein Induced（Allergic）Proctocolitis（FPI(A)P）、Food-Protein Induced Enteropathy（FPE）といった疾患群、非IgE型消化管アレルギーという概念、さらに同年齢でもEGIDが存在すること、また本症をアレルギーや腸炎と考えること自体にも十分なコンセンサスが得られていない現状があった。その一方でアレルギー分野を中心に新生児・乳児消化管アレルギーという疾患名が広く浸透している現状もあった。そのために長時間にわたり議論を行った。結果として新生児・乳児非IgE依存性食物蛋白誘発胃腸症の名称が考案され、「新生児・乳児消化管アレルギー」を通称とする方向になった。幼児-成人では本邦で患者数の少ないEoEに関する

ガイドラインを作成するため、本邦患者についてのエビデンスが少ない状況を問題とする意見もあった。しかし成人を中心に診療経験をもつ医師、本邦からの論文も増加してきていることから作成をすすめることとなった。また一方で本邦では多いとされてきたEGEに関しては、小児での経験的な多種類の食物除去療法がEoEの様に奏効したとの学会報告や症例報告が存在し、その内容を含める提案もなされたが、最近、報告された同治療法に関するSRでも推奨される結果にはならず（Lucendo AJ, et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015）、まだエビデンスの少ないことから今回は記述でふれるのみとした。

E．結論

新生児-乳児分野についてはその疾患概念が包括する範囲、欧米との概念、取り扱いの差異がガイドライン作成での問題点と思われる。また幼児-成人のEoEについては先行する欧米の概念を十分に取り入れつつ、本邦での診療に沿ったものにするのが課題であり、EGEに関しては欧米のガイドラインも整備されておらず、本邦で患者が多いとされており、また食物アレルギーの免疫療法中のEGEの発症なども言われており、エビデンスレベルは低くとも本邦での知見を含めたものが重要と考えている。

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, Elsevier Inc., volume 52, Issue 5, 526-528, 2015.
- 2) Yamada Y, Toki F, Yamamoto H, Nishi A, and Kato M. Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis. Allergol Int, Volume 64, Supplement: S83-S85, September 2015.
- 3) Kato M, Suzuki K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma. Allergol Int, Sep;64 Suppl:S64-70, 2015.
- 4) 山田佳之．【腸をもっと知る】好酸球性胃腸症．小児外科(0385-6313)47巻4号 353-357, 2015.

- 5) 山田佳之、北爪幸子．こどもの医療に携わる感染対策の専門家がまとめた小児感染対策マニュアル「RS ウイルス」．日本小児総合医療施設協議会 (JACHRI)、小児感染管理ネットワーク 編集、152-156、じほう、東京、2015.
- 7) 山田佳之、樋口司、磯田有香、神保裕子、西明、加藤政彦．主要食物抗原除去療法の好酸球性胃腸炎でのステロイド減量効果．アレルギー・好酸球研究会 2015、東京、2015.10.24.

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Kato M. A multiple-food elimination diet is effective for the treatment of eosinophilic gastroenteritis (Poster). 9th Biennial Symposium of International Eosinophil Society, Chicago, USA, 2015.7.17.
- 2) Yamada Y, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Watanabe S, Kato M. Successful Treatment of Eosinophilic Gastroenteritis with a Multiple-Food Elimination Diet (Poster). AAAAI 2016 Annual Meeting, Los Angeles, USA, 2016.3.7.
- 3) 山田佳之、加藤政彦．小児に流行するウイルス感染症遺伝子診断の感染管理での有用性．第 118 回日本小児科学会学術集会、大阪、2015.4.19.
- 4) 鈴木一雄、加藤政彦、山田佳之、望月博之．小児気管支喘息発作時のウイルス検索とサイトカインプロファイルにおける年齢別の検討．(ミニシンポジウム)．第 64 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.26.
- 5) 山田佳之、磯田有香、西明、鈴木完、山本英輝、神保裕子、加藤政彦．好酸球性胃腸炎に対する主要食物抗原除去療法の検討 (ミニシンポジウム)．第 64 回日本アレルギー学会学術大会、東京、2015.5.28.
- 6) 山田佳之、鈴木完．経験的食物除去療法のみで寛解した好酸球胃腸炎症例の検討．第 42 回日本小児栄養消化器肝臓学会、広島、2015.10.18.
- 8) 渡部悟、山田佳之、小河原はつ江、村上博和．Th2 細胞関連表面抗原陽性細胞でのサイトカイン産生の検討．第 62 回日本臨床検査医学会学術集会、岐阜、2015.11.20.
- 1) 山田佳之、磯田有香、西明、鈴木完、山本英輝、神保裕子、加藤政彦．全身性ステロイド長期投与なしに寛解し得た好酸球性胃腸炎患者の検討．第 52 回日本小児アレルギー学会、奈良、2015.11.21.

3. 講演

- 1) 山田佳之．好酸球性消化管疾患と (Eosinophilic Gastrointestinal Disorders) アレルギー (特別講演)．第 45 回埼玉喘息・アレルギー研究会、さいたま、2015.8.29
- 2) 山田佳之．小児喘息の病態と治療について．群馬小児ぜんそく治療 UPDATE．群馬、2015.11.11
- 3) 山田佳之．タスクフォース (運営指導) 全国自治体病院協議会 第 127 回臨床研修指導医講習会．東京、2015.12.18~20.
- 4) 山田佳之．その他の食物アレルギー関連疾患．第 16 回食物アレルギー研究会．東京、2016.2.14.

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

別添1

好酸球性消化管疾患ガイドライン（幼児-成人）

Minds準拠診療ガイドライン 疾患トピックの基本的特徴・診療アルゴリズム
・スコープ-EGID-20151123案（2015/11/23会議資料）

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（成人も含む）が発表された。小児の好酸球性胃腸炎（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。また本邦では本研究班で作成された診断治療指針が難病情報センターホームページに示されている（表1、2）。

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EoEとPPI-responsive esophageal eosinophilia（PPI-REE）にわけられ、臨床症状と病理所見からEoEを疑われたがプロトンポンプ阻害薬（PPI）に良好な反応を示した場合はPPI-REEとされることもある。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。しばしば複数の抗原が原因となる。

EoEに関しては患者数の多い欧米でのガイドラインを基礎に本邦の診療の特徴を加味することが考えられる。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。

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、男性に多い。本邦成人での患者数は、EoE平均4.3人/年程度、EGE平均24人/年程度である。小児EoEの国内例はこれまでに数例が確認されている程度、EGEは医学中央雑誌での検索では2005年以降に100例前後の報告がある。

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。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。内視鏡所見はEoEでは特異的であり、EGEでは非特異的である。病理検査では組織好酸球が一つの基準となる。食道以外では生理的好酸球が存在し注意を要する。また上皮内、胃腺や陰窩、筋層への好酸球浸潤、好酸球性膿瘍、シャルコーライデン結晶などが参考所見として有用である。末梢血好酸球増多はEGEでは認めることが多いが、EoEでは認めない症例も多い。EoEでは食道粘膜でのEotaxin-3のmRNA発現は感度の高い所見であるが研究室レベルの検査である（診断の流れは図1、2参照）。

【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診療ガイドライン 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) 疾患トピックの説明	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：消化器科医、アレルギー科医、外科医、血液・免疫科医、小児科医（一般小児科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児血液科医）、小児外科医、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、これまでの本研究班（合併前の各班を含む）で作成・提案された診療指針および指針案、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、EGEに関しては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がある。食物アレルギーとの関連から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も関連する。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 重要臨床課題 1 重要臨床課題 1	重要臨床課題 1：「内視鏡検査と病理所見」 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。
	重要臨床課題 2 重要臨床課題 2 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」 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。故に適応をどうするべきか。6種抗原除去・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						

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

スコアで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
I 治療 副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬]			
CQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	2歳以上上限なし		
疾患・病態	好酸球性食道炎(EoE)		
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)		
その他			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト			
II PPI治療を行う/〇:行わない、局所あるいは全身ステロイドを同時あるいは優先して使用、食事療法、免疫調節薬・抑制薬			
O (Outcomes) のリスト			
	Outcomeの内容	益か害か	重要度
01	診断精度が上がる	益	6点
02	EoEとPPI-RFEの鑑別が出来る	益	7点
03	効果が無い場合に治療が置れる	害	6点
04	薬剤による副作用がある	害	1点
05	時にステロイド治療を回避できる	益	6点
06	服薬コントロールが良い	益	2点
07	保険適応がない	害	6点
08			点
09			点
010			点
作成したCQ			
CQ1. EoEの一部の例にPPI治療が有用か(PPI-RFEとの鑑別となるか、またEoEを繰り返した場合の初期治療となるか)			

【3-4 クリニカルクエスチョンの設定】

スコアで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
I 治療 副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬]			
CQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	2歳以上上限なし		
疾患・病態	好酸球性食道炎(EoE)		
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)		
その他			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト			
II 全身性ステロイド治療を行う/〇:行わない、局所ステロイド、食事療法、免疫調節薬・抑制薬			
O (Outcomes) のリスト			
	Outcomeの内容	益か害か	重要度
01	症状を改善する	益	9点
02	細粒好酸球が減少する	益	6点
03	服薬がしやすい	益	1点
04	副作用が多く、時に重大	害	7点
05	時にステロイド依存性になる	害	6点
06	施設による違いが大きい	益	1点
07			点
08			点
09			点
010			点
作成したCQ			
CQ2. 経口ステロイドは有用か(適応、投与量、長期予後、副作用)			

【3-4 クリニカルエッセンスの設定】

スクリーンで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」			
QQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	2歳以上上限なし		
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)		
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)		
その他			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト			
「局所ステロイド治療を行う/C:行わない」、全身性ステロイド、食事療法、免疫調節薬・抑制薬			
O (Outcomes) のリスト			
Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
01 症状を改善する	益	9点	○
02 相續好酸球が減少する	益	7点	○
03 年少者や高齢者で服薬が困難	害	7点	○
04 副作用が少ない	益	7点	×
05 保険適応がない	害	7点	×
06 本来の使用法ではない(嚥下の場合)	害	7点	×
07 医療保険以外の費用がかかる	害	7点	×
08			
09			
010			
作成したQQ			
QQ3. 局所ステロイドは有用か(適応「保険適応について」、投与量、長期事後、副作用)			

【3-4 クリニカルエッセンスの設定】

スクリーンで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
「治療-副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」			
QQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	2歳以上上限なし		
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)		
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)		
その他			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト			
「選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養のいずれかを行う/C:行わない」、全身性/局所ステロイド、成分栄養、さらに限定した食物除去、免疫抑制薬・抗アレルギー薬			
O (Outcomes) のリスト			
Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
01 症状を改善する	益	9点	○
02 相續好酸球が減少する	益	7点	○
03 根治治療になる	益	8点	○
04 成分栄養よりQOLが良い	益	8点	×
05 食事管理が困難	害	8点	×
06 除去の継続が困難	害	7点	○
07 食物アレルギーの診断ができる	益	7点	○
08 治療法が家庭や施設で異なる	害	4点	×
09 不要な除去を選べられない	害	5点	×
010			
作成したQQ			
QQ4. 経口的食物除去は有用か(選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養)			

【3-4 クリニカルエッセイの設定】

スコアで取り上げた重要臨床課題 (Key Clinical Issue)			
「治療・副腎皮質ステロイド薬、食事(除去食)療法、免疫調節薬」			
CQの構成要素			
P (Patients, Problem, Population)			
性別	指定なし		
年齢	2歳以上上限なし		
疾患・病態	好酸球性食道炎 (EoE)		
地理的要件	制限なし(日本人についての記載を優先)		
その他			
I (Interventions) / C (Comparisons, Controls) のリスト			
「免疫抑制薬・抗アレルギー薬治療(ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸アラタスタ) それぞれについて短期・長期効果、副作用) を行う」C: 行わない、全身性/局所ステロイド、食事療法			
O (Outcomes) のリスト			
Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
01 症状を改善する	益	9点	○
02 内服が容易である	益	2点	×
03 副作用が時に重大となる	害	4点	×
04 ステロイドを減量出来る	害	7点	○
05		点	
06		点	
07		点	
08		点	
09		点	
010		点	
作成したCQ			
CQ5: 免疫抑制薬・抗アレルギー薬は有効か(免疫抑制薬、抗アレルギー薬「抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸アラタスタ」それぞれについて短期・長期効果、副作用)			

別添 3

新生児・乳児IgE非依存性食物蛋白誘発胃腸症（新生児・乳児消化管アレルギー）をあらわす病名・病態

2歳未満における下記

Neonatal transient eosinophilic colitis
Gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated cow's milk allergy
Food sensitive enteropathy
Food protein-induced enterocolitis syndrome
Food protein-induced (allergic) proctocolitis
Food protein-induced enteropathy
Intestinal cow's milk allergy
Allergic (procto)-colitis
Eosinophilic gastrointestinal disorder
Eosinophilic enteritis
Eosinophilic enterocolitis
(Allergic) eosinophilic colitis
Eosinophilic esophagitis
Eosinophilic enteropathy
Food intolerance
Rectal bleeding
Hematochezia

好酸球性胃腸炎（幼児-成人）

2歳以上においてEosinophilic esophagitisを除く下記

Eosinophilic enteropathy
Eosinophilic gastroenteritis
Eosinophilic (associated) gastrointestinal disorders
Eosinophilic gastritis
Eosinophilic enteritis
Eosinophilic duodenitis
Eosinophilic colitis
Gastrointestinal eosinophilia
Intestinal eosinophilia
Gastric eosinophilia
Colonic eosinophilia
Gastrointestinal eosinophil infiltration
Intestinal eosinophil infiltration
Gastric eosinophil infiltration
Colonic eosinophil infiltration
Gastrointestinal eosinophil inflammation
Intestinal eosinophil inflammation
Gastric eosinophil inflammation
Colonic eosinophil inflammation

好酸球性食道炎

2歳以上において上記好酸球性胃腸炎を除く下記

Eosinophilic esophagitis
Esophageal eosinophil inflammation
Esophageal eosinophil infiltration
Eosinophilic gastrointestinal disorders（上記を除く）
Eosinophil associated gastrointestinal disorders（上記を除く）
Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophilia
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil infiltration
Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil inflammation

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 大塚 宜一 順天堂大学医学部小児科
客員准教授

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。そのうち、新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症のガイドライン作成を担当した。研究班の分担協力者、関連する学会、患者および患者家族から統括・作成・システマティックレビュー委員をそれぞれ選出した。本疾患は、もともと稀少疾患でまた対象が新生児から乳児期早期であることからエビデンスが十分でない疾患であることが確認された。特にアレルギー分野と消化器分野の医師で、疾患概念が異なる部分が多く、その統一をはかった。まず、多くの経験者が共有できる疾患トピックの基本的特徴、スコープ案を作成した。また、適切な診断・検査法とは何か？適切な初期治療法は？適切な維持療法は？などに関しクリニカルクエスチョン(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進めるとともに、エビデンスをもとにガイドラインの作成を進めている。

A. 研究目的

新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症を対象として、Minds に準拠したガイドラインを作成する。

B. 研究方法

本研究班のメンバーによる協議の後、新生児期から乳児期の好酸球性消化管疾患として新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症のガイドライン作成を担当することとした。関連する日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、患者および患者家族からなる統括・作成・システマティックレビュー委員をそれぞれ選出し、ガイドラインの作成を行った。作成にあたっては、班会議で議論を行い疾患トピックの基本的特徴、スコープ案を作成した後、草案の

確認と追加・修正を行った。新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症は、food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enteropathy (FPE)の3つに大別して進めることとした。

(倫理面への配慮)

ガイドライン作成時のエビデンスの収集に関しては、システマティックレビューを行った。また、十分なエビデンスがないと考えられる分野における臨床的研究等に関しては、個人情報に十分配慮するとともに、既存の消化器病関連の研究として順天堂大学における倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

Minds に準拠し疾患トピックの基本的特徴、

スコープ案を作成した。本疾患は、もともと稀少疾患であり、また、対象が新生児から乳児期早期であることから積極的な生検などの科学的な臨床検討がなされておらずエビデンスが十分でない疾患であることが確認された。特にアレルギー分野と消化器分野の医師で、疾患概念が異なる部分が多く、その統一をはかった。対象疾患およびその病態に関して、まず、多くの経験者が共有できる基本的特徴、スコープ案を作成した(添付資料 1)。

新生児期から乳児期早期の嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの症状を示す疾患に対して、抗原特異的リンパ球刺激試験 (ALST) の結果をもって本疾患と診断される症例が多く、消化器疾患などが十分に鑑別されていないことが指摘された。そこで、本ガイドライン作成においては、消化器疾患などの鑑別を進めやすいものにする一方、各症状に対する鑑別疾患並びに診断の要領を記した。

さらに、適切な診断・検査法とは何か？
適切な初期治療法は？ (予防も含めた)
適切な維持療法は？ などに関しクリニカルクエスト (CQ) を設定することで、本疾患に関して意見の分かれる内容のシステムティックレビューを行うこととし準備を進め、エビデンスをもとにしたガイドラインの作成を進めている。

D. 考察

本疾患は、もともと稀少疾患であり、また、対象が新生児から乳児期早期であることから生検を含めた臨床的検討が十分に成されておらず、特に本邦におけるエビデンスが十分でない疾患であることが再確認された。特に、以下に記す病態のさらなる解明が求められた。

細胞性免疫反応と抗原特異性について

本疾患のうち FPIES と FPE は、原因となる食物を摂取して誘発される消化管の炎症性病変が本態と考えられる。特に FPE で認めら

れる粘膜障害は、小腸粘膜の絨毛萎縮や陰窩過形成を呈し、上皮間リンパ球および粘膜固有層内リンパ球の浸潤が観察される。GvHD で認められる小腸粘膜障害と同じ変化であることからその病因として細胞性免疫反応の関与が示唆される。しかし、FPIES と FPE の両者が同じような機序、すなわち消化管粘膜局所のリンパ球が抗原特異的に反応して病態を形成しているかどうか十分な検証はなされていない。一方、FPIAP で認められる好酸球や好中球の粘膜浸潤も、抗原特異的な反応かどうか十分な証明はなされておらず、抗原非特異的な反応 (不耐症) が含まれる可能性も否定できない。

抗原特異的リンパ球刺激試験について

細胞性免疫反応を示唆する手段として

ALST が用いられている。病因を検討する上でも有効な手段である。一方、除去試験と末梢血を用いた ALST の結果をもって本症と診断し、抗原除去が指導されている症例が少ない。ALST の本疾患に対する特異度は必ずしも 100%ではなく、基礎疾患として消化器疾患が見逃されている可能性がある。また、哺乳しかしていない乳児期早期までの児においては抗原特異性を証明することが難しく、結果、アレルギー反応と不耐症を区別し難い。

以上を鑑み、今回作成されたスコープ案を、将来的に確認して行く作業が必要であると考えられた。

E. 結論

本疾患の多くの症例は乳児期後期までに寛容が誘導され、食物制限が不要となっていることを踏まえ、本疾患は単なるアレルギー疾患ではなく、寛容が誘導される過程における過剰な生体反応である可能性も十分に念頭に入れ診断・治療にあたる必要性が確認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ohtsuka Y. Food intolerance and mucosal inflammation. *Pediatr Int*. 2015; 57:22-9.
2. Obayashi N, Suzuki M, Ohtsuka Y, et al. Management of tacrolimus-associated food allergy after liver transplantation. *Pediatr Int*. 2015; 57: 1205-7.
3. Yamazaki S, Endo A, Ohtsuka Y, et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for systemic lupus erythematosus: a case report. *BMC Res Notes*. 2015; 28; 8: 487.
4. Yamazaki S, Nakano N, Ohtsuka Y, et al. The transcription factor Ehf is involved in TGF- β -induced suppression of Fc ϵ RI and c-Kit expression and Fc ϵ RI-mediated activation in mast cells. *J Immunol*. 2015; 195: 3427-35.
5. Obayashi N, Ohtsuka Y, Hosoi K, et al. Comparison of gene expression between pediatric and adult gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2015 Jul 3. doi: 10.1111/hel.12245. [Epub ahead of print]
6. Jimbo K, Suzuki M, Ohtsuka Y, et al. Usefulness of magnetic resonance angiography for the evaluation of varices at hepaticojunostomy after liver transplantation. *Acta Radiol Open*. 2015; 27;4:2058460115578600.
7. Jimbo K, Aoyagi Y, Ohtsuka Y, et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatr Int*. 2015; 57: e18-22.
8. Suzuki M, Saito N, Ohtsuka Y, et al. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int*. 2015; 57: 113-8.
9. Jimbo K, Arai K, Ohtsuka Y, et al. Isolated autoimmune enteropathy associated with

autoantibodies to a novel 28-kDa duodenal antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: e17-9.

2. 学会発表

1. 大塚宜一. 新生児・乳児消化管アレルギーの鑑別疾患. 第64回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム 15, 非IgE依存性消化管アレルギー最新の知見. 東京. 2015.5.28
2. 大塚宜一. 消化管から見た食物アレルギーについて. 第52回日本小児アレルギー学会シンポジウム. 奈良. 2015.10.28
3. 米山俊之, 工藤孝広, 大塚宜一, 他. ロイコトリエン受容体拮抗薬が奏功した好酸球性胃炎の14歳女子例. 第118回日本小児科学会学術集会, 大阪. 2015.4.19
4. 長谷川琴葉, 馬場洋介, 大塚宜一, 他. 食物アレルギー児を対象とした栄養評価の検討. 第25回台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19
5. 米山俊之, 森真理, 大塚宜一, 他. 最近経験した血便例における母乳栄養の検討. 第30回日本母乳哺育学会・学術集会, 東京. 2015.10.4.

3. 講演

1. Ohtsuka Y. Symposium I “Malnutrition in Asia”. ASPR 2015, Osaka. 2015.4.15
2. 大塚宜一. 小児の下痢・血便・腹痛 食物アレルギーからIBDまで. 第112回江戸川区小児科医会学術講演会, 東京. 2015.3.18
3. 大塚宜一. 消化と消化管アレルギー. 第52回台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19

H. 知的財産権の出願・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

新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症

Minds 準拠診療ガイドライン スコープ案

2016 年 2 月 11 日作成

新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症の臨床的特徴

1. はじめに

「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」が食物アレルギーである¹。そのうち消化器症状を呈するものが消化管アレルギーと呼ばれている。消化管アレルギーは抗原特異的 IgE の有無で IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の 3 つに大別される。そのうち、本ガイドラインでとりあげる新生児期から乳児期に嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの消化器症状を呈するものは非 IgE 依存性で細胞性免疫に関わるものが多いとされ、新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症 (non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy) と呼ばれる²。しかし、「新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症」の名称は複雑であり、広く周知することが望まれることから日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会を中心に「新生児・乳児消化管アレルギー」と呼称されている一方、日本小児栄養消化器肝臓学会では「食物過敏性腸症」と呼ばれていた時期もある。本ガイドラインでは「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症」で統一した。

病変部は食道から大腸まで認められ、内視鏡的には好酸球性食道炎・胃腸炎やリンパ濾胞過形成を呈し、病理学的には著明な好酸球浸潤を認めるものもある。特に嘔吐を呈し食道粘膜に好酸球性浸潤を伴う病型では IL-5、IL-13、CCL26 (eotaxin-3) 等の発現亢進を認める一方^{3,4}、下血を主体とする直腸大腸炎型の粘膜では IL-6、CCL11 (eotaxin-1) や CXCL-13 などの発現亢進が認められる⁵。好酸球浸潤を伴う炎症性病変を認めるものが多いが、病変の主座により、それぞれの成因に違いがある。従って、その診断にあたっては、まず、消化器症状に対する鑑別をしっかりと行わなければならない。その上で、消化管アレルギーとしての IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の鑑別を行い、さらに非 IgE 依存性の中でも、food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enteropathy (FPE) などの分類を行っていく必要がある⁶。いずれの病態においても重症者に継続して食物抗原を投与された場合、腸閉塞、腸管穿孔、栄養障害からの成長・発達障害に至ることがあるので注意が必要である。

2. 疫学的特徴

2000 年頃から、報告数の急激な増加を認める。2009 年に行われた東京都の全数調査では、総出生数に対し発症率は凡そ 0.21% であった。それ以前は、新生児・乳児期に認められる嘔吐や血便を来す疾患に含まれていたものとする。

3 . 診療の全体的な流れ

a) 定義

新生児期、乳児期に発症する非 IgE 依存型の食物蛋白誘発胃腸症を対象とする。細胞性免疫の関与が指摘されている。

b) 分類

FPIES, FPIAP, FPE などが代表的な疾患である⁶。

food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) : 食物蛋白誘発胃腸炎

food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) : 食物蛋白誘発直腸大腸炎

food protein-induced enteropathy (FPE) : 食物蛋白誘発胃腸症

FPIES は、食物抗原摂取後に嘔吐、下痢、下血などを来たす比較的急性期の疾患で、病変部は全消化管に及ぶ。乳児期早期まではミルクに対するものが、その他の食物に対する反応は離乳食開始後から認められることが多い。摂取後早期にアナフィラキシー様症状を呈するものも含まれる一方、慢性化すると FPE に移行し難治性の下痢症を呈し体重増加不良を来たすこともある。

FPIAP は粘血便を主症状とし、新生児期から乳児期全般に認められる。全身所見は比較的良好で体重増加不良などを呈することはまれである。FPIAP は病理学的には新生児・乳児期に認められる好酸球性大腸炎と考えられる。

FPE は、食物抗原摂取後に2週間以上続く下痢、体重増加不良などを来たす慢性疾患である。小腸病変を主体とし、2次性乳糖不耐症などを伴う。ウイルス性腸炎後に腸炎後症候群 (post-enterocolitis syndrome) として FPE を呈することもある。

*本邦の症例を対象に独自でクラスター分類がなされ、クラスター1: FPIES の嘔吐と血便を呈する群、クラスター2: FPIES で血便を示さない群、クラスター3: FPE、クラスター4: FPIAP とすることが提唱されている⁷。

これらの疾患のうち FPIES と FPE は、原因となる食物を摂取して誘発される消化管の炎症性病変が本態と考えられる。特に FPE で認められる粘膜障害は、小腸粘膜の絨毛萎縮や陰窩過形成を呈し、上皮間リンパ球および粘膜固有層内リンパ球の浸潤が観察される^{8,9}。GvHD で認められる小腸粘膜障害と同じ変化であることからその病因として細胞性免疫反応の関与が示唆される。しかし、FPIES と FPE の両者が同じような機序、すなわち消化管粘膜局所のリンパ球が抗原特異的に反応して病態を形成しているかどうか十分な検証はなされていない。一方、FPIAP で認められる好酸球や好中球の粘膜浸潤も、抗原特異的な反応

かどうか十分な証明はなされておらず、抗原非特異的な反応（不耐症）が含まれる可能性も否定できない。細胞性免疫反応を示唆する手段として抗原特異的リンパ球刺激試験（ALST）が用いられている。病因を検討する上でも有効な手段である¹⁰。一方、末梢血を用いた ALST の結果と除去試験をもって本症と診断し、抗原除去が指導されていた症例が少なくない。ALST の本疾患に対する特異度は必ずしも 100%ではなく、基礎疾患として消化器疾患が見逃されている可能性がある。また、哺乳しかしていない乳児期早期までの児においては抗原特異性を証明することが難しく、結果、アレルギー反応と不耐症を区別し難い。

c) 診断

診断の定型的方法

Step 1. 哺乳後の嘔吐・下痢・下血・体重増加不良などの症状および病歴から食物不耐症を疑う。

Step 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。

Step 3. 検査：一般血液検査、末梢血好酸球、特異的 IgE 抗体検出、超音波検査、胸腹部単純 X 線検査、抗原特異的リンパ球刺激試験、便粘液好酸球細胞診などを行う。

嘔吐：通過障害（狭窄、閉塞、うっ滞性病変など）の原因検索には造影検査や超音波検査が有用である。また、内視鏡・組織検査を行うことで組織の状態を確認できる。

下痢：難治性の下痢や成長障害を伴う場合は、小腸を含めた内視鏡・組織検査を行うことが必須。（FPE と蛋白漏出性胃腸症など、鑑別が必要）

下血：造影検査を行うことで外科的疾患の鑑別を行う。内視鏡・組織検査を行うことで粘膜の性状や組織の状態を確認できる。超音波検査でも粘膜の炎症所見が確認できる。

Step 4. 治療的診断：治療乳へ変更し症状消失を確認。除去試験は、造影や内視鏡など侵襲的検査の前に行っても良い。

Step 5. 負荷試験：確定診断および離乳食開始のための負荷試験。確定診断の前に、消化器疾患や内分泌疾患が十分否定されていることが必須。

新生児・乳児期早期、特に哺乳開始後に不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、粘液便、下痢、下血、体重増加不良などの消化器症状を認めた場合に疑う。その上で、それぞれの消化器症状に即した鑑別診断を進めていく。

比較的全身状態が良好で、好中球や好酸球血症を認める場合は可能性が高い。さらに ALST、便粘液細胞診による好酸球塊の確認、牛乳特異的 IgE 抗体（初発時陽性率は 33.8%）、また、可能であれば腸粘膜組織検査を行い好酸球浸潤（400 倍で 1 視野 20 個以上）の有無を確認する。特にアレルギー反応の存在に関しては、抗原特異性があることが重要で、ミルクでは下血するが加水分解乳や大豆乳もしくは糖水では下血しないなどの所見が大切である。ALST は、ミルク由来の蛋白のみならず他の食物由来の蛋白に対する反応も評価したい。い

ずれも陰性もしくは陽性であれば、抗原非特異的な反応として好酸球性胃腸炎などとの鑑別が必要である。

本症の診断には、まず肥厚性幽門狭窄症、腸回転異常症、中腸軸捻転症、Hirschsprung 病、壊死性腸炎、消化管閉鎖などの小児外科疾患を鑑別する必要がある。消化器症状の鑑別に際しては、問診、診察所見、血液検査、単純X線検査の他、超音波検査、造影検査や内視鏡検査などの専門的な検査が診断を進める上で必要であり、その都度、消化器病専門医と相談すべきである。特に、ALST の陽性所見だけで新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と診断されるものではない。ALST が陽性でもミルクを哺乳できるもの、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症以外の疾患でも ALST が陽性なもの、ALST が陰性でも本症と診断されるべきものも多い。

*加水分解乳は、母乳やミルクに比べ、より胃停滞時間が短く消化しやすい¹¹。ミルクを加水分解乳に変更し嘔吐が無くなったからといってミルクアレルギーとは診断できない。

*また、消化器疾患は、食べないことで、自ずと症状が改善することを忘れてはならない。

重要臨床仮題 1 「適切な診断・検査法とは何か？」の CQ

CQ1-1. 適切な除去試験、ALST、負荷試験とは？（適応や行うタイミングなどにも言及）

CQ1-2. 便粘液好酸球の観察、超音波、造影、内視鏡、生検などの消化器検査は有用か？

CQ1-3. 臨床像と病型分類は？

d) 鑑別

以下に、反復する嘔吐、下痢、体重増加不良、下血、便秘などの消化器症状を示す疾患を鑑別した。

(1) 反復する嘔吐

鑑別疾患を表 1 にまとめた。小児胃食道逆流症診断治療指針などを参考に鑑別を進める¹²。指針にも記載されているよう、6 か月以内の乳児では、生理的に溢乳が頻繁にみられ、それらには病的意義は乏しい。哺乳不良、体重増加不良、呼吸器症状がみられず、溢乳のみの児には、過剰な検査が行われないようにする。一方、反復・持続する嘔吐を呈し体重増加不良等の合併症を認める場合は、問診、診察所見、胸腹部単純X線検査などから鑑別疾患を絞る。上部消化管の造影検査を行うことで、狭窄、閉塞、うっ滞性病変など、通過障害を来している部位を確認する。さらに、内視鏡にて病理所見を確認することで最終診断となる。好酸球浸潤を確認した場合は、好酸球性食道炎、消化管アレルギー、逆流性食道炎、二次性好酸球性食道炎などの鑑別を進める必要がある。アレルギーが原因であれば、抗原の除去療法が有効であるが、吸入ステロイド薬を用いた局所療法も有効である¹³。これらの疾患の合併症である食道狭窄病変の診断・評価の為に上部消化管の造影検査が必要であるとする報告もある¹⁴。

表1 反復する嘔吐の鑑別疾患

食道疾患	胃疾患	十二指腸病変
先天性食道閉鎖症	胃十二指腸炎	先天性十二指腸閉鎖症
先天性食道狭窄症	胃十二指腸潰瘍	先天性十二指腸狭窄症
後天性食道狭窄症	好酸球性胃腸炎	腸回転異常症
食道裂孔ヘルニア	胃食道逆流症	腸管重複症
食道アカラシア	胃軸捻転	
好酸球性食道炎	肥厚性幽門狭窄症	
	幽門閉鎖症	
小腸・大腸疾患	横隔膜・肝胆膵疾患	その他の病変
先天性小腸閉鎖症	先天性横隔膜ヘルニア	ミルクアレルギー
先天性小腸狭窄症	横隔膜弛緩症	兪径ヘルニア嵌頓
腸重複症	肝炎	頭蓋内圧亢進状態
腸管重複症	先天性胆道拡張症	内分泌疾患
急性虫垂炎	膵炎	代謝疾患
腸閉塞症		空気嚥下症・哺乳過量
便秘症		腎疾患
Hirschsprung 病		腹腔内腫瘍
Hirschsprung 病類縁疾患		薬物
鎖肛		感染症

(2) 下痢・体重増加不良

慢性下痢症の分類および代表的疾患を表 2 にまとめた。主な原因として、腸管において 1) 炭水化物、蛋白質そして脂肪などの栄養素の消化が出来ない (浸透圧性下痢)、2) 栄養素の漏出、3) 水分 (水、電解質) の吸収が出来ない、あるいは水分の分泌が著しく亢進している (分泌性下痢)、4) 腸蠕動が著しく亢進している、5) 粘膜の慢性炎症などがある。特に FPIES や FPE は、微絨毛の萎縮に伴う刷子縁酵素欠乏症から浸透圧性下痢を来す。さらに FPE は、絨毛萎縮、陰窩過形成、粘膜内および上皮間リンパ球浸潤などを呈するのが特徴である^{8,9}。一方、好酸球性炎症が強いと、血管や消化管粘膜の透過性の亢進から蛋白漏出性胃腸症を来す。

特に体重増加不良を伴う難治性下痢症においては、小腸の粘膜障害を伴う FPE であることもあれば好酸球などの炎症細胞浸潤による蛋白漏出性胃腸症であることもある。この 2 つは、病態が全く異なることに留意する必要がある。FPE は、GvHD やセリアック病の病態と類似しており、浸潤したリンパ球が IFN- γ や TNF- α などを産生し粘膜障害を来すことが知られている¹⁵。一方、好酸球性炎症に伴う蛋白漏出性胃腸症では、好酸球やマスト細胞が

産生するケミカルメディエーター（IL4, IL5, IL-13, ECP）などの影響を受け、血管や粘膜における透過性の亢進が蛋白漏出の原因となる¹⁶。ちなみに、IL4, IL5, IL-13, ECP を消化管粘膜を培養する系に加えても、絨毛の萎縮や陰窩の過形成といった粘膜障害は発症しない。従って、FPE の診断には、小腸の粘膜生検が必要である。

表2 慢性下痢症の主な原因

1) 炭水化物、蛋白質、脂肪などの栄養素の消化・吸収障害（浸透圧性下痢）

先天性：吸収不良症候群：微絨毛萎縮症など

炭水化物：乳糖分解酵素欠損症、グルコース・ガラクトース吸収不全

蛋白質：蛋白分解酵素欠損症

脂肪：Shwachman-Diamond 症候群

後天性：食物過敏性腸症、慢性痔瘻、胆道閉鎖症、短腸症候群など

その他：Hirschsprung 病など

2) 栄養素の漏出

リンパ管のうっ滞・形成異常：腸リンパ管拡張症、Menetrier 病など

血管における透過性の亢進：低栄養状態、肝不全など

消化管粘膜の炎症や損傷：好酸球性胃腸炎など

3) 水分（水、電解質）の吸収不良および分泌亢進（分泌性下痢）

先天異常：先天性クロール下痢症、副腎生殖器症候群など

腫瘍：VIP ホルモン産生腫瘍など

感染症：毒素原生大腸菌感染性腸炎、コレラなど

4) 腸蠕動の亢進

甲状腺機能亢進症、過敏性腸症候群など

5) 慢性の炎症性変化

自己免疫性：クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫不全症、消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎など

感染症：サイトメガロウイルス腸炎、クリプトスポリジウム、ジアルジア症、アメーバなど

6) その他

Toddler's diarrhea

微量元素欠乏症

薬剤：カフェイン、アルコールなど

(3) 下血

腸回転異常症、新生児壊死性腸炎、Hirschsprung 病などの外科的疾患、血性羊水、新生児メレナ、消化管感染症、母乳性血便、好酸球性胃腸炎、新生児一過性好酸球性腸炎(NTEC)¹⁷、炎症性腸疾患などが鑑別となる。本疾患群で下血を呈するものは FPIES と FPIAP である。特に FPIAP の多くは、内視鏡検査で下部結腸にリンパ濾胞過形成を伴っており、病理所見は

好酸球性腸炎の像を呈することが多い。

* 新生児一過性好酸球性腸炎 (Neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC)

特に哺乳前の新生児で、好中球や好酸球の増加を伴い下血や嘔吐を来たすが全身状態が比較的良好な一群がある。直腸粘膜を観察すると粘膜の充血、発赤、出血、リンパ濾胞の結節性増殖が確認され、血清中には好酸球の関与を示唆する eosinophilic cationic protein (ECP) の著明な増加が確認される。組織検査では FPIAP と同様、著明な好中球および好酸球浸潤、上皮内への好酸球浸潤および上皮層の破壊像、杯細胞の増加、陰窩炎などを認める。これらの患児では消化管を休めることで下血および粘膜の炎症所見は自然に軽快し、その後、経時的に好酸球数も正常化して行く。一般的に好酸球性胃腸炎は、長期にわたり消化管粘膜に好酸球浸潤が持続しており、新生児期に一過性の経過をたどる本疾患とは異なっている。以上の変化は、抗原摂取とは関係なく、アレルギーとは別の病態である可能性を考慮し、新生児一過性好酸球性腸炎 (Neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC) とした¹⁷。一方、新生児期に下血を来たす NTEC および FPIAP は似通った点が多い。いずれの消化管でもリンパ濾胞の過形成および好酸球浸潤を認め、IgA の産生亢進が確認出来る。その粘膜では、アレルギー関連分子よりも IL-6、CCL11、CXCL13 などがより強く発現しており、その他の病因の存在も示唆される¹⁸。出生時に NTEC の状態であったものが、初回哺乳後に下血した為、FPIAP と診断されているものもある。特にアレルギーの関与がはっきりしない FPIAP は、NTEC に近い関係にあるものと考ええる。

(4) 便秘

本疾患群における便秘の原因として、粘膜筋板から外側の筋層を中心とした好酸球浸潤が挙げられる。好酸球から分泌された化学物質により蠕動運動が抑制されると考えられる。鑑別疾患としては、Hirschsprung 病、鎖肛などの外科的疾患の他、単純な肛門狭窄なども挙げられる。従って、腹部膨満などの理学的所見、腹部単純 X 線もしくは造影検査による腸管の拡張（および狭窄）所見などの他、直腸診にて肛門の性状を確認することが大切である。

(5) 他の消化管アレルギーとの鑑別

消化管アレルギーの病態は抗原特異的 IgE の有無で、IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の 3 つに大別される (表 3)¹⁹。IgE 依存性は、抗原特異的な IgE とそのレセプターを有する組織中の肥満細胞 (即時型反応初期相) および好酸球 (即時型反応遅発相) の関与する病態で、抗原となる食物を摂取した直後から 9 時間前後までの比較的早期に口腔粘膜の腫脹、痒み、嘔吐、下痢、下血、発疹、呼吸障害などのアレルギー症状を呈する。出生後早期には母体からの移行 IgE 抗体の関与が示唆されているが²⁰、自らの IgE 産生を認めるのは新生児期以降であり、新生児期・乳児期早期に IgE 依存性の反応を認めることは少ない。混合性は IgE および細胞性免疫が混在した状態であるが、好酸球の影響を強く受けている疾患群も含まれており、病理学的には好酸球性胃腸炎との鑑別が必要である。また、非 IgE 依存性でも経口

摂取直後にアナフィラキシー様症状を呈する症例や、当初は、非 IgE 依存性と診断されたものが、後に混合性、IgE 依存性に移行することもある。

IgE 依存性の診断には、局所における IgE の関与が証明されるべきである。血中 IgE 抗体、スクラッチテスト、免疫組織染色法による粘膜局所の IgE の確認などが参考となる。また、抗原摂取後から症状が出現するまでの反応時間からその可能性を考慮すべきである。ただし、肥満細胞や好酸球は物理的・化学的刺激にも容易に反応する不安定な細胞であり、抗原特異的な反応（アレルギー）なのか非特異的な反応（不耐症）なのか、診断は慎重になされるべきである。

表3 消化管アレルギーの分類

IgE-dependent (IgE 依存性)	
Oral allergy syndrome	口腔粘膜の腫脹、痒みなど
Gastrointestinal anaphylaxis	下痢、発疹、呼吸障害など
IgE and Cell Mediated (混合性)	
Allergic eosinophilic esophagitis	嘔吐など
Allergic eosinophilic gastroenteritis	下血、下痢など
IgE-independent/cell-mediated (非 IgE 依存性)	
Food-protein induced allergic proctocolitis (FPIAP)	下血、下痢など
Food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES)	嘔吐、下痢など
Food-protein induced enteropathy (FPE)	遷延する下痢、体重増加不良など
Coeliac disease	遷延する下痢、体重増加不良など

(Sampson HA. 2004 より改編)¹⁹

e) 重症度

N-FPIES 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類 中等症以上を対象とする。

I.重症;以下に挙げる重度の症状を伴う場合・腸穿孔・腸閉塞・外科手術が必要となった・重度のショック・成長障害・低蛋白血症

II.中等症;体重増加不良を認め、疾患最盛期の症状スコア(別表)が20点以上の場合

III.軽症;体重増加不良認めず、QOLの低下を伴わない場合 少量の血便が持続しているなど

N-FPIES 症状スコア表

40点以上重症 20-39点中等症 19点以下軽症

*ただし、体重増加不良を認めれば中等症以上とする

全身状態	調子良く、活動制限なし	0 (点)
	月齢相応の活動が、通常より制限される	6
	状態不良でしばしば活動制限あり	12

	発達の明らかな遅れあり	18
体重、SD	-1SD 以上	0
	-1SD 未満	6
	-2SD 未満	12
	-3SD 未満	18
嘔吐	嘔気なし	0
	1 - 2 回 / 日の嘔吐	3
	3 - 5 回 / 日の嘔吐	12
	6 回 / 日以上の嘔吐	16
食欲不振	食欲はある	0
	食欲がないことがある	6
	食欲はいつもない	12
	食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする	16
下痢	0 - 1 回 / 日の水様便まで	0
	2 - 5 回 / 日の水様便。月に 7 日以上	3
	6 回以上 / 日の水様便。1 日以上	12
	脱水を起こし、点滴を必要とした	16
血便	血便なし	0
	少量の血が混じる程度。月に 4 日以上	3
	明らかな血便。月に 4 日以上	12
	大量の血便。月に 4 日以上	16

f) 治療

診断後の治療の定型的方法

Step 1. ミルクもしくは母乳の哺乳中止

Step 2 (軽症). 母の食事を制限した母乳もしくは加水分解乳を中心とした栄養

Step 3 (中等症). 加水分解乳を中心とした栄養、抗アレルギー薬の投与

Step 4 (重症). 絶食、アミノ酸乳を基本とする栄養

Step 5 (重症～劇症). 中心静脈栄養、成分栄養剤を基本とする栄養、場合によってはステロイド全身投与

治療は、食物アレルギーのそれに準じる。軽症では、母の食事制限を指導しながら母乳投与もしくは加水分解乳を使用することから開始する。症状が改善しない場合は成分栄養剤も考慮し、下血や嘔吐などを来さない栄養法を探す。好酸球性炎症が強い場合は、抗アレルギー薬が有効なこともある。低栄養状態にある場合は、組織の回復にも時間が掛かることを考

慮し、栄養状態の改善ならびに体重増加に努める。

急性期は、消化器症状および全身状態の改善が急務となる。抗原の連続投与はさらなる反応が誘導されることから、治療の基本は抗原(ミルク)を摂取しないことである。特に大量の下血やバイタルサインに変化をきたすような重症～劇症の場合は、経腸栄養を中止し、経静脈栄養で全身管理する必要性も考慮する。一般的には、障害された粘膜上皮細胞が再生する3～5日間は抗原性のないものを、また、粘膜全体が再構築する2～3週間は、抗原性の強い蛋白質の摂取は避けるべきである。

重要臨床仮題2「適切な初期治療法は？」

CQ2-1. 適切な抗原除去療法は？

加水分解乳、アミノ酸製剤、母親の食事指導、6種抗原除去などに言及

CQ2-2. 薬物療法は有用か？

ステロイド薬、抗アレルギー薬、免疫調節薬にも言及

f) 予防

新生児期から乳児期は、経口的に摂取した食物に対して、免疫寛容を誘導する大切な時期である²¹。急性期は、症状改善の目的で抗原摂取を中止しなくてはならない一方、局所の炎症が治まり、消化機能やバリアー機能が回復した後は、寛容誘導の為に食物を摂取することが必要である。特に母乳には、食物由来のペプチドのみならずTGF- β などのサイトカインが含まれており、児がそれら食物に対して寛容を誘導するのに適している。妊娠中や授乳中の母親は、万遍なく色々な食物を摂取することがアレルギー発症の予防に大切であると考え

重要臨床仮題2「適切な維持療法は？」

CQ3-1. 抗原除去はいつまで必要か？（経口減感作療法にも言及）

CQ3-2. 次子への対応は必要か？（妊娠中・授乳中の栄養指導法も言及）

おわりに

「母乳やミルクを飲んで、抗原特異的に免疫学的反応を介して嘔吐・下痢・血便・体重増加不良などの消化器症状を来す疾患」すなわちFPIES, FPIAP, FPEを総称し「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症」として診断・治療のガイドラインをまとめた。これらの多くの症例で乳児期後期までに寛容が誘導され、食物制限が不要となっていることを考慮すると、本疾患は単なるアレルギー疾患ではなく、寛容が誘導される過程を見ている可能性も十分に念頭に入れ診断・治療にあたられる事を切望する。

文献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画. 東京, 2011.
- 2) 新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針 (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. 2014年1月7日改訂. <http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
- 3) Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014; 46: 895-900.
- 4) Shoda T, Morita H, Nomura I, et al. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergol Int* 2015; 64:260-5.
- 5) Ohtsuka Y, Jimbo K, Inage E, et al. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1676-8.
- 6) Nowak-Wegrzyn A, Katz A, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
- 7) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:685-688.e8.
- 8) Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, et al: Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:349-356.
- 9) Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al: Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 44-48.
- 10) Morita H, Nomura I, Orihara K, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 590-2.e1-6.
- 11) Staelens S, Van den Driessche M, Barclay D, et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula. *Clin Nutr* 2008; 27: 264-8.
- 12) 友政 剛, 大浜 用克, 日本小児消化管機能研究会ワーキンググループ, 他. 小児胃食道逆流症診断治療指針の報告(解説). *日児誌* 2006; 110:86-94.
- 13) Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 388-97.
- 14) Menard-Katcher C1, Swerdlow MP, Mehta P, et al. Contribution of Esophagram to the Evaluation of Complicated Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;

61: 541-6.

15) MacDonald TT, Ferguson A. Hypersensitivity reactions in the small intestine. 2. Effects of allograft rejection on mucosal architecture and lymphoid cell infiltrate. *Gut* 1976; 17: 81–91.

16) DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 703-8.

17) Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al: Neonatal transient eosinophilic colitis causes rectal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastro Hepato Nutr* 2007; 44: 501-505.

18) Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: A retrospective study in a single institution. *Pediatr Int* 2014; 56: 884-890.

19) Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.

20) Bønnelykke K1, Pippert CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 646-51.

21) Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 623-30.

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、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・感染研究部

研究要旨

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、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。

2015年度は、問題となっていた欠損値を減らすため、各主治医にrewriteを促し、論文化可能なレベルまで、データクリーニングを行うことができた。

A. 研究目的

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、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1/30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

オンラインシステム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。

2015年度は、欠損値を減らすため、各主治医にrewriteを促し、論文化可能なレベルまで、データクリーニングを行った。

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、6.4%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CRPが有意に高値であった（中央値 CL1 0.49mg/dl、CL2 0.46mg/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 17%、CL2 24.2%、CL3 19.1%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い傾向にあった（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。

統計学専門家の参画の元、十分な検討が行えたと考えられるため、論文化を進める。

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-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の診断・治療の確立に貢献

することができたと考えられた。

F. 研究発表

1. 鈴木 啓子, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 折原 芳波, 大矢 幸弘, 松本 健治, 消化管アレルギー新生児-乳児消化管アレルギー全国 Web 登録症例の臨床情報検討, 第 64 回日本アレルギー学会、2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
2. Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Kanami Orihara, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Clinical Characteristics of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy: Analysis of Nation-Wide Web-Based Online Patient Registry, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

2016/1/12

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

2016年1月12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、新生児-乳児消化管アレルギーと同義）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抗体は検査としての価値は低く、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21～28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。

本症の確定診断の方法は、次の2つである。いずれか一つを満たせばよい。

— 原因食物の負荷試験による症状誘発

— 消化管組織検査による他疾患の除外および好酸球増加の証明

しかし、これらが行えない場合もある。以下の手順を踏んで診療を行うと良い。

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 | ➤ ヒルシュスプルング病 |
| ➤ 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 | |
| ➤ Cytomegalovirus 腸炎 | |

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) 消化管組織検査で多数の好酸球を認める（400x で 20 個以上）
- b) 末梢血好酸球増加（平均+3SD 以上の高値；30%以上では診断価値が高い）
- c) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- d) 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
- 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)の場合は単独で“確定診断”とする。この場合、正確には好酸球性胃腸炎との病理学的診断名となる。b, c)のいずれかが陽性的の場合“強い疑い症例”とする。d, e, f)のいずれかひとつが陽性的の場合“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

することはできない。このような場合、負荷試験で確定診断が可能である。

- 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。体重減少が長期にわたり、かつ著しい場合には経口の栄養摂取が難しい場合がある。中心静脈栄養を積極的に行う。
- 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。

患者への難治性疾患医療費助成の方法があり（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3740> 参照）新生児-乳児の患者では Step 1-4 を満たしていれば、認可されることが多い。即時型食物アレルギーと明確に分けるために、“新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎”の病名を使用する。

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	本症の免疫学的機序
診断と治療の手順	症状
疾患概念	予後
欧米の疾患概念	検査所見
日本における症例集積、病型分類について	特殊検査について
歴史	負荷試験の方法
疫学、発症率	鑑別診断、ワンポイント
発症時期、症状と出現頻度	治療法
10%は重症	保護者への説明
原因アレルゲンについて	<u>クラスター3、診断治療が困難な場合</u>
胎内感作の可能性	参考文献

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

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
高知大学医学部 小児思春期医学
国立病院機構神奈川病院 小児科

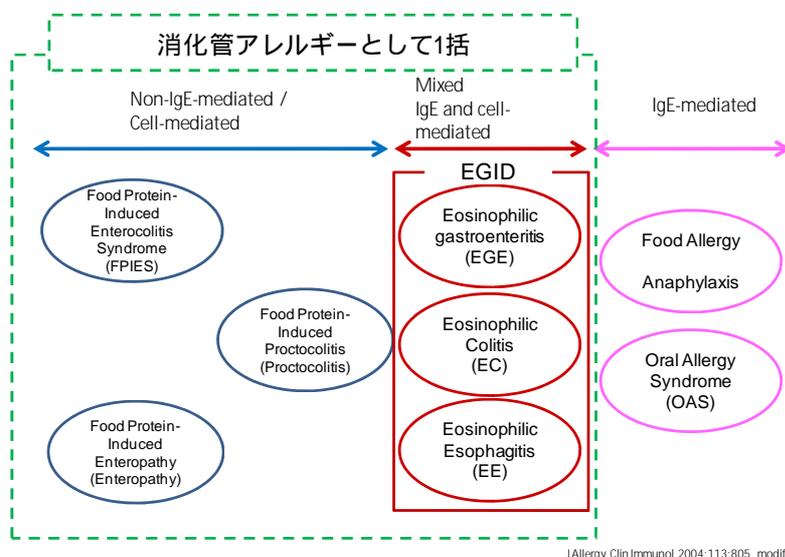
欧米における疾患概念

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、乳児期の非 IgE 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多く存在し、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。欧米には組織好酸球増加の報告はない点が特徴であり、不思議に思われる。
- 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。白人に多く、日本人にはほとんど見られない。

I~III を一括して Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy と呼ぶ。



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) 乳児から成人、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)； 乳児から成人、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）

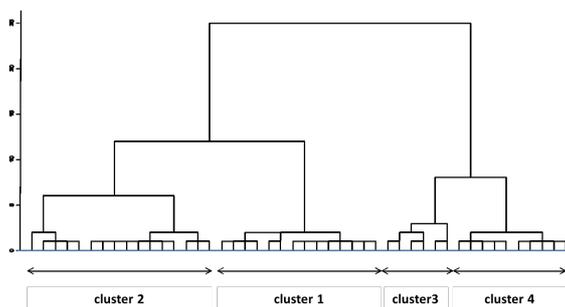
新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

	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

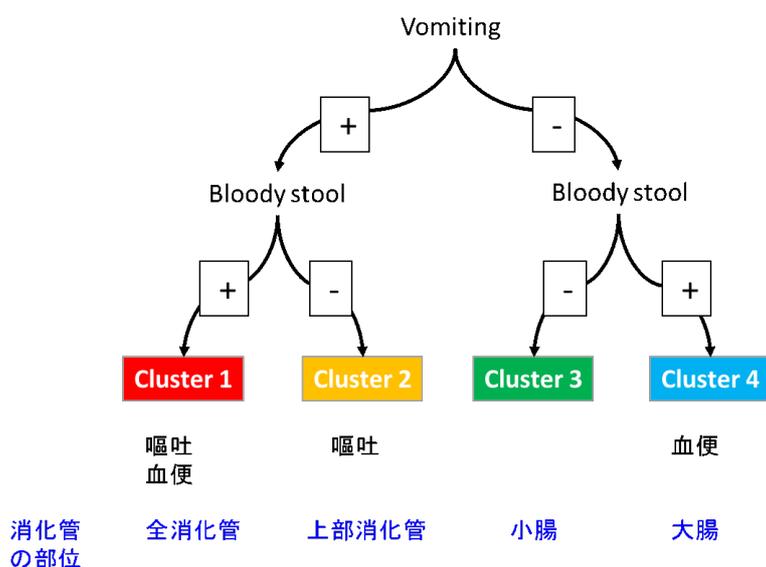
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改編

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きゅうくつな縛りがあり、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。内視鏡組織検査による好酸球増多を認めることが多い。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。消化管内視鏡組織検査の有用性は明らかとなっていない。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、腹部膨満などで発症する。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、もしくはその食物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。大腸のみならず、小腸も広範囲に障害される患者も存在する。この場合、クラスター3に準じた IVH などの栄養法を選ぶ必要がある。

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。消化管内視鏡組織検査が有用である。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。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

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

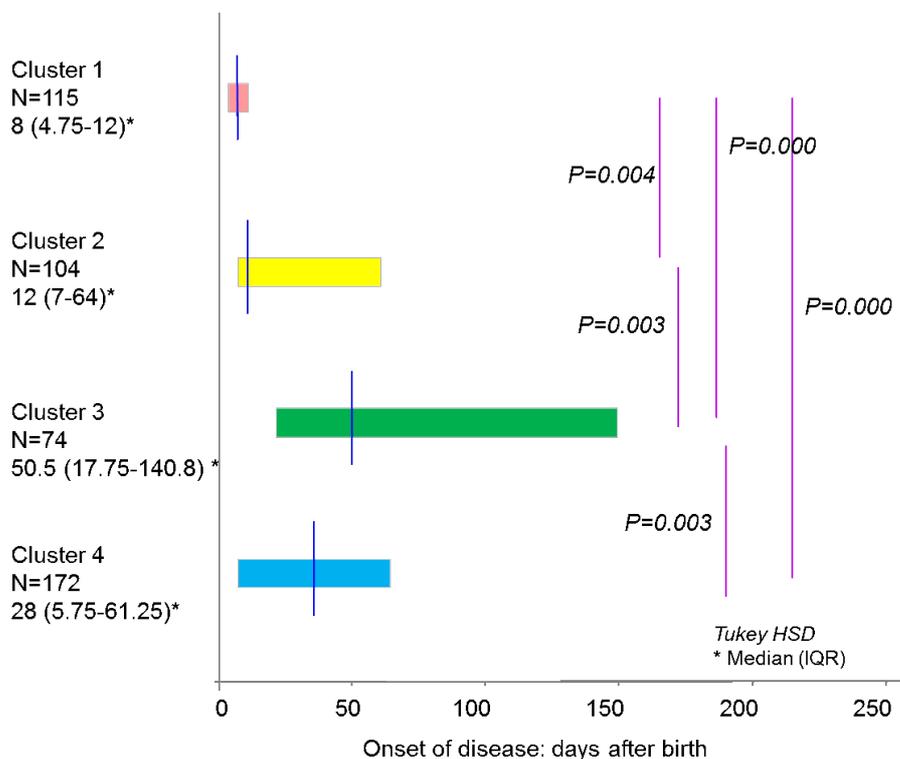
ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、10%は深刻な症状を呈する可能性がある。

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ことも多い。



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

アレルギー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少ない。一部の複数のアレルギー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。

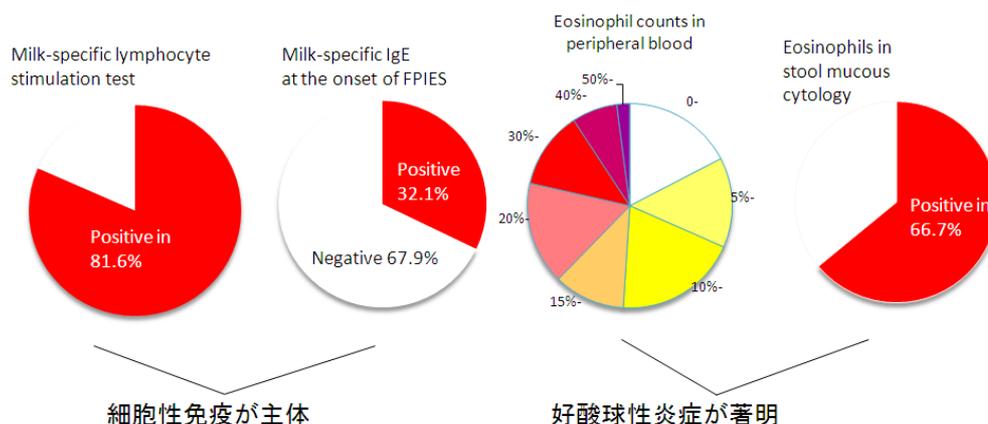
胎内感作の可能性

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、アレルギー特異的リンパ球、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。

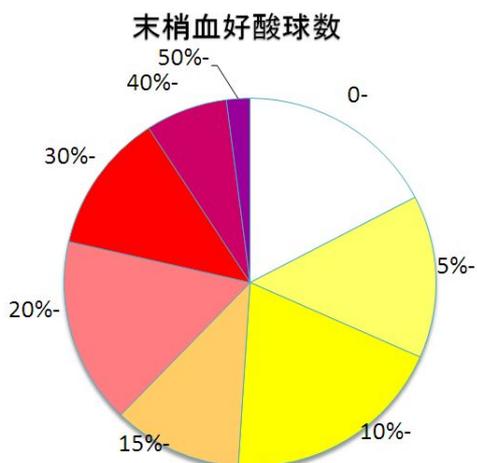
検査所見

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てよい。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。

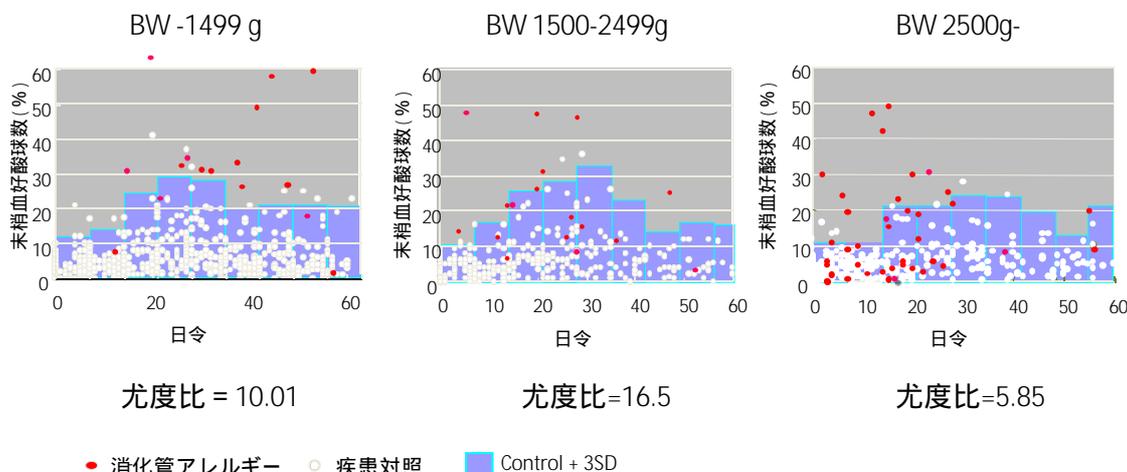


図;症状があるときの末梢血好酸数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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。感度は 30%程度である。

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。

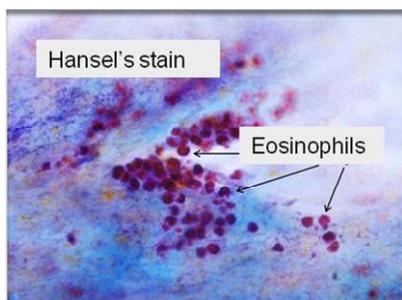
アシドーシス

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。

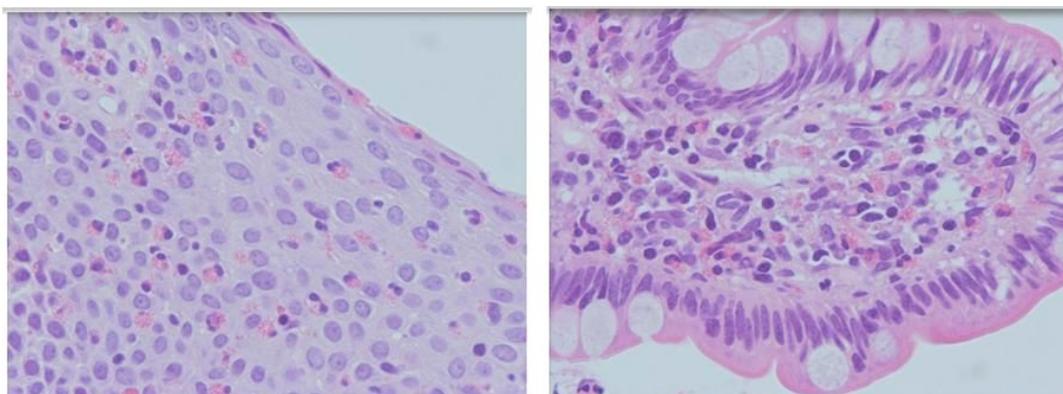
消化管内視鏡、組織検査

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2週間以上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

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、疑陽性、偽陰性の多い検査であり、これで確定診断が行えるとするのは誤りである。即時型牛乳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。また、陽性であっても本症ではないことがある。くれぐれも他疾患を見逃さないよう注意してほしい。

負荷試験

負荷試験の実施時期

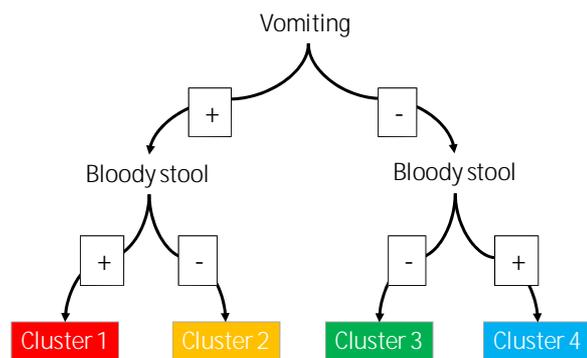
- ・診断のための負荷試験：症状改善後2週間～5か月

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週間は間隔をあけ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。重症例や呼吸、循環器系の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)	6(1.8-12)	10(2-24)	48(24-60)	24(24-48)
	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4

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。2週間程度入院し、毎朝食物負荷を

行って、症状、血液検査所見の変化を総合して判定する。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。下痢や体重増加不良がなく、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良い。

重症

原則入院とする。負荷量は、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。我々は、2週間毎朝連日負荷を行っている。

中等症

最初の4日間程度は入院、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。

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（牛乳、ヨーグルト、バター、チーズ、生クリームだけは食べない）、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。このとき、母体がカルシウム不足となるため、かならずカルシウムサプリメントを自分で買って摂取してもらおう。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、乳房を空にすると、乳汁分泌が保たれるか、または増加する。母は十分睡眠をとること、お風呂などでリラックスすることも重要である。

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。ごく一部であるが、エレンタールP、エレメンタルフォーミュラともに反応する患者がいる。我々は、そのような患者をIVHと離乳食によって乗り切ったことがある。

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、脂質が必要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、脂質を内服させることが望ましい。コリン、ヨウ素については、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 などに変化する）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

原因食物は、牛由来ミルク 95%、母乳 20%、米 10%、大豆 10%である。この他、鶏卵も数パーセント存在する。これ以外の食物は 1 パーセント以下である。1 歳までに原因である 1-3 個の食物以外はすべて食べられるようにしたい。ピーナッツはピーナッツバターで摂取する（誤嚥した場合外科手術が必要になるため）。

6 大栄養素の摂取；除去食を行う場合、気を配るべきは、6 大栄養素の十分な摂取である。すなわち、炭水化物、脂肪、タンパク質、ミネラルおよび微量元素、ビタミン A を含む濃緑色野菜、ビタミン C を含む淡緑色野菜である。栄養士とも相談し、不足のないようにしたい。

体重の成長曲線

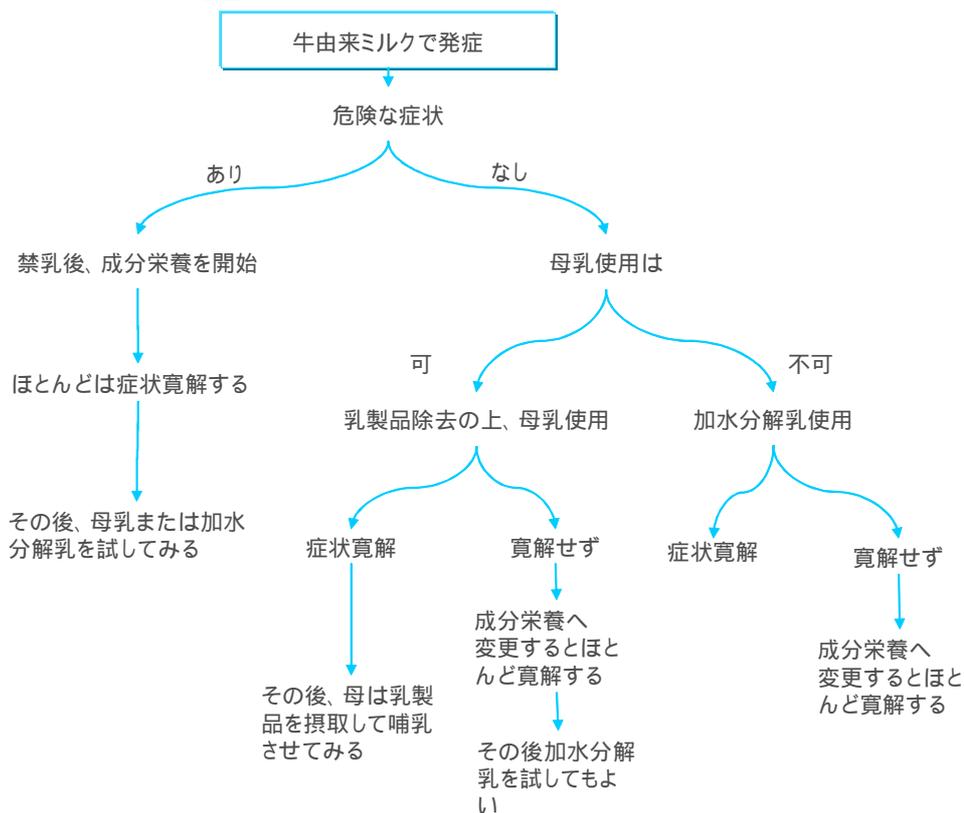
治療で何よりも重要なのは、十分な栄養を摂取させて、成長発達を図ることである。体重増加曲線を書いて、予後を推定しながら栄養を行う。

-2SD；健康体重下限、なるべく早くここまで増やす

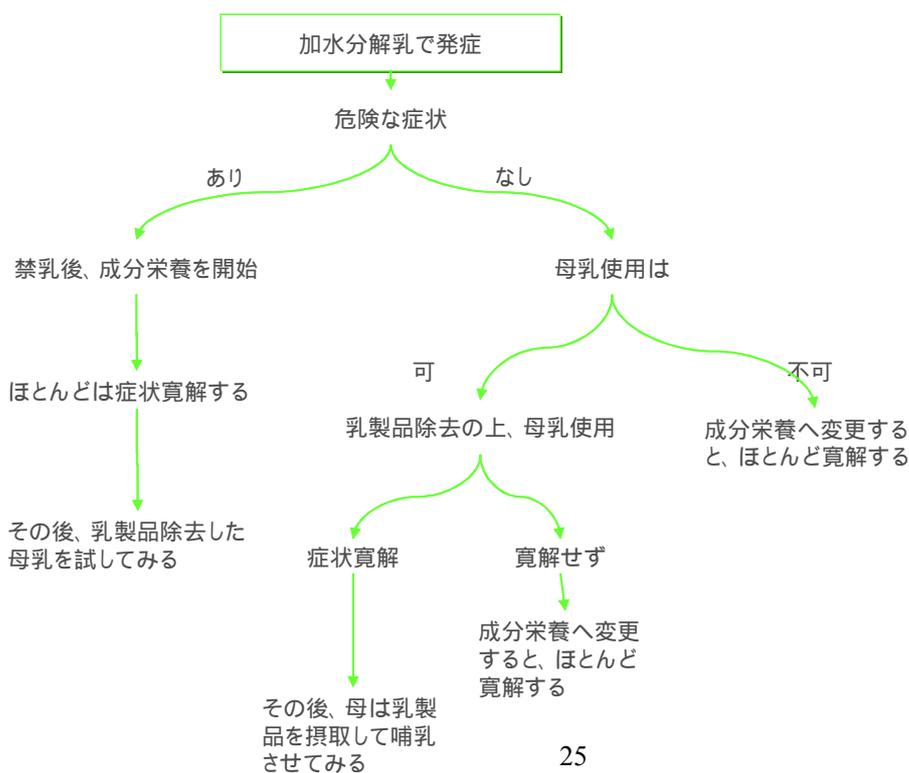
-3SD；発達は一時的に遅れる。1-2 割の患者は非可逆的障害を残す可能性がある

治療乳選択のアルゴリズム

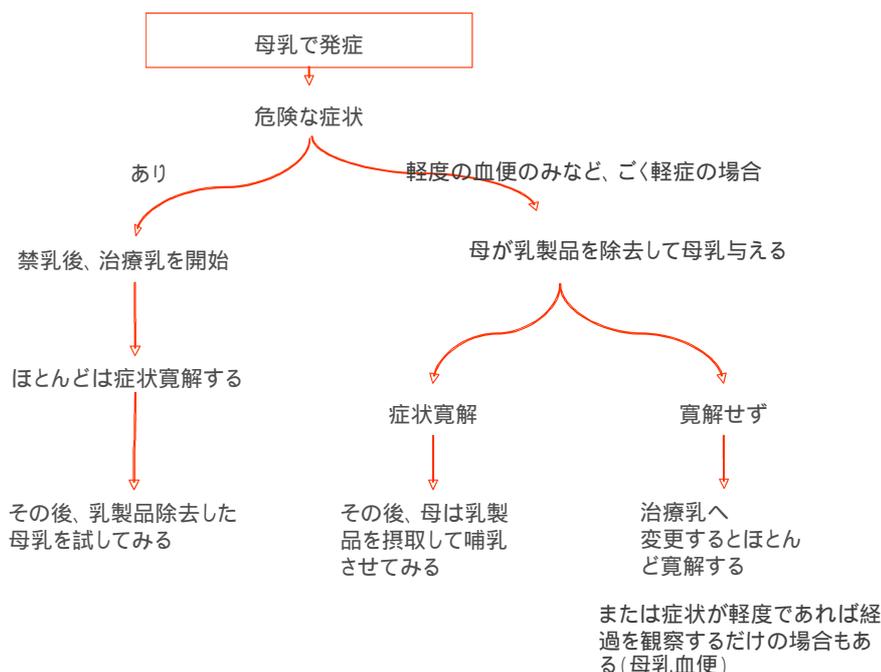
1. 牛由来ミルクで発症した場合



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）。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

成育医療研究センター、アレルギー科入院患者のある日の IVH 組成

4 か月女児 体重 6kg のとき、一時は-3.5SD まで体重減少

エレメンタルフォーミュラ経口摂取しながら

ガスター、ビオラクティス、ビオフェルミン R を内服

リハビックス K1 号	400 mL
プレアミン P	100 mL
塩化ナトリウム(10% 20mL/管)注	15mL
KCL 注(1mEq/mL 20mL/管)	10mL
硫酸 Mg 補正液	5mL
オーツカ MV 注	0.5 組
ノボヘパリン 1000(5000U/5mL/瓶)注	0.5mL
50%ブドウ糖注(200mL/袋)	100mL
ボルビックス(2mL/管) 注	1mL

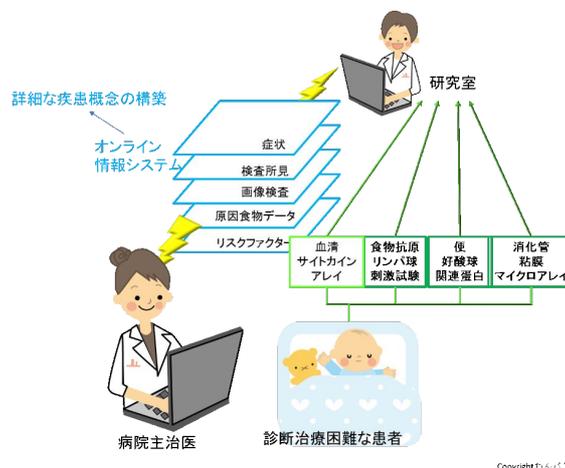
18mL/hr で中心静脈投与

イントラリポスをボルビックスのない日に投与

診断検査開発コホート

2015年6月に開始されました。

リンパ球刺激試験、血清サイトカイン、便EDNを同一患者さんで測定する、診断検査開発コホートが開始されました。以下をお読みになって、参加して下さる場合、メールお願いいたします。



診断検査開発コホート行う理由

EGIDは決定的な診断検査がないことから、診断が遅れ治療時期を逸する、重大な合併症を起こしてしまう、などの事象が起きております。現在有望と考えられている研究室レベルの検査法を、前向きのコホート内で、有用性を明らかにすることにより、保険収載を求めること。そして全国の病院で検査結果を得ることができ、速やかな診断治療につながり、患者の健康に資することが目的です。

各検査の意味

サイトカイン、ケモカインアレイ

疾患活動期の微量血清を用いて、36種類のサイトカイン、ケモカインを同時に測定いたします。これまでに、新生児-乳児消化管アレルギークラスター3に特異的なサイトカインが2つ発見されました。EGIDすべてのサブグループで見つきたいと希望しております。

リンパ球刺激試験

新生児-乳児で有用な検査です。5種の牛乳蛋白で刺激を行いますが、LPSを高度に除去しているため、疑陽性が非常に少なくなっています。この検査は疾患が改善した後も、しばらくは有効です。

便 Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)

血便や下痢便の中にある好酸球を定量的に測定するために、EDN定量を採用しました。これまでの便粘液好酸球と違って、正常値が決まっています。特にNICUなどで早期診断に使用できるのではないかと期待されています。

消化管組織マイクロアレイ

内視鏡で採取した炎症部位の粘膜から、RNAを抽出し、数万種類のmRNAの発現レベルを測定します。Rothenbergらが、好酸球性食道炎でlandmark paper (JCI 2006)を著した方法です。RNA用の容器、保存液が必要です。

コホートへの編入の仕方

急性期、慢性期の炎症がある患者さんがいらっやって、コホートに編入しても良いと思われたら、[メールアドレス nomura-i@ncchd.go.jp](mailto:nomura-i@ncchd.go.jp) まで、患者さんの数行の経過とともに、EGID 診断検査開発コホート参加する旨、提出可能な検査を書いて、お送りください。

手順の概略

1. EGID オンラインシート B サイトに患者さんの初期の医療情報を登録いただき
2. 患者さんから同意書をいただいて
検査検体を提出(サイトカインアレイ用 疾患活動期の血清、 リンパ球刺激試験、
疾患活動期の便 EDN、 疾患活動期消化管組織マイクロアレイ用検体)
新生児-乳児は - をなるべく、幼児-成人は をお願いします。そして可能な施設は
もお願いします。
3. 結果は B サイト、各患者さんデータの規定の場所に記入いたします。
4. 後日、患者さんの最終診断名、原因の食物と判定されたもの、寛解の時期などのアウトカムを再度オンラインシート B サイトにご記入いただく
という手順になっております。
アウトカムまで完成できた患者さんの数が多い施設(または医師)は、論文投稿の際に、
共著者に加えさせていただきます。

オンラインシステム B サイト登録

<https://www.egid.jp/> にアクセス

ログイン画面の ID 発行方法をクリック 利用申請フォームに記入して下さい。

少なくとも患者さんの“基本情報”だけは、初期段階でご記入ください。

匿名化番号が、左枠に表示されます。“施設名 B-XXX”のように。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

指定難病

本症は、2015年4月から厚生労働省の指定難病になりました。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3931>

好酸球性消化管疾患の1つである新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の病名を使用します。

患者保護者の方が区市町村の役所から申請書をもらい、主治医に書類作成してもらいます。
条件を満たしていた場合、医療費が助成されます。

負荷試験または、病理検査で陽性であれば確実ですが、診断治療のステップ4までを満たしていれば受理される可能性が高いかと思えます。

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.

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
木下芳一， 石村典久．	好酸球性食道炎．	小澤壯治， 木下芳一編	臨床食道学	南江堂	東京	2015	118-123

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
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	30(Suppl1)	71-77	2015
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	39(4)	521-527	2015
Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, Kawada T, Inoue K, Mikami H, Takeuchi T, Miwa H, Higuchi K, <u>Kinoshita Y</u> .	No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over past two decades.	J. Gastroenterol.	50	844-852	2015
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Oshima N, Ishihara S.	Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries.	World J Gastroenterology.	21	8433-8440	2015
Shoda T, Morita H, <u>Nomura I</u> , Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, <u>Kinoshita Y</u> .	Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries.	Allergology International.	64	260-265	2015

Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, <u>Kinoshita Y.</u>	Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases.	Digestive Endoscopy.		Epub ahead of print]	
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S.	Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review.	Digestion	93	7-12	2016
Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, <u>Kinoshita Y.</u>	Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation.	PLoS One.	11(1)	E0146191	2016
Suzuki Y, <u>Matsui T</u> , Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial.	Inflamm Bowel Dis.	29(1)	2114-2122	2015
Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, <u>Matsui T</u> , Ota A, Iwashita A.	Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	Pancreas	44	434-440	2015
Hirai F, <u>Matsui T.</u>	Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease	Integr Food Nutr Metab	2	148-150	2015

Beppu T, Ono Y, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado 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	73-81	2015
Sato Y, <u>Matsui T</u> , Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.	Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery.	J Gastroenterol Hepatol.	30	1713-1719	2015
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, <u>Matsui T</u> .	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)	Hepatogastroenterology	61	1654-1660	2014
Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takedatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.	J Gastroenterol	49	683-691	2014
<u>Yamada Y</u> , Toki F, Yamamoto H, Nishi A, and Kato M	Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis	Allergol Int.	64 Suppl	S83-S85	2015

Kato M, Suzuki K, <u>Yamada Y</u> , Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H	Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma	Allergol Int.	64 Suppl	S64-70	2015
Moriyama K, Watanabe M, <u>Yamada Y</u> , Shiihara T.	Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet	Pediatric Neurology	volume 52, Issue 5	526-528	2015
Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, <u>Nomura I</u>	Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33	J Allergy Clin Immunol		in press	2016
Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I	Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian	Allergol Int		64:253-9	2015
大嶋直樹, <u>木下芳一</u>	好酸球性消化管障害 - 好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎 -	アレルギーの臨床	35	742-746	2015
<u>木下芳一</u> , 石原俊治	好酸球浸潤と消化管疾患	成人病と生活習慣病	45(7)	841-847	2015
大嶋直樹, 石原俊治, <u>木下芳一</u>	好酸球性胃腸炎	診断と治療	103	665-669	2015
宮岡洋一, 塚野航介, 上野さや香, 山之内智志, 楠 龍策, 伊藤聡子, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, <u>木下芳一</u>	クローン病に合併した好酸球性食道炎の1例	Gastroenterological Endoscopy	57	128-133	2015
<u>木下芳一</u> , 石村典久, 石原俊治	好酸球性食道炎を惹起する誘因を特定できるか?	分子消化器病	12	13-18	2015
<u>木下芳一</u>	好酸球性消化管疾患診療ガイド	消化器内視鏡	27	479-482	2015

木下芳一, 石村典久, 石原俊治	好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断と治療を知る	内科	116	1150-1154	2015
木下芳一	好酸球性胃腸炎	Medical Practice .	32	1373	2015
木下芳一, 沖本英子, 石村典久	好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎 - 小児と成人を含めて -	別冊日本臨牀 免疫症候群 (第2版)	35	203-207	2016
山田佳之	【腸をもっと知る】好酸球性胃腸症	小児外科 (0385-6313)	47巻4号	353-357	2015
正田 哲雄, 野村 伊知郎	腸とアレルギー疾患における腸の役割	小児外科	47巻	P341-344	2015
野村 伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギー	小児科診療	78巻9号	p1247-1253	2015