

厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、
多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村伊知郎

平成 30 (2018) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I . 総括研究報告		
好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の 診療体制構築に関する研究	-----	1
野村伊知郎 成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 上級研究員		
II . 分担研究報告		
1 . 好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の 診療体制構築に関する研究	-----	8
木下芳一 島根大学医学部内科学講座 内科学第二 教授		
2 . 好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の 診療体制構築に関する研究	-----	14
八尾 建史 福岡大学筑紫病院 内視鏡部 教授 石川 智士 福岡大学筑紫病院 消化器内科 助教		
3 . 好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の 診療体制構築に関する研究	-----	16
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		
III . 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	19
IV . 資料		
資料1 好酸球性消化管疾患診断治療指針(案)	-----	28
資料2 多種食物除去プロトコール(案)	-----	58
資料3 好酸球性消化管疾患自然歴の後方視的観察研究プロトコール(案)	--	70

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
 総括研究報告書

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築に関する研究

研究総括者 野村 伊知郎

（国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 上級研究員）

研究要旨

本研究の目的は、現在根本治療が存在せず、生涯にわたって著しい QOL の低下が続く持続型好酸球性胃腸炎について、多種食物同時除去治療を世界に先駆けて開発し、プロトコールを作成、日本全国の患者を救うための診療体制を構築することにある。この目的を達成するために、以下の目標を立て、実施中である。

- a. まず重症持続型 EGID の患者数の推定を行う。
- b. 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査
- c. 医師向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- d. 栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- e. 好酸球性消化管疾患の診療体制の構築

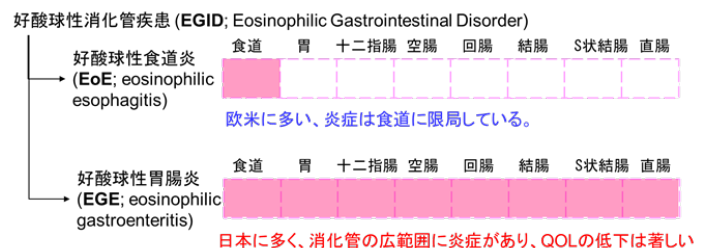
A. 研究目的

本研究の目的は、現在根本治療が存在せず、生涯にわたって著しい QOL の低下が続く持続型好酸球性胃腸炎について、多種食物同時除去治療を世界に先駆けて開発し、プロトコールを作成、日本全国の患者を救うための診療体制を構築することにある。

好酸球性消化管疾患(EGID)は、欧米に多い好酸球性食道炎 (EoE; 病変が食道に局限) と日本に多い好酸球性胃腸炎 (EGE; 病変が消化管の広範囲に存在) に分かれる(Ito, Nomura et al. Allergology Int 2015)。EGE、特に重症持続型は、繰り返す嘔吐、激しい腹痛、腹水、血便、頻回の下痢などの症状が、生涯にわたって続く。このため、長期入院や不登校、離職を余儀無くされる。診断が難しい患者が多く、治療開始まで数年を経過することも多い。治療開始しても、診療ガイドラインの標準治療は長期ステロイド内服が主体である。ステロイド内服が年余に及べば骨粗鬆症、糖尿病、中心性肥満、うつ状態が必発であり、生活の質は強く障害される(Kinoshita et al. J Gastroenterol 2013)。

EGE は特に日本で多い疾患であり、日本において、根本治療法開発を行う必要がある。最近、欧米において好酸球性食道炎の食物除去の有用性が認められはじめた(Am J

Gastroenterol. 2013, J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014)。我々は、これまでに 15 名の重症持続型患者でパイロット研究を行い、ほぼ全員で **多種食物除去 (Six food group elimination diet; 6FED)** とその後の長期負荷試験により、原因食物を特定し、無投薬にて症状寛解を維持することができた(佐藤、野村、吉田他、日本小児アレルギー学会 2016)。本研究では、**6FED** の全国診療体制を構築し、標準治療としての位置づけを進め、診療ガイドライン改訂を行うことを目的とする。



図；2つの好酸球性消化管疾患(EGID)

欧米において、好酸球性食道炎(EoE)は急増している。炎症は食道に局限しており、治療も行いやすい。方や日本では、消化管全体が侵される好酸球性胃腸炎(EGE)が多く、QOLの低下、治療の困難さは比較にならない。

表;重症持続型の好酸球性胃腸炎、報告の一部を抜粋

事象	年齢 (歳)	地域	発表雑誌
回腸近位部の狭窄で手術	59	沖縄	沖縄医学会雑誌
幽門狭窄で手術	72	三重	日臨外会誌
腸閉塞で手術	35	名古屋	日臨外会誌
腸閉塞で手術	33		日消外会誌
腸閉塞で手術	55	東海	外科
腸閉塞で手術	46	山口	日臨外会誌
腸閉塞	25		日本消化器内視鏡学会雑誌
急性腹痛で緊急手術	38		日消外会誌
急性腹痛	64		Progress in digestive endoscopy
急性腹痛として緊急手術	30		日本臨床外科学会雑誌
穿孔性腹膜炎	52	静岡	静岡赤十字病院研究報
急激な成長率の低下	12	北海道	日本小児科学会雑誌
腹痛、下痢	15	鹿児島	日本消化器病学会雑誌
腹痛、下痢	6	東京	日本小児科学会雑誌
全身性浮腫と腹水	10	広島	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
食後の腹痛、水様下痢	6	東京	日本小児外科学会雑誌
腹痛、体重減少	7	福岡	日本小児科学会雑誌
腹痛、下痢	13	神奈川	アレルギー
蛋白漏出性胃腸症	1	福岡	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
腹部膨満	10	北海道	日本小児アレルギー学会誌
体重減少、腹痛、嘔吐	10	和歌山	日本小児科学会雑誌
低蛋白血症、眼瞼浮腫	13	北海道	日本小児科学会雑誌
下痢、全身浮腫、腹満	3	北海道	日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌
腹水、嘔吐、腹痛	5	愛知	日本小児科学会雑誌
黒色血便、体重増加停止	2	愛知	日本小児科学会雑誌
腹痛、嘔吐	3	宮城	日本小児外科科学会雑誌

B. 研究方法

以下の a-d を行う。

- まず重症持続型 EGID の患者数の推定を行う。全国の消化器内科医、消化器外科医、小児科医に質問紙を郵送し、患者数と重症度、病理組織検査結果、ステロイド内服はじめ治療内容を返送いただく。
- 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査
- 医師向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- 栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
- 好酸球性消化管疾患の診療体制の構築

- 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、(H29-30年度)

担当者；野村伊知郎 大矢幸弘 松本健治

現在問題となっている、重症持続型の好酸球性胃腸炎の実数をつかむために、全国疫学調

査を行う。特に、重篤な症状、ステロイド長期内服、長期入院、離職、休職、不登校を起している重症持続型患者を把握する。この患者グループを、根本治療である多種食物除去治療が行える拠点病院へ誘導する

方法

一次調査票を全国の内科、外科、小児科標榜の病院全部、同じく内科、外科、小児科標榜医院(こちらは20%をランダムにサンプリングする)に送り、患者数を返送してもらう。

患者の存在を返送いただいた施設には、二次調査票をお送りし、個人情報を含まない範囲で、シンプルな質問により医療情報をご返送いただく。

結果を論文化する。

- 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査(H29-31年度)

現時点で報告が存在しない、EGID の自然歴と標準治療であるステロイド内服治療結果を調査する。質問紙を作成し、患者主治医に送付する。

- 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H30-31年度)

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

EGE の診療において、最初の関門が、その鑑別診断の困難さである。炎症性腸疾患、過敏性腸症候群をはじめ、数百の疾患を区別する必要がある。単に消化管内視鏡で好酸球性炎症を同定するだけでは、真の診断に迫ることは難しい。患者の苦痛を引きおこしている実態を詳細に把握し、それが実際に除去治療により、消失すること、そして長期(少なくとも2-3週間連日)の再摂取により、同様の症状が再現されることを証明する必要がある。各食物の除去の方法にも本症の特殊性を考慮する必要がある。本症は非 IgE 依存型アレルギーの機序が想定されているが、これは比較的大きな分子に対して反応する IgE 依存型と全く異なる除去を必要とする。すなわち、抗原の認識は T 細胞レセプターによって、わずか10ペプチドのアミノ酸鎖であっても行われる。このため、抗原食物の加水分解物、煮汁のようなものに反応する可能性がある。除去

食を成功に導くには、これらの食品に関する知識が欠かせない。この原理と実用的な実際の食品の一覧も作成した。

患者ごとに当然原因アレルゲンは異なるため、患者が容易に理解できる資料も作成する必要がある。

d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H30-31 年度)

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

医師向けマニュアルに書ききれない部分、患者の QOL を保つためには、摂取しやすさ、味などは非常に重要な要素である。この部分を充実させて、本治療を成功に導く必要がある。

e. 診療体制の構築 (H29-31 年度)

多種食物同時除去治療は、長いと 6 か月程度を要する。この労力を課された患者にとって、治療の不成功は大きな苦しみとなる。このため失敗が許されない治療と言える。診療を行う施設には多くの課題が課せられる。

- 1) 内視鏡組織検査で、適確な診断、鑑別診断が可能であること
- 2) 症状を正確に把握し、治療による改善、悪化を判断できること
- 3) 原因食物の加水分解物、煮汁まで配慮して、除去食を作成できること
- 4) 多種の除去を行いながら、栄養障害を絶対におこさないこと
- 5) 多種の除去を行いながら、食事の楽しみを保証し、QOL を維持できること
- 6) 以上を行う人的資源に余裕があること

これらを満たした施設を、各地域に最低 1 か所整備することを目標とする。

C. 研究結果

a. 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、(H29年度)

担当者；野村伊知郎 大矢幸弘 松本健治

現在問題となっている、好酸球性胃腸炎の実数をつかむために、全国疫学調査を行う。特に、重篤な症状、ステロイド長期内服、長期

入院、離職、休職、不登校を起こしている持続型患者を把握する。この患者グループを、根本治療である多種食物除去治療が行える拠点病院へ誘導する

方法

一次調査票を作成した。内視鏡を有する外科、内科、小児科を標榜する全国の基幹病院 1 万件に送り、患者数を返送してもらう。

二次調査票も作成した。患者の存在を返送いただいた施設には、二次調査票をお送りし、個人情報を含まない範囲で、シンプルな質問により医療情報をご返送いただく予定である。

b. 好酸球性消化管疾患の自然歴、ステロイド治療結果の全国調査(H29-31 年度)

アンケート用紙を作成中である。5 つの型を想定して、どれに分類されるかを回答いただくようにする。

単発型

持続型、寛解済

間歇型（再発を繰り返す）

持続型、寛解未

持続型、治療による寛解維持

ステロイド内服による寛解が得られたか否か、ステロイド内服薬の使用期間を明らかにする。

c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H31 年度完成予定)

担当者；野村伊知郎、木下芳一、八尾健史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、小林佐依子

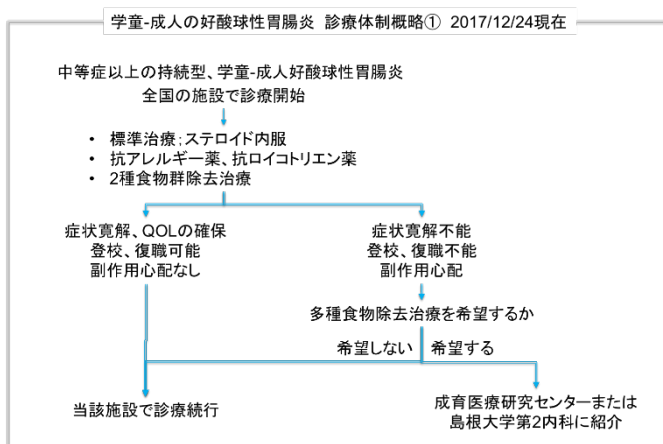
研究班内部資料である。添付したものは現在使用しているものである。この内容を実施すれば、80%の重症持続型患者が薬物を使用することなしに寛解維持させることができる。ただし、2 つの重要なコツである 10 アミノ酸程度の食物蛋白分解物に注意を払うべきこと、一つの食物の長期負荷試験には少なくとも連日、14 日間はかけなければならないこと、を注意深く実施できる施設は今のところ、国立成育医療研究センターと、島根大学に限られる。不十分な準備で本治療を行うことは、患者に取り、問題である。このマニュアルは現状では研究班内部のみの使用とする。

別に添付している診断治療指針は、多種食物同時除去療法以外の部分で現時点の最良の診断治療法を記している。これはインター

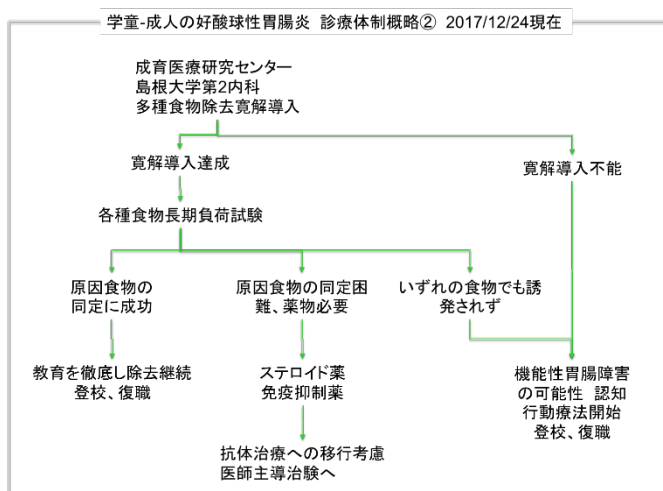
ネットホームページで近日中に公開する。

- d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成、(H31 年度完成予定)**
 担当者；野村伊知郎、小林佐依子
 医師向けマニュアルを栄養士向け、保護者向けにしたものを作成中である。

e. 診療体制の構築 (H29-31 年度)



図；診療体制概略 2017年12月時点の診療体制を示す。当然全国で多種食物除去治療が行われることが理想であるが、現時点では成功の見込みがある施設は成育医療研究センターと島根大学に限られている。添付した好酸球性胃腸炎診断治療指針に左図の内容を明記して、2施設に治療困難な患者を誘導する。



多種食物除去治療を行う上で 20%程度の重症患者は治療不成功となる可能性がある。これらの患者を一時的な免疫抑制薬治療や、抗IL13などの抗体治療へ繋げることを考慮する。また、機能的胃腸障害患者は見分けがつきにくく、入院要請が多い。EGEと鑑別しながら、欧米で80%の患者に良好な

成績をおさめている認知行動療法を実施している。

D. 考察

多種食物除去治療と原因食物同定治療は、持続型EGEの根本治療であり、かつ世界初の試みである。カナダ、トロントにおいて行われた世界小児科学会において、シンポジストとして発表を行い、大きな賛同を得た。本治療の成否がEGE患者の運命を左右するといっても良く、治療プロトコルの完成度を高める必要がある。

EGEの有病率、自然歴、ステロイド内服の治療効果についても、これまでに明らかにした報告はないため、正確なデータの算出が待たれる。

E. 結論

本治療法は、日本で、世界で増加しつつあるEGIDに対応するための有力な方策と考えられ、研究を進歩させる必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun 16. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.002.
- Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, Ohta S, Ono J, Azuma Y, Okimoto E, Izuhara K, Nomura I, Matsumoto K, Kinoshita Y. Serum Biomarkers for the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis. Intern Med. 2017 Nov 1;56(21):2819-2825. doi: 10.2169/internalmedicine.8763-16.
- Mitsui M, Shoda T, Natsume O, Nomura I, Narita M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ohya Y. Factors Associated with Development of Food Allergy in Young Children after Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of 10

- Years' Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1698-1706. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.013.
- 4) Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic Gastritis in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 Nov - Dec;5(6):1639-1649.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2017.03.030.
 - 5) Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):2010-2013.e4.doi:10.1016/j.jaci.2016.11.028.
 - 6) Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, Davis C, Fiocchi A, Grimshaw K, Gupta R, Hofmeister B, Hwang JB, Katz Y, Konstantinou GN, Leonard SA, Lightdale J, McGhee S, Mehr S, Sopo SM, Monti G, Muraro A, Noel SK, Nomura I, Noone S, Sampson HA, Schultz F, Sicherer SH, Thompson CC, Turner PJ, Venter C, Westcott-Chavez AA, Greenhawt M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1111-1126.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.966.
 - 7) 野村伊知郎, 子どものアレルギー、第1章 やさしくわかるアレルギーの仕組み、第5章 栄養の摂り方、第6章 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎/食道炎、編監修;大矢幸弘、企画;五十嵐隆、文藝春秋社、2017年12月10日第一刷発行
 - 8) 溜 雅人, 野村 伊知郎, 森田 英明【小児科ケースカンファレンス】呼吸器、アレルギー-新生児・乳児消化管アレルギー(解説/特集) *小児科診療* (0386-9806)80 巻増刊 Page221-224(2017.04)
 - 9) 野村伊知郎【アレルギーNext Stage】食物アレルギー 消化管アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、*小児内科* (0385-6305)49 巻1号 Page89-93
 - 10) 野村伊知郎、【新生児・乳児消化管アレルギー】原因と病態." *小児外科* 49: 645-648,2017.
 - 11) 朝長 高太郎, 渡邊 稔彦、小川 雄大、野村 美緒子、竹添 豊志子、大野 通暢、田原和典、藤野 明浩、菱木知郎、野村伊知郎、義岡孝子、金森豊。【新生児・乳児消化管アレルギー】急性腹症を呈し開腹手術を要した新生児-乳児消化管アレルギー症例の検討. *小児外科* 49: 693-697, 2017.
 - 12) 野村伊知郎【好酸球性食道炎の診断と治療】胃と腸 (0536-2180)53 巻3号 Page339-342 (2018.03)
 - 13) 野村伊知郎【新生児・乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類】疾患概念、*小児科* 59 巻2号 Page123-128 (2018.02)
 - 14) 野村伊知郎、最新アレルギー予防・治療戦略-好酸球性消化管疾患 *小児科臨床* 70 巻12号 Page2059-2066 (2017.12)

2.学会発表

- 1) Nomura I, Morita H, Matsuda A, Sato M, Mitsui

- M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T, and others
Elevated serum TSLP, IL-33, 6Ckine and MCP-3 levels in school children or older patients with eosinophilic gastroenteritis. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA. 米国アレルギー免疫学会と米国好酸球性消化管疾患患者団体(APFED)から、The 2018 AAAAI/APFED Best Abstracts on EGIDs を受賞
- 2) Miyaji Y, Fukuie T, Narita M, Ohya Y, Matsumoto K, Nomura I. Significant comorbidity of necrotizing enterocolitis with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in non-premature babies. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA.
 - 3) Sato M, Yamamoto-Hanada K, Irahara M, Ishikawa F, Mitsui M, Saito M, Miyaji Y, Inagaki S, Nomura I and others. Complementary and Alternative Medicine among Children with Atopic Dermatitis. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress, 2-5 March, Florida USA.
 - 4) Ichiro Nomura, The103rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE)
 - 5) Ichiro Nomura, The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, April 20, 2017. Tokyo, Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis- Emerging diseases -Lecture title: Eosinophilic gastroenteritis
 - 6) Ichiro Nomura, Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis: current status in Japan. Ishimura N. The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, 第 103 回日本消化器病学会総会, 京王プラザホテル(東京), 2017.04.20
 - 7) 当科初診における代替療法併用歴のあるアトピー性皮膚炎患者とその背景について(第 2 報)
 - 8) 佐藤 未織, 山本 貴和子, 石川 史, 三井 元子, 宮田 真貴子, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 齋藤 麻耶子, 須田 友子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
 - 9) 小児アトピー性皮膚炎患者におけるプロスタグランジン D2(PGD2)尿中代謝産物測定の検討, 稲垣 真一郎, 成田 雅美, 佐藤 未織, 三井 元子, 宮田 真貴子, 石川 史, 宮地 裕美子, 山本 貴和子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 大矢 幸弘, 中村 達朗, 村田 幸久, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
 - 10) パラベン類・トリクロサンを含有する外用薬や日用品の使用実態とパラベン類・トリクロサン曝露評価, 三井 元子, 山本 貴和子, 石川 史, 宮田 真貴子, 佐藤 未織, 齋藤 麻耶子, 宮地 裕美子, 稲垣 真一郎, 須田 友子, 福家 辰樹, 野村伊知郎, 成田 雅美, 大矢 幸弘, 第 54 回日本小児アレルギー学会学術大会, 2017 年 11 月 18-19 日, ホテル東日本宇都宮、栃木
 - 11) 成分栄養剤を用いた栄養管理の適正化を目指した多施設共同研究 乳幼児の脂溶性ビタミン欠乏の予備調査, 船山 理恵, 竹内 一朗, 東海林 宏道, 南部 隆亮, 神保 圭佑, 原 朋子, 工藤 孝広, 丘 逸宏, 清水 泰岳, 野村伊知郎, 山岡 和枝, 清水 俊明, 新井 勝大, 第 44 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 2017 年 10 月 20 日~22 日, ヒルトン福岡シーホーク、福岡
 - 12) 野村伊知郎、シンポジウム 新生児-乳児消化管アレルギー、レビュートーク; 病名と疾患概念について、第 66 回日本アレルギー学会, 2017 年 6 月 16 日
 - 13) 鈴木啓子、野村伊知郎、シンポジウム 新生

児-乳児消化管アレルギー、全国患者情報オンラインシステム、全国疫学調査から明らかになったこと、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日

- 14) 森田 英明, 野村 伊知郎, 松本 健治, シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 病態とバイオマーカー、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 15) 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, 斎藤博久, 松本健治, 新生児-乳児期における消化管アレルギー患者の病型別便中EDNの診断的有用性、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 16) 宮地 裕美子, 成田 雅美, 福家 辰樹, 佐藤未織, 三井 元子, 吉田 明生, 太田 みゆき, 稲垣 真一郎, 山本 貴和子, 野村 伊知郎, 大矢 幸弘, 小児の手術時におけるアレルギー反応、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日
- 17) 川口 隆弘, 秋山 聡香, 小花 奈都子, 林 健

太, 吉田 知広, 大場 邦弘, 野村 伊知郎, 新生児・乳児消化管アレルギーの発症時期・発症した乳蛋白・クラスターが全て異なる一卵性双生児、第66回日本アレルギー学会、2017年6月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2016-171207、2016.9.1 、好酸球性消化管疾患または食物蛋白誘発腸症の検査方法および検査キット、野村伊知郎、松本健治（国立成育医療医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部）

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の
診療体制構築に関する研究

研究分担者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

好酸球性消化管疾患患者の多くは難治であり、ステロイドホルモンの持続投薬が必要である。そこで、難治性の好酸球性消化管疾患の患者を対象としてその原因療法であると考えられる多種食物同時除去療法が実施可能であるか、実施可能であるならば有効であるかを検討することを目的として後ろ向きの研究を主とした後ろ向きと前向きの検討を合わせた研究を行った。対象は島根大学医学部附属病院に外来通院中、入院中の好酸球性消化管疾患患者とした。外来通院患者に対して多種食物同時除去療法の指導を行ったところ、指導を行った 20 名の患者全員から外来通院での実施が困難であることを理由に、本療法を実施することに同意が得られなかった。一方で入院中に行った 8 例の患者では全員に多種食物同時除去療法が実施可能であった。また、最長 6 か月間にわたり除去食を入院患者の食事に対する満足度を維持した状態で作成し続けることは可能であった。8 例の実施例のうち 6 例で多種食物同時除去療法をおこなうことで好酸球性消化管疾患に伴う異常と症状を緩解させることができた。さらに、多種食物同時除去療法で緩解が得られたのちに 1 食品づつ戻し食を行って、原因食物の同定を試みたところ半数以上の患者で同定が可能であった。同定された原因食品は 1 患者について 2~4 種であり、外来通院で除去食を続け、好酸球性消化管疾患の緩解を維持することが可能であった。今後は症例数を増やすとともに、これらの例を対象として、系統的な後ろ向きコホート研究を行い、多施設でのデータを集積することを目的に準備を行っている。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患は食道から直腸までの消化管に多数の好酸球の浸潤が起こり消化管の機能障害が起こる疾患である。原因は食物を中心とした消化管内での慢性的なアレルギー反応であると考えられている。従来はステロイドホルモンを治療の第一選択として用いることが多かったが、ステロイドは多くの例に有効であったが、緩解後にステロイドを減量、中止することが可能な例は 30%程度であることが分かっている。また、最近は局所作用型のステロイドを使用することも試みられているが、局所作用型の

ステロイドを消化管に使用した時の長期安全性に関しては十分なデータがない。このため難治性、再発性例としてステロイドを中止することができず、その副作用が問題となる患者が多く存在している。好酸球性消化管疾患の原因は、一部の患者ではアレルギーが花粉や空中に浮遊するカビの孢子、腸内細菌の一部である可能性も考えられているが、主なものは経口摂取される食物に対するアレルギー反応であると考えられている。ところが原因食品は既存の方法では同定することが困難であり、血中の IgE の測定、抗原特異的な IgE 測定、皮膚プリックテストな

どの検査に基づく特定の食品を除く特異的除去食療法は有効率が低いことが分かっている。そこで、本研究では成人の好酸球性消化管疾患の患者を対象として、食物アレルギーとなりやすいと推定される食品をすべて同時にのぞいて、疾患の経過を観察する多種食物同時除去療法の実施可能性と有効性を後ろ向きの観察研究を主として用いて検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は島根大学医学部附属病院消化器内科に定期的に通院中あるいは入院中の主に成人の好酸球性消化管疾患患者約 150 名のうち、外来通院中の好酸球性消化管疾患患者 20 名と入院中の好酸球性消化管疾患患者 8 名とした。これらの患者は他の治療法で有効な治療を行うことができずステロイド使用中、使用予定、あるいは再発を繰り返している例であった。

最初に、多種食物同時除去療法が外来通院中の患者に実施可能であるか否かの検討を行った。20 名の外来通院中のステロイド治療を必要とする好酸球性消化管疾患患者を対象として、除去食の有効性に関して説明を行った後に、最も食物アレルギーとなる頻度が高いことが知られている小麦と乳製品の 2 種の食品を完全に除く食事指導を専門の管理栄養士から行った。管理栄養士からの食事指導には患者とその配偶者にも参加してもらった。栄養指導後に別室において指導を受けた多種食物同時除去療法が実際に患者自身で実施可能であるか否かについて聞き取り調査をおこなった。

入院中の患者では小麦、乳製品に加えて卵、大豆、ナッツ、海産物を加えて 6 種食品除去食が作成可能であるか、また患者の長期間にわたる受け入れが可能であるか否かの検討を行った。

除去食の有用性の検討は 2~4 週間間隔で行い、嚥下障害、腹痛、下痢などの自覚症状の変化、内視鏡検査での異常所見の変化、生検組織を用いた組織学的所見の変化、血液検査所見の変化、

ステロイドホルモンの減量、中止の可否を総合して判定した。

さらに、多種食物同時除去療法において緩解となった患者には、1 食物づつ戻し食を行って、原因食物の同定を試みた。1 種類の食物のアレルギーとしての判定には 2 週間程度の期間を判定期間として設け、判定の基準は既出の複合判定を行った。

C. 研究結果

外来通院中の好酸球性消化管疾患患者を対象として、管理栄養士による小麦と乳製品の 2 種食物同時除去療法の指導を行うことは可能であり、1 組の患者に対して 1~2 時間で除去食を説明し理解を得ることができた。ところが、説明を行った連続 20 組の患者のうち、外来通院と仕事などの社会生活を維持したうえで 2 種食物同時除去療法を行うことに同意をした患者はいなかった。全員の患者及びその配偶者が 2 種食品除去食であっても小麦とミルクが加工食品に含まれていることが多いため、実際に患者自身が日常的に在宅で除去食を行うことは困難であり、除去食に強い抵抗と不安感を訴えた。

入院患者に対して行った多種食物同時除去療法では前出の 6 種食品除去食か、6 種食品除去食にさらに米などの患者の自己申告に基づくアレルギーである可能性の高い食材を追加で同時除去した。6 種以上の多種食物同時除去食の作成は可能であり、食味と栄養バランスの良い食事を作成することは可能であった。また、最長 6 か月間にわたって除去食を摂取した患者も、長期間にわたって除去食を摂取することに抵抗はなく、飽きることがないバラエティーに富んだ除去食を作成し続けることは栄養士の協力があれば可能であることが実証された。入院中の 8 例の好酸球性消化管疾患患者は全員、多種食物同時除去食を摂取することが可能であり、コンプライアンスは良好であった。ただし、大豆をはじめとして除去する食材が見えない形で様々な

加工食品に含まれているため、十分な栄養士による指導を行っていたにもかかわらず、入院患者自身が補食として加工食品を摂取した後に症状が出現し、加工食品に含まれる大豆等が原因であることが後ほど明らかとなった例があった。多種食物同時除去療法を実施した 8 例のうち 6 例で除去食療法が有効であると判定された。さらに、6 例のうち 5 例で戻し食を行うことで原因食物を同定することが可能であった。1 人は現在も検討を続けている。この原因食材を同定することが可能であった 5 例のうち 4 例は外来通院中も除去食を続けており、その効果が長期間持続することが確認できた。原因食材が 1 種類であった患者は今回の対象者には見られず、2 種の患者が 4 例、4 種の患者が 1 人であった。

現在は、さらに症例数を増やすとともに、系統的な後ろ向きコホート研究として症例集積を多施設で行って、多種食物同時除去療法の実現可能性と有用性、戻し食の有用性に関して検討を進めることを予定している。

D. 考察

好酸球性消化管疾患は、その 70%程度は原因が食物にある慢性のアレルギー疾患であると考えられている。残りの 30%程度は腸内細菌に対するアレルギーや花粉や空中を浮遊している真菌の孢子などが原因アレルゲンとして疑われている。このため、食物からアレルゲンとなりうるペプチドを完全に除去すると 70%程度の好酸球性消化管疾患は緩解となると考えられている。

実際、アミノ酸成分栄養食を用いて食事の抗原ペプチドを完全に除くと 70%程度の好酸球性消化管疾患例が緩解となることが報告されている。このため、適切にアレルゲン食材を除くと 70%程度の好酸球性消化管疾患患者の病状が軽快すると考えられる。ところが、原因食物を同定することを目的として血液中のアレルゲン特異的 IgE の存在と量の測定、皮膚プリクテスト、皮膚パッチテストを行っても原因食物の

同定は困難であることがすでに報告されている。そこで、本研究では食物アレルゲンとなりやすい 6 種以上の食物をまとめて同時に食事から除いてしまう多種食物同時除去療法を行った。その結果、この食事療法は外来では開始することが極めて難しいこと、入院では食事の作成は困難ではなく実施可能であることが明らかとなった。除去食に関する最大の問題点は、様々な加工食品に小麦、ミルク、大豆などの食品が使用されており、少量であると加工食品のパッケージにもその記載が行われていない点であると考えられた。さらに、加工食品は食材の形が残っていないため食材の混入を推定することが困難な点も問題であった。現在の日本の社会では食事は家で作成せず、外部で購入されていることも多く、今後の外来通院患者に対する除去食指導の上で大きな問題であると考えられた。一方、入院中の除去食の作成は十分に可能であり、除去食が長期にわたっても栄養学的にも、食事の味、バラエティーの点からも受け入れ可能な除去食を作成し続けることが可能であることが確認されている。そこで、現時点では十分に信頼性の高い多種食物同時除去療法を行うためには現在の日本では入院医療が必須であると考えられた。

入院患者に対して 6 種以上の除去食を行ったところ予想どおり 70%程度の患者に有効であり緩解導入が可能であった。さらに戻し食を行うことで半数以上の患者でアレルゲン食材の同定が可能であった。原因食材は明らかとなった患者では全員が 2 種以上の食品に対してアレルギーを有していた。このことは、1 種の食品を原因食材として同定したからといって除去食を中止せず、系統的な除去食と戻し食をできるだけ全患者に行うことが重要であることを示していると考えられた。今回の研究では、これらの食物を食事から除くことで外来での治療に移行することも可能であった。

このような今回の除去食療法の効果は好酸球

性消化管疾患が食物アレルギーによって発症する疾患であることを強く支持している。また、食事療法によって長期間のステロイド治療から離脱することができる可能性を示しており、本治療が好酸球性食道炎の第一選択治療となりうる可能性を示していると考えられる。実際に除去食を行うことで慢性的な全身ステロイド投薬から離脱できた患者も確認された。

E. 結論

多種食物同時除去療法を外来通院中の好酸球性食道炎患者に実施することはコンプライアンスが低く困難である。一方、入院患者に本食事療法を実施することは可能であり、本治療によってステロイド離脱困難な好酸球性消化管疾患患者のステロイド離脱が可能である。有用性も高く戻し食を組み合わせることで原因食品の同定も可能であった。今後のより多くのデータ集積を行うために、系統的な後ろ向きコホート研究でのデータ集積を予定している。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, Kinoshita Y. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. *J. Gastroenterol.* 52: 203-210, 2017.
- 2) Kinoshita Y, Ishimura N, Mishiro T, Ishihara S, Adachi K. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan. *Esophagus* 14: 66-75, 2017.
- 3) Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita Y. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endoscopy* 29: 49-56, 2017.
- 4) Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J. Allergy Clin Immunol* 139: 2010-2013, 2017.
- 5) Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis. *Esophagus* 14: 171-177, 2017.
- 6) Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, Ohta S, Ono J, Azuma Y, Okimoto E, Izuhara K, Nomura I, Matsumoto K, Kinoshita Y. Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Internal Medicine* 56: 2819-2825, 2017.
- 7) Izumi D, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Aimi M, Mishiro T, Oshima N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Poor inter-observer agreement on the endoscopic diagnosis of eosinophilic esophagitis among Japanese endoscopists. *Esophagus* 14: 309-316, 2017.
- 8) Fukunaga M, Ishimura N, Fukuyama C, Izumi D, Ishikawa N, Araki A, Oka A, Mishiro T, Ishihara S, Maruyama R, Adachi K, Kinoshita Y. Celiac disease in non-clinical populations of Japan. *J. Gastroenterol* 53: 208-214, 2018.
- 9) Ishimura N, Sumi S, Okada M, Izumi D, Mikami H, Okimoto E, Ishikawa N, Tamagawa

- Y, Mishiro T, Oshima N, Shibagaki K, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Ankylosaurus back sign: novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response. *Endoscopy International Open* 6: E165-E172, 2018.
- 10) Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan –Focus on response to acid suppressive therapy. *J.Gastroenterol Hepatol* 33: 1016-1022, 2018.
- 11) Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Izumi D, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. *Allergology International* in press
- 12) Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyam H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Successful food elimination diet in adult eosinophilic gastroenteritis- case report. *ACG Case Reports Journal* in press
- 13) 石原俊治, 木下芳一. *Helicobacter pylori* 感染陰性時代の消化管疾患: 好酸球性消化管疾患. *日本内科学会雑誌* 106: 58-63, 2017.
- 14) 木下芳一, 石村典久, 沖本英子, 泉 大輔, 岡田真由美, 三上博信, 角 昇平, 大嶋直樹. 好酸球性食道炎を疑う所見. *消化器内視鏡* 29: 724-727, 2017.
- 15) 木下芳一, 石村典久. 好酸球性食道炎・胃腸炎研究の進歩. *臨床免疫・アレルギー科* 68: 100-106, 2017.
- 16) 木下芳一. よくある病気! でも困ることが多い病気!! - 便秘と下痢の診断と治療 - *島根医学* 37: 150-158, 2017.
- 17) 木下芳一, 石原俊治, 石村典久, 足立経一. 好酸球性食道炎の疫学と診断基準. *胃と腸* 53: 262-270, 2018.
- 18) 足立経一, 岡田真由美, 三代知子, 沖本英子, 石村典久, 木下芳一. 健診で発見される好酸球性食道炎の特徴と予後. *胃と腸* 53: 323-331, 2018.
- 19) 宮岡洋一, 古谷聡史, 塚野航介, 小川さや香, 山之内智志, 楠龍策, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, 木下芳一. Crohn 病を合併した好酸球性食道炎の 1 例. *胃と腸* 53: 347-352, 2018.
- 20) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患の診断と治療. *日本内科学会雑誌* 107: 438-445, 2018.
- 21) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患. In: *消化器疾患最新の治療* (小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之, 編). 南江堂, 東京, 2017, pp285-288.
- 22) 木下芳一. 消化器疾患における新しい展開 In: *内科学* (赤司浩一, 小室一成, 渥美達也, 須永真司, 伊藤裕, 南学正臣, 稲垣暢也, 長谷川好規, 神田隆, 松本哲哉, 木下芳一, 柴木宏実, 工藤正俊, 編), 朝倉書店, 東京, 2017, pp870.
- 23) 木下芳一. 好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎 In: *今日の治療指針* (福井次矢, 高木誠, 小室一成, 編), 医学書院, 東京, 2018, pp810.

2.学会発表

- 1) 石村典久, 岡田真由美, 泉大輔, 三上博信, 沖本英子, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一. ワークショップ: EoE を解明する; EoE と PPI-REE の異同についてエビデンスに基づいて考察する. 第 71 回日本食道学会学術集会 (軽井沢), 2017.06.16
- 2) 沖本英子, 石村典久, 大嶋直樹, 三代知子, 結城美佳, 駒澤慶憲, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一. 検診施設での内視鏡受検例における好酸球性食道炎の発見率と季節変化に関する検討. 第 71 回日本食道学会学術集会 (軽井沢), 2017.06.16
- 3) Oshima N, Ishihara S, Sonoyama H, Yamashita N, Fukuba N, Mishima Y, Moriyama I,

Kawashima K, Ishimura N, Kinoshita Y.
Essential role of interleukin-33-induced innate
lymphoid cells in development of eosinophilic
esophagitis in mice. UEGW2017 (Barcelona),
2017.11.01

雲), 2017.09.03

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

- 4) 木下芳一 .好酸球性消化管疾患の診断と治療.
第 57 回日本内科学会中国支部主催生涯教育
講演会 (出雲), 2017.11.18
- 5) 木下芳一 , 平井順子 , 沖本英子 . 食物アレルギーによる消化器疾患 - 好酸球性消化管疾患とはこんな病気です。食物アレルギーによる消化器疾患は食べ物を変えれば治ります。「6 種抗原除去食ってどんなもの?」「6 種抗原除去食の実際 ~ 腹痛の犯人を探せ! ~」. 島根大学消化器疾患市民公開講座 - 大学病院で始めた新しい治療を説明します - (出特になし

2. 実用新案登録

3. その他

特になし

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の
診療体制構築に関する研究

研究分担者 八尾 建史（福岡大学筑紫病院 内視鏡部）
共同研究者 石川 智士（福岡大学筑紫病院 消化器内科）

研究要旨

好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）を含めた好酸球性消化管疾患（EGID）の本邦における診断基準も定まり、さらにガイドラインも定まってきている。本邦での認知度は高まり、診断される機会は着実に増えている。今後、特に重症例に対する多種食物除去（6FED）やステロイドの治療効果を明らかなものとする必要がある。また EGID に対する病因の解明や新たな診断体系、また治療法の確立が必要とされる。このため関連性遺伝子および統合オミックス解析目的に京都大学へ継続して症例の登録や血液の郵送を行っている。

A. 研究目的

EGID の治療は EoE では PPI の投与、吸入ステロイド薬の嚥下、ステロイド全身投与などがあり、EGE ではステロイドの全身投与が基本となる。診断も含めこれらの治療における診療ガイドライン作成が必要である。

一方で我々は炎症性腸疾患（IBD）の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続しており、その成果は我が国の IBD 診断基準の作成にもつながっている。EGID と IBD の鑑別に関しても進めているが、いずれもステロイドの使用が必要となる症例は存在する。骨粗鬆症や中心性肥満、糖尿病などの副作用に関しても EGID 症例の臨床における課題は残されており、これらを明らかにすることが求められる。

加えて、近年食物抗原除去による改善症例の存在が明らかとなってきた。多種食物除去と原因食物の同定は根本治療として期待される。無投薬での寛解維持が可能となるが、本治療における症例の集積を要する。

また EGID における関連性遺伝子および統合オミックス解析のため、京都大学へ継続して症例の登録や血液の郵送を行っ

ている。これにより病因の解明や新たな診断体系、また治療法の確立が目標とされる。

B. 研究方法

診断や治療における Clinical Question（CQ）を設定し、論文からエビデンスレベルや推奨度を取り決め、ガイドラインを作成する。

また以前より EGID は食物アレルギーが疑われてきた。特に EoE においては牛乳や卵、小麦などの食物除去で改善が得られることが報告されている。よって、これらの 6FED 症例に注目が集まってきている。従来のステロイド使用症例の長期予後や QOL、合併症発生率などとの比較検討を行う必要がある。特に EGID における持続型、間歇型症例が重要となってくる。そこで我々はそれらの症例においてのステロイド治療症例の集積を行う。

また近年、EGID の医療従事者の認知度は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、

血液検体を郵送する。

(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

Minds 準拠ガイドラインにおいてシステマティックレビュー (SR) をすすめるための診断、治療法などにおいての Clinical Question (CQ) の確定後、各種治療法のエビデンスレベルも決まり、診療ガイドラインが作成されてきた。

6FED やステロイド治療が行われる症例は中等症から重症例が中心となると思われる。特に重症持続型が最も重要となる。当院においてステロイド使用症例はあるものの、その多くは間歇型でありステロイドの中止が可能であった。このような症例も持続型となる可能性もあると思われる、厳重なフォローを行っている。また現時点で明らかなステロイドの副作用を引き起こした成人症例は当院ではなかった。

EGID に対する医療従事者の認知度が増しており、EGID に関して以前より確信を持って積極的に生検が行われている。結果として EGID と診断される症例の増加、紹介が増えつつあり、これらの症例を継続して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、血液検体を郵送した。

D. 考察

以前と比較し近年 EGID 症例が増えているが、EGE 症例と比較し、EoE 症例の増加が著しい。症例の増加に伴い、その実態が判明してくると思われる。検査、診断、またステロイドの使用などについての議論も決まり、ガイドラインが作成されることにより、今後診療体制が確立されるものと考えられる。しかし、比較的稀な疾患である EGID 症例であるが、中に重症例や治療に難渋する症例が存在する。持続型症例やステロイド依存症例などの集積、また 6FED の施行は今後の課題となると思われる。

遺伝子や統合オミックス解析による病態解明は継続して行われており期待がかかる。

E. 結論

EGID の診断症例は増えており、診療ガイドラインも定まってきた。症例増加により病態解明とともに治療法の確立が進められているが、今後 6FED やステロイドの治療効果や副作用、長期予後などは課題を残している。また EGID に対する病因の解明や新たな診断体系、また治療法の確立のため関連性遺伝子および統合オミックス解析目的に京都大学へ症例の登録や血液の郵送を継続している。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石川智士、二宮風夫、松井敏幸 . 成人における好酸球性消化管疾患 臨床免疫・アレルギー科 67 (4): 404-409, 2017
- 2) 八坂達尚、平井郁仁、矢野 豊、岸 昌廣、松井敏幸、八尾建史、植木敏晴、岩下明德 . Indeterminate enterocolitis の診断と経過. 消化器内視鏡 29 (1): 46-52, 2017
- 3) 岸 昌廣、平井郁仁、八尾建史. 【Celiac 病の十二指腸病変】雑誌名: 十二指腸内視鏡 ATLAS: 104-105, 2017
- 4) 安川重義、平井郁仁、高田康道、金城健、岸 昌廣、別府剛志、二宮風夫、矢野 豊、久部高司、八尾建史、植木敏晴、松井敏幸、田邊 寛、岩下明德. 非特異性多発性小腸潰瘍症/CEAS における十二指腸病変. 胃と腸 52 (11): 1478-1483, 2017

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の診療体制構築
に関する研究

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター 部長

研究要旨：本邦では好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）を含む好酸球性消化管疾患(EGID)の中でも、特にEGEの報告が多く、重症例、難治例も存在する。治療での全身性ステロイドの副作用もしばしば問題になる。そこで生活の質（QOL）の改善と根本治療につながる治療法の開発が望まれる。これまでEoE治療に用いられる経験的食物除去療法を応用した多種食物除去（Modified Six food group elimination diet; m6FED）について検討し、報告している。本研究は、EGEを中心としたEGIDの治療選択法の確立、特にm6FEDを適切に行えるようにするため 重症持続型EGIDの患者数の推定、 医師向け・栄養士向けの多種食物同時除去療法実施マニュアル作成、 EGIDの診療体制の構築をすすめている。初年度は研究代表者を中心に重症持続型患者の状況把握のための一次調査票を開始した。また全身性ステロイド長期使用患者の実態を把握するため、EGE症例の報告がある施設・医師に連絡し調査するためのリストを作成した。医師向け・栄養士向けの多種食物同時除去療法実施マニュアルについては研究代表者によりすでに素案が作成された。全期間を通じて改変を重ね、実用していただけるものとしたい。診療体制の構築については全期間を通じて調査、議論を続け、適切な診療体制の構築を行えるようにすすめたい。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患(EGID)は、部位により好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）に大別される。本邦では特にEGEの報告が多く、重症例、難治例も存在する。治療には全身性ステロイドを要することが多くその副作用もしばしば問題になる。そこで生活の質（QOL）の改善と根本治療につながる治療法の開発が望まれる。近年、欧米でEoE治療に取り入れられ効果を示している経験的食物除去療法（Gonsalves N, et al. Gastroenterology 2012）がある。これは経験的に食物アレルギーの原因となりやすい複数の食品を一度、完全に除去し、寛解が得られたのち一つずつ再導入するという方法である。その方法を応用し、本研究分担者施設および研究代表者施設にてEGEに対して多種食物除去（Modified Six food group elimination diet; m6FED）を行い、原因食物を特定し、寛解を維持することができることを報告している(Yamada Y, et al. Allergol Int 2014)。本研究は、m6FEDの全国診療体制を構築し、今後の診療ガイドライン改訂では標準治療として位置づけられるように研究をすすめることを目的としている。

B．研究方法

重症持続型EGIDの患者数の推定
成人では2010年にEGIDとして、小児では（本分担者が代表者として）2011年にEoEに関する調査を行っている。その後の患者数の推移を全国の消化器科医、小児科医に質問紙を郵送し調査する。
医師向け・栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成
作成にあたっては医師、栄養士、看護師でチーム医療として取り組む。
EGIDの診療体制の構築
m6FEDは十分なチーム医療体制を必要とし、現時点では実施可能施設は限定される。そのため十分な診療体制を構築する。

（倫理面への配慮）

消化管生検検体や血液を使用する検査等、および臨床情報の2次利用に関しては、群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

全国の重症持続型患者の状況を把握するため、研究代表者を中心にすでに一次調査票を全国の内科、外科、小児科標榜の病院に送り調査を開始した。

また初年度の検討で新規患者登録での好酸球性消化管疾患（特にEGE）の全身性ステロイド長期使用患者の実態を把握するのは患者数から考えて時間がかかることが予想されたため、本研究班でガイドライン作成時に症例報告を含め、EGEに関する全ての国内外の文献をリストアップしており、既報の臨床研究は全て把握している利点を生かし、国内を中心に報告している施設・医師に連絡し、情報を得るため症例を経験している施設をリストアップした。このリストに基づいて調査を行う予定である。

医師向け・栄養士向けの多種食物同時除去療法、実施マニュアル作成については平成29年度、研究代表者によりすでに素案が作成されている。患者のQOL向上、安定した栄養状態の維持はm6FEDを成功に導くために重要であり、多職種によるチーム医療として検討を行い、疫学調査の結果も踏まえ、さらに治療を受けている実際の患者からの情報も参考に、全期間を通じて改変を重ね、活用していただけるものとする。

診療体制の構築については全期間を通じて、研究班全体として調査、議論を続ける。積極的に好酸球性消化管疾患を受け入れている研究班内の医療機関での専門的な治療経験（研究）と広く全国の医療機関での症例経験の集積から適切な診療体制の構築を目指す。

D．考察

並行して行っているAMEDでの研究も参考に研究を進めている。すでにEGEにおけるm6FEDについては小児では研究代表者施設や本研究分担者施設、本研究班の成人の内科施設で行われており、その効果を実感している。m6FEDの利用を推進するには全身性ステロイドやその他の治療法との比較が必要と考えられる。言い換えれば患者ごとにそれぞれの治療法の利点を考えて選択できるようにすることが重要である。中でも全身性ステロイドの長期治療とm6FEDの効果・副作用・QOLを比較し適切に選択できるようにすることは特に重要となる。平成28年度までの班研究でガイドラインを作成しており、その中でEGEについては1例の症例報告に至るまで国内外の文献を網羅的に解析している。症例報告・集積が多いが観察研究はRCTなどよりも長期の観察がなされている例も多く、治療副作用を考える上ではエビデンスレベルの高い検討からは得られない情報が得られることがある。その利点を生かし、現在の班研究でのm6FEDの比較対照として、全身性ステロイドの有効性、副作用について、文献からの情報を調査により拡張して検討する方向で進めている。

これまで本研究班では好酸球性消化管疾患（EGID）について啓発を行ってきており、疾患の認知も高まった。日本小児アレルギー学会が主体となって作成した食物アレルギー診療ガイドライン2016においても初めてEGIDが記載されたこともあり、本疾患を積極的に疑った医師から相談を受ける機会も増加した。しかしながらまだ治療の方向性についてもEoEと比べEGEでは一定の基準では行われているとは言えず、標準治療の確立、診療体制の構築が望まれる。

E．結論

初年度の検討では、班会議での議論や患者相談を通じて実際の診療での問題点、治療の標準化に向けた課題が見えてきた。全国調査やこれまでのステロイド使用症例の調査でさらに裏付けられると考えている。その上で多種食物同時除去療法、実施マニュアルが作成、診療体制の構築が行えるようにすすめたい。

F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Sato M, Shoda T, Shimizu S, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. J Allergy Clin Immunol. Volume 5 No.6: 1639-1649 e2, 2017.
- 2) Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Noshika S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumida W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuoka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T, Matsufuji H. Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease, 2017. Pediatrics International. in press, 2018.
- 3) 山田佳之.【新生児・乳児消化管アレルギー】内科的治療. 小児外科 Vol.49 No.7 657-660, 2017.
- 4) 山田佳之.【食物アレルギー診療ガイドライン2016】消化管アレルギーとその関連疾患. 喘息・アレルギー Vol.30 No.2 64-68(180-184), 2017.

- 5) 山田佳之．小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017 第14章 主な抗喘息薬一覧表．協和企画 日本アレルギー学会作成 217-228, 2017.
- 6) 山田佳之．消化管アレルギー 食物アレルギー～最近の話題・ガイドラインをふまえて～．アレルギー・免疫 Vol.25 No.1 医薬ジャーナル社 66-73, 2018.
- 7) 山田佳之、西明．先天性食道狭窄およびその術後狭窄に続発した好酸球性食道炎の1例．胃と腸 好酸球性食道炎の診断と治療 第53巻 第3号 医学書院 343-346, 2018.
- 8) 山田佳之．今日の治療指針2018 私はこう治療している アレルギー疾患 物理アレルギー．医学書院 821-823, 2018.

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Nishi A, Kato M. Eosinophilic Gastroenteritis Associated with Hirschsprung's Disease and It's Allied Disorders (Poster). 10th Biennial Symposium of International Eosinophil Society, Goteborg (Sweden), 2017.7.20.
- 2) Watanabe S, Yamada Y. Expression of Th2-associated Surface Makers on T cells in Allergic Disorders(Poster). 2018 AAAAI Annual Meeting, Orlando (USA), 2018.3.4.
- 3) 松田晋一、加藤政彦、鈴木一雄、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、山田佳之、丸山健一、望月博之．小児の喘鳴および喘息発作時における検出ウイルスとサイトカインプロファイルの相違．第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017.4.15.
- 4) 関根和彦、羽鳥麗子、山田佳之、西明、龍城真衣子、五十嵐淑子、石毛崇、友政剛、荒川浩一．本邦小児における好酸球性食道炎の臨床的特徴．第120回日本小児科学会学術集会、東京、2017.4.15.
- 5) 鎌裕一、清水真理子、山田佳之、椎原隆、西明、浜島昭人、丸山健一．著明なメサングウム細胞増殖を伴った膜性腎症の1例．第52回日本小児腎臓病学会学術集会、東京、2017.6.1.
- 6) 山田佳之、西明、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦．食物アレルギー 消化管アレルギー 当院における小児の食道好酸球増多患者の特徴の推移(ミニシンポジウム)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.16.
- 7) 松田晋一、加藤政彦、鈴木一雄、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、山田佳之、望月博之．気管支(小児) 疫学・病態 小児の一過性初期喘鳴と喘息発作では、検出ウイルスとサイトカイン産生のプロファイルが異なる(ミニシンポジウム)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.16.
- 8) 鎌裕一、清水真理子、山田佳之、富沢仙一、西小森隆太、加藤政彦、西村謙一、伊藤秀一、丸山健一．7ヵ月時に発症しエタネルセプトが有効であった多関節型若年性特発性関節炎の1例．第27回日本小児リウマチ学会総会・学術集会、京都、2017.10.7.
- 9) 山田佳之、鎌裕一、高澤慎也、清水真理子、西明．好酸球性胃腸炎としての治療が奏効したヒルシュスブルグ病およびその類縁疾患の検討．第44回日本小児栄養消化器肝臓学会、福岡、2017.10.21.
- 10) 山田佳之、西明、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦．先天性食道閉鎖(術後)・狭窄に関連した食道好酸球増多に対するプロトンポンプ阻害薬の反応性．アレルギー・好酸球研究会2017、東京、2017.10.21.
- 11) 渡部悟、山田佳之．アレルギー性炎症性疾患でのケモカイン受容体発現の検討．第64回日本臨床検査医学会学術集会、京都、2017.1.17.
- 12) 山田佳之、鎌裕一、高澤慎也、清水真理子、西明、加藤政彦．小児の続発性好酸球性消化管疾患の検討．第54回日本小児アレルギー学会学術大会、宇都宮、2017.11.18.
- 13) 山田佳之．「食物アレルギー診療の最前線 消化管アレルギー」(シンポジウム)．第54回日本小児アレルギー学会学術大会、宇都宮、2017.11.19.

3. 講演

- 1) 山田佳之．「小児気管支喘息治療における最新の話」(講演)．前橋市小児科医会講演会、前橋、2017.6.12.
- 2) 山田佳之．「喘息関連疾患・病態/好酸球増多疾患・好酸球性肺炎/過敏性肺臓炎2」(ポスター発表座長)．第66回日本アレルギー学会学術大会、東京、2017.6.17.
- 3) 山田佳之．「新生児・乳児消化管アレルギー」(講演)第11回相模原臨床アレルギーセミナー、横浜、2017.8.6.
- 4) 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140回臨床研修指導医講習会．東京、2017.9.28~10.1.
- 5) 山田佳之．「小児の気管支喘息と好酸球性炎症」(教育講演)．第8回Airway Medicine 研究会、大阪、2017.11.11.
- 6) 山田佳之．「食物アレルギー(成人含む)」(講演)．日本アレルギー学会 第4回総合アレルギー講習会 ~Total Allergistをめざして~、横浜、2017.12.17.

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

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
野村伊知郎	第1章 やさしくわかるアレルギーの仕組み、第5章 栄養の摂り方、第6章 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎/食道炎、	編監修；大矢幸弘、企画；五十嵐隆	子どものアレルギー、	文藝春秋社	東京	2017	
木下芳一	好酸球性消化管疾患.	小池和彦，山本博徳，瀬戸泰之編	消化器疾患最新の治療	南江堂	東京	2017	pp285-288
木下芳一	消化器疾患における新しい展開.	赤司浩一，小室一成，渥美達也，須永眞司，伊藤裕，南学正臣，稲垣暢也，長谷川好規，神田隆，松本哲哉，木下芳一，柴木宏実，工藤正俊編	内科学	朝倉書店	東京	2017	pp870
木下芳一	好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎.	福井次矢，高木誠，小室一成編	今日の治療指針	医学書院	東京	2018	pp810
山田佳之	第14章 主な抗喘息薬一覧表	監修 荒川浩一、足立雄一、海老澤元宏、藤澤孝雄	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン2017	協和企画 日本アレルギー学会作成	東京	2017	217-228
山田佳之	アレルギー疾患物理アレルギー	総編集 聖路加国際病院・院長 福井次矢、東京大学	今日の治療指針2018 私はこう治療している	医学書院	東京	2018	821-823

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
溜雅人，野村伊知郎，森田英明	【小児科ケースカンファレンス】呼吸器、アレルギー 新生児・乳児消化管アレルギー(解説/特集)	小児科診療(0386-9806)	80巻増刊	221-224	2017

野村伊知郎	【アレルギー-Next Stage】食物アレルギー-消化管アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎、	小児内科 (0385-6305)	49巻1号	9-93	2017
野村伊知郎	【新生児・乳児消化管アレルギー】原因と病態."	小児外科	49	645-648	2017
朝長 高太郎, 渡邊 稔彦, 小川 雄大, 野村 美緒子, 竹添 豊志子, 大野 通暢, 田原和典, 藤野 明浩, 菱木知郎, 野村伊知郎, 義岡孝子, 金森豊	【新生児・乳児消化管アレルギー】急性腹症を呈し開腹手術を要した新生児-乳児消化管アレルギー-症例の検討	小児外科	49	693-697	2017
野村伊知郎	好酸球性食道炎の診断と治療	胃と腸	(0536-2180)53巻3号	339-342	2018
野村伊知郎	新生児・乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類疾患概念、	小児科	59巻2号	123-128	2018
野村伊知郎	最新アレルギー予防・治療戦略-好酸球性消化管疾患	小児科臨床	70巻12号	2059-2066	2017
Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K.	Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features.	J Allergy Clin Immunol	2017 Jun 16		2017
Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, Ohta S, Ono J, Azuma Y, Okimoto E, Izuhara K, Nomura I, Matsumoto K, Kinoshita Y.	Serum Biomarkers for the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastroenteritis.	Intern Med.	2017 Nov 1 56(21)	:2819-2825	2017

Mitsui M, Shoda T, Natsume O, <u>Nomura I</u> , Narita M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ohya Y.	Factors Associated with Development of Food Allergy in Young Children after Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of 10 Years' Experience.	J Allergy Clin Immunol Pract.	2017 Nov - Dec;5(6)	1698-1706	2017
Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, <u>Nomura I</u> , Matsumoto K, Arai K.	Gastritis in Children. Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic	J Allergy Clin Immunol Pract.	2017 Nov - Dec;5(6)	1639-1649	2017
Shoda T, Matsuda A, <u>Nomura I</u> , Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y.	Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis.	J Allergy Clin Immunol.	2017 Jun; 139(6)	2010-2013	2017

Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, Davis C, Fiocchi A, Grimshaw K, Gupta R, Hofmeister B, Hwang JB, Katz Y, Konstantinou GN, Leonard SA, Lightdale J, McGhee S, Mehr S, Sopo SM, Monti G, Muraro A, Noel SK, <u>Nomura I</u> , Noone S, Sampson HA, Schultz F, Sicherer SH, Thompson CC, Turner PJ, Venter C, Westcott-Chavez AA, Greenhawt M.	International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology.	J Allergy Clin Immunol.	2017 Apr;139(4)	1111-1126	2017
Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u> .	Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients.	J. Gastroenterology.	52	203-210	2017
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Mishihiro T, Ishihara S, Adachi K.	Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan.	Esophagus	14	66-75	2017

Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, <u>Kinoshita Y.</u>	Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia.	Dig Endoscopy	29	49-56	2017
Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, <u>Kinoshita Y.</u>	Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis.	J. Allergy Clin Immunol	139	2010-2013	2017
Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, <u>Kinoshita Y.</u>	Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis.	Esophagus	14	171-177	2017
Ishihara S, Shoda T, Ishimura N, Ohta S, Ono J, Azuma Y, Okimoto E, Izuhara K, Nomura I, Matsumoto K, <u>Kinoshita Y</u>	Serum biomarkers for the diagnosis of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.	Internal Medicine	56	2819-2825	2017
Izumi D, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Aimi M, Mishiro T, Oshima N, Sato S, Ishihara S, <u>Kinoshita Y.</u>	Poor inter-observer agreement on the endoscopic diagnosis of eosinophilic esophagitis among Japanese endoscopists.	Esophagus	14	309-316	2017

Fukunaga M, Ishimura N, Fukuyama C, Izumi D, Ishikawa N, Araki A, Oka A, Mishiro T, Ishihara S, Maruyama R, Adachi K, Kinoshita Y.	Celiac disease in non-clinical populations of Japan.	J. Gastroenterology	53	208-214	2018
Ishimura N, Sumi S, Okada M, Izumi D, Mikami H, Okimoto E, Ishikawa N, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Shibagaki K, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y.	Ankylosaurus back sign: novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response.	Endoscopy International Open	6	E165-E172	2018
Ishimura N, Kinoshita Y.	Eosinophilic esophagitis in Japan –Focus on response to acid suppressive therapy.	J. Gastroenterology Hepatology	33	1016-1022	2018
Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Izumi D, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y.	Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report.	Allergology International		in press	
Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y.	Successful food elimination diet in adult eosinophilic gastroenteritis- case report.	ACG Case Reports Journal		in press	

Sato M, Shoda T, Shimizu S, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K.	Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children.	J Allergy Clin Immunol.	Volume 5 No.6	1639-1649. e2	2017
Muto M, Taguchi T, Tomomasa T, Nio M, Tamai H, Tamura M, Sago H, Toki A, Nosaka S, Kuroda T, Yoshida M, Nakajima A, Kobayashi H, Sou H, Masumoto K, Watanabe Y, Kanamori Y, Hamada Y, Yamataka A, Shimojima N, Kubota A, Ushijima K, Haruma K, Fukudo S, Araki Y, Kudo T, Obata S, Sumida W, Watanabe T, Fukahori S, Fujii Y, Yamada Y, Jimbo K, Kawai F, Fukuroka T, Onuma S, Morizane T, Ieiri S, Esumi G, Jimbo T, Yamasaki T, Matsufuji H.	Japanese Clinical Practice Guidelines for Allied Disorders of Hirschsprung's Disease, 2017	Pediatrics International	in press	in press	2018
石原俊治, 木下芳二.	Helicobacter pylori感染陰性時代の消化管疾患：好酸球性消化管疾患.	日本内科学会雑誌	106	58-63	2017
木下芳一, 石村典久, 沖本英子, 泉大輔, 岡田真由美, 三上博信, 角昇平, 大嶋直樹.	好酸球性食道炎を疑う所見.	消化器内視鏡	29	724-727	2017

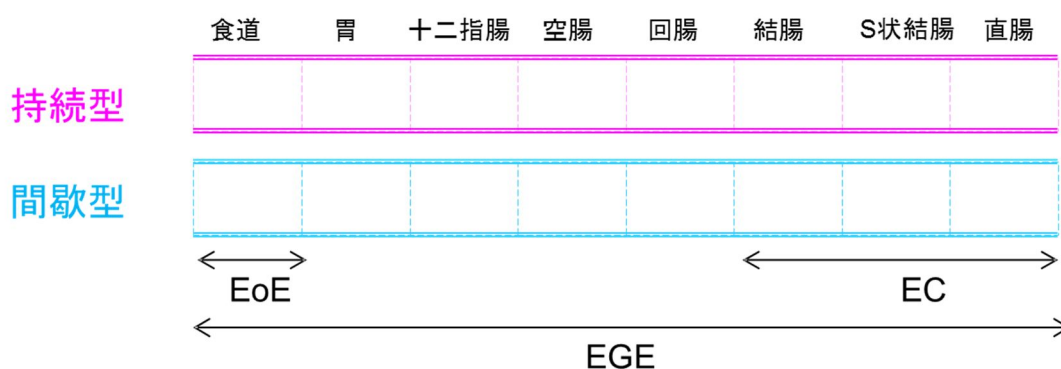
木下芳一,石村典久.	好酸球性食道炎・胃腸炎研究の進歩.	臨床免疫・アレルギー科	68	100-106	2017
木下芳一.	よくある病気!でも困ることが多い病気!! -便秘と下痢の診断と治療-	島根医学	37	150-158	2017
木下芳一,石原俊治,石村典久,足立経一.	好酸球性食道炎の疫学と診断基準.	胃と腸	53	323-331	2018
足立経一,岡田真由美,三代知子,沖本英子,石村典久,木下芳一.	健診で発見される好酸球性食道炎の特徴と予後.	胃と腸	53	323-331	2018
宮岡洋一,古谷聡史,塚野航介,小川さや香,山之内智志,楠龍策,藤代浩史,高下成明,大沼秀行,木下芳一.	Crohn病を合併した好酸球性食道炎の1例.	胃と腸	53	347-352	2018
木下芳一.	好酸球性消化管疾患の診断と治療.	日本内科学会雑誌	107	438-445	2018
石川智士,二宮風夫,松井敏幸	成人における好酸球性消化管疾患	臨床免疫・アレルギー科	67巻4号	404-409	2017
八坂達尚,平井郁仁,矢野豊,岸昌廣,松井敏幸,八尾建史,植木敏晴,岩下明德	Indeterminate enterocolitis の診断と経過	消化器内視鏡	29巻1号	46-52	2017
岸昌廣,平井郁仁,八尾建史	Celiac病の十二指腸病変	十二指腸内視鏡ATLAS		104-105	2017
安川重義,平井郁仁,高田康道,金城健,岸昌廣,別府剛志,二宮風夫,矢野豊,久部高司,八尾建史,植木敏晴,松井敏幸,田邊寛,岩下明德	非特異性多発性小腸潰瘍症/CEASにおける十二指腸病変	胃と腸	52巻11号	1478-1483	2017
山田佳之	【新生児・乳児消化管アレルギー】 内科的治療.	小児外科	Vol.49 No.7	657-660	2017

山田佳之	【食物アレルギー診療ガイドライン2016】消化管アレルギーとその関連疾患．	喘息・アレルギー	Vol.30 No.2	64-68(180-184)	2017
山田佳之	消化管アレルギー 食物アレルギー ～最近の話題・ガイドラインをふまえて～．	アレルギー・免疫	Vol.25 No.1	66-73	2018
山田佳之、西	先天性食道狭窄およびその術後狭窄に続発した好酸球性食道炎の1例．	胃と腸 好酸球性食道炎の診断と治療	第53巻 第3号	43-346	2018

2017/12/27 好酸球性消化管疾患診断治療指針

Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders (EGID)

厚生労働省難治性疾患、好酸球性消化管疾患研究班 2017年12月27日改訂



図； EoE; 好酸球性食道炎、EGE;好酸球性胃腸炎、EC; 好酸球性大腸炎、それぞれの炎症部位を示す。EoE は欧米に多く、EGE は日本などアジアに多い。EGE は障害される範囲が広く、症状もさまざまである。持続型は症状が少なくとも3か月以上、通常は数年～数十年続く。間歇型もしくは単発型は3か月以内に症状は寛解する。間歇型は無症状の期間がありながら、再燃を起こす。

本診断治療指針の目指すところ

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) の治療は現在、転換点を迎えている。現時点の持続型好酸球性胃腸炎の標準治療はステロイド長期内服である。一方、本研究班では、多種食物除去とその後の原因特定によって、80%の患者において薬物なしで長期寛解維持を実現することができた (論文執筆中)。これは好酸球性胃腸炎の形成に非 IgE 依存性食物アレルギーが大きく関わっていることの証明となった。本指針は診断と標準治療を確実にを行いながら、問題解決が難しい患者については多種食物除去治療に繋げてゆくことを目指している。

サマリー

好酸球性消化管疾患 Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders (EGID)には、食道のみに炎症が局限している好酸球性食道炎 (Eosinophilic Esophagitis; EoE)、炎症が消化管の広い範囲に存在する好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE)に大きく分かれる。症状は消化管症状のあらゆるものを見る。診断検査は消化管内視鏡と組織検査が主であり、好酸球の組織での増加が診断根拠の一つとなる。食物特異的 IgE 抗体は炎症の主役ではなく、陽性で

あったとしても、原因食物抗原の特定にはほとんど役立たない。近年、EoEについて、多種食物除去の効果が高いこと、抗IgE抗体治療が無効であることから、非IgE依存性食物アレルギー（non-IgE-mediated food allergy）によって起きていることが明らかとなってきた。EGEの現状の標準治療はステロイド内服であるが、本研究班では、多種食物除去の有用性を検討中である。全国のEGEに苦しむ患者、特に中等症持続型以上の患者をどのように評価して、適切な治療に振り分けるべきであろうか。本診断治療指針はその道筋をわかりやすく示す。

診断方法

-
1. 消化管の症状を認め、EGIDを鑑別の一つとして挙げる。
 2. 消化管内視鏡組織検査により逆流性食道炎、炎症性腸疾患、悪性腫瘍をはじめとする多くの疾患を鑑別するとともに、各消化管部位の好酸球数を測定する。最も集積が目立つ部分の400×1視野（high power field: HPF）に存在する好酸球数をカウントする。以下の値を1か所でも越えた場合に診断できる。盲腸と上行結腸の正常上限が高いことに注意。

食道	15 個/HPF 以上
胃	15 個/HPF 以上
十二指腸	25 個/HPF 以上
回腸	25 個/HPF 以上
盲腸	40 個/HPF 以上
上行結腸	40 個/HPF 以上
横行結腸～直腸	25 個/HPF 以上
 3. 漿膜下型、つまり消化管の内腔面ではなく外側を中心に炎症が起きた場合、粘膜には異常がないが、好酸球性腹膜炎がある。腹水中の好酸球が多数認められ、EGEと診断できる。ただし、小児ではアレルギー性紫斑病の腹水中にも好酸球を認めるため注意が必要である。
 4. 消化管の好酸球集積のみでEGEか否かは判定することができない場合もある。消化管症状がステロイド剤使用によってすみやかに改善する場合、食物除去で改善し、原因食物負荷で悪化する場合にもEGEを疑うことができる。
-

目次

- A) 概念
- B) 疫学
- C) 症状
- D) 検査所見
- E) 診断法 鑑別診断
- F) 治療の基本的な考えかた
- G) 保険診療について
- H) 付録；様々な免疫分子、細胞の豆知識

本文

A) 概念

好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic Gastro-Intestinal Disorders; EGID)は消化管における炎症性疾患である。現状では消化管組織の好酸球の増加を指標にして診断が行われている。発症時期は乳児期から高齢にいたるまで様々、症状はQOLを落とさない軽症から、生命にかかわる重症者までこれも様々である。食道から、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、直腸に至る臓器のどこに炎症がおきるかによって、異なる病像を呈する。病名もこの部位によって分類される。ここでは、好酸球性食道炎(Eosinophilic Esophagitis; EoE)と好酸球性胃腸炎(Eosinophilic Gastroenteritis; EGE)の2つに分類して話を進めることにしたい。

なお、新生児、乳児については、別に新生児-乳児消化管アレルギーもしくは食物蛋白誘発胃腸炎の診断治療指針があるため、こちらをご参照いただきたい。

我が国と欧米の違い

EoEは、この分野で現在最も注目されている疾患の一つと言えるが、その理由は欧米で、特に食道に炎症が限局したEoEが急激に増加していることにある。その診断治療学は進み、病態や分子生物学的研究も大きな進歩を見せている。一方、EGEは欧米では患者数が少ないこともあり、研究は遅れている。これとは逆に、我国ではEGID全体に占めるEoEの割合は、成人における木下らの、小児における山田らの厚労省難治性疾患研究結果を見ても、欧米とくらべると非常に少ない。本邦でEGIDの大部分を占めるのはEGEであり、EoEとEGEの比率は欧米とちょうど逆転した形である。EGEは純粋なEoEと比べて、より重要な臓器が障害され、患者のQOLも落とされる。EGEについて欧米のEoE並みに、詳細かつ実用的な診断治療指針が求められていると言えよう。

欧米で確立された診断治療指針 (EoE)

Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE).

Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA; American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. 2013;108, 679-92.

日本で確立された診断治療指針

木下先生の論文を引用

B) 疫学

EoE, EGE の比率について

木下らが成人の EGID について疫学調査を行い、国内推定 EoE100 名、EGE500 名の患者の存在が推定された。やはり、我が国においては成人でも EGE が多くを占めていた。成人では特に原因物質の特定が非常に困難であり、生涯にわたって続く消化管炎症の存在があり、ステロイドなどの長期使用から副作用が多発していることが分かってきた。

また、EGE の疾患概念構築を行った症例集積研究がある。

Kinoshita Y et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. J Gastroenterol. 2013 Mar;48(3):333-9. これによると、1078 の我が国の教育病院に質問紙を送り、2004-2009 年に診断された EoE26 名、EGE144 名が集められた。つまり、EGID のうち 15%が EoE であり、85%が EGE という比率であった。この症例集積研究は、現時点で最も詳細で現実に即した報告であり、以下数回引用させていただく (Kinoshita, J Gastroenterol 2013)

山田らが多数の幼児～思春期 EGID 患者の消化管内視鏡の検査結果を全国から集積し、検討を行った結果、欧米のような pure な EoE は少数しか存在せず、そのほとんどが EGE であった。我が国と欧米で大きな差があることが判明した。

C) 症状

Intermittent type or Persistent type

症状が慢性的に持続する Persistent type と、一時的な症状があり、間歇期は健康な Intermittent type に分けられる。これは食物抗原が原因の患者であれば、持続型は日常的に摂取する基本的な食物に反応していると、間歇型は普段は食べない食物に起因すると想像することができる。

重症例

これまでの本邦からの症例報告を見ると、以下の症状が数件ずつ報告されている。

- 消化管穿孔、穿孔性腹膜炎
- 機械的イレウス、切除術による解除
- 消化管出血
- 蛋白漏出胃腸症、低蛋白血症、鉄欠乏性貧血
- 腹水
- 経口ステロイド依存状態、副作用の出現
- 小児における低栄養、脳神経発達障害

重症度別の頻度は明らかになっていない

部位別の症状；簡単に以下のように推定することもできる

- 嚥下障害 つかえ感 （食道）
- 嘔吐 （上部消化管）
- 胸やけ （食道）
- 食欲不振 （上部・下部消化管）
- 腹痛 部位 上腹部 臍周囲 腹部全体 下腹部（放散痛、神経支配について）EoE による腹痛もある 食道は心窩部痛、胃は心窩部～左腹部
- 体重減少 （上部消化管、小腸）
- 低蛋白血症（胃から大腸、特に小腸に多い）
- 下痢 （小腸、大腸）
- 下血 （胃～大腸、黒色タール便は胃～十二指腸、鮮血は大腸を考える）

腹水は EGE の 56% に見られる（Kinoshita, J Gastroenterol 2013）

D) 検査所見

- 血液ヘモグロビン 貧血は、下血だけが原因ではなく、低蛋白血症、トランスフェリンの欠乏も原因となる。

- 末梢血白血球数 ; EoE で 6,830(4,400-21,400)/ μ l, EGE で 8,970(3,100-97,800)/ μ l と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値)(Kinoshita, J Gastroenterol 2013)
- 末梢血好酸球 ; EoE で 446(162-8,774)/ μ l, EGE で 2,130(3-58,860)/ μ l と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値)(Kinoshita, J Gastroenterol 2013)
- CRP ; EoE では 0.1(0.03-2.9)mg/dl, EGE では 0.29(0.0-18.0)mg/dl と EGE の方が高値を示す。値は中央値 (最小値-最大値)(Kinoshita, J Gastroenterol 2013)
- TARC (Thymus and activation-regulated chemokine) /CCL17 は、Th2 リンパ球を誘引するケモカインの一種である。現在アトピー性皮膚炎の病勢マーカーとして保険収載されている。EGID での感度は高くはないものの、一部の EGID 患者で高値を認め、診断および鋭敏な病勢マーカーとして使用できる。ただし、アトピー性皮膚炎の皮膚炎症が寛解している必要がある。
- 便粘液好酸球
- 腹水好酸球 ; 漿膜下に病変のある場合、腹水中に好酸球を認める (成人で有効、小児ではアレルギー性紫斑病でも見られることに注意)
- 消化管内視鏡検査、消化管組織検査 ; 本症の最も重要な検査である。同時に他の疾患を鑑別することができ、一部の患者を除いて、必須と言える。

内視鏡写真や、病理学的特徴の図を追加する

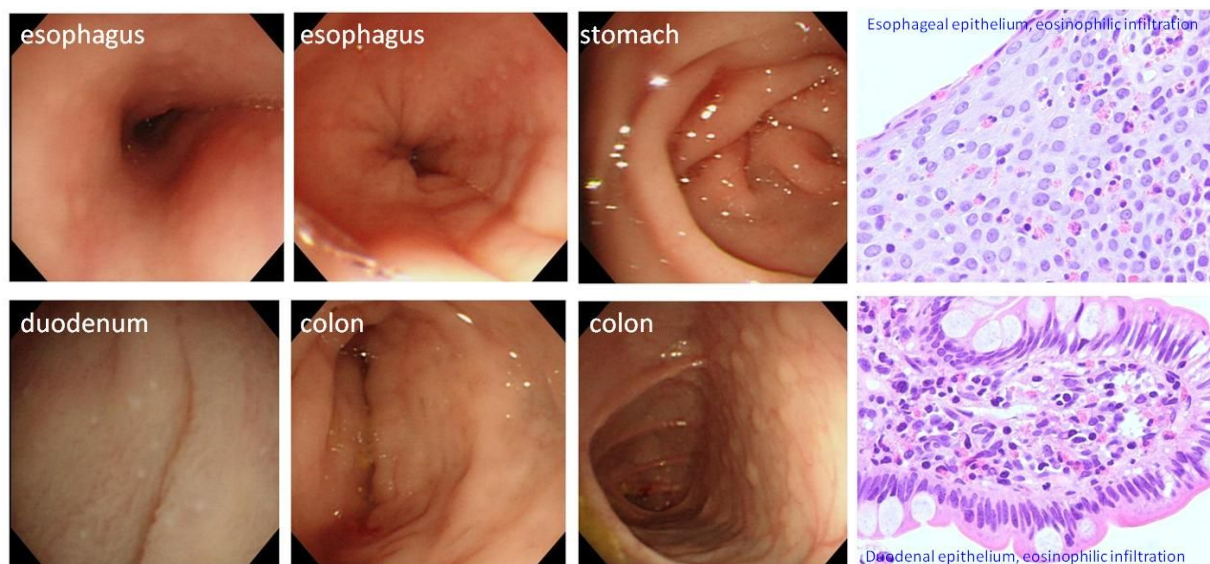
外観 (マクロ所見) について

EoE; 以下の特徴的所見あり

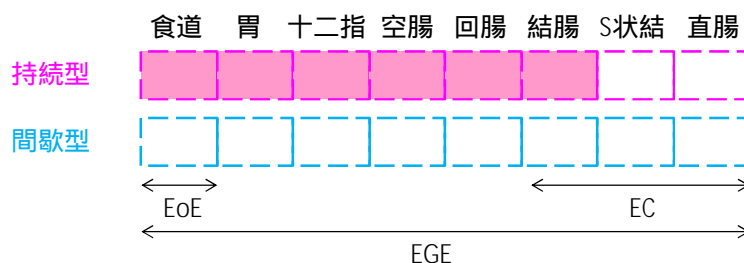
- Longitudinal furrows; 縦走溝
- White plaque; 白斑
- Multiple concentric rings; 気管様狭窄 ?

EGE; 非特異的所見しかない場合がほとんどであり、外観のみで判断するのではなく、組織を採取して検査することが必要

- 浮腫、易出血性
- びらん
- 紅斑



図；好酸球性胃腸炎、体重増加不良 1 歳男児例、内視鏡像は肉眼的には大きな異常はないが、組織には全消化管に好酸球浸潤が著明に認められた。このあと食事療法で寛解した。



組織診断（ミクロ所見）

組織をみればすべて確定診断できるというわけではないが、病勢の決定、消化管炎症部位の特定に、非常に有益である

1990 年の Talley らの基準

1. 消化器症状が存在
2. 消化管の 1 か所以上に生検での好酸球浸潤
and/or
3. 末梢血好酸球増多と特徴的なエックス線所見がみられ、寄生虫疾患や消化管以外の好酸球増多を示す疾患が除外できる

表；好酸球浸潤を異常として良い数値（食道以外の組織では、EGID でなくとも好酸球が存在することに注意）

	文献 1 から 引用改変	文献 2 から 引用改変**	EGID の基準 (文献 3,4,5 から引用改)
--	-----------------	-------------------	------------------------------

			変)
食道	>0*		>15 (EoE)
胃	>10	>10	>30 (EG)
十二指腸	>10	>15	
小腸		>25	
上行結腸	>20	>40	
横行結腸		>25	
下行結腸	>10		
S字結腸	>10		
直腸	>10	>25	>6 (EC)#

* 生理的には存在しない

** 最高値を示した患者の値より大きい場合を好酸球増多とした

>60 個/10 HPF あるいは陰窩や筋層に浸潤している場合

1. Liacouras CA. Practical Gastroenterology. 2007
2. DeBrosse CW, et al, Pediatr Dev Pathol. 2006
3. Liacouras CA, et al. J Allergy Clin Immunol. 2011
4. Lwin T, et al. Mod Pathol. 2011
5. Xanthakos SA, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005

食道から直腸までの全消化管の健常者での好酸球の数と分布に関する検討は 成人に関しては島根大学の臨床病理学の丸山理留敬教授と一緒にやってみようかと相談をしております。好酸球と一緒にそのほかの炎症細胞に関しても見てみたいと思っております。小児に関してはサンプル数の問題で私たちのところでは難しいかもしれません(木下)。

病理組織観察のポイント

- 粘膜上皮内の好酸球数
- 粘膜固有層の好酸球数
- 好酸球の脱顆粒像(好酸球の存在のみならず、炎症による活性化と捉える)
- 好酸球による cryptitis
- Charcot-Leyden 結晶(好酸球が集簇して形成される)
- 好中球も動員されることがあり、この場合 IBD との鑑別が重要
- 好酸球が主な浸潤細胞であるか否か

- 単核球浸潤、特に上皮内リンパ球
- 上皮細胞の障害
- リンパ濾胞形成
- 組織浮腫
- リンパ管拡張所見

- Computed Tomography; CT

EoE は、53%に食道壁の肥厚があり、EGE には、75%に消化管壁の肥厚を認める。また、EGE の 56%に腹水が検出される。壁の肥厚以外には今のところ特徴的な消化管の所見は見出されていない。(Kinoshita, J Gastroenterol 2013)

小児では、被爆の問題があるため、積極的に行うことはないが、他疾患鑑別に必要な場合、内視鏡とともに考慮する。

- 超音波検査

腹水や腸管壁の肥厚を検出できる場合がある。血流の増加がみられる場合もある。

- RI シンチグラフィー；低蛋白血症があり、蛋白漏出シンチグラフィーで部位を特定する必要がある場合に行う。

吸収障害の検査

- 脂肪吸収テスト 便 Sudan III 染色、マーガリン負荷テスト、膵機能 PDF テスト
 - 糖吸収テスト 便クリニテスト、キシロース吸収テスト (RI 使用、吸収面積の効率定量する)、便 pH 測定
- 蛋白漏出胃腸症の検査法 プレアルブミン、トランスフェリン、RBP、Fe、IGF-1 など

E) 診断法 鑑別診断

診断治療のステップについて、現時点では以下の3つを定める

Step 1. 症状から疑う

Step 2. 内視鏡検査以外の検査で鑑別がある程度行えている

Step 3. 内視鏡検査組織検査で明らかな組織の好酸球増加を証明

EGE の診断指針 (2011 年改訂、厚労省木下班)

1. 症状 (腹痛、下痢、嘔吐など) を有する (小児期は成長、発達障害も見られる)
2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している。
(20/HPF 以上*の好酸球浸潤、生検は数か所以上で行い、また他の炎症性腸疾患を除外することを要する)
3. 成人においては腹水が存在し、腹水中に多数の好酸球が存在している (小児では、アレルギー性紫斑病などが、腹水中好酸球を見るので、鑑別に気をつけること)。
4. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する
5. 末梢血中に好酸球増多を認める
6. CT スキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める
7. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める
8. グルココルチコイドが有効である

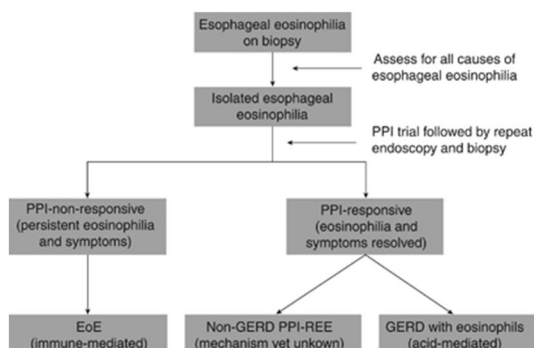
1 と 2、または 1 と 3 は必須 これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる
(木下ら、日本消化器内視鏡学会雑誌、Vol. 54,1797-1804,2012 から引用)

*注意；食道のみは、正常では好酸球が認められないため、これが適応されるが、それ以外では正常者でも好酸球浸潤が認められるため、注意が必要、研究班で現在正常値を作成中。

EoE 診断指針案 (2011 年改訂、厚労省木下班)

1. 症状 (嚥下障害、つかえ感等) を有する (小児期は成長、発達障害も見られる)
2. 食道粘膜の生検で上皮内に 20/HPF 以上の好酸球が存在している (生検は食道内の数か所を行うことが望ましい)
3. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める
4. CT スキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める
5. 末梢血中に好酸球増多を認める
6. 男性
7. プロトンポンプ阻害薬は無効でグルココルチコイド製剤が有効である

1 と 2 は必須 これら以外の項目も満たせば可能性が高くなる
(木下ら、日本消化器内視鏡学会雑誌、Vol 53,3-14,2011 から引用)



Algorithm for approach to esophageal eosinophilia (EoE) and diagnosis of EoE. After finding EoE on biopsy in a patient undergoing upper endoscopy for symptoms of EoE, the differential diagnosis for this histologic finding should be considered (Table 2). If eosinophilia is isolated to the esophagus, then EoE, gastroesophageal reflux disease (GERD), and proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) are the most common clinical possibilities. At this point, an 8-week trial of 20–40 mg of any of the available PPIs used twice daily is prescribed. On repeat endoscopy and biopsy, if there is persistent eosinophilia and symptoms, then EoE can be formally diagnosed. However, if symptoms and eosinophilia resolve, then PPI-REE is diagnosed rather than EoE. Some patients with PPI-REE have GERD with an acid-mediated esophageal eosinophilia. Others likely have non-acid mediated PPI-REE, but the mechanism of eosinophilia in these patients is not yet known.

図. Am J Gastroenterol. 2013;108, 679-92.の診断的治療アルゴリズム、PPI-反応性好酸球性食道炎の概念

鑑別疾患

頻度の低いものを含めると、数百以上の疾患が挙がる。ここには代表的なものを記す。

比較的頻度の高い疾患

- クロウン病 (CD)

腹痛や下痢、発熱などの症状は EGE と類似・共通する。末梢血中好酸球増多や生検組織での好酸球浸潤 (正常大腸では好酸球は組織学的に浸潤数が多い) を伴う CD 症例も存在する。敷石像や縦走潰瘍に加えて、組織学的所見での非乾酪性類上皮肉芽腫や全層性炎症、不均衡炎症、裂溝や潰瘍など CD に特徴的所見が鑑別のポイントとなる。
- 潰瘍性大腸炎 (UC)

UC では、直腸から連続性にびまん性に炎症を認め、血便がある場合が多い。組織学的に好酸球浸潤を伴う場合 (正常深部大腸では好酸球数は多い) には EGE との鑑別に苦慮することもある。組織学的には、UC に特徴的所見である、腺の配列異常や好中球を主体とした陰窩膿瘍、杯細胞減少などがあれば診断特異度が高くなるが、これらを一部でも欠く場合、診断確定できず経過観察が必要な症例も存在する。

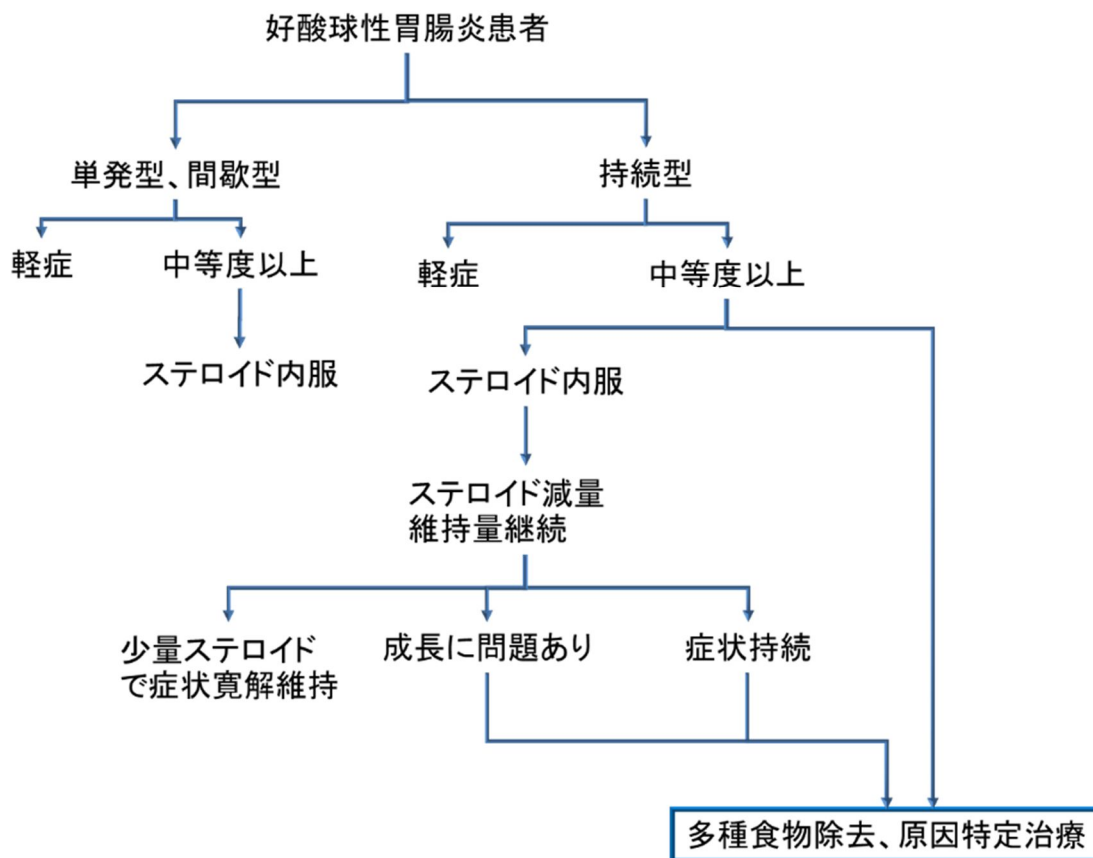
- 胃十二指腸潰瘍 薬剤性でない場合は その成因はヘリコバクタ・ピロリ感染の場合が多く 除菌治療により治癒する。小児では、薬剤性・心因性の割合が高く、不定愁訴としての腹痛なども含め鑑別が必要。
- 薬剤性消化管障害（胃十二指腸潰瘍、びらん、など）(NSAIDs, アスピリン、ビスフォスフォネート, など) 薬剤の投与歴に十分に注意を払って病歴を聴取することが肝要である。胃に潰瘍やびらんが形成されることが最も多く出血合併症を起こす頻度が高い。薬剤の一時的な休薬、中止が可能であれば病変は急速に治癒する。薬剤の投薬中止が不可能な場合には胃十二指腸の病変であればプロトンポンプ阻害薬の投薬でほとんどの場合治癒する。
- 薬剤起因性 microscopic colitis
慢性的な下痢を有する場合に鑑別が必要である。大腸内視鏡検査をおこなうと顆粒状粘膜や縦走溝などの異常を認める場合があるが異常を見いだせない場合も多く内視鏡下の多部位での生検診断が必須である。
- ヘリコバクター感染症
胃粘膜の炎症を起こすため鑑別が必要な場合がある。診断は血清抗体価や尿素呼吸テストなどで行う。
- 消化管リンパ腫
- 大腸がん 繰り返す便秘と下痢、腹痛は大腸がんでも見られることがあるが 内視鏡検査を行えば問題なく鑑別診断が可能である。
- 食道がん 嚥下障害を訴える場合には好酸球性食道炎との鑑別が必要な場合もあるが 内視鏡検査をすれば問題なく鑑別診断が可能である。
- 胃食道逆流症 好酸球性食道炎と胃食道逆流症は症状からの鑑別は難しいが、好酸球性食道炎の方が嚥下障害は強い。内視鏡検査では胃食道逆流症の 30%に食道内に縦走するびらんをみとめ好酸球性食道炎の縦走溝と鑑別が難しいが 胃食道逆流症では好酸球性食道炎の縦走溝に比較してびらんの幅が広く発赤や白苔が目立つ また食道の下部を中心に見られる。生検では好酸球性食道炎では好酸球数が多く 上皮の表層にもおおくみられ、microabscess や 脱顆粒、粘膜固有層の線維化が目立つ。小児期は何等の所見の無いことも多い。食道内 pHモニタリング検査を行って病的な逆流がないと 好酸球性食道炎の可能性が高くなり プロトンポンプ阻害薬の投与を行って有効であれば 胃食道逆流症の可能性が高くなるが、EoE でも PPI が炎症を抑制する働きが認められている。抗原除去やステロイドの局所治療で症状が消失する場合は EoE の可能性が高い。
- 寄生虫疾患 生食の既往を聴取する
- 細菌性腸炎
- ヒルシュスプルング病
- 虫垂炎

- 腸重積
- 中腸軸捻転
- 機能性消化管障害 (Functional Gastro-Intestinal Disorders; FGID)
患者数は最も多い。不登校や離職の原因疾患として大きな割合を占めていると考えられる。機能性腹痛、過敏性腸症、機能性下痢、機能性便秘など、数多くのサブグループがある。特異的な検査所見がないため、鑑別に苦労する。EGE との鑑別は、EGE 治療への反応性がないことがヒントになる。様々な薬物治療が行われているが、効果は限定的である。行動療法、認知行動療法などの米国で発達した治療法が高い寛解率を示す（85%）。我が国でも同治療が行える治療者の養成が望まれる。国立成育医療研究センター アレルギー科では、早くから行動療法を採用し、症状寛解、登校を可能にするなどの成果を挙げている。

頻度は低いが、見落してはならない疾患

- Whipple disease
- メッケル憩室
- 食道狭窄
- アカラジア
症状はのどのつまりや嚥下障害を訴えるために好酸球性食道炎と似ることがあるが、内視鏡検査で食道の拡張や食道内の残渣を認める場合、レントゲン透視検査で食道の拡張と食道下端部のくちばし状の狭窄を認める場合には 食道の運動機能を評価することで診断を確定することができる。EoE の 2 次的変化で噴門部の狭窄を来たす場合があるが；この鑑別方法は（検討中）
- Hyper-eosinophilic syndrome
- 胆汁性下痢症

F) 治療



基本的な考え方

治療を選択するにあたり、最も合理的な方法が何かを追求しなければならない、現時点では

1. 炎症の chronicity、つまり Intermittent か Persistent か
 2. 病理組織で炎症部位を特定する
 3. 重症度によって層別化して治療を選択
 4. 副作用を回避するため、なるべく局所治療を採用する（現実的には EoE のみ）
- 以上を考慮しての選択を推奨する。

1. 治療の方法を決めるにあたり

まず

- Intermittent type
- Persistent type

に分ける。

Intermittent type は、年に数回以内の症状出現であり、誘因に常に暴露されているわけではなく、ときどき暴露されて、症状が誘発されるのではないかと推測できる。

このため、食物日誌などから誘因を特定することが可能な場合もある。また、誘発された症状に応じて、短期間の抗炎症治療を行うことができ、副作用の出現率は低いと考えられる。

また、一度きりの症状出現で、寛解してしまう 単発タイプもこれに含める。

Persistent type は、誘因は常に暴露されている食物などに含まれている可能性がある。症状は長期にわたり、QOL の障害も起こりやすい。薬物治療を行うべき場合と、行わない方が良い場合もあり、慎重に治療法を選択すべきである。

2. 消化管障害部位の特定法

症状からの推定を行う

- 嚥下障害 (食道)
- 嘔吐 (上部消化管)
- 胸やけ (食道)
- 食欲不振 (上部・下部消化管)
- 腹痛 部位 食道は心窩部痛、胃は心窩部～左腹部
- 体重減少 (上部消化管、小腸)
- 低蛋白血症 (胃から大腸、特に小腸に多い)
- 下痢 (小腸、大腸)
- 下血 (胃～大腸、黒色タール便は胃～十二指腸、鮮血は大腸を考える)

消化管内視鏡組織検査による特定

- 食道
- 胃
- 十二指腸
- 空腸
- 回腸
- 結腸
- S 状結腸
- 直腸

3. 次に巻末の Disease Activity Score から以下の 4 段階に分ける

- 3 重症 スコア 40 以上
- 2 中等症 15 以上 39 以下

実施が困難であるが 可能かどうかの検討を行う。

5. 抗アレルギー薬

確実な効果が期待できるわけではないが、副作用が少ないため、緊急性がない場合、副作用がある全身性副腎皮質ステロイド薬や、施行が簡単ではない食物除去に先駆けて、まず使用すべき薬物と考えられる。抗ヒスタミン薬、抗ロイコトリエン薬、Th2 サイトカイン阻害薬の3つが代表的である。これら3者を併用してもよい。

● 抗ヒスタミン薬

マスト細胞から放出されるヒスタミンは、標的細胞のH1受容体に結合して作用を発揮するが、このH1受容体を阻害する物質が、抗ヒスタミン薬である。第2世代以降の抗ヒスタミン薬は、中枢神経の鎮静作用が軽微であるが、特に塩酸フェキソフェナジン（アレグラ[®]）は、ほとんどないとされており、自動車の運転など危険を伴う作業を行ったり、勉強、スポーツを行う学童には使用しやすい。妊婦には塩酸セチリジン（ジルテック）が良いとされる。

● 抗ロイコトリエン薬

好酸球から放出されるLTB₄, C₄, D₄, E₄は、組織障害作用および好酸球の誘導因子としての作用がある。抗ロイコトリエン薬は、このうちLTC₄, D₄, E₄を阻害できる。EoEならびに3歳までの乳幼児において、抗炎症および好酸球抑制効果が期待される。

一般名；モンテルカスト、プラナルカスト

商品名；シングレア・キプレス、オノン

使用する量と期間；

有利な点；副作用の危険性が少ない。

不利な点、副作用；DBPCSによる検討はなされていないが、有効とする報告が散見される。保険適応外使用であること。

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；ステロイド薬などに比較し、副作用は少なく、まず、その効果を評価すべきである。

● Th2 サイトカイン阻害薬

トシル酸プラタストは、EGIDの炎症の中心的な存在と考えられているTh2細胞から産生されるIL-4、IL-5の産生を抑制する。

6. 抗炎症治療について

- フルチカゾン、ブデソニド嚥下（ステロイド局所治療）
一般名；フルチカゾン・プロピオネート、ブデソニド
商品名；フルタイドエアー
使用方法、量と期間；200-800 マイクログラム/日
有利な点；フルチカゾンは、ante-drug、つまり組織から吸収されて、血中に入ったら、すみやかに肝臓で不活化される。また、胃では酵素によって分解されるため、食道の炎症のみに効果がある。
不利な点、副作用；口腔内の真菌感染。300 マイクログラム以上では成長障害に注意を払う必要がある。大容量では、全身性副腎皮質ステロイドに準じた副作用がみられる可能性がある。
寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；純粋な EoE では可能性があると思われる。EGE の部分症状としての食道炎の症状についても、長期の寛解維持が可能である。
- 全身性ステロイド治療（ステロイド局所治療が適応とならない場合）
一般名；プレドニゾン
商品名；プレドニンなど
内服が良いか、静脈注射がよいか；基本的には経口内服であっても、消化管管腔側から直接消化管粘膜に作用するのではなく、一旦吸収されて、体循環を通じて消化管に到達したステロイドが効果を示していると考えられている。重症では静脈注射で、軽-中等症では経口で行うことが多い。
使用する量と期間；反応が良い患者は多い。
小児；0.5mg/kg を 3-7 日間、最大でも 1mg/kg 以内としたい。成人；30mg を 1-3 週間。を使用し、その後テーパースすることで症状は一時的に改善する。しかし、その後の寛解状態の維持は、持続型の患者においては困難な場合も多く、長期寛解を目指す方策を用意しなければならない。
（注意）一部の患者では難治の炎症部位が存在し、より大量のステロイドを必要とする場合もあり、専門医に紹介すべきである。
有利な点；症状改善の効果は高い。特に間歇型の患者では、短期間の使用で効果が得られるため、副作用を最小限にして QOL を高めることができる。
不利な点、副作用；15 歳以下の成長期に内服すると、成長抑制が起きる。全年齢で長期に使用すれば、骨粗鬆症、うつ状態、糖尿病、高血圧、多毛、肥満などが出現する。
寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；ごく少量を隔日に内服するなどの方策は考えられるが、持続型の EGE を寛解維持

させることは、ほとんどの場合難しい。

- ステロイド注腸（全身への影響も強いいため、局所治療には分類しない）
経験ある専門医の使用に限定すること、そして一部の患者にのみ適応される
一般名；プレドニゾロン リン酸エステルナトリウム
商品名；プレドネマ注腸 20mg
使用する量と期間；本邦における Eosinophilic Colitis は、全結腸型が多く、使用は限定的。欧米の白人は、S 状結腸や直腸に局限するケースが多いため、使用しやすい。通常、成人は、1 回量プレドニゾロンリン酸エステルナトリウムとして 22mg（プレドニゾロンリン酸エステルとして 20mg）を注腸投与（直腸内注入）する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
到達する臓器；直腸から S 状結腸に到達し、吸収されて全身への影響あり
有利な点；炎症腸管に直接作用する可能性もある。
不利な点、副作用；吸収されたステロイドによる副作用が見られる
寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；週一回、隔日など使用量を最小限にする。
- シクロスポリン内服 注意；経験ある専門医の使用に限定する。経験のない医師は、必ず専門医のいる病院へ転送する。
T リンパ球に働く免疫抑制剤であるが、近年、重症アトピー性皮膚炎の寛解導入、数か月間の維持治療に使用されるようになり、成果を挙げている。（竹原和彦、越後岳士、シクロスポリン内服療法）
一般名；シクロスポリン
商品名；ネオーラル
使用する量と期間；一日量 1-2mg/kg を分 2、朝夕内服、できる限り短期間にとどめる。一回の治療期間は 3 カ月以内を目安に。
有利な点；ごく少量を間歇的に使用することで、副作用の危険性が少ないまま、長期の寛解維持を行える場合がある。
不利な点、副作用；副作用に腎機能低下、尿量減少、高血圧、歯肉腫張、肝障害などがある。グレープフルーツによってシクロスポリン血中濃度上昇。ネオーラルが喘息薬であるテオフィリン血中濃度を上昇させる。薬価が高価。保険適応外使用であること。
寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；患者の重症度によっては、少量の隔日で、長期の寛解維持が可能な場合がある。
- シクロフォスファミド 注意；経験ある専門医の使用に限定する。経験のない

医師は、必ず専門医のいる病院へ転送する。

一般名；

商品名；

使用する量と期間；

有利な点；

不利な点、副作用；

寛解導入-寛解維持（副作用がほとんど出ない）を目指す方法について；

7. その他の治療

消化管機能を補助する薬物

コロネル；便性の改善により

トランコロン；---

ロペミン；外来フォロー中に、下痢回数を少し減らす目的で使用する。腹部膨満に注意。患者家族に副作用について十分説明をする必要あり。

8. 食餌療法について

食事療法の種類

- 絶食、補液
- 中心静脈栄養
- エレメンタルダイエット
- 3歳以下の除去療法
- 6 food elimination diet（主要原因食物6種除去）4歳以上が適応
- 牛乳、乳製品のための除去食

注意；施行は経験ある専門医に限定する。経験のない医師は、必ず専門医のいる病院へ転送する。

Six-food elimination diet(6FED)、多種食物除去治療 について

EGE と EoE は同一の病態を持つ可能性もあり、EoE の欧米での先行研究は参考になる。EoE の研究では非常に高い寛解率を示していた。寛解後の長期耐性テストによって確定診断ができるとともに、原因食物を特定できる。また、理論上は長期寛解後の経口減感作により完治することも期待できる。

成人の報告

Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food

Reintroduction Identifies Causative Factors. Gonsalves, Yang, Doerfler, Ritz, Ditto, Hirano. *Gastroenterology* 2012;142:1451–1459

成人で 6 種除去（牛乳、卵、魚介類、大豆、小麦、ナッツ）が 94% に効果を示し、除去した食物の再摂取によって、悪化した食物が原因食物と特定され、60% が小麦、50% が牛乳によって起きていることが明らかとなった。そして、皮膚ブリックテスト（IgE が関与）で予測できた患者は 13% に過ぎなかった（ここからも特異的 IgE 抗体検査が、本質から外れていることがわかる）。

小児の報告

Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, Rothenberg ME. *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Jun;129(6):1570-8.

によると、薬物を使用せず、食餌療法による症状寛解率は

- 96% remission; elemental diet (ED)
- 81% remission; 6-food elimination diet (6FED)
- 65% remission; directed diet

成人、小児を問わず、成分栄養や 6 種除去治療は、非常に高い寛解率を誇っている。

また EoE のみならず、EGE についても、有望な結果が得られつつある。成育医療センターで経験された 10 名の中等症-重症 EGE（診断時平均年齢 1.6 歳）は消化管の食道から直腸にいたる広い範囲に明らかな好酸球の増加が認められ、低体重、低蛋白血症などがあった。原因食物の探索として除去食を行い、全例、症状寛解、体重、低蛋白血症の catch-up を認め、寛解後の chronic tolerance test などから牛乳 10 名全例、母乳 3 名、米 2 名、大豆 3 名、卵 2 名、アミノ酸乳（大豆油使用）1 名、牛肉 1 名の原因食物が同定された（日本アレルギー学会春季臨床大会、野村伊知郎ら、論文化未）。

これが本邦の年長児や成人の EGID に適応されるかどうかは、いまだ確定はしていないが、重症者、ステロイド依存など患者の事情によっては、導入すべきと考える。食行動や嗜好が確立した年長児-成人では、除去の困難性は幼児とは比較にならないため、患者自身が十分納得した上で行う必要がある。

研究班ではまず 10 名の、これまでの治療で反応しない患者さん（年長児や成人）で、6 種除去を行い、治療効果を判定したいと思います（pilot study）。この結果を見て、今後指針に掲載を続けるかどうか判断いたします。

ただし、非 IgE 依存性食物アレルギーの食餌治療は簡単ではない。2つの重要なポイントがある。これを達成しないと、中等症以上の持続型 EGE を治療成功させることは難しい。成功率の低い食餌治療は患者に苦しみを与えることになるため、極力避けなければならない。

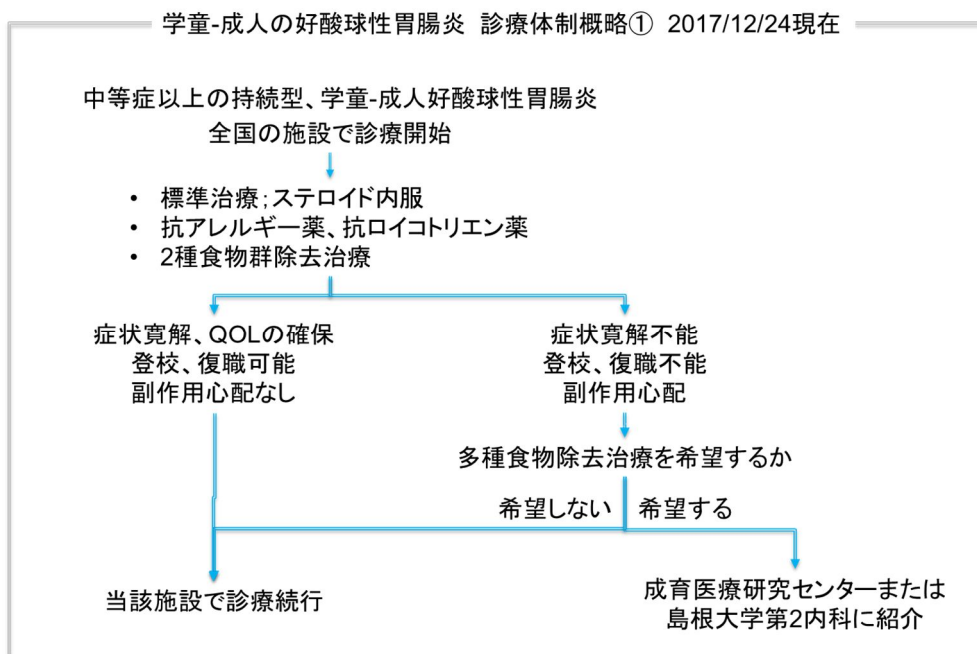
栄養士の深い参画が必要

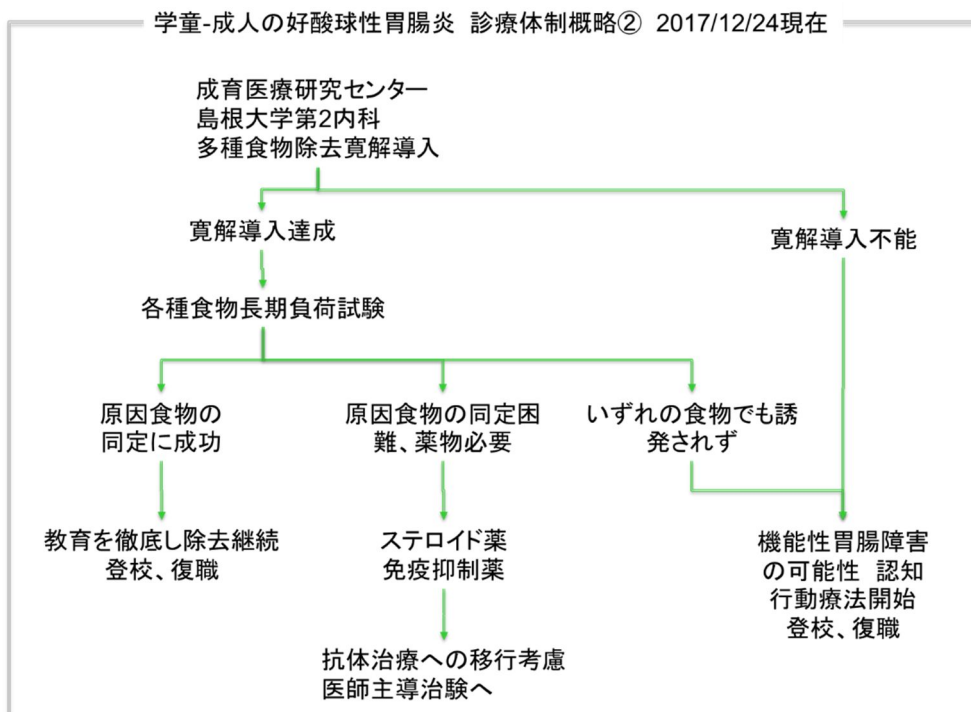
患者一人ひとりの食品への嗜好、体質などを考慮しながら詳細に食事療法のレシピを作成することが成功の鍵

本治療の最重要ポイント

EGE の病原細胞は 10 ペプチド内外のアミノ酸鎖を認識、炎症を発動させている可能性が高い。このため、原因食物の加水分解物、ブイヨン、ブロスなどの混入を回避しなければならない。このことを十二分に理解した栄養士の協力なしには成功しない。食物の長期負荷試験 (chronic tolerance test) は一つの食物当たり、2-3 週間連日摂取することが必要である。施設によってはベッドを数か月間にわたり占拠することが難しい場合もある。その場合には本治療が行える施設に転送することが必要である。

このため、現時点では、実施可能施設を 2 つに絞る、以下の診療体制が望ましい。





本治療実施施設の必要条件

- 栄養士が、10ペプチド鎖の重要性など、本方法の治療方針を習得、実施できること
- 除去食を行いながら各種栄養の不足がおこらない手段をとれること
- 主治医は毎日患者を診察し、苦痛に対して対処し、信頼関係の構築維持が可能であること
- 上下部内視鏡組織検査が安全に行えること
- 必要な麻酔が安全に行えること
- 体液管理、消化管疾患の治療に十分な経験があること
- 消化管穿孔などの緊急事態に対処できる外科チームが存在すること

上記の内、ひとつでも欠ける場合はその施設で本治療を行うことは危険をとまいません。実施可能施設への転送をご考慮くださいますようお願いいたします。

研究班が指定した本治療実施可能施設と担当者

- 国立成育医療研究センター、アレルギー科、野村伊知郎 代表 03-3416-0181
- 国立島根大学、第2内科、木下芳一教授

G) 保険診療について

H) 付録；様々な免疫分子、細胞の豆知識

- EoE のマイクロアレイ研究結果

EoE, EGE 患者では、多くの患者で血清中に食物や花粉などに対する特異的 IgE 抗体が検出される。長い間、これが病態に強く関与しているのではないかと信じられてきた。しかし、2006 年に発表されたマイクロアレイのデータは、我々に大きな示唆を示した。マイクロアレイは同時に数万の mRNA を測定できるが、EoE や胃食道逆流の患者食道組織を採取して、この mRNA の発現パターンを見たところ、胃食道逆流の発現パターンと全く異なる EoE 特異的なパターンが見られた。そして特異的 IgE 抗体が見られる EoE 患者と、見られない EoE 患者の間にはこのパターンの差が見られなかった。

Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis.

J Clin Invest. 2006 Feb;116(2):536-47.

つまり、特異的 IgE 抗体の有無が、炎症の本質とかかわりがない可能性が示唆されたわけである。もちろん、IgE 抗体が炎症の形成に全く関与していないと証明されたわけではないが、少なくとも主体ではないと言える。

- IgE 抗体

IgE 抗体は本来、寄生虫や原虫などのような巨大な感染生物を認識し攻撃するきっかけを作り、人体をこれらから守るために存在している。現在、最も問題となっているのは、マスト細胞や好塩基細胞とともに即時型アレルギーを引き起こすことである。この反応は、これら細胞上の 2 分子の IgE 抗体が 1 つのアレルゲンを結合して速やかに反応が開始され、早ければ数分後には、蕁麻疹、呼吸困難、消化器症状、血圧低下などの症状が出現する。IgE 抗体は人体内で普遍的に存在しており、そのために血液で簡単に測定できるわけだが、かつ、マスト細胞も、多くの組織に存在するため、即時型食物アレルギーでは、皮膚、呼吸器系、消化器系、循環器系などさまざまな器官で反応を起こす。EGID は、消化管に限局した炎症であるため、この点からも、IgE 抗体が主体とは考えにくい。EGID は T 細胞などが主体となった、非即時型アレルギー反応に分類される。また、即時型では反応が速やかに起こるため、原因食物が同定しやすいが、EGID では、原因食物があったとしても、患者自身は気づかないことがほとんどである。

EGID 重症度分類作成 20120610-

難治性疾患研究費による研究班を運営するにあたり、厚労省から、疾患の重症度を明らかにしながら、診断治療研究を行うべきとの通達がありました。当然 EGID の実態がまだ把握されていないわけですから、精度の高いものは作成できないと思いますが、臨床現場でも研究の際も利便性が高く、まずまず実態を反映していると納得できるものを作成したく存じます。先ずタキ台を作って、より良いものに改変を繰り返したいと思います。最終的には数年後に国際的に認知され得るよう validation を行うことを目標とします。

本邦の EGID はまだ実態が把握されておらず、EGE で EoE を含む症例や、その逆もあり、両者が同一の疾患概念のうちに含まれるかもしれません。その可能性を念頭において EoE と EGE がまだ未分類であるという前提で研究を行い、科学的な手法で両者に差があって、異なる entity であるとする手法が、フェアであるように思います。そこで EoE と EGE を両方同時に一枚の用紙で記入できるとよいと考えております。

重症度分類の種類としては次の 3 つがあると思います、それぞれ作成することにします

1. 診断治療スタート前の重症度（試作 ver.20120922）
2. 現時点での活動性 Disease activity index（試作 ver.20120922）
3. QOL（未作成）

#1 診断治療スタート前の重症度 ver.20120622

重症；以下のいずれかの事象を経験した場合

- EGID の合併症を解除するために手術を行った
- 低蛋白血症（TP<5.0, Alb<3.0）を起こしたことがある
- 消化管出血のために、ヘモグロビン 9.0g/dl 以下となったことがある、もしくは定常状態よりも 3.0g/dl 以上の低下を見た
- 消化管穿孔を起こしたことがある
- 消化管閉塞（機械的）を起こしたことがある
- 低身長<-2.0SD、低体重<-2.0SD であり、原因として EGID が強く疑われる
- 脳神経系発達の異常をみとめ、原因として EGID による栄養障害が強く疑われる
- Disease activity index が 40 を超えたことがある
- ステロイド依存もしくはステロイドの重大な副作用出現

中等症；重症には至らないが、QOL が障害された時期がある、もしくは将来障害される可能性が高いと予想される

軽症；症状は認められるが、無治療でも QOL に問題はなく、生活や成長発達は順調である

#2 現時点での活動性 Disease activity index の作成

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- Persistent type (food suspected;)
- Intermittent type (Season; food suspected;)
- 分類不能、もしくは混合型

治療について

- 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり()

点 /計 100点 直前の1か月間で判定 40点以上重症 15-39点中等症 14点以下軽症

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 調子よく、行動制限なし 3 年齢相応の行動が、通常より制限される 6 状態不良でしばしば行動制限あり 10 発達の明らかな遅れあり | <ul style="list-style-type: none"> 下部消化管を代表する症状(1)下痢、 0 0-1 回/日の水様便まで 3 2-5 回/日の水様便 月に4日以上 6 6回以上/日の水様便 月に4日以上 9 脱水を起こし、点滴を必要とした |
|--|---|

体重

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 体重増加、もしくは安定 3 体重が増えない 6 体重 < -2SD 9 体重 < -3SD | <ul style="list-style-type: none"> 下部消化管を代表する症状(2)血便 0 血便なし 3 少量の血が混じる程度 月に4日以上 6 明かな血便 月に4日以上 9 大量の血便 月に4日以上 |
|--|--|

身長

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 -1SD 身長 3 -2SD 身長 < -1SD
(両親の身長から問題なければカウントしない) 6 身長 < -2SD 9 身長 < -3SD | <ul style="list-style-type: none"> 検査所見 0 アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb) とも異常なし 3 3.0 Alb<3.5, and/or 9.0 Hb<11.0 6 Alb<3.0 and/or Hb<9.0 9 Alb<2.0 and/or Hb<7.0 |
|---|---|

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> 0 嘔気なし 3 嘔気あり (嘔吐なし) 月に4日以上 5 1回/日の嘔吐 月に4日以上 7 2-5回/日の嘔吐 月に4日以上 9 6回/日以上嘔吐 月1日以上 | <ul style="list-style-type: none"> 末梢血好酸球割合 0 0 から 5%未満 3 5%以上 10%未満 6 10%以上 20%未満 9 20% < |
|--|--|

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に4日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に4日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

合併症 (点数はつけない)

- アレルギー性鼻炎、結膜炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 気管支喘息
○軽症 ○中等症 ○重症
- アトピー性皮膚炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 食物アレルギー 即時型反応
- 食物アレルギー 重度の反応 (アナフィラキシー)

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

Adult EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- Persistent type (food suspected;)
- Intermittent type (Season; food suspected;)
- 分類不能、もしくは混合型

治療について

- 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり ()

点 /総計 100点 直前の1か月間で判定 40点以上重症 15-39点中等症 14点以下軽症

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

- 0 調子よく、行動制限なし
- 3 行動が、通常より制限される
- 6 状態不良でしばしば行動制限あり
- 10 ほとんど活動できない

- 9 脱水を起こした
- 下部消化管を代表する症状(2)血便
 - 0 血便なし
 - 3 少量の血が混じる程度 月に4日以上
 - 6 明らかな血便 月に4日以上
 - 9 大量の血便 月に4日以上

体重

- 0 体重増加、もしくは意図的な体重の不变/減少
- 3 意図していない5%-10%未満の体重減少
- 6 本人の通常体重から10%以上の体重の減少
- 9 本人の通常体重から20%以上の体重の減少

検査所見

- 0 アルブミン(Alb)異常なし
- 3 3.0 Alb<3.5
- 6 Alb<3.0
- 9 Alb<2.0

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- 0 嘔気なし
- 3 嘔気あり(嘔吐なし)月に4日以上
- 5 1回/日の嘔吐 月に4日以上
- 7 2-5回/日の嘔吐 月に4日以上
- 9 6回/日以上嘔吐 月に1日以上

検査所見

- 0 ヘモグロビン(Hb) 異常なし
- 3 8.0 Hb<10.0
- 6 Hb<8.0
- 9 Hb<6.0

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に4日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦労する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

末梢血好酸球割合

- 0 0から5%未満
- 3 5%以上10%未満
- 6 10%以上20%未満
- 9 20% <

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に4日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

合併症 (点数はつけない)

- アレルギー性鼻炎、結膜炎
 - 軽症 ○中等症 ○重症
- 気管支喘息
 - 軽症 ○中等症 ○重症
- アトピー性皮膚炎
 - 軽症 ○中等症 ○重症
- 食物アレルギー 即時型反応
- 食物アレルギー 重度の反応 (アナフィラキシー)

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

下部消化管を代表する症状(1)下痢

- 0 0-1回/日の水様便まで
- 3 2-5回/日の水様便 月に4日以上
- 6 6回以上/日の水様便 月に4日以上

EGID の重症例

難治性疾患研究班は、特に QOL の障害された、つまり苦しみの中にいる患者さんにフォーカスして、彼らを救済するために研究を行っております。そこで重症の患者さんの傾向をつかむために、ユニットリーダーである木下先生と山田先生に、これまでの症例報告の調査をしていただいております。

木下先生作成 20120619

消化管閉塞、閉塞による手術を行った例 成人

59 才	回腸近位部の狭窄で手術	沖縄	沖縄医学会雑誌	41 巻 3 号	p141
72 才	幽門狭窄で手術	三重	日臨外会誌	62 巻 7 号	p1648
35 才	腸閉塞で手術	名古屋	日臨外会誌	63 巻 2 号	p370
33 才	腸閉塞で手術		日消外会誌	38 巻 7 号	p1174
55 才	腸閉塞で手術	東海	外科	68 巻 13 号	p1760
46 才	腸閉塞で手術	山口	日臨外会誌	61 巻 10 号	p2685
25 才	腸閉塞		日本消化器内視鏡学会雑誌	42 巻 Suppl 号	p701

腹膜炎、急性腹症として手術を行った例 成人

38 才	急性腹症で緊急手術		日消外会誌	39 巻 9 号	p1534
64 才	急性腹症		Progress in digestive endoscopy	66 巻 1 号	p79
30 才	急性腹症として緊急手術		日本臨床外科学会雑誌	69 巻増刊号	p457
52 才	穿孔性腹膜炎	静岡	静岡赤十字病院研究報	24 巻 1 号	p56

低蛋白血症を起こした症例 成人

消化管出血から、Hb<9.0g/dl の貧血を起こした症例 成人

ステロイド依存状態またはステロイドの副作用による重大な症状をきたした症例 成人

木下先生から 20120619

EGE は穿孔による腹膜炎、狭窄によるイレウスが重症度が高いです。これは添付しております症例報告でも良く示されていると思います。 症例報告にはあたりまえですので出てきませんが ステロイド依存状態となったり免疫抑制薬が必要となった方は 薬剤の副作用が常に問題となりますので重症と考えるべきだろうと思います。

EoE に関しては海外では狭窄を起こしてバルーン拡張が必要になった例が重症として報告されていますが 日本ではそのような患者さんはほとんどないと言おうか EoE 症例の報告がまだあまりないのが現状です。 ステロイド依存となっても 局所作用ステロイドが有効ですので副作用の心配はかなり少ないと思います。ただし 胸焼け症状や胸部不快感で困っている人は

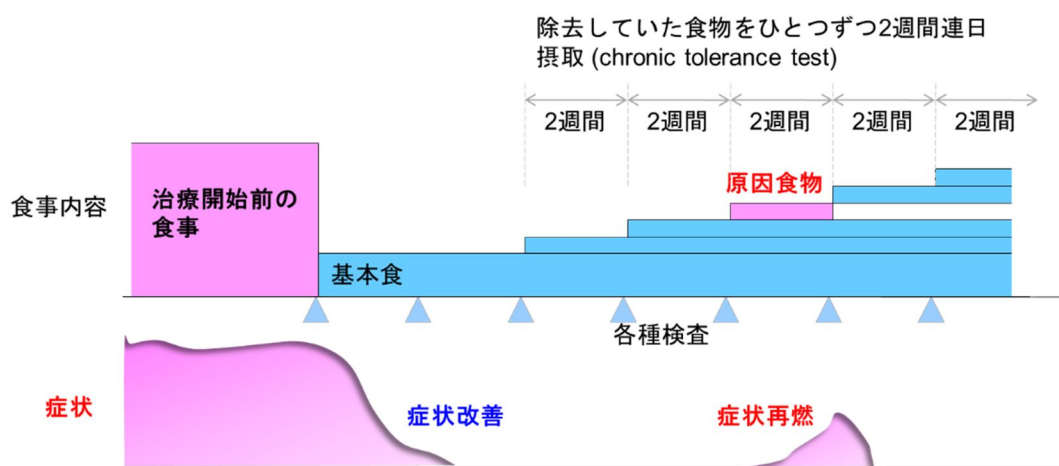
成人人口の20%におられ このうち60%はPPIで軽快しますが40%は良くなりません。
PPI抵抗性の患者さんの中の4%程度がEoEですので症状が続いて困っている人はたくさん
います。 私たちのところで見つかるEoEはほとんどこのような方です。

山田先生作成 20120702 小児のEGID重症例

雑誌名	発生地	年齢	性別	主訴
小児科臨床	東京	13	M	腹痛、下痢
日本小児科学会雑誌	北海道	12	F	急激な成長率の低下
日本消化器病学会雑誌	鹿児島	15	M	腹痛、下痢
日本小児科学会雑誌	東京	6	F	腹痛、下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	広島	10	M	全身性浮腫と腹水
日本小児外科学会雑誌	東京	6	F	食後の腹痛、水様下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	大阪	11	F	腹痛
日本小児科学会雑誌	福岡	7	F	腹痛、体重減少
アレルギー	神奈川	13	M	腹痛、下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	福岡	1	M	蛋白漏出性胃腸症
日本小児アレルギー学会誌	北海道	10	M	腹満
日本小児科学会雑誌	和歌山	10	M	体重減少、腹痛、嘔吐
日本小児科学会雑誌	北海道	13	M	低蛋白血症、眼瞼浮腫
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	北海道	3	F	下痢、全身浮腫、腹満
日本小児科学会雑誌	愛知	5	M	腹水、嘔吐、腹痛
		2	M	黒色軟便、貧血、体重増加停止
		8	M	血便、貧血
日本小児科学会雑誌	愛知	2	M	黒色血便、体重増加停止
日本小児外科科学会雑誌	宮城	3	F	腹痛、嘔吐
アレルギー	神奈川	10	M	経口免疫減感作療法中の非即時型副作用

幼児-成人の好酸球性胃腸炎、多種食物除去と原因食物特定 治療プロトコール

作成: 厚生労働省, 日本医療研究開発機構/ 好酸球性消化管疾患研究班代表 野村伊知郎
2018年3月18日改訂



本治療の概念図

持続型好酸球性胃腸炎の根本治療である、多種食物除去とその後の原因食物同定治療の概念を示した。多種食物除去をした基本食により、症状は改善する。その後1食物2-3週間かけて連日摂取を行い、原因にあたると症状や検査所見が再燃する。こうして原因食物を同定する。

はじめに

好酸球性胃腸炎 (EGE; Eosinophilic Gastroenteritis) の治療は現在、転換点を迎えている。長年、持続型好酸球性胃腸炎の標準治療はステロイド長期内服であった。本研究班では、多種食物除去とその後の原因特定によって、80%の患者において薬物なしで長期寛解維持を実現することができた (論文執筆中)。これは好酸球性胃腸炎の形成に非 IgE 依存性食物アレルギーが大きく関わっていることの証明となった。本プロトコールはこの治療成功のポイントをわかりやすく解説することを目指している。

ただし、非 IgE 依存性食物アレルギーの食餌治療は簡単ではない。2つの重要なポイントがある。これを達成しないと、中等症以上の持続型 EGE を治療成功させることは難しい。成功率の低い食餌治療は患者に苦しみを与えることになるため、極力避けなければならない。

本治療の最重要ポイント

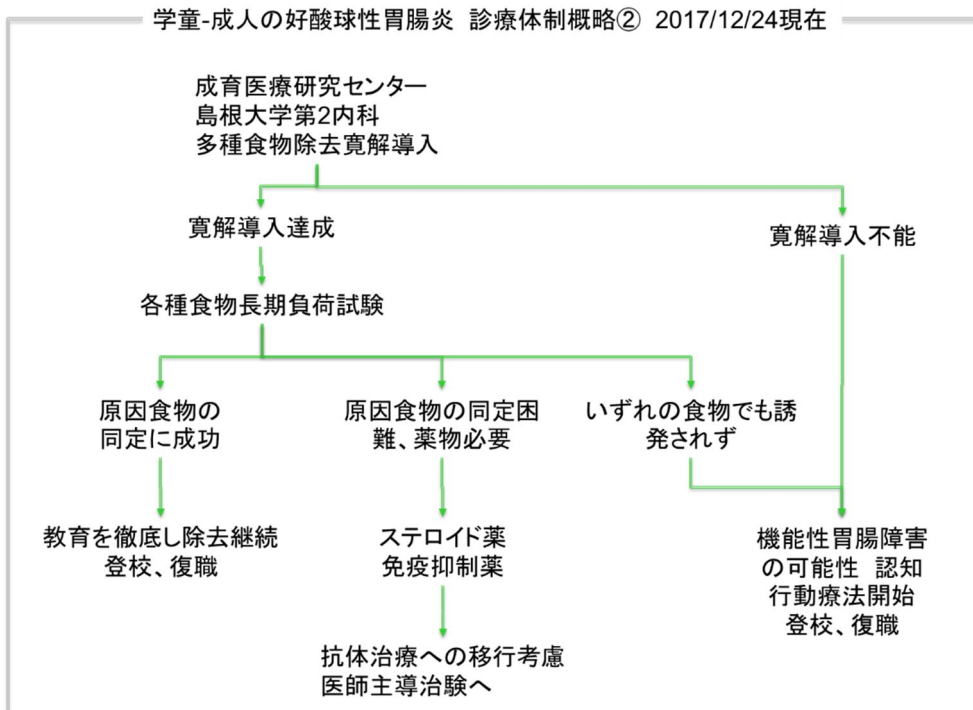
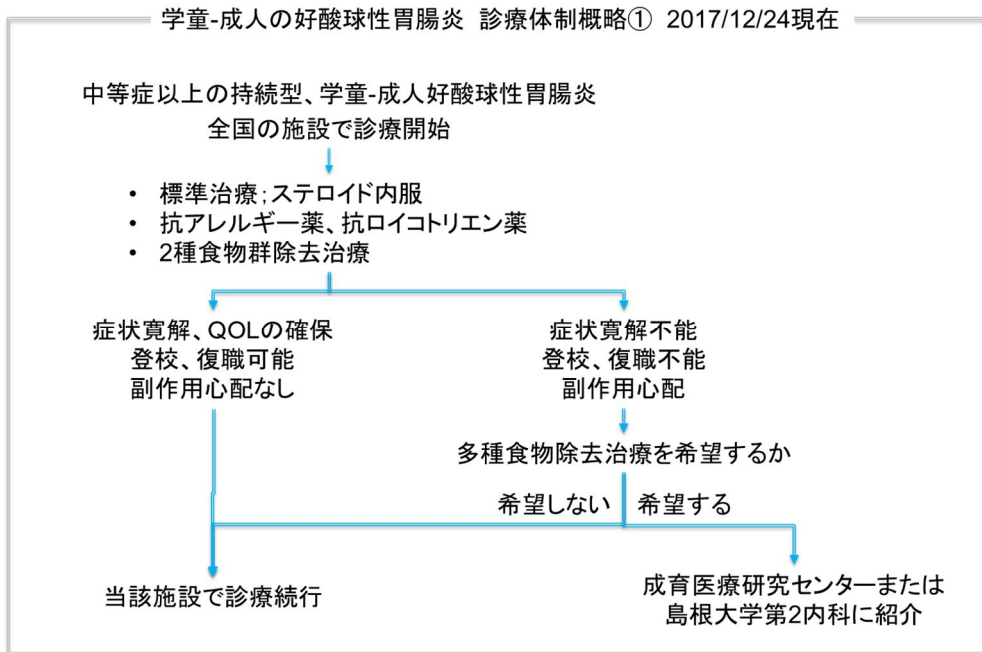
EGE の病原細胞は 10 ペプチド内外のアミノ酸鎖を認識、炎症を発動させている可能性が高い。このため、原因食物の加水分解物、ブイヨン、ブロスなどの混入を回避しなければならない。このことを十二分に理解した栄養士の協力なしには成功しない。

食物の長期負荷試験 (chronic tolerance test) は一つの食物当たり、2-3 週間連日摂取する

ことが必要である。施設によってはベッドを数か月間にわたり占拠することが難しい場合もある。その場合には本治療が行える施設に転送することが必要である。

診療体制

このため、現時点では、実施可能施設を2つに絞る、以下の診療体制が望ましい。



背景と目的



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

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

一方、我が国においては、食道、胃、小腸、大腸と広範囲に障害される好酸球性胃腸炎 (EGE)が多い。EGE にはさらに、胃が障害の中心となる好酸球性胃炎 (EG; Eosinophilic Gastritis) や大腸が中心となる好酸球性大腸炎 (EC; Eosinophilic Colitis)があるが、ここでは、一括して EGE に含めて論ずる。なぜなら、治療法が共通であるからである。EGE は EoE と比して、診療、研究ともに遅れており、その病態も未知の部分が多く、標準治療はステロイド薬内服である。EGE は、その重症度、持続性によってさまざまな患者が存在するが、中等症以上の持続型の患者は、その病勢は年余にわたって持続し、場合によっては生涯悩まされることもある。このため、数十年にわたってステロイド薬内服を続けることがあり、用量によっては、骨粗鬆症、成長障害、肥満、糖尿病などの副作用が懸念される。

本研究班では、我が国で 2000 年前後から急増した、新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎の患者の治療法整備を行ってきた。研究代表者自身、400 名の治療を実際に行い、全国の施設からの相談に答え、診断治療指針を一般公開してきた。この中で、特に体重増加不良タイプ (クラスター3) と血便タイプ (クラスター4) の患者は、消化管病理像が EGE と似通っており、かつ食物除去治療に反応するという事実をつかんでいた。このため、幼児～成人における EGE にも、食餌治療が有効ではないかとの仮説を持つようになった。しかし、この新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎における食物除去治療は、その本態が非即時型反応であることから、通常食物アレルギー (即時型アレルギー) とは異なる注意が必要である。これまで 10 名程度の中等症以上の持続型 EGE 患者に実施し、この結果から導かれた注意点を挙

げて、本プロトコールを作成することにした。

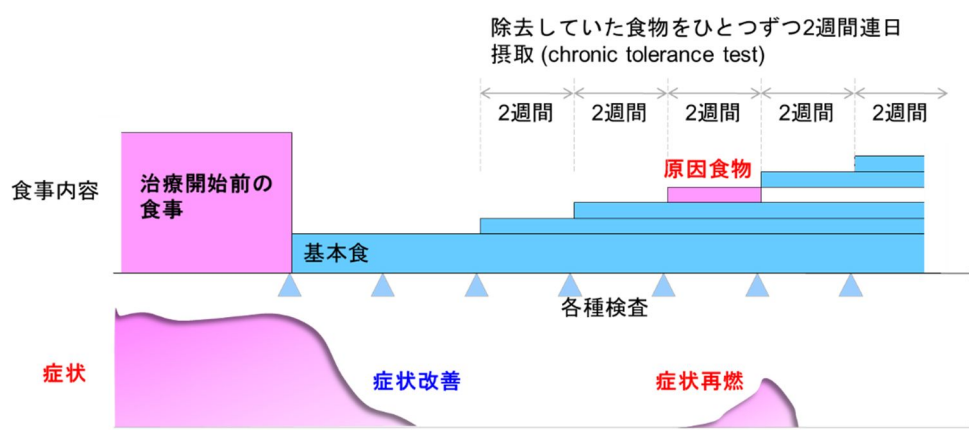
本治療実施施設が備えるべき必要条件

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

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

研究班が指定した本治療実施可能施設と担当者

- 国立成育医療研究センター、アレルギー科、野村伊知郎 代表 03-3416-0181
- 国立島根大学、第2内科、木下芳一教授



図；持続型好酸球性胃腸炎の根本治療である、多種食物除去とその後の原因食物同定治療の概念図。多種食物除去をした基本食により、症状は改善する。その後1食物2-3週間かけて連日摂取を行い、原因にあたると症状や検査所見が再燃する。こうして原因食物を同定する。

本治療の対象となる患者選択

腹痛、嘔吐、下痢、血便、るいそう、低蛋白血症、腹水などの消化器症状が2か月以上持続していること。

鑑別すべき疾患が除外できていること（詳細；EGE 診断治療指針参照）

クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）、胃十二指腸潰瘍、薬剤性消化管障害、薬剤起因性 microscopic colitis、ヘリコバクター感染症、消化管リンパ腫、食道がん、胃がん、大腸がん、寄生虫疾患、細菌性腸炎、ヒルシユスプルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能性消化管障害（Functional Gastro-Intestinal Disorders; FGID）、Whipple disease、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、Hyper-eosinophilic syndrome、胆汁性下痢症

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

消化管内視鏡組織検査にて他疾患を除外するとともに、以下の好酸球数(/high power field)を一か所以上において認めること。

食道	胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	上行結腸	横行結腸以下
15≤	15≤	25≤		25≤	40≤	40≤	25≤

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

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

治療開始前に行うべき問診、検査

症状開始時期

症状の持続性、間歇的であるか否か

症状；嘔吐回数/日、腹痛インデックス、血便程度と回数/日、下痢回数/日

日常生活；登校、勤務の出欠状況、活動性

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

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

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

を受ける。

腹水がある場合は、腹部エコーにて推定量を求める。

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

治療の指標

症状と血清アルブミン（低蛋白血症がある場合）が主たる治療指標となる。

- 嘔吐；一日あたりの回数
- 嘔気；嘔気インデックス（成育アレルギー科作成）を使用する。0-10 点のスコア × 24 時間、最大 240 点/日
- 腹痛；腹痛インデックス（成育アレルギー科作成）を使用する。0-10 点のスコア × 24 時間、最大 240 点/日
- 下痢；軟便および水様便の一日の回数
- 血便；肉眼的血便量（便全体に占める 血液部分の割合で 少量 5-30、中等量 60、大量 90）× 回数
- 血清アルブミン値（男女共通） 下限値を下回る場合に低アルブミン血症とする。

年 齢	下 限 値	上 限 値
0 ヶ月	3	4.1
1 ヶ月	3.1	4.3
3 ヶ月	3.1	4.6
6 ヶ月	3.2	4.8
1 歳	3.4	4.7
2 歳	3.4	4.8
3 歳	3.5	4.7
6 歳	3.6	4.7
12 歳	3.8	4.7
15 歳	3.8	4.8
20 歳	3.8	4.8

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

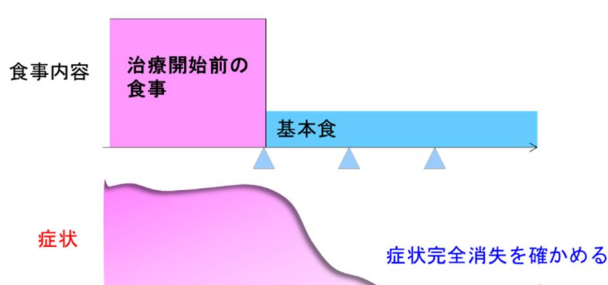
- 血清総蛋白（男女共通） 下限値を下回る場合に低蛋白血症とする。

年 齢	下 限 値	上 限 値
0 ヶ月	4.7	6.4

1 ヶ月	4.9	6.6
3 ヶ月	5.1	6.8
6 ヶ月	5.3	7.2
1 歳	5.7	7.5
2 歳	5.9	7.7
3 歳	6	7.7
6 歳	6.2	7.7
12 歳	6.3	7.8
15 歳	6.3	7.8
20 歳	6.3	7.8

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

寛解導入治療 方法



図；寛解導入治療の概念図

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

症状の寛解導入を行う。寛解導入が達成できたならば、食物が原因の炎症である疑いが濃くなる。

基本食の作成

これまで経験された患者の原因食物には、豚肉、鶏肉、牛肉、米、小麦、大豆、魚、甲殻類などがある。患者の原因食物がいずれであるか、事前に知ることはほとんど不可能である。6大栄養素(炭水化物、蛋白質、脂質、ミネラル、濃緑色野菜、淡色野菜)のうち、蛋白質は、成分栄養剤(エレンタールP、エレメンタルフォーミュラ)を使用する。脂質は“しその実オイル”または“えごまオイル”を使用する。これまでに反応が見られていない、野菜、果物、芋類は使用する。ただし、病歴から原因ではないと推定できる根拠がある場合、そして患者が当該食物の摂取を強く望む場合、これを含めることもある。しょうゆ、ソース、ドレッシング、ふりかけ、菓子類は特に注意する。これらの商品に肉ブイヨン、大豆加水分解物などが、表示なしに使用されていることが少なくないからである。後述する商品に限定して使用する。

基本食の組み立て

成分栄養剤（エレンタールP、エレメンタルフォーミュラ）

芋類（ジャガイモ、さつまいも）

野菜

果物

しその実オイル、エゴマオイル

寛解導入治療成功の判断

基本食を開始して、少なくとも2週間以上観察する。

症状の消失（各インデックスが0、または病状最盛期の10%以下となった場合）

低蛋白、低アルブミン血症があった場合は、血清総蛋白、血清アルブミンの正常化および、いずれかが0.50g/dL以上の上昇があった場合に、正常化したと考える。

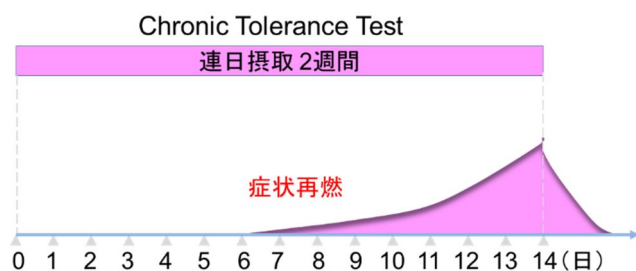
副次的評価項目である末梢血好酸球、血清のTARCが正常化することも確かめると良い。

ただし、患者によっては正常化まで数か月を要する場合もあるため、この限りではない。

症状変化を半定量的に評価する。腹痛、嘔気、嘔吐、下痢、血便は点数化する。

患者や保護者の方は、除去した食物の早期開始を望まれることが多いが、を達成しなければ、その後には進んでも、成功することは難しい。ただ、忍耐には限度があるため、毎日症状と希望を評価しながら行わなければならない。

原因食物同定；Chronic tolerance test（1食物当たり2-3週間連日の負荷テスト）



Chronic Tolerance Test は、原因食物の特定のために非常に有効な手段である。

ひとつの食物を2週間、毎日摂取して、

症状誘発がないかどうか

血清アルブミンの低下がないか

確認する。

この2つがなければ、食物は原因ではないと考える。逆にいずれかでも、悪化があれば原因食物である可能性が高まる。副次的評価項目である末梢血好酸球、血清の TARC が上昇しないことも確かめるとなお良い。2週間終了時点で判定が難しい場合は、当該食物について数か月後に再度 Chronic Tolerance Test を行うと良い。連日摂取 20 日目に初めて再燃を見た患者も存在するため、判定が難しい時は期間を延長して 3-4 週間行うべき場合もある。

Chronic Tolerance Test を繰り返すことによって、原因食物を特定することができる。ここで注意しなければならないのは、もし一つでも原因食物を見逃してしまった場合、EGE 多種除去治療の失敗となることである。というのは、見逃された原因食物を摂取し続けるため、その後も炎症が続き、患者の苦痛は続く。数か月を使用して治療を行って不成功となった場合、患者側は受け入れができないこともあるかもしれないため、十分注意する。

負荷食物の順番は通常、米 大豆 小麦 豚肉 鶏肉 魚 牛肉 牛乳 鶏卵 甲殻類 ナッツ類であるが、患者の嗜好によって、変更は可である。また、2種類の食物を同時負荷する場合があっても良い。この場合は、負荷陽性となった場合、どちらの食物で誘発されたかが不明のため、後日個々にやり直すとよい。

血液検査は、週に 1-2 回程度行う。特に血清総蛋白、アルブミン、末梢血好酸球は必須項目とする。

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

腹膜炎、腹水が疑われた場合、腹部エコーを行う。

寛解維持期

原因食物が明らかとなり、

自宅での食事作成が確実にできる

以上を満たした場合、退院となる。2週間~2か月ごとに外来受診を行い、症状寛解、血液検査の悪化有無を確認する。

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

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

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

食事の注意点

用語

食物；未調理の原材料を指す

食品；調理され、食事に供されるもの

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

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

学童らの弁当作りは、保護者は睡眠時間を削っておこなわないこと。既に作成したおかずを詰めるだけにすると数分で完成する。保護者や調理者は疲労をためていると、調理のアイデアが出てきにくくなり食餌治療に失敗することが少なくない。

6 大栄養素、微量ミネラル、ビタミンの充足

栄養師との栄養相談を行い、食餌の栄養素の不足がないか計算し、不足分は補う。

各食物の注意点

牛乳、乳製品

治療ミルクである高度加水分解乳ニューMA-1 であっても、10 ペプチドのアミノ酸鎖は含まれていて、炎症を持続させる可能性がある。

米

米で反応しても A カット米であれば食べられる場合もある。

醸造酢、加工でんぷんに注意する

大豆

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

小麦

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

鶏卵

卵白が主体となる即時型アレルギーと比して、卵黄に反応する頻度が高い。

豚肉

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

牛肉

牛肉のブイヨンはさまざまな食品で使用されている。

鶏肉

ナッツ、木の実

パーム油を除去する場合には食物油脂や植物性油脂にも注意しています。

ごま

魚

甲殻類

[のりについての記載はいかがでしょうか？](#)

野菜

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

果物

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

[調理油についてはいかがでしょうか](#)

しょうゆ

大豆、小麦に注意

ソース

加水分解物、ブイヨン、ブロスの混入に注意

ドレッシング

加水分解物、ブイヨン、ブロスの混入に注意（醸造酢に気をつけています）

ふりかけ

加水分解物、ブイヨン、ブロスの混入に注意（のりに気をつけています）

菓子類

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

パーム油が含まれることがほとんどです。

坂井

青字で記載させていただきました。

食品を使う使えないと判断するときに注意していることや栄養指導でお伝えしていることなどを追記しました。

吹き出し（青）も入れてあります。

好酸球性消化管疾患の自然歴とステロイド治療の後方視的観察研究

(Draft version 0.9)

略称:EGID-N/S-R Study

研究責任者

野村伊知郎

国立成育医療研究センター アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

電話 03-3416-0181 (内線 7365) FAX 03-3416-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

研究事務局

野村伊知郎

国立成育医療研究センター アレルギー科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

電話 03-3416-0181 (内線 7365) FAX 03-3416-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

20XX 年 XX 月 XX 日 国立成育医療研究センター倫理審査委員会承認 (ver 1.0)

目次

1. 概要.....	73
1.1. 研究の名称.....	73
1.2. 研究実施体制.....	73
1.2.1. 研究責任者.....	73
1.2.2. 研究事務局.....	73
1.2.3. データマネジメント責任者.....	73
1.2.4. 実施医療機関.....	73
2. 背景.....	73
3. 目的.....	74
4. 研究方法.....	74
3.1. 研究デザイン.....	74
4.2. 研究期間.....	74
4.3. 研究対象者.....	74
4.3.1. 適格基準.....	74
4.4. 目標登録者数.....	75
4.5. 対象者のリクルート方法.....	75
4.7. 調査方法.....	75
4.7.1. 調査項目.....	75
4.7.2. データ定義.....	75
4.7.3. データ収集方法.....	77
4.7.3. データの精度管理.....	77
5. 統計解析.....	77
5.1. 解析方法.....	77
5.2. 中間解析.....	79
6. 倫理的事項.....	79
6.1. 遵守すべき諸規則.....	79
6.2. 実施医療機関における実施許可の取得.....	79
7. 同意取得.....	79
8. 情報の管理.....	79
8.1 . 個人情報の取扱.....	79
9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法.....	80
9.1 . 保管方法.....	80
9-2 . 保管期間と廃棄の方法.....	80
9-3 . 情報の利用.....	80
10. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益.....	80
11. 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について.....	80

12．研究の資金源等、利益相反等.....	80
13．研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合	80
14．研究に関する情報公開の方法.....	81
15．収集されたデータと成果の帰属	81
16．将来の研究のために用いられる試料・情報について	81
17．承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等	81
18．遺伝的特徴等に関する取り扱い.....	81
19．モニタリング及び監査について	81

1. 概要

1.1. 研究の名称

好酸球性消化管疾患の自然歴とステロイド治療の後方視的観察研究

1.2. 研究実施体制

1.2.1. 研究責任者

野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科 医師

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel : 03-3418-0181 (内線 7365)

Fax : 03-3418-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

1.2.2. 研究事務局

野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科 医師

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel : 03-3418-0181 (内線 7365)

Fax : 03-3418-2222

E-mail : nomura-i@ncchd.go.jp

1.2.3. データマネジメント責任者

松本健治 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 部長

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2 - 1 0 - 1

Tel:03-3418-0181(内線 7365)

Fax:03-3418-2222

E-mail:matsumoto-k@ncchd.go.jp

1.2.4. 実施医療機関

- 国立成育医療研究センター
- 島根大学医学部第二内科
- 福岡大学筑紫病院内科
- 群馬県立小児医療センター
- 順天堂大学小児科

2. 背景

好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis; EGE) は主として慢性経過し、非特異的な腹部症状、体重増加不良 / 減少や低蛋白血症などを来す、原因不明の症候群である。現時点では EGE の治療は好酸球性炎症の抑制を目的としたステロイド剤の全身投与が主である。しかし、ステロイド剤の投与は短期的には著効を示すものの、漸減中に再燃する症例や、長期にわたって投与を必要とする症例がある。

EGE の自然歴を明らかにした報告はこれまでになく、これを明らかにする必要がある。また、ステロイド治療についても、治療開始によっていったん改善が見られたとの、症例報告は数百件存在するものの、その後の経過を示した報告は存在しない。このため、治療経過を明らかにする必要がある。

3. 目的

本研究では、好酸球性消化管疾患患者（EGID）の診療録を後方視的に検討することによって、その自然歴、ステロイド薬の効果、副作用、臨床症状や臨床検査値の変動の相関について探索、調査することを目的とする。

1. EGID の自然歴、すなわち、単発型、間歇型、持続型の割合とその持続年数を調査する。
2. ステロイド薬の効果について、寛解導入の成功率、寛解維持の成功率を調査する。
3. ステロイド薬の副作用、骨粗鬆症、糖尿病発症、うつ状態などを調査する。

4. 研究方法

3.1. 研究デザイン

本研究のデザインは、EGID 患者の自然歴及びステロイド薬の効果、副作用を調査する後方視的観察研究（探索的）である。

4.2. 研究期間

研究実施許可日～西暦 2020 年 3 月 31 日迄

4.3. 研究対象者

国立成育医療研究センター、島根大学内科をはじめとする全国の医療機関において 2012 年 1 月～2017 年 12 月の期間に好酸球性消化管疾患として診療が行われた患者のうち、以下の適格基準をすべて満たした患者を研究対象者とする。

4.3.1. 適格基準

1. 消化管内視鏡検査による確定診断を受けた好酸球性胃腸炎患者であること
消化管組織の好酸球数については、以下の基準を採用した。

食道	胃	十二指腸	空腸	回腸	盲腸	上行結腸	横行結腸以下
15≤	15≤	25≤		25≤	40≤	40≤	25≤

EGE の上下部内視鏡の肉眼的所見は、非特異的所見のみの場合がほとんどであり、外観のみで判断するのではなく、組織を採取して検査することが必要である。食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸の各部位から 2 か所以上組織を採取し、好酸球数をカウントする。

消化管組織の正常値は小児における報告（DeBrosse CW, et al, *Pediatr Dev Pathol.* 2006）と成人の報告（Kinoshita et al 2017）があるが、両者ともに、図のごとく正常上限を示唆しており、本試験においてもこれを使用した。

好酸球の集積が食道のみに見られた患者は、好酸球性食道炎と診断し、除外した。

2. 確定診断時 2 歳以上であること

3. 確定診断前に腹痛、嘔吐、下痢、血便、るいそう、低蛋白血症、腹水などの消化器症状があったこと。
4. 好酸球性消化管疾患と鑑別すべき疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、薬剤性消化管障害、薬剤起因性微細腸炎（microscopic colitis）、ヘリコバクター感染症、消化管リンパ腫、食道がん、胃がん、大腸がん、寄生虫疾患、細菌性腸炎、ヒルシスプルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能的消化管障害、Whipple 病、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、好酸球増多症候群（Hyper-eosinophilic syndrome）、胆汁性下痢症等）が除外されていること

4.4. 目標登録者数

本研究は後方視的観察研究であり、研究班分担、協力病院、アンケートにお答えいただいた施設に、アンケート用紙を配布し、回収できた患者を対象とする。目標症例 200 名程度を見込んでいる。

4.5. 対象者のリクルート方法

4.7. 調査方法

4.7.1. 調査項目

患者背景：イニシャル（姓・名）、生年月、性別、既往歴、家族歴、治療歴（ステロイド薬、免疫抑制薬）、食事療法歴

臨床症状：身長（SD）、体重（SD）、好酸球性消化管疾患で発症する症状の有（1）無（0）（嚥下障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢、腹水、血便）、活動状況（登校可否、通勤可否）、QOL 調査表、

検査所見：

血液検査

ALT, ヘモグロビン、血清総蛋白、血清アルブミン、IgG, IgA, IgM, IgE, 末梢血好酸球(%), TARC
内視鏡検査

マクロ所見；食道、胃、十二指腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸
組織好酸球数/HPF；食道、胃、十二指腸、回腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸

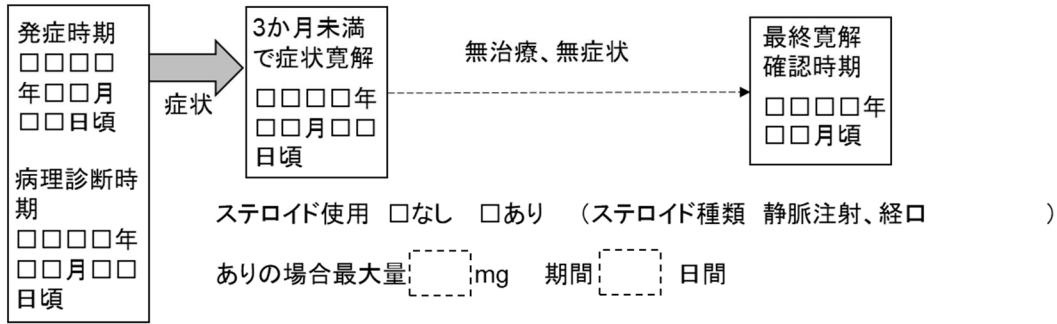
骨粗鬆症 X-ray

自然歴；単発型、持続型寛解済、間歇型、持続型寛解未、持続型治療寛解にわけ、持続年数などを調査する。

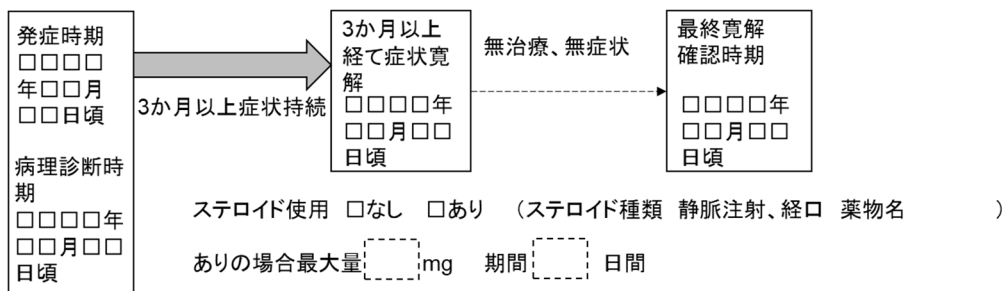
4.7.2. データ定義

自然歴および、ステロイド治療歴を 5 つのパターンに分類し、記入してもらう。

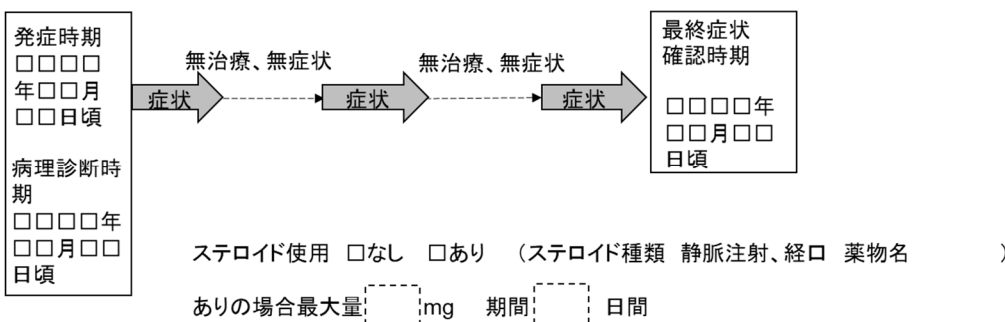
① 単発型（発症後3か月未満で寛解し、以後は無治療で再発なし）



② 持続型、寛解済（発症後3か月以上持続した後に寛解、以後は無治療で再発なし）

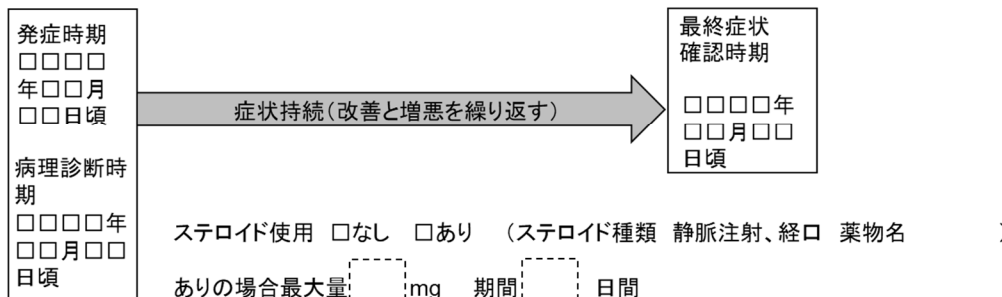


③ 間歇型（無治療での寛解期間と、1回以上の再燃があった、または繰り返す）

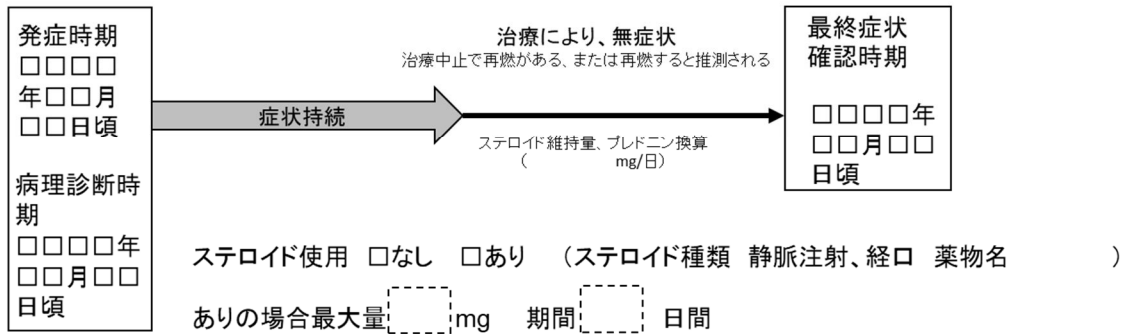


簡単な経過をお書きください

④ 持続型、寛解未（発症後3か月以上持続しており、調査時点で寛解は得られていない）



⑤持続型、治療による寛解維持（発症後3か月以上持続しており、治療があれば寛解維持できる）



- 組織好酸球数は、各臓器について複数検体を採取し評価することが多い。好酸球数/HPF の平均値を記載した。
- 骨粗鬆症の評価は、椎体骨の Z スコアを記載した。

4.7.3. データ収集方法

本研究は後方視的観察研究であり、主任研究者または研究協力者がカルテ情報を症例調査表(別紙)に入力することによってデータ収集を行う。

4.7.3. データの精度管理

収集したデータが正確であることを期するため、データを入力する症例調査表(エクセルファイル)に、外れ値が入力された場合には入力制限がかかるような論理チェックを設定し、外れ値を認めた場合にはカルテに戻って値の確認を行うようにする。

5. 統計解析

5.1. 解析方法

本研究は探索的な後方視的観察研究であり、得られたデータの要約値を示す。主要な観察項目とその解析方法を列挙する。

RQ1 ; EGE の自然歴、すなわち単発型、間歇型、持続型の割合は?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者

E ;

C ; なし

O ; 単発型、間歇型、持続型、それぞれの割合を算出する

RQ2 ; EGE の持続型は何年間症状及び炎症が持続するか? 寛解することはあるのか?

P ; inclusion criteria を満たした持続型 EGE 患者

E ;

C ;

O ; 持続年数、観察期間中に薬物なしの寛解が得られたかどうか。

RQ3; 消化管炎症部位によって自然歴は異なるのか?

P ; inclusion criteria を満たした EGID 患者

E ; 組織好酸球から、好酸球性食道炎 EoE, 好酸球性胃炎 EG, EGE, 好酸球性大腸炎 EC に分ける

C ;

O ; 自然歴の違い

RQ4 ; 重症度により自然歴は異なるのか?

P ; inclusion criteria を満たした EGID 患者

E ; 重症度別

C ;

O ; 自然歴の違い

RQ5 ; 経口ステロイド薬で完全寛解が得られる持続型 EGE 患者は存在するのか?その割合は?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 経口ステロイド治療

C ;

O ; 薬物なしの完全寛解率

RQ6 ; 持続型 EGE 患者の登校、勤務状況は?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 登校、勤務状況

C ;

O ; 登校、勤務の治療による改善率

RQ7 ; 持続型 EGE 患者の経口ステロイド治療による骨粗しょう症はどれだけ存在するか?

P ; inclusion criteria を満たした EGE 患者のうち、持続型患者。

E ; 経口ステロイド治療

C ;

O ; 椎体骨 Z スコア値

RQ8 ; EGID の炎症部位による患者数割合は？

P ; 全 EGID 患者

E ; EoE (食道に限局), EG (胃を中心), EGE (狭い意味の EGE), EC (大腸を中心), 腹水タイプ に分けて

C ;

O ; それぞれの患者数の割合

5.2. 中間解析

本試験においては中間解析を実施しない。

6. 倫理的事項

6.1. 遵守すべき諸規則

本試験に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」ならびに「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り研究を実施する。

6.2. 実施医療機関における実施許可の取得

本研究実施前及び研究実施期間中を通じて、各研究実施施設にて開催される倫理審査委員会において、本研究の実施、継続等について倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から承認を行うものとする。研究責任者及び各研究実施施設の研究責任医師は、研究実施計画書、症例調査票の見本、説明文書・同意書など審査の対象となる文書を倫理審査委員会に提出する。

7. 同意取得

本研究の対象者は 18 歳未満の小児も含まれるため、対象者本人から有効な同意を得ることは難しいと考えられる。そのため、本研究では 18 歳以上の対象者に対しては対象者本人に、18 歳未満の対象者には対しては親権者を代諾者とする。研究の実施に先立ち、研究者が対象者ならびに代諾者に文書および口頭で研究の概要を説明する。同時に研究参加は対象者並びに代諾者の自由意思で決定でき、研究に参加しないことによって不利益を受けることがないこと、一旦同意した場合でも、いつでも同意を撤回することができること、同意を撤回した場合も不利益を受けることなどを説明する。そのうえで、研究参加への協力が得られる場合は、対象者または代諾者から同意書に署名を得る。また、18 歳未満の対象者本人に対しては研究内容を平易に説明したインフォームドアセントを用いて説明を行い、代諾者に加えて対象者本人からも研究参加の同意を得る。

8. 情報の管理

8.1. 個人情報の取扱

本研究では個人識別可能情報は収集せず、匿名加工情報のみを研究に用いる。症例登録票を用いて収集したデータは主任研究者が適切なウイルス対策がなされた PC にて保存する。研究成果は統計解析などの処理を施し、個人を特定できない状態で公表する。

9. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

9.1 . 保管方法

本研究で取り扱う情報は以下のように保管する。

- 同意書：国立成育医療研究センターの免疫アレルギー・感染研究部の施錠可能なキャビネットにて、厳重に保管される。
- 症例調査票：主任研究者が管理するウイルス対策がなされたサーバーにて厳重に保管する。

9-2 . 保管期間と廃棄の方法

本研究で取り扱う情報の保管期間と廃棄方法は以下のとおりである。いずれの情報も研究終了後の5年間もしくは、研究結果の最終公表日から3年が経過したいずれか遅い日までの期間(以下、「保管期間」)を経過後まで保管する。

- 同意書：「保管期間」が経過した後に、シュレッダーによって裁断したうえで破棄する。
- 症例登録票：電子データは、「保管期間」が経過した後に、PCから削除する。

9-3 . 情報の利用

本研究で収集した情報は研究責任者および研究協力者が上記に示した方法で厳重に管理をする。その情報にアクセスする権利は研究責任者と共同研究者に加え、研究責任者が指名した者のみとし、匿名化情報をふくめ研究グループ以外の第三者には提供しない。

10 . 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益

本研究は診療録を用いた後方視的観察研究であるため、研究対象者に生じる負担、リスク及び利益はない。

11 . 本研究にともなう侵襲（軽微な侵襲を除く）の有無について

本研究は診療録を用いた後方視的観察研究であり、対象者本人からの新たなデータ収集はおこなわない。そのため、本研究にともなう侵襲はない。

12 . 研究の資金源等、利益相反等

本研究の実施に要する費用はすべて研究責任者が研究代表者を務める、AMED 難治性疾患実用化研究事業研究費（好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法に関するエビデンス創出研究）を用いて実施される。

13 . 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合

本研究では、対象者に生じる経済的負担ならびに謝礼はない。

14．研究に関する情報公開の方法

本研究により得られた研究の成果は、個人が特定されないように統計処理を行ったうえで、学会発表および学術論文などによって公表する。

15．収集されたデータと成果の帰属

本研究では、研究責任者および共同研究者はすべて著者になる資格を持つものとする。著者順および責任著者については、国際医学雑誌編集者委員会(ICMJE)が定めたオーサーシップに関するガイドラインに記載されている基準を参考に、各論文の執筆もしくは解析を開始する段階で研究責任者および共同研究者で協議をして決定する。

16．将来の研究のために用いられる試料・情報について

本研究で収集した情報は、本研究で定めた目的以外には使用しない。

17．承認等を受けていない医薬品又は医療機器の使用等

本研究では、承認等を受けていない医薬品又は医療機器は使用しない。

18．遺伝的特徴等に関する取り扱い

本研究では遺伝的特徴に関する情報は取り扱わない。

19．モニタリング及び監査について

本研究ではモニタリングおよび監査の実施はおこなわないが、データ入力に用いるにエクセルファイルの入力セルに外れ値等を入力制限する論理チェックをかけることによって入力されたデータの品質確保に努める。