

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30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村伊知郎

平成31(2019)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 国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室 室長		
II. 分担研究報告		
好酸球性胃腸炎の食物抗原除去食に対する有用性に関する研究	----	14
木下芳一 島根大学医学部内科学講座 内科学第二 教授		
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	-----	18
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		
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	-----	22
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	-----	26
IV. 資料		
資料1 幼児-成人EGID全国調査 1次調査票	-----	35
資料2 幼児-成人EGID全国調査 2次調査票	-----	37
資料3 多種食物除去治療 MFED プロトコール	-----	41
資料4 好酸球性食道炎国際ガイドライン	-----	57
資料5 好酸球性消化管疾患の治療 総説	-----	79

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好酸球性消化管疾患研究室室長、アレルギーセンター医師）

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. 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である。



図1: 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。炎症は食道に限局しており、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。

好酸球性消化管疾患 (EGID) は、欧米に多い好酸球性食道炎 (EoE; 病変が食道に限局) 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 (図1、Ito, Nomura et al.

Allergy Int 2015, J Ped Gastroenterol Nutr 2016)。EGE、特に持続型は、繰り返す嘔吐、腹痛、腹水、血便、頻回下痢などの症状が、生涯にわたって続き、長期入院や不登校、離職を余儀無くされる。標準治療は長期ステロイド内服が主体であり、内服が年余に及べば骨粗鬆症、糖尿病、中心性肥満、うつ状態などの副作用により、生活の質は障害される (Kinoshita et al. J Gastroenterol 2013)。

現時点の EGID 治療の問題点

欧米に多い EoE においては、治療ガイドラインが整備されている (J Ped Gastroenterol Nutr 2014, Gastroenterol 2013)。プロトンポンプ阻害薬が約半数に効果を示し (Gastroenterol 2018)、副作用の少ない喘息用吸入ステロイドの食道への直接投与の効果が最も高く (Gastroenterol 2017)、6種類の食物除去療法も 70%に効果を示している (J Allergy Clin Immunol 2018)。そして、生物学的製剤である抗インターロイキン(IL)-4/13レセプター抗体、dupilumabが効果を示すことが判明してきた。

これに対し、EGE は欧米に少ないこともあって、

研究が遅れている。プロトンポンプ阻害薬は効果を示さず、EoEの治療主体となっている喘息用ステロイドの効果は小さい。食餌療法も一部の患者に1-2種類の除去が効果があったとする症例報告があるのみ。標準治療である、長期ステロイド経口投与が多くの患者で行われており、副作用が懸念されている。このままでは、重症持続型はそのQOLの低下を是正するために、生物学的製剤によって治療を行う時代に突入し、医療費を圧迫する可能性がある。

多種食物除去とその後の原因食物同定治療が持続型EGEに効果を示す

我々は持続型EGEについて、多種食物除去と原因抗原特定の方法（以下本治療）を考案し、パイロット研究を行って良好な結果を得た。本研究計画は、本治療のプロトコルを完成させ、全国診療体制を構築、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へ繋げることを目的とする。

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

EGE 疾患サブグループの特定をしたうえで、適切な本治療プロトコルを選択することで、よい治療結果が得られる可能性がある。

本治療のプロトコルはEGEのサブグループそれぞれに適したものをつくり上げる必要がある。消化管は食道、胃から始まって、小腸、大腸とあり、その機能や構造も変化する。負荷試験への反応も大きく異なる可能性がある。本研究で行った、全国調査2次詳細調査からクラスター解析を行い、科学的なサブグループを世界で初めて特定し、これに応じた本治療プロトコルの適応を決定して、一般公開を行う。

B. 研究方法

以下のa-dを行う。

- 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

a. 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、永嶋早織、山本真由

現在問題となっている、持続型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。

表: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
急性腹症で緊急手術	38		日消外会誌
急性腹症	64		Progress in digestive endoscopy
急性腹症として緊急手術	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

方法

① 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。

② 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。

③ 結果を論文化する。

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) 担当者；野村伊知郎 木下芳一、八尾建史、山田佳之、大塚宜一、工藤孝広、新井勝大、大矢幸弘 松本健治、永嶋早織、山本真由

全国調査、二次調査の結果を解析し、症状、検査所見、自然歴、各種治療成績を記述した。また、各臓器の消化管組織検査における好酸球数、症状、検査所見を基にクラスター分析を行い、疾患サブグループを特定した。

二次調査に返信のあった患者はすべて doctor-diagnosis にあたり、ある程度信頼に足るのであるが、更にデータの正確を期すために、inclusion criteria を設けた。二次調査票における各患者データに記載された消化管組織好酸球数をもとに次の2種類を設定した。

- ① 本邦指定難病の診断基準：組織好酸球数 ≥ 20 、食道のみは ≥ 15
- ② Shoda et al. JACI 2016に記載された基準 (Debrosse et al. 2006 と Kinoshita et al. 2017のデータから導出したもの)
食道 ≥ 15 、胃 ≥ 15 、十二指腸 ≥ 25 、空腸、回腸 ≥ 25 、盲腸 ≥ 40 、上行結腸 ≥ 40 、横行結腸以下 ≥ 25

①を原則として使用し、特に組織好酸球数において、非 EGE を厳密に排除すべき場合のみ、②を使用した。特に断りを入れなない場合は、①の基準を使用した。

c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニ

アル作成、(H30-31年度) 担当者；野村伊知郎、木下芳一、山田佳之、新井勝大、小林佐依子、大矢幸弘、松本健治、永嶋早織、山本真由
本治療の症例集積研究

上記マニュアル作成の基礎情報を得るため、これまでに本治療を行った患者の症例集積研究を行った。

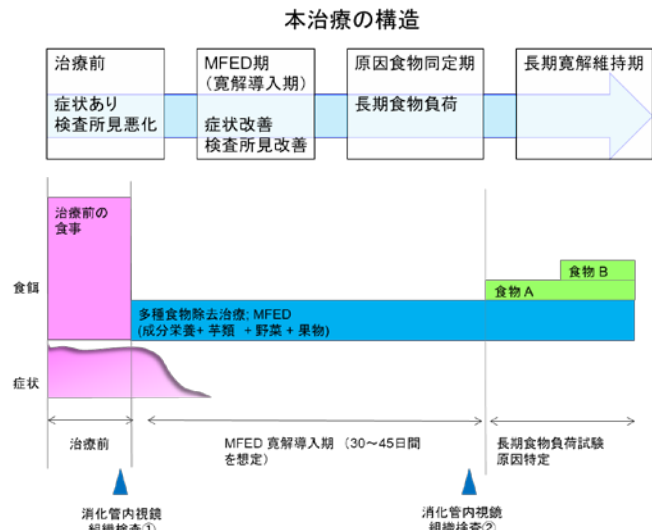


図2：多種食物除去とその後の原因食物同定、方法を示す。多種食物除去期は表1に示した、成分栄養、芋類、野菜、果物を中心とした食事を摂取した。多種食物除去によって、症状および検査所見が改善した場合、原因特定のための長期食物負荷試験を行った。一つの食物について、原則2週間連続で摂取した。症状の再発、検査所見の悪化によって陽性、陰性を決定した。

本治療の方法は、図2に示した。治療前は患者は通常の食事を摂取しており、消化器症状を有している。内視鏡組織検査を行って EGE の診断を確定し、患者および保護者の同意を得た上で本治療

種類	食物・食材
エレメンタルフォーミュラ	エレメンタルフォーミュラ* (明治) エレメンタル*P (EAファーマ) (アミノ酸乳)
野菜	全ての野菜 (もやし、ミックスプラウトを除く)
果物	全ての果物とその果汁
芋類	全てのイモ類
油	シソの実オイル
調味料	塩 砂糖 さしすせそ (醤油代替品、辻安全食品) スープの素 (野菜スープミックス、辻安全食品) 昆布液体だし (マルハチ村松) ハインツマトケチャップ (ハインツ) ノンオイルクリーミーフレンチドレッシング (キュービー)

表1：多種食物除去 (MFED) 期に摂取する食物および調味料、油などの商品

に入る。多種食物除去期は表1に示した、成分栄養、芋類、野菜、果物を中心とした食事を摂取した。このとき、調味料や油を、安全なものに限定した。多種食物除去によって、症状および検査所

見が改善した場合、原因特定のための長期食物負荷試験を行った。一つの食物について、原則2週間連続で摂取した。症状の再発、検査所見の悪化によって陽性、陰性を決定した。症状の改善は、研究班で作成した non-validated の症状スコアすなわち、Pediatric EGID-activity-index を一部改変して使用した（表 2）。検査所見の変化も観察した。患者選択基準を満たした 26 名の内、多種食物除去治療（MFED）を行う前に改善が見られるなどして 12 名が除外された。MFED を 14 名に実施したが、2 名は重度の摂食障害があり MFED 食を摂取できず、除外となった（図 3）。

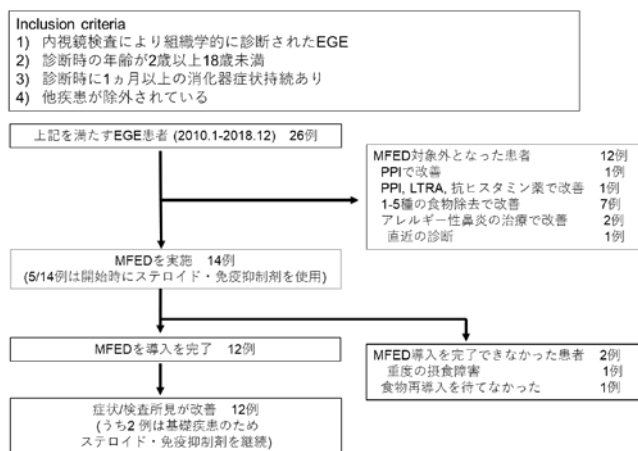


図 3；症例集積研究の患者選択

患者選択基準を満たした 26 名の内、多種食物除去治療（MFED）を行う前に改善が見られるなどして 12 名が除外された。MFED を 14 名に実施したが、2 名は重度の摂食障害があり MFED 食を摂取できず、除外となった。

	0	1	2	3
嚥下障害	なし	ときどき	いつも飲み込みにくい	固形物が嚥下不能 (器具による嚥下)
嘔吐	なし	1回/日	2-4回/日	≥5回/日
食欲不振	なし	軽度	中等度 (いつも食欲がない)	重度 (経管栄養が必要)
腹痛	なし	軽度 (活動を制限しない)	中等度 (就眠時に起きる)	重度 (鎮痛剤の使用が必要)
下痢	なし	2-5回/日	≥6回/日	重度 (脱水を起こした)
血便	なし	少量 (混じる程度)	中等量 (明らかな血便)	大量 (連日、大量の血便)
腹水	なし	少量	中等量	大量
血清アルブミン	≥3.5g/dl	3.0-3.4g/dl	2.5-3.0g/dl	<2.5g/dl

表 2；症状スコア、Pediatric EGID activity Index を一部改変したもの（赤字部分） validation 未

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

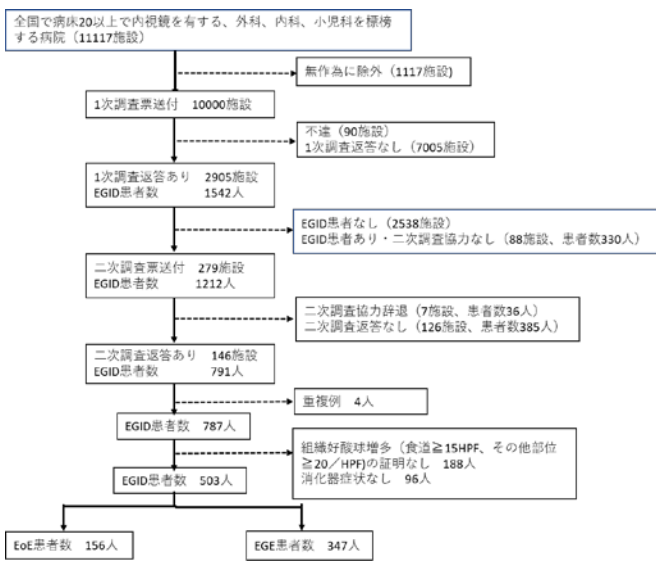


図4：全国調査一次および二次調査で得られた患者数を示す。

	EoE		EGE	
	no. (%)	no. (%)	no. (%)	no. (%)
患者数	156	347		
男性	125 (80.1)	177 (51.0)		
女性	31 (19.9)	161 (46.4)		
年齢 (年)、中央値	48	23		
18歳以上	146 (93.6)	191 (55.0)		
18歳未満	10 (6.4)	154 (44.4)		
診断までに要した期間 (月) 中央値	2	3		
症状				
嚥下障害	128 (82.1)	50 (14.4)		
嘔吐	30 (19.2)	110 (31.7)		
食欲不振	42 (26.9)	198 (57.1)		
腹痛	37 (23.7)	279 (80.4)		
下痢	8 (5.1)	168 (48.4)		
腹水	0 (0.0)	43 (12.4)		
血便	0 (0.0)	56 (16.1)		
行動制限	19 (12.2)	209 (60.2)		
不登校・欠勤	5 (3.2)	100 (28.8)		

表3：二次調査で得られた、EoE と EGE の患者臨床情報を示す。

a. 有病率の推定、好酸球性消化管疾患の全国調査、1次調査の結果；10000通の質問票を郵送、2901施設から返信があった。29%の施設から返信があり、患者数は1519名であった(図4)。本症の治療について有力な施設からの返信率も3割程度であったことから、返信のなかった71%の施設にも同等に患者が分布していると仮定すると好酸球性胃腸炎/食道炎を合算した患者数は1519名 \times 10000 / 2901

= 5236名となった。

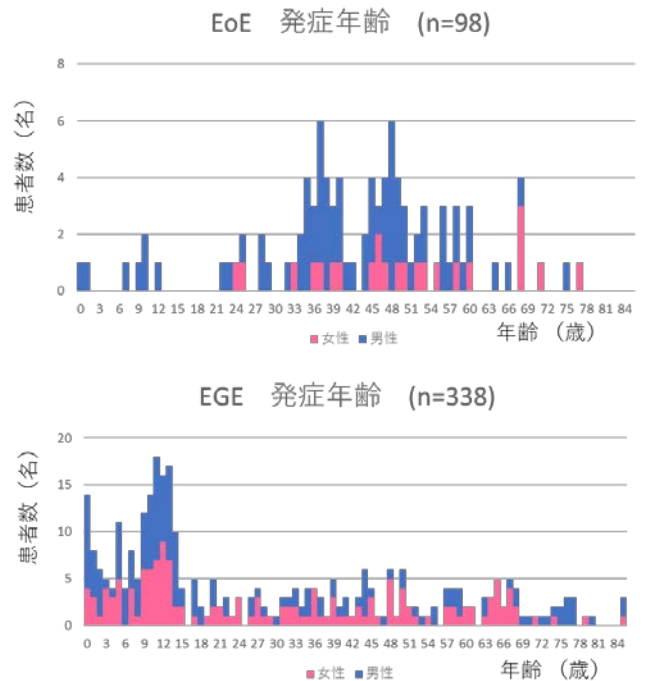


図5：発症年齢ごとに患者数をプロットした図を示す。EoEの性別を見ると、男性が80.1%を占め、欧米と同様であった。しかし、発症年齢については、小児が多くを占める欧米と比して、30-40歳代にピークがあり、異なっていた。EGEは、EoEと異なり、男女差はなく、小児期にピークを認めた。

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

二次調査の返信数は791名であった。重複例が4名あったため、787名となった、データクリーニングを行い、返信書類において組織好酸球数、症状が診断基準を満たしたことが明らかでない284名を除外し、のこり503名の解析を行った。うち、EoEが156名、EGEが347名であった(図4)。

発症年齢ごとに患者数をプロットした図5を示す。EoEの性別を見ると、男性が80.1%を占め、欧米と同様であった。しかし、発症年齢については、小児が多くを占める欧米と比して、30-40歳代にピークがあり、異なっていた。EGEは、EoEと異なり、男女差はなく、小児期にピークを認めた。自然歴を見ると、EoE,EGEの持続型がそれぞれ52.6%、44.1%を占め、EGEにおいてもEoEと同様持続型が約半数を占めていた。

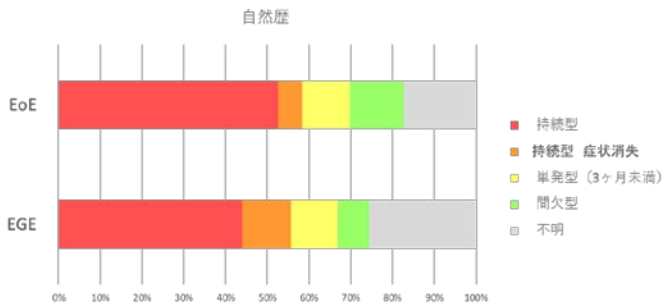


図 6；自然歴を示した。EoE,EGE の持続型がそれぞれ 52.6%、44.1%を占め、EGE においても EoE と同様持続型が約半数を占めていた。

治療内容については、EoE では第一選択薬である制酸薬が 90.4%で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4%のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2%で行われており、うち 34.2%は 6 か月以上の長期内服であった。

	EoE (n=156)	EGE (n=347)
治療あり	146 (93.6)	301 (86.7)
全身ステロイド, no. (%)	10 (6.8)	130 (43.2)
吸入ステロイド嚥下, no. (%)	38 (26.0)	12 (4.0)
食物除去, no. (%)	5 (3.4)	105 (34.9)
制酸薬, no. (%)	132 (90.4)	118 (39.2)
抗ヒスタミン薬, no. (%)	10 (6.8)	164 (54.5)
免疫抑制剤, no. (%)	0 (0.0)	10 (3.3)
全身ステロイド長期投与あり, no. (%)	10 (6.8)	103 (34.2)
投与期間 (m), median	16	15
維持量 (mg), median	3.5	5
ステロイドパルス療法, no. (%)	0 (0.0)	3 (1.0)

表 4；EoE および、EGE の治療内容を示す。EoE は第一選択薬である制酸薬が 90.4%で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4%のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2%で行われており、うち 34.2%は 6 か月以上の長期内服であった。

クラスター分析結果

小児のクラスター分析結果を示す。2-18 歳、各臓器の好酸球数が、Shoda et al. JACI 2016 で使用された基準を満たした患者、41 名に限定した。好酸球上限を 100 とし、主要症状に加え、腹水、アルブミン値、発症年齢、各臓器好酸球数を変数とした。Ward 法、ユークリッド平方距離、0-1 で尺度化し

てクラスター分析を行ったところ、大きく 3 つのクラスターに分かれた。

全消化管クラスターは 食道及び下部消化管に広く好酸球集積を認め、腹水が併存する ことが特徴であった。

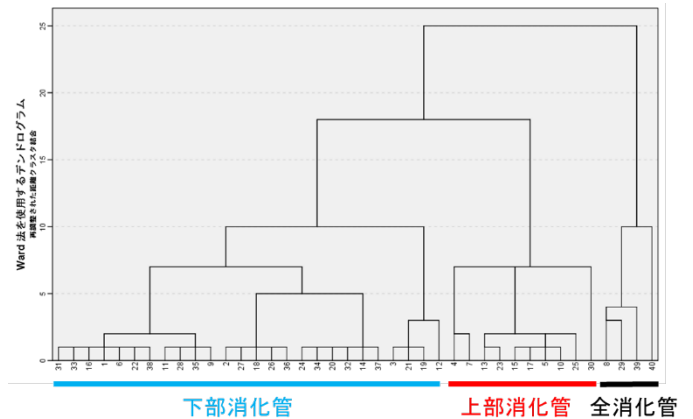


図 7；小児のクラスター分析結果を示す。2-18 歳、各臓器の好酸球数が、Shoda et al. JACI 2016 で使用された基準を満たした患者、41 名に限定した。好酸球上限を 100 とし、主要症状に加え、腹水、アルブミン値、発症年齢、各臓器好酸球数を変数とした。Ward 法、ユークリッド平方距離、0-1 で尺度化してクラスター分析を行ったところ、大きく 3 つのクラスターに分かれた。

上部消化管クラスターは、更に 胃もしくは十二指腸に好酸球集積を認めるとともに、低蛋白血症があり、しかし比較的嘔吐などの臨床症状が軽微なサブクラスター (2-a) と、嘔吐が目立つサブクラスター (2-b) に分かれた。

下部消化管クラスターは、回腸に好酸球集積があつて、血便を起こすサブクラスター (3-a)、結腸に集積があつて下痢を起こすサブクラスター (3-b)、結腸の集積で血便を起こすサブクラスター (3-c)、S 状結腸に集積し下痢を起こすサブクラスター (3-d) にわかれていた。

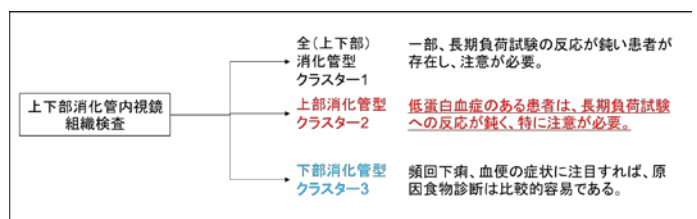


図 8. 検出された 3 つのクラスターと長期負荷試験の注意点まとめ

c. 医師向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成

本治療の症例集積研究結果

Pt	症状	組織好酸球数									
		食道	胃	十二指腸	回腸	上行結腸	下行結腸	S状結腸	直腸	マクロの所見	
1	重度不眠 腹痛、下痢	NA	NA	-	NA	40	30	30	30	30	なし
2	低アルブミン血症	多飲	高尿	自立つ	NA	NA	NA	NA	-	食道 結腸 表在性胃炎	
3	腹痛 腹水	70	0	0	50	50	50	50	20	なし	
4	腹痛、下痢	20以上	20	0	3	8	4	4	0	胃 潰瘍	
5	嘔吐、食欲不振 腹痛 低アルブミン血症	30	100 以上	20	20以下	20以下	20以下	20以下	20以下	胃 紅斑、ポリープ	
6	腹痛 下痢	NA	0	NA	NA	40	NA	少ない	0	なし	
7	嘔吐 下痢	90	95	0	30	10	10	10	少ない	食道 白苔 胃 紅斑 十二指腸 潰瘍	
8	嘔吐 腹痛 横痃腫	0	>20	0	0	0	0	0	0	胃 潰瘍、変形	
9	重度不眠 低アルブミン血症	0	50	0	0	0	0	0	0	食道 小腸肥 胃 十二指腸 潰瘍	
10	嘔吐、食欲不振 腹痛 横痃腫	0	90	0	0	25	0	0	0	胃 腸炎、ポリープ 結腸 リンパ球増多	
11	嘔吐、食欲不振 腹痛 横痃腫	0	90	0	0	25	0	0	0	胃 腸炎、ポリープ 結腸 リンパ球増多	
12	下痢	0	0	>20	Some	>20	>20	>20	0	十二指腸 紅斑 大腸 紅斑、浮腫	

表 5: MFED を遂行できた 12 名の症状、各消化管臓器の好酸球数、内視鏡マクロ所見

表 5 に示した 12 名の臨床症状、検査所見に前述のクラスター分析結果を当てはめると、全消化管型+腹水；1名。上部消化管型が 8 名。そのうち、2-a（低蛋白血症）が 6 名、2-b（嘔吐タイプ）が 2 名であった。下部消化管型は、3 名、結腸に集積があって下痢を起こすサブクラスター（3-b）が 3 名であった。この患者グループにおいては、2-a サブクラスター（低蛋白血症）が多いことが特徴的である。

Pt	pre-MFED					日数 (days)	post-MFED				
	嘔吐	食欲低下	腹痛	下痢	腹水		嘔吐	食欲低下	腹痛	下痢	腹水
1	-	+	+	+	-	42	-	-	+	+	-
2*	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
3*	-	-	-	-	+	41	-	-	-	-	-
4**	-	-	+	+	-	10	-	-	-	-	-
5	+	+	+	-	-	59	-	+	-	-	-
6	-	+	+	+	-	12	-	-	-	-	-
7*	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-	-
8*	-	-	-	-	-	15	-	-	-	-	-
9**	-	+	-	-	-	24	-	-	-	-	-
10*	-	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-
11*	+	-	-	-	-	14	-	-	-	-	-
12**	-	-	-	+	-	30	-	-	-	-	-

表 6: MFED 前後での臨床症状の変化

MFED により、ほとんどの患者で症状が消失した（表 6）。Patient 1 で下痢と下痢排出前の腹痛が

残存していたが、下痢回数をみると、治療前 15 回/日あった下痢が、3-5 回/日まで減少しており、効果は明白であった。この下痢も MFED 完了後 3 か月で消失した。このことから、12 名全員で治療効果が得られたと考えられた。末梢血好酸球数、血清 TARC はほとんどの患者で低下、正常化し、血清アルブミンは 3.5 以下を示した 8 名全員が上昇した（図 9）。

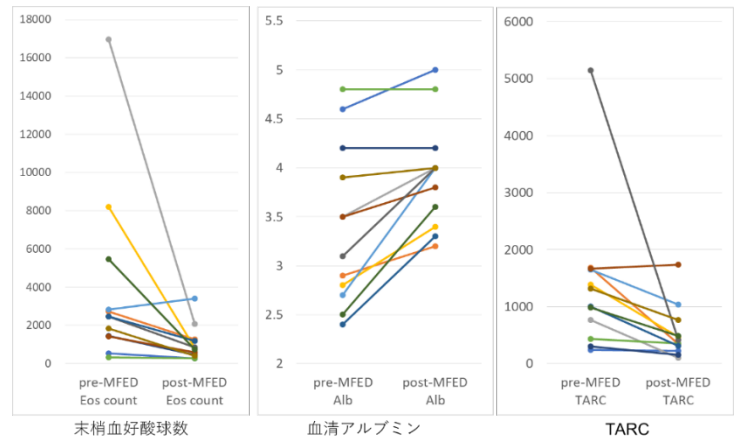


図 9: MFED 前後の末梢血検査値の変動。末梢血好酸球数、血清 TARC はほとんどの患者で低下、正常化し、血清アルブミンは 3.5g/dL 以下を示した 8 名全員が上昇した。

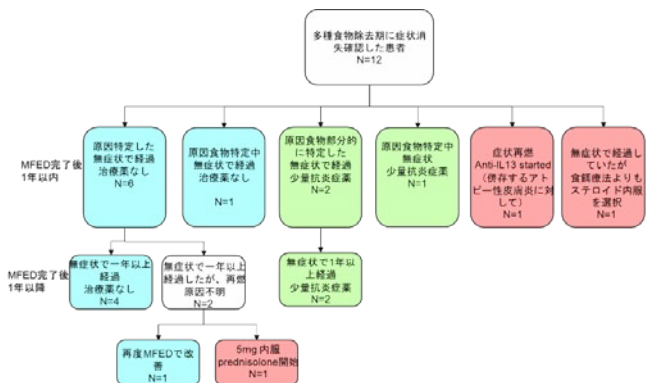


図 10: 多種食物除去終了後の経過。青色の部分の 6 名（50%）は、食餌療法のみで寛解維持を行っていた。緑色の 3 名（25%）は副作用が観察されない程度の少量抗炎症薬と食餌療法の組み合わせによって寛解維持が可能であった。

多種食物除去終了後の経過を図 10 に示す。12 名中、6 名は原因食物が特定でき、1 年以上の無投薬寛解を維持していた。そのうち、2 名は原因不明の再燃を示し、うち 1 名はコントロールが困難であったため、5mg のプレドニゾロン持続内服が必要となった。緑色の部分の 3 名は、原因食物の特定が部分的には成功しているものの、炎症が残存した

ていて、副作用の懸念が小さい、少量の抗炎症薬の維持内服が必要であった。右の赤色で示した患者2名は、一名はMFED後各種食物の長期負荷中にすべての食物によって炎症が再燃を見た。一名は調理について保護者が難色を示し、ステロイド長期内服を選択した。以上から、青色の部分の6名(50%)は、食餌療法のみで寛解維持を行っていた。緑色の3名(25%)は副作用が観察されない程度の少量抗炎症薬と食餌療法の組み合わせによって寛解維持が可能であった。すなわち、9名、75%の患者においては本治療により、長期経過において、benefitがあったと思われる。なお、これらの患者は、原因食物の再度負荷を行った場合、明らかな症状、検査所見の悪化が見られるため、食餌治療の継続が必要であった。

d. 栄養士向け多種食物同時除去療法のマニュアル作成

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① 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、機能性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

全国調査

一次調査の結果、EGID合計で、約5000名の患者の存在が推定された。しかし、米国における、EoE 19万人、EGE 4万人の推定患者数と比べると、少ないと言わざるを得ない。この理由として、認知

が進んでいないことが挙げられる。EGIDの診断には、消化管内視鏡マクロ所見のみならず、消化管組織検査による好酸球集積の証明が必須であるが、各種消化器症状が見られた場合に、特に小児においては消化管内視鏡を行うこと自体が少ない可能性がある。また、よしんば内視鏡を行ったとしても、EGEのかかなりの割合で表面のマクロ所見に異常を認めず、術者が組織を採取しない事象が少ないと考えられている。組織を採取して初めて好酸球の集積に気づかれるため、今後は小児においても認知を促し、長期にわたる消化器症状を訴える患者を受け持った場合、上下部消化管内視鏡組織検査を行えるよう、誘導することも重要であると考えられる。

全国二次調査

発症年齢、性差、症状など

好酸球性食道炎は、欧米の疫学調査によると、小児期に多く、成人がそれに次ぐが、本調査では成人に集中(18歳以上が93.6%)していた。この理由として欧米と日本で発症因子が異なっている可能性がある。我が国では特に30-40歳代の発症を起こす因子が存在しているのかもしれない。発症リスクファクターの同定が重要である。また、小児において摂食障害や嚥下障害の患者がいた場合、すみやかに上部消化管内視鏡に繋げることは一般的とは言えない。このため発見されていないだけという可能性もある。この点からも、特に小児における認知の向上が重要である。また、EoEはEGEと異なり、消化管内視鏡マクロ所見(肉眼的観察)において、縦走溝、輪状溝、白斑などの明らかな所見が得られることが多いため、診断が容易であることも周知すべきであろう。EoEの性差については、欧米と同じく、男性が多かった。発症年齢分布は異なるが、性差は同じであることも大変興味深い。

好酸球性胃腸炎(EGE)はEoEと大きく異なる結果であった。性差は、男女差はほとんどなかった。年齢も9-15歳に集中していた。この年齢ピー

クとは別に 0 歳を中心としたピークも見られた。こちらは新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の患者群と思われ、長期にわたる症状から内視鏡検査が行われて、病理学的に EGE であることが判明したと考えられる。EGE の症状において特記すべきは、不登校、欠勤が 100 名 (28.8%) に認められたことである。EoE と比して、重症度が高く、QOL の低下が甚だしいことがわかる。自然歴の記載があった患者に絞ると、EoE、EGE とともに長期持続型が 60-70% を占めていた。EGE におけるこれら長期持続型が MFED 療法の対象となる。

治療

治療内容を見ると、EoE は第一選択薬である制酸薬が 90.4% で使用され、第二選択薬である、吸入ステロイド嚥下が 26%、食物除去は 3.4% のみで実施されていた。概ね、欧米の治療ガイドラインに則って治療が行われていると考えられた。EGE は、内服の全身ステロイドが 43.2% で行われており、うち 34.2% は 6 か月以上の長期内服であった。その使用量は、中間値で 5mg/日であり、副作用が起きる可能性の高い量であった。今後は、長期内服ステロイドの量を病型別、年齢別に解析し、特に成長期にある小児において使用されている場合、MFED 療法に誘導することが重要である。

クラスター分析

世界的には EGE についてはクラスター分析などの統計学的手法を用いたサブグループ分けの報告はなく、おそらく医師の直感に基づいて、好酸球性胃炎 (Eosinophilic Gastritis: EG)、好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic Gastroenteritis: EGE)、好酸球性大腸炎 (Eosinophilic Colitis: EC) などと分けられて報告されることがある。今回、我々が行ったクラスター分析では、臨床的に意味のあるサブグループに分けることができた。判別分析により各臓器の好酸球数で分類が行われていたことがわかった。特に注目すべきサブクラスターがいくつか発見された。まず上下部消化管クラスターにおいて 食道+下部消化管に好酸球集積が認められ、かつ腹水が見られるサブクラスターがあった。次に上部消化

管クラスターにおいて、胃、十二指腸に集積があると同時に低蛋白血症をきたすサブクラスターがあった。低蛋白血症は主に小腸 (十二指腸、空腸、回腸) での蛋白漏出と吸収障害があるのではないかと理解していたが、胃に炎症の首座がある患者に低蛋白血症が集中していたことは興味深い。ヘリコバクターピロリ感染などで引き起こされるといわれるメネトリエ病における巨大皺壁における低蛋白血症の先例はあるが、このグループが今回 MFED 療法を実施した患者に多かったが、症状発現が insidious であるため、長期食物負荷試験において症状及び検査所見の悪化が遅い。所定の 14 日間を過ぎても発現しないことがあり、結果原因食物特定が困難となりやすい。この点を今後注意して本療法を実施すべきである。下部消化管クラスターにおいては、回腸に好酸球集積の中心があって、血便をきたすサブクラスターが見つかった。

MFED 症例集積研究

まず対象となった 12 名であるが、早速クラスター分類を当てはめてみると、全消化管型+腹水が 1 名。上部消化管型が 8 名。そのうち、2-a (低蛋白血症) が 6 名、2-b (嘔吐タイプ) が 2 名であった。下部消化管型は、3 名、結腸に集積があって下痢を起こすサブクラスター (3-b) が 3 名であった。2-a のサブクラスターが多く存在したことは特筆すべきであろう。治療が特に困難であるために、結果全国の医療機関から専門医療機関に集まったと考えることもできる。

MFED 期間において、12 名全員が症状改善を認めた。また、末梢血好酸球数、TARC、血清アルブミンも正常化を見た。成分栄養剤、各種芋類、各種野菜、各種果物、選定された調味料、調理油によって、患者がある程度満足できる味であり、かつすべての栄養素を満たしているため、有用であると考えられた。

MFED 期間完了後の長期食物負荷試験は、特に 2-a のサブクラスターで困難があった。各食物 2 週間ごとに増やしていたが、この期間には当該食物

による炎症開始は見られず、次の食物の負荷中に炎症が始まったと考えられるケースが相次ぎ、原因食物の完全な特定に至らなかった場合があることは残念であった。長期の治療結果において、少量の抗炎症薬が必要であった緑色で示した3名とも、そして赤色で示した3名中2名がサブクラスター2a(胃、十二指腸+低蛋白血症)にあたる。MFEDには反応するものの、長期食物負荷試験における原因食物同定が困難であったことがこの原因と考えられた。今後は特にサブクラスター2aの患者は、長期食物負荷期間を各々45日程度に設定し、原因食物を正確に同定する。

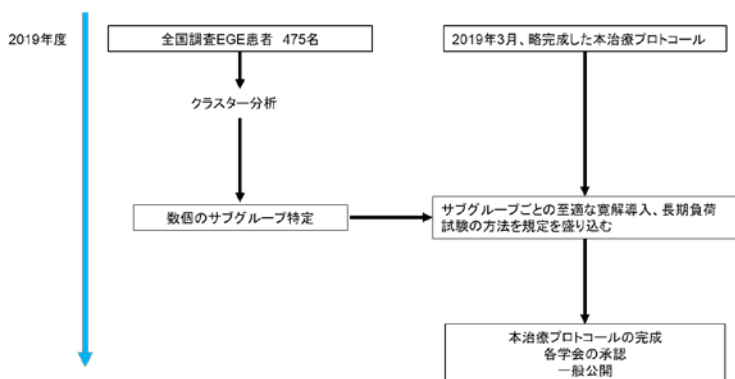


図 11. 研究最終年度の目標

赤色のうち、2名は食餌療法へのアドヒアランスが低く、MFEDや原因食物同定ができたにもかかわらず、調理や調味料の限定に困難をきたした。本療法は保護者や本人の努力に負うところが大きい。容易に調理が行えるよう情報を整備する必要がある。このため、食餌療法において家庭で作成しやすく、味も良いレシピを共有することが大切である。今後、本療法を全国に広めるにあたり、Web上のホームページにわかりやすい調理に関する資料を掲載することが有効であると思われる。

作成中のマニュアルを実施すれば、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。今のところ、2つの重要なコツである ①10 アミノ酸程度の食物蛋白分解物に注意を払うべきこと、②一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国立成育医療研究センターと、島根大学に限られるが、次年度は班会議で有力な施設の医師の参加を請い、情報交換をしながら、基幹施設の整備を行う。

一名は炎症の抑制が困難であり、食餌治療や副作用の懸念されない程度のステロイドでは治療が行えず、成長障害の恐れが強く、食事除去解除も進まなかったため、Dupilumab(ヒト型抗ヒトIL4/13受容体モノクローナル抗体)の使用に踏み切った。DupilumabはEoEにおいて欧米で臨床研究が進んでいるが、各種モノクローナル抗体薬のなかで治療成績が優れており、EGEにおいても効果が期待されている薬剤である。現在Dupilumabは、治療困難な12才以上のアトピー性皮膚炎において使用が認められている。本児は中等度アトピー性皮膚炎が改善しないままであったため、適応があった。しかし今後、同様の治療困難な重症持続型EGEが出てくることも十分考えられ、使用可能な状態にしておく必要がある。このため、臨床研究を行う必要性を感じる。MFED療法とDupilumabの有効性の差を見るRCTは候補として挙がる。

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べきである。

E. 結論

本治療法は、日本で、世界で増加しつつある持続型EGE(我が国に少なくとも1000名以上存在すると推定)に対応するための有力な方策と考えられ、更に研究を進歩させ、全国に周知させる必要がある。

A. 健康危険情報

なし

B. 研究発表

1. 論文発表

1. Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishihiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same

- Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;17(7):1405-1407.
2. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Katzka DA, Kinoshita Y, Ohtsuka Y, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. Gastroenterology. 2018 Oct;155(4):1022-1033.
 3. Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? Clin Gastroenterol Hepatol. 2018, S1542-3565(18)30886-3.
 4. Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2018 May;33(5):1016-1022.
 5. Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. ACG Case Rep J. 2018 May 23;5:e38.
 6. Hiraiishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Iikura M, Nagase T, Nakae S. IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation. Sci Rep. 2018;8(1):18052.
 7. Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Kozuka Y, Ichien G, Matsumoto K, Ishizaka K, Saito H. IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice. J Allergy Clin Immunol. 2018; (18)31640-3.
 8. Arae K, Morita H, Unno H, Motomura K, Toyama S, Okada N, Ohno T, Tamari M, Orimo K, Mishima Y, Suto H, Okumura K, Sudo K, Miyazawa H, Taguchi H, Saito H, Matsumoto K, Nakae S. Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 β production by DCs. Sci Rep. 2018;8(1):11721.
 9. Emi-Sugie M, Toyama S, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. IL-33 induces functional CCR7 expression in human mast cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(4):1341-1344.
 10. Saito M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, Ayabe T, Mezawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Yang L, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. Having small-for-gestational-age infants was associated with maternal allergic features in the JECS birth cohort. Allergy. 2018;73(9):1908-1911.
 11. Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H. Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of eggallergy? J Allergy Clin Immunol. 2018;141(6):1997-2001.
 12. Suto H, Nambu A, Morita H, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsumoto K, Sudo K, Nakae S. IL-25 enhances T_H17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 β production by dermal dendritic cells. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(5):1500-1509
 13. Takeda T, Morita H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. Allergol Int. 2018 Jul;67(3):326-333.
 14. Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Ishige T, Tatsuki M, Hatori R, Kobayashi Y, Yamada Y, Arakawa H. Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. Allergol Int. 2018 (18)30101-1.
 15. Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, Kinoshita Y. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. Allergol Int. 2018 Oct;67(4):515-517.
 16. Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. J Gastroenterol Hepatol. 2018 May;33(5):1016-1022
 17. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギー。小児科診療，81 巻増刊（小児の治療指針）268-272，2018.
 18. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類。小児科，59 巻 2 号 123-128，2018.
 19. 野村伊知郎：小児好酸球性食道炎の治療。胃と腸，53 巻 3 号 339-342，2018.
 20. 永嶋 早織，野村 伊知郎。食物経口負荷試験(新生児/乳児消化管アレルギー) アレルギー・免疫 25 巻 8 号，1040-1045，2018.07.
 21. 6. 稲垣真一郎、野村伊知郎：新生児・乳児消化管アレルギー 正常出生体重児。症例を通して学ぶ年代別食物アレルギーのすべて 海老澤元宏（編集）、南山堂、2018；126-127
2. 学会発表
 - 1) Ichiro Nomura, Eosinophilic gastroenteritis –emerging challenge in the 21st century-Symposium; Update of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Children. (オーラル、シンポジウム、招聘) Tronto, Canada. Pediatric Academic Societies Meeting (PAS), 2018 May, Canada
 - 2) Nomura I, Morita H, Matsuda A, Sato M, Mitsui M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T et al. Elevated Serum TSLP, IL-33, 6Ckine and MCP-3 Levels in School Children or Older Patients with Eosinophilic Gastroenteritis. (ポスター、The 2018 AAAAI/APFED Best Abstracts on EGIDs を受

- 賞 American Academy of Asthma, Allergy and Immunology/ World Allergy Organization Joint Congress. 2018, USA
- 3) Miyaji Y, Fukuie T, Narita M, Yang L, Irahara M, Ishikawa F, Miyata M, Mitsui M, Sato M, Saito M, Inagaki S, Yamamoto-Hanada K, Suda T, Nomura I, Ohya Y: The effectiveness and the safety of tiny dose oral immunotherapy for children with food allergy EAACI 2018. 5.26. Munich, Germany.
 - 4) Yusuke Inuzuka, Yumiko Miyaji, Tomohisa Ando, Kenji Toyokuni, Koji Nishimura, Hirotohi Unno, Makoto Irahara, Fumi Ishikawa, Miori Sato, Makiko Miyata, Mayako Saito, Kiwako Yamamoto, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Ichiro Nomura, Yukihiko Ohya. Is it possible to improve the prognosis of remission by continuing oral food challenge even after oral symptoms? APAAACI and APAPARI 2018. Bangkok, Thailand. 2018.10.14.
 - 5) M. Sato, K. Yamamoto-Hanada, Y. Inuzuka, K. Toyokuni, K. Nishimura, H. Unno, M. Irahara, F. Ishikawa, M. Miyata, M. Saito, Y. Miyaji, T. Suda, T. Fukuie, I. Nomura, M. Narita, Y. Ohya. Overview of oral food challenge in infants under one year old. APAAACI and APAPARI 2018. Bangkok, Thailand. 2018.10.13.
 - 6) Mayako Saito-Abe, Kiwako Yamamoto-Hanada, Fumi Ishikawa, Makoto Irahara, Miori Sato, Motoko Mitsui, Makiko Miyata, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tomoko Suda, Tatsuki Fukuie, Ichiro Nomura, Masami Narita, Yukihiko Ohya. The relationship between the Pediatric Adherence Assessment Questionnaire (PAAQ) for asthmatic children and fraction of exhaled nitric oxide (FeNO). IPAS 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21.
 - 7) 野村伊知郎, 鈴木啓子, 森田英明, 斎藤博久, 大矢幸弘, 松本健治, 食物アレルギーの予後; 最新知見から, 消化管アレルギーの予後 (オーラル, シンポジウム, 招聘) 千葉, 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 2018 年 6 月, 国内
 - 8) 宮地裕美子, 成田雅美, 福家辰樹, 犬塚祐介, 豊國賢治, 西村幸士, 海野浩寿, 苛原誠, 石川史, 佐藤未織, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 食物アレルギー小児における極微量経口免疫療法の効果・安全性について. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21
 - 9) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギー 体重増加不良タイプ (クラスター3) の診断と治療, 第 55 回日本小児アレルギー学会シンポジウム 4, 岡山, 2018.10.20
 - 10) 石川史, 福家辰樹, 犬塚祐介, 豊國賢治, 西村幸士, 苛原誠, 齋藤麻耶子, 佐藤未織, 宮地裕美子, 山本貴和子, 野村伊知郎, 成田雅美, 大矢幸弘: 換気不全による湿気の影響と気管支喘息, アレルギー性鼻炎の症状の関連が示唆された一例. 第 20 子ども健康科学学会学術大会, 千葉, 2018.12.8
 - 11) 野村伊知郎; 特別講演 新生児-乳児消化管アレルギー, 好酸球性胃腸炎について, 第 13 回愛媛小児アレルギー疾患臨床セミナー, 愛媛, 2018.7.14.
 - 12) 野村伊知郎: 特別講演 消化管アレルギーの最新知見, 第 46 回西日本小児アレルギー研究会, 福岡, 2018.8.19.
 - 13) 野村伊知郎: 講演 新生児-乳児消化管アレルギー, 第 2 回免疫アレルギー Terakoya 勉強会, 東京, 2018.9.21
 - 14) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギー シンポジウム 体重増加不良タイプ (クラスター3) の診断と治療, 第 55 回日本小児アレルギー学会, 2018.10.20, 岡山
 - 15) 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎, 長野県立こども病院院内研修会, 2018.11.16, 長野県安曇野市
 - 16) 野村伊知郎: 消化管アレルギー, 日本小児臨床アレルギー学会 第 12 回スキルアップセミナー, 2018.12.2, 東京
 - 17) 野村伊知郎, 好酸球性食道炎の治療 第 6 回免疫アレルギー Terakoya 勉強会, 2019 年 1 月 18 日, 国立成育医療研究センター, 東京
 - 18) 宮地裕美子, 福家辰樹, 成田雅美, 松本健治, 大矢幸弘, 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギーに関連した壊死性腸炎の検討 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 千葉, 2018.6.22
 - 19) 稲垣真一郎, 成田雅美, 中村達郎, 石川史, 苛原誠, 佐藤未織, 三井元子, 齋藤麻耶子, 宮田真貴子, 宮地裕美子, 山本貴和子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 村田幸久, 大矢幸弘: 小児食物アレルギー患者の免疫療法効果予測としてのプロスタグランジン D 2 尿中代謝産物の有用性. 第 67 回日本アレルギー学会学術大会, 千葉, 2018.6.23
 - 20) 苛原誠, 野村伊知郎, 安藤友久, 石川史, 三井元子, 佐藤美織, 宮地裕美子, 稲垣真一郎, 福家辰樹, 成田雅美, 大矢幸弘: アミノ酸乳の導入でも血便が停止せず, 治療に難渋した新生児-乳児消化管アレルギーの一例. 第 35 回日本小児臨床アレルギー学会, 福岡, 2018.7.28.
 - 21) 成田雅美, 苛原誠, 石川史, 岩間元子, 佐藤未織, 宮地裕美子, 稲垣真一郎, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 須田友子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 重症化したアレルギー患者の背景因子の検討. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21.
 - 22) 豊國賢治, 宮地裕美子, 吉田明生, 犬塚祐介, 西村幸士, 海野浩寿, 苛原誠, 石川史, 佐藤未織, 宮田真貴子, 齋藤麻耶子, 山本貴和子, 福家辰樹, 成田雅美, 野村伊知郎, 大矢幸弘: 当院で入院加療を行った低蛋白血症を伴う重症アトピー性皮膚炎乳児の 3 年後の予後についての検討. 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.21

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

< 著書 >

野村伊知郎、好酸球性消化管疾患、消化器疾患最新の治療 2019-2020、2018 年 11 月発行、南江堂

< 診療ガイドライン >

野村伊知郎（作成統括委員長）、山田佳之（作成委員長）他、好酸球性消化管疾患 Minds 準拠診療ガイドライン、2018 年 5 月公

開 <https://www.egid.jp/index/guideline>

好酸球性胃腸炎の食物抗原除去食に対する有用性に関する研究

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

好酸球性胃腸炎患者 10 例に多種食物抗原除去食をおこない、その有用性に関して検討を行った。10 例のうち 8 例はステロイド治療に抵抗する難治例であった。10 例のうち 2 例で原因食材を同定することはできなかったが、8 例では原因食材を同定することが可能であった。原因食材を除去した食事を摂取することで好酸球性胃腸炎の症状、消化管への好酸球浸潤に起因する消化管障害を緩解させることが可能であった。好酸球性胃腸炎の治療に多種食物抗原除去食を用いた抗原食材の同定とその後の原因食材除去食が有効であると考えられた。

A・研究目的

好酸球性胃腸炎は多数の好酸球浸潤が胃、腸を中心とした消化管に起こり、慢性炎症が引き起こされる結果、消化管の傷害と機能障害が出現する疾患である。疾患の原因は十分には明らかとなっていないが、食物抗原や空中の花粉やカビの孢子などの抗原が消化管で Th2 型の慢性アレルギー反応を引き起こすことが原因ではないかと考えられている。好酸球性胃腸炎の十分なエビデンスに基づいた標準治療は存在せず、前向き多数例を対象とした多施設での二重盲検ランダム化試験が行われたことはない。このため、現状では治療は経験的なものにならざるを得ない。ステロイドであるプレドニゾロンを用いた治療が最も広く行われているが、プレドニゾロンの一定期間の投薬で治療を修了できる例は 3 分の 1 程度で、プレドニゾロン減量後に再発を繰り返す例や、ステロイド治療に抵抗する例が多く、治療が困難な疾患である。好酸球性食道炎は原因が食物抗原である可能性が高いと考えられているが、血液検査や皮膚テストでの抗原の同定は困難である。そこで、本

研究では好酸球性食道炎の治療で用いられている多種食品除去食を行い、その後、緩解状態となれば 1 種類ずつ食材を食事に加える戻し食を行って、原因食材を同定できるか否かを明らかにする。さらに、原因食材が同定できれば原因食材のみを除去することで緩解状態を維持することが可能かどうかについても検討をおこなう。

B. 研究方法

好酸球性胃腸炎と診断が確定している成人患者を対象として検討を行った。検討対象者は厳密な食事内容のコントロールが可能ないように入院の上で除去食治療を行った。除去食としてはまず小麦、乳製品、大豆、卵、ナッツ、海産物の 6 種の食材をすべて除いた食事とし、症状及び消化管への好酸球浸潤が緩解するか否かを観察した。緩解した場合には 2～3 週間に 1 食材ずつ戻し食を行い、特定の食材を再度接触することで腹部症状や消化管の好酸球浸潤が再発しないか否かを検討した。再発した場合には、再発時に新たに摂食を開始していた食材を原因食材と判定し、その後は原因食材の接触は中止した。

上記の6種の食品除去食で緩解が得られなかった場合には、再度6種の食材は原因でないと判断し、摂食を再開するとともに、新たに米、牛肉、豚肉、鶏肉を除去する多種抗原除去食を開始した。4種の食品除去食開始後に緩解が得られた場合には、その後2~3週間おきに1種類ずつ戻し食を行い、原因食材の同定を試みた。

C. 研究結果

対象となった10例は13~53歳に比較的若い集団であった。女性7人男性3人で女性が多かった。症状は腹痛、嘔気、下痢が多かった。全員が何らかのアレルギー疾患を有しており、アレルギー性鼻炎は8例にみられた。5例で末梢血の好酸球増加がみられた。10例のうち8例はステロイド治療抵抗例であった。高度の好酸球浸潤が診られた部位は食道4例、胃3例、十二指腸5例、小腸7例、大腸4例であり、小腸に異常好酸球浸潤を認める頻度が最も高かった。内視鏡検査では食道に病変を有する例では縦走溝や白斑などの特徴的な異常所見が認められたが、胃や腸管では潰瘍、潰瘍瘢痕、発赤、浮腫、柔毛萎縮などの非特異的な異常所見がみられるだけであった。

10例のうち8例で原因食材を同定することが可能であった。2種の食材が原因食材となっている例が最も多かった。原因食材として卵が最も多く、乳製品、大豆、ナッツがそれに続いて多かった。原因食材が同定できた8例では原因食材を除く除去食を続けることで緩解状態を維持したまま、外来診療に移行することは可能であった。また、全員でステロイドの使用を中止することができた。

D. 考察

好酸球性消化管疾患は食道にだけ好酸球の浸潤を認める好酸球性食道炎と胃や腸管にも好酸球の異常浸潤を認める好酸球性胃腸炎に分類さ

れる。好酸球性食道炎は有病率が高く、欧米では人口10万人当たり50人程度の有病率で食道の良性疾患の中では胃食道逆流症に次いで多い疾患となっている。好酸球性食道炎の病因に関しては様々な検討が行われ、その原因の70%程度は食物抗原に対する慢性のTh2型のアレルギーであることが明らかとなっている。このため治療の重要な方法として除去食が広く行われ、その有効性が確認されている。好酸球性胃腸炎は食道に好酸球の異常浸潤を合併することも多く、好酸球性胃腸炎と好酸球性食道炎は類似した病態の疾患で類似した病因を有すると考えられている。そこで、本検討ではステロイド抵抗性の好酸球性胃腸炎患者を対象として多種食物抗原除去食を行い、その後に1種類ずつ食材の戻し食を行うことで原因食材の同定を行った。このような方法で原因食材の同定が10人中8人で可能であり、その後原因食材だけを中止することで長期の緩解を維持することが可能であることが明確となった。

E. 結論

好酸球性胃腸炎患者の治療に食物抗原除去食が有用であることが明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y,

Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 155(4):1022-1033, 2018

- 2) Kawashima K, Ishihara S, Masuhara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, Kinoshita Y. Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report. *Allergol Int*. 67:515-517, 2018
- 3) 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. *Endosc Int Open*. 6: E165-E172, 2018
- 4) Ishimura N, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy. *J Gastroenterol Hepatol*. 33:1016-1022, 2018
- 5) Ishimura N, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Araki A, Tamagawa Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. In press
- 6) 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 an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. *ACG Case Rep J*. in press

2. 学会発表

- 1) 三上博信, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 沖本英子, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 好酸球浸潤を来す食道疾患の話題 ; 好酸球性食道炎患者における食道運動機能と食道壁伸展性についての検討. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 2) 沖本英子, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 三上博信, 玉川祐司, 三代 剛, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 好酸球浸潤を来す食道疾患の話題 ; 好酸球性食道炎の PPI 無効例に対するボノプラザンの効果に関する検討. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 3) 川島耕作, 石村典久, 沖本英子, 角 昇平, 岡田真由美, 三上博信, 大嶋直樹, 三島義之, 石原俊治, 木下芳一 : スギ花粉症に対する舌下免疫療法開始後に発症した好酸球性食道炎の 1 例. 第 72 回日本食道学会学術集会, 宇都宮, 2018. 06. 28
- 4) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 大嶋直樹, 木下芳一 : ワークショップ 2 : 消化器疾患と身体機能 (栄養・サルコペニア・フレイル) ; 好酸球性消化管疾患に対する食事療法. 第 110 回日本消化器病学会中国支部例会, 出雲, 2018. 12. 01
- 5) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 三上博信, 玉川祐司, 大嶋直樹, 石原俊治, 木下芳一 : シンポジウム : 機能性ディスペプシアを多角的に評価する、病態を解明し治療法を探る ; 好酸球性胃腸炎に対する多種食物除去療法に関する検討. 第 15 回日本消化

管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.02.01

- 6) 大嶋直樹, 石村典久, 角 昇平, 岡田真由美, 沖本英子, 玉川祐司, 三島義之, 川島耕作, 石原俊治, 木下芳一 : 好酸球性胃腸炎に対する腸溶性ブデソニドの使用経験.
第15回日本消化管学会総会学術集会, 佐賀, 2019.02.01

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

2018 年度報告書

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 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た。本邦での認知度は高まり、また症例数の増加もあり、診断される機会は増している。しかし、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は不明確であり、明らかなものとする必要がある。よって継続して EGID に対する病因の解明や診断体系、治療法の確立を行うことを要する。

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 の除外が必要であり、いずれもステロイドの使用が必要となる症例が存在する。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、本治療においては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

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。このためには EGID における持続型、間歇型症例が重要となってくる。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ことを要する。

近年、EGID の医療従事者の認知度は急速に高まっており、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

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、多くは間歇型でありステロイドの中止が可能な症例のみの経験である。持続型となる症例の可能性もあると思われ、厳重なフォローを行っているが、いずれも寛解を保っている。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、血液検体を継続して郵送した。

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、その実態がさらに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、EGID は稀な疾患であるため、重症例や治療に難渋する症例の蓄積が困難である可能性がある。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さらにも期待がかかる。

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。病態解明や治療法の確立が進められているが、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。

当院では本年度も重症持続型症例はなかった。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

1. 著者名：矢野 豊、別府剛志、高田康道、安川重義、岸 昌廣、平井郁仁、植木敏晴、八尾建史、松井敏幸、論文名：【クローン病関連大腸腫瘍の診断とサーベイランス】雑誌名：INTESTINE・22 (1) : 77-83, 2018
2. 著者名：武田輝之、平井郁仁、矢野 豊、高田康道、岸 昌廣、寺澤正明、別府剛志、小野陽一郎、久部高司、長濱 孝、八尾建史、松井敏幸、植木敏晴、論文名：【炎症性腸疾患における内視鏡的重症度評価】雑誌名：胃と腸 53 (2) : 163-168, 2018
3. 著者名：Koga A, Matsui T, Takatsu N, Takada Y, Kishi M, Yano Y, Beppu T, Ono Y, Ninomiya K, Hirai F, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y Yao K, Imaeda H, Andoh A. 論文名：【Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal

healing in Crohn's disease: a prospective cohort study】雑誌名: Intest Res 16 (2) : 223-232, 2018

4. 著者名 : Ninomiya K, Hisabe T, Okado Y, Takada Y, Yamaoka R, Sato Y, Kishi M, Takatsu N, Matsui M, Ueki T, Yao K, Hirai F. 論文名 : 【Comparison of small bowel lesions using capsule endoscopy in ulcerative colitis and Crohn's disease: A single-center retrospective analysis】 雑誌名: Digestion 98: 119-126, 2018

5. 著者名 : Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, Ono Y, Takatsu N, Nagahama T, Hisabe T, Hirai F, Yao K, Ueki T, Higashi D, Futami K, Sou S, Sakurai T, Yao T, Tanabe H, Iwashita A, Washio M. 論文名 : 【Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan.】 雑誌名: J Gastroenterol 54 (1) : 42-52, 2018

学会発表

なし

H、知的財産権の出願、登録状況
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：欧米と比べ本邦では好酸球性胃腸炎（EGE）の報告が多く、重症例、難治例が存在する。治療では全身性ステロイドがしばしば選択され副作用が問題になることも多い。そこで生活の質（QOL）の改善と根本治療につながる治療法の開発が望まれる。これまで好酸球性食道炎（EoE）治療に用いられる経験的食物除去療法を応用した多種食物除去（Modified Six food group elimination diet; m6FED）について検討し、報告している。本研究では、EGEを中心とした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①重症持続型EGIDの患者数の推定、②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、③EGIDの診療体制の構築をすすめている。平成30年度は重症持続型患者の状況把握のための一次調査の結果を元に二次調査を行なった。研究代表者を中心に班会議等により議論を行い、二次調査票を作成した。また予定していた全身性ステロイド長期使用患者の実態把握については施設が重複することも考え二次調査からの情報収集とした。また本研究分担者も自施設症例の情報を多数、二次調査として研究班に提出した。また単施設研究ではあるが自施設での上部消化管内視鏡検査・食道生検症例を以前の検討と比較した。これらの結果はm6FEDなどの治療を含めた診療体制やマニュアルの整備をすすめるための有用な情報になると考えられた。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患(EGIDs)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。本邦では欧米に比べ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用いることが多くその副作用もしばしば問題になる。そこでより生活の質（QOL）が保たれ、根本治療につながる治療法の開発が望まれる。近年、欧米を中心にEoEに経験的食物除去療法が用いられ、その有効性が示されている。これは経験的に食物アレルギーあるいはEoEの原因として上位に挙げられる複数の食品を一度、完全に除去し、寛解後、一つずつ再導入するという方法である。その方法を応用し、本研究分担者施設および研究代表者施設にてEGEに対して多種食物除去（Modified Six food group elimination diet [m6FED]）を行い、原因食物の特定、寛解維持への有用性について報告している（Yamada Y, et al. Allergol Int 2014）。本研究は、わが国のEGIDsの実態を把握し、EGEを中心としてm6FEDなど

EGIDsの治療が適切に行える体制を整えることを目的としている。

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EGIDsとして、小児では（本分担者が代表者として）2011年にEoEに関しての全国調査を行っている。その後の患者数の推移を全国の消化器科医、小児科医に質問紙を郵送し、研究代表者施設が中心となり調査を行なった。昨年度の一次調査に続き本年度は二次調査を行なった。また自施設では上部消化管内視鏡検査・食道生検症例について、2005年から2011年までの症例とそれ以後の症例について比較を行った。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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昨年度、全国の内科、外科、小児科標榜の病院を対象に行った一次調査で回答のあった施設を対象に二次調査を行った。二次調査票は班会議での議論や患者相談を踏まえて作成された。また予定していたEGIDs（特にEGE）の全身性ステロイド長期使用患者の実態調査についてはリストアップした施設と調査で回答のあった施設との重複もあることから、全身性ステロイド長期使用患者の実態が把握できるような項目をつくり今回の二次調査に組み込んだ。本研究分担者は自施設から小児の好酸球性消化管疾患患者を1次調査で34名登録し、うち25名について2次調査で回答した。自施設の特徴としては小児外科疾患を中心に他疾患に関連したEGIDs症例が多数存在していた。原疾患の影響が強い続発性と考えられる症例は調査から除外した。また自施設での上部消化管内視鏡検査・食道生検症例を以前の検討と比較した。食道好酸球増多症例は2005年から2011年の検討では先天性食道閉鎖・狭窄関連が中心であったのに対して、2012年から2018年では食道生検患者数79例中で食道好酸球増多は12例で、そのうち基礎疾患の全くない一次性EoEの2例を含む5例がEoEであり、また4例がEGEに伴うEoEであった。

D. 考察

本年度の研究はEGIDs患者数、実態の調査、推定が中心であった。本研究分担者施設でも多くのEGIDs症例を診療しており、積極的な受け入れが可能な施設である。特に小児外科疾患を疑われた症例の紹介が多い施設であることから、これまではヒルシュスプルング病やヒルシュスプルング病類縁疾患、先天性食道閉鎖・狭窄など外科疾患と関連した症例が中心であった。しかしながら最近是一次性のEGIDsが増加してきている。紹介バイアスもあるがEGIDs患者数自体の増加もはじまってきているのかもしれない。また今回は難病情報センターに記載のある本研究班の前身の研究班からの診断指針に準じて診断を行った。消化管組織好酸球数については食道に関しては生理的な好酸球が存在しない臓器であるため判断はしやすい。しかし、それよりも下部の消化管では生理的にも好酸球が存在し、時に脱顆粒もしているため、臨床情報と病理、両方の側面からの慎重な判断が必要であることを今回の調査でも実感した。本年度の

研究でも円滑な診療のための有益な情報が得られたと考えている。

E. 結論

平成30年度の検討では、二次調査で多くの症例の情報が得られた。また自施設の検討でもここ数年のEGIDsの動向が感じられる結果であった。これらの結果は多種食物除去療法などの治療を含めた診療体制やマニュアルの整備をすすめるための有用な情報になると考えられた。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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, 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*. 60(5):400-410, 2018.
- 2) Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Ishige T, Tatsuki M, Hatori R, Kobayashi Y, Yamada Y, Arakawa H. Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. *Allergol Int*. pii: S1323-8930(18)30101-1. Volume 68, Issue 2: 178-184, 2018.
- 3) Dowa Y, Yamada Y, Kato M, Matsumoto N, Kama Y, Shiihara T. Sweet Potato Was Not So Sweet: Undetected Foreign-body Aspiration in a Healthy Child Leading to Acute Bronchial Asthma. *Tokai J Exp Clin Med.*, Vol. 44, No. 1, 1-4, 2019.
- 4) Kobayashi Y, Konno Y, Kanda A, Yamada Y, Yasuba H, Sakata Y, Fukuchi M, Tomoda K, Iwai H, Ueki S. Critical role of CCL4 in eosinophil recruitment into the airway. *Clin Exp Allergy*. doi: 10.1111/cea.13382. in press 2019.
- 5) Shimizu A, Shimabukuro M, Shimizu M, Asai S, Tomizawa S, Hatakeyama S, Yamada Y. Painful Subcutaneous

- Edema of the Lumbar Region in IgA Vasculitis. *Pediatrics International*. in press 2019.
- 6) 畠山信逸、清水真理子、山田佳之、五十嵐恒雄、宮寄 治. 画像診断 今月の症例 細菌性肺炎(気腫と胸水/膿胸の合併; complicated pneumonia with pneumatocele and empyema) (図説). *小児科臨床* 71 巻 3 号: 273-277, 2018.
 - 7) 山田佳之、今井孝成、大嶋勇成. ガイドライン解説 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 (第 12 章) 消化管アレルギーとその関連疾患(解説). *日本小児アレルギー学会誌* 32 巻 2 号: 282-287, 2018.
 - 8) 山田佳之. 好酸球と消化管アレルギー. *日本小児アレルギー学会誌* 32 巻 5 号: 798-806, 2018.
 - 9) 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, 医薬ジャーナル社、大阪、2018.
 - 10) 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 343-346, 医学書院、東京、2018.
 - 11) 山田佳之. 新生児・乳児消化管アレルギー: 病因および疾病分類 赤ちゃんとお母さんのためのアレルギー読本. *周産期医学 vol.48 増刊号* 575-578, 東京医学社、東京、2018.
 - 12) 山田佳之. 鶏卵による消化管アレルギー. *キョーリン製薬 ドクターサロン* 62巻10号: 721-725, 2018.
 - 13) 山田佳之. 今日の治療指針 2018 私はこちら治療している アレルギー疾患 物理アレルギー. 821-823, 医学書院、東京、2018.
 - 14) 山田佳之. 食物アレルギーハンドブック 2018. Q1 7-12, 協和企画、東京 2018.
 - 15) 山田佳之. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 小児コモン 60 疾患 実践的ガイドライン活用術. 8-12, 中山書店、東京、2018.
 - 16) 山田佳之. 新生児・乳児消化管アレルギー 食物アレルギー[特殊型] 食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2017 準拠 食物アレルギーの栄養指導. 5-8, 医歯薬出版、東京、2018.
2. 学会発表
- 1) Yamada Y, Kama Y, Shimizu M, Nishi A, Kato M Eosinophilic Gastroenteritis that remitted and maintained in the absence of long-term systemic steroids and and/or elimination of multiple foods. 2019 AAAAI Annual Meeting, San Francisco (USA), 2019.2.24
 - 2) 山田佳之、迫 恭子、渡辺美緒、道和百合、椎原 隆. オマリズマブが奏功した重症心身障害に合併した難治性気管支喘息の1例. 第121回日本小児科学会学術集会、福岡、2018.4.21.
 - 3) 関根涼太、吉原彬文、近藤康人、須永芳幸、山田佳之、高井まどか. 3次元マイクロファイバーシステムを用いた細胞捕捉におけるマーカー分子の発現量の寄与(ポスター). 化学とマイクロ・ナノシステム学会第37回研究会、つくば、2018.5.21.
 - 4) 吉原彬文、山崎裕一、山田佳之、高井まどか. 白血病細胞の選択的回収を目指した多機能ペプチドの設計. 第67回高分子学会年次大会、名古屋、2018.5.23.
 - 5) 山田佳之、鎌 裕一、清水真理子、西明、加藤政彦. 軽症の小児好酸球性胃腸炎の検討 (ミニシンポジウム). 第67回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 6) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与(ポスター). 第67回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 7) 道和百合、山田佳之. 食物誤嚥で気管支喘息発作を発症した健常児童の症例. 第13回日本小児耳鼻咽喉科学会総会、横浜、2018.7.13.
 - 8) 高橋 裕、山田佳之、塚越博之、黒田誠. 院内で続発した *Pseudomonas aeruginosa* 分離株の次世代シーケンサー解析の有用性の検討. 第66回日本化学療法学会総会、岡山、2018.5.31-6.2.
 - 9) 山田佳之. 好酸球性胃腸炎に対する経験的多種食物抗原除去療法の効果. *アレルギー・好酸球研究会* 2018、東京、2018.9.22.
 - 10) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与とサイトカインの検討. *アレルギー・好酸球研究会* 2018、東京、2018.9.22.
 - 11) 清水真理子、迫 恭子、道和百合、渡辺美緒、椎原 隆、山田佳之. 神経・筋疾患に合併した難治性気管支喘息に対するオマリズマブの効果. 第55回日本小児アレルギー学会学術大会、岡山、2018.10.20.
 - 12) 山田佳之. 非 IgE 依存性消化管アレルギー研究のまとめと新たな展開 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症(炎) Minds 準拠ガイドラインの作成経過. 第55回日本小児アレルギー学会学術

- 大会、岡山、2018.10.20.
- 13) Sekine R, Yoshihara A, Kondo Y, Sunaga Y, Yamada Y, Takai M. The development of cell-capture and -release device for leukemia prognosis improvement. 第 28 回日本 MRS 年次大会、北九州、2018.12.18-20.
 - 14) 鎌 裕一、加藤政彦、山田佳之、額賀真理子、煙石真弓、田端秀之、平井康太、望月博之. 小児気管支喘息の急性増悪時における細菌感染の関与とサイトカイン/ケモカインの検討. 第 1 回日本小児アレルギー学会関東地方会、秋葉原、2019.3.16.
 - 15) 清水真理子、島袋美起子、清水彰彦、山田佳之. 複数の食物を原因とした新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症の 1 例. 第 1 回日本小児アレルギー学会関東地方会、秋葉原、2019.3.16.
3. 講演
- 1) 渡邊美砂、山田佳之. 食物アレルギー：消化管アレルギー1 (ミニシンポジウム座長). 第 67 回日本アレルギー学会学術大会、千葉、2018.6.22.
 - 2) 山田佳之. 「新生児・乳児消化管アレルギー」. 第 12 回相模原臨床アレルギーセミナー、横浜、2018.8.5.
 - 3) 山田佳之. 「新生児・乳児消化管アレルギー・好酸球性消化管疾患」. 第 5 回総合アレルギー講習会、大阪、2018.12.16.
4. その他
- 1) 「鶏卵による消化管アレルギー」. ラジオ日経 ドクターサロン. 2018.5.15.
 - 2) 医学学術誌 Vita 「特別座談会 食物アレルギー診療の現状と課題」. 京王プラザホテル 2018.7.3.
- 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
稲垣真一郎、野村伊知郎	新生児・乳児消化管アレルギー 正常出生体重児. 症例を通して学ぶ年代別食物アレルギーのすべて	海老澤元宏 (編集)	好酸球性消化管疾患、消化器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2018	126-127
山田佳之	アレルギー疾患 物理アレルギー	福井次矢、高木 誠、小室一成	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
山田佳之	食物アレルギーについて	海老澤元宏、伊藤浩明、藤澤隆夫	食物アレルギーハンドブック2018	協和企画	東京	2018	7-12
山田佳之	新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症	伊藤秀一	小児コモン60疾患 実践的ガイドライン活用術	中山書店	東京	2018	9-12
山田佳之	新生児・乳児消化管アレルギー 食物アレルギー[特殊型]	海老澤元宏、今井孝成、高松伸枝、林典子	食物アレルギーの栄養食事指導の手引き 2017 準拠 食物アレルギーの栄養指導	医歯薬出版	東京	2018	5-8

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, Sumi S, Okada M, Mikami H, Okimoto E, Nagano N, Asakura Y, Mishiro T, Oshima N, Ishihara S, Maruyama R, Kinoshita Y.	Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis?	Clin Gastroenterol Hepatol	17(7)	1405-1407	2019

Hiraishi Y, Yamaguchi S, Yoshizaki T, Nambu A, Shimura E, Takamori A, Narushima S, Nakanishi W, Asada Y, Numata T, Suzukawa M, Yamauchi Y, Matsuda A, Arae K, Morita H, Hoshino T, Suto H, Okumura K, Matsumoto K, Saito H, Sudo K, Ikura M, Nagase T, Na	IL-33, IL-25 and TSLP contribute to development of fungal-associated protease-induced innate-type airway inflammation.	Sci Rep	8(1)	18052	2018
Morita H, Tamari M, Fujiwara M, Motomura K, Koizuka Y, Ichien G, <u>Matsumoto K</u> , Ishizaka K, Saito	IgE-class-specific immunosuppression in offspring by administration of anti-IgE to pregnant mice.	J Allergy Clin Immunol	(18)	31640-3	2018
Arae K, Morita H, Unno H, Motomura K, Toyama S, Okada N, Ohno T, Tamari M, Orimo K, Mishima Y, Suto H, Okumura K, Sudo K, Miyazawa H, Taguchi H, Saito H, <u>Matsumoto K</u> ,	Chitin promotes antigen-specific Th2 cell-mediated murine asthma through induction of IL-33-mediated IL-1 β production by DCs.	Sci Rep	8(1)	11721	2018
Emi-Sugie M, Toyama S, Matsuda A, Saito H, <u>Matsumoto K</u> .	IL-33 induces functional CCR7 expression in human mast cells.	J Allergy Clin Immunol	142(4)	1341-1344	2018
Saito M, Yamamoto-Hanada K, Pak K, Ayabe T, Meszawa H, Ishitsuka K, Konishi M, Yang L, Matsumoto K, Saito H, <u>Ohya Y</u> .	Having small-for-gestational-age infants was associated with maternal allergic features in the JECS birth cohort.	Allergy	73(9)	1908-1911	2018

Matsumoto K, Mori R, Miyazaki C, Ohya Y, Saito H.	Are both early egg introduction and eczema treatment necessary for primary prevention of egg allergy?	J Allergy Clin Immunol	141(6)	1997-2001	2018
Suto H, Nambu A, Morita H, Yamaguchi S, Numata T, Yoshizaki T, Shimura E, Arae K, Asada Y, Motomura K, Kaneko M, Abe T, Matsuda A, Iwakura Y, Okumura K, Saito H, Matsuda A.	IL-25 enhances T _H 17 cell-mediated contact dermatitis by promoting IL-1 β production by dermal dendritic cells.	J Allergy Clin Immunol	142(5)	1500-1509	2018
Takeda T, Morita H, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A.	Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma.	Allergol Int.	67(3)	326-333	2018
Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Ishige T, Tatsuki M, Hatori R, Kobayashi Y, Yamada Y, Arakawa H.	Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants.	Allergol Int	(18)	30101-1	2018
野村伊知郎	解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギー	小児科診療	81巻増刊 (小児の治療指針)	268-272	2018
野村伊知郎	解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類	小児科	59巻2号	123-128	2018

永嶋早織,野村伊知郎	食物経口負荷試験(新生児/乳児消化管アレルギー)	アレルギー・免疫	25巻8号	1040-1045	2018
矢野 豊、別府剛志、高田康道、安川重義、岸 昌廣、平井郁仁、植木敏晴、 <u>八尾建史</u> 、松井敏幸、	クローン病関連大腸腫瘍の診断とサーベイランス	INTESTINE	22 巻 1 号	77-83	2018
武田輝之、平井郁仁、矢野 豊、高田康道、岸 昌廣、寺澤正明、別府剛志、小野陽一郎、久部高司、長濱 孝、 <u>八尾建史</u> 、松井敏幸、植木敏晴、	炎症性腸疾患における内視鏡的重症度評価	胃と腸	53 巻 2 号	163-168	2018
Koga A, Matsui T, Takatsu N, Takada Y, Kishi M, Yano Y, Beppu T, Ono Y, Ninomiya K, Hirai F, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y <u>Yao K</u> , Imaeda H, Andoh A.	Trough level of infliximab is useful for assessing mucosal healing in Crohn's disease: a prospective cohort study	Intest Res	16 巻 2 号	223-232	2018
Ninomiya K, Hisabe T, Okado Y, Takada Y, Yamaoka R, Sato Y, Kishi M, Takatsu N, Matsui M, Ueki T, <u>Yao K</u> , Hirai F.	Comparison of small bowel lesions using capsule endoscopy in ulcerative colitis and Crohn's disease: A single-center retrospective analysis	Digestion	98 巻	119-126	2018

Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, Ono Y, Takatsu N, Nagahama T, Hisabe T, Hirai F, <u>Yao K</u> , Ueki T, Higashi D, Futami K, Sou S, Sakurai T, Yao T, Tanabe H, Iwashita A, Washio M	Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan.	J Gastroentero	54 卷 1 号	42-52	2018
---	---	-------------------	----------	-------	------

<p>Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehls S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Ornel R, Papadopolou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott M, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandendriessche Y, Vieira MC, Walker M, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ.</p>	<p>Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference.</p>	<p>Gastroenterology.</p>	<p>155 (4)</p>	<p>1022-1033</p>	<p>2018</p>
---	---	--------------------------	----------------	------------------	-------------

Kawashima K, Ishihara S, Manohara M, Mikami H, Okimoto E, Oshima N, Ishimura N, Araki A, Maruyama R, <u>Kinoshita Y.</u>	Development of eosinophilic esophagitis following sublingual immunotherapy with cedar pollen extract: A case report.	Allergol Int.	67	515-517	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, <u>Kinoshita Y.</u>	Ankylosaurus back sign: novel endoscopic finding in esophageal eosinophilia patients indicating proton pump inhibitor response.	Endosc Int Open.	6	E 165-E 172	2018
Ishimura N, <u>Kinoshita Y.</u>	Eosinophilic esophagitis in Japan: Focus on response to acid suppressive therapy.	J Gastroenterol Hepatol.		in press	
Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Mikami H, Sonoyama H, Ishikawa N, Araki A, Oshima N, Hirai J, Ishihara S, Maruyama R, <u>Kinoshita Y.</u>	Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis.	ACG Case Reports J.		in press	

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, <u>Yamada Y</u> , 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	60(5)	400-410	2018
Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Ishige T, Tatsuki M, Hatori R, Kobayashi Y, <u>Yamada Y</u> , Arakawa H	Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants	Allergol Int.	Vol 68, Issue 2	178-184	2018
Dowa Y, <u>Yamada Y</u> , Kato M, Matsumoto N, Kama Y, Shiihara T	Sweet Potato Was Not So Sweet: Undetected Foreign-body Aspiration in a Healthy Child Leading to Acute Bronchial Asthma	Tokai J Exp Clin Med.	Vol. 44, No. 1	1-4	2019
Kobayashi Y, Konno Y, Kanda A, <u>Yamada Y</u> , Yasuba H, Sakata Y, Fukuchi M, Tomoda K, Iwai H, Ueki S	Critical role of CCL4 in eosinophil recruitment into the airway.	Clin Exp Allergy	in press	in press	2019

Shimizu A, Shimabukuro M, Shimizu M, Asai S, Tomizawa S, Hatakeyama S, Yamada Y	Painful Subcutaneous Edema of the Lumbar Region in IgA Vasculitis	Pediatrics International	in press	in press	2019
島山信逸、清水真理子、山田佳之、五十嵐恒雄、宮寄治	画像診断 今月の症例 細菌性肺炎(気腫と胸水/膿胸の合併) ; complicated pneumonia	小児科臨床	71巻3号	273-277	2018
山田佳之、今井孝成、大嶋勇成	ガイドライン解説 食物アレルギー診療ガイドライン2016 (第12章) 消化管アレルギーとその関連疾患(解説)	日本小児アレルギー学会誌	32巻2号	282-287	2018
山田佳之	好酸球と消化管アレルギー	日本小児アレルギー学会誌	32巻5号	798-806	2018
山田佳之	鶏卵による消化管アレルギー	ドクターサロン	62巻10号	721-725	2018
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	343-346	2018
山田佳之	新生児・乳児消化管アレルギー：病因および疾病分類	赤ちゃんとお母さんのためのアレルギー読本．周産期医学	Vol.48 増刊号	575-578	2018



料金受取人払郵便



差出有効期限
平成31年3月
31日まで

(切手不要)

郵便はがき



東京都世田谷区大蔵2丁目10番1号

国立研究開発法人

国立成育医療研究センター 研究所

免疫アレルギー・感染研究部

生体防御系内科部 アレルギー科

研究代表者 野村 伊知郎 行

厚生労働省 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」

コード：XXXXX



幼児-成人好酸球性消化管疾患に関する1次調査

好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎を2013年1月～2017年12月の間に診療されたことはありますか？ **どちらかに☑お願いします**

なし → このままご返送ください

あり

本症の患者さんは何人いらっしゃいますか？

名

人数を記入下さい

そのうち、貴施設で診断が確立した患者は何名ですか？

名

そのうち、貴施設で繰り返しフォローを続けている患者は何名ですか？

名

お答えいただいた人数分の2次調査用紙を、後日お送りしてもよろしいでしょうか？ **どちらかに☑お願いします**

良い

2次調査は協力できない

御記入者名： _____

病院名： _____

診療科： _____

御住所： 〒 _____

E-mail : _____ @ _____

※複数の医師で診療をなさっている科では、代表の医師を定めて、一つにまとめていただけますようお願いいたします。ご協力有難うございました。今後とも何卒よろしくお願い致します。平成30年6月末日までにご投函ください

好酸球性消化管疾患 全国調査 二次調査票

施設コード：●●●●●

研究用 ID*：

施設名：

記入医師名：

患者症例一件につきアンケート用紙一部をご使用ください。
空欄 にご記入、または該当する箇所にご記入ください。
2019年1月7日までにご返送下さい。

* 貴院で付けた研究用 ID を記載下さい

患者背景

- Q1. 患者イニシャル 姓 名 例：鈴木 花子 (S・H)
一施設に複数の患者がいる場合の患者識別のためのみに使用します。
- Q2. 性別 **選んでください** (男 ・ 女)
- Q3. 生年月 西暦 年 月
- Q4. 患者住所 市区町村までご記入ください 都・道・府・県 市・区・町・村
- Q5. この患者さんは貴施設に一定期間通院を継続していましたか？(有病率算出のために使用します)
 はい いいえ、短期間、1-2回の外来診療のみ

臨床経過

- Q6. 診断名 **選んでください** (好酸球性食道炎 ・ 好酸球性胃腸炎)
- Q7. 発症時期 西暦 年 月頃
- Q8. 診断時期 西暦 年 月頃

【症状】 最も症状が重かった時期の数日間を念頭にご記入、☑してください

- Q9. 西暦 年 月頃
- Q10. 身長 cm、体重 kg

Q11. 行動制限	良好 <input type="checkbox"/>	通常より制限される <input type="checkbox"/>	制限あり <input type="checkbox"/>	ベッド上の生活 <input type="checkbox"/>
Q12. 嚥下障害	なし <input type="checkbox"/>	ときどき <input type="checkbox"/>	いつも <input type="checkbox"/>	固形物の摂取不可能 <input type="checkbox"/>
Q13. 嘔吐	なし <input type="checkbox"/>	1回/日まで <input type="checkbox"/>	2-4回/日の嘔吐 <input type="checkbox"/>	5回以上/日の嘔吐 <input type="checkbox"/>
Q14. 食欲不振	なし <input type="checkbox"/>	食欲が少し低下 <input type="checkbox"/>	食欲低下 <input type="checkbox"/>	食事摂取不可能 <input type="checkbox"/>
Q15. 腹痛	なし <input type="checkbox"/>	活動を制限しない <input type="checkbox"/>	活動制限・夜間覚醒 <input type="checkbox"/>	鎮痛薬の使用が必要 <input type="checkbox"/>
Q16. 下痢	なし <input type="checkbox"/>	2-5回の水様便 <input type="checkbox"/>	6回以上の水様便 <input type="checkbox"/>	輸液を必要とした <input type="checkbox"/>
Q17. 腹水	なし <input type="checkbox"/>	少量 <input type="checkbox"/>	中等量 <input type="checkbox"/>	大量 <input type="checkbox"/>
Q18. 血便	なし <input type="checkbox"/>	少量 <input type="checkbox"/>	中等量 <input type="checkbox"/>	大量 <input type="checkbox"/>
Q19. 不登校・欠勤	なし <input type="checkbox"/>	ときどき <input type="checkbox"/>	頻繁 <input type="checkbox"/>	ほとんど不可能 <input type="checkbox"/>

【重篤な合併症の有無】

Q20. 認めたものに☑してください。(複数回答可)

- a. なし b. 腸穿孔 c. 腸閉塞 d. 手術を要した e. ショック
 f. 成長障害/著明な体重減少 g. 低蛋白血症 (総蛋白<6.0g/dL, Alb<3.0g/dL)

臨床検査所見 最も症状が重かった時期について 記入してください

Q21. 末梢血白血球数 / μ L, Q22. 末梢血好酸球 %,
 Q23. 血清総蛋白※ g/dL, Q24. 血清アルブミン※ g/dL

※ 血清総蛋白とアルブミンは、最も症状が重かった時期の前後の 最低値 をお書きください

Q25. 腹水中好酸球 未施行 増多なし 増多あり(%)
 Q26. 便粘液好酸球 未施行 増多なし 増多あり

内視鏡所見 最も重症度の高い回について 記入してください

Q27. 実施時期 西暦 年 月

Q28. 実施施設 選んでください (**当院** ・ **他院**)

	食道	胃	十二指腸	回腸	結腸	S状	直腸
実施部位	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
肉眼的異常あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
組織好酸球増多あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
組織好酸球数(/HPF) <small>400倍1視野の好酸球数 わかればご記入ください</small>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

* 組織好酸球数増多の基準値は 20/HPF とされています。

特記すべきこと

治療内容

Q29. 治療なし → 次ページへお進みください

治療あり

該当する治療内容に☑のうえ、効果について近いものを指標1-5より選んで記入してください。

* 他のアレルギー疾患に対して使用している場合は除きます。

治療内容	効果
a. <input type="checkbox"/> 全身ステロイド薬	<input type="text"/>
b. <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤	<input type="text"/>
c. <input type="checkbox"/> 食物除去	<input type="text"/>
d. <input type="checkbox"/> 吸入ステロイド嚥下	<input type="text"/>
e. <input type="checkbox"/> 制酸薬 (PPI など)	<input type="text"/>
f. <input type="checkbox"/> 抗ヒスタミン、抗ロイコトリエン薬	<input type="text"/>
g. <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/>	<input type="text"/>

効果の指標

1: 疾患を完治させた

(その後治療なしで無症状を維持)

2: 症状を完全に消失させた

3: 症状を一部改善させた

4: 無効

5: 不明

特記すべきこと

上の質問で全身ステロイド薬に☑された方はお答えください。未使用の方は次ページへお進みください。

全身ステロイド薬の使用歴について

Q30. 投与方法、投与量、期間についてご記載下さい。

a. ステロイドの長期投与 (12週間以上) を行いましたか? いいえ はい

維持量 mg/日 (連日・隔日投与) どちらかを選んでください

現在も投与を続けていますか? いいえ はい

b. 使用期間合計 推定 年 ヶ月程度

c. ステロイドパルス療法を行いましたか? いいえ はい

Q31. ステロイドの副作用と思われる症状で、以下のうち認めるものに☑をお願いします。(複数回答可)

a. 副作用なし b. 低身長 c. 骨粗しょう症

d. うつ状態 e. 肥満 f. 高血圧 g. 糖尿病

h. 眼症(緑内障、白内障) i. 多毛 j. その他

自然歴と治療効果

直近、西暦 年 月時点のご評価

Q32. 発症から直近評価時点までの期間が 6ヶ月以上

いいえ(a)

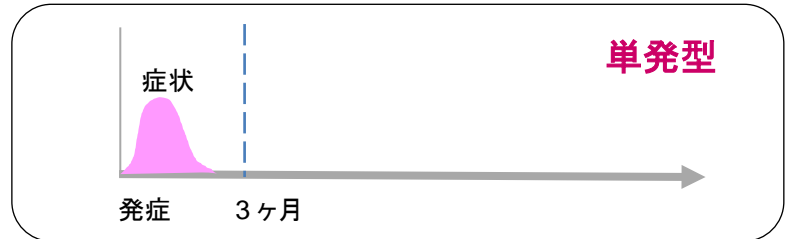
アンケートは以上で終わりです。
ご協力ありがとうございました。

はい

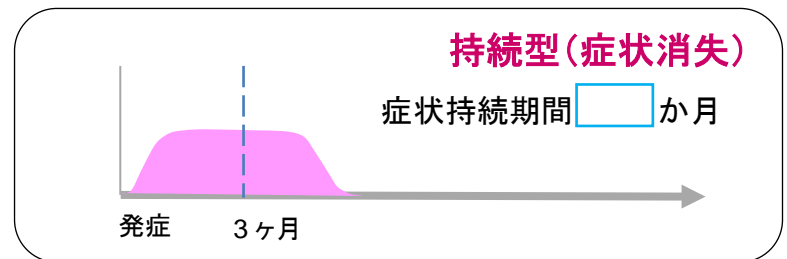
Q33. 患者さんの直近の状態
(フローチャートに沿って進み
いずれかに☑してください)

自然経過/治療により症状消失し
無治療で再燃なし

症状持続期間 3ヶ月未満 (b)

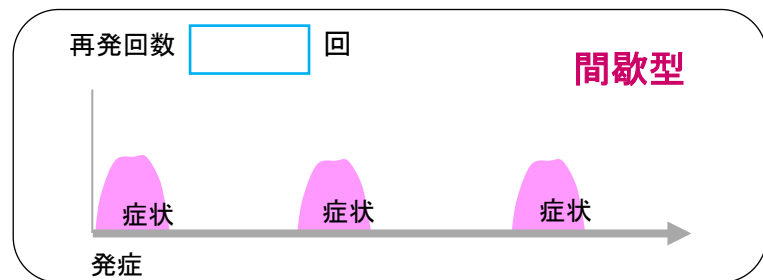


症状持続期間 3ヶ月以上 (c)

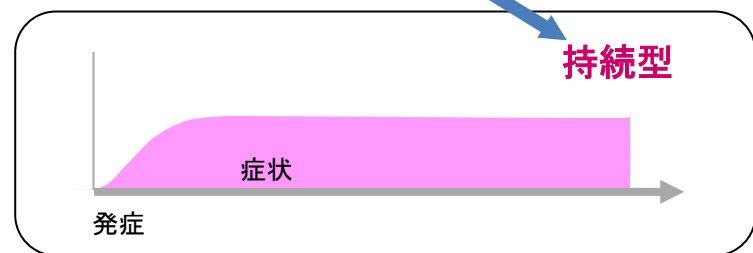


無治療期間もあるが
間歇的に再燃

無治療期間最長 3ヶ月以上 (d)



無治療期間最長 3ヶ月未満 (e)



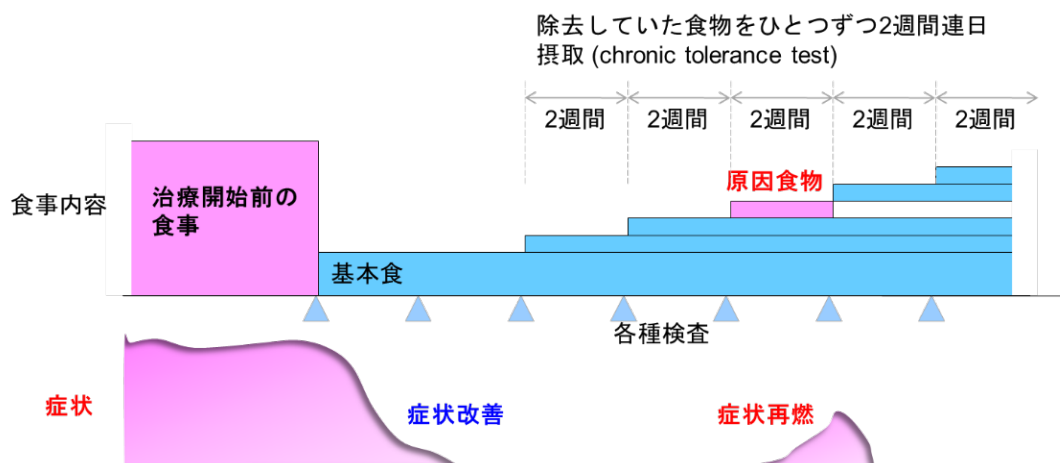
症状持続、または
症状を消失させる
ために継続的な
治療が必要 (f)

分類不能 (g) 詳細:

アンケートは以上で終わりです。ご協力ありがとうございました。

幼児-成人の好酸球性胃腸炎、多種食物除去と原因食物特定プロトコール

作成; 厚生労働省 好酸球性消化管疾患研究班 2019年4月15日改訂



本食餌療法の概念図

持続型好酸球性胃腸炎に対する、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。

ただし、胃を中心とした好酸球浸潤と低蛋白血症をおこした患者は、長期負荷試験を45日程度とすべきである。

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。現在、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が、本研究班で行った、多種食物除去とその後の原因特定 (以下、本食餌療法と呼ぶ) によって、78%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可能であった (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を示唆している。本プロトコールはこの食餌療法を行う上のポイントをわかりやすく解説することを目指している。

本食餌療法には多くの重要な達成すべき点が存在するが、中でも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

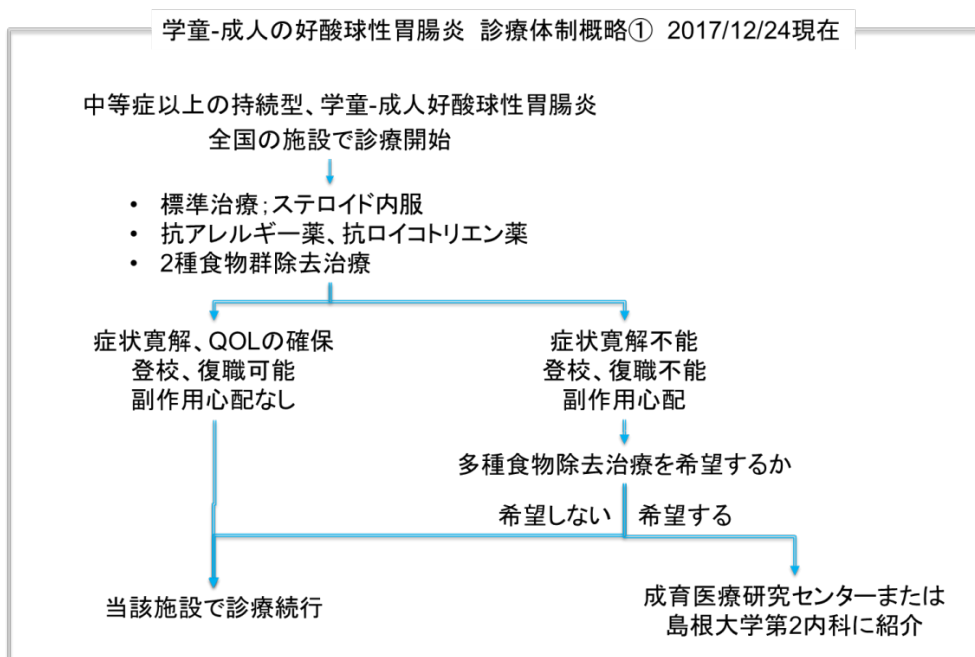
- ① EGE の病原細胞は 10 ペプチド内外のアミノ酸鎖を認識、炎症を発動させている可能性がある。このため、原因食物の加水分解物、グイヨン、ブロスなどの混入を回避しな

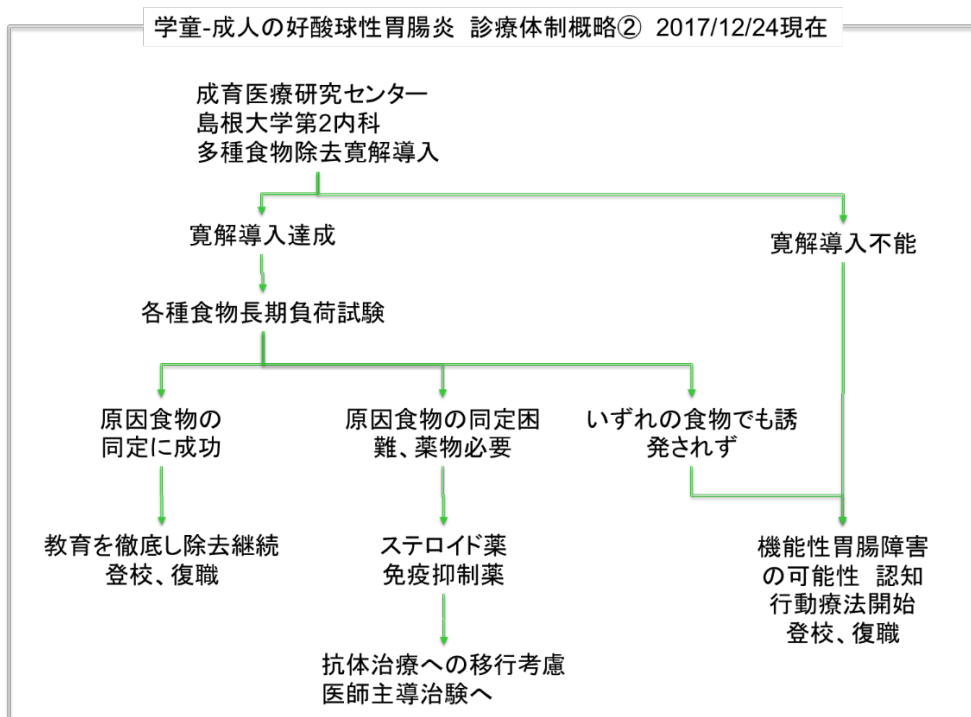
ればならない。このことを十二分に理解した栄養士の協力が必要である。

- ② 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。

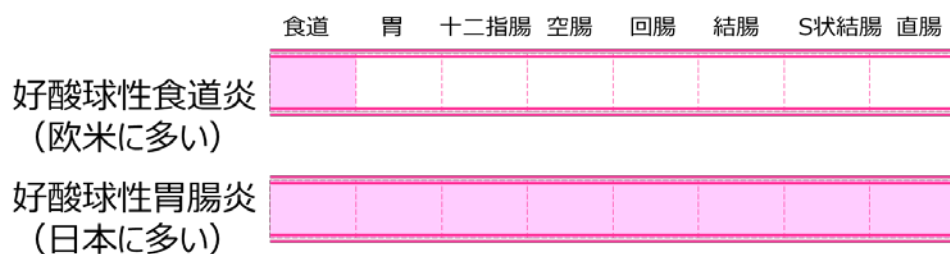
診療体制

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に限られていて、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。EGE は EoE と比して、診療、研究ともに遅れており、その病態も未知の部分が多く、標準治療はステロイド薬内服である。EGE は、その重症度、持続性によってさまざまな患者が存在するが、中等症以上の持続型の患者は、その病勢は年余にわたって持続し、場合によっては生涯悩まされることもある。このため、数十年にわたってステロイド薬内服を続けることがあり、使用量によっては、骨粗鬆症、成長障害、肥満、糖尿病などの副作用が懸念される。

本研究班では、我が国で 2000 年前後から急増した、新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎の患者の治療法整備を行ってきた。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。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。

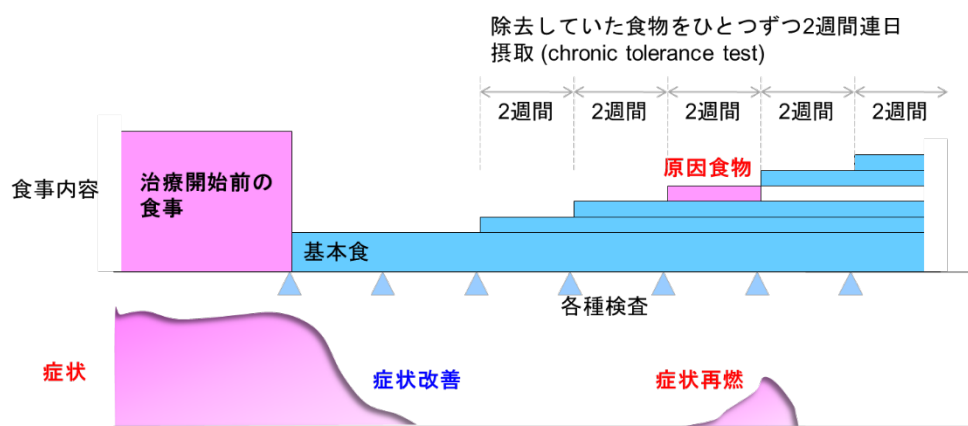
本治療実施施設が備えるべき必要条件

- 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。
- 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まなう。実施可能施設への転送を考慮する。

研究班が指定した本治療実施可能施設と担当者

- 国立成育医療研究センター、アレルギー科、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。

ただし、胃を中心とした好酸球浸潤と低蛋白血症をおこした患者は、長期負荷試験を45日程度とすべきである。

本治療の対象となる患者選択

① 腹痛、嘔吐、下痢、血便、るいそう、低蛋白血症、腹水などの消化器症状が2か月以上持続していること。

② 鑑別すべき疾患が除外できていること（詳細；EGE診断治療指針参照）

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、ヒルシュスプルング病、虫垂炎、腸重積、中腸軸捻転、機能性消化管障害（Functional Gastro-Intestinal Disorders; FGID）、Whipple disease、メッケル憩室、食道狭窄、アカラジア、Hyper-eosinophilic syndrome、胆汁性下痢症

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

③ 消化管内視鏡組織検査にて他疾患を除外するとともに、以下の好酸球数（/high power field）を一か所以上において認めること。

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

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

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

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 x 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 x 24時間、最大240点/日
- 下痢；軟便および水様便の一日の回数

治療プロトコール 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

- 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） x 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カ月	3	4.1
1カ月	3.1	4.3
3カ月	3.1	4.6
6カ月	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

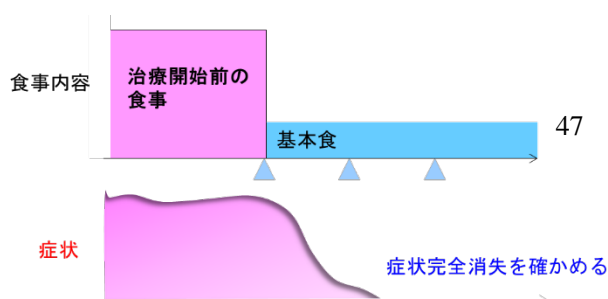
国立成育医療研究センター 小児臨床検査基準値 BCG法による。単位はg/dL。

- 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カ月	4.7	6.4
1カ月	4.9	6.6
3カ月	5.1	6.8
6カ月	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。

多種食物除去（寛解導入期） 方法



図；多種食物除去（寛解導入期）の概念図

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

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

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

調味料は以下のものを使用する。もし、別の商品を使用する場合には
塩、砂糖

さしすせそ[®]（醤油の代替；辻安全食品）

液体昆布だし[®]（マルハチ村松）

スープの素[®]（辻安全食品）

トマトケチャップ[®]（ハインツ）

ノンオイルクリーミードレッシング[®]（ジャネフ）

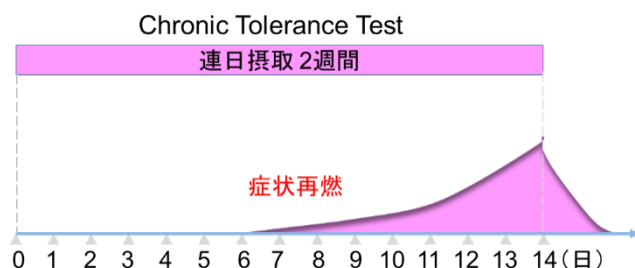
寛解導入治療成功の判断

基本食を開始して、少なくとも2週間以上観察する。

- ① 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）
- ② 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、①②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。

原因食物同定；長期食物負荷試験（Chronic tolerance test：1食物当たり2-3週間、もしくは1-2か月、連日摂取を行う）



長期食物負荷試験は、原因食物の特定のために非常に有効な手段である。

ひとつの食物を2週間、毎日摂取して、

- ① 症状誘発がないかどうか
- ② 血清アルブミンの低下がないか

確認する。

ただし、胃を中心とした好酸球浸潤と低蛋白血症をおこした患者は、長期負荷試験を45日程度とする。

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長期食物負荷試験を行うと良い。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。

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

長期食物負荷試験を繰り返すことによって、原因食物を特定することができる。ここで注意しなければならないのは、もし一つでも原因食物を見逃してしまった場合、本療法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。

病型によっては、2 週間の長期食物負荷試験で判定が困難な場合がある

病型によっては、2 週間の連日負荷中に症状検査所見の悪化がなく、1-2 か月後に徐々に悪化する場合があることが認められている。2018 年 12 月までに成育医療センターで評価を終えた 12 名中 5 名でこの現象が認められた。5 名全例が胃に好酸球が集積しており、4 名で低蛋白血症を伴っていた。いずれもステロイド少量内服などが必要となった。

これらの患者は、多種食物除去によって、基本食の摂取中はすみやかに検査所見の改善と体重身長の上昇をみるものの、長期負荷試験においては頻回嘔吐、下痢、血便、強い腹痛などの気づかれやすい症状を起こすまでに時間がかかり、2 週間の期間では判定が困難であった。このため、このような患者においては、長期負荷試験を 1 か月程度に設定する必要があると考えた。

対策；好酸球性胃腸炎は食道～直腸に至る臓器に炎症が起きるが、患者によって様々な病型が存在することが想像されている。しかし、現在までに疾患サブグループを科学的手法で検出した報告はない。そこで疾患サブグループを検出し、サブグループごとに治療成績の評価を行うことを企図した。手段としては、全国調査二次調査において、1200 名の患者

情報を収集可能であるため、発症年齢、重みづけを行った各症状などによってクラスター分析を行うことにした。2次調査票は発送済であり、現在回収作業を行っている。

寛解維持期

- ① 原因食物が明らかとなり、
- ② 自宅での食事作成が確実にできる

以上を満たした場合、退院となる。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長期食物負荷試験を行い、その食物が原因食物か否かを見極める。

注意) 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

米で反応しても乳児であれば、Aカット米が食べられる場合もある。

しかし、2歳以上はAカット米に高率に反応する。しかも蛋白質や脂質を微量にしか含まないためか、1-2か月後に原因と判明することが多いため、原因食物診断を阻害することが多い。使用すべきでないと思われる。

醸造酢、加工でんぷんに注意する

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。豚肉のブイヨンさまざまな食品で使用されている。

牛肉

牛肉のブイオ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する。

ごま

魚

甲殻類

のりについての記載するか否か決定未。

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

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

加熱に向かない；しその実油、エゴマ油、アマニ油

加熱に向く；ゴマ油、オリーブ油、菜種油、グレープシード油、米油、コーン油

穀物やナッツ類の表面保護；パーム油、ひまわり油

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

しょうゆ

大豆、小麦に注意

ソース

加水分解物、ブイオン、ブrossの混入に注意

ドレッシング

加水分解物、ブイヨン、ブロス、醸造酢の混入に注意

ふりかけ

加水分解物、ブイヨン、ブロス、のり、の混入に注意

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に限定する、もしくは原材料から調理する。お菓子を自宅で作る習慣がない家庭が多いが、実はおいしく簡単に作れる。冷凍させると日持ちがし、いつでも食べられるので便利である。

市販の菓子類にはパーム油が含まれることがほとんどである。

今後は、米が原因と考えられた、幼児-成人の好酸球性胃腸炎患者さんではAカット米の使用は禁止の方向にたくぞんじます。そうなると、米が原因と判定された患者さんにとっては、大好きな米を禁止されて主食はなにをたべればよいのかという問題が出てまいります。ジャガイモ、ひえ、あわ、キヌア等があると思いますが、先生方の御知恵で、患者さんが喜んで食べることができる主食をいくつか作っていただいでご教示いただくことは可能でしょうか。どうぞよろしくお願ひいたします。

☆☆☆ 自宅での食事について、最重要ポイント

基本食：芋類、野菜、果物、エレンタールP（保険診療内）またはエレメンタルフォーミュラ（高価）

調味料や油は特定のものを使用するか否かが成否を決定する。微量のコンタミにより症状誘発が起きるためである。

成育では、塩、砂糖、さしすせそ（醤油代替；辻安全食品）、液体昆布だし（マルハ村松）、スープの素（辻安全食品）、トマトケチャップ（ハインツ）、ノンオイルクリーミー Dressing（ジャネフ）、

~~A1マーガリン（辻安全食品）~~を使用。

菓子類は手作りまたは辻安全食品の表示をみて選択

~~加熱用油；オリーブオイル、なたね油~~

非加熱用油；しその実油、（エゴマ油、アマニ油）

外食は禁止（給食を含む）

調理器具や食器は、可能なら別にする。

商品の食物アレルギー表示は、信用してはならない。企業ごとにルールが異なる。企業が信用できるか否かに、注意をはらうこと。

フルタイム勤務の保護者が多い。土日に調理して冷凍、を多用したい。

各調味料の成分について

トマトケチャップ (ハイネツ)

トマト、砂糖、醸造酢、食塩、にんにく、香辛料／香辛料抽出物



旨味醤油 さしすせそ (醤油代替；辻安全食品)

- 賞味期限 12ヶ月
- 内容量 500ml
- 原材料 酵母エキス、食塩、昆布エキス、笹エキス



液体昆布だし (マルハチ村松 浜通りショップ)

還元水あめ、食塩、昆布エキス、調味料(アミノ酸等)、酒精

1245 円



ノンオイルクリーミードレッシング (ジャネフ)

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



CLINICAL—ALIMENTARY TRACT

Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference



Evan S. Dellon,^{1,*} Chris A. Liacouras,^{2,*} Javier Molina-Infante,^{3,*} Glenn T. Furuta,^{4,*} Jonathan M. Spergel,⁵ Noam Zevit,⁶ Stuart J. Spechler,⁷ Stephen E. Attwood,⁸ Alex Straumann,⁹ Seema S. Aceves,¹⁰ Jeffrey A. Alexander,¹¹ Dan Atkins,¹² Nicoleta C. Arva,¹³ Carine Blanchard,¹⁴ Peter A. Bonis,¹⁵ Wendy M. Book,¹⁶ Kelley E. Capocelli,¹⁷ Mirna Chehade,¹⁸ Edaire Cheng,¹⁹ Margaret H. Collins,²⁰ Carla M. Davis,²¹ Jorge A. Dias,²² Carlo Di Lorenzo,²³ Ranjan Dohil,²⁴ Christophe Dupont,²⁵ Gary W. Falk,²⁶ Cristina T. Ferreira,²⁷ Adam Fox,²⁸ Nirmala P. Gonsalves,²⁹ Sandeep K. Gupta,³⁰ David A. Katzka,¹¹ Yoshikazu Kinoshita,³¹ Calies Menard-Katcher,⁴ Elynn Kodroff,³² David C. Metz,²⁶ Stephan Miehlke,³³ Amanda B. Muir,² Vincent A. Mukkada,³⁴ Simon Murch,³⁵ Samuel Nurko,³⁶ Yoshikazu Ohtsuka,³⁷ Rok Orel,³⁸ Alexandra Papadopoulou,³⁹ Kathryn A. Peterson,⁴⁰ Hamish Philpott,⁴¹ Philip E. Putnam,³⁴ Joel E. Richter,⁴² Rachel Rosen,⁴³ Marc E. Rothenberg,⁴⁴ Alain Schoepfer,⁴⁵ Melissa M. Scott,⁴⁶ Neil Shah,⁴⁷ Javed Sheikh,⁴⁸ Rhonda F. Souza,⁷ Mary J. Strobel,¹⁶ Nicholas J. Talley,⁴⁹ Michael F. Vaezi,⁵⁰ Yvan Vandenas,⁵¹ Mario C. Vieira,⁵² Marjorie M. Walker,⁵³ Joshua B. Wechsler,⁵⁴ Barry K. Wershil,⁵⁴ Ting Wen,⁴⁴ Guang-Yu Yang,⁵⁵ Ikuo Hirano,^{29,§} and Albert J. Bredenoord^{56,§}

¹Center for Esophageal Diseases and Swallowing, Division of Gastroenterology and Hepatology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina; ²Center for Pediatric Eosinophilic Diseases, Division of Gastroenterology and Hepatology & Nutrition, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; ³Department of Gastroenterology, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, Spain and Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, Spain; ⁴Digestive Health Institute, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado and Gastrointestinal Eosinophilic Diseases Program, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; ⁵Center for Pediatric Eosinophilic Diseases, Division of Allergy-Immunology, The Children's Hospital of Philadelphia, Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; ⁶Institute of Gastroenterology, Nutrition and Liver Diseases, Schneider Children's Medical Center of Israel, Petach Tikva, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel-Aviv, Israel; ⁷Center for Esophageal Diseases, Baylor University Medical Center and Center for Esophageal Research, Baylor Scott & White Research Institute, Dallas, Texas; ⁸Department of Health Services Research, Durham University, Durham, UK; ⁹Swiss EoE Research Network, Olten, Switzerland; ¹⁰Division of Allergy, Immunology, Departments of Pediatrics and Medicine, University of California–San Diego and Rady Children's Hospital, San Diego, La Jolla, California; ¹¹Division of Gastroenterology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota; ¹²Allergy & Immunology Section, Children's Hospital Colorado and Gastrointestinal Eosinophilic Diseases Program, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; ¹³Department of Pathology and Laboratory Medicine, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois; ¹⁴Institute of Nutritional Science, Nestlé Research Center, Vevey, Switzerland; ¹⁵Division of Gastroenterology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; ¹⁶American Partnership for Eosinophilic Disorders, Atlanta, Georgia; ¹⁷Department of Pediatric Pathology, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado; ¹⁸Mount Sinai Center for Eosinophilic Disorders, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York; ¹⁹Departments of Pediatrics and Internal Medicine, Children's Medical Center, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas; ²⁰Division of Pathology and Laboratory Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ²¹Allergy and Immunology Section of the Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas; ²²Pediatric Gastroenterology, Centro Hospitalar S. João, Porto, Portugal; ²³Division of Gastroenterology and Hepatology & Nutrition, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus, Ohio; ²⁴Division of Gastroenterology and Hepatology, University of California–San Diego, Rady Children's Hospital, San Diego, California; ²⁵Necker Hospital, Paris-Descartes University, Paris, France; ²⁶Division of Gastroenterology, University of Pennsylvania Perelman School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania; ²⁷Federal University of Health Sciences of Porto Alegre, Hospital Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brazil; ²⁸Department of Paediatric Allergy, Guy's & St Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK; ²⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, Northwestern University–Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ³⁰Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Children's Hospital of Illinois, University of Illinois, Peoria, Illinois; ³¹Department of Gastroenterology and Hepatology, Shimane University School of Medicine, Izumo, Japan; ³²Campaign Urging Research for Eosinophilic Diseases, Lincolnshire, Illinois; ³³Centre for Digestive Diseases, Internal Medicine Center, Eppendorf, Hamburg, Germany; ³⁴Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ³⁵Department of Paediatrics,

University Hospital Coventry & Warwickshire, Coventry, UK; ³⁶Center for Motility and Functional Gastrointestinal Disorders, Boston Children’s Hospital, Boston, Massachusetts; ³⁷Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan; ³⁸University of Ljubljana, Faculty of Medicine, University Children’s Hospital, Ljubljana, Slovenia; ³⁹Division of Gastroenterology and Hepatology, First Department of Pediatrics, University of Athens, Children’s Hospital Agia Sofia, Athens, Greece; ⁴⁰University of Utah, Salt Lake City, Utah; ⁴¹Northern Adelaide Local Health Network, Department of Gastroenterology, University of Adelaide, South Australia; ⁴²University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida; ⁴³Aerodigestive Center, Boston Children’s Hospital, Boston, Massachusetts; ⁴⁴Division of Allergy and Immunology, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; ⁴⁵Division of Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ⁴⁶Eosinophilic Family Coalition, Cincinnati, Ohio; ⁴⁷Department of Paediatric Gastroenterology, Great Ormond Street Hospital, London, UK; ⁴⁸Kaiser Permanente Los Angeles Medical Center, Los Angeles, California; ⁴⁹Faculty of Health and Medicine, University of Newcastle, Australia; ⁵⁰Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee; ⁵¹KidZ Health Castle, UZ Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium; ⁵²Department of Pediatrics, Pontifical University of Paraná and Center for Pediatric Gastroenterology, Hospital Pequeno Principe, Curitiba, Brazil; ⁵³Anatomical Pathology University of Newcastle Faculty of Health and Medicine School of Medicine and Public Health Callaghan, New South Wales, Australia; ⁵⁴Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Program, Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Ann & Robert H. Lurie Children’s Hospital of Chicago, Chicago, Illinois; ⁵⁵Department of Pathology, Northwestern University–Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; and ⁵⁶Department of Gastroenterology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

BACKGROUND & AIMS: Over the last decade, clinical experiences and research studies raised concerns regarding use of proton pump inhibitors (PPIs) as part of the diagnostic strategy for eosinophilic esophagitis (EoE). We aimed to clarify the use of PPIs in the evaluation and treatment of children and adults with suspected EoE to develop updated international consensus criteria for EoE diagnosis. **METHODS:** A consensus conference was convened to address the issue of PPI use for esophageal eosinophilia using a process consistent with standards described in the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. Pediatric and adult physicians and researchers from gastroenterology, allergy, and pathology subspecialties representing 14 countries used online communications, teleconferences, and a face-to-face meeting to review the literature and clinical experiences. **RESULTS:** Substantial evidence documented that PPIs reduce esophageal eosinophilia in children, adolescents, and adults, with several mechanisms potentially explaining the treatment effect. Based on these findings, an updated diagnostic algorithm for EoE was developed, with removal of the PPI trial requirement. **CONCLUSIONS:** EoE should be diagnosed when there are symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eosinophils per high-power field (or approximately 60 eosinophils per mm²) on esophageal biopsy and after a comprehensive assessment of non-EoE disorders that could cause or potentially contribute to esophageal eosinophilia. The evidence suggests that PPIs are better classified as a treatment for esophageal eosinophilia that may be due to EoE than as a diagnostic criterion, and we have developed updated consensus criteria for EoE that reflect this change.

Keywords: Diagnosis; Eosinophilic Esophagitis; Esophageal Eosinophilia; Proton Pump Inhibitor.

WHAT YOU NEED TO KNOW

BACKGROUND AND CONTEXT

Clinical experiences and research studies have raised questions regarding the use of proton pump inhibitors (PPIs) as a part of the diagnostic strategy for eosinophilic esophagitis (EoE).

NEW FINDINGS

Substantial evidence has documented that PPIs reduce esophageal eosinophilia in children, adolescents and adults, with several mechanisms explaining the treatment effect. An updated diagnostic algorithm for EoE was developed, with removal of the PPI trial requirement.

LIMITATIONS

Consensus conference relying on previously published data.

IMPACT

PPIs are better classified as a treatment for esophageal eosinophilia due to EoE than as a diagnostic criterion, and the new algorithm will impact how EoE is now diagnosed.

dysfunction and histologically by ≥ 15 eosinophils per high power field (eos/hpf), with expert consensus determining that the best approach to rule out inflammation related to gastroesophageal reflux disease (GERD) would be with either high-dose proton pump inhibitor (PPI) treatment for 8 weeks or pH monitoring. At that time, EoE and GERD were believed to be mutually exclusive.

*Authors share co-first authorship; [§] Authors share co-senior authorship.

Abbreviations used in this paper: AGREE, A Working Group on PPI-REE; EoE, eosinophilic esophagitis; eos/hps, eosinophils per high-power field; GERD, gastroesophageal reflux disease; PPI, proton pump inhibitor; PPI-REE, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia.

 Most current article

© 2018 by the AGA Institute
0016-5085/\$36.00

<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>

To provide clarity for research studies and clinical care,^{1,2} the first diagnostic guidelines on eosinophilic esophagitis (EoE) were published in 2007 and updated in 2011.^{3,4} EoE was defined as a clinicopathologic condition that was immune or antigen driven and was characterized clinically by symptoms of esophageal

Table 1. Rationale for Changing the EoE Diagnostic Criteria and Removing the PPI Trial

Rationale	Comment
Similarities between EoE and PPI-REE	EoE and PPI-REE share similar clinical, endoscopic, histologic, immunologic, and molecular features before PPI treatment, suggesting that distinguishing these entities with a medication trial is artificial and that PPIs are better positioned as a treatment for EoE.
EoE and GERD are not necessarily mutually exclusive	An initial rationale for the PPI trial was to distinguish EoE from GERD, but it is now known that these conditions have a complex relationship and are not necessarily mutually exclusive.
Lack of a criterion standard for GERD diagnosis	Without a definitive method for defining GERD, no single test (including a PPI trial) can exclude the presence of GERD.
Novel mechanisms of action of PPIs to explain response of eosinophilia	Mechanisms that support PPIs as a treatment for EoE and esophageal eosinophilia include acid-independent anti-inflammatory/anti-eosinophil activity and reversal of epithelial permeability.
Observation that PPI-REE could also respond to classic EoE treatments	Patients with PPI-REE can also have a response to dietary elimination or topical steroid therapy, further blurring the line between EoE and PPI-REE.
Concern about using a treatment response to define a disease	Few diseases are primarily defined by response to treatment, and doing so limits potential treatment options for patients with EoE and esophageal eosinophilia.

During the next decade, additional clinical experiences and research provided new insights into response to PPIs. Multiple investigators observed that a large proportion of patients with clinical symptoms and esophageal eosinophilia ≥ 15 eos/hpf responded to treatment with high-dose PPIs but did not have a clinical presentation consistent with GERD.⁵⁻¹⁰ Because of this, diagnostic guidelines published in 2011, 2013, and 2014 defined a new condition termed *PPI-responsive esophageal eosinophilia* (PPI-REE).^{4,11,12} Patients with PPI-REE had symptoms of esophageal dysfunction and ≥ 15 eos/hpf on esophageal biopsy but improvement or resolution of symptoms and eosinophilia after a high-dose PPI trial. In these guidelines, PPI-REE was not well understood, but EoE and GERD were still believed to be 2 distinct conditions.¹³

However, an evolving body of research suggested that EoE and GERD were not necessarily mutually exclusive and instead shared a complex relationship (they can coexist; EoE can lead to secondary reflux due to decreased esophageal compliance or dysmotility; and GERD can lead to decreased epithelial barrier integrity, allowing antigen exposure and subsequent eosinophilia).¹⁴ In addition, a number of studies examined the clinical, endoscopic, and histologic features at baseline (before a PPI trial) of both EoE and PPI-REE and found no conclusive factors could distinguish the 2 conditions.^{6-10,15,16} Concomitant atopic conditions were common in EoE and PPI-REE,^{6,8-10} allergic and inflammatory factors were found to be elevated in both,¹⁷⁻¹⁹ and RNA expression profiles were largely similar between the 2 conditions (and distinct from GERD), with normalization after topical steroid treatment or dietary elimination, although some differences existed.^{20,21} In addition, case reports of PPI-REE patients showed that after stopping PPI treatment, patient symptoms and esophageal eosinophilia recurred and subsequently responded to classical EoE treatments of diet restriction or topical steroids.^{22,23} Finally, several potential non-acid-mediated mechanisms were described that could explain the PPI response in PPI-REE.²⁴⁻²⁶ Thus, PPI-REE

emerged as subtype of EoE in some patients, and a controversy developed over whether EoE and PPI-REE were in fact the same condition, whether PPI-REE was a food allergy-associated disease, whether PPIs should be considered as EoE treatment, and whether a PPI trial should be removed from the diagnostic guideline.^{27,28} However, taken together, these new research advances provided a strong rationale for the consideration of removing the PPI trial from the EoE diagnostic algorithm (Table 1).

In favor of the continued inclusion of the PPI trial were the facts that it potentially reduces the number of endoscopies required, helps address concomitant GERD, and provides a stepwise approach for EoE diagnosis. In favor of eliminating the use of a PPI trial was the fact that it permits the ability to discuss a range of therapies (eg, some used for classic EoE) without committing patients to a PPI from the outset. It would also help achieve broader enrollment in clinical trials, allow treatment of esophageal eosinophilia with PPIs regardless of the underlying cause, and remove medication response as a diagnostic criterion. A new European EoE guideline, published in 2017,²⁹ suggested that PPI-REE and EoE were on the same spectrum and that PPIs could be considered a treatment for EoE. However, an operationalized approach to EoE diagnosis was not presented. To address these issues, we convened the AGREE (A Working Group on PPI-REE) Conference, which was held on May 6, 2017, in Chicago, IL.

Methods

Scope and Purpose

We conducted a consensus-building process consistent with standards described in the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II.³⁰ Thought leaders in gastroenterology, allergy, and pathology were divided into teams to review the pertinent literature to address 3 questions that would inform the overall objective of developing new consensus diagnostic criteria for EoE:

1. What is the evidence to support the use of PPIs for suspected EoE in children, adolescents, and adults?
2. What mechanisms could explain resolution of esophageal eosinophilia by PPIs?
3. What are the sensitivity and specificity of diagnostic tests for GERD?

Methods of Review

Stakeholder Involvement. This proceeding was developed by pediatric and adult physicians and researchers from gastroenterology, allergy, and pathology subspecialties with extensive experience in clinical care and research activities. There were 66 participants from 14 countries. In addition, views and preferences of patients have been sought by soliciting input from patient advocacy groups including American Partnership for Eosinophilic Disorders (APFED), Campaign Urging Research for Eosinophilic Disease (CURED), and Eosinophilic Family Coalition (EFC). The patient advocacy groups raised important issues related to treatment response, epidemiology, clinical approach to borderline cases, and need for education about updated diagnostic criteria. The target users are primary care physicians involved in referring patients for consultation and specialty care physicians who provide initial and longitudinal care for patients affected by EoE.

Rigor of Development. We searched the PubMed database for relevant publications from inception (1966) through December 2016. Search terms included *eosinophilic esophagitis*, *esophageal eosinophilia*, *proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia*. There was no language restriction. A separate search was conducted for each key question addressed in the review, using terms that addressed the specific question. We included studies of any design that reported 1 or more patients of any age with esophageal eosinophilia who were treated with PPIs. We excluded review articles and did not include reports with <5 cases in our PPI response summary ranges. Bibliographies of retrieved studies were reviewed to identify additional relevant citations. In addition, domain experts reviewed the retrieved citations to ensure that there were no relevant omissions. Although a formal quality assessment was not performed, limitations of the evidence (eg, retrospective design, small sample size, nonstandardized outcome metrics, sources of bias) were assessed by each team. We acknowledge that use of a single search engine and lack of a formal quality assessment tool are potential methodologic limitations.

Between January 2017 and April 2017, each topic was discussed by a team of physicians (8–12 per topic) with expertise in identified topics. Literature was distributed electronically to each team, assessed with respect to ability to address the proposed question, and then discussed electronically and by teleconference (2–4 per team). Over this series of teleconferences, initial consensus was achieved (100% agreement of teleconference participants) after ongoing discussions regarding the answer to the assigned question. On May 5, 2017, an 8-hour face-to-face meeting with 43 of the AGREE members was held, during which each team presented their findings for the original questions and discussion ensued to build final consensus. Agreement was assessed by a system of hand votes on the proposed questions, and there was 100% agreement of meeting attendees to remove the PPI trial from EoE diagnostic criteria. Based on this meeting, a manuscript was written

and circulated electronically. Outstanding issues, including operationalizing the criteria and the approach to cases in which clinical presentations of GERD and EoE overlap (particularly an issue in pediatrics), were discussed on a series of teleconferences and e-mail discussions to establish uniform agreement before the final submission. This process included all co-authors, who each confirmed agreement with the consensus. Health benefits, adverse effects, and risks of findings were discussed as a part of these proceedings. The document was not externally reviewed before submission. A procedure for updating recommendations is provided.

Clarity of Presentation. The criteria provided are specific because they pertain to both children and adult patients and options are provided.

Applicability. Results from these proceedings provide advice and a practical approach for the clinical assessment and diagnosis of children and adults with suspected EoE. Facilitators and barriers relate primarily to distribution of criteria for practice. Monitoring and auditing of criteria will be addressed in future studies.

Editorial Independence. The views of the funders have not influenced the content of the guideline. Competing interests of AGREE team members have been recorded and addressed.

Results

Role of PPI Treatment of Esophageal Eosinophilia

To assess the role of PPI treatment in esophageal eosinophilia, we defined *suspected EoE* as symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on esophageal biopsy and defined *confirmed EoE* as symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on biopsy after evaluation for other causes of esophageal eosinophilia. We divided patients into either children or adolescents/adults based on the similarity of the clinical presentation within these age ranges (nonspecific vs dysphagia-predominant symptoms).³¹ Full results are presented in online in the [Supplementary Material 1](#).

Although there were limited reports in children, there was evidence that PPIs could be used to treat esophageal eosinophilia in suspected EoE when response was measured by histologic improvement; clinical responses were less frequently studied, and it was difficult to draw conclusions about symptom benefit. Overall, histologic response ranged from 23% to 83%, and clinical responses were 23% to 82% ([Supplementary Figure 1A](#)). In a meta-analysis by Lucendo and colleagues, the pooled histologic response to PPI treatment in children with ≥ 15 eos/hpf was 54% (95% confidence interval, 38–70), although heterogeneity was high ($I^2 = 66\%$).³²

There was substantial evidence that PPIs can be used to treat esophageal eosinophilia in adolescents and adults with suspected EoE, when response was measured by histologic improvement. Histologic response rates ranged from 23% to 83% ([Supplementary Figure 1B](#)). The meta-analysis by Lucendo et al reported a pooled histologic response rate of 50% (95% CI, 40–59) for PPI use in adults, although there was substantial heterogeneity ($I^2 = 70\%$).³² In both adults and children, the wide variability in PPI responses rates is likely due to the heterogeneous populations enrolled and

heterogeneous study designs; it was not possible to determine the role of overlapping GERD in most of these studies.

Potential Mechanisms of PPI Response

The notion that resolution of symptomatic esophageal eosinophilia with PPI therapy established a diagnosis of GERD and excluded EoE was based on several assumptions: (1) gastric acid inhibition is the only important effect of PPIs; (2) acid reflux does not contribute to antigen-mediated esophageal eosinophilia; and (3) GERD is the only esophageal disease that responds to PPIs. Recent data suggest these assumptions may be flawed¹⁴ and that several potential mechanisms may underlie PPI response (Supplementary Figures 2 and 3). These mechanisms include anti-inflammatory effects of PPIs unrelated to gastric acid suppression and gastric acid-inhibiting effects of PPIs including effects on barrier function (see Supplementary Material 1 for a full discussion). However, these mechanisms are primarily from *in vitro* data, multiple mechanisms may be involved, and the actual mechanism of action is not known in any given case.

Principles for the Updated EoE Diagnostic Criteria

Several principles were considered as the updated diagnostic criteria were developed. First, because EoE was believed to be the same disease in children and adults³³ and any age cutoff would be arbitrary, the criteria were crafted to be applicable to all ages. Second, there was a focus on removing the PPI trial as part of the diagnostic criteria. Third, we emphasized the need to evaluate for conditions that might contribute to esophageal eosinophilia rather than require their exclusion. For patients with reflux symptoms, this would allow EoE and GERD to coexist. Fourth, there was a requirement that the criteria be operationalized in a clinically useful way. Finally, the criteria would need to have utility in both clinical practice and research trials and would need to be applicable to patients who had been diagnosed with EoE under prior guidelines. For research, this would also imply that not every EoE patient would be appropriate for inclusion in every clinical trial, and nonresponse to a PPI as an entry criterion may depend on the mechanism of the therapy under investigation and the label sought. The other important principle was that EoE remains, as conceptually defined in the 2011 guidelines, a chronic, immune/antigen-mediated esophageal disease characterized clinically by symptoms related to esophageal dysfunction and histologically by eosinophil-predominant inflammation, defined as ≥ 15 eos/hpf (~ 60 eos/mm²) in the vast majority of cases.

Overview of the Updated EoE Diagnostic Criteria

EoE Diagnostic Algorithm. The updated diagnostic algorithm for EoE is shown in Figure 1, with diagnostic criteria listed in Table 2. EoE is suspected on a clinical basis with chronic symptoms of esophageal dysfunction, which could manifest in a variety of ways including but not limited to dysphagia, food impaction, food refusal, failure to

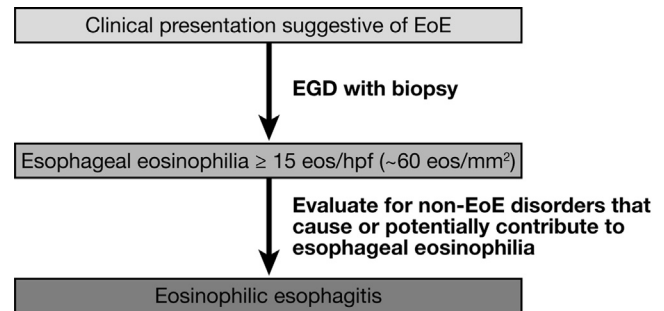


Figure 1. Updated EoE diagnostic algorithm.

progress with food introduction, heartburn, regurgitation, vomiting, chest pain, odynophagia, abdominal pain, and malnutrition. Atopic comorbidities such as asthma, atopic dermatitis, or immediate-type food allergies, as well as family history of EoE or dysphagia, should increase the clinical index of suspicion. Because these symptoms are nonspecific, patients should be treated as clinically indicated. For example, patients with dysphagia or food impaction may move to an EGD or other structural assessment as the first-line test and before any treatment, whereas patients with heartburn or vomiting may have other testing or medical treatment (eg, PPI for cases of suspected reflux), with need for endoscopy determined by clinical considerations. Because EoE presents with a wide range of symptoms, this algorithm cannot anticipate every clinical possibility and provides leeway for the age-appropriate evaluation deemed necessary.

When endoscopy is performed, the practitioner should evaluate for endoscopic signs of EoE (including esophageal rings, longitudinal furrows, exudates, edema, strictures, or narrow caliber esophagus, ideally quantified using the EoE Endoscopic Reference Score³⁴) and for alternative esophageal disorders. In all cases where EoE is a clinical possibility (even when normal mucosa is visualized),^{35,36} esophageal biopsy specimens should be obtained. As per prior guidelines, multiple biopsy specimens from 2 or more esophageal levels, targeting areas of apparent inflammation, are recommended to increase the diagnostic yield.^{3,4,11,37-39} Gastric and duodenal biopsy specimens should be obtained as clinically indicated by symptoms, endoscopic findings in the stomach or duodenum, or high index of suspicion for a mucosal process. Although gastric and duodenal biopsies in the absence of symptoms or endoscopic abnormalities have a

Table 2. EoE Diagnostic Criteria

- Symptoms of esophageal dysfunction
 - Concomitant atopic conditions should increase suspicion for EoE.
 - Endoscopic findings of rings, furrows, exudates, edema, stricture, narrowing, and crepe paper mucosa should increase suspicion for EoE.
- ≥ 15 eos/hpf (~ 60 eos/mm²) on esophageal biopsy
 - Eosinophilic infiltration should be isolated to the esophagus.
- Assessment of non-EoE disorders that cause or potentially contribute to esophageal eosinophilia

low yield in identifying other eosinophilic gastrointestinal disorders, they are routinely obtained in pediatric endoscopy and are recommended in prior pediatric EoE guidelines.^{9,12,40}

At this stage in the algorithm, a patient would be considered to have clinically suspected EoE if there are symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on biopsy. There may be patients who enter the algorithm at this step, even if EoE was not a clinical consideration before the endoscopy and biopsy—for example, if the endoscopy was performed for a non-esophageal indication or for atypical reflux symptoms. The key point is that the presence of esophageal eosinophilia on histologic examination without further consideration of the clinical presentation is not diagnostic of EoE.^{4,11,41}

Because of the data discussed, a PPI trial is not required for diagnosis of EoE in this algorithm. However, use of concomitant therapies must be considered when interpreting endoscopy and biopsy results.^{29,31} A diagnosis of EoE cannot be definitively ruled out in patients who have an initial endoscopy on PPI therapy and have normal biopsy results, because their biopsy results in the absence of PPI therapy are not known. For patients who respond to PPI therapy, clinicians must decide whether ongoing long-term PPI therapy should be used or whether further evaluation without PPI therapy should be considered. Conversely, when patients receiving PPI treatment come to endoscopy, they may have endoscopic and biopsy findings consistent with EoE, but clinicians still need to follow through with the remainder of the diagnostic algorithm.

All patients with esophageal eosinophilia of ≥ 15 eos/hpf (~ 60 eos/mm²) should be evaluated for non-EoE disorders that cause or potentially contribute to esophageal eosinophilia. GERD continues to present a unique situation (see “Evaluating for the Contribution of GERD” section). Hyper-eosinophilic syndrome, non-EoE eosinophilic gastrointestinal disorders, achalasia, Crohn’s disease, infections, connective tissue disorders, and drug hypersensitivity reactions (Table 3) have been associated with esophageal

eosinophilia but are uncommon or present with clinical features that readily distinguish them from EoE.^{4,11}

EoE is finally diagnosed after evaluation shows that there are no other causes substantially contributing to symptoms and esophageal eosinophilia. We define confirmed EoE as symptoms of esophageal dysfunction, at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on biopsy, and evaluation showing no significant other causes of symptoms and/or esophageal eosinophilia. It is important that the definition of esophageal eosinophilia and EoE be uniform among adult and pediatric gastroenterologists, allergists, and pathologists, as well as among both clinicians and researchers.

Complexities in EoE Diagnosis

Phenotypic Variability. A major complexity in EoE diagnosis is that there is substantial phenotypic variability in presentation based on age and duration of disease.^{31,42–45} Diagnosis may be straightforward in a young man with food and environmental allergies, a long-standing history of dysphagia and food impaction, endoscopy showing rings, furrows, edema, and exudates, and esophageal eosinophilia. However, a child or adult presenting with heartburn, nausea/vomiting, or epigastric pain and who has an endoscopy showing subtle edema and biopsy results showing esophageal eosinophilia (≥ 15 eos/hpf) presents a distinctly different challenge. It is therefore key to understand the various presentations of esophageal eosinophilia and EoE and that the finding of increased eosinophils on biopsy cannot in isolation be equated with a definite diagnosis of EoE. In addition, we provide a set of illustrative cases (Supplementary Material 2) across the age and phenotypic spectrum to highlight how individual patients may fit into the presented diagnostic algorithm.

Evaluating for the Contribution of GERD. GERD is defined as a condition that develops when reflux of gastric contents causes troublesome symptoms and/or complications.⁴⁶ The lack of 1 single criterion standard for the diagnosis of GERD makes attempts at defining the accuracy of any individual test problematic. Composite definitions of GERD using a combination of reflux esophagitis, abnormal pH testing, symptom association probability metrics, and symptom response to PPI therapy have reported 42%–65% sensitivity and 70% specificity for validated symptom instruments for the diagnosis of GERD.⁴⁷ However, endoscopic features of GERD,^{48,49} histologic features of basal zone hyperplasia, papillary elongation, inflammatory cell infiltrate and dilated intercellular spaces, and symptom response to PPI therapy^{47,50} have limitations in both sensitivity and specificity. In some patients, because it may be difficult to ascertain the precise contribution of GERD to esophageal eosinophilia, clinical evaluation for GERD could be undertaken in concordance with published GERD guidelines before a definitive diagnosis of EoE.^{51,52}

Available studies examining the distinction between GERD and EoE (Supplementary Material 3) are limited by study design, absence of comprehensive testing modalities, and the lack of a criterion standard to define either condition. Furthermore, the high background prevalence of GERD

Table 3. Conditions Associated With Esophageal Eosinophilia

- Eosinophilic esophagitis
- Eosinophilic gastritis, gastroenteritis, or colitis with esophageal involvement
- GERD
- Achalasia and other disorders of esophageal dysmotility
- Hypereosinophilic syndrome
- Crohn’s disease with esophageal involvement
- Infections (fungal, viral)
- Connective tissue disorders
- Hypermobility syndromes
- Autoimmune disorders and vasculitides
- Dermatologic conditions with esophageal involvement (ie, pemphigus)
- Drug hypersensitivity reactions
- Pill esophagitis
- Graft vs host disease
- Mendelian disorders (Marfan syndrome type II, hyper-IgE syndrome, *PTEN* hamartoma tumor syndrome, Netherton syndrome, severe atopy metabolic wasting syndrome)

Table 4. Future Research Directions Related to PPIs and Esophageal Eosinophilia

Research Category	Research Topic
Basic research	<ul style="list-style-type: none"> • Interaction between GERD and EoE in animal models • Elucidation of mechanism of PPIs including anti-inflammatory effects in vitro and in vivo • Genetics of EoE as a function of PPI responsiveness • Transcriptome that distinguishes EoE as a function of PPI responsiveness
Clinical/translational research	<ul style="list-style-type: none"> • Comparison of PPIs with topical steroids and dietary elimination in treatment-naïve EoE patients • Comparative effectiveness of PPIs vs topical steroids or dietary elimination therapy • Assessment of efficacy of topical steroid and dietary elimination treatment in PPI responders • Determination of optimal short- and long-term PPI dosing, as well as safety of these chronic PPI dosing regimens <ul style="list-style-type: none"> ◦ Assess in the context of the <i>CPY2C19</i> genotype ◦ Assess in nonwhite populations • Determination of efficacy of PPIs on symptom response using validated instruments <ul style="list-style-type: none"> ◦ Assess whether symptom and histologic responses are concordant ◦ Assess for differences in histologic responses in different levels of the esophagus • Phenotypic and mechanistic distinctions between GERD-related, epithelial barrier-induced eosinophilia vs non-GERD atopic esophagitis with eosinophils • Assessment of the role of other non-PPI acid suppressive drugs (eg, vonoprazan or H₂ blockers) • Assessment of the role of PPI therapy in combination with either topical steroids or dietary elimination in partial responders to PPIs • Characterization of the natural history of esophageal eosinophilia related to <ul style="list-style-type: none"> ◦ Esophageal remodeling and fibrosis ◦ Loss of PPI response ◦ Recurrence of eosinophilia after stopping PPI ◦ Risk of neoplasia and malignancy • Characterization of the natural history of esophageal eosinophilia in the absence of symptoms of esophageal dysfunction • Implications of a prior PPI-REE diagnosis • Determination of predictors of PPI response, including molecular and genetic determinants • Determining role of environmental factors in EoE, particularly related to PPI responsiveness • Identifying EoE disease endotypes and their relationship to treatment responses such as PPI therapy

(10%–20%) confounds efforts to differentiate GERD and EoE.⁴⁶ Adding PPI-REE to this discussion is a further complexity. Some patients with PPI-REE appear to have an increased GERD signature as evidenced by a higher degree of abnormal pH testing, symptoms of GERD, manometric features consistent with GERD, and fewer endoscopic features of EoE.^{6,8–10,53} Assessing GERD features using tissue biomarkers or mucosal impedance may be useful in the future, because preliminary studies have been promising,^{17,54–58} as have been some symptom scores.^{42,59–62} Molecular studies show a substantial overlap in gene expression between EoE and PPI-REE and identify a molecular signature for the pathogenesis of EoE that is distinct from GERD.^{20,21,63–65} At this time, though, there is no single test that can be used clinically to reliably distinguish EoE from GERD, and clinicians will need to take into account individual patient features and perform clinically indicated testing as needed. For example, a patient with erosive esophagitis and a peptic stricture might present with symptoms suggestive of EoE (dysphagia, heartburn) and have esophageal eosinophilia, but GERD would be the primary diagnosis. Additionally, when GERD and EoE overlap, patients will need management and follow-up of GERD and coexisting Barrett's esophagus, if present, as per published guidelines.^{51,66}

Initial Treatment and Follow-Up After EoE Is Confirmed. It is beyond the scope of this article to provide

comprehensive recommendations for the treatment of EoE.^{29,31} To date, no prospective, double-blind, randomized trial has compared the efficacies of steroids to PPI or diet to PPI. However, because of low cost, good safety profile, convenience, and a large body of literature describing PPI response in patients with esophageal eosinophilia and endoscopic findings suggestive of EoE, a PPI should be considered as a potential early or initial treatment, although swallowed steroids or dietary elimination may also be considered.^{27,29,32} If diet or steroid therapy is used as a first-line therapy but is ineffective on follow-up endoscopy with biopsy, PPI therapy should be considered, because there is a good chance that this will be successful.⁶⁷ It is also necessary to realize that because GERD and EoE may coexist, some patients may need to be treated with both a PPI and different anti-inflammatory treatment (eg, dietary elimination or a topical steroids) to optimally treat both conditions, although there are few data on combination therapy. Finally, treatment decisions must be made with the understanding that most data on response rates for topical steroids, dietary elimination, and novel/emerging treatments in EoE are largely in the patient population that has failed to respond to PPI treatment previously.^{31,68,69}

Because there are limited long-term treatment data available, patients with esophageal eosinophilia and EoE need to have close and structured follow-up with symptomatic, endoscopic, and histologic assessment. For those

who respond to a PPI and are maintained on these medications, regular clinical follow-up, including future endoscopies with biopsy, may be indicated because a proportion may lose response over time,^{70,71} as can happen with other EoE therapies.^{72–76} There are no data on outcomes in truly asymptomatic patients with esophageal eosinophilia. Because of concerns of progression from inflammation to fibrosis,^{43–45,77} these patients also merit clinical follow-up.

Approach to Clinical Trials and Regulatory Agencies. As noted, one of the principles in updating EoE diagnostic criteria was to ensure that patients previously treated in clinical trials for EoE would still meet criteria for EoE diagnosis. Indeed, patients diagnosed with EoE as per prior guidelines (with failure to respond to a PPI trial) would still meet criteria as having EoE as per the updated guidelines, provided that other causes of and contributions to esophageal eosinophilia had been assessed. Going forward, however, a clinical trial design must specify and provide the rationale for the subtype of EoE population being included, be it PPI nonresponsive, PPI responsive, or PPI naïve. Similar considerations would be needed for other EoE treatments as well. These criteria will also allow new research and clinical trials to be conducted that will move the field forward. For example, patients who were previously diagnosed with PPI-REE might be reclassified as having EoE and could be enrolled into clinical trials.

Future Research Directions

With updating the diagnostic algorithm for EoE and reviewing the literature related to the treatment effect of PPIs on esophageal eosinophilia, multiple gaps in knowledge and important research questions were identified (Table 4). This new algorithm acknowledges that in some cases there may be clinical ambiguity between EoE and GERD, or esophageal eosinophilia without symptoms, and in these situations ongoing close follow-up is mandatory. This document challenges researchers to continue to identify clinical phenotypes and understand the biology and clinical role of PPIs in patients with esophageal eosinophilia and EoE. In addition, understanding the mechanism of the dramatic effect of PPI therapy on type 2 allergic inflammation holds promise for treating EoE and other diseases characterized by similar processes. Together, this knowledge will help guide regulatory agencies, industry partners, and patient advocacy groups to understand the best subpopulations of EoE to study for drug and other therapeutic development, to continue to improve outcomes for all EoE patients.

Conclusion

A tremendous amount of progress has been made in the understanding of EoE in the last 2 decades spanning clinical presentation, epidemiology, genetics, pathogenesis, treatment, and outcomes. With such a rapid evolution of knowledge, diagnostic criteria must also evolve. Although EoE and GERD were first believed to be distinct and separable by a PPI trial, there was increasing recognition that the relationship was far more complex, that they could co-exist,

and that each might influence the other. With the identification of patients who responded to PPI treatment, it was not initially known if PPI-REE was a subtype of EoE, an atypical manifestation of GERD, or a unique entity. Now, the evidence suggests that in many cases PPI-REE is indistinguishable from EoE and ta PPIs are better classified as a treatment for esophageal eosinophilia that may be due to EoE than as a diagnostic criterion. These updated international consensus criteria reflect this concept. As the field continues to develop and the research questions identified during this process are answered, the criteria presented here will evolve in the context of new data and advances.

Supplementary Material

Note: To access the supplementary material accompanying this article, visit the online version of *Gastroenterology* at www.gastrojournal.org, and at <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>.

References

1. Dellon ES, Aderoju A, Woosley JT, Sandler RS, Shaheen NJ. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2300–2313.
2. Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Toward uniformity in the diagnosis of eosinophilic esophagitis (EoE): the effect of guidelines on variability of diagnostic criteria for EoE. *Am J Gastroenterol* 2011;106:824–833.
3. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342–1363.
4. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.e6.
5. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus—peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
6. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96–100.
7. Sayej WN, Patel R, Baker RD, et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393–399.
8. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–117.
9. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1854–1860.

10. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:300–307.
11. **Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I**, et al. ACG Clinical Guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679–692.
12. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58: 107–118.
13. Hirano I. Editorial: should patients with suspected eosinophilic esophagitis undergo a therapeutic trial of proton pump inhibition? *Am J Gastroenterol* 2013; 108:373–375.
14. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1301–1306.
15. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:603–608.
16. Warners MJ, van Rhijn BD, Curvers WL, et al. PPI-responsive esophageal eosinophilia cannot be distinguished from eosinophilic esophagitis by endoscopic signs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27:506–511.
17. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2015–2022.
18. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:955–965.
19. Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, et al. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic oesophagitis, proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:231–238.
20. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:187–197.
21. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010–2013.e4.
22. Lucendo AJ, Arias A, Gonzalez-Cervera J, et al. Dual response to dietary/topical steroid and proton pump inhibitor therapy in adult patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137:931–934.e2.
23. Sodikoff J, Hirano I. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia does not preclude food-responsive eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:631–633.
24. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824–832.
25. Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One* 2012;7:e50037.
26. van Rhijn BD, Weijnenborg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815–1823.e2.
27. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:524–531.
28. Eluri S, Dellon ES. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia and eosinophilic oesophagitis: more similarities than differences. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:309–315.
29. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335–358.
30. Brouwers M, Kho ME, Brownman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in healthcare. *Can Med Assoc J* 2010; 182:E839–E842.
31. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147:1238–1254.
32. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.e1.
33. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67:477–490.
34. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–495.
35. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–996.e5.
36. Dellon ES, Gebhart JH, Higgins LL, et al. The esophageal biopsy “pull” sign: a highly specific and treatment-responsive endoscopic finding in eosinophilic esophagitis (with video). *Gastrointest Endosc* 2016;83:92–100.
37. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, et al. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006;64:313–319.

38. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, et al. Histopathologic variability in children with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:716–721.
39. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015;28:383–390.
40. Kaur S, Rosen JM, Kriegermeier AA, et al. Utility of gastric and duodenal biopsies during follow-up endoscopy in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;65:399–403.
41. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:257–268.
42. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305–1313.
43. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–1236.e2.
44. Dellon ES, Kim HP, Sperry SL, et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. *Gastrointest Endosc* 2014;79:577–585.e4.
45. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of diagnostic delay and other risk factors on eosinophilic esophagitis phenotype and esophageal diameter. *J Clin Gastroenterol* 2016;50:134–140.
46. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920.
47. Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714–721.
48. Ayazi S, Lipham JC, Portale G, et al. Bravo catheter-free pH monitoring: normal values, concordance, optimal diagnostic thresholds, and accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:60–67.
49. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102–1111.
50. Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518–527.
51. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:308–328.
52. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Proton pump inhibitor therapy for eosinophilic esophagitis: a paradigm shift. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1770–1773.
53. Savarino EV, Tolone S, Bartolo O, et al. The GerdQ questionnaire and high resolution manometry support the hypothesis that proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia is a GERD-related phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:522–530.
54. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:20–26.
55. Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:264–271.
56. Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1503–1511.
57. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic mucosal impedance measurements correlate with eosinophilia and dilation of intercellular spaces in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1242–1248.
58. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015;148:334–343.
59. Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, et al. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:401–406.
60. Mulder DJ, Hurlbut DJ, Noble AJ, Justinich CJ. Clinical features distinguish eosinophilic and reflux-induced esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:263–270.
61. Dellon ES, Rusin S, Gebhart JH, et al. A clinical prediction tool identifies cases of eosinophilic esophagitis without endoscopic biopsy: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1347–1354.
62. von Arnim U, Rohl FW, Miehke S, et al. Clinical symptom tool that raises the index of suspicion for eosinophilic esophagitis in adults and drives earlier biopsy for definitive diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:417–426.
63. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology* 2013;145:1289–1299.
64. Dellon ES, Veerappan R, Selitsky SR, et al. A Gene expression panel is accurate for diagnosis and monitoring treatment of eosinophilic esophagitis in adults. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e74.
65. Dellon ES, Yellore V, Andreatta M, Stover J. A single biopsy is valid for genetic diagnosis of eosinophilic esophagitis regardless of tissue preservation or location in the esophagus. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:151–157.
66. Shaheen NJ, Falk GW, Iyer PG, Gerson LB. ACG Clinical Guideline: diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2016;111:30–50.
67. Muir AB, Wang ML, Metz D, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: too early to change clinical practice. *Gut* 2017;66:979–980.
68. Cotton CC, Eluri S, Wolf WA, Dellon ES. Six-food elimination diet and topical steroids are effective for

- eosinophilic esophagitis: a meta-regression. *Dig Dis Sci* 2017;62:2408–2420.
69. Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2015;373:1640–1648.
 70. Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical subphenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1413–1419.
 71. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567–1575.
 72. Dellon ES, Katzka DA, Collins MH, et al. Safety and efficacy of oral budesonide suspension for maintenance therapy in eosinophilic esophagitis: results from a prospective open-label study of adolescents and adults. *Gastroenterology* 2016;150(Suppl 1):S188.
 73. Eluri S, Runge TM, Hansen J, et al. Diminishing effectiveness of long-term maintenance topical steroid therapy in PPI nonresponsive eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2017;8:e97.
 74. Rajan J, Newbury RO, Anilkumar A, et al. Long-term assessment of esophageal remodeling in patients with pediatric eosinophilic esophagitis treated with topical corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:147–156.e8.
 75. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:985–993.
 76. Reed CC, Fan C, Koutlas NT, et al. Food elimination diets are effective for long-term treatment of adults with eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:836–844.
 77. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:319–322.e3.

Author names in bold designate shared co-first authorship.

Received March 6, 2018. Accepted July 3, 2018.

Reprint requests

Address requests for reprints to: Evan S. Dellon, MD, MPH, CB #7080, Room 4140 Bioinformatics Building, 130 Mason Farm Road, Chapel Hill, North Carolina 27599-7080. e-mail: edellon@med.unc.edu; fax: (919) 843-2508.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the input and collaboration from the patient advocacy groups, including American Partnership for Eosinophilic Disorders (APFED), Campaign Urging Research for Eosinophilic Disease (CURED), and Eosinophilic Family Coalition (EFC). We would also like to acknowledge Linda Perez for her administrative assistance with both the AGREE conference and with the manuscript preparation and Angelika Zalewski for her assistance with coordinating the AGREE conference.

Evan S. Dellon, Chris A. Liacouras, Javier Molina-Infante, Glenn T. Furuta, Jonathan M. Spergel, Noam Zevit, Stuart J. Spechler, Stephen E. Attwood, Alex Straumann, Ikuo Hirano, and Albert J. Bredeoord are AGREE Team conference leaders.

Author contributions: Project conception/design: Evan S. Dellon, Glenn T. Furuta, Ikuo Hirano, and Jonathan M. Spergel. Drafting of the article: Evan S. Dellon, Chris A. Liacouras, Javier Molina-Infante, Glenn T. Furuta, Jonathan M. Spergel, Noam Zevit, Stuart J. Spechler, Stephen E. Attwood, Alex Straumann, Ikuo Hirano, and Albert J. Bredeoord. Data review/interpretation, critical revision, and approval of final draft: all authors.

Conflicts of interest

These authors disclose the following: Evan S. Dellon has served as a consultant for Adare, Allakos, Alivio, Banner, Celgene/Receptos, Enumeral, GSK, Regeneron, and Shire; received research funding from Adare, Celgene/Receptos, Miraca, Meritage, Nutricia, Regeneron, and Shire; and received an educational grant from Banner and Holoclara. Chris A. Liacouras has served as a consultant for Shire, Adare, Abbott Nutrition, Receptos, and TEVA. Molina-Infante and received research funding from and served as a consultant for Dr. Falk Pharma. Glenn T. Furuta is founder of EnteroTrack, has served as a consultant for Shire, and received royalties from UpToDate. Jonathan M. Spergel has served as a consultant for Regeneron, DBV Technology, Kaleo, Grant-DBV Technology, Aimmune Therapeutics, Food Allergy Research Education; received royalties from UpToDate and Straumann; has consultant agreements with Actelion, AstraZeneca, Calypso, Celgene-Receptos, Falk, GSK, Sanofi-Regeneron, Tillotts, and Zealand; and received research funding from Falk. Stuart J. Spechler has served as a consultant for Ironwood Pharmaceuticals and Takeda Pharmaceuticals and received royalties from UpToDate. Stephen E. Attwood has served as a consultant for Dr Falk Pharma. Alex Straumann has served as a consultant for Actelion, Calypso, Falk, GSK, Novartis, Nutricia, Pfizer, Receptos-Celgene, Regeneron-Sanofi, Roche-Genentech, and Tillotts. Seema A. Aceves has served as a consultant for Regeneron; received research funding from Ferring Research Institute and receives patent royalties as co-inventor of oral viscous budesonide, Shire Pharma licensed. Jeffrey A. Alexander has financial interest in Meritage Pharmacia. Dan Atkins has served as a consultant for DBV Technology. Carine Blanchard is employed by Nestec Ltd. Mira Chehade has served as a consultant for Actelion, Shire, and Allakos and received research funding from Nutricia, Shire, and Regeneron. Etaire Cheng has served as a consultant for Abbott Nutrition. Margaret H. Collins has served as a consultant for Shire, Regeneron, Receptos, and Adare and received research funding from Shire, Regeneron, and Receptos. Carla M. Davis is an advisor for Moonlight Therapeutics, Inc; received research support from Nutricia North America, DBV Technologies, and Aimmune Therapeutics; has served as a consultant for Aimmune Therapeutics; and received an educational grant from Mylan. Jorge A. Dias has served as a consultant for Danone, AbbVie, and Shire. Carlo Di Lorenzo has served as a consultant for Shire, QOL, Sucampo, and Bayer; Ranjan Dohil, The University of California, San Diego has a financial interest in Shire Pharmaceuticals, the company to which oral viscous budesonide is licensed. Ranjan Dohil and the University of California, San Diego may financially benefit from this interest if the company is successful in developing and marketing its own product. The terms of the arrangement have been reviewed by the University of California, San Diego in accordance with its conflict of interest policies. Gary W. Falk received research funding from Adare, Shire, Regeneron, and Celgene/Receptos. Christina T. Ferreira has served as a consultant and/or speaker for Danone, Farnocimica, and Alexion; Adam Fox has served as a consultant for Abbott Nutrition, Danone, Mead Johnson, and Nestle; received research funding from Danone Gonsalves; received royalties from UpToDate; and served on the advisory board of Allakos. Sandeep K. Gupta has served as a consultant for Abbott, Allakos, QOL, Receptos, and Shire and received research support from Shire. David A. Katzka received research funding from Shire. Yoshiakazu Kinoshita has served as a consultant for Eisai, EA Pharma, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Takea, and Otsuka and received research funding from Eisai, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Takeda, and Otsuka; David C. Metz has served as a consultant for Novartis and Takeda and received research support from AAA, Ipsen, Lexicon, and Wren Laboratories. Stephan Miehlke has received speaker's honoraria from Dr. Falk Pharma. Amanda B. Muir received research funding from Holoclara. Vincent A. Mukkada has served as a consultant for Shire. Simon Murch received lecture fees from Nutricia. Samuel Nurko has served as a consultant for Sucampo Pharmaceutica. Rok Orel has served as a consultant and/or speaker for Nutricia, BioGaia, Medis, AbbVie, Lek, and Dr Falk. Alexandra Papadopoulou received speaker's honoraria and/or research grants from Nestle, Nutricia, and Vianex. Hamish Philpott received educational support from Aspen Australia. Rachel Rosen has served as a consultant for Jansen Pharmaceuticals. Marc E. Rothenberg has served as a consultant for Pulm One, Spoon Guru, Celgene, Shire, Astra Zeneca, GlaxoSmithKline, Allakos, Adare, Regeneron, and Novartis; has an equity interest in the first 3 listed and Immune Pharmaceuticals; received royalties from reslizumab (Teva Pharmaceuticals); and is an inventor of patents owned by Cincinnati Children's. Alain Schoepfer has served as a consultant for Adare, Falk, Receptos, and Regeneron. Neil Shah has provided unrestricted lectures and consultancy work for Nutricia, Nestle Health Sciences, and Mead Johnson. Mary J. Souza has served as a consultant for Ironwood Pharmaceuticals. Nicholas J. Talley received grant/research support from Rome Foundation, Abbott Pharmaceuticals, Datapharm, Pfizer, Salix, Prometheus Laboratories, and Janssen and has served on consultant/advisory boards for Adelphi Values GI Therapies Allergens PLC, Napo Pharmaceutical, Outpost Medicine, Samsung Bioepis, Yuhan, Synergy, and Theravance. Michael F. Vaezi received research support from Diversatek Healthcare, Vanderbilt University, and Diversatek Healthcare Inc. (Denver, CO) and jointly holds a patent on the mucosal impedance technology discussed. Yvan Vandenplas participated as a clinical investigator, and/or advisory board member, and/or consultant, and/or

speaker for Abbott Nutrition, Aspen, Biocodex, Danone, Nestle Health Science, Nestle Nutrition Institute, Nutricia, Mead Johnson Nutrition, Rontis, United Pharmaceuticals, and Wyeth. Mario C. Vieira has served as a consultant and/or speaker for Danone, Nestlé Nutrition Institute, and Aché Laboratories. Marjorie M. Walker received research funding from Prometheus Laboratories. Barry K. Wershil has served on the speaker bureau for Mead Johnson Nutrition and Abbott Nutrition. Ikuo Hirano has served as a consultant for Adare, Allakos, Celgene/Receptos, Regeneron, and Shire and received research funding from Adare, Celgene/Receptos, Meritage, Regeneron, and Shire. Albert J. Bredenoord has served as a consultant for AstraZeneca, Given, MMS, Sandhill, Falk, Bayer, Nutricia, Allergan, Astellas, and Shire and

received research funding from Given, MMS, Falk, Bayer, Nutricia, and Shire. The remaining authors disclose no conflicts.

Funding

This work was supported by The International Gastrointestinal Eosinophilic Diseases Researchers (TIGERS); The David and Denise Bunning Family; U54AI117804 (CEGIR), which is part of the Rare Disease Clinical Research Network (RDCRN), an initiative of the Office of Rare Disease Research (ORDR) and NCATS and is funded through collaboration between NIAID, NIDDK, NCATS, and patient advocacy groups including APFED, CURED, and EFC; and NIH K24DK100303 (to Glenn T. Furuta).

Supplementary Material 1

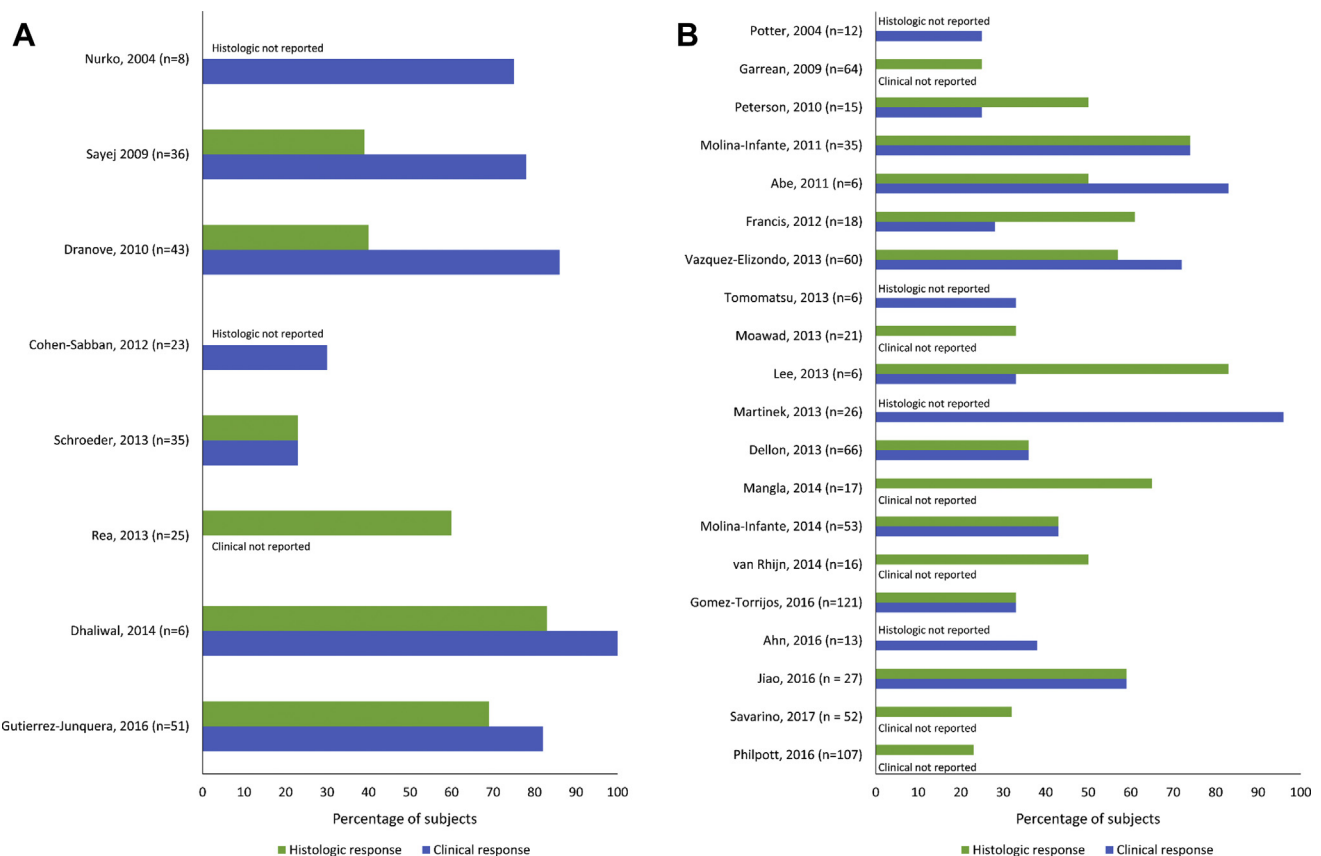
Role of PPI Treatment of Esophageal Eosinophilia

To assess the role of PPI treatment in esophageal eosinophilia, we defined *suspected EoE* as symptoms of esophageal dysfunction and at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on esophageal biopsy and *confirmed EoE* as symptoms of esophageal dysfunction, at least 15 eos/hpf (or ~ 60 eos/mm²) on biopsy, after evaluation for other causes of esophageal eosinophilia. We divided patients into either children or adolescents/adults, based on the similarity of the clinical presentation within these age ranges (nonspecific vs dysphagia-predominant symptoms).¹

PPI Treatment in Children. Most studies on severe (≥ 15 eos/hpf) pediatric esophageal eosinophilia had been conducted since 2006 and were largely retrospective or were case studies with varying PPI doses and duration of therapy,^{2–8} although 2 more recent studies were prospective.^{7,8} Although there were limited reports in children, there was evidence that PPIs could be used to treat esophageal eosinophilia when response was measured by histologic improvement; clinical responses were less frequently studied, and it was difficult to draw conclusions about symptom benefit with the current data. Overall, excluding the individual case series, histologic response

rates ranged from 23% to 83%, and clinical response rates were 23%–82% (Supplementary Figure 1A).

Ngo et al reported a series of 3 patients, of whom 2 were younger than 18 years.³ Both patients had esophageal eosinophilia that responded to a PPI (PPI dose between 1 and 2 mg/kg/d). In a retrospective study in 2009 by Sayej et al, 14 of 36 patients who had esophageal eosinophilia showed a significant response to PPI therapy (PPI dose varied).⁴ That same year, Dranove et al conducted a retrospective study of 43 patients with esophageal eosinophilia who were treated with an average of 1 mg/kg/d of PPI therapy for an unknown duration.² Of these, histology improved in 17 from >15 eos/hpf to <5 eos/hpf, and only 41% had an abnormal pH probe result. In a 2013 prospective study, Rea et al found that 15 of 25 patients with severe esophageal eosinophilia responded to PPI (exact doses unknown).⁷ Interestingly, 4 patients who underwent Nissen fundoplication continued to have normal esophageal histology results and no longer needed PPI therapy, indicating that some of the response could be due to reflux. Similarly, Gutierrez-Junquera et al. reported a prospective study of 51 patients who received up to 1 mg/kg twice daily of PPI therapy for 8 weeks⁸; 47% showed complete histologic resolution, and 22% had a partial histologic response. Fourteen patients were followed up for a year maintained on 1 mg/kg once daily of PPI therapy; 9 maintained a complete response, and 2 maintained a partial response.



Supplementary Figure 1. Summary of histologic and clinical response rates for PPI treatment of esophageal eosinophilia in studies with >5 subjects reported. (A) Studies in children. (B) Studies in adolescents/adults.

In a meta-analysis by Lucendo and colleagues assessing PPIs for treatment of symptomatic esophageal eosinophilia, the pooled histologic response to PPI treatment in children with ≥ 15 eos/hpf was 54% (95% confidence interval [CI], 38–70), although heterogeneity was high ($I^2 = 66\%$).⁹ The clinical response was even higher (65%; 95% CI, 43–84), but so was the heterogeneity ($I^2 = 84\%$). Responses were similar regardless of PPI dosing. These results must be interpreted in the context of limitations in the literature. For example, the etiology of esophageal eosinophilia has not been well studied; in particular, the relation between allergen/immune-mediated vs acid/peptic-mediated mechanisms of eosinophilia remain unclear. Some patients with esophageal eosinophilia who responded to PPI therapy also improved after having a Nissen fundoplication,⁷ whereas other patients who responded may or may not have had abnormal pH probe results.² The durability of the response to PPI therapy in children has also been questioned in some reports.^{5,6}

Because the definition of EoE in children has included nonresponse to PPI therapy, there are no data that compare PPIs as the primary treatment of children with dietary elimination or topical steroids. Most of the data in children/adolescents were based on using diet or topical steroids only after PPI therapy had already failed.¹ The available evidence shows that the optimal dose of PPI therapy to induce remission of severe esophageal eosinophilia is up to 1 mg/kg twice a day (although some studies have shown a response with less than this dose), with a maximum of 30 mg twice a day of lansoprazole and 40 mg twice a day of omeprazole, for approximately 8 weeks.

PPI Treatment in Adolescent and Adults. There was substantial evidence that PPIs can be used to treat esophageal eosinophilia in adolescents and adults with suspected EoE when the response was measured by histologic improvement. The studies that provide this evidence include case reports/series and retrospective studies,^{3,10–20} prospective investigations,^{21–31} and randomized clinical trials.^{32,33} The reported rates for histologic response to PPI treatment in these studies ranged from 23% to 83% (Supplementary Figure 1B). The meta-analysis by Lucendo et al reported a pooled histologic response rate of 50% (95% CI, 40–59) for PPI use in adults, although there was substantial heterogeneity ($I^2 = 70\%$).⁹ Overall, the interpretation of the data is limited by a number of small studies with retrospective designs, lack of what would be termed an *adequate* PPI trial with twice daily dosing for at least 8 weeks,^{34,35} lack of a consistent definition of *histologic response*, few data on PPI response in non-White predominant populations, and lack of randomized clinical trials incorporating all of these features.

When examining the set of prospective studies alone,^{21–33} the range of histologic responses to PPI was 23%–74%, and in the meta-analysis the pooled rate was 53% (95% CI, 44–61; $I^2 = 53\%$).⁹ Complicating the interpretation is the fact that 4 different histologic thresholds were used to define response (<5 eos/hpf,^{26,31} <7 eos/hpf,³³ ≤ 10 eos/hpf,²¹ and <15 eos/hpf^{23–25,27,29,30,32}), and 2 studies did not specify a

histologic response threshold.^{22,28} When examining the prospective studies that used high-dose or twice daily PPI treatment,^{21–24,26–31} we found that the range of histologic responses was also 23%–74% and the pooled rate was 56% (95% CI, 46–66; $I^2 = 60\%$).⁹

There were 2 clinical trials that randomized patients with suspected EoE to receive either a PPI or a topical steroid.^{32,33} In the study by Peterson et al,³² 15 subjects were randomized to receive esomeprazole 40 mg daily, and 15 were randomized to swallowed fluticasone 440 μg twice daily, both for an 8-week course; 12 and 13 subjects in each group, respectively, completed treatment. Six patients (50%) in the esomeprazole arm and 4 patients (31%) in the fluticasone arm achieved the ≤ 15 eos/hpf histologic endpoint ($P = .28$). In the study by Moawad et al, the same treatment arms and dosages were used, with 21 subjects in each arm.³³ A total of 7 patients (33%) in the esomeprazole arm and 4 patients (19%) in the fluticasone arm achieved the ≤ 15 eos/hpf histologic endpoint ($P = .48$). These rates of PPI response are lower than the pooled rates described for the high-dose PPI treatments and are also lower than the pooled rates reported for once daily PPI use (50%; 95% CI, 29–54).⁹

Although the evidence would suggest that PPIs have a beneficial impact on symptoms in patients with suspected EoE, there are a number of limitations to consider. Symptom or clinical response rates ranged from 25% to 96% in the referenced studies, but most studies did not report or quantify a specific response threshold. In addition, part of the symptomatic improvement could be due to typical reflux symptoms that respond to acid inhibition, or even acid hypersensitivity, in EoE despite lack of documented GERD.³⁶ In a meta-analysis, the pooled clinical response rate in adults is higher than the histologic response rate (56%; 95% CI, 41–70), but with a high degree of heterogeneity ($I^2 = 78\%$).⁹ It is difficult to interpret these data. No studies measured symptoms or quality of life using a validated EoE metric, and most studies reported a general or overall symptom improvement, which is difficult to compare between studies. Although some studies showed histologic/symptomatic concordance,^{37,38} others showed absence of symptoms in some patients despite recurrent eosinophilia when the PPI dose was lowered.^{30,39} This lack of rigor in symptom measurement, coupled with the heterogeneity already discussed, makes understanding the impact of PPIs on symptoms of suspected EoE a priority for future research (see “Future Research Directions” in the main body of the paper).

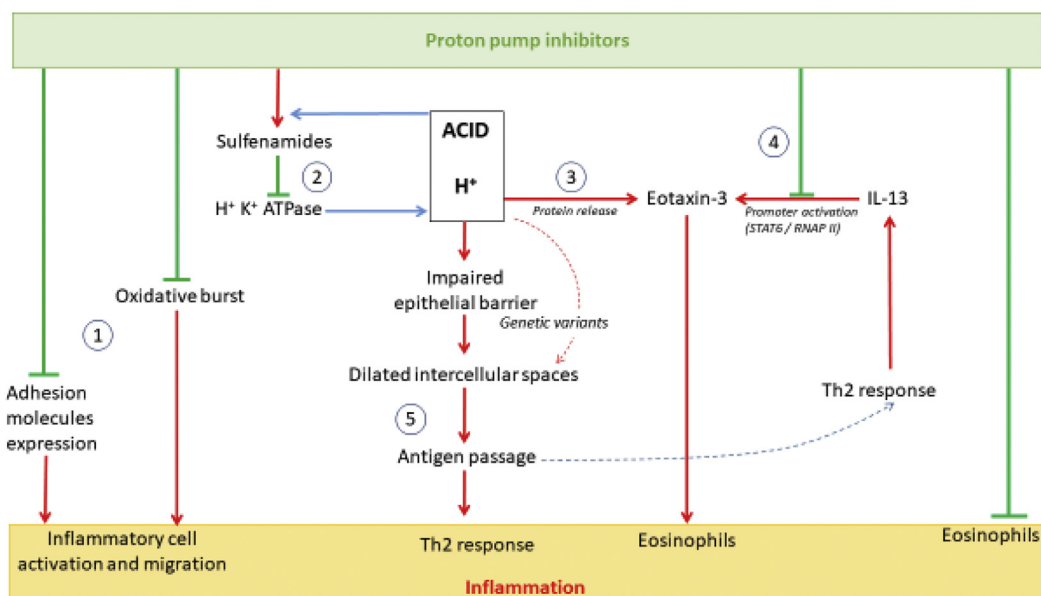
Similar to in children, there is currently little published evidence examining the use of PPIs as a primary (or first-line) treatment in adolescents and adults with confirmed EoE. Nevertheless, there is substantial clinical experience with using a PPI before treating with either a topical steroid or dietary elimination. In fact, most randomized controlled trials of topical steroid treatment in EoE required nonresponse to a PPI, as did many of the large studies of dietary elimination in EoE.¹ Therefore, current response rates for topical steroids and dietary elimination must be assessed in the context that the patients under study were PPI nonresponders.

Potential Mechanisms of PPI Response. The notion that resolution of symptomatic esophageal eosinophilia with PPI therapy established a diagnosis of GERD and excluded a diagnosis of EoE was based on the following assumptions: (1) gastric acid inhibition is the only important effect of PPIs, and (2) acid reflux does not contribute to antigen-mediated esophageal eosinophilia; therefore, (3) GERD is the only esophageal disease that can respond to PPIs. Recent data suggest that all 3 of these assumptions may be flawed⁴⁰⁻⁴² and that several mechanisms may underlie PPI response (see [Supplementary Figures 2 and 3](#)).

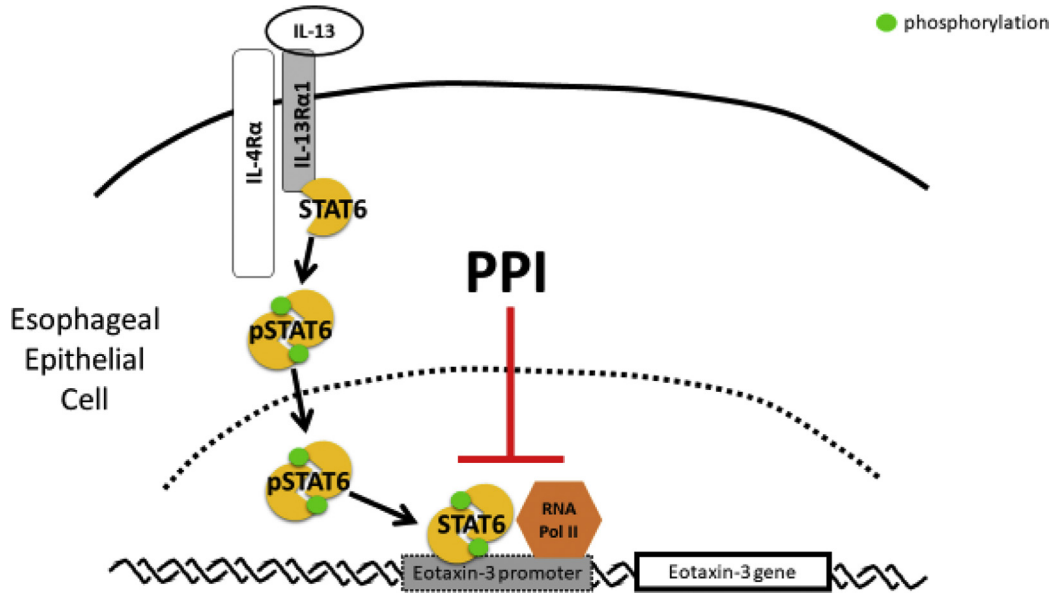
Anti-inflammatory Effects of PPIs Unrelated to Gastric Acid Suppression That Might Reduce Esophageal Eosinophilia. PPIs have a number of antioxidant properties that potentially could benefit both antigen-driven and acid-mediated esophageal inflammation.⁴³⁻⁴⁶ PPIs are prodrugs that require an acidic environment for activation. In the acid-secreting mucosa of the stomach, the PPI prodrugs are converted into sulfenamides that bind to and inhibit parietal cell H^+ - K^+ adenosine triphosphatases (ATPases) (proton pumps). Some inflammatory cells and other nongastric cell types have vacuolar H^+ -ATPases that pump acid into the extracellular space or into intracellular organelles like lysosomes.^{47,48} In neutrophils and monocytes, PPIs can inhibit the oxidative burst, cell migration, and phagocytosis.⁴⁹⁻⁵⁴ Eosinophils also have vacuolar H^+ -ATPases that might be influenced by PPI treatment⁵⁵ and also express the proton receptor GPR65.⁵⁶

Some cell adhesion molecules have a major role in recruiting inflammatory cells to sites of inflammation. Lysosomal acidification influences the expression of adhesion molecules of the CD11/CD18 integrin family, and PPIs inhibit CD11b and CD18 expression in human neutrophils.^{52,54} PPIs inhibit the expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), an adhesion molecule recognized by ligands on the eosinophil cell surface.⁵⁷ PPIs can also inhibit the expression of adhesion molecules by certain epithelial cells.⁵⁸

A major mechanism thought to underlie the esophageal eosinophilia of EoE involves type 2 cytokine-stimulated secretion of eotaxin-3 by esophageal epithelial cells.⁵⁹ Using telomerase-immortalized esophageal squamous cell lines from patients with EoE and GERD, Cheng et al. showed that omeprazole blocked interleukin-13 and interleukin-4-stimulated increases in eotaxin-3 messenger RNA expression and protein secretion,⁶⁰ a process regulated through STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) and RNA polymerase II binding to the eotaxin-3 promoter.⁶¹ (see [Supplementary Figure 3](#)). Subsequent studies identified the fact that the impact of PPIs is not unique to omeprazole and that protons themselves increase the release of eotaxin-3 from esophageal epithelial cells.⁶² In further support of these esophageal findings, various PPIs were shown to block T helper type 2 cytokine-stimulated eotaxin-3 secretion in a human bronchial and nasal epithelial cell line through a nongastric H^+ - K^+ -ATPase.⁶³



Supplementary Figure 2. Anti-inflammatory effects of PPIs: PPIs may decrease esophageal eosinophilia in EoE. Different properties of PPI may explained the anti-inflammatory effect of PPI observed in PPI-RE patients: 1) PPIs can inhibit inflammatory functions such as oxidative burst, cell migration, and phagocytosis. PPIs also inhibit the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 recognized by ligands on the eosinophil cell surface. 2) Sulfenamides are the acid activated compounds derived from PPI. They inhibit parietal cell H^+ - K^+ ATPases (proton pumps) also expressed by inflammatory cells (including eosinophils). 3) Acidic milieu has been shown to increase eotaxin-3 release from esophageal epithelial cells. 4) PPI blocked IL-13 and IL-4 stimulated increase in eotaxin-3 mRNA expression and protein secretion through the signal transducer and activator of transcription 6 and RNA polymerase II binding to the eotaxin-3 promoter. 5) PPIs might reduce esophageal eosinophilia by restoring esophageal mucosal barrier integrity characterized in part by dilated intercellular spaces (DIS) which render the esophageal mucosa permeable to swallowed antigens linked to the Th2 response.



Supplementary Figure 3. Proposed Mechanism of PPI inhibition of Th2-cytokine-stimulated eotaxin-3 expression. Th2 cytokine, IL-13 (or IL-4), can stimulate eotaxin-3 expression via signal transducer and activator of transcription 6 (STAT6) signaling in esophageal epithelial cells. However, in the presence of a PPI such as omeprazole, binding of both STAT6 and RNA polymerase II (RNA Pol II) to the eotaxin-3 promoter is decreased, and transcription of eotaxin-3 mRNA is reduced.

Gastric Acid-Inhibiting Effects of PPIs That Might Reduce Esophageal Eosinophilia. By impairing esophageal mucosal barrier integrity, GERD can render the esophageal mucosa permeable to swallowed antigens, which conceivably could contribute to the development of EoE. A number of studies have shown that esophageal acid exposure impairs esophageal mucosal integrity.⁶⁴⁻⁶⁷ Acid reflux-induced impairment of mucosal integrity is manifested histologically by dilated intercellular spaces (DIS) and functionally by increased permeability to molecules as large as some peptide antigens.⁶⁴⁻⁶⁶ DIS is a characteristic histologic feature of both erosive and nonerosive GERD, and in patients with GERD, PPI treatment can reverse DIS.⁶⁸ EoE genetic susceptibility is associated with genes that impair esophageal barrier function such as *FLG*, *DSG1*, *CAPN14*, and *SPINK5*, and genetic variability in these gene products may predispose the esophagus to increased acid sensitivity and/or responses.⁶⁹

DIS and impaired mucosal integrity are also characteristic features of EoE.⁷⁰ The expression of intercellular adhesion molecules that maintain mucosal integrity is impaired in EoE patients,⁷¹ who can exhibit increased esophageal mucosal permeability to molecules the size of some food allergens.⁷² PPIs restore mucosal integrity and correct the abnormal mucosal permeability.²¹ It is thus likely that in some EoE patients, acid reflux contributes to EoE by impairing mucosal integrity and enabling antigens to penetrate the esophageal mucosa and that PPIs work by reducing the secretion of the gastric acid that renders the esophageal mucosa permeable to food antigens. In support of acid reduction as the mechanism underlying

the beneficial effect of PPIs in esophageal eosinophilia, vonoprazan (a potassium-competitive acid blocker that is a potent inhibitor of gastric acid secretion) reduced esophageal eosinophilia substantially in 3 of 4 EoE patients.⁷³ In support of the concept that increased mucosal permeability contributes to EoE, some non-GERD disorders that impair esophageal mucosal barrier function (eg, infectious esophagitis, caustic ingestion) have been associated with later development of EoE or esophageal eosinophilia.⁷⁴⁻⁷⁷

It is not clear which of the potential PPI effects discussed are responsible for resolution of esophageal eosinophilia. However, the data suggest at least 3 possible clinical scenarios. First, patients might have GERD as the sole cause of esophageal eosinophilia, and their GERD responds to PPI acid-inhibitory effects, PPI anti-inflammatory effects, or both. Second, patients might respond to anti-inflammatory effects of PPIs independent of the effect of PPIs on acid. A third possibility is that GERD is exacerbating or causing an antigen-driven esophageal eosinophilia. Such patients might respond to both the anti-secretory and anti-inflammatory effects of PPIs.

PPI Safety Considerations. There are no unique safety considerations for PPI use in children, adolescents, or adults with EoE for standard (US Food and Drug Administration-approved, daily) dosing regimens beyond those that are already recognized for non-EoE indications.⁷⁸ A full discussion of potential adverse effects, including the controversy surrounding recent reports, is beyond the scope of this article and has been fully discussed elsewhere.⁷⁸⁻⁸¹

Supplementary References 1

1. Dellon ES, Liacouras CA. Advances in clinical management of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1238–1254.
2. Dranove JE, Horn DS, Davis MA, et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. *J Pediatr* 2009;154:96–100.
3. Ngo P, Furuta GT, Antonioli DA, Fox VL. Eosinophils in the esophagus—peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1666–1670.
4. Sayej WN, Patel R, Baker RD, et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:393–399.
5. Dohil R, Newbury RO, Aceves S. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical subphenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:1413–1419.
6. Schroeder S, Capocelli KE, Masterson JC, et al. Effect of proton pump inhibitor on esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:166–172.
7. Rea F, Caldaro T, Tambucci R, et al. Eosinophilic esophagitis: is it also a surgical disease? *J Pediatr Surg* 2013;48:304–308.
8. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:704–710.
9. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor frugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.e1.
10. DiGiovanni EL, Champeaux AL, Arroyo MR, Richter JE. Esophageal eosinophilia treated with long-duration proton pump inhibitor therapy. *ACG Case Rep J* 2016;3:95–97.
11. Potter JW, Saeian K, Staff D, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004;59:355–361.
12. Nantes Castillejo O, Zozaya J, Jimenez-Perez F, Martinez-Penuela J, Borda F. [Incidence and characteristics of eosinophilic esophagitis in adults]. *An Sist Sanit Navar* 2009;32:227–234.
13. Garrean CP, Gonsalves N, Hirano I. Epidemiologic implications of symptom onset in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009;136(Suppl 1). AB S1875.
14. Jung YM, Lee HS, Lee DH, et al. [Clinical significance of incidentally detected eosinophilic esophagitis with pathologic review]. *Korean J Gastroenterol* 2010;55:162–168.
15. Abe Y, Iijima K, Ohara S, et al. A Japanese case series of 12 patients with esophageal eosinophilia. *J Gastroenterol* 2011;46:25–30.
16. Levy AN, Rahaman SM, Bonis PA, et al. Hiccups as a presenting symptom of eosinophilic esophagitis. *Case Rep Gastroenterol* 2012;6:340–343.
17. Tomomatsu Y, Yoshino J, Inui K, et al. Clinical features of eosinophilic esophagitis: ten Japanese cases. *Dig Endosc* 2013;25:117–124.
18. Lee JH, Kim MJ, Kim JH, et al. Clinical analysis of primary eosinophilic esophagitis. *J Neurogastroenterol Motil* 2013;19:204–209.
19. Lipka S, Muhammad A, Champeaux A, Richter JE. Case report of proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia: why 2 months of proton pump inhibitors is required. *Dis Esophagus* 2016;29:700–703.
20. Ahn B, Lee DH, Lee CM, et al. [Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: an overview of cases from one university hospital center]. *Korean J Gastroenterol* 2016;67:178–182.
21. van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815–1823.e2.
22. Mangla S, Goldin AH, Singal G, et al. Endoscopic features and eosinophil density are associated with food impaction in adults with esophageal eosinophilia. *Dig Dis Sci* 2016;61:2578–2584.
23. Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate ppi-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1854–1860.
24. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–117.
25. Fujiwara Y, Sugawa T, Tanaka F, et al. A multicenter study on the prevalence of eosinophilic esophagitis and PPI-responsive esophageal eosinophilic infiltration. *Intern Med* 2012;51:3235–3239.
26. Francis DL, Foxx-Orenstein A, Arora AS, et al. Results of ambulatory pH monitoring do not reliably predict response to therapy in patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:300–307.
27. Vazquez-Elizondo G, Ngamruengphong S, Khrisna M, et al. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1312–1319.
28. Martinek J, Strosova A, Stefanova M, et al. Treatment with proton pump inhibitors is effective in a majority of adults patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2013;144(Suppl 1):S493.
29. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:955–965.
30. Gomez-Torrijos E, Garcia-Rodriguez R, Castro-Jimenez A, et al. The efficacy of step-down therapy in

- adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:534–540.
31. Philpott H, Nandurkar S, Royce SG, et al. A prospective open clinical trial of a proton pump inhibitor, elimination diet and/or budesonide for eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:985–993.
 32. Peterson KA, Thomas KL, Hilden K, et al. Comparison of esomeprazole to aerosolized, swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1313–1319.
 33. Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Randomized controlled trial comparing aerosolized swallowed fluticasone to esomeprazole for esophageal eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2013;108:366–372.
 34. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3–20.e6.
 35. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:679–692.
 36. Krarup AL, Villadsen GE, Mejlgaard E, et al. Acid hypersensitivity in patients with eosinophilic oesophagitis. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:273–281.
 37. Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, et al. 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* 2017;52:203–210.
 38. Jung DH, Yun GW, Lee YJ, et al. Clinicopathologic analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia in Korean patients. *Gut Liver* 2015;10:37–41.
 39. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1567–1575.
 40. Merwat SN, Spechler SJ. Might the use of acid-suppressive medications predispose to the development of eosinophilic esophagitis? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1897–1902.
 41. Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1301–1306.
 42. Orel R, Murch S, Amil Dias J, et al. Eosinophilic esophagitis that develops during therapy with proton pump inhibitors: case series and possible mechanisms. *Acta Gastroenterol Belg* 2016;79:245–250.
 43. Kedika RR, Souza RF, Spechler SJ. Potential anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors: a review and discussion of the clinical implications. *Dig Dis Sci* 2009;54:2312–2317.
 44. Biswas K, Bandyopadhyay U, Chattopadhyay I, et al. A novel antioxidant and antiapoptotic role of omeprazole to block gastric ulcer through scavenging of hydroxyl radical. *J Biol Chem* 2003;278:10993–11001.
 45. Pastoris O, Verri M, Boschi F, et al. Effects of esomeprazole on glutathione levels and mitochondrial oxidative phosphorylation in the gastric mucosa of rats treated with indomethacin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2008;378:421–429.
 46. Becker JC, Grosser N, Waltke C, et al. Beyond gastric acid reduction: proton pump inhibitors induce heme oxygenase-1 in gastric and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;345:1014–1021.
 47. Lafourcade C, Sobo K, Kieffer-Jaquinod S, et al. Regulation of the V-ATPase along the endocytic pathway occurs through reversible subunit association and membrane localization. *PLoS One* 2008;3:e2758.
 48. Harada M, Shakado S, Sakisaka S, et al. Bafilomycin A1, a specific inhibitor of V-type H⁺-ATPases, inhibits the acidification of endocytic structures and inhibits horseradish peroxidase uptake in isolated rat sinusoidal endothelial cells. *Liver* 1997;17:244–250.
 49. Suzuki M, Mori M, Miura S, et al. Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Radic Biol Med* 1996;21:727–731.
 50. Wandall JH. Effects of omeprazole on neutrophil chemotaxis, super oxide production, degranulation, and translocation of cytochrome b-245. *Gut* 1992;33:617–621.
 51. Zedwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al. Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity. *Crit Care Med* 2002;30:1118–1122.
 52. Handa O, Yoshida N, Fujita N, et al. Molecular mechanisms involved in anti-inflammatory effects of proton pump inhibitors. *Inflamm Res* 2006;55:476–480.
 53. Suzuki M, Nakamura M, Mori M, et al. Lansoprazole inhibits oxygen-derived free radical production from neutrophils activated by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1995;20(Suppl 2):S93–S96.
 54. Martins de Oliveira R, Antunes E, Pedrazzoli J Jr, Gambero A. The inhibitory effects of H⁺ K⁺ ATPase inhibitors on human neutrophils in vitro: restoration by a K⁺ ionophore. *Inflamm Res* 2007;56:105–111.
 55. Kurashima K, Numata M, Yachie A, et al. The role of vacuolar H⁽⁺⁾-ATPase in the control of intragranular pH and exocytosis in eosinophils. *Lab Invest* 1996;75:689–698.
 56. Kottyan LC, Collier AR, Cao KH, et al. Eosinophil viability is increased by acidic pH in a cAMP- and GPR65-dependent manner. *Blood* 2009;114:2774–2782.
 57. Barthel SR, Annis DS, Mosher DF, Johansson MW. Differential engagement of modules 1 and 4 of vascular cell adhesion molecule-1 (CD106) by integrins alpha4beta1 (CD49d/29) and alphaMbeta2 (CD11b/18) of eosinophils. *J Biol Chem* 2006;281:32175–32187.
 58. Sasaki T, Yamaya M, Yasuda H, et al. The proton pump inhibitor lansoprazole inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells. *Eur J Pharmacol* 2005;509:201–210.
 59. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015;148:1143–1157.
 60. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells

- from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824–832.
61. Zhang X, Cheng E, Huo X, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One* 2012;7:e50037.
 62. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol* 2010;184:4033–4041.
 63. Min JY, Ocampo CJ, Stevens WW, et al. Proton pump inhibitors decrease eotaxin-3/CCL26 expression in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: possible role of the nongastric H,K-ATPase. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:130–141.e11.
 64. Tobey NA, Carson JL, Alkiek RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: a morphological feature of acid reflux—damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1996;111:1200–1205.
 65. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13–22.
 66. Tobey NA, Gambling TM, Vanegas XC, et al. Physicochemical basis for dilated intercellular spaces in non-erosive acid-damaged rabbit esophageal epithelium. *Dis Esophagus* 2008;21:757–764.
 67. Dunbar KB, Agoston AT, Odze RD, et al. Association of acute gastroesophageal reflux disease with esophageal histologic changes. *JAMA* 2016;315:2104–2112.
 68. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A, et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537–542.
 69. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, et al. Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333–345.
 70. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic mucosal impedance measurements correlate with eosinophilia and dilation of intercellular spaces in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1242–1248.e1.
 71. Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2014;7:718–729.
 72. Warners MJ, van Rhijn BD, Verheij J, et al. Disease activity in eosinophilic esophagitis is associated with impaired esophageal barrier integrity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2017;313:G230–G238.
 73. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker (P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1203–1204.
 74. Squires KA, Cameron DJ, Oliver M, da Fonseca Junqueira JC. Herpes simplex and eosinophilic esophagitis: the chicken or the egg? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:246–250.
 75. Zimmermann D, Criblez DH, Dellon ES, et al. acute herpes simplex viral esophagitis occurring in 5 immunocompetent individuals with eosinophilic esophagitis. *ACG Case Rep J* 2016;3:165–168.
 76. Homan M, Orel R, Liacouras C. Caustic ingestion: a possible cause of eosinophilic esophagitis? *Pediatrics* 2013;131:e1284–e1287.
 77. Halsey KD, Arora M, Bulsiewicz WJ, et al. Eosinophilic infiltration of the esophagus following endoscopic ablation of Barrett’s neoplasia. *Dis Esophagus* 2013;26:113–116.
 78. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. the risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 2017;152:706–715.
 79. Krishnan U, Mousa H, Dall’Oglio L, et al. ESPGHAN-NASPGHAN guidelines for the evaluation and treatment of gastrointestinal and nutritional complications in children with esophageal atresia-tracheoesophageal fistula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;63:550–570.
 80. Rosen R, Amirault J, Liu H, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA Pediatr* 2014;168:932–937.
 81. Yadlapati R, Kahrilas PJ. When is proton pump inhibitor use appropriate? *BMC Med* 2017;15:36.

Supplementary Materials 3

Potential Ways to Evaluate for the Contribution of GERD and Distinguish Between GERD and EoE in Patients With Esophageal Eosinophilia

The Sensitivity and Specificity of Diagnostic Tests for GERD. GERD is defined as a condition that develops when the reflux of stomach contents causes troublesome symptoms and/or complications.¹ The lack of a criterion standard for the diagnosis of GERD makes attempts at defining the accuracy of any individual test problematic. Composite definitions of GERD using a combination of reflux esophagitis, abnormal pH testing results, symptom association probability metrics, and symptom response to PPI therapy have reported 42%–65% sensitivity and 70% specificity for validated symptom instruments for the diagnosis of GERD.² Endoscopic features of GERD have a sensitivity of approximately 50% and specificity of 95%.³ pH testing has a sensitivity of 65%–90%^{4,5} and a high degree of specificity that varies based on the specific symptom being assessed. Histologic features of basal zone hyperplasia, papillary elongation, inflammatory cell infiltrate, and dilated intracellular spaces have widely varying reported sensitivities. Symptom response to PPI therapy is often used in clinical practice, with a reported sensitivity of 71%–78% and specificity of 44%–54%.^{2,6}

The Utility of pH Testing for Esophageal Eosinophilia, PPI-REE, and EoE. Results of pH testing in patients with esophageal eosinophilia, PPI-REE, and EoE have raised more questions than answers regarding the potential role of GERD in these entities. The conclusions are largely based on retrospectively collected data from select patient cohorts with specific indications for reflux testing. Nevertheless, both pediatric and adult series support the concept that pH testing is more commonly normal in patients with levels of esophageal eosinophilia > 20 eos/hpf.^{7–9} Similarly, GERD defined by pH testing is associated with low-grade esophageal eosinophilia.¹⁰ In a small number of series, however, abnormal pH testing has been seen with high-grade esophageal eosinophilia.¹¹ Furthermore, the data from studies focusing on patients with esophageal eosinophilia suggests that a histologic response to PPI is more common among patients with abnormal pH testing.

What Is the Utility of Endoscopy for Differentiating PPI-REE and EoE? Studies reporting endoscopic findings in patients with PPI-REE and EoE identified endoscopic features of EoE (rings, furrows, exudate, stricture) more commonly in EoE than PPI-REE, but these did not persist after multivariable analysis.¹² Endoscopic features of hiatus hernia, reflux esophagitis, and Barrett's esophagus have been described in patients with both EoE and PPI-REE. Although the inclusion criteria in the reported studies were less restrictive than the studies reporting pH monitoring, most studies were again retrospective and did not use validated endoscopic scoring tools for either EoE or GERD.

Alternative Approaches That Might Distinguish EoE From GERD. *Histology.* A proportion of patients with severe GERD do show eosinophils in the mucosal inflammation, but usually in small numbers (1–3/hpf), and these

resolve with PPI therapy.¹³ Based on available data, neither histopathology nor distribution of inflammatory changes in esophageal biopsy specimens accurately predicts response to PPI therapy. Molina-Infante identified a GERD-like group of adults with lower-grade eosinophil counts (15–35 eos/hpf), with a high rate of clinical symptoms of GERD (35% heartburn as major complaint) and endoscopic GERD (60%), and pathologic pH monitoring in the remaining 40%.¹⁴ Histologic response to PPIs was 100% in this subgroup compared with 50% among patients with a higher degree of eosinophilia and an EoE phenotype.

Collins et al have defined a recent system to evaluate EoE by histology, named the Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System (EoEHSS).¹⁵ Based on a single study, the EoEHSS provided a more comprehensive examination of multiple histologic features of EoE and outperformed eosinophil density as a histologic activity measure. Further studies will determine if this system can discriminate EoE from PPI-REE and GERD.

Histology Biomarkers. Positive ALOX15 immunoreactivity is more prevalent in EoE than in GERD and may prove to be a useful diagnostic marker in patients with discrepant biopsy findings between the proximal and distal esophagus.¹⁶ Regulatory T cells in esophageal tissue are significantly more numerous in EoE compared with GERD.¹⁷ More activated mast cells are present in the esophageal mucosa in patients with EoE vs GERD.^{18–21} In addition, eotaxin-3 immunostaining is significantly higher in EoE compared with GERD.^{21–23} Numbers of eosinophils and degranulation could be underestimated by hematoxylin and eosin staining, and eosinophil-major basic protein immunoreactivity is helpful to distinguish GERD and EoE.^{21,22,24}

Mucosal Impedance. Recently, a minimally invasive device was developed to detect mucosal impedance as a measure of epithelial integrity during endoscopy. This device can measure alternation in esophageal epithelium due to GERD and EoE and is capable of distinguishing the 2 from each other and from normal epithelium with high confidence.²⁵ Mucosal impedance measurements correlate inversely with eosinophil counts (ie, lower impedance correlates with higher eosinophil counts).²⁶ Unlike GERD, for which the values are lower in the distal esophagus and recover in the mid and proximal regions, in EoE the values are low all along the esophagus.

Genetic Testing. A molecular diagnostic panel based on gene expression in mucosal biopsy samples distinguishes EoE and GERD.²⁷ A PPI-REE transcriptome study²⁸ and a recent genome-wide analysis²⁹ directly showed an overlapping transcriptome between EoE and PPI-REE. There is only a marginal difference between the 2 entities, with a gene for a potassium channel (Kir2.1, *KNJ2*) being potentially differentially expressed. Studies comparing the genetic signature of biopsy samples from patients with EoE, GERD, and PPI-REE that have similar numbers of intraepithelial eosinophils will be helpful to determine if the etiology of mucosal eosinophilia can be identified in biopsy samples containing ≥ 15 eos/hpf.

High-Resolution Manometry. Studies have identified early pan-esophageal pressurization and compartmentalized pressurization in 16%–48% of adult EoE patients and rarely in GERD control individuals.³⁰ Savarino and colleagues analyzed data on 35 EoE, 17 PPI-REE, and 27 GERD patients.³¹ PPI-REE and GERD patients had similar frequency of heartburn/acid regurgitation symptoms and esophagitis that were statistically different from those of EoE patients. Manometric features of GERD including lower esophageal sphincter basal pressure and type 2–3 esophagogastric junction morphology were significantly more common in PPI-REE than EoE.

Challenges Created by the Background Prevalence of GERD. GERD is an extremely common disorder (prevalence, 10%–20% in the United States and Europe).¹ This high background prevalence confounds attempts to clearly differentiate EoE from GERD. Furthermore, the high background prevalence of GERD likely leads to an underestimation of the true prevalence of PPI-REE, although the magnitude of this underestimation is unclear. These data suggest that even in patients with dysphagia, GERD is many times more common than PPI-REE.

Supplementary References 3

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900–1920.
- Dent J, Vakil N, Jones R, et al. Accuracy of the diagnosis of GORD by questionnaire, physicians and a trial of proton pump inhibitor treatment: the Diamond Study. *Gut* 2010;59:714–721.
- Muthusamy VR, Lightdale JR, Acosta RD, et al. The role of endoscopy in the management of GERD. *Gastrointest Endosc* 2015;81:1305–1310.
- Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24-h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102–1111.
- Ayazi S, Lipham JC, Portale G, et al. Bravo catheter-free pH monitoring: normal values, concordance, optimal diagnostic thresholds, and accuracy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:60–67.
- Numans ME, Lau J, de Wit NJ, Bonis PA. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med* 2004;140:518–527.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993;38:109–116.
- Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, Ruchelli E. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380–385.
- Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am J Gastroenterol* 2004;99:801–805.
- Fiocca R, Mastracci L, Engstrom C, et al. Long-term outcome of microscopic esophagitis in chronic GERD patients treated with esomeprazole or laparoscopic antireflux surgery in the LOTUS trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1015–1023.
- Rodrigo S, Abboud G, Oh D, et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:435–442.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1854–1860.
- Yerian L, Fiocca R, Mastracci L, et al. Refinement and reproducibility of histologic criteria for the assessment of microscopic lesions in patients with gastroesophageal reflux disease: the Esohisto Project. *Dig Dis Sci* 2011;56:2656–2665.
- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:110–117.
- Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus* 2017;30:1–8.
- Matoso A, Allen D, Herzlinger M, et al. Correlation of ALOX15 expression with eosinophilic or reflux esophagitis in a cohort of pediatric patients with esophageal eosinophilia. *Hum Pathol* 2014;45:1205–1212.
- Fuentebella J, Patel A, Nguyen T, et al. Increased number of regulatory T cells in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:283–289.
- Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:20–26.
- Sridhara S, Ravi K, Smyrk TC, et al. Increased numbers of eosinophils, rather than only etiology, predict histologic changes in patients with esophageal eosinophilia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:735–741.
- Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Tryptase staining of mast cells may differentiate eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:264–271.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2015–2022.
- Dellon ES, Chen X, Miller CR, et al. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3, and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1503–1511.
- Moawad FJ, Wells JM, Johnson RL, et al. Comparison of eotaxin-3 biomarker in patients with eosinophilic

- oesophagitis, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:231–238.
24. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in esophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol* 2006;59:1175–1180.
 25. Ates F, Yuksel ES, Higginbotham T, et al. Mucosal impedance discriminates GERD from non-GERD conditions. *Gastroenterology* 2015;148:334–343.
 26. Katzka DA, Ravi K, Geno DM, et al. Endoscopic mucosal impedance measurements correlate with eosinophilia and dilation of intercellular spaces in patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1242–1248.e1.
 27. Wen T, Stucke EM, Grotjan TM, et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. *Gastroenterology* 2013;145:1289–1299.
 28. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:187–197.
 29. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, et al. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:2010–2013.e4.
 30. Roman S, Hirano I, Kwiatek MA, et al. Manometric features of eosinophilic esophagitis in esophageal pressure topography. *Neurogastroenterol Motil* 2011; 23:208–214.e111.
 31. Savarino EV, Tolone S, Bartolo O, et al. The GerdQ questionnaire and high resolution manometry support the hypothesis that proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is a GERD-related phenomenon. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44:522–530.

Ⅲ 消化管疾患 D. 消化管全般にわたるもの

2

好酸球性消化管疾患

野村伊知郎

◆ 患者への説明のポイント ◆

- 好酸球性消化管疾患 (eosinophilic gastrointestinal disorder : EGID) は、食道のみに炎症がある好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis : EoE) と、それ以外の広い範囲に炎症がある好酸球性胃腸炎 (eosinophilic gastroenteritis : EGE) とがある (図 1)。
- 重症度は様々であるが、標準治療を行いながら、症状を緩和し、薬物の副作用を最小限に抑えることが重要である。
- EoE は、患部が食道のみに限局していて、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) や吸入ステロイド嚥下治療が効果を示すことがあるため副作用なく治療を行えることが多い。
- EGE の持続型は経口ステロイドが標準治療であるが、維持量が多く、長期間内服を続けなければならない場合、副作用が懸念される。
- EGID は難病指定されており、一定の認定基準を満たしていると認定された患者については、治療にかかわる医療費の一部が助成される。

◆ 最新の動向 ◆

EoE は、食物除去が高い確率で効果を示すことと、オマリズマブ (抗 IgE 抗体) 治療への不応性¹⁾ から、非 IgE 依存性食物アレルギー (図 2) がその本態であることが判明した。また、以前は PPI が効果を示す EoE のグループを PPI 反応性 esophageal-eosinophilia と呼んで、通常のエオE と区別していたが、炎症の性質を詳細に調査して本質的な差がないとされ、最新の診断指針では、区別はなくなった²⁾。

A. 疾患の解説

好酸球性消化管疾患 (EGID) には大きく分けて食道のみに炎症がある EoE と、それ以外の広い範囲に炎症がある EGE とがある。軽症から重症まであり、生涯にわたり持続する型、一時的な型、間欠的に悪化する型などがある。非 IgE 依存性のアレルギー炎症がその本態ではないかと考えられている (図 2)。その名のとおりに IgE 抗体は

炎症を起こす中核にはなく、IgE によって原因を特定することはできない。また、非 IgE 依存性アレルギーの機序は明らかになっていない。

症状は炎症が存在する消化管部位による。食道の障害は嚥下障害など通過障害によって起きる。胃の障害は腹痛や消化吸収の、小腸の障害は吸収障害、低蛋白血症、頻回下痢などを、大腸の障害は下痢、血便などを起こす。また、炎症が漿膜側にもある場合は大量の腹水をみる場合もある。

予後は明らかになっていない。軽症では自然寛

	食道	胃	十二指腸	空腸	回腸	結腸	S状結腸	直腸
好酸球性食道炎 EoE	■							
好酸球性胃腸炎 EGE	■	■	■	■	■	■	■	■

図1 好酸球性消化管疾患の炎症部位

好酸球性消化管疾患（EGID）は好酸球性食道炎（EoE）と好酸球性胃腸炎（EGE）の2つに分かれる。好酸球性食道炎はその炎症が食道に限局している。好酸球性胃腸炎は、広い範囲に炎症が分布する。胃に炎症の中心がある好酸球性胃炎、大腸に中心がある好酸球性大腸炎と呼ばれることもある。

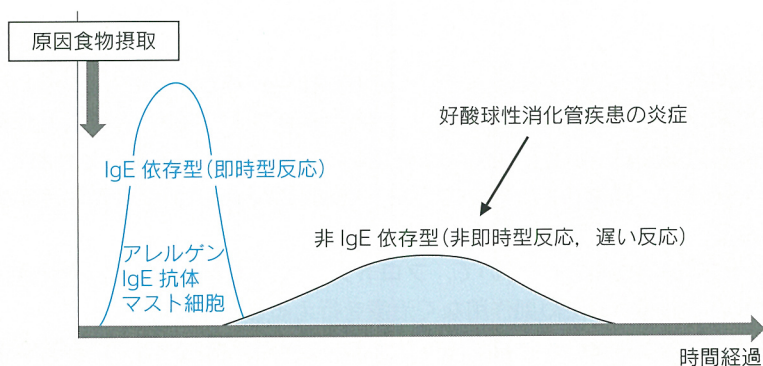


図2 2種類の食物アレルギー、時間経過

食物アレルギーはその時間経過と症状から大きく2つに分かれる。IgE依存型反応は、全身に遍する食物特異的IgE抗体とマスト細胞によって起こり、蕁麻疹や呼吸困難など全身に症状を起こす。多くは数分から2時間以内に始まる。一方非IgE依存型反応は、短ければ1時間、場合によっては2週間以上を経て起き、炎症を起こす臓器は部位が限定（本症であれば消化管）されている。

解が期待できるが、中等症以上の持続型では数十年持続するのではないかと想像される。

B. 診断と検査

消化管内視鏡組織検査が必要である。これにより多くの疾患を鑑別する必要もある。EoEは、内視鏡マクロ所見で輪状溝、縦走溝など特徴的な所見を示し、粘膜組織にhigh power field（400倍1視野）15個以上の好酸球を認める。食道粘膜には正常では好酸球浸潤を認めないため、判別しやすい。EGEは内視鏡のマクロ所見はまったく正常のこともあるため、粘膜組織採取をためらわれることが少なくないが、採取しなければ診断はできない。患者にとっての危険さえなければ必ず採取すべきである。好酸球の消化管組織での増加を観察するが、一般的にはhigh power field（400

倍1視野）に20個以上の好酸球を認めた場合、増加とする。ただし、部位によっては正常でも好酸球浸潤を認める場合がある。厚生労働省EGID研究班では、食道15個/high power field以上、胃20個以上、十二指腸20個以上、回腸25個以上、盲腸40個以上、上行結腸40個以上、横行結腸～直腸25個以上の場合に好酸球の異常集積があるとしている。

C. 治療の一般方針

1. 治療方針の立て方

EoEにおいては、嚥下障害など明らかな症状があれば、治療の対象となる。まずプロトンポンプ阻害薬の効果を2ヵ月程度みる。臨床症状、食道粘膜所見の改善がなければ気管支喘息治療薬の吸

入ステロイド嚥下治療を試みる。ほとんどはこの治療に反応する。場合によっては、食物除去治療を行うが、2種除去、4種除去、6種除去などがある。栄養障害などが懸念されるため、専門施設に紹介すべきであろう。英文の治療ガイドラインが整備されており、小児用³⁾、成人用^{4,5)}を参照してほしい。

EGEにおいては、標準治療はステロイド内服である。症状に苦しむ場合は、0.5~1 mg/kg 程度のプレドニンを開始し、漸減、ステロイドを中断に持ち込むか、症状再燃が起きる場合は、少量持続内服を行う。副作用であるうつ状態、骨粗鬆症、肥満、小児の場合は成長障害に注意する。

EoE, EGEともに軽症であれば抗アレルギー薬、抗ロイコトリエン薬が効果を示すことがある。

2. 薬物療法

処方例

[EoE]

- ①タケプロン (30 mg OD錠) 1回1錠, 1日1回
- ②フルタイド 50 μ g エアゾール 120吸入用, 1回6プッシュを口腔内に噴霧し, 吸入せずに嚥下を行う。嚥下後30分間の飲食を禁止とする。1日2回行う。

[EGE]

- ①プレドニン (5 mg 錠) 1回3錠, 1日2回にて開始, 漸減し症状をコントロールできる維持量を探る。

[軽症の場合]

- ①アレグラ (60 mg 錠) 1回1錠, 1日2回
- ②シングレア (10 mg 錠) 1回1錠, 1日1回
- ③オノン(112.5 mg カプセル)1回1カプセル, 1日2回

以上を組み合わせ、効果の有無をみる。

3. うまうまいかないときの次の一手

EGEにおいてはステロイド内服が長期にわたり、副作用の心配がある。症状が抑制できない場合など、非IgE依存性食物アレルギーである本症の根本原因を特定して、除去する試みが始まっている。2種の食物までの除去なら、患者の同意が得られたら行ってもよいと考える。2種除去でよい結果が得られなかった場合は、国立成育医療研究センターアレルギーセンターもしくは島根大学

第二内科に紹介し、多種食物同時除去と原因食物特定治療を行うことも、ご考慮いただきたい。

4. その他の治療法

a. 食道拡張術

EoEの狭窄が薬物療法によって改善しない場合に、バルーン拡張術を行うことがある。食道を傷つけることがあるため、熟練した専門医に紹介する。

b. アレルギー性鼻炎治療

EoE, EGEともに花粉症の治療のみで改善する場合がある。花粉を回避し、鼻粘膜に付着した花粉抗原の洗浄(生理食塩液を使って鼻洗浄を行う。市販の器具を使用してもよい)、ステロイド点鼻(アラミスト、ナゾネックスなど)を行う。透明鼻汁、鼻閉の消失を目標とする。

D. 生活指導 (適宜)

1. 栄養について

食物除去は場合によっては患者の栄養障害を引き起こすものとなる。六大栄養素、すなわち①炭水化物、②蛋白質、③脂質、④各種ミネラルおよび微量元素、⑤淡緑色野菜(ビタミンC)、⑥緑黄色野菜(ビタミンA)が満たされていることを確かめながら行う。特に乳製品を除去した場合は、カルシウムが不足する。一日500~600 mgを目標にサプリメントなどを利用すべきであろう。

治療のご法度 (禁忌)

EGEが非IgE依存性食物アレルギーであれば、食物を除去すればよいと考えるかもしれないが、3つ以上の食物を除去した場合、栄養の不足、患者および患者家族の負担が大きい。また、原因食物の同定は、少なくとも14日間以上の連続摂取と、症状検査所見の詳細な観察が必要である。非IgE依存性アレルギーのため、IgE検査をもとに除去するとほとんど失敗に終わる。原因食物をひとつでも見逃すと、改善が得られない。2019年時点では、国立成育医療研究センター(小児患者)、島根大学第二内科において行うべきと考える。

文 献

- 1) 厚生労働省難病ホームページ, 好酸球性消化管疾患
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3934>
- 2) Simon D et al: Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016; **71**: 611–620
- 3) Papadopoulou A et al: Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; **58**: 107–118
- 4) Dellon ES et al: Updated international consensus diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018
- 5) Dellon ES et al: ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; **108**: 679–692; quiz 93

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 好酸球性消化管疾患研究室・室長
(氏名・フリガナ) 野村 伊知郎・ノムラ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

国立保健医療科学院長 殿

機関名 群馬県立小児医療センター

所属研究機関長職名 院長

氏名 外松 学



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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（H29-難治等（難）-一般-042）
3. 研究者名 （所属部局・職名）アレルギー感染免疫・呼吸器科 部長
（氏名・フリガナ）山田 佳之・ヤマダ ヨシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項） _____

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： _____）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： _____）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： _____）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

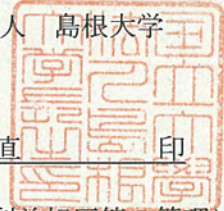
平成 31 年 4 月 3 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 島根大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 服部 泰直 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 内科学第二・教授
(氏名・フリガナ) 木下 芳一・キノシタ ヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 4月 18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山口 政俊 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 福岡大学筑紫病院 内視鏡部・教授
（氏名・フリガナ） 八尾 建史・ヤオ ケンシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福岡大学筑紫病院 臨床研究審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること（指針の名称：）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）小児科学講座・客員准教授
（氏名・フリガナ）大塚 宜一（オオツカ ヨシカズ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

平成31年4月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 順天堂大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 新井 一



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名）小児科学講座・准教授
（氏名・フリガナ）工藤 孝広（クドウ タカヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 栄養管理部・室長
（氏名・フリガナ） 小林 佐依子・コバヤシ サエコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

平成31年4月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 消化器科・医長
(氏名・フリガナ) 新井 勝大・アライ カツヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

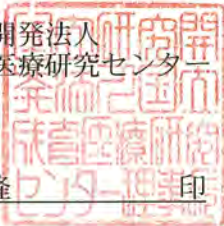
平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 （所属部局・職名） アレルギーセンター・センター長
（氏名・フリガナ） 大矢 幸弘・オオヤ ユキヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

平成31年4月4日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立成育医療研究センター
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 五十嵐 隆



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 免疫アレルギー・感染研究部・部長
(氏名・フリガナ) 松本 健治・マツモト ケンジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立成育医療研究センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)