

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の
確保を目指す診療提供体制構築のための研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

令和3（2021）年5月

目 次

I. 総括研究報告	
乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究	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	
1. 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究	11
石原俊治 島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 教授	
2. 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究	14
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
資料1 好酸球性消化管疾患 情報WEBサイト	
資料2 Rainbowクッキング WEBサイト 内容説明	
資料3 食物蛋白誘発胃腸炎 嘔吐タイプ アクションプラン	
資料4 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要	
資料5 好酸球性消化管疾患マインズガイドライン	
資料6 EGID全国調査論文 J Allergy Clin Immunol Pract accepted	
資料7 朝日新聞掲載	
資料8 食物蛋白誘発胃腸炎 胎児期にすでに高好酸球血症に Allergology Int 2020	

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総括研究報告書

乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究

研究代表者 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

研究要旨

2000 年ころから急増した、好酸球性消化管疾患は、新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎と好酸球性胃腸炎 (EGE)、食道炎 (EoE)に分類される (図 1)。EGE は、日本に多く、嘔吐、血便、蛋白漏出による栄養障害などが、生涯にわたる。研究班で全国の消化管内視鏡実施可能一万施設対象にアンケート実施し、5,900 名の EGE と EoE が存在、うち 65%が持続型。小児は 13%に成長障害あり。普及啓発は進まず“医師が相手にしてくれない”“居住地域からどの病院に行けばよいのかわからない”との苦情が多い。

持続型 EGE の標準治療は、長期ステロイド内服であり、副作用懸念がある。研究班はこれに代わる、“多種食物除去と原因食物同定療法”を実施、約 60%の持続型 EGE においては、長期寛解維持が可能しかし 40%は反応せず、副作用の少ない抗炎症治療開発が望まれる。研究班は、食事療法プロトコルを完成、全国での実施を企図中だが、非 IgE 依存型反応であるため、特別な食物除去を必要とする。

以上の問題を解決するため、以下の目標を掲げて研究を行う。

1. **EGID 情報センターWeb 公開** EGE の基本情報、食餌療法について、詳細理解できるページ作成。各原因食物に応じて、除去調理が行えるようにする。
2. **EGID レジストリープロジェクト** EGE, EoE について、新規治療薬治験のための患者情報を得る。クラスター分析による、科学的サブグループ同定を行う。日本での誘発食物順位を示す。新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎について負荷試験結果から見た、新たな疾患概念の構築を行う。
3. **EGID 診療体制構築** 消化管内視鏡検査を適切に行える病院、食物除去に習熟した拠点病院を都道府県で示し、診断治療を小児-成人にわたり行える診療体制構築、Web 公開する。
4. **Minds 準拠ガイドラインの改訂** 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症ガイドラインは公開後 5 年、新規エビデンス収集し改訂する。

研究分担者

山田 佳之	東海大学小児科 教授
石原 俊治	島根大学内科学第二 教授
石村 典久	島根大学内科学第二 准教授
八尾 建史	福岡大学筑紫病院内視鏡部 教授
大塚 宜一	順天堂大学小児学講座 客員准教授
工藤 孝広	順天堂大学小児学講座 准教授
齊藤 由理	国立成育医療研究センター 栄養管理部 室長
新井 勝大	同上消化器科・消化管アレルギー科 診療部長
大矢 幸弘	同上アレルギーセンター センター長
松本 健治	同上免疫アレルギー・感染研究部 部長

A. 研究目的

1. EGID 情報センターWeb 公開

1-① EGID 情報センターWEB 公開 WEB 上に EGE、EoE の基本情報を掲示することにより、患者、非専門医が容易に疾患概念、診断方法、治療方法を理解することができるようにする。作成済みの Minds 準拠ガイドラインや食餌治療プロトコールへと誘導する。

1-② Rainbow クッキングの作成 患者が多種食物除去治療を行うことは、簡単ではない。おいしく、楽しめる食事を用意するために、すでに開発された除去食のレシピを多数掲載することが有用と考えられる。また、除去すべき食物は患者によって異なるため、WEB サイト内で除去すべき食物を指示できるようにしなければならない。これを安全に行うための、クッキングサイト（“Rainbow クッキング” と名付ける）を作成し、患者や家族が、調理し、安全に摂取できる食事レシピを公開する。これによって多種食物除去の成功率が高まると期待される。

1-③ 新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の嘔吐タイプ (Food-protein-induced enterocolitis: FPIES) の嘔吐発作時における、患者家族、医療機関向けアクションプラン作成 FPIES は自宅などで重篤な嘔吐発作を起こし、生命の危機に陥ることがある。また、救急搬送先の医療機関医師も疾患について周知されていないことが多いため、混乱を招いている。病名や治療法を簡明に記したアクションプランを作成する必要がある。アクションプランを WEB サイトに備えることにより、全国でスムーズな救急医療実施が期待される。

2. EGID レジストリープロジェクト

2 - ① EGE, EoE のレジストリ作成と維持 EGE、EoE ともに世界的に増加傾向であるが、症状、検査所見、寛解時期などが多彩であり、サブグループの解析について世界的に成功しているとはいえない。サブグループの決定を科学的に正しい方法で行わなければ、症状スコア、診断基準、自然歴の研究も行うことはできない。特に診断の鍵を握る各消化管組織の好酸球集積は正確に評価する必要がある。そこで前向きにレジストリを走らせるとともに、明らかな好酸球集積を見た患者について、クラスター分析を行い、サブグループを検出する。症状寛解後の負荷試験によって原因食物を同定し、食物ごとの頻度を明らかにする。ファーストコホート（成育医療研究センター）、セカンドコホート（島根大学、福岡大学筑紫病院、順天堂大学、東海大学、群馬小児医療センターなど）を比較し、妥当性を検証する。サブグループが決定したら、サブグループごとの症状スコア、診断基準を策定するとともに自然歴、合併症、各種治療への反応性について解析を行う。

2 - ② 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎のレジストリ作成と維持 新生児 - 乳児食物蛋白誘発

胃腸炎は世界的に増加傾向であるが、症状、検査所見、寛解時期などが多彩であり、サブグループの解析について世界的に成功しているとはいえない。サブグループの決定を科学的に正しい方法で行わなければ、症状スコア、診断基準、自然歴の研究も行うことはできない。また、診断の要件として負荷試験陽性を満たす必要があるが、これまでは、危険性を回避するために負荷試験を行わない場合が多かった。そこで前向きにレジストリを走らせるとともに、負荷試験陽性患者について、クラスター分析を行い、サブグループを検出する。ファーストコホート（成育センター）、セカンドコホート（順天堂大学、東海大学、群馬小児医療センターなど）を比較し、妥当性を検証する。サブグループごとの症状スコア、診断基準を策定するとともに自然歴について解析を行う。

3. EGID 診療体制構築

EGE、EoE とともに、医療関係者においてその疾患概念が周知されているとは言えない。全国から集まる患者の苦情として、医師がこの病気のことを興味がなく、まともに相手をしてくれない、「がんや炎症性腸疾患の専門医なので、本症のことはよくわからない」などと発言され、ショックを受けた、というものが多い。

4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症ガイドラインは公開後5年、新規エビデンス収集し改訂する。利用者の利便性を考慮すると、疾患サブグループごとに診断治療法を解析すべきである。しかし、現時点ではサブグループについて決定的なエビデンスが不足している。まずは国際的なコンセンサスが得られるよう、本研究計画のレジストリからサブグループ決定を行い、論文発表、国際的な議論を行うことが優先される

B. 研究方法

1. EGID 情報センターWeb 公開

1-① EGID 情報センターWEB 公開 EGE（野村伊知郎）とEoE（石村典久）に分けて、疾患概念、診断、治療、症状からの簡明な見分け方の文章、図の素案を作成し、オンライン班会議で意見を出し合って改良を行う。2回繰り返す。完成した案を国立成育医療研究センター情報管理部に依頼し、ホームページを作成いただく。

1-② Rainbow クッキングの作成 サイトの文言、図の作成を、合議で行った。ユーザー登録、ログイン機能、患者ニックネーム設定、摂取可能食物の設定、レシピ検索など、複雑な機能設置が必要であるため、作成企業を選定し、作成を依頼した。免責事項について、国立成育医療研究センター看護師の教示を受け、作成した。

1-③ 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の嘔吐タイプ（Food-protein-induced enterocolitis: FPIES）の嘔吐発作時における、患者家族、医療機関向けアクションプラン作成 患者の症状の重症度に応じて層別化し、自宅での行動プラン、病院での医師の行動プランを作成した。プランを研究班医師、小児アレルギー専門医、一般小児科医、小児救急専門医、看護師（計20名）に見せ、意見照会を行った。

2. EGID レジストリープロジェクト

2-① EGE, EoE のレジストリ作成と維持: EGE、EoE は令和2年度はCQを挙げ、研究目的を明確にし、RQを絞り込む作業を行った。

2-② 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎のレジストリ作成と維持: 本症のCQを挙げ、RQを絞り込み、質問紙を開発した。研究班WEB会議で合議を行い、了承を受けてファーストコホート施

設においてレジストリを開始させた。

3. EGID 診療体制構築

日本消化器病学会、日本栄養消化器肝臓病学会に依頼し、上下部消化管内視鏡と組織検査を適切に行え、EGE などの診療に真摯に取り組む医療機関を選定する（成人担当：石原俊治、小児担当山田佳之）。また、食物除去治療に習熟したアレルギー基本法に定める拠点病院であって非即時型の食物除去治療も行える機関を、日本小児アレルギー学会に依頼して調査を行う（山田佳之）。

4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症のサブグループ決定を待つ。

C. 研究結果

1. EGID 情報センターWeb 公開

1-① EGID 情報センターWEB 公開 EGE と EoE に分けて、疾患概念、診断、治療、症状からの簡明な見分け方の文章、図を作成し、オンライン班会議において班員全員で意見を出し合い改良を行なった。2回 WEB 会議を繰り返した。完成した案を国立成育医療研究センター情報管理部に依頼し、ホームページを作成した（資料 1）。

1-② Rainbow クッキングの作成 食事療法の実施方法について、詳細にページを作成した。野村伊知郎が中心となって作成し、齊藤由理ほかの班員が意見を出して改訂した。WEB ページ作成企業を選定し、作成を行った。ユーザー登録、ログイン機能、患者ニックネーム設定、摂取可能食物の設定、レシピ検索などについて、10 回以上 WEB 会議を行った。この作業は森脇かほりが中心となり、栗山幹浩、宇佐美千尋、松本健治、野村伊知郎がサポートを行った。WEB ページが完

成し、ホームページに掲載された（資料 2）。

1-③ 新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の嘔吐タイプ（Food-protein-induced enterocolitis: FPIES）の嘔吐発作時における、患者家族、医療機関向けアクションプラン作成 発作の重症度を軽度、中等度、重度に分け、自宅での行動プラン、病院での医師の行動プランを記載した。20 名の意見照会結果は、全員がわかりやすく、適切な内容であると回答した。表裏一枚の簡明なアクションプランが完成した（資料 3）。

2. EGID レジストリープロジェクト

2-① EGE, EoE のレジストリ作成と維持 令和 2 年度は CQ を挙げ、研究目的を明確にし、RQ を絞り込む作業を行った。

2-② 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎のレジストリ作成と維持 RQ として、合議の上、サブグループ解析に必要なパラメーター、負荷試験の詳細、自然歴に絞り、佐藤未織、豊国賢治が実際のレジストリ案を作成した。ファーストコホートである成育医療研究センター情報管理部が、電子カルテ内に電子質問票を作成した（資料 4）。2020 年 12 月から患者エントリーが開始され、月平均 5 名のエントリーが実現している。早瀬和子、渡部久美子、森脇かほりの 3 名を中心に、データクリーニングが行われており、正確なデータの蓄積が期待される。

3. EGID 診療体制構築

日本消化器病学会、日本栄養消化器肝臓病学会に依頼し、上下部消化管内視鏡と組織検査を適切に行え、EGE などの診療に真摯に取り組む医療機関を選定中である（成人担当：石原俊治、小児担当：山田佳之）。また、食物除去治療に習熟したアレルギー

ギー基本法に定める拠点病院であって非即時型の食物除去治療も行える機関を、日本小児アレルギー学会に依頼して調査中である。これをエクセルファイルに記入してアップロードできる WEB サイトを構築した。

4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

好酸球性胃腸炎、食道炎の Minds ガイドラインは完成し、2020 年 9 月公開された（資料 5）。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症のサブグループ決定を待つ。

D. 考察

1. EGID 情報センターWeb 公開

1-① EGID 情報センターWEB 公開 簡明な WEB サイトが完成した。今後、患者、医療関係者の意見を募り、常にアップデートをはかり、よりよいものとしてゆきたい。

1-② Rainbow クッキングの作成 使用感の良い、簡明なクッキングサイトが完成した。今後は、森脇かほりがサイト管理を行い、成育栄養管理部の齊藤由理、益田静夏ら、研究班所属医療機関の栄養部門、現在食事療法を行っている数十名の患者、保護者に除去食レシピを入力してもらい、新規の患者の役に立つクッキングサイトへと成長させてゆく。

1-③ 新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の嘔吐タイプ（Food-protein-induced enterocolitis: FPIES）の嘔吐発作時における、患者家族、医療機関向けアクションプラン作成 簡明なアクションプランが作成された。令和 3 年度は患者保護者 80 名に配布の上、アンケートにて有用性の評価を行う。そのうえで、WEB サイトに一般公開す

る予定である。これにより、FPIES の嘔吐発作について全国で混乱少なく、患者の生命、健康を守ることが可能となる。

2. EGID レジストリープロジェクト

2-① EGE, EoE のレジストリ作成と維持

令和 3 年度末までに完成しファーストコホートが開始される。

2-② 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎のレジストリ作成と維持

レジストリが完成し、ファーストコホートは月平均 5 名のエントリーが行われている。早瀬和子、渡部久美子、森脇かほりの 3 名を中心に、データクリーニングが行われていて、精度の高さを保てると考えられる。令和 3 年度には、質問紙をより簡略化し、セカンドコホートを開始させる。負荷試験陽性患者に絞ってサブグループ解析を行う。

3. EGID 診療体制構築

完成次第、一般公開を行う。

4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎については、Minds ガイドライン改定をおこなうにあたり、利用者の利便性を考慮すると、疾患サブグループごとに診断治療法を解析すべきである。しかし、現時点ではサブグループについて決定的なエビデンスが不足している。まずは国際的なコンセンサスが得られるよう、本研究計画のレジストリからサブグループ決定を行い、論文発表、国際的な議論を行うことが優先されると考えている。

E. 結論

各プロジェクトが順調に進行し、成果を完成し得た。令和 3 年度も引き続き、研究を進行させ、WEB

会議を重ね、成果を出し続ける。

その他、研究班が行っているプロジェクト

疫学から免疫機序へ

EGID 全国調査論文発表：山本真由、永嶋早織、森田英明、松本健治、野村伊知郎が全国調査結果を解析し、論文投稿を行った（資料6）。

エコチル 10 万人コホートにおいて、新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎発症率を推定した。山本貴和子、大矢幸弘が中心となって、10 万人コホートの解析を行い、論文発表を行った。新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の発症率 1.4%の結果を得た。特に卵黄による嘔吐を起こすサブグループが多かった。

朝日新聞掲載：上記結果から、野村伊知郎が卵黄による嘔吐を起こす食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) と診断された乳児、保護者とともに取材を受け、反復嘔吐の恐怖と、診断までに時間がかかり困難があることなどを伝えた（別添7）。

卵黄 FPIES、卵黄成分負荷試験の開始：上記結果から、卵黄の蛋白質、脂質を成分に分けた負荷試験が卵黄 FPIES の免疫機序の解明に必要と考えられる。食品企業から卵黄成分の提供を受け、佐藤未織、野村伊知郎、大矢幸弘が中心となって研究計画を策定した。成育医療研究センターにおいて、成分負荷試験を開始した。

治療開発について

多種食物除去臨床研究論文作成：永嶋早織、松本健治、野村伊知郎が中心となって、多種食物除去の前後比較研究を論文化した。投稿を行う。

ブデソニド局所ステロイドの EGE に対する抗炎症治療、臨床研究：EGE の食事療法に反応しにくい患者グループは、現時点では全身ステロイドを長期にわたり内服するしかない。このため、身長抑制、肥満、糖尿病、骨粗しょう症、うつ状態などの副作用が現れることが多い。クローン病の治療として開発されたブデソニド腸溶カプセルは、消化管粘膜局所には効果をもたらすが、血液中にはいると、速やかに肝臓で代謝されるため、全身性副作用が少ない。これを食事療法不応の EGE に使用し、前後比較研究を行う。豊国賢治、佐藤未織、新井勝大、野村伊知郎が中心となって実施する。将来は PMDA、製薬企業と連携して、治験を行い、保険収載させる。

分子標的薬の企業治験の実施：3つの分子標的薬企業主導治験について研究班が関与している。EGE、EoE について、炎症を寛解させる可能性がある分子標的薬が複数開発されている。野村伊知郎、新井勝大、石原俊治、石村典久が研究計画初期から関与している。最重症の患者グループが治療対象となる。

国際会議、人工知能

国際 EGID 病名決定会議：国際 EGID 会議において、病名決定を行っている。野村伊知郎、山田佳之、石原俊治、石村典久の4名が参加して国際 WEB 会議に参加、意見交換などを行っている。

人工知能による画像診断、組織好酸球自動算定：

EGE の組織好酸球算定は割くべき労力が大きく、病理医の大きな負担となっている。食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸について、数検体ずつ、観察、好酸球数算定を行うが、人工知能を用いることを計画している。国立成育医療研究センター研究所において、AI 研究グループと検討を開始した。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

(山田佳之、石原俊治、石村典久の成果は、各分担報告に掲載)

1. 論文発表

Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Yang L, Sato M, Irahara M, Mezawa H, Sasaki H, Nishizato M, Ishitsuka K, **Ohya Y**; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort. *World Allergy Organ J.* 2020 Nov 7;13(11):100479.

Suzuki H, Tsutsumi Y, Morita H, Motomura K, Umehara N, Sago H, Ito Y, **Arai K**, Yoshioka T, **Ohya Y**, Saito H, **Matsumoto K**, **Nomura I**. Cord blood eosinophilia precedes neonatal onset of food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Allergol Int.* 2021 Apr;70(2):262-265.

Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Kabashima S, Fukuie T, **Nomura I**, **Ohya Y**. Avoidance of Hen's Egg Based on IgE Levels Should Be Avoided for Children With Hen's Egg Allergy. *Front Pediatr.* 2021 Jan 15;8:583224.

Irahara M, **Nomura I**, Takeuchi I, Yamamoto-Hanada K, Shimizu H, Fukuie T, Yoshioka T, **Arai K**, **Ohya Y**. Pediatric patient with eosinophilic esophagitis and pollen-food allergy syndrome. *Asia Pac Allergy.* 2020 Jul 13;10(3):e28.

Anna Nowak-Wegrzyn, Antonella Cianferoni, J A Bird, Alessandro Fiocchi, Jean Christoph Caubet, Stefania Arasi, Ashis V Barad, Theresa Bingemann, Terri Brown-Whitehorn, Raquel Durban, Todd Green, George Konstantinou, Stephanie Leonard, Jennifer Lightdale, Antonella Muraro, **Ichiro Nomura**, Jonathan Spergel, Carina Venter, Managing food protein-induced enterocolitis syndrome during the coronavirus disease 2019 pandemic: Expert recommendations. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020 Jul;125(1):14-16.

Sato M, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Irahara M, Ishikawa F, Iwama-Mitsui M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T, **Nomura I**, Narita M, Suzuki K, **Ohya Y**. Complementary and alternative medicine and atopic dermatitis in children. *J Dermatol Sci.* 2020 Jan;97(1):80-82.

Imamura K, Machii M, **Yao K**, Sou S, Nagahama T, Yao T, Kanemitsu T, Miyaoka M, Ohtsu K, Ueki

T. Measurement of intragastric pressure: an objective method to ascertain whether gastric wall extension is sufficient for assessment of the non-extension sign. *Endosc Int Open*. 2021 Apr;9(4):E530-E536.

Ikezono G, **Yao K**, Imamura K, Kanemitsu T, Miyaoka M, Hirano A, Takeda K, Hisabe T, Ueki T, Tanabe H, Ota A, Haraoka S, Iwashita A. Gastric metaplasia of the duodenal mucosa in Crohn's disease: novel histological and endoscopic findings. *Endosc Int Open*. 2021 Feb;9(2):E181-E189.

Waki K, Ishihara R, Kato Y, Shoji A, Inoue T, Matsueda K, Miyake M, Shimamoto Y, Fukuda H, Matsuura N, Ono Y, **Yao K**, Hashimoto S, Terai S, Ohmori M, Tanaka K, Kato M, Shono T, Miyamoto H, Tanaka Y, Tada T. Usefulness of an artificial intelligence system for the detection of esophageal squamous cell carcinoma evaluated with videos simulating overlooking situation. *Dig Endosc*. 2021 Jan 27.

Hirai F, Takeda T, Takada Y, Kishi M, Beppu T, Takatsu N, Miyaoka M, Hisabe T, **Yao K**, Ueki T. Efficacy of enteral nutrition in patients with Crohn's disease on maintenance anti-TNF-alpha antibody therapy: a meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2020 Feb;55(2):133-141.

Arai N, **Kudo T**, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, **Ohtsuka Y**, Shimizu T. Effectiveness of Biological Agents in the Treatment of Pediatric Patients with Crohn's Disease and Anal Fistulae. *Digestion*. 2021 Jan 21:1-6.

Yoneyama T, Nakano N, Hara M, Yamada H, Izawa K, Uchida K, Kaitani A, Ando T, Kitaura J, **Ohtsuka Y**, Ogawa H, Okumura K, Shimizu T. Notch signaling contributes to the establishment of sustained unresponsiveness to food allergens by oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Mar;147(3):1063-1076.e9.

Kumagai H, **Kudo T**, Uchida K, Kunisaki R, Sugita A, **Ohtsuka Y**, **Arai K**, Kubota M, Tajiri H, Suzuki Y, Shimizu T. Transitional care for inflammatory bowel disease: A survey of Japanese pediatric gastroenterologists. *Pediatr Int*. 2021 Jan;63(1):65-71.

Mizuochi T, **Arai K**, **Kudo T**, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K. Antibodies to Crohn's disease peptide 353 as a diagnostic marker for pediatric Crohn's disease: a prospective multicenter study in Japan. *J Gastroenterol*. 2020 May;55(5):515-522.

Kudo T, Horiuchi A, Kyodo R, Horiuchi I, Arai N, Kajiyama M, Tanaka N. Linked colour imaging versus white-light colonoscopy for the detection of flat colorectal lesions: A randomized controlled trial. *Colorectal Dis*. 2021 Mar 1.

Kudo T, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. *J*

Gastroenterol Hepatol. 2020 Oct 31. doi: 10.1111/jgh.15297. Online ahead of print.

Matsumura S, Kurashima Y, Murasaki S, Morimoto M, Arai F, Saito Y, Katayama N, Kim D, Inagaki Y, **Kudo T**, Ernst PB, Shimizu T, Kiyono H. Stratified layer analysis reveals intrinsic leptin stimulates cryptal mesenchymal cells for controlling mucosal inflammation. *Sci Rep*. 2020 Oct 27;10(1):18351.

Mizuochi T, **Arai K**, **Kudo T**, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K. Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct 13.

Kudo T, **Arai K**, Uchida K, Tajiri H, Hokari R, Suzuki Y, Shimizu T. Very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: A nationwide survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jan;36(1):151-155.

Kudo T, Fujii T, Maisawa SI, Sasaki M, Uchida K, Ida S, Kagimoto S, Yoden A, Shimizu T. A Multicenter Prospective Survey on Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Japan. *Digestion*. 2021;102(3):368-376.

Mizuochi T, **Arai K**, **Kudo T**, Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S,

Yamashita Y, Mitsuyama K. Antibodies to Crohn's disease peptide 353 as a diagnostic marker for pediatric Crohn's disease: a prospective multicenter study in Japan. *J Gastroenterol*. 2020 May;55(5):515-522.

鈴木大地、稲垣真一郎、福家辰樹、成田雅美、**野村伊知郎**、石黒精、大矢幸弘 食物負荷試験時の血圧低下にアドレナリンが無効であった新生児・乳児消化管アレルギーの一例 *日本小児臨床アレルギー学会誌* 18(1): 27-30 2020

2. 学会発表

Nomura I, Suzuki H, Yamamoto M, Nagashima S, Morita H, **Ohya Y**, Saito H, **Matsumoto K**. Nationwide survey in Japan reveals that half of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies developed during neonatal period, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Digital Congress 2020, London 06-08 June.

Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Miori Sato, Kenji Toyokuni, Koji Nishimura, Hideaki Morita, **Yukihiro Ohya**, Hirohisa Saito, **Kenji Matsumoto**. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in Japan, Symposium-20, JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC2020), Kyoto, Japan (Web meeting)

Urara Tsukagoshi, Mayumi Araki, Tamaki Ito, Yuki Tsumura, Nobuhiko Taguchi, **Ichiro Nomura**, Hideaki Morita, Masayuki Akashi. Two cases of Down's syndrome with chronic cow's milk-induced FPIES, one case complicated by hypovolemic shock and cerebral hemorrhage.

JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC2020), Kyoto, Japan (Web meeting),

Koji Nishimura, Miori Sato, Hiroya Ogita, Tomoyuki Kiguchi, Yoshitsune Miyagi, Yusuke Inuzuka, Kenji Toyokuni, Makoto Irahara, Fumi Ishikawa, Sigenori Kabashimra, Kiwako Yamamoto Hanada, Tatsuki Fukuie, **Ichiro Nomura, Yukihiro Ohya**, A feasibility study of oral-food-challenge in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in infants by long-term and incremental methods, JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC2020), Kyoto, Japan (Web meeting)

野村伊知郎、消化管アレルギー、好酸球性消化管疾患の新知見、国立成育医療研究センター研究所定例セミナー、2021年1月21日 木曜日 16:00-17:00、WEB開催

野村伊知郎 消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎 第25回 お茶の水小児アレルギー研究会、2020年12月12日 Web開催

細井賢二、神保圭佑、工藤孝広、柏木項介、伊藤夏希、徳島香央里、時田万英、丘逸広、新井喜康、京戸玲子、佐藤真教、宮田恵理、幾瀬圭、**大塚宜**

一、清水俊明 当科で診断した好酸球性消化管疾患 4例の上部消化管内視鏡像に関する検討 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 34(1): 29-30

稲毛英介、加藤芽美、小嶋まゆき、山田啓迪、米山俊之、横倉友諒、山崎晋、本庄明日香、馬場洋介、森真理、**工藤孝広、大塚宜一**、清水俊明 小児好酸球性食道炎の TGF- β 1 介在性食道バリア機能障害には、転写因子 SNAI1 が関与している 日本小児アレルギー学会誌 34(4): 484-484, 2020.

3.その他

診断治療指針、ガイドライン

野村伊知郎 (統括委員長)、**山田佳之** (作成委員長) 他、幼児・成人好酸球性消化管疾患診療ガイドライン、Minds 準拠、厚生労働省難治性疾患政策研究班作成、2020年9月14日アップロード https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/allergy/EGIDs_guideline.pdf

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究

研究分担者 石原 俊治 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal disorders; EGIDs）が本邦で増加していること、疾患が難治性で診療に苦慮することなどから、EGIDs のさらなる啓蒙や情報収集、さらに診断や治療の診療体制構築が急務である。研究分担者は、EGID 情報センターWeb 公開（患者、医師向け）、EGID 診療体制構築（成人患者を対象）を担当し、前者の情報作成および EGIDs 診療に取り組むことができる医療機関の選定をおこなった。医療機関の選定においては、成人の食物除去治療をおこなえる施設が極めて少ないことが明らかとなった。今後は、アンケート調査などによる診療現場の意見のフィードバックが不可欠であり、その結果を今後の研究に生かす必要がある。

A・研究目的

本邦において2000年頃から増加している好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal disorders; EGIDs）は消化管に好酸球浸潤を主体とした炎症が持続する結果、様々な消化器症状や機能異常をきたす疾患の総称である。新生児から乳児に多い「食物蛋白誘発胃腸炎」、幼児から成人に多い「eosinophilic esophagitis（EoE）」、「eosinophilic gastroenteritis（EGE）」に分類される。EoEは嚥下障害やつかえ感などを主症状とし、一方、EGEは嘔吐、腹痛、血便、蛋白漏出による栄養障害などが生涯にわたる難治性疾患である。研究班において全国の消化管内視鏡検査可能施設を対象におこなったアンケート調査では、EoEとEGEが5,900名存在し、うち持続型EGEは2,300名と推定された。

持続型EGEの標準治療は、長期ステロイド内服であり、副作用懸念があることから、研究班では「多種食物除去と原因食物同定療法」を実施し、約60%の持続型EGEでは、長期寛解維持が可能と

の結果を得た。しかし一方では、食餌療法は半数のEGEに反応せず、他の副作用の少ない抗炎症治療開発が望まれる。

これまでの研究成果から、EGIDsが本邦で増加していること、疾患が難治性で診療に苦慮することなどから、EGIDsのさらなる啓蒙や情報収集、さらに診断や治療の診療体制構築が急務であることは言うまでもない。そこで、本研究では、①EGID情報センターWeb公開（患者、医師向け）、②EGIDレジストリープロジェクト、③EGID診療体制構築、④Minds 準拠ガイドラインの4つを主目標として研究を遂行していくこととした。

B.研究方法

研究分担者（石原）は、①EGID情報センターWeb公開（患者、医師向け）、③EGID診療体制構築（成人患者を対象）を担当した。

①EGID情報センターWeb公開（患者、医師向け）の情報作成

EGEの基本情報揭示を目的とする。一般の方が、内容を容易に理解できるようにし、作成済みのMinds 準拠ガイドラインや食餌治療プロト

コールへと誘導する。食餌療法について、詳細理解できるページ作成。各原因食物に応じて、除去調理が行えるようにする。

③EGID 診療体制構築

1. 消化管内視鏡検査を適切に行える病院
2. 食物除去に習熟した拠点病院

を都道府県で示し、診断治療を小児-成人にわたり行える診療体制構築、Web 公開する。

C.研究結果

①EGID 情報センターWeb 公開(患者、医師向け)の情報作成

下記の項目を選定しEoEとEGEについてWeb公開用の情報作成をおこなった。

1. EGIDsとは(EGE, EoEについて)
2. 自然歴、予後
3. 内視鏡組織検査による診断方法、病理の見方、好酸球カウント方法
4. 鑑別疾患
5. 診療の流れ
6. 治療方法
7. Minds 準拠ガイドライン、食餌治療プロトコール

③EGID 診療体制構築(成人患者を対象)

1. 上下部消化管内視鏡と組織検査を適切に行え、成人のEGIDs診療に真摯に取り組むことができる医療機関、厚労省の「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」などで腸管炎症の専門家が在籍する医療機関を中心に選定した(各都道府県2-4施設を目標)。現在までに65施設を選定した。
2. 食物除去治療に習熟したアレルギー基本法に定める拠点病院であって非即時型の食物除去治療も行える機関を選定することを目的とした。食物除去治療を成人に対しておこなえる施設は数病院であり、十分な選定には至っていない。

D.考察

患者・医師を対象とした「EGID 情報センターWeb 公開」の情報作成についてはほぼ完了しており、今後のWeb公開後の成果の把握

が必要となる。一方、専門病院選定を含めた「診療体制構築」については、診断面ではある程度選定は可能であったが、食物除去治療を成人に対しておこなえる施設非常に少なく、今後の重要な課題の一つと考えられた。今後もアンケート調査などによって、診療現場の意見を聞くことが必要となる。

E.結論

患者・医師を対象とした「EGID 情報センターWeb 公開」の情報作成、およびEGID診療体制構築(成人患者を対象)を勧めた。今後は、アンケート調査などによる現場の意見のフィードバックが不可欠であり、その結果を今後の研究に生かす必要がある。

F.研究発表

1.論文発表

1. Nagano N, Araki A, Ishikawa N, Nagase M, Adachi K, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y, Maruyama R. Immunohistochemical expression of filaggrin is decreased in proton pump inhibitor non-responders compared with proton pump inhibitor responders of eosinophilic esophagitis. *Esophagus* 2021; 18: 362-371.
2. Okimoto E, Ishimura N, Ishihara S. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Digestion* 2021; 102(1): 33-40.
3. Mishiro T, Nagase M, Nagasaki M, Adachi K, Ishihara S. Two cases of eosinophilic gastroenteritis with rare manifestations revealed in medical checkup findings. *Cureus* 2020; 12: e12118.
4. Ishimura N, Okimoto E, Shibagaki K, Nagano N, Ishihara S. Similarity and difference in the characteristics of eosinophilic esophagitis between Western countries and Japan. *Dig*

Endosc 2020 doi: 10.1111/den.13786. Online ahead of print.

5. Kinoshita Y, Ishihara S. Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020; 20: 311-315.
6. 野津巧、足立経一、石村典久、岸加奈子、三代知子、曾田一也、沖本英子、川島耕作、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、服薬法変更により改善した好酸球性食道炎の1例.
Gastroenterological Endoscopy 2021; 63: 183-187.

2.学会発表

1. 石村典久、沖本英子、三代剛、大嶋直樹、川島耕作、石原俊治:ワークショップ 10 好酸球性食道炎・GERD 診療の最前線 好酸球性食道炎の治療後経過に関する検討. 第17回日本消化管学会総会学術集会、大阪 2021年2月19日

G.知的所有権の取得状況

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

厚生労働科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す
診療提供体制構築のための研究

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：好酸球性消化管疾患（Eosinophilic gastrointestinal disorders [EGIDs]）は好酸球の消化管局所への浸潤に起因する疾患群であり好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、好酸球性胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）からなる。さらに2歳未満の新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）はEGIDs 関連疾患との認識が広まっている。慢性疾患であり小児期から成人期・老年期へとシームレスな診療が望まれる。本研究では本邦の患者特性をタイムリーに把握し、また啓発活動をすすめることを目的にEGID情報センターのWeb公開、EGIDレジストリー構築、EGID診療体制構築、ガイドライン改訂、各学会との連携に取り組んでいる。本年度の研究でEGID情報センター用の情報が、班会議で議論の後、まとめられた。欧米の研究者・臨床医とも連携している。EGIDレジストリープロジェクトに向けてはガイドライン等を通じた啓発により、本分担者の施設においても紹介、相談が増えた。EGID診療体制の構築については小児分野では日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会と連携して取り組む方向で進んでいる。Minds準拠ガイドラインの改訂については前進の研究班によるガイドラインの一つが今年度、公開となったこともあり、公開された情報の更新が必要な部分や変更が必要な部分を検討した。本研究を進める中で、本疾患群の日本語名を含め各疾患の名称や定義を議論し、統一することが望ましいと考えられた。横断的に関連分野で議論して統一していくことが、疾患理解につながり、研究も促進されると考えている。本研究により、患者像もとらえやすくなると考えており、疾患名とそれに合わせた臨床像がより明確になると予想された。本研究を通じて、各学会等や欧米との連携も薄めており、今後も継続したい。

A. 研究目的

好酸球性消化管疾患（Eosinophilic gastrointestinal disorders [EGIDs]）は好酸球の消化管局所への異常に高度な浸潤により消化管の機能不全に関連した症状をきたす疾患群であり好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、好酸球性胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）からなる。また主として2歳未満に多い新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）も本邦を中心にEGIDs 関連疾患との認識が広まり、前進の研究班によってガイドラインも作成しており本研究でも一つの軸となる疾患である。それぞれの疾患概念に基づいて治療方針を考えることが有用と考えられる。また慢性疾患であり、小児期から成人期、そして老年期へと移行していく。このように年齢的要素からも複数の

分野の医師、研究者がそれぞれの強みを生かして診療を行うことが本疾患の診断・治療戦略として重要であり、そのために本邦の患者特性をタイムリーに把握し、また啓発活動をすすめることが重要である。このことからEGID情報センターWebの公開、EGIDレジストリー構築し、EGID診療体制構築、ガイドライン改訂、各学会との連携を本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. EGID情報センターのWeb公開

Web上に新たにEGIDの情報を整理して公開する

2. EGIDレジストリープロジェクト

幼児-成人のEGE, EoEと新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）についてレジストリーの準備を行う

3. EGID診療体制の構築

各学会との連携し拠点診療施設を明確にして、診療体制構築に役立てる。

4. Minds準拠ガイドラインの改訂

前進の研究班で作成した新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン、幼児・成人好酸球性消化管疾患ガイドラインの二つのガイドラインについてmindsの手法に準拠して更新を行う。

C. 研究結果

1. EGID情報センターのWeb公開

研究代表者を中心に素案が示され、班会議で議論の後、まとめられた。引き続き、情報の更新を進めている。また欧米の研究者・臨床医とも研究代表者を中心に、今後のガイドライン等の改訂において本邦の患者の現状も加味してもらえようように会議等で議論している。

2. EGIDレジストリープロジェクト

準備が研究代表者を中心に進められている。ガイドライン等を通じた啓発により、本分担者の施設においても国内の多施設から紹介、相談が増えた。新たな患者を多数受け入れており、登録への準備が進んだ。

3. EGID診療体制の構築

小児分野では日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会がこれまでもガイドライン作成主体になっており、双方向性の連携がある。本年度は日本小児アレルギー学会において、食物アレルギー診療ガイドラインの改訂作業が進められており。本分担者が委員として参加して、本研究班で扱う疾患群の章の改訂にあたり、本研究班と齟齬のない内容になるようにすすめた。またAMED研究班、「重症食物アレルギー患者への管理および治療の安全性向上に関する研究」（研究代表者 海老澤元宏医師）における食物アレルギー診療の手引き2020の作成においても検討委員となり連携につとめた。さらに日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会にて、拠点診療施設プロジェクトについて説明した。

4. Minds準拠ガイドラインの改訂

また前進の研究班によるガイドラインの一つが今年度、公開となったこともあり、公開された情報の更新が必要な部分や変更が必要な部分を検討した。それに伴い、今後の改訂について再度、議論した。その中で、卵黄のFood-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) が増加しているなど、新たな展開はあるが、ガイドラインを改訂するには、まだ十分には情報がそろっていないと判断し、来年度以降、再度、検討と

した。

D. 考察

前進の二つのガイドラインと研究班や関連学会での啓発活動により好酸球性消化管疾患および新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症について、学会や研究会での議論をきいていても、小児分野では小児消化器や小児アレルギーの専門医のみならず、一般小児科医にも理解がすすんでいる印象がある。これまでは分野や年齢による扱われ方の違いもあったが、少しずつシームレスになってきている。疾患名については新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症はまだ使用が限られているが、概念の統一を考え、積極的な使用を進めている。またFood-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) の日本語名も十分に統一されていない。またEGIDでは部位に合わせた名称などの統一が国際的にも議論されている。本研究を進める中で、本疾患群の日本語名についても、横断的に関連分野で議論して統一していくことが、疾患理解へとつながり、研究も促進されることが考えられる。本研究により、患者像もとらえやすくなると考えており、疾患名とそれに合わせた臨床像がより明確になると予想している。

E. 結論

EGID情報センター用の情報がまとめられた。本疾患群の啓発がすすみ本分担者の施設においても紹介や相談が増えた。また食物アレルギー診療ガイドラインや食物アレルギー診療の手引き2020の改訂においても連携することができた。加えて、欧米とも概念の共有が進んでいる。

F. 健康危険情報

分担研究報告書にて記入せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Yamada S, Ishige T, Hatori R, Inoue T, Yamada Y, Arakawa H. Interleukin 2 receptor- α expression after lymphocyte stimulation for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Allergol Int.* 69(2):287-289, 2020
- 2) Koizumi A, K Maruyama, Ohki Y, Nakayama A, Yamada Y, Kurosawa H, Tsukagoshi H, Fujii T, Takahashi M, Kimura T, Saruki N, Murakami M, Arakawa H. Prevalence and Risk Factor for Antibiotic-resistant Escherichia coli

- Colonization at Birth in Premature Infants: A Prospective Cohort Study. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 39(6): 546-552, 2020.
- 3) Yamada Y. Unique features of non-immunoglobulin E-mediated gastrointestinal food allergy during infancy in Japan. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 2020; 20(3): 299-304. 2020.
 - 4) Yoshihara A, Sekine R, Yamada Y, Takai M. Study on Polyethylene Glycol Cross-linker in Peptide-conjugated Antibody on Efficiency of Cell Capture and Release. *Analytical Biochemistry*. 602: 113790. 2020.
 - 5) Shimizu A, Tsukagoshi H, Sekizuka T, Kuroda M, Koizumi A, Fujita M, Yamada Y, Saruki N. Meningitis and bacteremia by nonhemolytic Group B Streptococcus strain: a whole genome analysis. *Microbiology and Immunology*. 64: 630-634, 2020.
 - 6) Matsuda S, Kato M, Koike T, Kama Y, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Mochizuki H. Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma. *Tokai J Exp Clin Med*. 2020 Apr 20;45(1):10-17, 2020.
 - 7) Shimizu A, Ebara Y, Nomura S, Yamada Y. Chronological Changes of Strawberry Tongue in Toxic Shock Syndrome Toxin-1-mediated Exanthematous Disease. *Journal of General and Family Medicine*. DOI: 10.1002/jgf2.376, 280-281, 2020.
 - 8) Yagi H, Sato K, Arakawa N, Inoue T, Nishida Y, Yamada S, Ishige T, Yamada Y, Arakawa H, Takizawa T. Expression of Leucine-rich Repeat-containing Protein 32 Following Lymphocyte Stimulation in Patients with Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies. *Yale J Biol Med*. 2020 Dec; 93(5): 645-655. Published online 2020 Dec 29.
 - 9) 浅見雄司、清水彰彦、新井修平、田中健佑、池田健太郎、下山伸哉、林秀憲、友保貴博、岡徳彦、山田佳之、小林富男。細菌性髄膜炎を合併したメチシリン感性黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎。日本小児科学会雑誌 第124巻 第11号：1614-1620, 2020.11.
 - 10) 山田佳之。【小児科専攻医必携 専門検査・治療実施マニュアル】食物アレルギー診断のための食物経口負荷試験。小児科 61巻8号 1110-1117, 2020.7.
 - 11) 山田佳之。好酸球性消化管疾患。アレルギー 69巻4号 260-266, 2020.6.
 - 12) 山田佳之。【小児領域特有の免疫に関わる消化管疾患とはどのようなものか？】小児における好酸球性消化管疾患とは？消化器病学サイエンス、4巻3号 159-164, 2020.9.
 - 13) 山田佳之。新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症(炎)(新生児・乳児消化管アレルギー) 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログ्रेस。編集「小児科」編集委員会 4月号臨時増刊号Vol.61 No.5 487-491, 金原出版株式会社、東京、2020.
 - 14) 山田佳之。新生児・乳児消化管アレルギー 10 アレルギー疾患 今日の小児治療指針 第17版。総編集 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一。304-306, 医学書院、東京、2020.
 - 15) 山田佳之。小児気管支喘息 治療・管理ガイドライン 2020 第14章 主な抗喘息薬一覧表。日本小児アレルギー学会作成 監修 足立雄一、滝沢琢己、二村昌樹、藤澤隆夫、232-240, 協和企画、東京、2020.
 - 16) 山田佳之。今日の治療指針 2020 私はこう治療している 血清病。総編集 福井次夫、高木誠、小室一成、858-859, 医学書院、東京、2020.
- ## 2. 学会発表
- 1) Arakawa N, Shigeta D, Yagi H, Shimizu M, Takizawa T, Yamada Y. Dupilumab induces tolerance in gastrointestinal allergy; a case report. JAS/WAO joint congress、京都 2020.9.17-10.20
 - 2) Kama Y, Kato M, Yamada Y, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Mochizuki H. Pediatric asthma Pharyngeal Streptococcus pneumoniae colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma is associated with shorter duration of wheezing and lower levels of serum TNF- α . JAS/WAO joint congress、京都 2020.9.17-10.20
 - 3) Shimizu M, Kama Y, Shimizu A, Nomura S, Nishi A, Kato M, Yamada Y. Progression to esophageal eosinophilia in patients with suspected eosinophilic esophagitis or congenital esophageal stenosis. JAS/WAO joint congress、京都 2020.9.17-10.20
 - 4) 高澤慎也、小山亮太、磯田有香、山田佳之、西明。慢性便秘症児の食事内容と腸内細菌叢の解析。第47回日本小児栄養消化器肝臓学会、2020.10.24
 - 5) Kama Y, Kato M, Yamada Y, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Mochizuki H. Pharyngeal streptococcus pneumoniae colonization in acute exacerbations of childhood bronchial

- asthma is associated with shorter duration of wheezing. 第57回日本小児アレルギー学会学術大会、Web開始、2020.10.31-11.30
- 6) Shimizu M, Kama Y, Shimizu A, Nomura S, Nishi A, Kato M, Yamada Y. Prednisolone enema allows tapered use of systemic corticosteroid in a patient with eosinophilic gastroenteritis. 第57回日本小児アレルギー学会学術大会、Web開始、2020.10.31-11.30
- 7) 浅見雄司、新井修平、田中健佑、池田健太郎、下山伸哉、林 秀憲、友保貴博、岡 徳彦、清水彰彦、山田佳之、小林富男. 髄膜炎を併発したメチシリン感受性ブドウ球菌による感染性心内膜炎. 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会、京都、2020.11.22-24
- 8) 小泉亜矢、山田佳之、西 明、福田一代、市之宮健二、鍋木浩太、丸山憲一. 胎児期に腸管拡張と羊水過多を呈した新生児好酸球性胃腸炎の一例. 第214回日本小児学会群馬地方会講話会、Web開催、2020.12.6
3. 講演
- 1) 山田佳之. 知っておくと役に立つ食物アレルギー最新情報 好酸球性消化管疾患と消化管アレルギー (教育講演). 第119回日本皮膚科学会総会、京都、2020.6.6
- 2) 山田佳之. 小児の診療ガイドライン- Up To Date- 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン (シンポジウム). 第123回日本小児科学会学術集会、神戸、2020年8月22日
- 3) 山田佳之. 消化管アレルギー (教育講演). JAS/WAO joint congress、京都 2020.9.17-10.20
- 4) Yamada Y. Recent topics gastrointestinal allergic disorders. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease (KAPARD) 2020 (講演). South Korea (Web), 2020.10.23.
4. その他
なし
- H. 知的所有権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

別添5

研究成果の観光に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
野村伊知郎	新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎	藤本一真	日本臨床 2020年別冊 消化管症候 群第3版、I 胃・十二指 腸	日本臨床社	東京	2020	63-
野村伊知郎	好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎	福井次矢・高木誠・小室一成	今日の治療 指針 2020	医学書院	東京	2020	845-846
山田佳之	新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症(炎)(新生児・乳児消化管アレルギー)	編集「小児科」編集委員会	新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン 小児診療ガイドラインのダイジェスト解説&プログ्रेस	金原出版株式会社	東京	2020	487-491 4月号臨時 増刊号Vol.6 1 No.5
山田佳之	新生児・乳児消化管アレルギー 10 アレルギー疾患	総編集 水口雅、市橋光、崎山弘、伊藤秀一	今日の小児 治療指針 第17版	医学書院	東京	2020	304-306

山田佳之	第 14 章 主な抗喘息薬一覧表	日本小児アレルギー学会作成 修 足立雄一、滝沢琢己、二村昌樹、藤澤隆夫	小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2020	協和企画	東京	2020	232-240
山田佳之	血清病	総編集 福井次夫、高木 誠、小室一成	今日の治療指針 2020 私はこう治療している	医学書院	東京	2020	858-859

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
Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Yang L, Sato M, Irahara M, Mezawa H, Samasaki H, Nishizato M, Ishitsuka K, Ohya Y	Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Allergy and immunology in young children of Japan: The JECS cohort.	World Allergy Organ J.	13	100479	2020
Suzuki H, Tsutsumi Y, Morita H, Motomura K, Umehara N, Sagito H, Ito Y, Arai K , Yoshioka T, Ohya Y , Saito H, Matsumoto K , Nomura I .	Cord blood eosinophilia precedes neonatal onset of food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES).	Allergol Int.	70	262-265	2021
Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Kabashima S, Fukuie T, Nomura I , Ohya Y .	Avoidance of Hen's Egg Based on IgE Levels Should Be Avoided for Children With Hen's Egg Allergy.	Front Pediatr.	8	583224	2021

Irahara M, Nomura I , Takeuchi I, Yamamoto-Hanada K, Shimizu H, Fukuie T, Yoshioka T, Arai K , Ohya Y .	Pediatric patient with eosinophilic esophagitis and pollen-food allergy syndrome.	Asia Pac Allergy	10	e28	2020
Anna Nowak-Wegryzn, Antonella Cianferoni, J A Bird, Alessandro Fiocchi, Jean Christophh Caubet, Stefania Aras, Ashis V Barad, Theresa Bingemann, Terri Brown-Whitehorn, Raquel Durban, Todd Green, George Konstantinou, Stephanie Leonard, Jennifer Lightdale, Antonella Muraro, Ichiro Nomura , Jonathan Spergel, Carina Venter	Managing food protein-induced enterocolitis syndrome during the coronavirus disease 2019 pandemic: Expert recommendations.	Ann Allergy Asthma Immunol	125	14-16	2020
Sato M, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Irahara M, Ishikawa F, Iwama-Mitsui M, Saito-Aben M, Miyaji Y, Inagaki S, Fukuie T, Nomura I , Narita M, Suzuki K, Ohya Y .	Complementary and alternative medicine and atopic dermatitis in children.	J Dermatol Sci	97	80-82	2020
鈴木大地、稲垣真一郎、福家辰樹、成田雅美、野村伊知郎、石黒精、大矢幸弘	食物負荷試験時の血圧低下にアドレナリンが無効であった新生児・乳児消化管アレルギーの一例	日本小児臨床アレルギー学会誌	18	27-30	2020
大塚宜一	消化管から見た新生児消化管アレルギー：症状と診断	日本新生児成育医学会雑誌	32	2-5	2020

Yagi H, Takizawa T, Sato K, Inoue T, Nishida Y, Yamada S, Ishige T, Hatori R, Inoue T, Yamada Y, Arakawa H	Interleukin 2 receptor- α expression after lymphocyte stimulation for non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies	Allergol Int.	69(2)	287-289	2020
Koizumi A, K Maruyama, Ohki Y, Nakayama A, Yamada Y, Kurosawa H, Tsukagoshi H, Fujiu T, Takahashi M, Kimura T, Saruki N, Murakami M, Arakawa H	Prevalence and Risk Factor for Antibiotic-resistant Escherichia coli Colonization at Birth in Premature Infants: A Prospective Cohort Study	The Pediatric Infectious Disease Journal	39(6)	546-552	2020
<u>Yamada Y</u>	Unique features of non-immunoglobulin E-mediated gastrointestinal food allergy during infancy in Japan	Allergy & Clinical Immunology	20(3)	299-304	2020
Yoshihara A, Sekine R, Yamada Y, Takai M	Study on Polyethylene Glycol Cross-linker in Peptide-conjugated Antibody on Efficiency of Cell Capture and Release	Analytical Biochemistry	602	113790	2020
Shimizu A, Tsukagoshi H, Sekizuka T, Kuroda M, Koizumi A, Fujita M, Yamada Y, Saruki N	Meningitis and bacteremia by nonhemolytic Group B Streptococcus strain: a whole genome analysis	Microbiology and Immunology	64	630-634	2020
Matsuda S, Kato M, Koike T, Kama Y, Suzuki K, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Mochizuki H	Differences in Virus Detection and Cytokine Profiles between First Wheeze and Childhood Asthma	Tokai J Exp Clin Med.	45(1):	10-17	2020

Shimizu A, Ebara Y, Nomura S, <u>Yamada Y</u>	Chronological Changes of Strawberry Tongue in Toxic Shock Syndrome: Staphylococcal Exfoliative Toxin-1-mediated Erythematous Disease	Journal of General and Family Medicine	21(6)	280-281	2020
Yagi H, Sato K, Arakawa N, Inoue T, Nishida Y, Yamada S, Ishige T, <u>Yamada Y</u> , Arakawa H, Takizawa T	Expression of Leucine-rich Repeat-containing Protein 32 Following Lymphocyte Stimulation in Patients with Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies	Yale J Biol Med	93(5)	645-655	2020
浅見雄司、清水彰彦、新井修平、田中健佑、池田健太郎、下山伸哉、林 秀憲、友保貴博、岡 徳彦、 <u>山田佳之</u> 、小林富男	細菌性髄膜炎を合併したメチシリン感性黄色ブドウ球菌による感染性心内膜炎	日本小児科学会雑誌	第124巻 第11号	1614-1620	2020
<u>山田佳之</u>	【小児科専攻医必携 専門検査・治療実施マニュアル】食物アレルギー診断のための食物経口負荷試験	小児科	61巻8号	1110-1117	2020
山田佳之	好酸球性消化管疾患	アレルギー	69巻4号	260-266	2020
<u>山田佳之</u>	【小児領域特有の免疫に関わる消化管疾患とはどのようなものか？】小児における好酸球性消化管疾患とは？	消化器病学サイエンス	4巻3号	159-164	2020

Nagano N, Araki A, Ishikawa N, Nagase M, Adachi K, Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y, Maruyama R.	Immunohistochemical expression of filaggrin is decreased in proton pump inhibitor non-responders compared with proton pump inhibitor responders of eosinophilic esophagitis.	<i>Esophagus</i>	18	362-371	2021
Okimoto E, Ishimura N, <u>Ishihara S</u>	Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.	<i>Digestion</i>	102 (1)	33-40	2021
Mishiro T, Nagase M, Nagasaki M, Adachi K, <u>Ishihara S</u> .	Two cases of eosinophilic gastroenteritis with rare manifestations revealed in medical checkup findings.	<i>Cureus</i>	12	E12118	2020
Ishimura N, Okimoto E, Shibagaki K, Nagano N, <u>Ishihara S</u> .	Similarity and difference in the characteristics of eosinophilic esophagitis between Western countries and Japan.	<i>Dig Endosc</i>	doi: 10.1111/den.13786.	Online ahead of print.	2020
Kinoshita Y, <u>Ishihara S</u>	Eosinophilic gastroenteritis: epidemiology, diagnosis, and treatment.	<i>Curr Opin Allergy Clin Immunol</i>	20	311-315	2020
野津巧、足立経一、石村典久、岸加奈子、三代知子、曾田一也、沖本英子、川島耕作、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、服薬法変更により改善した好酸球性食道炎の1例。	<i>Gastroenterological Endoscopy</i>	63	183-1887	2021

Matsumura S, Kurashima Y, Murasaki S, Morimoto M, Arai F, Satoh Y, Katayama N, Kichim D, Inagaki Y, Kudo T , Ernst PB, Shimizu T, Kiyono H.	Stratified layer analysis reveals intrinsic leptin stimulates cryptal mesenchymal cells for controlling mucosal inflammation.	Sci Rep.	10	18351	2020
Mizuochi T, Arai K , Kudo T , Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K.	Diagnostic accuracy of serum proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis.	J Gastroenterol Hepatol.			2020
Kudo T , Arai K , Uchida K, Tajiri H, Hokari R, Suzuki Y, Shimizu T.	Very early-onset inflammatory bowel disease in Japan: A nationwide survey.	J Gastroenterol Hepatol.	36	151-155	2021
Kudo T , Fujii T, Maizawa SI, Sasaki M, Uchida K, Ida S, Kagimoto S, Yoden A, Shimizu T.	A Multicenter Prospective Survey on Early-Onset Inflammatory Bowel Disease in Japan.	Digestion.	102	368-376.	2021
Mizuochi T, Arai K , Kudo T , Nambu R, Tajiri H, Aomatsu T, Abe N, Kakiuchi T, Hashimoto K, Sogo T, Takahashi M, Etani Y, Takaki Y, Konishi KI, Ishihara J, Obara H, Kakuma T, Kurei S, Yamashita Y, Mitsuyama K.	Antibodies to Crohn's disease peptide 353 as a diagnostic marker for pediatric Crohn's disease: a prospective multicenter study in Japan.	J Gastroenterol.	55	515-522.	2020

好酸球性消化管疾患情報サイトについて

1. サイトの目的

好酸球性消化管疾患は、現段階では不明な点が多く、一気に問題を片付けることは難しいと感じる患者も多い。また、手術などによって完治する病気でもなく、患者自身や家族が病気の性質を知り、家庭での医療者の役割を担うことが治療成功の秘訣となる。このような背景から、特に中学生の好酸球性胃腸炎（EGE）患者を想定して、好酸球性消化管疾患についてできるだけ短時間で簡単かつ正確に理解を深め、主治医とところを合わせ、病気と闘えることを目的に作成された。

さらに、専門病院を公開することで、患者が近所で好酸球性消化管疾患を診察できる病院を迷わず選び、スムーズな受診ができるようにすることも目的とした。

2. サイトの公開範囲

患者の個人情報やそれぞれの症状の入力ではなく、情報提供に限るため、特にユーザー登録など限定せず、成育医療研究センターWeb サイト内に一般公開とする。

3. 各ページ概要

3.-1. 「好酸球性消化管疾患 患者さん用情報 WEB サイト」のページ

サイトの目的と、好酸球性消化管疾患の大きな分類について、説明したページとなっている（図1）。

3.-2. 「好酸球性胃腸炎について」のページ

「好酸球性胃腸炎とは」、「診断方法」、「治療方法」、「医療費助成・難治性疾患の制度」の4項目に分けて説明をした。

① 「好酸球性胃腸炎とは」について

ここでは、好酸球性胃腸炎の概要、症状の続く期間による分類、原因、病気のメカニズムについて、説明を行った（図2）。

② 「診断方法」について

ここでは、好酸球性胃腸炎の診断の流れ、症状スコア、QOL スコアについて説明をした（図3）。

③ 「治療方法」について

ここでは、薬物療法の内容について説明をした（図4）。

④ 「医療費助成・難治性疾患の制度」について

ここでは、医療費助成について、難病情報センターのリンクを紹介した（図5）。また、ページの末尾には、厚労省研究班作成の好酸球性消化管疾患診療ガイドラインのリンクも紹介されている。

※「厚労省研究班作成の好酸球性消化管疾患診療ガイドライン」リンク先：[指定難病患者への医療](#)

[費助成制度のご案内 – 難病情報センター \(nanbyou.or.jp\)](#)

3.-3. 「好酸球性食道炎について」のページ

「好酸球性食道炎とは」、「診断方法」、「治療方法」、「医療費助成・難治性疾患の制度」の4項目に分けて説明をした。

① 「好酸球性胃腸炎とは」について

ここでは、好酸球性食道炎の概要、症状の続く期間、原因、病気のメカニズムについて、説明を行った(図6)。

② 「診断方法」について

ここでは、好酸球性食道炎の診断の流れ、症状スコア、QOLスコアについて説明をした(図7)。

なお、「難治性疾患制度において重症度を測るためのスコア」については、下記のリンクを貼った。

※「難治性疾患制度において重症度を測るためのスコア」リンク先：[098-201704-kijyun.pdf \(nanbyou.or.jp\)](#)

③ 「治療方法」について

ここでは、薬物療法の内容や食事療法や外科療法について説明をした(図8)。

④ 「医療費助成・難治性疾患の制度」について

ここでは、医療費助成について、難病情報センターのリンクを紹介した(図9)。また、ページの末尾には、厚労省研究班作成の好酸球性消化管疾患診療ガイドラインのリンクも紹介されている(3.-2.と同様)。

3.-4. 「診療が行える病院」のページ

好酸球性消化管疾患の診療が行える病院の全国のリスト(リンクを含む)を掲載していくページとした(作成途中、図10)。

3.-5. 「消化管の部位とはたらき」のページ

食道、胃、小腸、大腸の消化、吸収のはたらきについて、好酸球性消化管疾患の症状と照らし合わせながら説明をした(図11)。

3.-6. 「症状から病名を推測するには？」のページ

2歳以上の患者について、症状から病名を絞り込めるような一覧を作成した(図12)。病名から、各病気のページ(3.-2、3.-3.)にリンクを貼った。さらに、病名の一覧の一つに、「食物蛋白誘発胃腸炎について」を加え、リンク先に詳細を説明した(図13)。

好酸球性消化管疾患 患者さん用情報WEBサイト

好酸球性消化管疾患情報サイト

好酸球性胃腸炎について

好酸球性食道炎について

診療が行える病院

消化管の場所とはたらき

症状から病名を推測するには？

好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎の患者さんへ

ある日突然、おなかの異常が始まり、すぐに治ってほしいと期待していたのに、数か月、数年と続いているかと思います。病気が人生に影をおとしていると感じることでしょう。この病気は、現段階では不明な点が多く、一気に問題を片付けることは難しいと思います。また医師にまかせておけば手術などによって完治する、という病気でもありません。むしろ患者さんご自身やご家族がこの病気の性質をよく知って、家庭での医療者の役割を担うことが治療成功の秘訣です。このサイトは、この病気について短時間で理解を深めて、主治医の方たちとところを合わせ、病気とたたかえることを目的に作成されました。

一病息災との言葉もあります。病気や苦しみをきっかけにして、自分の体、心、生命についての理解が深まるともいいます。よりよい人生になることを願っています。

好酸球性消化管疾患

好酸球性消化管疾患は、炎症が起きる部位によって、大きく2つに分かれます。食道に炎症が限局した好酸球性食道炎と、それ以外にも炎症がある好酸球性胃腸炎です。



好酸球性食道炎・好酸球性胃腸炎の炎症部位

図1 「好酸球性消化管疾患 患者さん用情報 WEB サイト」のページ

好酸球性胃腸炎について

好酸球性消化管疾患情報サイト

好酸球性胃腸炎について

好酸球性食道炎について

診療が行える病院

消化管の部位とはたらき

症状から病名を推測するには？

- [好酸球性胃腸炎とは](#)
- [診断方法](#)
- [治療方法](#)
- [医療費助成・難治性疾患の制度](#)

好酸球性胃腸炎とは

消化管に炎症（ただれ）が起きて、様々な症状を引き起こす病気です。

はき気、嘔吐、腹痛、腹部の張り、血便、腹水などの症状が一カ月以上続きます。栄養が取れない場合、体重が減る、身長が伸びないなどがおきることもあります。

消化管内視鏡検査を行って、小さい組織を採取し、顕微鏡で見て、好酸球という細胞が胃、小腸、大腸などに集積しているときに診断されます。食道のみに炎症が見られる好酸球性食道炎は、[好酸球性食道炎について](#)をご覧ください。

何年も炎症が続く患者さんは、薬やそのほかの治療で症状を抑えて、お仕事、勉強、スポーツなどを十分に行えるようにしましょう。標準治療は、ステロイド内服ですが、特に小児期の方は副作用が気になります。今後は様々な治療オプションが生まれてくると期待されます。

病気はいつまで続くのでしょうか？

好酸球性胃腸炎の病気が続く期間は、患者さんによって大きく以下の3つに分かれます。持続型（じぞくがた）や間歇型（かんけつがた）の患者さんは、日常生活を送るために、適切な治療を選択する必要があります。

持続型 (じぞくがた)	症状が少なくとも半年以上、多くは数年以上続く。治療なしに症状が完全に良くなることは少ない。
間歇型 (かんけつがた)	症状は、半年以内で完全に良くなって、いったんは治療が必要なくなるが、再発を繰り返す。
単発型 (たんぱつがた)	症状は続いても半年以内で完全に回復し、治療が必要なくなり、再発することはない。

図 2-1 「好酸球性胃腸炎について」のページ内の、「好酸球性胃腸炎とは」について

なぜこの病気になってしまったのでしょうか？

好酸球性胃腸炎がはじまる根本原因はわかっていません。ただ、炎症を悪化させるものとして、患者さんによっては、ある種のお食、花粉、アレルギー性鼻炎などがわかっています。

発症リスクを高める因子：両親に、アレルギー疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなど）が多いと言われています。

遺伝子の影響：まだ、論文発表が行われていません。

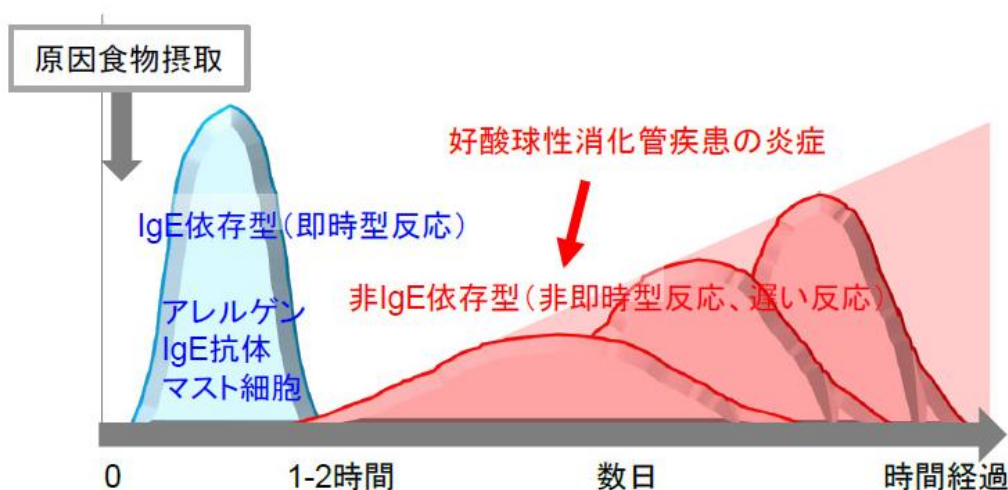
病気のメカニズムとは？

好酸球性胃腸炎は、主に非IgE依存型反応（非即時型反応）により炎症が起きると考えられています。

よく知られているIgE依存型反応（即時型反応）は、原因と予想される食物に対する特異的IgE抗体を検査すると、陽性か否か判定できます。更に食物負荷試験を行って、確定診断を行います。

好酸球性胃腸炎の診断上、食物特異的IgE抗体はあまり役にたちません。原因食物がはっきりした患者さんでも、その食物に対する特異的IgE抗体が陽性のこともあれば陰性のこともあります。

好酸球性胃腸炎は、IgE抗体ではなく、細胞性免疫、しかも寄生虫を本来攻撃するための2型免疫が原因の中心だと考えられています。2型免疫をつかさどるリンパ球などが、寄生虫の攻撃を受けたと勘違いして、好酸球（寄生虫をやっつける免疫細胞）を呼び寄せ、炎症を起こすのだと考えられています。



図：IgE依存型と非依存型の、原因食物摂取後、時間経過を示す

食物に対する反応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（青色で示す）

広く知られている食物アレルギーは、IgE依存型反応により起きる。全身に遍在する食物特異的IgE抗体とマスト細胞によって蕁麻疹や呼吸困難などの症状を起こす。多くは数分から2時間以内に発動する。

非IgE依存型反応（赤色で示す）

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週間以上経って発動する。炎症を起こす臓器は抗原認識細胞が存在する部位（本症であれば消化管）に限定されている。

図 2-2 「好酸球性胃腸炎について」のページ内の、「好酸球性胃腸炎とは」について（続き）

好酸球性胃腸炎の診断方法

好酸球性胃腸炎の診断の流れ

好酸球性胃腸炎の診断は以下のように行います。

1. 嘔気、嘔吐、食欲不振、腹部膨満、下痢、血便などの症状、一つ以上がーか月以上続いている。（持続期間がーか月以内であっても、診断される場合があります）
2. 鑑別疾患を除外する
過敏性腸症候群（機能的胃腸障害）；クローン病；潰瘍性大腸炎；アレルギー性肉芽腫性血管炎；シェーンラインヘノッホ紫斑病；感染性腸炎；寄生虫感染；好酸球性白血病；好酸球増多症候群；放射線性腸炎；虚血性腸炎；悪性リンパ腫；非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）腸炎、など
3. 消化管内視鏡検査で、組織を一部採取し、好酸球が集まっていることを証明します。
好酸球が、顕微鏡の400倍で見て、一視野に20個以上あった場合、本症と診断します。
ただし、盲腸、上行結腸という部分には、健康な方でも20個以上好酸球が見られることが多いため、慎重に診断をします。

症状スコア

① 日常診療に役立つ、毎日患者さんがつけるスコア

追記します。

② 難治性疾患制度において重症度を測るためのスコア

追記します。

QOLスコア

追記します。

図 3 「好酸球性胃腸炎について」のページ内の、「診断方法」について

好酸球性胃腸炎の治療方法

標準治療は、経口ステロイドです。最初は多めの量で炎症を抑えておいて、徐々に減量し、なるべく少ない量で症状が出ないようにします。長期的に内服すると、量によっては全身性の副作用が出現するため、なるべく少ない量が良いのですが、少なすぎると症状が出るため、気を付けなければなりません。

一部の患者さんは、プロトンポンプ阻害薬、抗ロイコトリエン薬などが効果を示すことがあります。これらは副作用がほとんどありません。その他、食物や花粉など炎症を起こす原因が見つかる患者さんもいらっしゃいます。この方たちは、原因物質をなくすことで、薬が必要なくなる場合もあります。

様々な治療薬が開発中であり、よりよい治療が出てくることを期待しています。

図 4 「好酸球性胃腸炎について」のページ内の、「治療方法」について

好酸球性胃腸炎の医療費助成、難治性疾患の制度

好酸球性胃腸炎は、一定の重症度を示し、内視鏡組織検査で好酸球の集積が認められた患者さんについて、医療費助成の制度が適応されます。詳しくは、難病情報センター、医療費助成制度のページをご覧ください。

▶ [難病情報センター：指定難病患者への医療費助成制度のご案内](#)

本サイトをご覧になったうえで、さらに詳しい内容を知りたい方は、厚労省研究班作成の[好酸球性消化管疾患診療ガイドライン](#)が無償公開されています。ご参照ください。

図5 「好酸球性胃腸炎について」のページ内の、「医療費助成・難治性疾患の制度」について

好酸球性食道炎について

好酸球性消化管疾患情報サイト

好酸球性胃腸炎について

好酸球性食道炎について

診療が行える病院

消化管の場所とはたらき

症状から病名を推測するには？

- [好酸球性食道炎とは](#)
- [診断方法](#)
- [治療方法](#)
- [医療費助成・難治性疾患の制度](#)

好酸球性食道炎とは

好酸球というアレルギー反応に関与する白血球が、食道にたくさん集まって慢性的な炎症を生じる病気です。炎症が持続することによって食道の動きが悪くなり、食事が通りにくくなったり、つかえる感じや胸やけ、胸の痛みなどの症状を生じます。さらに進行すると食道が狭くなって、食事が詰まってしまうこともあります。

日本では、まれな病気と考えられていましたが、最近、人間ドックなどで胃カメラを受けた際に診断される割合が増加しています。

好酸球が**食道だけ**に集まった場合に好酸球性食道炎と言います。胃や腸にも集まって炎症が起きている場合には、好酸球性胃腸炎と診断されます。

▶ [好酸球性胃腸炎について](#)

病気はいつまで続くのでしょうか？

慢性的に経過し、自然治癒することは少ないとされています。また、治療により落ち着いた状態であっても、治療を中断すると再発することが多いと報告されています。

図6-1 「好酸球性食道炎について」のページ内の、「好酸球性食道炎とは」について

なぜこの病気になってしまったのでしょうか？

発症の原因については、はっきりわかっていませんが、喘息やアトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎などのアレルギー疾患を持っている人に多く発症します。また、30～50歳代の男性の方に発症しやすいことがわかっています。

多くの病気には遺伝的な要因と環境的な要因が関与しますが、この病気では遺伝的な要因よりも環境的な要因（出生時の状況など）が発症に強く関連していることが報告されています。

病気のメカニズムとは？

正確にはわかっていませんが、この病気の患者さんに対して特定の食事を制限することで炎症の改善が認められることが多いため、主に食物抗原（アレルゲン）に対する慢性的なアレルギー反応によって食道に炎症が生じると考えられています。食道の粘膜に抗原が接触するとアレルギー反応を生じ、そのシグナルによって食道に好酸球がたくさん集まり、好酸球から分泌される蛋白やアレルギー反応によって誘導される蛋白が、食道に慢性的な炎症を引き起こすというメカニズムが想定されています。このような状態が持続すると食道の動きが悪くなったり、狭くなったりします。

この反応は、食事を摂取後に短時間でじんましんやかゆみ、下痢などが生じる即時型食物アレルギーとは異なり、慢性的に生じるため、血液検査（特異的IgE抗体など）や皮膚テストで原因となる抗原を見つけ出すことは困難です。

図 6-2 「好酸球性食道炎について」のページ内の、「好酸球性食道炎とは」について（続き）

好酸球性食道炎の診断方法

好酸球性食道炎の診断の流れ

好酸球性食道炎は以下のことによって診断されます。

1. 食道の動きの低下を示す嚥下障害や食事のつかえ感などの症状がある。
2. 上部消化管内視鏡検査（いわゆる胃カメラ）で食道から組織を採取（生検）し、顕微鏡で観察すると好酸球が多数集まっている。
3. 食道に好酸球が集まる他の原因を除外する。

食道に好酸球が集まる病気には、好酸球性食道炎以外に好酸球性胃腸炎、好酸球増多症候群、薬剤が原因となるもの、炎症性腸疾患などがありますので、これらを区別することも大切です。

好酸球性食道炎の組織学的診断方法

食道上皮内の好酸球集積部位において、好酸球数が15個以上/HPFの時、診断されます。HPF (high power field)とは、顕微鏡の400倍、1視野のことです。

症状スコア

① 日常診療に役立つ、毎日患者さんがつけるスコア

日常生活では嚥下困難や食事のつかえ感が問題となります。好酸球性食道炎に関連した嚥下障害の程度を評価する質問票として嚥下障害症状質問票（DSQ）が用いられます。
（内容は、追って記します）

② 難治性疾患制度において重症度を測るためのスコア

https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/098-201704-kijyun.pdf

QOLスコア

追記します。

図 7 「好酸球性食道炎について」のページ内の、「診断方法」について

好酸球性食道炎の治療方法

薬剤による治療が必要と判断された場合、最初に用いられるのは胃酸の分泌を抑える薬（プロトンポンプ阻害薬）です。この薬は逆流性食道炎や胃・十二指腸潰瘍でも用いられ、比較的安全性の高い薬です。胃酸の分泌を抑えることで、食道のバリア機能が改善してアレルギー反応を抑える効果があると考えられており、服用によって約6～7割の患者さんは症状や食道の炎症が改善します。

プロトンポンプ阻害薬で効果がない場合は、喘息で用いられるステロイド吸入薬を、吸入するのではなく、飲み込んで食道に付着させる、局所ステロイド治療を行います。

この2つの治療で多くの方は病状が安定します。

海外では、小麦、乳製品、卵、大豆、ナッツ類、魚介類の6種類の食事を除去する抗原除去食の摂取によって約7割が改善すると報告されていますが、日本では、あまり行われていません。

長期間の経過で食道が狭くなっている場合には、内視鏡を使って狭いところを拡張するバルーン拡張という治療が行われます。

図8 「好酸球性食道炎について」のページ内の、「治療方法」について

好酸球性食道炎の医療費助成、難治性疾患の制度

好酸球性食道炎は、一定の重症度を示し、内視鏡組織検査で好酸球の集積が認められた患者さんについて、医療費助成の制度が適応されます。詳しくは、難病情報センター、医療費助成制度のページをご覧ください。

▶ [難病情報センター：指定難病患者への医療費助成制度のご案内](#)

本サイトをご覧になったうえで、さらに詳しい内容を知りたい方は、厚労省研究班作成の[好酸球性消化管疾患診療ガイドライン](#)が無償公開されています。ご参照ください。

図9 「好酸球性食道炎について」のページ内の、「医療費助成・難治性疾患の制度」について

診療が行える病院

[好酸球性消化管疾患情報サイト](#)
[好酸球性胃腸炎について](#)
[好酸球性食道炎について](#)
[診療が行える病院](#)
[消化管の部位とはたらき](#)
[症状から病名を推測するには？](#)

診療が行える病院リスト

このリストにない、医療機関で、実際は診療が行われている場合ももちろんあります。今後、情報を集めて、掲載するよういたします。

都道府県	病院名	診療科	好酸球性胃腸炎		ひとこと
			内視鏡	治療	
北海道	札幌市民病院 	消化器内科	○	○	これまでに多くの患者さんを治療してきました。
	JR釧路病院 	小児科		○	お子さんのおなかの症状でお困りのとき、お役に立ちたいと思います。

図 10 「診療が行える病院」のページ

消化管の部位とはたらき

好酸球性消化管疾患情報サイト

好酸球性胃腸炎について

好酸球性食道炎について

診療が行える病院

消化管の部位とはたらき

症状から病名を推測するには？

消化管とは

食べ物の消化、吸収を行うところで、下のように分かれています。

食道

胃

小腸

大腸

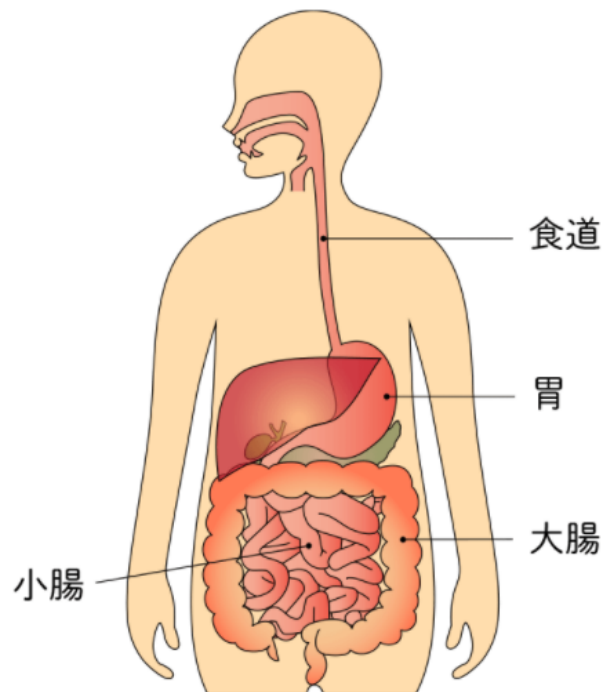


図 11-1 「消化管の部位とはたらき」のページ

食道

たべものを胃まで運ぶところです。

ここに炎症が起きると、食べ物を飲み込みづらくなります。

胃

たべものを一旦ためこんで、胃酸によって分解します。

ここに炎症があると

- 胃の場所の痛み
- 食欲不振
- すぐにおなかがいっぱいになる
- 嘔吐
- 低蛋白血症

が起きます。

小腸

胃で分解された食物を、更に細かく分解するとともに、栄養を吸収します。消化管の中でも、生命維持のために最も大切なところと言えます。

ここに炎症があると

- 嘔吐
- 低蛋白血症（血液中のたんぱく質が少ない状態）
- 腹痛
- 下痢
- 体重減少

が起きます。

大腸

食物から栄養を吸収した残りの部分から水分を吸収して、便を形成します。

ここに炎症があると

- 腹痛
- 下痢
- 血便

が起きます。

症状から病名を推測するには？

好酸球性消化管疾患情報サイト

好酸球性胃腸炎について

好酸球性食道炎について

診療が行える病院

消化管の場所とはたらき

症状から病名を推測するには？

症状から、病気をしぼりこみましょう。
患者さんの年齢は2才以上～高齢まで適応されます。

どのような症状がありますか？

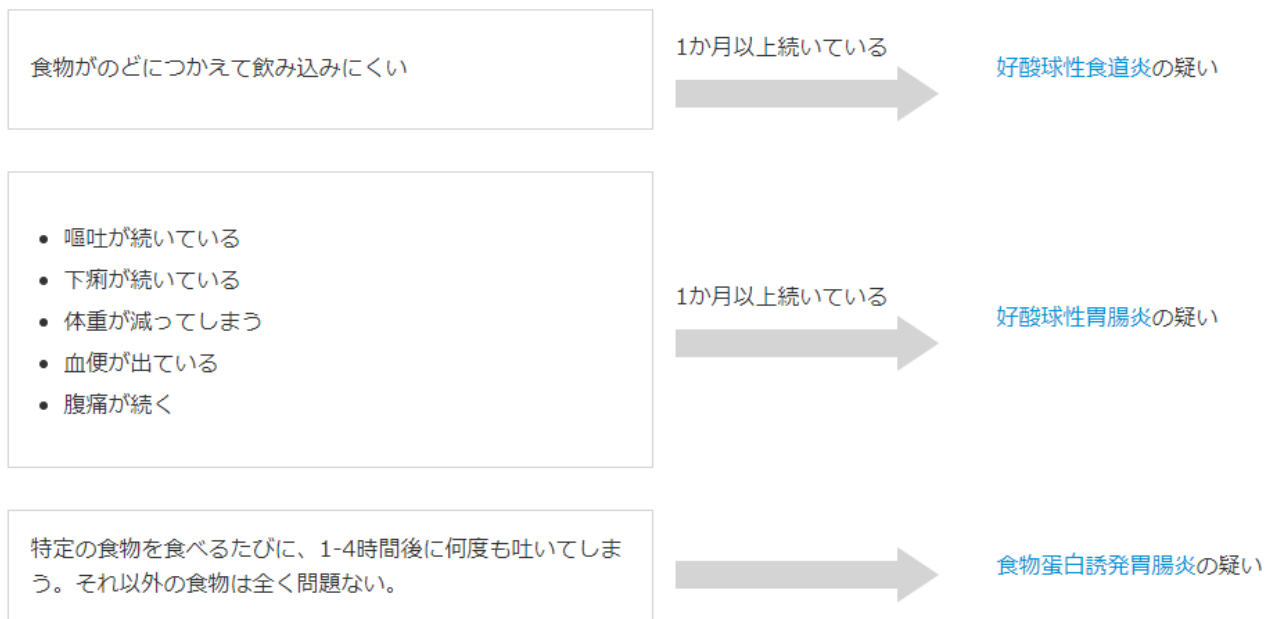


図 12 「症状から病名を推測するには？」のページ

食物蛋白誘発胃腸炎について

[好酸球性消化管疾患情報サイト](#)

[好酸球性胃腸炎について](#)

[好酸球性食道炎について](#)

[診療が行える病院](#)

[消化管の場所とはたらき](#)

[症状から病名を推測するには？](#)

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

特定の食物摂取後、1-4時間ほどしてから、何度も吐くことを繰り返します。その後、下痢が起きることも多いです。ひどいときは、脱水状態になり、細胞外液点滴、ステロイド静脈注射などの救急治療が必要な場合もあります。

0-1歳の乳児に多いのですが、成人の方もいて、高齢になっても嘔吐が続いている方もいらっしゃいます。

原因食物が血液検査では陽性にならないため、診断に苦慮することが多いと思います。2回以上同様のエピソードが見られたときや入院負荷試験で再現されたときに診断されます。

難治性疾患の医療費補助は、2歳未満の発症の方に行われていますが、それ以上の年齢での発症の方は、残念ながら対象となっていません。

図 13 「症状から病名を推測するには？」のページ内、「食事蛋白誘発胃腸炎」のリンク先

Rainbow クッキングについて

2021.5.11

1. Rainbow クッキングの目的

Rainbow クッキングは、厚生労働省難治性疾患政策研究事業として、研究班により好酸球性消化管疾患患者の食事療法サイトとして作成された。対象は、国立成育医療研究センター、島根大学医学部附属病院、東海大学医学部附属病院、群馬小児医療センターで食事療法を行っている、好酸球性消化管疾患の患者としている。患者の摂取可否食物を設定し、摂取可能な食材だけで作られた料理のレシピを検索することができるサイトとなっている。さらに、患者が普段食べているレシピを投稿することで、患者同士でレシピを共有し、患者が豊かな食生活を送れることや、調理をする患者の家族も支援することを目的としたサイトとして作成中である。

2. Rainbow クッキングの使用方法

2-1. ユーザー登録

対象の病院で主治医から食事療法を勧められた患者（患者が子供の場合、その保護者）は、Rainbow クッキングの URL を主治医から伝えられ、新規登録画面からメールアドレスとパスワード、ユーザー名を入力し、免責事項に同意の上、ユーザー登録を行う（図 1、2）。（免責画面については、編集中。）なお、ユーザー名は、レシピ投稿をすると他のユーザーにも公開されることや、万が一のサイバー攻撃に備え、個人の特典できないものを使用するよう注意を促した。

2-2. ログイン後の操作概要説明画面を読む

ユーザー登録後、ログインをすると Rainbow クッキングの操作概要の説明画面となる（図 3）。ユーザーはその案内に従い、食事療法についての記事の精読へと進めていく。

2-3. 「食事療法とは」に記載されている内容を読む

メニューボタン「食事療法とは」を押すと、このページには、好酸球性消化管疾患の患者が行う食事療法の概要が説明されている（図 4）。内容としては、まず一度食事を芋や野菜、果物を中心とした「基本食」にすることで症状を抑え、そこから症状の出る原因食物を見つけていき、原因食物を使用しないことで症状の出ない生活を長く続けることができるということを説明した。

2-4. 「食事療法で守るべきこと」に記載されている内容を読む

メニューボタン「食事療法で守るべきこと」のページでは、まず食事療法で守るべき注意点の見出しが掲載されているが、中でも必ず読んで欲しい記事には見出しに「★」をつけ、強調した（図 5）。

各記事については、以下のような内容を紹介した。「★覚えておこう！食物に対する2つの反応」では、即時型反応と非即時型反応についての説明をした（図 6-1、6-2）。「★原因食物の特定方法とは」では、原因食物は食物ひとつひとつ特定していき、1つの食物の特定に2～8週間かかることなどを説明した（図 7）。「★6大栄養素を充足させる」では、6大栄養素の説明と、好酸球性消化管疾患が不足しがちな栄養素について説明した（図 8-1、8-2）。「おいしい料理を作る方法」では、Rainbow クッキングが目指している調理方法についての説明をした（図 9）。「★食事療法をする上で注意すべき食品表示」では、特定原材料が即時型反応に対応した表示であることと、好酸球性消化管疾患の場合に注意する表示について説明した（図 10-1、10-2）。「★安全に使用できる調味料リスト」では、好酸球性消化管疾患の患者が現時点で安全に使用できる調味料を紹介した（図 11-1、11-2）。「乳幼児、大きなお子さん、成人の味覚の違

い」では、3歳で味覚が変わるといわれていることが、治療用ミルクの摂取へ影響を与えていることを説明した(図12)。「乳化剤を避ける」、「人工甘味料を避ける」のページでは、乳化剤や人工甘味料の腸内細菌へ与える影響から、好酸球性消化管疾患の患者への影響がある可能性があることを説明した(図13、14)。「治療ノート(ご自身や保護者の方が作成するカルテ)をつけましょう」では、治療ノートについて説明をした(図15)。

3. ニックネーム(患者)設定

記事を読んだら、メニューボタンの「ニックネーム(患者)設定」から、患者のニックネームを登録する(図16)。ここでいう患者とは、2-1.で登録したユーザー(Rainbow クッキングを使用する保護者など)とは別に、摂取可否食物設定をするための患者のことをさす。成人の患者など、登録したユーザーと患者が同じ人の場合も、こちらでニックネームを登録しないと、摂取可否食物設定ができず、レシピ検索ができない。このニックネームは、ユーザーがログイン後に登録するので、他のユーザーに見られることはないが、万が一のサイバー攻撃に添え、個人の特定できないものを使用するよう注意を促した。また、兄弟・姉妹などで好酸球性消化管疾患の患者の場合を想定し、1ユーザーで複数のニックネームを登録できる。

登録方法は、以下の通り。「新規登録」ボタンを押し、出てきたフォームに従うと登録ができ、「ニックネーム変更」ボタンでニックネームの変更・削除ができる(図17)。(「ニックネーム変更」ボタンは、「ニックネーム編集」ボタンに変更する予定。)

なお、登録を終えたら、「摂取可否食物設定画面へ」のボタンで摂取可否食物設定画面へ移動することができる(図16)。(メニューボタンの「摂取可否食物設定」のボタンからも移動可能。)

4. 摂取可否食物設定

患者のニックネームを登録し終えたら、メニューボタン「摂取可否食物設定」から、ニックネームごとに摂取可否食物を設定する(図18)。(ニックネームを複数登録した場合は、摂取可否食物設定をするニックネームをプルダウンで選ぶ。)ニックネーム毎に、記載されている食物(鶏卵～パーム油まで)ひとつひとつに対し、医師の診断に基づき、「摂取可能」「未判定」「除外すべき」にそれぞれチェックをつける(図18-1～18-4)。

チェックを終えたら、「確認画面へ」のボタンを押し、登録した摂取可否食物設定に間違いがないか確認し、登録を完了する(図19)。

5. レシピ検索

4.で摂取可否食物設定を登録すると、すぐにレシピ検索の画面へ切り替わり、直前で摂取可否食物設定をしたニックネームに適したレシピが表示される(図20)。メニューボタンの「レシピ検索」から飛ぶ場合は、ニックネームと摂取可否食物を全く登録していないと、レシピ検索ができない。さらに、メニューボタン「レシピ検索」から出てくるレシピは、1ニックネームのみの登録であれば、摂取可能な食物を使用したレシピしか出てこず、ニックネームを複数登録した場合は、二人とも摂取可能な食品を使用したレシピしか出てこない。しかし、検索バーなどで特定のニックネームだけに適したレシピを選択することができ(図21)、その際はだれか摂取できない食物を使ったレシピがあれば、誰に適しているか、誰に適していないのか、表示されるようになっている(図22)。したがって、誰も摂取できない食物を使用したレシピは表示されない。

また、気に入ったレシピがあれば、レシピを開いた画面から「お気に入り」登録をすることができる(図23)。(お気に入りは削除もできる。)さらに、お気に入りに追加したレシピだけを一覧として表示するこ

ともできる (図 24)。(「お気に入り一覧」は検索バーの隣にある。)

6. レシピ投稿

他のユーザーとレシピを共有したければ、レシピ投稿ができる。レシピ投稿をすると、ユーザー名がレシピに表示されるため、他ユーザーもユーザー名を閲覧することとなる。

メニューボタンの「レシピ投稿」を押すと、レシピ投稿フォームのトップ画面に切り替わる (図 25)。トップ画面には、今まで自分が”投稿したレシピ”、”下書き保存中のレシピ”、”管理者に承認待ちのレシピ”の一覧が掲載されている。(この画面は、他ユーザーには共有されない。)

レシピを投稿する場合は、「新規追加」のボタンを押すと、レシピの投稿画面になるので、画面の表示に沿って、レシピのタイトルや完成写真、ひとことメモや調理のポイント、材料や作り方 (画像も追加できる。)を入力していく (図 26)。入力が終了したら、「プレビュー」で送信前に、(承認を経て)アップロードされた後の画面が確認でき、「下書きを保存」で送信前の状態を保存できる (図 26)。最後に、「承認待ちとして送信」で管理者にレシピが送られると、レシピ投稿フォームのトップ画面に、「承認待ち」という表示とともに、一覧に追加される (図 27)。(なお、「承認待ち」という言葉は、免責上別の言葉に変更を検討中。)

Rainbowクッキング

Rainbowクッキングとは？

Rainbowクッキングは、食事療法を行っている好酸球性消化管疾患の患者さんが、安全に食べられる食物を使って、なるべくおいしく、飽きのこない食生活をしていただくためのヒント、レシピを提供することを目的に作られました。

※国立成育医療研究センター、島根大学医学部附属病院、東海大学医学部附属病院、群馬小児医療センターで、好酸球性消化管疾患の食事療法を行っている患者さん向けのサイトです。

※厚生労働省難治性疾患政策研究として、研究班が運営しています。国立成育医療研究センターのご厚意で本サイト内に構築しており、営利目的ではありません。



ログイン

メールアドレス

パスワード

ログイン状態を保存する

ログイン

パスワードを忘れた場合 [パスワードリセット](#)

はじめての方はこちら

新規ユーザー登録

図1 主治医から伝えられる Rainbow クッキングのログイン画面
ユーザーは、まず「新規ユーザー登録」をクリックする。

ユーザー登録申請

下記のフォームから、アカウント作成に必要なユーザー登録をしてください。管理者により承認後、ログインフォームよりログインしてご利用ください。

摂取可否食物設定をするために必要な患者さんのニックネームの登録は、ログイン後となります。患者さんと本サイトを使用する方（保護者の方など）が別の場合は、ここでは本サイトを使用する方（保護者の方など）のユーザー名を登録してください。

なお、ユーザー名はレシピ投稿をすると、他のユーザーに公開されます。その他、万が一のサイバー攻撃などに備えるため、フルネームは避け、個人が特定できないものを使用してください。

メール*

パスワード*

ユーザー名*

* 免責事項 [📄](#)に同意する

申請

*必須項目

図 2 新規ユーザー登録画面

ようこそRainbowクッキングへ！

Rainbowクッキングにログインしたら、次の順に進めてみてください！

0. 食事療法についての記事を読む

→下の「食事療法とは」、「食事療法で守るべきこと」ボタンから、読んでみてください。

1. 患者さんのニックネームを登録

→下の「ニックネーム（患者）設定」ボタンから登録できます。（兄弟・姉妹など複数人登録可）

2. 患者さんの食べられる食物・そうでない食物を登録

→下の「摂取可否食物設定」ボタンから登録できます。（兄弟・姉妹など複数人登録可）

3. 患者さんに適したレシピを検索

→下の「レシピ検索」のボタンから検索できます。

4. (慣れてきたら、)患者さんが普段食べているレシピを投稿

→下の「レシピ投稿」のボタンから投稿できます。

紹介したいレシピのある方は、ぜひ、同じ原因食物の方で素敵レシピのアイデアを共有しましょう！

投稿していただいたレシピは、こちらでチェック後、公開いたします。



図3 Rainbowクッキングの操作概要の説明画面

ユーザーはまず、メニューボタンの「食事療法とは」「食事療法で守るべきこと」から、記事を読む。

食事療法とは

食事療法とは、食事を変えることで、症状を抑えてゆくことです。好酸球性消化管疾患の患者さんには、この食事療法が有効な方が少なくありません。

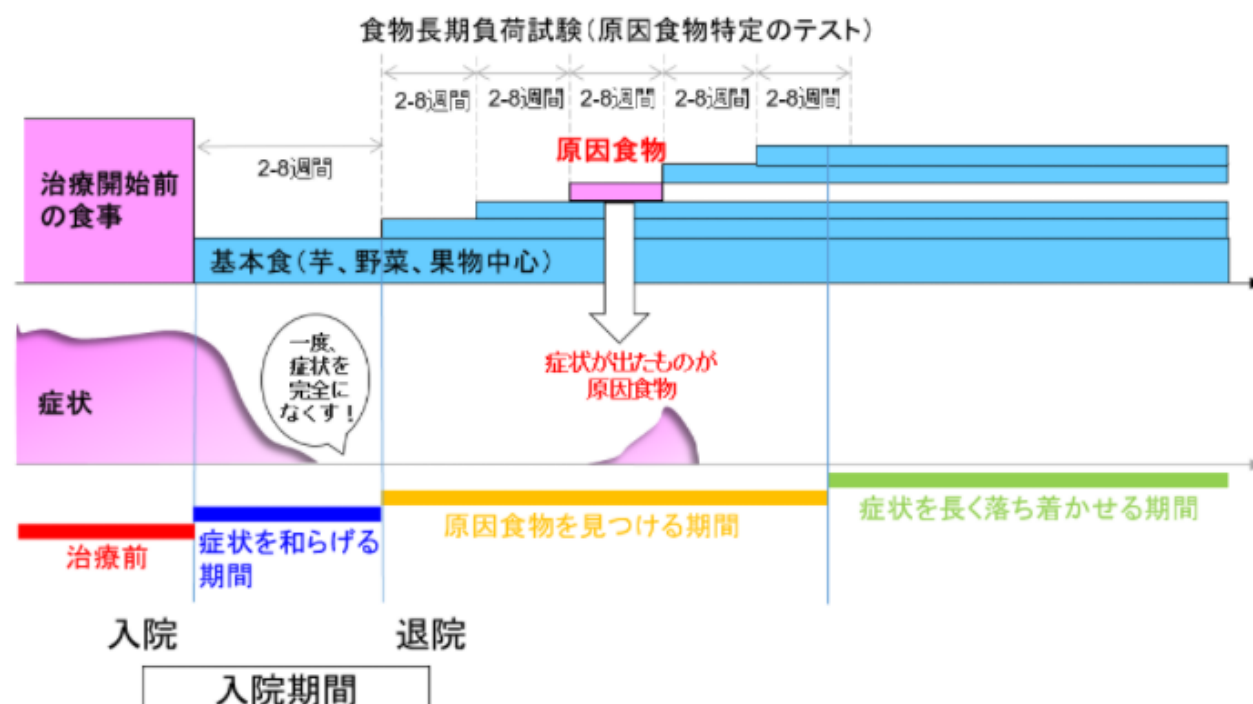
好酸球性消化管では、症状が出る原因となる食物が1つではなく、たくさんある場合もみられます。しかし、芋や野菜、果物を中心とした食事になると、症状が治まる人が多いこともわかってきました。

そこで、芋や野菜、果物を中心とした「基本食」で一度症状をなくし、その後1つ1つの原因食物を探していく食事療法が考え出されました。

原因食物がわかると、それを取り除いた食事に変えた食事療法を続けることで、薬を使わずに長く過ごせる患者さんもうらっしゃいます。

この療法は、1つの原因食物を探すのに時間がかかりますので、原因食物をしっかり探していきましょう。

次の「食事療法で守るべきこと」からは、好酸球性消化管疾患の特徴や、食事療法のさまざまなコツをご紹介します！どうぞ活用ください！



図の説明：

- ①治療前…治療開始前の食事で、症状のある時期
- ②症状を和らげる期間…「基本食」にすることで、症状がいったん落ち着く時期
- ③原因食物を見つける期間…一つずつ食物を食べていき（負荷していき）、原因となる食物を見つける時期
- ④症状を長く落ち着かせる期間…原因食物だけを除去して、長く症状のない状態を続けます

図4 「食事療法とは」のページ

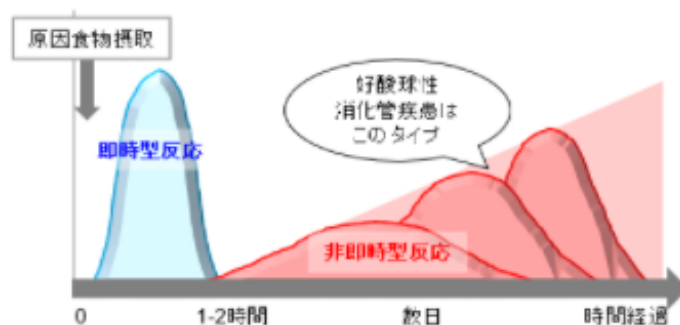
食事療法で守るべきこと

とくに★のものは、必ず読んでください！

- ▶ ★覚えておこう！食物に対する2つの反応
- ▶ ★原因食物の特定方法とは
- ▶ ★6大栄養素を充足させる
- ▶ おいしい食品を作る方法
- ▶ ★食事療法をする上で注意すべき食品表示
- ▶ ★安全に使用できる調味料リスト
- ▶ 乳幼児、大きなお子さん、成人の味覚の違い
- ▶ 乳化剤を避ける
- ▶ 人工甘味料を避ける
- ▶ 治療ノート（ご自身や保護者の方が作成するカルテ）をつけましょう

図5 「食事療法で守るべきこと」のトップページ

★覚えておこう！食物に対する2つの反応



①即時型反応（IgE抗体による食物アレルギーなど）

どのようなメカニズム？

食物アレルギーの多くはこのタイプで、食べ物に含まれるたんぱく質を、血液の中のIgE抗体という物質が敵とみなしてしまう反応です。原因となる食物たんぱく質は、卵に含まれるたんぱく質、牛乳に含まれるたんぱく質など、人それぞれ異なります。食物アレルギーのある人は、原因となる食物を食べると、身体中のIgE抗体が食べ物に結合して、症状が起こることがあるのです。

どのような症状がでるの？

全身じんましん、呼吸困難、吐く、下痢などといったアレルギー反応が、問題となる食物を食べてから数分～2時間以内に出てきます。このように、すぐに症状がでることから、即時型と呼ばれます。

どのように診断されるの？

通常、IgE抗体による食物アレルギーは、血液検査で食物たんぱく質（卵に含まれるたんぱく質、牛乳に含まれるたんぱく質など）ごとにIgE抗体の値がどれくらい高くなるのか検査をしたり、皮膚プリックテストで皮膚の一部に原因食物と疑われる成分をおいてから少し引っかけて症状がでるかを見たり、病院で実際に原因と疑われる食物を食べてみて症状がでるかを見る食物経口負荷試験などを行うことによって、問題となる原因食物を特定していきます。

図6-1 「★覚えておこう！食物に対する2つの反応」のページ

②非即時型反応（好酸球性消化管疾患、食物蛋白誘発胃腸炎など）

どのようなメカニズム？

①の即時型反応に対して、原因となる食べ物を食べてから、数時間～数日かけて炎症を悪化させていくタイプの反応もあり、ゆっくりと症状がでるので、非即時型反応と呼ばれます。好酸球性消化管疾患も非即時型反応の1つで、即時型反応のように全身のあらゆる箇所ではなく、消化管だけに症状が出ることから、消化管アレルギーと呼ばれることもあります。好酸球性消化管疾患の場合は、問題となる食べ物を毎日食べていても2週間程度無症状でその後症状が出てきたり、原因となる食べ物を取り除いても長くて数週間症状が消えないこともあります。

症状が起こる原因が、食べ物に含まれるたんぱく質であることは即時型反応と同じですが、IgE抗体によるものではありません。好酸球性消化管疾患の場合は、体の中のリンパ球が中心となって起こる反応だと考えられています。

どのような症状がでるの？

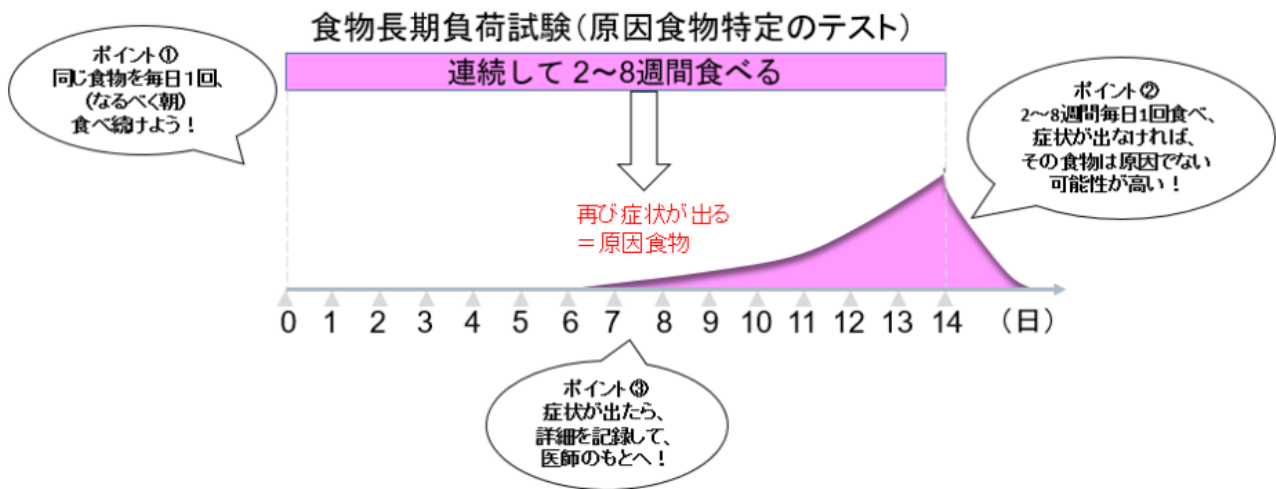
消化管に関するあらゆる症状が起こる可能性があり、腹痛、吐く、食欲がない、下痢、血便などが特徴的です。

どのように診断されるの？

好酸球性消化管疾患の場合は、症状や原因となりそうな食べ物を食べてから症状が出た時期からこの病気を疑い、内視鏡検査（カメラで体の中を検査する）や組織検査（体の組織をほんの少量だけとって検査する）、血液検査などを行って検査をしていきます。また、血液の中の好酸球という免疫細胞の1つが多いことも特徴です。しかし、これは即時型反応のIgE抗体のように原因食物の特定には使用できないので、食物経口負荷試験（実際に原因と疑われる食物を食べてみて症状がでるかを見る）を行う必要があります。原因食物の特定について、詳しくは「原因食物の特定方法とは」をご覧ください。

図 6-2 「★覚えておこう！食物に対する2つの反応」のページ（続き）

★原因食物の特定方法とは



「覚えておこう！食物に対する2つの反応」のところでも書いたように、IgE抗体による食物アレルギーの場合は、血液検査や皮膚ブリックテストで、問題となる原因食物を特定していきます。しかし、好酸球性消化管疾患の場合は、IgE抗体によらない、発症に時間のかかるゆっくりとした反応であることや、原因食物を取り除いても数週間症状が消えないこともあるため、これらの検査では原因食物の特定が難しいです。そのため、原因を見つけるには原因となる可能性がある食物を一旦除去して症状が消えるのを待ち、その後また1つずつ原因となる可能性のある食物を食べてみて、症状が再度出現するかどうかを確認する方法が最も確実です。

原因となる可能性がある食物を一旦除去して症状が消えたあとに、原因食物を特定していく場合は、同じ食物を毎日1回食べることを続けることがポイントです。とくに、夜は救急外来を受診しづらいため、なるべく平日の朝に食べることをお勧めします。2~8週間（人により期間が異なります。）、毎日1回同じ食物を食べることを続け、症状がなければ、その食物は原因ではないと思ってよいと言われています。もし症状が出た場合は、いつどのような症状がどれくらい続いたのか、記録しておくことも重要です。これらは主治医の指示の下に行ってください。

図7 「★原因食物の特定方法とは」のページ

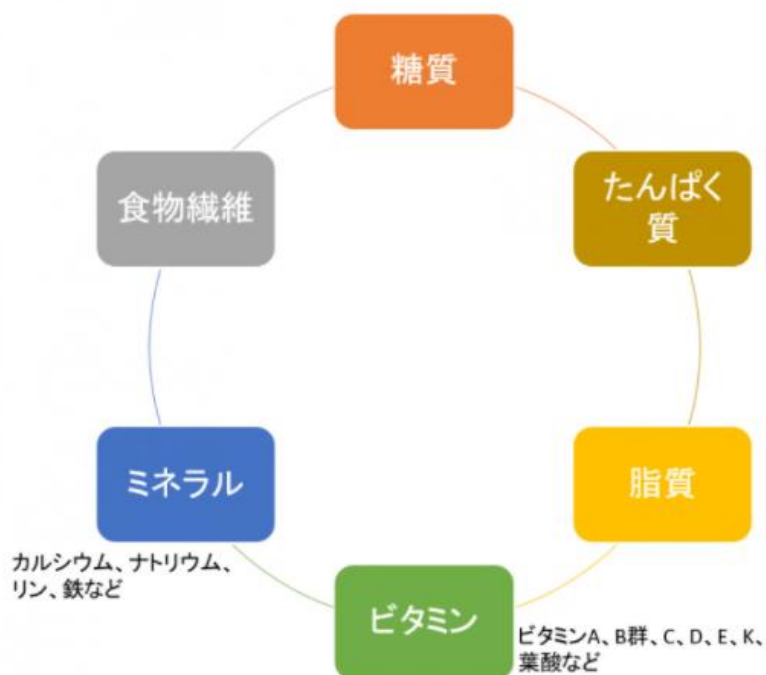
★6大栄養素を充足させる

6大栄養素とは

栄養素とは、生命を維持するために必要な摂取すべき物質のことで、体内で作れないので、食物などで体外から摂取する必要があります。中でも、以下の6つの栄養素を6大栄養素といいます。

- 糖質
- たんぱく質
- 脂質
- ビタミン
- ミネラル
- 食物繊維

ビタミンにはビタミンA、B群、C、D、E、K、葉酸などがあり、ミネラルにはカルシウム、ナトリウム、リン、鉄などがあります。



6大栄養素を充足させることが大切ですが、食事療法をしていると、どうしても不足しがちな栄養素が出てきてしまいます。どのような栄養素が不足するのでしょうか？

図 8-1 「★6 大栄養素を充足させる」のページ

好酸球性消化管疾患で不足しがちな栄養素

①カルシウム不足

カルシウムは日本人全般で不足している栄養素ですが、とくに好酸球性消化管疾患の患者さんは、牛乳や乳製品、牛乳由来ミルクに反応する人が多いので、カルシウム不足になりがちです。カルシウムが不足すると、「くる病」という病気を引き起こします。

くる病とは

「くる病」になると、子どものときにカルシウム・リンが骨に十分に摂取されず、弱い骨ができてしまいます。また、身長伸びが止まった大人では同じ病気を骨軟化症と呼びます。骨が柔らかく、曲がりやすくなり、伸びにくくなるといった症状のほか、子どもでは、脚が曲がる（O脚やX脚）、身長が伸びない、転びやすいなどの症状が特徴的です。

カルシウムの多い食品と、注意点

少量で多くのカルシウムを摂取できる食品は牛乳や乳製品ですが、症状が出る方は食べることができません。牛乳・乳製品以外でカルシウムを多く含む食品には、しらす・ししゃもなどの骨ごと食べられる小魚、小松菜、大根・カブなどの葉、切り干し大根、ひじきなどが挙げられます。また、大豆などに症状が出ない方は、豆腐や納豆など大豆製品もオススメです。しかし、カルシウムを体の中に吸収させるには、ただカルシウムを摂るだけでは吸収されづらく、ビタミンDが必要になります。ビタミンDは、日光浴でも体内で合成されますが、食品では、サケ、サバ、イワシなどの魚や卵黄、きのこ類などの食品に多く含まれています。

②たんぱく質不足

たんぱく質もまた、食べられる食品に制限が多く、野菜やいも類などで食事療法を行っている好酸球性消化管疾患の方にはなかなか取りづらい栄養素です。しかしたんぱく質は、体を構成する遺伝子や臓器、皮膚などとなる大切な栄養素です。食事療法を行っている場合などは、治療用粉ミルクを飲むことがたんぱく質の摂取には鍵となりますが、味や香りなど、なかなか食が進まないこともあるかと思えます。

Rainbowクッキングでは、治療用粉ミルクを使用したおやつなどのレシピも公開していく予定なので、どうぞ活用してみてください！

図 8-2 「★6 大栄養素を充足させる」のページ（続き）

おいしい料理を作る方法

食事は毎日のことで、そのための準備や調理を考えるだけでも大変ですが、さらに好酸球性消化管疾患とうまく付き合っていくために、使用できる食材や調理法まで考えることは、さらに大変と感じる人も多いと思います。

成育の栄養管理部では、「本物のおいしさ」という考えのもと、誰でもおいしいと感じる外さない味付けというものを目指しています。しかもそれは、特別な方法ではなく誰でも再現できることが重要だとも考えています。好酸球性消化管疾患のお子さんのいるお母さんの中にも、病気が分かる前は料理は全くしなかったけど、毎日作っていかれる中で今はプロ並みという方は結構いらっしゃいます。

このRainbowクッキングでも、患者さん自身や患者さんのお母さんたちが考えて下さったレシピを掲載したり、成育のスタッフでもレシピを考えたりして、シンプルな調理法でおいしいと感じる料理をたくさん載せていきたいと思っています。どうぞお楽しみに！

図 9 「おいしい料理を作る方法」のページ

★食事療法をする上で注意すべき食品表示

「特定原材料」は、即時型反応に対応した表示

「特定原材料」という言葉を聞いたことがありますか？

特定原材料とは、多くの人に食物アレルギーを引き起こす食物と、食物アレルギーが出た際に重い症状となりやすい食物のことで、現在7品目（えび、かに、小麦、そば、卵、乳、落花生）が指定されています。特定原材料が含まれている食品には、必ず原材料にその食物を表示することが食品表示法という法律で義務化されています。食品メーカーなどは、1つの製品にこの7つの食物が含まれているかどうか、ELISA（エライザ）という検査方法で確認することができ、ここで陽性となったものは、必ず表示しなければなりません。

ここで注意が必要なのは、この特定原材料について定めている食品表示法が、いわゆる“食物アレルギー”、つまり即時型反応を対象とした法律であることです。

好酸球性消化管疾患の患者さんが注意すること

では、好酸球性消化管疾患の食事治療を行っている方は、特定原材料は関係ないのでしょうか？

そんなことはありません。好酸球性消化管疾患の患者さんは、特定原材料の食物の表示がなくても、原材料を注意深く見る必要があります。なぜでしょうか？

例えば、ある調味料があって、その原材料には特定原材料に関する表示はなく、“アミノ酸”という表示があったとします。

この表示を読み解くために、まず、“たんぱく質”から説明します。たんぱく質は大きな物質で、特定原材料として「卵」、「乳」、「小麦」などと表示されているものは、このたんぱく質のことを指します。このたんぱく質は、食物アレルギーのような即時型反応だけでなく、好酸球性消化管疾患のような非即時型反応を引き起こることもあります。ですので、好酸球性消化管疾患の患者さんにとっても、特定原材料の7品目で症状が出たことがある人などは、特定原材料に注意が必要となってくるわけです。

続いて、たんぱく質は分解されると、“ペプチド”というものになります。ペプチドはたんぱく質より小さいので、即時型反応はあまり起こりません。そのため、ペプチドのサイズになると、特定原材料を検査するELISA（エライザ）で検査をしても陽性とならず、小麦などを使用している場合、その食品に「小麦」の表示義務はなくなります。しかし怖いのは、ペプチドは非即時型反応を引き起こしてしまう可能性があるということです。このことから、特定原材料が即時型反応（食物アレルギー）を対象としていることが理解できると思います。

ペプチドは、さらに一つ一つに分解されると“アミノ酸”になります。アミノ酸は小さいので、即時型反応も非即時型反応も起こることは少ないといわれています。

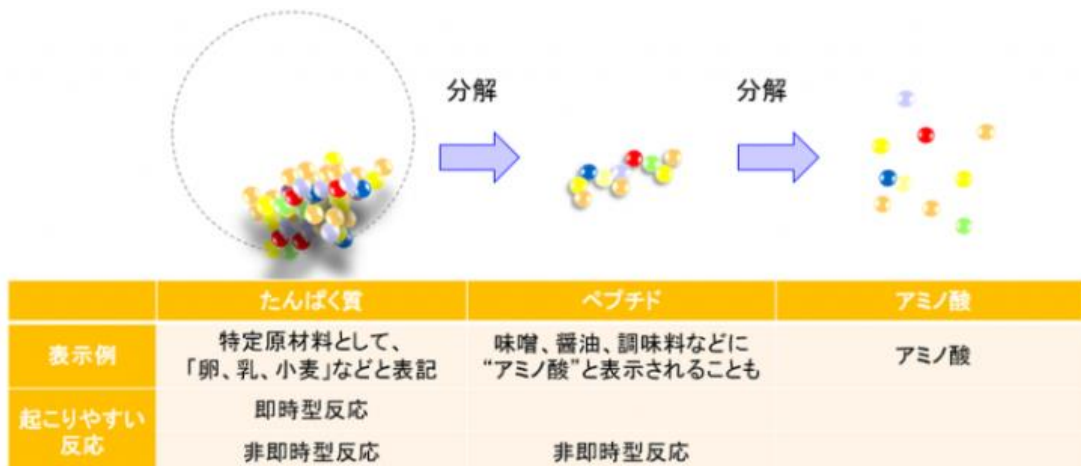


図 10-1 「★食事療法をする上で注意すべき食品表示」のページ

ここでお気づきでしょうか。調味料に書いてある“アミノ酸”は、本来であれば反応は起こらないはずですよ。しかし、実は調味料に表示される“アミノ酸”は、ペプチドの状態であることもあります。そのため、“アミノ酸”という表示だけでは、そのペプチドが、卵由来か、乳由来か、小麦由来かなどが分からず、調味料でも非即時型反応が起きてしまうことがあるのです。このような理由から、好酸球性消化管疾患の場合は、特に食品表示に注意し、患者さん一人一人が自分の使用できる調味料を探していくことが大切となってきます。

次の「安全に使用できる調味料リスト」では、現時点で好酸球性消化管疾患の患者さんでも安全に使用できる調味料のリストをご紹介します。

図 10-2 「★食事療法をする上で注意すべき食品表示」のページ（続き）

★安全に使用できる調味料リスト

下の調味料は、成育医療研究センターの好酸球性消化管疾患の患者さんの「基本食」でも使用している、現時点で安全に使用できると考えられている調味料のリストです。



さしすせそ（辻安全食品）

食物アレルギー向けの、主に海藻、塩を使用したしょうゆの代替品です。

<https://www.allergy-food.jp/?pid=107379175>



昆布液体だし（マル八チ村松）

食物アレルギーに関係なく販売されている、液体昆布だしです。

<https://www.08m.co.jp/products/%E6%98%86%E5%B8%83%E6%B6%B2%E4%BD%93%E3%81%A0%E3%81%97/>

図 11-1 「★安全に使用できる調味料のリスト」のページ



スープの素 塩味(粉末) (辻安全食品)

食物アレルギー向けのスープの素で、主に和風以外の、中華風や洋風の味付けに最適です。

<https://www.allergy-food.jp/?pid=107380174>



ケッチャップ (ハインツ)

食物アレルギーに関係なく販売されている、トマトケチャップです。

http://www.heinz.jp/products/ketchup/tomato_ketchup?



ノンオイルドレッシング 減塩フレンチ (ジャネフ)

塩分やエネルギーを抑えたい人向けに、他の疾患でも使われている、野菜ドレッシングです。

https://www.kewpie.co.jp/carefood/products/energy/non_oil_dressing_french/

図 11-2 「★安全に使用できる調味料のリスト」のページ (続き)

乳幼児、大きなお子さん、成人の味覚の違い

3歳で味覚が変わる！？

乳幼児でも、0～3歳まではなんでもおいしいと感じる人が多いようです。そして、3歳半ごろを境に、味覚が変化するとされています。

そのため、好酸球性消化管疾患の患者さんが飲む治療用ミルクも3歳までは難なく飲んでくれますが、4歳くらいになると味や香りから嫌がるというケースも少なくありません。さらに、成人になるにつれ、育った環境や今いる環境にも大きく左右されることとなります。

しかし、治療用粉ミルクにはたんぱく質をはじめとした多くの栄養が含まれていて、食べることでできる食物に制限がある患者さんにとって、とても大切な栄養源となります。

Rainbowクッキングでは、治療用粉ミルクを使用したおやつなどのレシピも公開していく予定なので、どうぞ活用してみてください！

図 12 「乳幼児、大きなお子さん、成人の味覚の違い」のページ

乳化剤を避ける

お菓子の成分表に「乳化剤」と書かれているのを、見たことがありますか？

乳化剤とは、界面活性剤という油と水を混ぜてなじませる作用を持っているもので、食品添加物として使われています。例えば、牛乳は水と油を含んでいますが、牛乳のたんぱく質が界面活性剤の働きをしてなじませて、一つの液体になっています。食物から人工的に作られる場合もあります。

すべての乳化剤が悪いわけではないのですが、腸内細菌へ影響を与える可能性があり、好酸球性消化管疾患の患者さんに影響を与える可能性がゼロではなく、症状がでてしまうことも考えられますので、注意してみてください。おやつなどは自作のものを食べることもよい方法だと思いますので、Rainbowクッキングのレシピも活用してみてくださいね！

人工界面活性剤の一例

- ラウリル硫酸ナトリウム

合成界面活性剤の一例

- アルファスルホ脂肪酸エステルナトリウム (MES, α -SF) [2-スルホヘキサデカン酸-1-メチルエステルナトリウム塩]
- 直鎖アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム (LAS) [直鎖アルキルベンゼンスルホン酸及びその塩]
- アルキル硫酸エステルナトリウム (AS, ラウリル硫酸ナトリウム) [ドデシル硫酸ナトリウム]
- アルキルエーテル硫酸エステルナトリウム (AES, ラウレス硫酸ナトリウム) [ポリ(オキシチレン)=ドデシルエーテル硫酸エステルナトリウム]
- ポリオキシエチレンアルキルエーテル (AE, POE・R) [ポリ(オキシエチレン)=アルキルエーテル]

図 13 「乳化剤を避ける」のページ

人工甘味料を避ける

低カロリーやカロリーゼロ、シュガーレス（砂糖不使用）などと書いてある商品、よく見かけますよね？

これらの多くには、砂糖の代わりに、人間の体内では消化や吸収・代謝がされにくい人工的に化学合成された甘味料が使われています。これが、人工甘味料です。砂糖の数百倍甘いので、砂糖と比べて少量で甘味がつくため、主にダイエット清涼飲料水や菓子（ガムや錠菓）に使用されています。

人工甘味料も、乳化剤と同じように、すべてのものが悪いわけではありませんが、腸内細菌のバランスに影響を与えるとも言われています。このことから、好酸球性消化管疾患の患者さんに影響を与える可能性がゼロではなく、症状がでてしまうことも考えられますので、注意してみてください。おやつなどは自作のものを食べることもよい方法だと思いますので、Rainbowクッキングのレシピも活用してみてくださいね！

人工甘味料の一例

- アスパルテーム
- アセスルファムカリウム（アセスルファム K）
- スクラロース

（参考：櫻井勝(2016)『摂取栄養素と高血糖 5. 人工甘味料と糖代謝』「糖尿病」59(1)、33-35）

図 14 「人工甘味料を避ける」のページ

治療ノート（ご自身や保護者の方が作成するカルテ）をつけましょう

以下の項目の記録をつけておくと、原因食物や症状などが分かり、治療がスムーズにいくことがあります。

- 毎日の症状
- 食事を変更するとき
- 新たな食品を試すとき
- 長期負荷試験をするとき

現在、成育医療研究センターでも新しい治療ノートを作成中です！

図 15 「治療ノート（ご自身や保護者の方が作成するカルテ）をつけましょう」のページ

ニックネーム（患者）設定

ここでは、患者さんのニックネームを登録してください。

患者さんと本サイトを使用する人が同じ方の場合も、摂取可否食物を登録するのに必要なので、新しく登録してください。

その際、ユーザー名と同じ名前を使用しても構いません。

ニックネームは、個人の特定できない名前を使用し、フルネームの登録は避けてください。

登録済み一覧

長男	ニックネーム変更
次男	ニックネーム変更

[摂取可否食物設定画面へ](#)

[新規追加](#)

図 16 「ニックネーム（患者）設定」のページ（サンプル入り）

摂取可否食物を設定する患者さんのニックネームを登録します。

ニックネーム

[キャンセル](#) [登録](#)

図 17 ニックネームを登録する画面（入力フォーム）

摂取可否食物設定

ここでは、登録した患者さんのニックネームごとの摂取可否食物を設定してください。

長男 ▼ **さんの設定** ニックネーム（患者）設定画面へ

分類

5大アレルゲン

		摂取可能	未判定	除外すべき
ナッツ類	鶏卵	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>
そば	牛乳・乳製品	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
ごま	小麦	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
甲殻類	米	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
魚卵	大豆など豆類	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

魚

肉

野菜

豆野菜

きのこ

芋類

果実

穀類

油脂

5大アレルゲン

ナッツ類

		摂取可能	未判定	除外すべき
	ピーナッツ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	アーモンド	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	ピスタチオ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	カシューナッツ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
	くるみ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

そば

		摂取可能	未判定	除外すべき
	そば	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

ごま

		摂取可能	未判定	除外すべき
	ごま	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

図 18-1 「摂取可否食物設定」のページ（サンプル入り）
ニックネームが複数ある場合は、左上のプルダウンで選択できる。

甲殻類

	摂取可能	未判定	除外すべき
エビ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
カニ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
イカ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
タコ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
貝類	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

魚卵

	摂取可能	未判定	除外すべき
イクラ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
タラコ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

魚

	摂取可能	未判定	除外すべき
タラ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
サケ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
マグロ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
サンマ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
サワラ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
サバ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
イワシ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
アジ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

肉

	摂取可能	未判定	除外すべき
牛肉	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
豚肉	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
鶏肉	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

図 18-2 「摂取可否食物設定」のページ（続き）

野菜

	摂取可能	未判定	除外すべき
トマト	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
小松菜	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
かぼちゃ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
にんじん	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
ほうれんそう	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
白菜	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
きゅうり	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
レタス	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
キャベツ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
たまねぎ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
海藻	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

豆野菜

	摂取可能	未判定	除外すべき
もやし	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

きのこ

	摂取可能	未判定	除外すべき
きのこ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

芋類

	摂取可能	未判定	除外すべき
じゃがいも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
さつまいも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
さといも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
こんにゃくいも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
とろろいも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
タピオカ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

図 18-3 「摂取可否食物設定」のページ (続き)

果実

	摂取可能	未判定	除外すべき
もも	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
かき	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
いちご	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
みかん	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
りんご	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
メロン	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
スイカ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
うり	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
バナナ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
パイナップル	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
キウイ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
ぶどう	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

穀類

	摂取可能	未判定	除外すべき
キヌア	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
コーン	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
ひえ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
あわ	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
きび	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

油脂

	摂取可能	未判定	除外すべき
しそのみ油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
エゴマ油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
アマニ油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
オリーブ油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
ごま油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
大豆油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
サラダオイル	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>
パーム油	<input type="radio"/>	<input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>

確認画面へ

図 18-4 「摂取可否食物設定」のページ（続き）

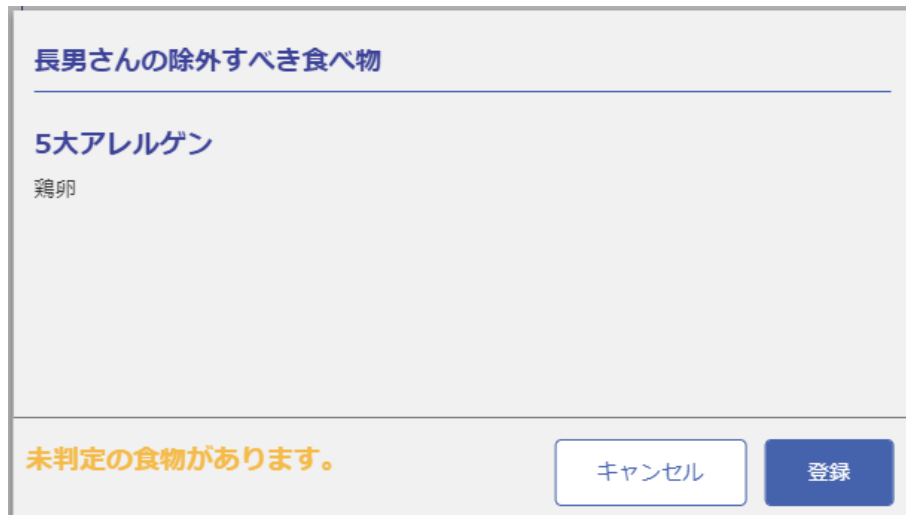


図 19 摂取可否食物設定の確認画面

レシピ検索

🔍 料理名、食材名、ニックネームによる絞り込み ▼ レシピ検索 お気に入りに一覧

検索条件

長男さんに適したレシピを表示



ベーシックバー

by テスト

カ●リーメイトなどのエネルギー補給おやつをイメージした、エレメンタルフォーミュラーを使用したレシピです。

材料：さつまいも(皮なし、生の状態)、水、片栗粉、明治エレメンタルフォーミュラ®、上白糖(砂糖)

✔ 長男さんに適しています。

図 20 「レシピ検索」のページ

🔍 料理名、食材名、ニックネームによる絞り込み

レシ��検索 お気に入り一覧

検索条件 クリア

登録済み設定

長男さんに適したレシピを表示
 次男さんに適したレシピを表示

図 21 検索バーでニックネームによる絞り込みをした図

検索条件

長男さんに適したレシピを表示

NO IMAGE

ベーシックバー

by テスト

カ●リーメイトなどのエネルギー補給おやつをイメージした、エレメンタルフォーミュラを使用したレシピです。

材料：さつまいも(皮なし、生の状態)、水、片栗粉、明治エレメンタルフォーミュラ®、上白糖(砂糖)

長男さんに適しています。
 次男さんに適していません。

NO IMAGE

エレメンタルスイートチップス

by moriwaki-k

明治エレメンタルフォーミュラ®を使ったおやつレシピです。

材料：さつま芋(皮なし・生の状態)、水、片栗粉、明治エレメンタルフォーミュラ®、上白糖(砂糖)、オリーブ油

長男さんに適しています。
 次男さんに適していません。

図 22 絞り込み検索をした結果

「長男」だけに適したレシピを表示させたもの。次男に適さないレシピがある場合は、警告が出る。

- ✔ 長男さんに通しています。
- ✔ 次男さんに通しています。

[♡ お気に入り追加](#)

テスト



システム管理者

図 23 気に入ったレシピをお気に入りに追加する際の図

気に入ったレシピを開き、右上の「♡お気に入り追加」ボタンを押すと追加できる。また、追加するとボタンが「♡お気に入り削除」と表示が変わり、削除することもできる。

お気に入り一覧



テスト

by システム管理者

- ✔ 長男さんに通しています。
- ✔ 次男さんに通しています。

[レシビ検索](#)[お気に入り一覧](#)

図 24 「お気に入り一覧」のページ

「お気に入り一覧」のボタンは、検索バーの隣にある（図では右下）。



図 25 レシピ投稿フォーム トップ画面

自分が投稿したレシピ、下書き保存中のレシピ、管理者に承認待ちのレシピの一覧が表示される。画面左上の「新規追加」のボタンを押すと、レシピが投稿できる。

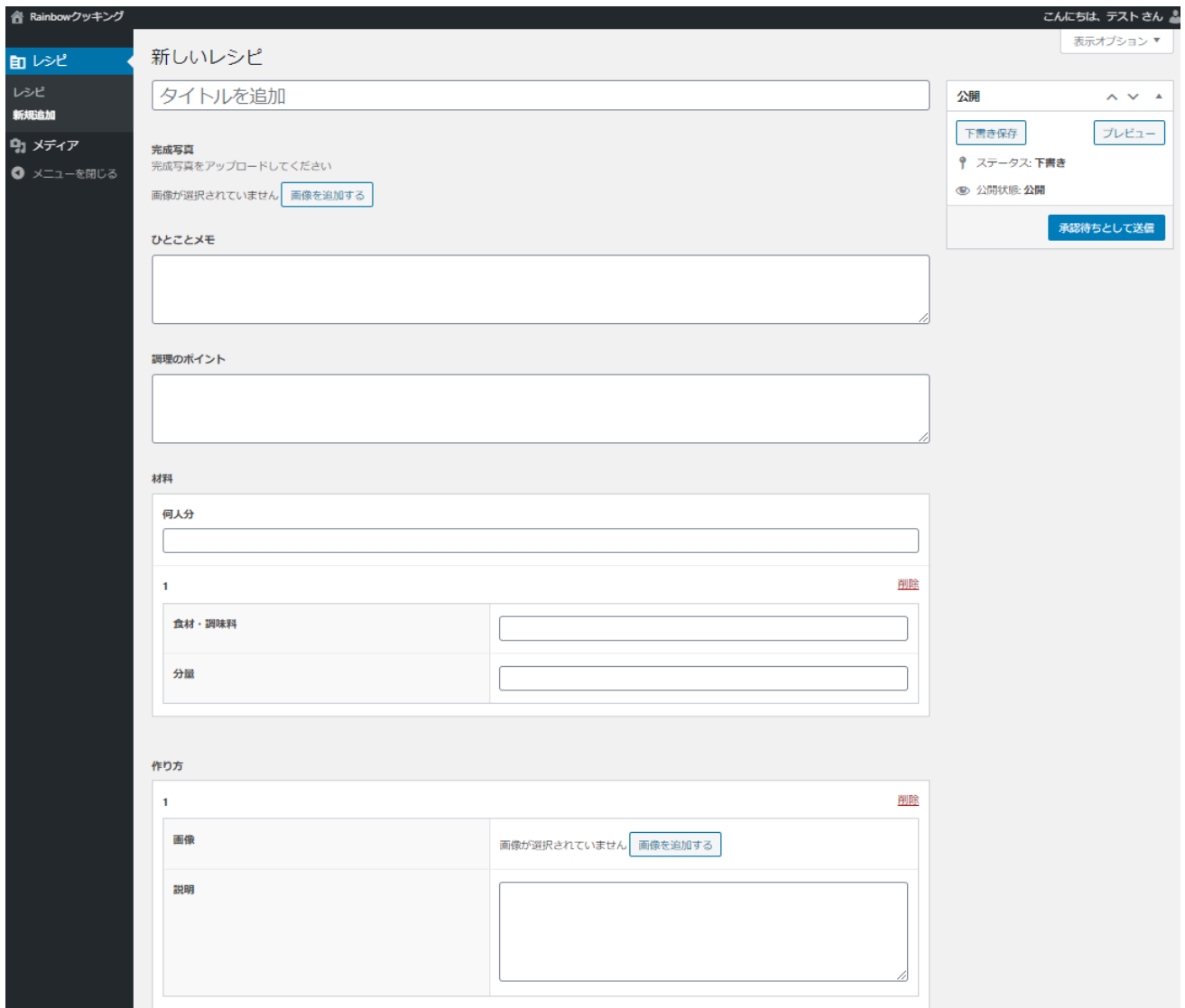


図 26 レシピ投稿フォーム 投稿画面



The screenshot shows the 'Rainbowクッキング' (Rainbow Kuching) website interface. The top navigation bar includes the site name, a link to '投稿一覧を表示' (View all submissions), and a user profile for 'テストさん' (Test-san). The main content area is titled 'レシピ' (Recipe) and features a '新規追加' (New Add) button. Below this, there are filters for 'すべて (4) | 公開済み (3) | 承認待ち (1) | ゴミ箱 (2)' and a search box labeled 'レシピの検索'. A table lists recipes with columns for 'タイトル' (Title), '作成者' (Author), and '日付' (Date). The table contains two entries: 'テスト2 - 承認待ち' (Test 2 - Pending Approval) by 'テスト' (Test) with a last update date of '2021年5月11日 1:05 PM', and 'ベーシックバー' (Basic Bar) by 'テスト' (Test) with a publication date of '2021年4月27日 9:30 AM'. The interface also includes a sidebar with 'レシピ' (Recipe), 'メディア' (Media), and 'メニューを閉じる' (Close menu) options.

<input type="checkbox"/> タイトル	作成者	日付
<input type="checkbox"/> テスト2 - 承認待ち	テスト	最終更新日 2021年5月11日 1:05 PM
ベーシックバー	テスト	公開済み 2021年4月27日 9:30 AM
<input type="checkbox"/> タイトル	作成者	日付

図 27 レシピ投稿フォーム 承認待ちとして送信後のトップ画面

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の経過・長期予後の解明のための前向き観察研究

【背景】

本邦では2000年頃から、新生児から乳児期に嘔吐、血便、下痢などの消化器症状にて発症する新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 (non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies) が増加している。新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症は非 IgE 依存性と考えられるが、その機序は未だ明らかではない。また、その治療の基本は原因食物の除去であり、乳幼児期に耐性を獲得する例が多く、その他のアレルギー疾患の合併率が高いとの報告があるが、長期予後については不明な点が多い。

そこで、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症または他のアレルギー疾患 (アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、気管支喘息) を発症した患者を登録、長期間前向きに観察し、データベースを構築する疾患コホート研究を計画した。これにより、疾患の長期的な予後を明らかにすることが出来、また患者背景や治療内容等を収集することで、経過に影響を与える因子や、介入効果を探索することが出来る。

【本研究の概要】

研究名称: 新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎の経過・長期予後の解明のための前向き観察研究

研究責任者: 国立成育医療研究センターアレルギーセンター 豊國賢治

共同研究者: 同センター 大矢幸弘、野村伊知郎、他

本コホート研究は成育医療研究センターアレルギーセンターにて2020年12月に開始されており、今後5年間にわたり参加者の登録をおこない (新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症は80名程度を登録予定)、参加者が20歳に達するまで最大20年間の観察をおこなう予定である。追跡は登録6か月後、1年後、以降1年毎におこなう。データ収集方法は保護者質問票および医師診察に基づく case report form (CRF) を用い、また観察期間中に同センターで実施した血液検査、呼吸機能検査、食物経口負荷試験、消化管内視鏡検査などは全て調査対象とし診療情報を2次利用する (表1)。また、観察期間中に通常の診療で血液検査を実施する際に剰余検体が生じた場合は、研究試料として冷凍保管をおこなう。

保護者質問票には、基本属性、周産期歴、既往歴、家族歴、ミルク・食物摂取状況などが含まれる。新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に該当する参加者についての医師 CRF には、臨床診断 (acute/chronic food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES), food-protein induced allergic proctocolitis (FPIAP), food-protein induced enteropathy (FPE), その他)、被疑食物、現在の治療内容、被疑食物摂取時に出現した臨床症状 (嘔吐、血便、下痢、活気低下などに関する詳細な情報) などが含まれる (表2、3)。

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

また、観察期間中に経口食物負荷試験を実施した場合、負荷食物、負荷量、誘発症状、治療内容、負荷試験判定結果などのデータを診療情報から2次利用する（表4）。

表1. 本研究にて収集する主な項目

調査項目	収集方法	ベースライン 登録時	追跡調査 6M、12M、 24M、 以降1年毎	検査 観察期間中に 血液検査、呼 吸機能検査、 食物負荷試 験、内視鏡検 査を行った時
基本属性、家族歴	質問票	✓		
周産期歴、既往歴、手術歴	質問票	✓		
身長・体重	カルテ転記	✓	(✓)	
環境情報（ペット飼育、受 動喫煙等）	質問票	✓	✓	
アレルギー疾患の医師診 断（登録基準の適否）	医師診察	✓	(✓)	
アレルギー疾患の有無 （ISAAC 質問票）	質問票	✓	✓	
疾患コントロール状態 （POEM、JPAC 等）	質問票	✓	✓	
QOL（IDQOL、CDLQI、DFI 等）	質問票	✓	✓	
治療内容	質問票	✓	✓	
食物摂取状況	質問票 /医師診察	✓	✓	
食物摂取後の誘発症状	質問票 /医師診察	✓	✓	
経口免疫療法の経過	医師診察	✓	✓	
皮膚診察所見（EASI）	医師診察	✓	(✓)	
血液検査（総 IgE、特異的 IgE、TARC 等）	カルテ転記			✓
呼吸機能検査、呼気 NO 検 査	カルテ転記			✓
食物経口負荷試験	カルテ転記			✓

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

消化管内視鏡検査	カルテ転記		✓
----------	-------	--	---

(※ 追跡調査での医師診察は、外来受診が継続している場合のみ実施する。)

表 2. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に関する医師 CRF：現在の臨床診断・被疑食物

<p>1) Acute FPIES</p> <p><input type="checkbox"/>なし</p> <p><input type="checkbox"/>あり</p> <p>→「あり」の場合</p> <p><input type="checkbox"/>疑い</p> <p><input type="checkbox"/>確定 →「確定」の場合 <input type="checkbox"/>OFC 未実施 <input type="checkbox"/>OFC にて確定</p>	
<p>診断定義</p>	<p>大基準かつ小基準（3つ以上）を満たす場合を Acute FPIES 確定例とする。</p> <p>◆<u>大基準：必須</u></p> <p><input type="checkbox"/>被疑食物の摂取後 1～4 時間の嘔吐があり、 IgE 依存性食物アレルギーの皮膚または呼吸器症状がない</p> <p>◆<u>小基準：3つ以上満たす</u></p> <p><input type="checkbox"/>同じ被疑食物を摂取後の反復嘔吐のエピソードが 2 回以上ある</p> <p><input type="checkbox"/>普段と異なる食物を摂取し 1～4 時間で反復嘔吐がある</p> <p><input type="checkbox"/>極度の活気低下</p> <p><input type="checkbox"/>明らかな顔色不良</p> <p><input type="checkbox"/>緊急に医療機関を受診する必要性</p> <p><input type="checkbox"/>輸液の必要性</p> <p><input type="checkbox"/>24 時間以内の下痢（通常 5～10 時間後）</p> <p><input type="checkbox"/>低血圧</p> <p><input type="checkbox"/>低体温</p> <p>（参考）反復嘔吐が症状の主体で、被疑食物中止し数時間後に症状消失する。</p>
<p>被疑食物（複数選択可）</p>	<p><input type="checkbox"/>卵黄 <input type="checkbox"/>卵白 <input type="checkbox"/>牛乳 <input type="checkbox"/>小麦 <input type="checkbox"/>米 <input type="checkbox"/>大豆 <input type="checkbox"/>ピーナッツ <input type="checkbox"/>クルミ</p> <p><input type="checkbox"/>ゴマ <input type="checkbox"/>ソバ <input type="checkbox"/>イモ類 <input type="checkbox"/>野菜 <input type="checkbox"/>果物 <input type="checkbox"/>エビ <input type="checkbox"/>カニ</p> <p><input type="checkbox"/>イカ <input type="checkbox"/>タコ <input type="checkbox"/>魚 <input type="checkbox"/>魚卵 <input type="checkbox"/>牛肉 <input type="checkbox"/>豚肉 <input type="checkbox"/>鶏肉</p> <p><input type="checkbox"/>その他（ ） <input type="checkbox"/>不明</p>
<p>2) Chronic FPIES</p> <p><input type="checkbox"/>なし</p> <p><input type="checkbox"/>あり</p> <p>→「あり」の場合</p> <p><input type="checkbox"/>疑い</p> <p><input type="checkbox"/>確定 →「確定」の場合 <input type="checkbox"/>OFC 未実施 <input type="checkbox"/>OFC にて確定</p>	

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

<p>診断定義</p>	<p>初期症状は間欠的嘔吐の他、慢性下痢、体重増加不良などがある。被疑食物を除去してから数日程度で症状が改善することが多い。被疑食物を再導入すると症状が再発し、<u>1~4 時間で嘔吐が始まる。24 時間（通常 5~10 時間）で下痢が起こることもある。（再投与時は acute FPIES 症状）</u></p>
<p>被疑食物（複数選択可）</p>	<p><input type="checkbox"/>卵黄 <input type="checkbox"/>卵白 <input type="checkbox"/>牛乳 <input type="checkbox"/>小麦 <input type="checkbox"/>米 <input type="checkbox"/>大豆 <input type="checkbox"/>ピーナッツ <input type="checkbox"/>クルミ <input type="checkbox"/>ゴマ <input type="checkbox"/>ソバ <input type="checkbox"/>イモ類 <input type="checkbox"/>野菜 <input type="checkbox"/>果物 <input type="checkbox"/>エビ <input type="checkbox"/>カニ <input type="checkbox"/>イカ <input type="checkbox"/>タコ <input type="checkbox"/>魚 <input type="checkbox"/>魚卵 <input type="checkbox"/>牛肉 <input type="checkbox"/>豚肉 <input type="checkbox"/>鶏肉 <input type="checkbox"/>その他（ ） <input type="checkbox"/>不明</p>
<p>3) FPE <input type="checkbox"/>なし <input type="checkbox"/>あり →「あり」の場合 <input type="checkbox"/>疑い <input type="checkbox"/>確定</p>	
<p>診断定義</p>	<p>被疑食物の摂取後およそ 24~72 時間より下痢、嘔吐、腹痛などが生じ、血便、体重増加不良を呈することもある。 被疑食物中止後も症状は数週間遷延する。</p>
<p>被疑食物（複数選択可）</p>	<p><input type="checkbox"/>卵黄 <input type="checkbox"/>卵白 <input type="checkbox"/>牛乳 <input type="checkbox"/>小麦 <input type="checkbox"/>米 <input type="checkbox"/>大豆 <input type="checkbox"/>ピーナッツ <input type="checkbox"/>クルミ <input type="checkbox"/>ゴマ <input type="checkbox"/>ソバ <input type="checkbox"/>イモ類 <input type="checkbox"/>野菜 <input type="checkbox"/>果物 <input type="checkbox"/>エビ <input type="checkbox"/>カニ <input type="checkbox"/>イカ <input type="checkbox"/>タコ <input type="checkbox"/>魚 <input type="checkbox"/>魚卵 <input type="checkbox"/>牛肉 <input type="checkbox"/>豚肉 <input type="checkbox"/>鶏肉 <input type="checkbox"/>その他（ ） <input type="checkbox"/>不明</p>
<p>4) FPIAP <input type="checkbox"/>なし <input type="checkbox"/>あり →「あり」の場合 <input type="checkbox"/>疑い <input type="checkbox"/>確定</p>	
<p>診断定義</p>	<p>嘔吐はなく血便が主症状で、全身状態は良好であることが多い。 体重増加不良を呈することは稀である。 被疑食物中止後、症状はおよそ 12 時間~数日で軽快する。</p>
<p>被疑食物（複数選択可）</p>	<p><input type="checkbox"/>卵黄 <input type="checkbox"/>卵白 <input type="checkbox"/>牛乳 <input type="checkbox"/>小麦 <input type="checkbox"/>米 <input type="checkbox"/>大豆 <input type="checkbox"/>ピーナッツ <input type="checkbox"/>クルミ <input type="checkbox"/>ゴマ <input type="checkbox"/>ソバ <input type="checkbox"/>イモ類 <input type="checkbox"/>野菜 <input type="checkbox"/>果物 <input type="checkbox"/>エビ <input type="checkbox"/>カニ <input type="checkbox"/>イカ <input type="checkbox"/>タコ <input type="checkbox"/>魚 <input type="checkbox"/>魚卵 <input type="checkbox"/>牛肉 <input type="checkbox"/>豚肉 <input type="checkbox"/>鶏肉 <input type="checkbox"/>その他（ ） <input type="checkbox"/>不明</p>
<p>5) その他 <input type="checkbox"/>なし</p>	

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

<input type="checkbox"/> あり →「あり」の場合 <input type="checkbox"/> 疑い <input type="checkbox"/> 確定	
定義	acute FPIES、chronic FPIES、FPE、FPIAP に該当しないもの。
被疑食物（複数選択可）	<input type="checkbox"/> 卵黄 <input type="checkbox"/> 卵白 <input type="checkbox"/> 牛乳 <input type="checkbox"/> 小麦 <input type="checkbox"/> 米 <input type="checkbox"/> 大豆 <input type="checkbox"/> ピーナッツ <input type="checkbox"/> クルミ <input type="checkbox"/> ゴマ <input type="checkbox"/> ソバ <input type="checkbox"/> イモ類 <input type="checkbox"/> 野菜 <input type="checkbox"/> 果物 <input type="checkbox"/> エビ <input type="checkbox"/> カニ <input type="checkbox"/> イカ <input type="checkbox"/> タコ <input type="checkbox"/> 魚 <input type="checkbox"/> 魚卵 <input type="checkbox"/> 牛肉 <input type="checkbox"/> 豚肉 <input type="checkbox"/> 鶏肉 <input type="checkbox"/> その他（ ） <input type="checkbox"/> 不明

表 3. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に関する医師 CRF：被疑食物摂取時の臨床症状

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

嘔吐		
□なし	□あり	嘔吐の初発エピソード（追跡時は前回visit以降）：(20)年()月()日 嘔吐の最終エピソード：(20)年()月()日 ----- 被疑食物を摂取してから、嘔吐出現までの時間（平均）： □24時間以内→()時間後 □24時間以降→()日後 □不明 ----- 嘔吐回数（1日あたり・平均）：1日()回 →2回以上の場合 □反復嘔吐（1時間以内に複数回） □間歇嘔吐（1時間以上あけて複数回） □不明 ----- 1エピソードの持続日数（平均）：()日 ----- いままでの嘔吐エピソード回数（追跡時は前回visit以降）：()回 ----- 胆汁性嘔吐：□なし □あり
血便		
□なし	□あり	血便の初発エピソード（追跡時は前回visit以降）：(20)年()月()日 血便の最終エピソード：(20)年()月()日 ----- 被疑食物を摂取してから、血便出現までの時間（平均）： □24時間以内→()時間後 □24時間以降→()日後 □不明 ----- 血便回数（1日あたり・平均）：1日()回 ----- 血便量（平均）： □排便の半数以下でわずかに血液が付着 □ほとんどの排便時に明らかな血液の混入 □大部分が血液 ----- 1エピソードの持続日数（平均）：()日 ----- いままでの血便エピソード回数（追跡時は前回visit以降）：()回
下痢		
□なし	□あり	下痢の初発エピソード（追跡時は前回visit以降）：(20)年()月()日 下痢の最終エピソード：(20)年()月()日 ----- 被疑食物を摂取してから、下痢出現までの時間（平均）： □24時間以内→()時間後 □24時間以降→()日後 □不明 ----- 下痢回数（1日あたり・平均）：1日()回 ----- 下痢の性状（Bristol stool chart）（平均）：□1 □2 □3 □4 □5 □6 □7 ----- 1エピソードの持続日数（平均）：()日 ----- いままでの下痢エピソード回数（追跡時は前回visit以降）：()回
活気低下		
□なし	□あり	
体重増加不良		
□なし	□あり	低体重（<-2SD）：□なし □あり 体重増加率低下：□なし □あり ----- 摂食拒否：□なし □あり（出現時期：20 年 月 日頃）
その他		
□なし	□あり	症状：() ----- その他症状の初発エピソード（追跡時は前回visit以降）：(20)年()月()日 その他症状の最終エピソード：(20)年()月()日

表 4. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 食物負荷試験記録表（一部抜粋）

新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎レジストリ概要

負荷()日目		開始前 (:)	1回目摂取 (:)	2回目摂取 (:)	3回目摂取 (:)	最終摂取30分後 (:)
消化器症状						
全身症状						
体温						
SpO2						
呼吸数(/分)						
HR(/分)						
BP						
治療						
経過	バイタル 症状 処置など	摂取食物				
		摂取量				
		蛋白量				

【誘発症状】					
□なし	□あり				
		症状	発症時刻	最終時刻	総回数
	消化器	<input type="checkbox"/> 嘔吐	時 分	時 分	回
		<input type="checkbox"/> 下痢	時 分	時 分	回
		<input type="checkbox"/> 血便	時 分	時 分	回
		<input type="checkbox"/> 腹痛	時 分	/	
	全身症状	<input type="checkbox"/> 活気低下	時 分		
		<input type="checkbox"/> 顔色不良	時 分		
		<input type="checkbox"/> 発熱(. °C)	時 分		
		<input type="checkbox"/> 低体温(. °C)	時 分		
		<input type="checkbox"/> 低血圧(/ mmHg)	時 分		
	<input type="checkbox"/> 頻脈(/分)	時 分			
	その他	<input type="checkbox"/> 即時型アレルギー症状	□皮膚(発赤・蕁麻疹など) □呼吸(咳嗽・喘鳴など)		
		<input type="checkbox"/> その他 ()			

幼児・成人好酸球性消化管疾患 診療ガイドライン

2020年09月14日

編集

厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班

(注 資料 S-1 から資料 S-7 は本文には含まれていません。)

目次・クリニカルクエスチョン

I. 本ガイドライン作成にあたって	2
統括委員長 野村 伊知郎	2
作成委員長兼作成チームリーダー 山田 佳之	3
II. ガイドライン作成組織	4
III. ガイドライン作成方法	8
IV. 利益相反に関して	12
1. はじめに	13
2. 疫学的特徴	13
3. 診療の全体的な流れ	14
a) 定義	14
b) 分類	14
c) 診断	15
d) 鑑別診断	17
(1) EoE の鑑別疾患	17
(2) EGE の鑑別疾患	17
e) 重症度分類	19
f) 治療	20
ア) EoE の治療	20
i 薬物療法	20
ii 食事療法	21
iii バルーン拡張術	22
イ) EGE の治療	22
i 全身性ステロイド薬	22
ii 局所ステロイド	23
iii 食事療法	24
iv 抗アレルギー薬	25
v その他の治療法	26
g) 予後	27
4. おわりに	27
5. 文献一覧	28

-I. 本ガイドライン作成にあたって -

統括委員長 野村 伊知郎

Minds ガイドラインの目指すもの

Minds 準拠ガイドラインとは、診療上の重要度の高い医療行為（患者の生命、人生に関わる事態）について、エビデンス（これまでの論文発表）のシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書である（Minds ガイドライン作成マニュアルより）。医療行為の評価の透明度（親切、明快、真実に近い）を高め、ベッドサイド（病棟面談室）や外来診療室で患者と医師が一緒に読んで、検査や治療方法を決定するときに役立てていただくことが目的である。

作成の経緯

厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班は、同省難治性疾患克服研究事業の一環として本ガイドラインの作成を指示された。統括委員は、研究班、患者保護者に加えて、日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会の各学会に所属する、本疾患が専門の有志の先生方に就任いただいた。統括委員は合議によって作成委員を選び、作成委員長および、幼児～成人のグループリーダーに山田佳之先生を、新生児-乳児のグループリーダーに大塚宜一先生を任命した。システマティックレビュー（SR）チームは②～④の各学会の任命を受けて参加した。山田先生、図書館協会の方々文献検索、収集を行い、SRチームは山田先生指導のもと多くの文献を読み込んで SR を行い、作成委員はその結果をもとに推奨度を決定した。ガイドライン本文は山田先生を中心に執筆いただいた。

本ガイドラインをどのように使用すべきか

患者保護者の方と一緒に読んで検査、治療を選ぶ際に、推奨するか否か、推奨の程度は強いか弱いか注目しながら行っていただきたい。また、正しく収集された文献リストは、医師の学習に役立つと思われる。

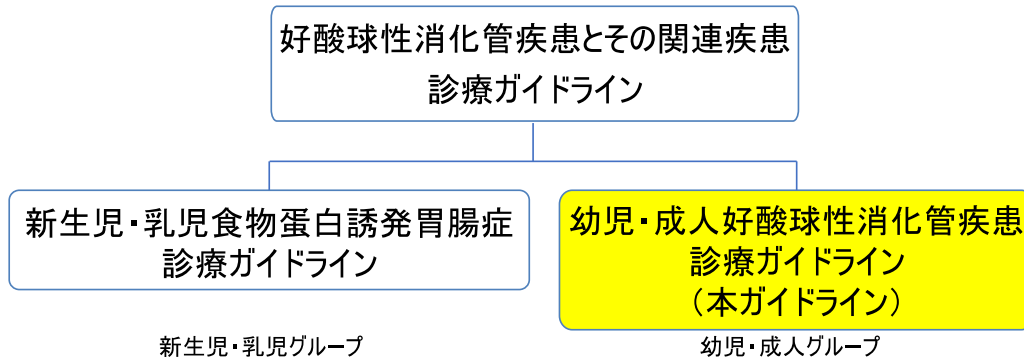
好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎

好酸球性消化管疾患は、世界的に西暦 2000 年前後から増加傾向にある。食道のみに炎症が限局した好酸球性食道炎と、それ以外の広い範囲に炎症がある好酸球性胃腸炎がある。好酸球性食道炎については、高いエビデンスが数多く報告され、診断治療は非常な進歩を遂げた。本ガイドラインを読めば、間違いのない診療が可能であろう。一方、好酸球性胃腸炎は、必要十分なエビデンスはまだ発表されておらず、未解決の問題は山積している。当然ではあるが読者のニーズにお応えできない部分もあると思われるが、現時点において、最良のものを作成いただいた。

多くの文献を管理し、リーダーシップを発揮いただいた山田先生、多大な労力を割き、力を発揮していただいた SR チームの先生方、何度も会議にお運びいただいた作成委員の先生方、アドバイザーとして貴重なお知恵をいただいた友政先生、作成にかかわったすべての方々に心から感謝申し上げたい。

本ガイドラインで取り扱っている好酸球性消化管疾患(EGIDs)は先にガイドラインが公開されたEGIDs 関連疾患である新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症とともにすでに重症例は難病にも指定されています。好酸球性胃腸炎(EGE)は国際的にみても本邦での診療経験が多く、また好酸球性食道炎(EoE)も欧米に続き本邦でも成人を中心に増加してきています。このことから診療分野を横断的に、また小児から高齢者まで一貫性のある診療を行うためにガイドライン作成の運びとなりました。またEGIDs およびその関連疾患は消化器病学とアレルギー学の境界分野に位置するため、両分野の診療で共通に利用可能なガイドラインの作成を目標として活動を行ってきました。議論の過程では先にガイドラインを公開した新生児・乳児グループの委員からも多くのご意見をいただき作成致しました。実際の作成過程では、EoE に関しては欧米で急速に研究が進められており、複数のガイドラインが公開されています。そのため本ガイドラインでは新たにシステマティックレビュー(SR)によるエビデンス収集は行わず、欧米からの報告に本邦での特徴を加え記載しました。一方でEGE についてはこれまでにガイドラインは公開されておらず、また本邦でEoE に準じた食事療法の研究も進められていますので、治療に限定してエビデンスベースの推奨文を作成しました。本ガイドラインでも新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と同様にエビデンスレベルの高い研究が少ないことが予想されたことからMinds に準拠しつつも、EGIDs に含まれる疾患名と病態をできる限り網羅し、広く文献収集を行い、SR の過程で絞り込みまとめていただきました。文献検索については変則的なSR でしたが、日本医学図書館協会の吉野晴美様、河合富士美様にご担当いただき、その後の進め方についてもご指導いただきました。深謝申し上げます。SR ではSR 委員の方々に短期間に膨大な文献を詳細に解析し、CQ ごとのエビデンスリストとSR のまとめを作成していただきました。その後、関係者全体の活発な議論を経て、多くの診療経験を有する作成委員の方々に慎重にご判断いただき推奨の決定がなされました。途中、欧米のEoE ガイドライン(本研究班から木下芳一先生、大塚宜一先生が参加)の改訂がなされ、疾患の取り扱いに変更が生じたこともあり、推奨作成から時間が経ったため、文献の再検索を行い作成委員の方々に再確認をいただきました。公開までかなり時間を要し、実際の診療でご使用いただけるのが遅くなりましたこととお詫び申し上げます。最後に多大なご貢献をいただいたSR 委員、作成委員の皆様のご尽力に心から感謝申し上げます。なお木村光明先生は静岡県立こども病院のご退職に伴い、委員を辞任されました。先生の長年のご貢献に心から感謝申し上げます。また消化器とアレルギーの両方の分野の橋渡し役としてリードしてくださった新生児・乳児グループリーダーの大塚宜一先生、本研究班の先駆けとなるEGIDs 研究班を立ち上げられ、診療・研究において我々を牽引してくださった木下芳一先生、また本邦でのEGIDs 診療の認知に貢献され、新生児から高齢者までのシームレスな診療を目指し、長年、研究班を牽引してこられた研究代表者の野村伊知郎先生に心から感謝と敬意を表します。

-II-1. ガイドライン作成組織 -



なおガイドライン作成においては好酸球性消化管疾患とその関連疾患診療ガイドライン作成委員会として新生児・乳児と幼児・成人の両方の委員がいずれのガイドライン作成にも関与し作成した。

なお厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班に加え日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会が作成主体となり、日本消化器病学会の協力を得て作成した。

-II-2. ガイドライン作成委員 -

■ 統括委員 (五十音順敬称略)

統括委員長	国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室／アレルギーセンター	野村 伊知郎
委員	国立成育医療研究センター 消化器科／消化管アレルギー科	新井 勝大
	昭和大学医学部 小児科学講座	今井 孝成
	福井大学医学系病態制御医学講座小児科学	大嶋 勇成
	順天堂大学医学部小児科学講座	大塚 宜一
	東北労災病院 消化器内科	大原 秀一
	国立成育医療研究センター アレルギーセンター	大矢 幸弘
	社会医療法人 製鉄記念広畑病院	木下 芳一
	順天堂大学医学部 小児科学講座	工藤 孝広
	国立成育医療研究センター研究所	斎藤 博久
	患者お母様	篠島 沙織
	大阪医科大学 小児高次脳機能障害研究所／小児科	玉井 浩
	関西電力病院	千葉 勉
	パルこどもクリニック	友政 剛
	祐天寺ファミリークリニック	西 凜
	福岡大学筑紫病院 消化器内科	松井 敏幸
	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	松本 健治
	福岡大学筑紫病院 内視鏡部	八尾 建史
	群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之
	国際医療福祉大学市川病院 人工透析センター・一般外科	吉田 雅博

■ 作成委員 (五十音順敬称略)

作成委員長	群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之
	【新生児-乳児グループ】	
グループリーダー	順天堂大学医学部小児科学講座	大塚 宜一
委員	群馬大学大学院医学系研究科小児科学	石毛 崇
	大阪母子医療センター 消化器・内分泌科	位田 忍
	千葉県こども病院 アレルギー・膠原病科	井上 祐三朗
	宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科	角田 文彦
	順天堂大学医学部小児科学講座	工藤 孝広

神奈川県立こども医療センター アレルギー科	高増 哲也
信州大学医学部 小児医学教室	中山 佳子
国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室／アレルギーセンター	野村 伊知郎
昭和大学医学部 小児科学講座	宮沢 篤生
群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之

【幼児-成人グループ】

グループリーダー	群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之
委員	秋田大学大学院医学系研究科・医学部 消化管内科学・神経内科学講座	飯島 克則
	福岡大学筑紫病院 消化器内科	石川 智士
	島根大学医学部附属病院・消化器内科	石村 典久
	順天堂大学医学部 小児科学講座	大塚 宜一
	順天堂大学医学部 小児科学講座	工藤 孝広
	埼玉医科大学病院 総合診療内科	小林 威仁
	信州大学医学部 小児医学教室	中山 佳子
	国立成育医療研究センター 好酸球性消化管疾患研究室／アレルギーセンター	野村 伊知郎
	大阪市立大学大学院医学研究科・医学部医学科 消化器内科	藤原 靖弘
	岩手医科大学 内科学消化器内科消化管分野	松本 主之
	近畿大学奈良病院 小児科	虫明 聡太郎
	大阪医科大学 小児科	余田 篤

■ システマティックレビュー（五十音順敬称略）

【新生児-乳児グループ】

大阪医科大学 小児科	青松 友槻
埼玉県立小児医療センター 消化器・肝臓科	岩間 達
東海大学医学部附属八王子病院 小児科	鎌 裕一
昭和大学医学部 小児科学講座	前田 麻由
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	清水 真理子
順天堂大学医学部小児科	神保 圭佑
戸田中央総合病院小児科	鈴木 啓子
済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	十河 剛
国立成育医療研究センター 総合診療部	田中 雄一郎
さいたま市民医療センター 小児科	西本 創
秋田大学大学院医学系研究科医学専攻小児科学分野	野口 篤子
国立成育医療研究センター アレルギーセンター	福家 辰樹

国立病院機構名古屋医療センター 小児科	二村 昌樹
福井大学医学部病態制御医学講座小児科学	村井 宏生
丸山記念総合病院 小児科	森 真理
国立病院機構相模原病院 小児科	柳田 紀之
近畿大学病院 小児科	山崎 晃嗣
東京都立小児総合医療センター アレルギー科	吉田 幸一

【幼児-成人グループ】

浦安こども診療所	青柳 陽
順天堂大学医学部小児科学講座	稲毛 英介
秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座	植木 重治
国立病院機構浜田医療センター 消化器内科	大嶋 直樹
仙台市医療センター仙台オープン病院 消化管・肝胆膵内科	楠瀬 寛頭
国立成育医療研究センター アレルギーセンター	佐藤 未織
山紀会山本第三病院 内科	須川 貴史
筑波大学医学医療系 小児科学	田川 学
順天堂大学医学部小児科	細井 賢二
九州大学病院 国際医療部	森山 智彦
やなぎクリニック	柳 忠宏
名古屋市立西部医療センター 小児科	吉田 明生

■ オブザーバー

昭和大学医学部 小児科学講座	今井 孝成
福井大学医学系病態制御医学講座小児科学	大嶋 勇成
Cincinnati Children's Hospital, Ohio, USA	正田 哲雄
祐天寺ファミリークリニック	西 凜

-III. ガイドライン作成方法 -

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、好酸球性消化管疾患（以下本症）の適正な診療を推進することを目的としている。具体的には嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの消化器症状を呈し本症を疑われた幼児期（2歳以上）の小児から成人を対象とし、鑑別および診断のための検査等を適切にすすめ、正しく診断し、適正な治療、栄養管理が行われるようにすることを目的とした。

2. 本ガイドラインの利用者

一次医療、二次医療および三次医療の現場で対象患者の診療に関係する内科医、消化器科医、小児科医、アレルギー科医、小児消化器病医とその医療に携わるすべての看護師、栄養士、薬剤師などの医療者および患者家族を対象とした。

3. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインの推奨は臨床的・科学的に満たすべき標準的な指針を示し、本ガイドラインの記述や内容に関しては厚生労働省研究班が責任を負うものとする。一方で個々の患者への適用は対象となる患者の個別性に十分配慮し、医療チームが責任をもって決定すべきものである。診療結果に対する責任は直接の診療担当者に帰属すべきものであり、研究班が責任を負うものではない。

4. ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは Evidence-based Medicine の考え方に準じて、「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014」¹⁾を参考に作成した。診療の現場で影響が大きいと考えられる重要臨床課題について、診療アルゴリズム（図 A）に基づきクリニカルクエスチョン（Clinical question: CQ）を設定し、本疾患群に含まれる疾患名、病態を網羅的に検索し、CQ 毎にシステマティックにエビデンスを収集し、信頼性の高い根拠を中心に知見を評価し、作成委員を中心に患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など、本邦の医療状況等も加味して推奨文を作成した。その後、ガイドライン案は委員によって専門的な立場から評価を受け、さらに、日本小児アレルギー学会及び日本小児栄養消化器肝臓学会のガイドラインに関連する委員会の評価委員からの評価も受け、修正を加えた。さらに日本小児アレルギー学会及び日本小児栄養消化器肝臓学会に加え日本消化器病学会ホームページに公開しパブリックコメントを募集し、指摘をうけた項目を加筆修正した。

これらの幅広い意見に基づき改変の後に公表にいたった。なお今回は好酸球性胃腸炎の治療についてのみ上記の方法で行い、好酸球性食道炎および好酸球性胃腸炎の治療以外の部分については専門家の意見により記載した。

1) 本ガイドラインが対象とする範囲

全ての委員、オブザーバー、関連する専門家による会議において本ガイドラインで扱う疾患について議論した。「好酸球性消化管疾患」（国際名 Eosinophilic gastrointestinal disorders [EGIDs]）という疾患概念に含まれる疾患すべてが対象であり、主として他の疾患に続発したものではない一次性の EGIDs を対象とした（資料 1）。なお 2 歳未満については本研究班が作成した新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症ガイドラインの中を含めたため、本ガイドラインでは 2 歳以上を対象年齢とした。

2) 文献検索法

エビデンス収集は上述の対象に対して学術論文を網羅的に収集した。データベースは、欧文論文は PubMed、Cochrane Library、和文論文は医学中央雑誌を用いた。本疾患群が新生児・乳児を対象とした複数の疾患概念を含んでおり、本邦と海外での差異も指摘されていることから、その診断や治療法に関して十分なエビデンスに乏しいことが予想されたため、疾患概念が確立された時期を考慮し、1970 年から検索日（2016 年 6 月 18 日）までを検索期間とした。さらに必要と思われる文献はハンドサーチ（推奨作成時のみ）で追加した。検索式、検索日、対象となった論文数を本ガイドラインの資料 2 に記載した。なお初回の検索から最終化までの時間が長くなったためその間の文献について追加検索（資料 2-追加）（2016 年 6 月 19 日から 2019 年 6 月 30 日まで）を行った。

3) CQ の設定

一次、二次、三次医療機関の診療に役立ち、かつ患者および患者保護者の疾患の理解に役立つ診療ガイドライン作成を目的として重要臨床課題を設定した。また今回のガイドラインでは治療に関するもののみ限定し、「適切な治療法（初期治療・維持療法）は何か」とし、それぞれに対して作成委員、オブザーバーを中心に会議を開き CQ を設定した。また好酸球性消化管疾患に共通の CQ を設定したが、以降の検討は好酸球性胃腸炎に限定して行った（資料 3）。検索とシステマティックレビュー（SR）を行うにあたり、初期に設定した CQ を PICO（P, patient [患者]; I, intervention [介入]; C, comparison [比較対照]; O, outcome [結果]）に再展開し、検索用の小 CQ を作成した（資料 S-1*）。

***資料 S-1 から S-7 は詳細資料（ご要望時に別途配布）**

4) システマティックレビュー（SR）

エビデンスの選択基準は、好酸球性消化管疾患に含まれる疾患名や病態について、全ての日本語、および英語論文のうち、ヒトに関する研究や報告を対象とし、CQに関連する内容が含まれる論文は全て採用した。ヒト以外の動物で行った研究については除外した。文献検索により網羅的に抽出された論文を題名と抄録をもとに一次スクリーニング（資料 S-2*、S-3*）し、その後、各 SR 委員に分担し、各論文の本文から各 CQ に関連している記載の全てを網羅的に PICO 形式で抽出し、研究デザイン（表 A）、論文情報とともに記載内容ごとに Microsoft Excel®（2016）を用い、シートの 1 行として記載した。これを構造化抄録と位置づけた。また同時に一次スクリーニングで抽出されたが本文から不相当と判断できる論文については二次スクリーニングとして除外した（図 B）。また追加検索では、推奨文の変更を必要とする可能性のあるエビデンスレベルの高い論文についてのみ評価を行なった（図 B-追加）。次に各論文から抽出された PICO 形式の記載事項を小 CQ 毎に分類した（資料 S-4*）。小 CQ 毎に振り分けられたエビデンスは検討された疾患名が多岐にわたるため P で示された疾患名毎に分類し、エビデンスのもととなった論文について研究デザイン毎に分けてリストを作成し（資料 S-5*）、また定性的システマティックレビューとして挙げられている評価項目（非直接性、バイアスリスクがある、非一貫性、データの正確性、出版（報告）バイアス等）に従って収集された論文について評価を行い、疾患名毎にエビデンスのまとめを作成した（資料 S-6*）。さらに最終的には疾患名毎の検討内容を統合し、小 CQ 毎の総括を作成した（資料 S-7*）。なおここでの定性的システマティックレビューについてはエビデンスレベルの高い論文が少なくいわゆるエビデンス総体の強さを示せる評価ではなかったが、推奨決定時の参考とした。

5) 推奨の決定

各 CQ の重要なアウトカムに対するエビデンスの質に加えて、益と害のバランス、患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など本邦の医療状況を考慮するため全体会議を開催し、SR 委員が SR のまとめについて説明を行い、小 CQ ごとに広く意見交換を行った。コンセンサスの形成方法は推奨の強さ（表 B）とエビデンスの強さ（表 C）については投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。また推奨を示すだけのエビデンスや実地臨床での経験が少なく評価が困難と判断されたものに関しては判断を示さず（判断を示さないことについて投票を行った）、合意に至らなかった理由を解説文に述べることとし、推奨の強さは未記載とした。

推奨の強さは、「1: 強い推奨（推奨する）」、「2: 弱い推奨（提案する）」に推奨度を分け、それぞれ「実施すること」あるいは「実施しないこと」に対し設定した（表 C）。またエビデンスの強さは A（強）、B（中）、C（弱）、D（とても弱い）の 4 段階とした。SR の結果に加え、患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など本邦の医療状況も

加味して推奨を決定した。なお本ガイドラインでの推奨はあくまでも現時点での標準的な医療の指標であり、診療を強制するものではなく、施設の状況（医療スタッフ、経験、機器等）や個々の患者の個別性を加味して最終的な対処法は決定されたい。

5. 改訂について

今後も医学の進歩とともに本疾患に関連する診療内容は変化しうるものが想定され、このガイドラインの内容は定期的な再検討を要する。日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会および日本小児栄養消化器肝臓学会の専門家による検証を繰り返しながら、重大な変更が必要な場合には適宜変更を周知し、原則として5年後を目安に関連学会を主体として継続的な改訂を行うものとする。

6. 作成資金

本ガイドラインの作成は厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班が費用を負担しており、他の組織または企業からの資金提供はない。

7. 本ガイドライン普及促進の工夫

インターネット掲載を行う予定である。実際の診療において本ガイドラインがどのように有用であったかを、次回の改訂前にアンケート調査を行い評価する予定である。

8. 利益相反

ガイドライン作成委員、協力者、評価委員と企業との経済的な関係について、ガイドライン作成組織の編成前と公表前に各委員から利益相反（conflict of interest : COI）の申告を得た。編成前のCOIについては、診療ガイドラインの内容と関連するかを事前に吟味し、役割の決定の参考にした。経済的COIの詳細は「利益相反に関して」に記した。

アカデミックCOIへの対応として、複数の学会や研究会に作成委員の推薦を要請し、組織的COIによる意見の偏りを防ぐよう努めた。また、パブリックコメントを募集し幅広い意見を収集した。

文献

- 1) 福井次矢, 山口直人 (監修) . Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 東京, 2014.

-IV. 利益相反に関して -

ガイドライン作成委員、協力者および評価委員は、診療ガイドラインに関連する企業との経済的な関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。

申告の対象期間は、2013年4月1日から2013年12月31日が作成組織編成前、2014年1月から2019年9月が公表時である（表D及び表D追加）。企業名は2017年9月現在の名称とした。なお本ガイドラインは2017年3月より以前にほとんどの作成作業が終了し、その後報告された文献と本疾患を取り巻く状況に合わせて作成委員会にて確認したが、推奨度やエビデンスレベルが変更されるような追加・変更はなかったことから、日本医学会が公表したガイドライン策定参加資格者基準に準じた対応は行なわなかった。2017年以前の利益相反は以前の形式で、それ以降は学会毎に確認し記載した。

基準

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た一企業・一団体。
 - ①役員・顧問職 100万円以上/年
 - ②株 100万円以上/年
 - ③特許権使用料 100万円以上/年。
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た一企業・一団体。
 - ①講演料 50万円以上/年
 - ②原稿料 50万円以上/年
 - ③その他（旅行、贈答品等） 5万円以上/年。
3. 委員の所属部門と産学連携を行っている一企業・一団体。
 - ①研究費（受託・共同研究費・臨床研究） 200万円以上/年
 - ②奨学（奨励） 寄付金 200万円以上/年
 - ③寄附講座。

1. はじめに

好酸球性消化管疾患（Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGIDs）は好酸球の消化管局所への異常な集積から好酸球性炎症が生じ、消化管組織が傷害され、機能不全を起こす疾患の総称である。部位により好酸球性食道炎（Eosinophilic esophagitis, EoE）、胃炎（Eosinophilic gastritis, EG）、胃腸炎（Eosinophilic gastroenteritis, EGE）、大腸炎（Eosinophilic colitis, EC）に大別される¹⁾²⁾。EGEとEG、ECは明確に区別出来ない部分があることからEG、ECはしばしばEGEに包括される。これまでは、臨床症状と病理所見からEoEを疑われたがプロトンポンプ阻害薬（PPI）に良好な反応を示した場合はPPI-responsive esophageal eosinophilia（PPI-REE）と区別されていたが²⁾³⁾、ごく最近、欧州、米国（わが国からも参加）ガイドラインが更新され、EoEに包含されることになった⁴⁾⁵⁾。また本邦と欧米では患者数と病態の内訳などに相違があることもEGIDs診療での重要な点である。

なお本ガイドラインと同時にガイドラインが作成された新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症において、病理学的に好酸球浸潤が認められEGIDsと診断される例がある。特にFood-protein induced proctocolitis（FPIP）（食物蛋白誘発結腸直腸炎）はFood-protein induced “allergic” proctocolitisと表現されるようになり、好酸球性大腸炎像を呈する⁶⁾。このことから、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症がEGIDs関連疾患としてわが国の指定難病に加えられている（詳細は新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症ガイドライン参照）。

2. 疫学的特徴

EoEは男性に多く⁷⁾⁸⁾、2000年代以降に欧米で先行して急増し、わが国でも増加傾向にある。国による違いがあるが欧米を中心とした有病率（10万人あたり）は50-100（0.05-0.1%）との報告がある⁸⁾。また国際的な内視鏡受検者を対象とした有病率は2.4%-6.6%とされている⁹⁾。一方、わが国では、健診内視鏡検査での有病率は0.4%（2016年報告）であり¹⁰⁾、欧米に比べ有病率は低い。しかしながら内視鏡受検者対象の2011年の報告では0.017%であり¹¹⁾、わが国での有病率も上昇している可能性がある。また欧米では小児例も多いがわが国の小児患者の報告はまだ少ない。

EoEと異なり国際的にEGEはより稀な疾患とされているが、わが国ではEoEに比べEGEの報告が多く、2011年当時の報告ではEGEはEoEの5.5倍の患者数であった⁷⁾。小児では学童期以降に多い。欧米ではEGEはEoEより稀な疾患である。欧米での有病率は10万人あたり18人（EG 6.3人、EGE 8.4人、EC 3.3人）（0.018%）と報告されている¹²⁾。

3. 診療の全体的な流れ

a) 定義

EGIDs は好酸球の消化管組織への高度な浸潤による機能不全に関連した症状をきたし、臨床症状と病理所見から定義される炎症性疾患であり、一次性の多くはアレルギー性疾患とされている。

b) 分類

部位により分類され EoE、EG、EGE、EC に大別される。EGE と EG、EC は明確に区別出来ない部分があることから EG、EC はしばしば EGE に包括される¹⁾。

原因による分類では様々な疾患に伴い消化管好酸球増多がみられることがあるが、二次性の消化管好酸球増多は治療戦略が原疾患治療であることから原疾患病名が採用されることが多い。家族性がみられる場合やアレルギーの関与が明らかでない場合もあるが、一次性はアレルギー反応が主と考えられる。通常、EoE や EGE と表現する場合には一次性を意味する (表 1)。食道の一次性好酸球増多については、臨床症状と病理所見から EoE を疑われたが PPI に良好な反応を示した場合は PPI-REE として EoE とは区別されていた³⁾¹³⁾。しかし、ごく最近、国際的なガイドライン (米国からのものはわが国を含む 14 か国の EoE 診療関連団体の代表者からなる PPI-REE 作業部会 (AGREE)の議事録として、欧州のものは欧州の EoE 診療関連団体の代表者からなる作業部会にて作成) が更新され、EoE に包含される

表1. 好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGIDs) の分類

部位による分類	
好酸球性食道炎 (eosinophilic esophagitis, EoE)	
好酸球性胃腸炎 (eosinophilic gastroenteritis, EGE)	
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)	
原因による分類	
一次性	二次性
アトピー性 非アトピー性 家族性	好酸球疾患性
	好酸球増多症候群 他部位のEGIDsの合併
	非好酸球疾患性
	医原性 感染症 炎症性腸疾患 先天性食道閉鎖・狭窄関連 celiac病 血管炎 強皮症 その他

ことになった⁴⁾⁵⁾。EoE は食道上皮への好酸球浸潤を特徴とするが、近年、食道筋層に好酸

球浸潤をきたし食道運動障害を引き起こす、EoE とは異なる病態として好酸球性食道筋炎 (eosinophilic esophageal myositis: EoEM) が報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。同様に EGE も古くから消化管壁内の好酸球浸潤部位により粘膜浸潤型、筋層主体型、漿膜下主体型の3つに分類されることもある¹⁶⁾。しかしこれらは混在していることが多い。

c) 診断

EoE と EGE の診断の基準を表 2、3 に示した³⁾¹⁷⁻²¹⁾。

表2. 好酸球性食道炎の診断(2015年)	
必須項目	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 食道機能障害に起因する症状(嚥下障害、つかえ感等)の存在 2. 食道粘膜の生検で上皮内に好酸球数15以上/HPFが存在(数か所の生検が望ましい) 	
参考項目	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 内視鏡検査で食道内に白斑、縦走溝、気管様狭窄を認める。 2. プロトンポンプ阻害剤(PPI)に対する反応が不良である。 3. CTスキャンまたは超音波内視鏡検査で食道壁の肥厚を認める。 4. 末梢血中に好酸球増多を認める。 5. 男性 	
<small>難病センター(http://www.nanbyou.or.jp/entry/3935) 厚労省: 好酸球性消化管疾患研究班より改変</small>	
<small>注釈: 難病情報センターの診断指針や診断基準には以前の20以上/HPFの記載があるが、現在は国際的にも15以上/HPFとされており、2015年以降は15以上/HPFを基準として示している。</small>	

表3. 好酸球性胃腸炎の診断(2015年)	
必須項目	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 症状(腹痛、下痢、嘔吐等)を有する。 2. 胃、小腸、大腸の生検で粘膜内に好酸球主体の炎症細胞浸潤が存在している(20/HPF以上の好酸球浸潤、生検は数カ所以上で行い、また他の炎症性腸疾患、寄生虫疾患、全身性疾患を除外することを要する。終末回腸、右側結腸では健常者でも20/HPF以上の好酸球浸潤を見ることがあるため注意する。) 3. あるいは腹水が存在し腹水中に多数の好酸球が存在 	
参考項目	
<ol style="list-style-type: none"> 1. 喘息などのアレルギー疾患の病歴を有する。 2. 末梢血中に好酸球増多を認める。 3. CTスキャンで胃、腸管壁の肥厚を認める。 4. 内視鏡検査で胃、小腸、大腸に浮腫、発赤、びらんを認める。 5. グルココルチコイドが有効である。 	
<small>難病センター(http://www.nanbyou.or.jp/entry/3935) 厚労省: 好酸球性消化管疾患研究班より改変</small>	

内視鏡所見は EoE では特異的であり、食道粘膜に縦走溝 (longitudinal furrows)、輪状の多発収縮輪 (気管様食道, trachealization)、狭窄 (strictures)、白斑 (white plaques) などが認められることが多い (図 1a,b)。一方、EGE では浮腫、発赤、びらん、消化性潰瘍など非特異的とされている。また一見正常に見えることもある。病理検査では組織好酸球数が一つの基準となる (図 2a,b)。食道以外では生理的好酸球が存在し注意を要する。消化管好酸球数については一定の傾向はあるが^{21)22)18,19}、国際的に確立された基準値はない。一般に終末回腸か

ら右側結腸では健常者でも 20/HPF 以上の高値をとることがある。また上皮内、胃腺や陰窩、筋層への好酸球浸潤、好酸球性膿瘍、シャルコー・ライデン結晶などが参考所見として有用である。また内視鏡所見が肉眼的に正常であっても、正確な診断には数箇所が生検が必要である。末梢血好酸球増多は EGE では認めることが多いが、EoE では認めない症例も多い。EoE では食道粘膜の eotaxin-3 mRNA 発現増強は感度の高い所見であるが研究室レベルの検査である²³⁾。臨床症状と病理所見の両方を加味して診断される。

図1a

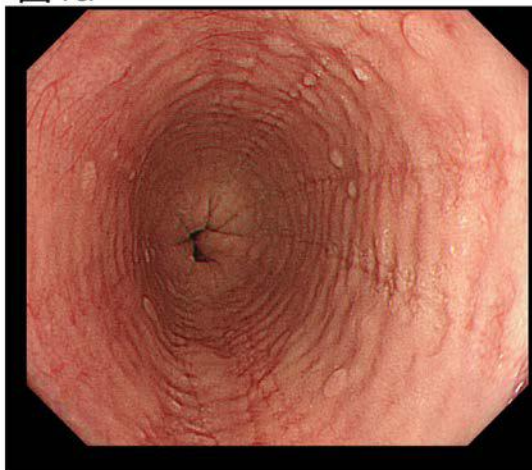


図1b



図1. 好酸球性食道炎の内視鏡所見

好酸球性食道炎の内視鏡像。好酸球性食道炎では食道内に縦走溝、輪状多発収縮輪(a)、気管様の多発輪状狭窄、白斑(b)をみとめる。縦走溝の存在は診断上の特性が高い。

木下芳一、他. 日本消化器病学会雑誌. 2013; 110: 953-64.
(転載許諾を得て転載)

図2a

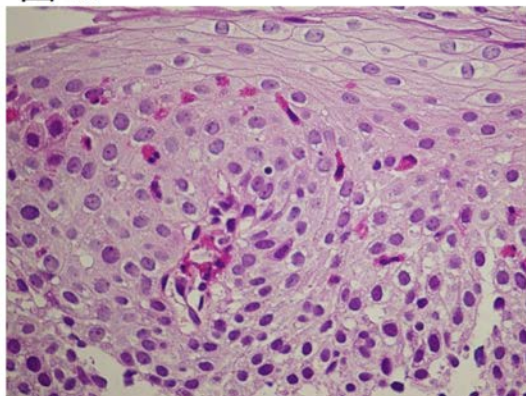


図2b

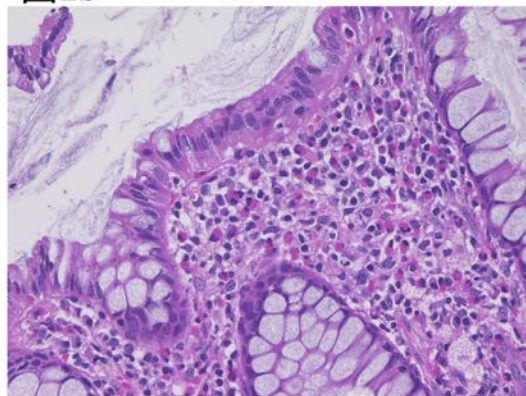


図2. 好酸球性食道炎の病理組織所見

好酸球性食道炎(a)と好酸球性胃腸炎(b)の消化管生検組織。食道炎では上皮層内に多数の好酸球を認める。胃腸炎では粘膜固有層内に多数の好酸球浸潤を認める。

木下芳一、他. 日本消化器内視鏡学会雑誌. 2011; 53: 3-15.
(図2a 転載許諾番号GE 0090)

多田育賢. 好酸球性消化管疾患診療ガイド(木下芳一編), p.92, 2014.
(図2b 南江堂から許諾を得て改変し転載)

d) 鑑別診断

(1) EoE の鑑別疾患

EoE が発症しやすい患者背景としては、気管支喘息やアトピー性皮膚炎などの基礎疾患、中年の男性があげられる。成人では、最近食事をすると胸につかえることが多くなったと自覚して受診することで発見されることが多い。小児では、つかえ感を訴えにくく、年齢による症状の違いがある。乳幼児は哺乳障害、幼児から学童は嘔吐、学童から 10 代前半は腹痛、嚥下障害、さらに 10 代以降では嚥下障害、つかえ感、食物嵌頓が主要症状となる²⁴⁾。血液検査では末梢血好酸球増多は認めないことが多く、他臓器に異常所見がなく、特徴的な内視鏡所見を認め生検で食道上皮層内に多数の好酸球浸潤を認めた時に EoE と診断が確定する。

EoE と鑑別を要する疾患は多岐にわたる (表4)。当初は胃食道逆流症 (GERD) との鑑別が特に問題となり、PPI の無効例および食道 pH モニタリングで異常な酸逆流を認めない例を EoE と定義していた²⁵⁾。その後、臨床所見から EoE と考えられる症例で PPI によって所見が改善したとする例が多数報告され²⁶⁾、臨床症状と病理所見から EoE が疑われた例の中で PPI に反応する群は EoE と GERD と異なる病態として PPI-REE と定義された³⁾¹⁸⁾。しかし、その後の検討で EoE と PPI-REE は臨床的・病理組織学的にも食道上皮における遺伝子発現パターンにも差がないことが示され、最近のガイドラインでは PPI-REE という概念は除外され、PPI は診断目的ではなく、治療の選択肢としての位置づけとなった⁴⁾⁵⁾。GERD は内視鏡的に粘膜傷害を呈し、好酸球浸潤は 15 個/HPF 未満であることが多いが GERD と EoE はオーバーラップすることもある。食道のカンジダ感染も内視鏡像が類似しているが、組織学的な所見 (好中球やマクロファージが主体の炎症および PAS 染色で仮性菌糸、酵母の確認) で鑑別可能である。薬剤アレルギーもありうるが注意深い病歴の聴取により判断する。食道病変を有する EGE とは胃と十二指腸の生検を行うことで鑑別する (表4)。小児では本邦、欧米ともに先天性食道閉鎖や狭窄の術後に EoE 発症を併発することが報告がされている²⁷⁾²⁸⁾。また最近、小児のヘルペス食道炎後に EoE を発症する症例も言われている²⁹⁾。さらに現在、本邦では、無症候例 (asymptomatic esophageal eosinophilia) についての取り扱いが問題となっている。健診で EoE に特徴的な内視鏡像と食道好酸球浸潤を認めても、自覚症状がない場合は診断基準を満たさず、このような無症候例が自然経過の中でいずれ症状を認めるのか、また長期経過中に狭窄などの合併症を生じるのかなど、まだ不明な点が多い。国際的にもその扱いは決まっておらず、十分なエビデンスもないことから、無症候例の扱いは今後の課題である³⁰⁾。

(2) EGE の鑑別疾患

EGE は発症に男女差がなく発症年齢も広い年齢層にわたっている。EoE 同様に喘息やアトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患を持つ例が多い。病変が最も好発するのは小腸、次い

で大腸であるため主訴となるのは下痢と腹痛であることが多い⁷⁾。血液検査で 80% の例では末梢血好酸球増多を認め診断を疑うきっかけとなる。CT 検査で腸管壁の肥厚や腹水を認めることが多いが内視鏡検査での診断は決して容易ではない。消化管の生検を行っても終末回腸や上行結腸は生理的な状態でも粘膜固有層内に多数の好酸球浸潤があることがあり病理組織診断の解釈にも注意が必要となる²¹⁾。

鑑別診断にはまず過敏性腸症候群などの機能的消化管疾患 (Functional gastrointestinal disorders, FGID) があげられる。症状から鑑別することは困難であり、病理組織学的検討が必要である。しかしながら、最近では過敏性腸症候群の原因として腸管の微細な炎症が注目されており、過敏性腸症候群と EGE が重複している症例が存在している可能性もある³¹⁾。クローン病と潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患 (IBD) も鑑別疾患として重要である。典型的な IBD 病変が存在する場合はその鑑別は容易であるが、IBD においても組織好酸球増多はみられることから、病変が典型的でない場合は組織好酸球の増多があっても EGE と断定せず、臨床経過を見ながら判断を行うことが重要である。その他の鑑別すべき疾患として薬剤性腸炎、特発性好酸球増多症候群、セリアック病、コラーゲン形成大腸炎、リンパ腫、強皮症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、Henoch-Schönlein 紫斑病などがある。EGE は EoE に比べて鑑別すべき疾患が多く、また診断が困難で経過観察を必要とする例も少なくないことを留意しておくことが重要である (表 5)。

表4. 好酸球性食道炎の鑑別疾患

1. 食道病変を有する好酸球性胃腸炎 (EGE)
2. 胃食道逆流症 (GERD)
3. 好酸球増多症候群
4. セリアック病
5. Crohn病
6. 感染症 (カンジダ感染など)
7. アカラシア
8. 薬剤アレルギー
9. 移植片対宿主病 (GVHD)
10. リンパ球性食道炎

表5. 好酸球性胃腸炎の鑑別疾患

1. 過敏性腸症候群
2. Crohn 病
3. 潰瘍性大腸炎
4. アレルギー性肉芽腫性血管炎
5. Henoch-Schönlein紫斑病
6. 感染性腸炎
7. 寄生虫感染
8. 好酸球性白血病
9. 好酸球増多症候群
10. 放射線性腸炎
11. 虚血性腸炎
12. 虚血性小腸炎
13. 悪性リンパ腫
14. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 腸炎

e) 重症度分類

国内で指定難病として扱う時の基準を定めるため、重症度分類を研究班が提案している³²⁾。消化管の代表的症状、血清アルブミン値、末梢血好酸球比率が共通項目で、それに加え成人では合併症による手術歴、全身性ステロイドあるいは免疫抑制薬の使用歴、小児では全身状態、身長、体重を加味してスコア化して重症度を決めている。40点以上は重症、15~39点は中等症、14点以下は軽症に分類しており、中等症以上がわが国では指定難病の対象である。以下にEoEとEGEの年齢別の重症度判定基準を記載する³²⁾。

表6. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の重症度分類

2-19歳における症状スコア採点表	成人の症状スコア採点表
直前の1か月間で判定 40点以上重症、15-39点中等症、14点以下軽症	直前の1か月で判定 40点以上重症、15-39点中等症、14点以下軽症
全身状態(EGIDsによる状態悪化が推定される場合)	上部消化管を代表する症状(1)嘔吐
0点:調子よく、行動制限なし 3点:年齢相応の行動が、通常より制限される 6点:状態不良でしばしば行動制限あり 10点:発達の明らかな遅れあり	3点:嘔気あり(嘔吐なし) 5点:1回/日の嘔吐 月に4日以上 7点:2-5回/日の嘔吐 月に4日以上 9点:6回/日以上嘔吐 月1日以上
体重	上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害
0点:体重増加、もしくは安定 3点:体重が増えない 6点:体重<-2SD 9点:体重<-3SD	6点:いつも飲み込みにくく苦勞する 9点:食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した
身長	上部消化管を代表する症状(3)食欲不振
0点:-1SD≤身長 3点:-2SD≤身長<-1SD (両親の身長から問題なければカウントしない) 6点:身長<-2SD 9点:身長<-3SD	6点:食欲はいつもない 9点:食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする
上部消化管を代表する症状(1)嘔吐	腹痛
0点:嘔気なし 3点:嘔気あり(嘔吐なし)月に4日以上 5点:1回/日の嘔吐 月に4日以上 7点:2-5回/日の嘔吐 月に4日以上	3点:軽度、短時間で、活動を制限しない 6点:中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる 9点:重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある
上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害	下部消化管を代表する症状(1)下痢
0点:普通に食物を飲み込める 3点:飲み込みにくいことがある 月に4日以上 6点:いつも飲み込みにくく苦勞する 9点:食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した	3点:2-5回の水様便 月に4日以上 6点:6回以上の水様便 月に4日以上 9点:脱水を起こした。
上部消化管を代表する症状(3)食欲不振	下部消化管を代表する症状(2)血便
0点:食欲はある 3点:食欲がないことがある 月に4日以上 6点:食欲はいつもない 9点:食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする	3点:少量の血が混じる程度 月に1回以上 6点:明らかな血便 月に1回以上 9点:連日、大量の血便
腹痛	検査所見(最小値を選ぶ)
0点:腹痛なし 3点:軽度、短時間で、活動を制限しない 6点:中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる 9点:重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある	3点:3.0≤Alb<3.5 6点:2.0≤Alb<3.0 9点:Alb<2.0
下部消化管を代表する症状(1)下痢、一日の回数	末梢血好酸球割合(最大値を選ぶ)
0点:0-1回の水様便まで 3点:2-5回の水様便 月に4日以上 6点:6回以上の水様便 1日以上 9点:脱水を起こし、点滴を必要とした	3点:5%以上 10%未満 6点:10%以上 20%未満 9点:20%<
下部消化管を代表する症状(2)血便 一日の回数	これまでにEGIDsの合併症(穿孔、狭窄など)を解除するために手術を行った
0点:血便なし 3点:少量の血が混じる程度 1回以上 6点:明らかな血便 1回以上 9点:連日、大量の血便	0点:ない 5点:ある
検査所見	EGIDsの治療目的で過去一年間にステロイド、免疫抑制薬などの副作用が懸念される薬剤を使用したか
0点:アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb)とも異常なし 3点:3.0≤Alb<3.5, and/or 9.0≤Hb<11.0 6点:Alb<3.0 and/or Hb<9.0 9点:Alb<2.0 and/or Hb<7.0	0点:使用していない 5点:使用した
末梢血好酸球割合	
0点:0から5%未満 3点:5%以上 10%未満 6点:10%以上 20%未満 9点:20%以上	

f) 治療

小児から成人の EGIDs は EoE と EGE で治療方針が異なるため分けて記載する。なお EGE の治療についてはシステマティックレビューを行い推奨の強さ、エビデンスレベルを示し、推奨文を記載した。

ア) EoE の治療

EoE の治療目的は①症状を改善し QOL を改善すること、②治療にともなう不利益を最小限にしながらか将来発症しうる食道の線維性狭窄を予防することの 2 点となる。治療は第一選択薬として PPI を使用する。PPI に対する反応性が不良の場合は主として局所ステロイドを

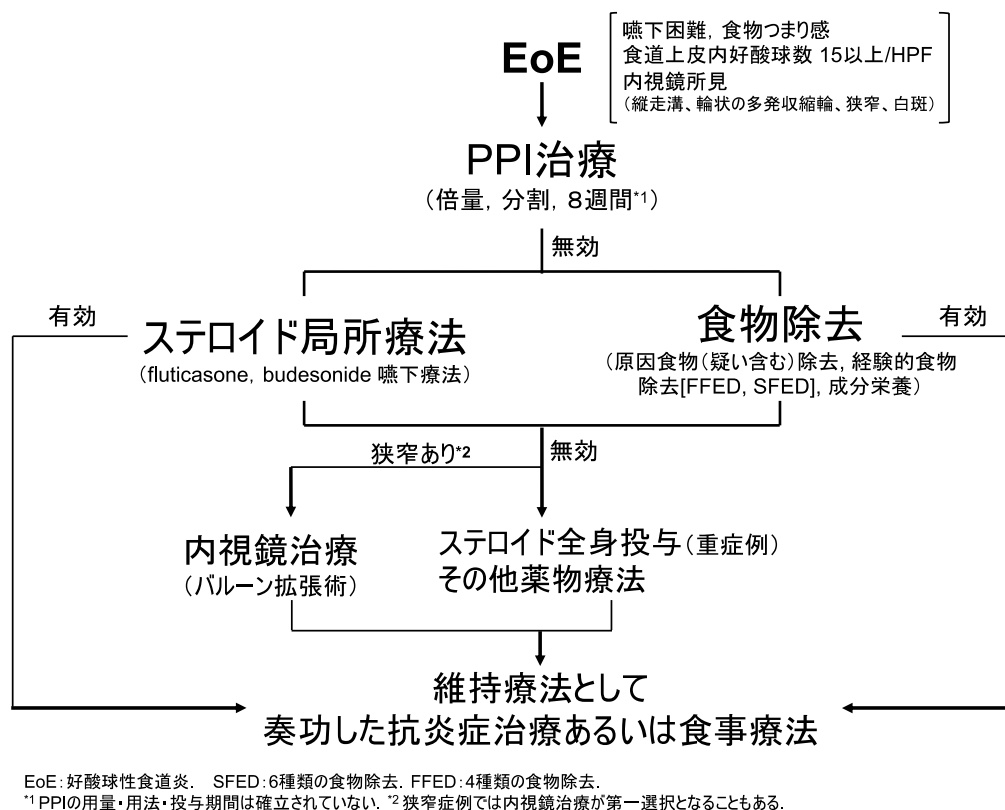


図3. 好酸球性食道炎の治療ステップ

中心とした薬物療法、原因食物の除去を目的とした食事療法、食道の線維性狭窄例に対するバルーン拡張療法がおこなわれる³⁾¹³⁾¹⁸⁾。

i 薬物療法

PPI、局所作用ステロイド、全身ステロイド、抗アレルギー薬、生物学的製剤があげられる。現在、EoE に保険適用となっている薬剤はない。PPI は第一選択として使用されるべき薬剤である。EoE 患者のうち、約半数が PPI の投薬によって症状、内視鏡および病理組織所

見が改善することが報告されており²⁶⁾³³⁾、まず PPI 投与による治療反応性を見ることが重要である (図 3)³⁴⁾。PPI の投薬量は逆流性食道炎に使用される標準用量の倍量を 2 か月以上使用するとしているが、標準用量でも多くの例で効果がみられるため、まずは標準用量の PPI を用いて 2 か月間治療を行い臨床的・病理学的に治療効果がない場合に倍量の PPI またはボノプラザンを用いてさらに 2 か月間の治療を行い、反応性を検討することも可能と考える。PPI の治療効果が一時的で PPI の持続投薬にもかかわらず再燃することがあり、注意が必要である³⁵⁾。PPI 治療中止のタイミング、中止後どの程度で再燃するかに関しては一定の見解はまだない。

PPI 抵抗例には、局所ステロイド療法が行われる。局所ステロイド療法とは、吸入ステロイドの口腔内噴霧とその嚥下である。気道に吸入しないように呼吸を止めて口腔内に噴霧する。嚥下後すぐにうがいを行い (時間をおいてうがいをする場合もある)、口腔内の余剰分は吐き出す。また噴霧後 30-60 分は禁飲食とする。欧米での投与量は成人ではフルチカゾン 880-1760 μ g/日、またはブデソニド 1-2mg/日を分 2-4 で嚥下、小児ではフルチカゾン 88-440 μ g/回 1日 2-4 回、あるいはブデソニドビスカス 1mg/日 (10 歳以上は 2mg/day) を分 2-4 で使用とされており、効果判定は 1-3 か月で行う。いずれも EoE に対する保険適用はない。日本の実地臨床に適応させるとフルチカゾン換算で成人では 800 μ g/日、小児では 400 μ g/日程度までの使用をまず考える。また長期使用に関しての有効性と安全性に関する報告は少ない³⁶⁾³⁷⁾。

全身ステロイドは初期の頃に使用された。効果を示すが、漸減による急速な再燃再発が起こることが報告され、また副作用の観点からも慎重な使用が勧められる。局所作用ステロイドで効果が得られない重症例のみに使用する。その他の治療として Th2 サイトカインである IL-5³⁸⁻⁴⁰⁾、IL-13⁴¹⁾⁴²⁾、IL-4/IL-13⁴³⁾、また IgE⁴⁴⁾を標的とした生物学的製剤が臨床的、組織学的に効果を示すことが報告されている。またロイコトリエン受容体拮抗薬についても検討されたが一貫した成績は得られていない¹⁸⁾。

ii 食事療法

原因食物の除去による食事療法は根本的な治療となることがある。主として小児など食物摂取との関連が明らかな例で行われることが多い。問診と皮膚テスト (プリックテストやアトピーパッチテスト) や抗原特異的 IgE 抗体、食物除去・食物経口負荷試験が原因の検索のために行われ、症状と病理所見の両面から判断される⁴⁵⁾が一般に原因食物の同定は困難である。そのため、これらの検査を行って疑わしい食材を除去する原因食物の除去は理論的には効果が期待できるが、実際には奏功しない場合が多い⁴⁶⁾⁴⁷⁾。このように原因食品同定が困難なため、4 種あるいは 6 種のアレルゲンとなりやすい食物の除去 (empiric elimination diet [経験的食物除去])、あるいはアミノ酸成分栄養食だけを摂食させる成分栄養療法が行われ

る。

経験的食物除去とは EoE の原因として多い牛乳、鶏卵、小麦、大豆⁴⁸⁾と即時型も含めた食物アレルギー全体でアレルゲンとなりやすい食物⁴⁹⁾から選ばれた 4 (鶏卵、牛乳、小麦、豆類)⁵⁰⁾⁵¹⁾あるいは 6 種 (鶏卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類)⁵⁰⁾⁵¹⁾の食物の除去である。この治療では、小児においても成人においても治療開始後数週間から数か月間で高率に自覚症状と食道粘膜への好酸球浸潤の改善がみられることが報告されている⁴⁵⁾⁵²⁾。最近では牛乳、小麦の 2 種から段階的に除去の範囲を広げていく方法も提唱されている⁵³⁾。

成分栄養剤では、小児に行った場合でも成人に行った場合でも食道の線維性狭窄に起因する狭窄症状以外は 1-2 週間で軽快し、内視鏡検査でも食道狭窄以外の所見は軽快し、病理組織検査でも好酸球の浸潤が 1 か月程度で消失する⁵⁴⁾⁵⁵⁾。ただし、成分栄養食で異常が消失しても食事を再開すると数日で異常所見が再発すると報告されており、治療を長期にわたって続ける必要がある。また EoE に対する成分栄養食の投薬は保険では認められていない。

経験的食物除去、アミノ酸成分栄養食いずれも寛解導入後 (少なくとも 1-2 か月程度の除去後) に 2-4 週毎に 1 食品群ずつ再導入する。再導入時に症状を誘発した食物に関しては原因と考え引き続き除去を行う³⁾¹³⁾。

iii バルーン拡張術

食道の線維性狭窄が進行し嚥下障害や food impaction の原因となっているときには、バルーン拡張術が行われる。初期のころは EoE の拡張術は食道破裂のリスクが高いと考えられていたが、最近の報告では他の疾患に対する食道拡張術のリスクと比べて差がないと報告されている⁵⁶⁾。

イ) EGE の治療

EGE の治療には全身性ステロイドが用いられることが多い。また原因食物の除去による食事療法、その他の薬物療法として免疫調整薬 (抗アレルギー薬や免疫抑制薬) や生物学的製剤投与も行われている。しかしながら EGE の治療に関しては現在までにエビデンスレベルの高い報告はほとんどない。

i 全身性ステロイド薬

実際には第一選択薬としてプレドニゾンなどの全身作用ステロイドの経口投与が行われる。ステロイドの使用量に関しては十分な比較試験は行われていないがプレドニゾン 0.5-2mg/kg/日から投薬を始め 1-2 週後から漸減することが多い。投与後、数日から数週間で症状や病理組織学的な改善がみられる。ほとんどの症例で一時的に病状が軽快するが⁷⁾、治療終了後 60%程度で再発があり、頻回再発例やステロイドの減量や中止で容易に再燃する

(ステロイド依存性)症例、さらにステロイド治療で寛解の得られない(ステロイド抵抗性)症例もあり、しばしば難渋する⁵⁷⁾。ステロイドの使用量、治療期間、減量の方法、再発時の対応などに関して一定の見解はない。

CQ1 全身性ステロイドは有用か(適応、投与量、長期予後、副作用)		
ステートメント(推奨案)	推奨の強さ (合意率)	エビデンスの強さ
重症例の急性期や難治例は寛解導入のため全身性ステロイド投与を推奨する。	1(強い推奨) (92%)	D

解説：論文は多数存在するが、ほとんどが対照群のない症例報告・集積が中心⁷⁾でありエビデンスが強いとは言えない。治療効果としては約9割が全身性ステロイド投与により短期的な症状の改善を認めているが、少数例ではあるが改善不良例も存在し⁵⁸⁻⁶⁰⁾、その後の漸減に伴い再発する例も多い。多くの論文で組織好酸球を減少させるとされている。ステロイドの種類、投与方法、投与期間には統一性はない。EGEにおいても全身性ステロイド長期投与では重度の骨粗しょう症⁶¹⁾など他疾患と同様に副作用が観察され、注意が必要である。ステロイド依存性の定義は難しいが、ステロイドを維持投与しないと疾患のコントロールができない症例が存在する⁵⁷⁾のは明らかである。

実際の治療では急性期と長期寛解維持では使用を区別する必要がある。急性増悪時や重症例難治例(消化管穿孔・閉塞、蛋白漏出胃腸症[低蛋白血症]、成長障害)では全身性ステロイドが強く推奨されるが、軽症から中等症での使用はQOL(生活の質)などを十分に考慮して考える。長期寛解維持療法では本症に限ったことではないが、漫然とした長期投与や短期間での繰り返し投与は副作用や合併症につながるがあるので、速やかな減量・中止を念頭においた治療が望ましい。ステロイド依存例や抵抗例においては免疫調節薬などの使用も考慮すべきである。

ii 局所ステロイド

EoEと異なり優先して行われる治療法ではないが、炎症性腸疾患で使用される腸溶性徐放製剤があり、症例によって選択されることがある。

CQ2 局所ステロイドは有用か(適応 [保険適応についても]、投与量、長期予後、副作用)		
ステートメント(推奨案)	推奨の強さ (合意率)	エビデンスの強さ
局所ステロイドの使用について推奨を判断するだけの十分なエビデンスや使用経験がなく有効性が不明である。	判定できない (92%)	D

解説：好酸球性食道炎で局所ステロイドが有用な治療選択として用いられているのとは異なり、EGE での有用性の報告は少数のみであった⁶²⁻⁶⁴⁾。剤型や用量面での統一もなされておらず、現時点で EGE に対する局所ステロイドの症状および病理組織所見改善に対する効果は確立していない。また副作用に関しては、2016 年に本邦でもクローン病に対する使用では、ブデソニドの腸溶性徐放製剤が承認され、その安全性が報告されている⁶⁵⁾。EGE では安全に使用できたとの症例報告は存在するが⁶²⁾、EGE での安全性については報告が少なくはっきりしていない。また本邦で使用されている注腸プレドニゾロン製剤は全身性吸収が 44%あるため、注意を要する。年少者や高齢者など年齢での相対的有用性についても本症では言及されていない。国際的なアレルギー学や消化器学の書籍等において EGE での局所ステロイドの使用についてしばしば記載はあるが、使用する場合は炎症性腸疾患など使用例が多数存在する疾患での使用を参考にする。

iii 食事療法

食物摂取に関連して症状を示す場合に小児を中心に食物の除去が行われることがある。EGIDs 全般に原因となる食物の同定は困難と言われている。

CQ3 経験的食物除去は有用か(選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養含む)		
ステートメント(推奨案)	推奨の強さ (合意率)	エビデンスの強さ
食物除去療法(経験的[主要抗原]あるいは選択的原因食物除去、成分栄養)を実施することを推奨する。	2(弱い推奨) (92%)*	D

*エビデンスの強さでの合意率(推奨は 100%の合意)

解説：1 件の SR⁶⁶⁾があり、小児から成人まで 30 件(原著 25 件、抄録 5 件)、86 名の患者に対する 89 件の栄養療法をまとめたものであるが、その中によくデザインされた質の高い研究はなく対照群のない症例報告が中心であり、治療法や併用治療が一貫していないことから明確な結論を導くことは現時点では難しい。しかしながら、臨床症状の寛解あるいは消失は小児の 87.2%、成人の 88%でみられ、また組織学的評価がなされた症例のうち、80%に組織学的な好酸球浸潤の改善がみられていた。総合すると症状改善、組織学的寛解、ステロイドの減量や離脱、成長障害の改善に一定の効果をもつ可能性があると考えられる。根本治療効果(治癒)を、長期にわたり無症状かつ再発を認めず、他の薬剤投与を要さない状態となるかと解釈した場合、治癒に近い経過は得られないという報告が多い⁶⁶⁾。成分栄養のみの治療を患者が拒否した Justinich らの症例報告も存在した⁶⁷⁾。除去による改善や食物負荷試験から原因食物を判断している症例報告もある⁶⁸⁾。抗原を絞るのが難しいことを考慮す

ると、家庭や施設によって除去内容の違いが存在し、不要な除去を避けることも困難と思われる。

実際の治療として急性増悪時や重症例難治例以外では経験的食物除去、選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養がしばしば選択されている。抗アレルギー薬と同時に、あるいは抗アレルギー薬効果不十分例に使用されることもある。6種抗原除去などの経験的食物除去も本邦からの報告もあるが⁶⁸⁾⁶⁹⁾、経験的食物除去については、栄養学的評価や食物除去によるQOLの低下に対して注意が必要であり、どこの医療施設でも行える治療法ではない。また本症の診断が病理での好酸球浸潤に基づいていることから、必ずしも食物抗原に対するアレルギー反応ではない可能性もあり注意を要する。

iv 抗アレルギー薬（抗ヒスタミン薬およびロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウム）

抗アレルギー薬は広義にはアレルギー疾患に使用される薬剤全般を意味することもあるが、ここでは抗ヒスタミン薬（第1世代および第2世代ヒスタミンH1受容体拮抗薬）とH₁受容体拮抗作用を持たない薬剤であるロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト、クロモグリク酸ナトリウムについて記載する。全身性ステロイドに比べ副作用が少ないことからしばしば使用されている。

CQ4:抗アレルギー薬は有効か(抗アレルギー薬 [抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト] それぞれについて短期・長期効果、副作用)		
ステートメント(推奨案)	推奨の強さ (合意率)	エビデンスの強さ
抗アレルギー薬(特にロイコトリエン受容体拮抗薬)の投与を推奨する。	1(強い推奨) (100%)	C

解説：SR対象文献では、症例報告が多く、診断方法、診断名、改善の定義も一貫性はなく、また20-40%程度の症例で抗アレルギー薬に全身性ステロイドの投与が併用されていた。抗アレルギー薬は多くの症例で有効であった。加えてロイコトリエン受容体拮抗薬（特にモンテルカスト）については十二指腸好酸球浸潤に対する効果についてランダム化比較試験(RCT)⁷⁰⁾も含め複数の報告が存在していた⁷¹⁾⁷²⁾。RCTは全身性ステロイド、クロモグリク酸無投与の6-18歳の小児での検討であり、研究全体では組織好酸球10個/HPFを基準にしており20個未満/HPFの6例が含まれていたが、20個以上/HPFの症例に限定しても症状(腹痛)改善に対する有用性が示されていた。

また、全身性ステロイドの減量中止効果についてはロイコトリエン受容体拮抗薬⁷³⁾6例、トシル酸スプラタスト⁷⁴⁾5例、抗ヒスタミン薬⁷⁵⁾5例、クロモグリク酸ナトリウム⁷⁶⁾4例(重複あり合計19例[14例は単独])の報告があり、19例中15例(79%)で全身性ステロイド

が減量・中止できており有用と考えられる。

実際の治療として、急性増悪時や重症例難治例以外での抗アレルギー薬（特にモンテルカスト）の治療効果についてはエビデンスレベルも比較的高く、一般に全身性ステロイドに比べ副作用も少ないことから、まず行ってみる治療とも考えられ、治療選択の上位に位置づけられる。また長期寛解維持療法での全身性ステロイドの減量効果を期待しての使用も可能である。しかしながら、急性増悪時や重症例難治例では全身性ステロイド投与など他の治療を遅延なく追加すべきである。

v その他の治療法

その他の治療法として免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス）、生物学的製剤（抗 IL-5、抗 IgE）、制酸薬（ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、PPI）、漢方薬、手術療法などがある。

CQ5 その他の治療法は有効か？		
ステートメント(推奨案)	推奨の強さ (合意率)	エビデンスの強さ
CQ1-4で紹介した治療以外の治療について、 <ul style="list-style-type: none"> ・ 手術療法は推奨を判断するだけの十分なエビデンスや経験がなく有効性は不明であり、安易な手術は避けるべきである。 ・ 制酸剤は推奨を判断するだけの十分なエビデンスや使用経験がなく有効性は不明である。 ・ その他の治療法*についても、推奨を判断するだけの十分なエビデンスや使用経験があるものはなく、有効性は不明である。 	判定できない (100 %)	D

解説： SR 委員から CQ に挙げてはいなかった治療法に関して比較的多くの報告で議論されているものに関してコメントがあり手術と制酸剤について記載した。その他の治療法*は文献が検索されていたもの（ヘリコバクター・ピロリ除菌治療、抗 TNF α 療法、漢方薬投与、インターフェロン α 、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス）について記載した。また生物学的製剤については気管支喘息の適用ではあるが、本邦でも使用可能な薬剤となり、気管支喘息は本症に合併することの多い疾患であり、作成委員から追記が望ましいとのコメントがあり、ここに追記した。

1) 手術療法の報告があるが、手術による EGE の積極的な治療ではなく、EGE に伴って発症したと思われる腸閉塞や穿孔での手術例や、他疾患の手術で偶然に発見され、原疾患の手術により EGE が改善した例である。穿孔など手術が不可避な場合⁷⁷⁾を除けば、安易な手術は避けるべきであると考えられる。

2) 制酸剤（特に PPI）の好酸球性胃腸炎についての効果はコホート研究⁷⁸⁾が存在し、PPI を投与された 4 例全例が全身投与ステロイドを超える奏効率で症状の改善を認めていた。PPI

は症状の改善を目的として使用する価値があり、他の治療との併用も考慮して良いと考える。

3) その他には SR での網羅的検索においてヘリコバクター・ピロリ除菌治療⁷⁹⁻⁸¹⁾、抗 TNF α 療法⁸²⁾、漢方薬投与⁸³⁾、インターフェロン α ⁸⁴⁾が奏効したとの報告が存在した。

さらに、CQ5 を抗アレルギー薬に限定したため免疫抑制薬について記載する。アザチオプリンについては全身性ステロイド依存性あるいは抵抗性患者でのステロイド減量効果の報告がある⁸⁵⁻⁸⁷⁾。シクロスポリン、タクロリムスについては肝臓移植後のシクロスポリンあるいはタクロリムス使用中の EGE 発症例が報告されており EGE 発症への関連している可能性もある⁸⁸⁾。

また近年、生物学的製剤が本邦でも使用可能になったことから、SR 中の文献にはないがメボリズマブ⁸⁹⁾とオマリズマブ⁹⁰⁾についてもその効果が報告されていることを付け加える。

g) 予後

EoE、EGE とともに慢性疾患の経過をとり、しばしば再燃する⁹¹⁾⁹²⁾。EoE を無治療で経過観察した場合には自然寛解はほとんどなく、成人の 12 年間の観察では自然寛解は 0%、小児の 14 年間の観察でわずか 2%と報告されている⁹¹⁾⁹²⁾。治療的介入が行われないと、炎症が持続して 10-20 年で半数の例に食道の線維性狭窄が発症すると報告されている⁹³⁾。ただし、これらの報告は比較的重症度の高い例を対象とした海外の報告である。検診の内視鏡検査で偶然に発見された様な軽症例や、PPI が有効な軽症例にどの程度当てはまるかは明らかでない。EoE、EGE とともに原因抗原がある程度判明し、原因食物の除去が奏効する場合には根本的な治療につながることもあると言われているが、一般的には容易ではない。寛解後の再燃への早期介入、維持療法が予後には重要である。

4. おわりに

欧米、本邦成人で EoE が増加し疾患の認知がすすんだ。また並行してガイドラインを作成した新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症などの関連疾患も注目され、食物アレルギーの観点からも EGIDs が取り上げられるようになり、EGIDs 全体としても疾患概念としての理解がすすんだ。EGE を中心にエビデンスの少ない部分もまだ多く、また乳児から高齢者までを対象とする疾患であることから内科と小児科が連携して研究・診療を行うことで、今後、さらに充実した改訂がなされることを期待したい。

5. 文献一覧

- 1) Rothenberg M. E.. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 11-28; quiz 9.
- 2) 日本小児アレルギー学会. 食物アレルギー診療ガイドライン: 2016. 協和企画 ; 2016.
- 3) Liacouras C. A., Furuta G. T., Hirano I., Atkins D., Attwood S. E., Bonis P. A., et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 : 3-20 e6; quiz 1-2.
- 4) Dellon E. S., Liacouras C. A., Molina-Infante J., Furuta G. T., Spergel J. M., Zevit N., et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018 ; 155 : 1022-33 e10.
- 5) Lucendo A. J., Molina-Infante J., Arias A., von Arnim U., Bredenoord A. J., Busmann C., 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 : 335-58.
- 6) Nowak-Wegrzyn A., Katz Y., Mehr S. S., Koletzko S.. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 1114-24.
- 7) Kinoshita Y., Furuta K., Ishimura N., Ishihara S., Sato S., Maruyama R., et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 333-9.
- 8) Dellon E. S., Jensen E. T., Martin C. F., Shaheen N. J., Kappelman M. D.. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 589-96.e1.
- 9) Dellon E. S., Hirano I.. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018 ; 154 : 319-32 e3.
- 10) Adachi K., Mishiro T., Tanaka S., Kinoshita Y.. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. *Dig Endosc* 2016 ; 28 : 139-44.
- 11) Fujishiro H., Amano Y., Kushiya Y., Ishihara S., Kinoshita Y.. Eosinophilic esophagitis investigated by upper gastrointestinal endoscopy in Japanese patients. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 1142-4.
- 12) Jensen E. T., Martin C. F., Kappelman M. D., Dellon E. S.. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates From a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016 ; 62 : 36-42.
- 13) Papadopoulou A., Koletzko S., Heuschkel R., Dias J. A., Allen K. J., Murch S. H., et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014 ; 58 : 107-18.

- 14) Sato H., Terai S.. Eosinophilic Esophageal Myositis (EoEM) Causes Jackhammer Esophagus, Rarely Posing a Problem in the Differential Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 1263-4.
- 15) Sato H., Nakajima N., Takahashi K., Hasegawa G., Mizuno K. I., Hashimoto S., et al. Proposed criteria to differentiate heterogeneous eosinophilic gastrointestinal disorders of the esophagus, including eosinophilic esophageal myositis. *World J Gastroenterol* 2017 ; 23 : 2414-23.
- 16) Klein N. C., Hargrove R. L., Sleisenger M. H., Jeffries G. H.. Eosinophilic gastroenteritis. *Medicine (Baltimore)* 1970 ; 49 : 299-319.
- 17) 木下芳一. 「好酸球性食道炎／好酸球性胃腸炎の疾患概念確立と治療指針作成のための臨床研究」. 平成 22-23 年度総合研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業; 2012.
- 18) Dellon E. S., Gonsalves N., Hirano I., Furuta G. T., Liacouras C. A., Katzka D. A., et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 679-92; quiz 93.
- 19) Dellon E. S., Speck O., Woodward K., Covey S., Rusin S., Shaheen N. J., et al. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Mod Pathol* 2015 ; 28 : 383-90.
- 20) Talley N. J., Shorter R. G., Phillips S. F., Zinsmeister A. R.. Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues. *Gut* 1990 ; 31 : 54-8.
- 21) Matsushita T., Maruyama R., Ishikawa N., Harada Y., Araki A., Chen D., et al. The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors. *Am J Surg Pathol* 2015 ; 39 : 521-7.
- 22) DeBrosse C. W., Case J. W., Putnam P. E., Collins M. H., Rothenberg M. E.. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006 ; 9 : 210-8.
- 23) Blanchard C., Stucke E. M., Rodriguez-Jimenez B., Burwinkel K., Collins M. H., Ahrens A., et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 208-17, 17 e1-7.
- 24) Noel R. J., Putnam P. E., Rothenberg M. E.. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 940-1.
- 25) Furuta G. T., Liacouras C. A., Collins M. H., Gupta S. K., Justinich C., Putnam P. E., et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus

- recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007 ; 133 : 1342-63.
- 26) Molina-Infante J., Ferrando-Lamana L., Ripoll C., Hernandez-Alonso M., Mateos J. M., Fernandez-Bermejo M., et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 110-7.
- 27) Yamada Y., Nishi A., Kato M., Toki F., Yamamoto H., Suzuki N., et al. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013 ; 161 Suppl 2 : 159-63.
- 28) Krishnan U., Lijuan C., Andrew G. J., Rothenberg M. E., Wen T. Analysis of eosinophilic esophagitis in children with repaired congenital esophageal atresia. *J Allergy Clin Immunol* 2019 ; 143 : 1455-64 e2.
- 29) Kim J., Lee K., Lee W. A Case of Eosinophilic Esophagitis Associated with Herpes Esophagitis in a Pediatric Patient. *Clin Endosc* 2019 ; 52 : 606-11.
- 30) Ishimura N., Sumi S., Okada M., Mikami H., Okimoto E., Nagano N., et al. Is Asymptomatic Esophageal Eosinophilia the Same Disease Entity as Eosinophilic Esophagitis? . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17 : 1405-7.
- 31) Fritscher-Ravens A., Pflaum T., Mosinger M., Ruchay Z., Rocken C., Milla P. J., et al. Many Patients With Irritable Bowel Syndrome Have Atypical Food Allergies Not Associated With Immunoglobulin E. *Gastroenterology* 2019 ; 157 : 109-18.e5.
- 32) 好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法に関するエビデンス創出研究班. 好酸球性消化管疾患（指定難病 98）. 難病情報センター；2019. <https://www.nanbyou.or.jp/entry/3935>.(閲覧日 2020/5/23)
- 33) Vazquez-Elizondo G., Ngamruengphong S., Khrisna M., Devault K. R., Talley N. J., Achem S. R.. The outcome of patients with oesophageal eosinophilic infiltration after an eight-week trial of a proton pump inhibitor. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 1312-9.
- 34) 藤原靖弘, 朴成華, 荒川哲男. 好酸球性食道炎, 治療・予後. 木下芳一編. 好酸球性消化管疾患診療ガイド. 東京：南江堂；2014.
- 35) Dohil R., Newbury R. O., Aceves S.. Transient PPI responsive esophageal eosinophilia may be a clinical sub-phenotype of pediatric eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci* 2012 ; 57 : 1413-9.
- 36) Alexander J. A., Jung K. W., Arora A. S., Enders F., Katzka D. A., Kephardt G. M., et al. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 ; 10 : 742-9 e1.
- 37) Straumann A., Conus S., Degen L., Felder S., Kummer M., Engel H., et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010 ; 139 : 1526-37, 37 e1.

- 38) Straumann A., Conus S., Grzonka P., Kita H., Kephart G., Bussmann C., et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010 ; 59 : 21-30.
- 39) Spergel Jonathan M, Rothenberg Marc E, Collins Margaret H, Furuta Glenn T, Markowitz Jonathan E, Fuchs III George, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 129 : 456-63. e3.
- 40) Stein Miguel L., Collins Margaret H., Villanueva Joyce M., Kushner Jonathan P., Putnam Philip E., Buckmeier Bridget K., et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006 ; 118 : 1312-9.
- 41) Hirano I., Collins M. H., Assouline-Dayana Y., Evans L., Gupta S., Schoepfer A. M., et al. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2019 ; 156 : 592-603.e10.
- 42) Rothenberg M. E., Wen T., Greenberg A., Alpan O., Enav B., Hirano I., et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015 ; 135 : 500-7.
- 43) Hirano I., Dellon E. S., Hamilton J. D., Collins M. H., Peterson K., Chehade M., et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020 ; 158 : 111-22 e10.
- 44) Loizou D., Enav B., Komlodi-Pasztor E., Hider P., Kim-Chang J., Noonan L., et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0113483.
- 45) Gonsalves N., Yang G. Y., Doerfler B., Ritz S., Ditto A. M., Hirano I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012 ; 142 : 1451-9 e1; quiz e14-5.
- 46) Molina-Infante J., Martin-Noguerol E., Alvarado-Arenas M., Porcel-Carreno S. L., Jimenez-Timon S., Hernandez-Arbeiza F. J. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 130 : 1200-2.
- 47) Wolf W. A., Jerath M. R., Sperry S. L., Shaheen N. J., Dellon E. S. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 1272-9.
- 48) Spergel J. M., Beausoleil J. L., Mascarenhas M., Liacouras C. A. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002 ; 109 : 363-8.
- 49) Sampson H. A. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 113 : 805-19; quiz

20.

- 50) Molina-Infante J., Arias A., Barrio J., Rodriguez-Sanchez J., Sanchez-Cazalilla M., Lucendo A. J.. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134 : 1093-9 e1.
- 51) Kagalwalla A. F., Sentongo T. A., Ritz S., Hess T., Nelson S. P., Emerick K. M., et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1097-102.
- 52) Henderson C. J., Abonia J. P., King E. C., Putnam P. E., Collins M. H., Franciosi J. P., et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ; 129 : 1570-8.
- 53) Molina-Infante J., Arias A., Alcedo J., Garcia-Romero R., Casabona-Frances S., Prieto-Garcia A., et al. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol* 2018 ; 141 : 1365-72.
- 54) Brown-Whitehorn T. F., Spergel J. M.. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 2010 ; 6 : 101-9.
- 55) Peterson K. A., Byrne K. R., Vinson L. A., Ying J., Boynton K. K., Fang J. C., et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 759-66.
- 56) Madanick R. D., Shaheen N. J., Dellon E. S.. A novel balloon pull-through technique for esophageal dilation in eosinophilic esophagitis (with video). *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 138-42.
- 57) Pineton de Chambrun G., Gonzalez F., Canva J. Y., Gonzalez S., Houssin L., Desreumaux P., et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011 ; 9 : 950-6 e1.
- 58) Caliskan C., Firat O., Karaca A. C., Akgun E.. Steroid utilization in eosinophilic jejunitis: beneficial or harmful?. *Langenbecks Arch Surg* 2010 ; 395 : 99-101.
- 59) Kristopaitis T., Neghme C., Yong S. L., Chejfec G., Aranha G., Keshavarzian A.. Giant antral ulcer: a rare presentation of eosinophilic gastroenteritis--case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 1205-8.
- 60) Santarpia L., Cuomo R., Camera L., Alfonsi L., Contaldo F., Pasanisi F.. A patient with eosinophilic gastroenteritis and severe malnutrition improved with home parenteral nutrition. *BMJ Case Rep* 2010 ; 2010
- 61) Katsinelos P., Pilpilidis I., Xiarchos P., Christodoulou K., Papagiannis A., Tsoikas P., et al. Oral administration of ketotifen in a patient with eosinophilic colitis and severe osteoporosis. *Am J*

Gastroenterol 2002 ; 97 : 1072-4.

- 62) Elsing C., Placke J., Gross-Weege W.. Budesonide for the treatment of obstructive eosinophilic jejunitis. *Z Gastroenterol* 2007 ; 45 : 187-9.
- 63) Tan A. C., Kruimel J. W., Naber T. H.. Eosinophilic gastroenteritis treated with non-enteric-coated budesonide tablets. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 13 : 425-7.
- 64) Lombardi C., Salmi A., Passalacqua G.. An adult case of eosinophilic pyloric stenosis maintained on remission with oral budesonide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011 ; 43 : 29-30.
- 65) Suzuki Y., Motoya S., Takazoe M., Kosaka T., Date M., Nii M., et al. Efficacy and tolerability of oral budesonide in Japanese patients with active Crohn's disease: a multicentre, double-blind, randomized, parallel-group Phase II study. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 239-47.
- 66) Lucendo A. J., Serrano-Montalban B., Arias A., Redondo O., Tenias J. M.. Efficacy of Dietary Treatment for Inducing Disease Remission in Eosinophilic Gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015 ; 61 : 56-64.
- 67) Justinich C., Katz A., Gurbindo C., Lepage G., Chad Z., Bouthillier L., et al. Elemental diet improves steroid-dependent eosinophilic gastroenteritis and reverses growth failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996 ; 23 : 81-5.
- 68) Yamada Y., Kato M., Isoda Y., Nishi A., Jinbo Y., Hayashi Y.. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int* 2014 ; 63 Suppl 1 : 53-6.
- 69) Okimoto E., Ishimura N., Okada M., Mikami H., Sonoyama H., Ishikawa N., et al. Successful Food-Elimination Diet in an Adult with Eosinophilic Gastroenteritis. *ACG Case Rep J* 2018 ; 5 : e38.
- 70) Friesen C. A., Kearns G. L., Andre L., Neustrom M., Roberts C. C., Abdel-Rahman S. M.. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004 ; 38 : 343-51.
- 71) Tien F. M., Wu J. F., Jeng Y. M., Hsu H. Y., Ni Y. H., Chang M. H., et al. Clinical features and treatment responses of children with eosinophilic gastroenteritis. *Pediatr Neonatol* 2011 ; 52 : 272-8.
- 72) Lee J., Dierkhising R., Wu T. T., Alexander J., Weiler C.. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID) with peripheral eosinophilia: a retrospective review at Mayo Clinic. *Dig Dis Sci* 2011 ; 56 : 3254-61.
- 73) Quack I., Sellin L., Buchner N. J., Theegarten D., Rump L. C., Henning B. F.. Eosinophilic gastroenteritis in a young girl--long term remission under Montelukast. *BMC Gastroenterol* 2005 ; 5 : 24.
- 74) 石原 潤, 水落 建輝, 柳 忠宏, 関 祥孝, 伊藤 早織, 石堂 雄毅, 他. 腹水を伴う急性腹

症で発症した好酸球性胃腸炎の7歳例. 小児臨 2013 ; 66 : 907-11.

- 75) 幕田 政博, 中田 博一, 原田 美穂, 他. 腹水を伴った好酸球性胃腸炎の1例. 小児臨 1988 ; 41 : 2142-6.
- 76) Sheikh R. A., Prindiville T. P., Pecha R. E., Ruebner B. H.. Unusual presentations of eosinophilic gastroenteritis: case series and review of literature. World J Gastroenterol 2009 ; 15 : 2156-61.
- 77) Wang C. S., Hsueh S., Shih L. Y., Chen M. F.. Repeated bowel resections for eosinophilic gastroenteritis with obstruction and perforation. Case report. Acta Chir Scand 1990 ; 156 : 333-6.
- 78) Thakkar K., Chen L., Tessier M. E., Gilger M. A. . Outcomes of children after esophagogastroduodenoscopy for chronic abdominal pain. Clin Gastroenterol Hepatol 2014 ; 12 : 963-9.
- 79) Papadopoulos A. A., Tzathas C., Polymeros D., Ladas S. D.. Symptomatic eosinophilic gastritis cured with Helicobacter pylori eradication. Gut 2005 ; 54 : 1822.
- 80) Nakamura A., Iwaya Y., Iwaya M., Okamura T., Kobayashi S., Daikuhara S., et al. Eosinophilic gastroenteritis complicated with Helicobacter pylori infection unresponsive to eradication therapy. Intern Med 2014 ; 53 : 2061-5.
- 81) Kawaguchi Y., Mine T., Yasuzaki H., Kusakabe A., Kawana I., Umemura S.. Eosinophilic gastroenteritis cured with Helicobacter pylori eradication. J Clin Gastroenterol 2008 ; 42 : 1063-4.
- 82) Turner D., Wolters V. M., Russell R. K., Shakhnovich V., Muise A. M., Ledder O., et al. Anti-TNF, infliximab, and adalimumab can be effective in eosinophilic bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013 ; 56 : 492-7.
- 83) Bo Y.. Observation of curative effect on eosinophilic gastroenteritis by treatment with method of reinforcement of essence of the kidney. J Tradit Chin Med 1996 ; 16 : 186-9.
- 84) Ayyub M., Almenawi L., Mogharbel M. H.. Eosinophilic gastritis; an unusual and overlooked cause of chronic abdominal pain. J Ayub Med Coll Abbottabad 2007 ; 19 : 127-30.
- 85) Bagheri M., Ashrafi M., Mohamadnejad M., Abdollahzadeh Hosseini L., Nasser-Moghaddam S., Merat S., et al. Eosinophilic gastroenteritis: a case series from Iran. Middle East J Dig Dis 2011 ; 3 : 115-8.
- 86) Clouse R. E., Alpers D. H., Hockenbery D. M., DeSchryver-Kecsckemeti K.. Pericrypt eosinophilic enterocolitis and chronic diarrhea. Gastroenterology 1992 ; 103 : 168-76.
- 87) Redondo-Cerezo E., Cabello M. J., Gonzalez Y., Gomez M., Garcia-Montero M., de Teresa J.. Eosinophilic gastroenteritis: our recent experience: one-year experience of atypical onset of an uncommon disease. Scand J Gastroenterol 2001 ; 36 : 1358-60.

- 88) Parashette K. R., Zeytinoglu M., Kernek K., Molleston J. P., Subbarao G.. Clinical, endoscopic, and histologic features of eosinophilic inflammation of the gastrointestinal tract in pediatric liver transplant patients. *Pediatr Transplant* 2013 ; 17 : 737-43.
- 89) Kim Y. J., Prussin C., Martin B., Law M. A., Haverty T. P., Nutman T. B., et al. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol* 2004 ; 114 : 1449-55.
- 90) Foster B., Foroughi S., Yin Y., Prussin C.. Effect of anti-IgE therapy on food allergen specific T cell responses in eosinophil associated gastrointestinal disorders. *Clin Mol Allergy* 2011 ; 9 : 7.
- 91) Spergel J. M., Brown-Whitehorn T. F., Beausoleil J. L., Franciosi J., Shuker M., Verma R., et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 ; 48 : 30-6.
- 92) Straumann A., Spichtin H. P., Grize L., Bucher K. A., Beglinger C., Simon H. U.. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1660-9.
- 93) Schoepfer A. M., Safroneeva E., Bussmann C., Kuchen T., Portmann S., Simon H. U., et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013 ; 145 : 1230-6 e1-2.

表 A 研究デザイン	
1) MA(メタ分析)	ランダム化比較試験のメタ分析
2) SR(システマティックレビュー)	システマティックレビュー
3) CPG(ガイドライン)	診療ガイドライン
4) RCT(ランダム)	ランダム化比較試験
5) CCT(非ランダム)	非ランダム化比較試験
6) CO(コホート)	分析疫学的研究:コホート研究
7) CC(症例対照)	分析疫学的研究:症例対照研究
8) CS(横断)	分析疫学的研究:横断研究
9) CA(症例集積)	記述研究:ケースシリーズ
10) CR(症例報告)	記述研究:症例報告
11) RV(総説)	総説
12) OT(その他)	

表B 推奨の強さ	
推奨度	
1 強い推奨	“実施すること”を推奨する
	“実施しないこと”を推奨する
2 弱い推奨	“実施すること”を提案する
	“実施しないこと”を提案する

表C エビデンスの質		
A(強):	質の高い エビデンス	RCTのみでまとめられた場合やSR、メタアナリシスなど
B(中):	中等度の質の エビデンス	観察研究であっても、救命や障害を防ぐなど、介入の効果が大きい場合等
C(弱):	質の低い エビデンス	観察研究(コホート研究、症例対照研究のほとんどがこれにあたる)
D(とても弱い):	非常に質の低い エビデンス	観察研究(症例報告、症例集積研究)

表 D 利益相反申告内容

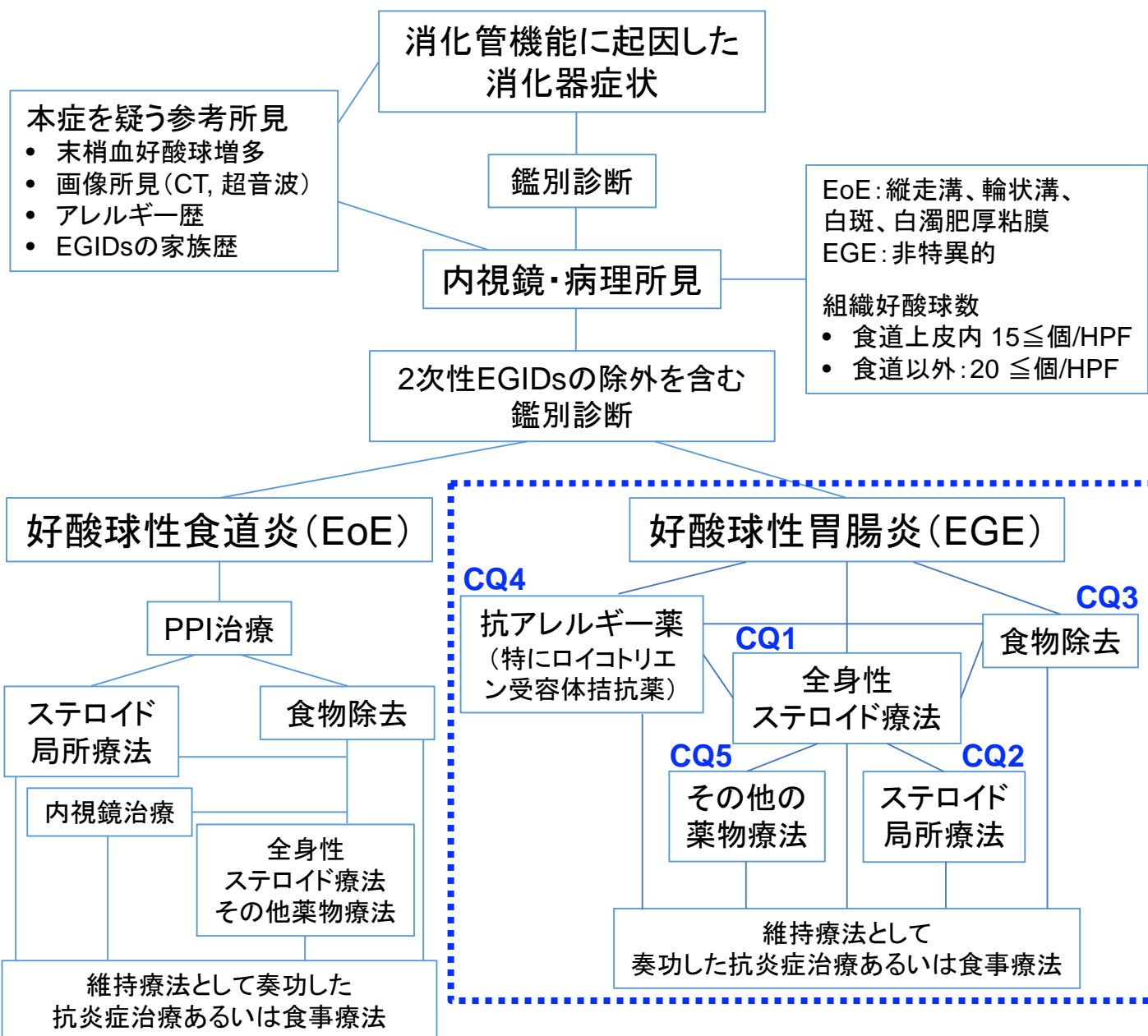
申告内容				最終確認日
	1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た一企業・一団 ①役員・顧問職 100 万円以上/年 ②株 100 万円以上/年 ③特許権使用料 100 万円以上/年	2. 委員が個人として何らかの報酬を得た一企業・一団 ①講演料 50 万円以上/年 ②原稿料 50 万円以上/年 ③その他(旅行、贈答品等) 5 万円以上/年	3. 委員の所属部門と産学連携を行っている一企業・一団 ①研究費(受託・共同研究費・臨床研究) 200 万円以上/年 ②奨学(奨励)寄付金 200 万円以上/年 ③寄附講座	
2013 年				
石村 典久			②第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬	2017.10.05
木下 芳一		②アステラス製薬、第一三共、アストラゼネカ、武田薬品工業、エーザイ	②第一三共、武田薬品工業、アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ	2017.10.05
藤原 靖弘		①エーザイ		2017.10.05
2014 年				
石村 典久			①エーザイ ②第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬	2017.10.05
木下 芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、武田薬品工業、第一三共、アステラス製薬、アボット、大塚製薬、マイラン製薬、スキャンポファーマ	②アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原 靖弘		①エーザイ、アストラゼネカ		2017.10.05
2015 年				
飯島 克則		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村 典久			②アステラス製薬、第一三共、エーザイ	2017.10.05
木下 芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、JIMRO、第一三共、アステラス製薬、アボット、大塚製薬、スキャンポファーマ、マイラン製薬	②アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原 靖弘		①アストラゼネカ、第一三共、エーザイ	①小野薬品工業 ③エーザイ	2017.10.05
2016 年				
飯島 克則		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村 典久			②アステラス製薬、第一三共、武田薬品工業	2017.10.05
木下 芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、武田薬品工業、第一三共、アステラス、アボット、大塚製薬、スキャンポファーマ、マイラン製薬	②アステラス、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原 靖弘		①武田薬品工業、アストラゼネカ、第一三共、大塚製薬	①小野薬品工業 ③EA ファーマ	2017.10.05
松本 健治		①MSD	①ニッポンハム食の未来財団	2017.10.05
2017 年				
飯島 克則		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村 典久			②EA ファーマ	2017.10.05
木下 芳一		②アストラゼネカ、アステラス製薬、第一産業、武田薬品工業、大塚製薬、マイラン製薬		2017.10.05
藤原 靖弘		①武田薬品工業、アストラゼネカ、第一三共、大塚製薬	①小野薬品工業 ③EA ファーマ	2017.10.05
松本 健治			①ニッポンハム食の未来財団	2017.10.05

表D-追加 利益相反申告内容											
診療ガイドライン統括委員会参加者のCOI開示											
参加者名 (所属、職名)	①顧問 ①100万円 ≦ ②500万円 ≦ ③1000万 円≦	②株保有・ 利益 ①100万円 ≦ ②500万円 ≦ ③1000万 円≦	③特許使用 料 ①100万円 ≦ ②500万円 ≦ ③1000万 円≦	④講演料 ①50万円≦ ②100万円 ≦ ③200万円 ≦	⑤原稿料 ①50万円≦ ②100万円 ≦ ③200万円 ≦	⑥研究費 ①100万円 ≦ ②1000万 円≦ ③2000万 円≦	⑦寄附金 ①100万円 ≦ ②500万円 ≦ ③1000万 円≦	⑧寄附講座 100万円≦	⑨その他 ①5万円≦ ②20万円≦ ③50万円≦	配偶者、一 親等親族、 利益共有者 申告	所属組織、 部門の長に 関する申告
2016年											
大嶋 勇成 福井大学医学系 病態制御医学講座 小児科学・教授							①ファイザー				
木下 芳一 製鉄記念広畑病院・ 病院長				②アストラゼ ネカ、アステ ラス、大塚、 マイラン EPD、第一 三共、ゼリ ア、武田			①武田、ゼ リア、エーザ イ、第一三 共、アステラ ス				
2017年											
大嶋 勇成 福井大学医学系 病態制御医学講座 小児科学・教授							①ファイザー				
大矢 幸弘 国立成育医療研究 センター アレルギーセンター・ アレルギーセンター 長						その他②ヤクルト					
木下 芳一 製鉄記念広畑病院・ 病院長				②アストラゼ ネカ、アステ ラス、マイラ ンEPD、第 一三共① EAファー マ、武田、ゼ リア、大塚			①EAファー マ、ゼリア				
2018年											
大矢 幸弘 国立成育医療研究 センター アレルギーセンター・ アレルギーセンター 長						その他②ヤクルト					
木下 芳一 製鉄記念広畑病院・ 病院長				③アステラ ス、武田② EAファー マ、大塚、ア ストラゼネカ ①マイラン EPD、第一 三共			①EAファー マ、アステラ ス、ゼリア				

診療ガイドライン作成委員会・システマティックレビューチーム参加者のCOI開示

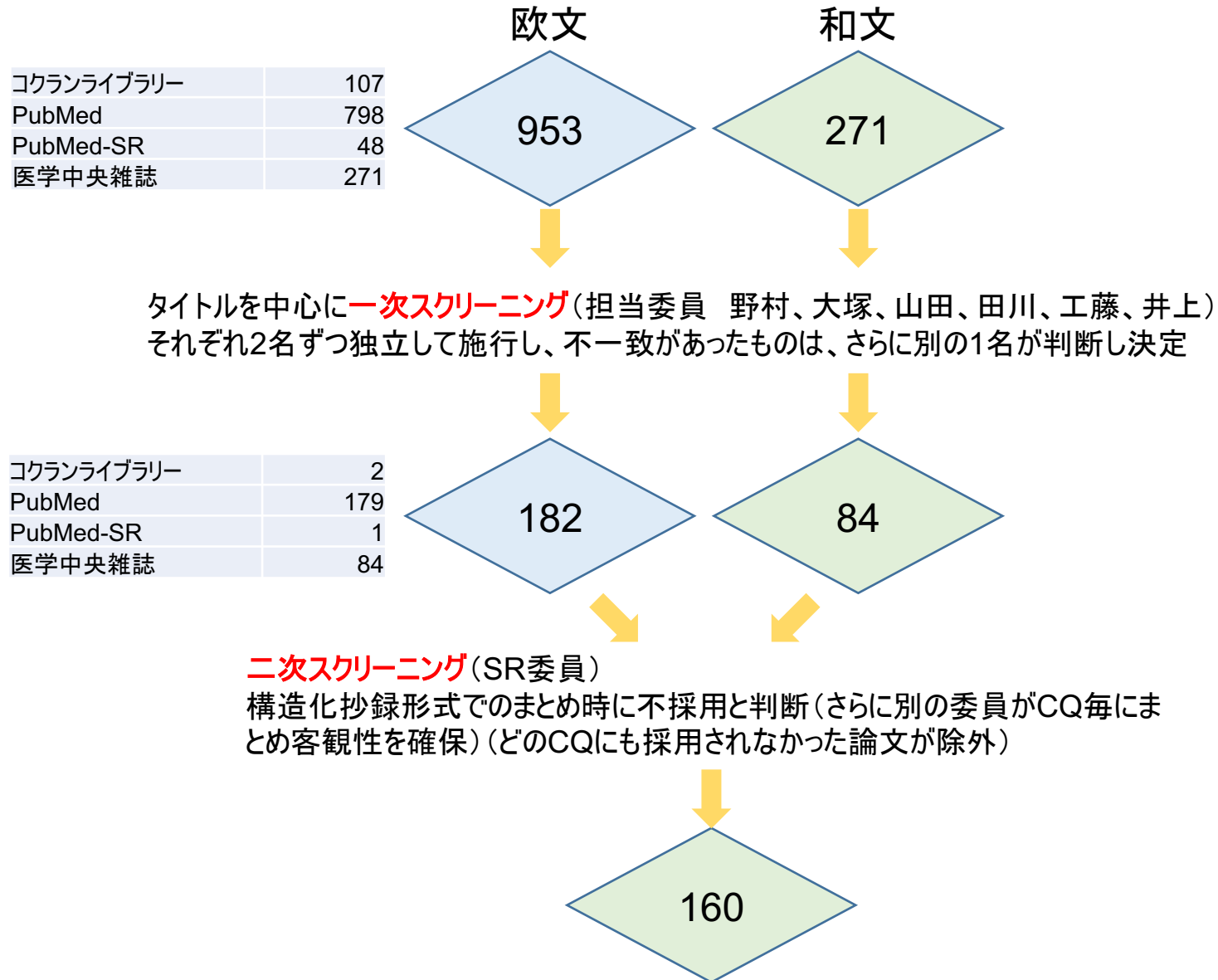
参加者名 (所属、職名)	①顧問	②株保有・利益	③特許使用料	④講演料	⑤原稿料	⑥研究費	⑦寄附金	⑧寄附講座	⑨その他	配偶者、一親等親族、利益共有者申告	所属組織、部門の長に関する申告
	①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦	①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦	①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦	①50万円≦ ②100万円≦ ③200万円≦	①50万円≦ ②100万円≦ ③200万円≦	①100万円≦ ②1000万円≦ ③2000万円≦	①100万円≦ ②500万円≦ ③1000万円≦	100万円≦	①5万円≦ ②20万円≦ ③50万円≦		
2016年											
飯島 克則 秋田大学大学院 医学系研究科・ 医学部 消化器内科学・ 神経内科学講座・ 教授				①アストラゼ ネカ、第一 三共、武田			①武田				研究費 ① 1000万円 ≦②2000 万円≦③ 4000万円 ≦ 寄附金 ① 200万円≦ ②1000万 円≦③ 2000万円 ≦
石村 典久 島根大学医学部附 属 病院・消化器内科・ 講師				①第一三共		受託研究① EPI					
藤原靖弘 大阪市立大学 大学院 医学研究科・ 消化器内科学・ 教授				②武田 ①アストラゼ ネカ、第一 三共、大塚			①EAファーマ EAファーマ				
松本 主之 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科消化管 分野・教授				②田辺三菱 ①アッブイ、 EAファーマ、キョーリ ン製薬			①田辺三 菱、日本化 薬				
大嶋 直樹 国立病院機構浜田 医療センター 消化器内科・医長											寄附金①ア ステラス、第 一三共
2017年											
飯島 克則 秋田大学大学院 医学系研究科・ 医学部 消化器内科学・ 神経内科学講座・ 教授				①アストラゼ ネカ、第一 三共、武田							
石村 典久 島根大学医学部附 属 病院・消化器内科・ 講師						受託研究① 大塚	①EAファーマ、第一三 共				
藤原 靖弘 大阪市立大学 大学院 医学研究科・ 消化器内科学・ 教授	アドバイザー ①アステラ ス			②武田 ①アストラゼ ネカ、第一 三共、大塚		受託研究① 小野薬品	①EAファーマ EAファーマ				
松本 主之 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科 消化管分野・教授				②田辺三菱 ①アッブイ、 EAファーマ			①田辺三 菱、日本化 薬				
大嶋 直樹 国立病院機構浜田 医療センター 消化器内科・医長											寄附金① EAファーマ
2018年											
飯島 克則 秋田大学大学院 医学系研究科・ 医学部 消化器内科学・ 神経内科学講座・ 教授				①第一三 共、武田							
石村 典久 島根大学医学部附 属 病院・消化器内科・ 講師							①EAファーマ、アステラ ス、ゼリア				
藤原 靖弘 大阪市立大学 大学院 医学研究科・ 消化器内科学・ 教授				②武田 ①アストラゼ ネカ、第一 三共、大塚			①EAファーマ				
松本 主之 岩手医科大学 内科学講座 消化器内科 消化管分野・ 教授				②田辺三菱 ①アッブイ、 EAファーマ			①田辺三 菱、日本化 薬				
二村 昌樹 国立病院機構 名古屋医療セン ター・小児科医長				②マルホ							

図A. 診療アルゴリズム



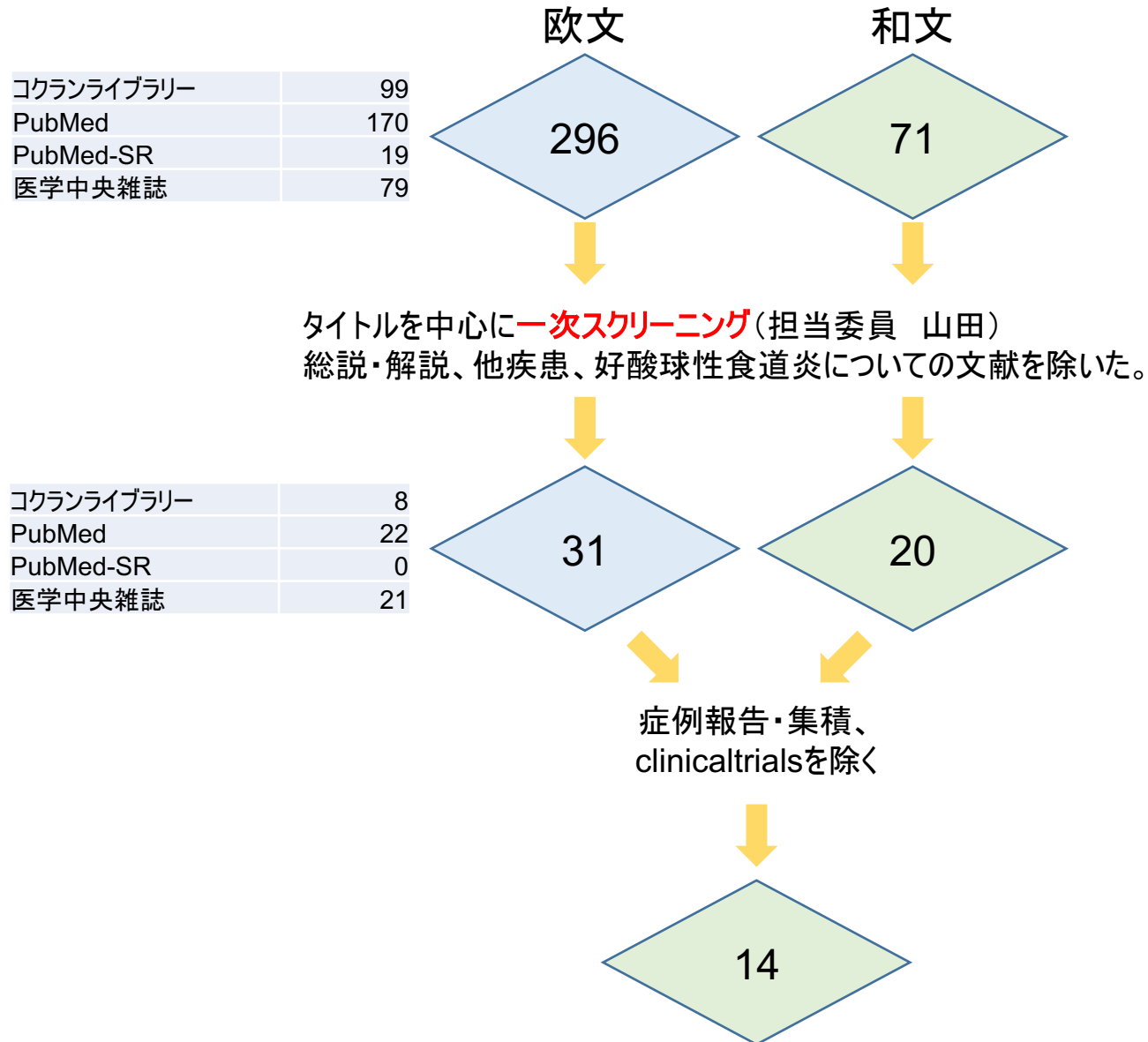
青字点線内についてCQとその推奨文作成

日本医学図書館協会に依頼して検索(担当 吉野様・河合様)



図B. 好酸球性胃腸炎SR論文選定

山田佳之が前回検索以降の文献を検索



図B-追加. 好酸球性胃腸炎SR論文追加選定

資料 1. 本症に含まれる疾患名・病態

好酸球性食道炎

2 歳以上において好酸球性胃腸炎合併例は除く下記

英語

Eosinophilic esophagitis

Esophageal eosinophil inflammation

Esophageal eosinophil infiltration

Eosinophilic gastrointestinal disorders(上記を除く)

Eosinophil associated gastrointestinal disorders(上記を除く)

Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia

Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophilia

Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil infiltration

Gastroesophageal reflux (disease) with eosinophil inflammation

日本語

好酸球性食道炎

食道好酸球増多

好酸球増多を伴う胃食道逆流症(好酸球増多あるいは炎症あるいは浸潤が追記されている胃食道逆流症)

好酸球性胃腸炎(幼児-成人)をあらわす病名・病態

英語

2 歳以上において Eosinophilic esophagitis を除く下記

Eosinophilic enteropathy

Eosinophilic gastroenteritis

Eosinophilic (associated) gastrointestinal disorders

Eosinophilic gastritis

Eosinophilic enteritis

Eosinophilic duodenitis

Eosinophilic colitis

Gastrointestinal eosinophilia

Intestinal eosinophilia

Gastric eosinophilia

Colonic eosinophilia

Gastrointestinal eosinophil infiltration

Intestinal eosinophil infiltration

Gastric eosinophil infiltration

Colonic eosinophil infiltration

Gastrointestinal eosinophil inflammation

Intestinal eosinophil inflammation

Gastric eosinophil inflammation

Colonic eosinophil inflammation

日本語

2 歳以上において E 好酸球性食道炎を除く下記

好酸球性胃腸炎

好酸球性(大)腸炎

好酸球性胃炎

好酸球性消化管疾患

アレルギー性腸炎

資料 2. 検索式と文献数

好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders)

(好酸球性食道炎については本文中での記載のみとなったため、ここでは好酸球性胃腸炎のみを示す。)

好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic gastroenteritis)

PubMed 検索 文献数 798 検索式

("Eosinophilic enteropathy"[TW] OR "Eosinophilic gastrointestinal disorders"[TW] OR "Eosinophilic gastroenteritis"[TW] OR "Eosinophilic enteritis"[TW] OR "Eosinophilic duodenitis"[TW] OR "Eosinophilic colitis"[TW] OR "Gastrointestinal eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophilia"[TW] OR "Gastric eosinophilia"[TW] OR "Colonic eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophil infiltration"[TW] OR "Gastric eosinophil infiltration"[TW]) OR ("Eosinophilic enteropathy"[Supplementary Concept]) OR ((eosinophilia[Mesh]) AND (Gastroenteritis[MH] OR "Intestinal Diseases"[MH] OR "Stomach Diseases"[MH])) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms]) AND 1970[PDAT] : 2016[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapy"[Subheading])

PubMed (SRのみ)検索 文献数 48 検索式

("Eosinophilic enteropathy"[TW] OR "Eosinophilic gastrointestinal disorders"[TW] OR "Eosinophilic gastroenteritis"[TW] OR "Eosinophilic enteritis"[TW] OR "Eosinophilic duodenitis"[TW] OR "Eosinophilic colitis"[TW] OR "Gastrointestinal eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophilia"[TW] OR "Gastric eosinophilia"[TW] OR "Colonic eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophil infiltration"[TW] OR "Gastric eosinophil infiltration"[TW]) OR ("Eosinophilic enteropathy"[Supplementary Concept]) OR ((eosinophilia[Mesh]) AND (Gastroenteritis[MH] OR "Intestinal Diseases"[MH] OR "Stomach Diseases"[MH])) AND "humans"[MeSH Terms] AND 1970[PDAT] : 2016[PDAT] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT])

Cochrane Library 検索 文献数 107 検索式

#1	eosinophil*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2859
#2	enteropath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	260
#3	enteritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	506
#4	duodenitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	119
#5	colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2479
#6	gastric or gastrointestinal of gastritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16289
#7	intestinal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	9393
#8	colonic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4338
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	30474
#10	#1 and #9	86
#11	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	218
#12	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	218
#13	MeSH descriptor: [Intestinal Diseases] explode all trees	17277
#14	MeSH descriptor: [Stomach Diseases] explode all trees	6375
#15	MeSH descriptor: [Gastroenteritis] explode all trees	5182
#16	#13 or #14 or #15	20397
#17	#12 and #16	34
#18	#10 or #17	114
#19	#18 in Trials	106
#20	#10 or #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	1
#21	#19 or #20	107

医学中央雑誌検索 文献数 271 検索式

(((((胃腸炎-好酸球性/TH or 好酸球性胃腸炎/AL)) or (好酸球性腸炎/AL) or (好酸球性大腸炎/AL) or (好酸球性小腸炎/AL) or (好酸球性胃炎/AL) or (好酸球性十二指腸炎/AL) or (好酸球性結腸炎/AL) or (好酸球性消化管疾患/AL) or (アレルギー性

腸炎/AL) or (アレルギー性消化管/AL) or (胃腸管アレルギー/TH) or ((胃腸疾患/TH) and (((好酸球増加症/TH or 好酸球増多/AL)) or ((好酸球浸潤/TH or 好酸球浸潤/AL)))))) and (PT=会議録除く and (CK=七ト) and (CK=幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)))))) and (SH=治療的利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法)

資料 2-追加. 検索式と文献数(2016年7月～2019年6月)

好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders)

(好酸球性食道炎については本文中での記載のみとなったため、ここでは好酸球性胃腸炎のみを示す。)

好酸球性胃腸炎 (Eosinophilic gastroenteritis)

PubMed 検索 文献数 170 検索式

((("Eosinophilic enteropathy"[TW] OR "Eosinophilic gastrointestinal disorders"[TW] OR "Eosinophilic gastroenteritis"[TW] OR "Eosinophilic enteritis"[TW] OR "Eosinophilic duodenitis"[TW] OR "Eosinophilic colitis"[TW] OR "Gastrointestinal eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophilia"[TW] OR "Gastric eosinophilia"[TW] OR "Colonic eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophil infiltration"[TW] OR "Gastric eosinophil infiltration"[TW]) OR ("Eosinophilic enteropathy"[Supplementary Concept]) OR ((eosinophilia[Mesh]) AND (Gastroenteritis[MH] OR "Intestinal Diseases"[MH] OR "Stomach Diseases"[MH]))) AND "humans"[MeSH Terms] AND ("child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms] OR "adult"[MeSH Terms]) AND "2016/06/19"[PDat] : "2019/06/30"[PDat] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND ("Treatment Outcome"[MH] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapy"[Subheading]))

PubMed (SRのみ)検索 文献数 19 検索式

((("Eosinophilic enteropathy"[TW] OR "Eosinophilic gastrointestinal disorders"[TW] OR "Eosinophilic gastroenteritis"[TW] OR "Eosinophilic enteritis"[TW] OR "Eosinophilic duodenitis"[TW] OR "Eosinophilic colitis"[TW] OR "Gastrointestinal eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophilia"[TW] OR "Gastric eosinophilia"[TW] OR "Colonic eosinophilia"[TW] OR "Intestinal eosinophil infiltration"[TW] OR "Gastric eosinophil infiltration"[TW]) OR ("Eosinophilic enteropathy"[Supplementary Concept]) OR ((eosinophilia[Mesh]) AND (Gastroenteritis[MH] OR "Intestinal Diseases"[MH] OR "Stomach Diseases"[MH]))) AND "humans"[MeSH Terms] AND "2016/06/19"[PDat] : "2019/06/30"[PDat] AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT]))

Cochrane Library 検索 文献数 99 検索式

#1	eosinophil*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4475
#2	enteropath*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	549
#3	enteritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	915
#4	duodenitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	150
#5	colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5692
#6	gastric or gastrointestinal of gastritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	25214
#7	intestinal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	15371
#8	colonic:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6068
#9	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	49105
#10	#1 and #9	144
#11	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	303
#12	MeSH descriptor: [Eosinophilia] explode all trees	303
#13	MeSH descriptor: [Intestinal Diseases] explode all trees	20102
#14	MeSH descriptor: [Stomach Diseases] explode all trees	6967
#15	MeSH descriptor: [Gastroenteritis] explode all trees	6571
#16	#13 or #14 or #15	24072
#17	#12 and #16	75
#18	#10 or #17	208
#19	#18 in Trials	207
#20	#10 or #17 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	144
#21	#19 or #20 with Cochrane Library publication date Between Jul 2016 and Jun 2019	99

医学中央雑誌検索 文献数 79 検索式

(((((胃腸炎-好酸球性/TH or 好酸球性胃腸炎/AL)) or (好酸球性腸炎/AL) or (好酸球性大腸炎/AL) or (好酸球性小腸炎/AL) or (好酸球性胃炎/AL) or (好酸球性十二指腸炎/AL) or (好酸球性結腸炎/AL) or (好酸球性消化管疾患/AL) or (アレルギー性腸炎/AL) or (アレルギー性消化管/AL) or (胃腸管アレルギー/TH) or ((胃腸疾患/TH)

and (((好酸球增加症/TH or 好酸球增多/AL)) or ((好酸球浸潤/TH or 好酸球浸潤/AL)))) and (PT=会議録除く and (CK=七卜) and (CK=幼児(2~5),小児(6~12),青年期(13~18),成人(19~44),中年(45~64),高齢者(65~),高齢者(80~)))) and (SH=治療の利用,治療,薬物療法,外科的療法,移植,食事療法,精神療法,放射線療法) and (PDAT=2016/06/19:2019/06/30)

資料 3. 重要臨床課題と CQ

好酸球性胃腸炎

重要臨床課題「適切な治療法(初期治療・維持療法)は？」

CQ1. 全身性ステロイドは有用か

(適応、投与量、長期予後、副作用)

CQ2. 局所ステロイドは有用か

(適応 [保険適用についても]、投与量、長期予後、副作用)

CQ3. 経験的食物除去は有用か

(選択的原因食物除去、主要抗原除去、成分栄養含む)

CQ4. 抗アレルギー薬は有効か

(抗アレルギー薬 [抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、トシル酸スプラタスト] それぞれについて短期・長期効果、副作用)

CQ5. その他の治療法は有効か

(免疫抑制薬[アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス]、生物学的製剤[抗 IL-5、抗 IgE]、制酸薬[ヒスタミン H2 受容体拮抗薬、PPI]、漢方薬、手術療法)

ガイドラインに関するお問い合わせ、詳細な資料（S-1～S-7）の請求
群馬県立小児医療センター 山田佳之（作成委員長）
Eメール yamaday@gcmc.pref.gunma.jp 、電話 0279-52-3551

医療

医療サイト 朝日新聞アピタル

乳児の「消化管アレルギー」注意

どうしました

花粉症の結膜炎が辛い

43歳の女性。5年前から花粉症によるアレルギー性結膜炎で2月になると大変です。まぶたがはれ、充血し、かゆくてたまらず、かいて皮膚が切れてしまいます。目薬を使っていますが効果ありません。なんとか改善する方法はないでしょうか。

Q 花粉が目がかゆくなる。まぶたの裏と白目をおおう粘膜で、花粉などがつきやす

A 免疫は本来は病原体から体を守る仕組みですが、花粉などに過剰に働くことがあり「アレルギー反応」と呼ばれます。結膜炎は、

答える人



橋田 徳康さん
はしたのりやす
大阪大医学部講師(眼科)
大阪府吹田市

断せず眼科を受診しましょう。処方された点眼薬の量、回数や期間は指示を守ってください。

A 抗アレルギー点眼薬を使います。細胞からヒスタミンを出しにくくするタイプと、ヒスタミンの作用を抑えるタイプがあります。花粉が飛んで症状が出る前から使うほうが症状が重くならずに済みますので、早めに眼科を受診して相談してください。

Q この方はかゆみがおさまらないそうです。

A ステロイド点眼薬を追加します。目のまわりの皮膚に塗るステロイド軟膏もありです。いずれも副作用として眼圧が上がることがあるので、必ず、医師の指示に従いましょう。

Q 他にできることは。

A ゴーグル、めがねやマスクで花粉を避け、外から帰った時は髪や上着を払って花粉を部屋にもちこまないようにして、顔も洗いましょ。

質問には連絡先を。回答は紙面に限ります。メール kenko@asahi.com 〒104・8011 朝日新聞科学医療部 ファクス東京03・3542・3217 大阪06・6221・2217

牛乳や卵 食後数時間で嘔吐

食物アレルギーの中には、食後3時間ほど経ってから嘔吐などの症状が出る「消化管アレルギー」と呼ばれるタイプがある。新生児や乳児が発症するが、広く知られるようになったのは近年で診断も難しいため、見落とされるケースも少なくない。

都内に住む20代女性は1月上旬、生後10カ月になる長女を連れて国立成育医療研究センター(東京都世田谷区)を訪ねた。長女が鶏卵を食べた後に嘔吐したことがあったからだ。

レトルトアレルギー(即時型アレルギー)は、体内の異物を攻撃する抗体「IgE」による過剰な免疫反応が原因だ。鶏卵の卵白や牛乳、小麦などを食べると、約1時間以内

食後3時間ほどで繰り返し嘔吐したり、翌日、数日後に体重が減ったり血便が出たりする。アナフィラキシーは起きにくいとされるが、脱水症状などで命にかかわる場合もある。即時型と併発する人もいる。診断されれば、原因の食物を食べないよう医師から指導される。大半は5歳までに自然に治るが、5%程度はアレルギーが残るとい

野村さんは「消化管アレルギーはまだよく知られておらず、医師でも見落とす場合がある。症状が疑わしければ、詳しい医師に相談してみてもいい」と話す。



国立成育医療研究センターの野村伊知郎医師(左)に長女を診察してもらった女性(右)同センター提供

即時型と消化管アレルギー	
即時型アレルギー	消化管アレルギー
食後約1時間以内にじんましんやくしゃみ、せきなど	食後約3時間後に嘔吐、にじみ、体重減少や血便
乳児～成人	新生児・乳児。まれに成長後も
1歳7.6% 2歳6.7% 3歳4.9%	1歳半までに1.4%
鶏卵、牛乳、小麦など	牛乳、鶏卵など

鶏卵による食物アレルギーは一般的に卵白によるものが知られ、離乳食を卵黄のみでつくることが多い。しかし、消化管アレルギーは卵黄にもリスクがあることを示す論文が相次ぐ。

野村さんは「消化管アレルギーはまだよく知られておらず、医師でも見落とす場合がある。症状が疑わしければ、詳しい医師に相談してみてもいい」と話す。

iPS由来の網膜細胞 難病50人に 国が了承 神戸の病院が移植計画

様々な組織になるiPS細胞が、胞一の異常が原因で引き起こされた網膜の細胞を、目の難病の患者50人に移植する神戸市立神戸アイセンター病院の研究チームの臨床研究計画が1月、厚生労働省の部会で了承された。移植後1年かけて、移植の効果や安全性を調べる。

患者の目に注入して移植する。移植後は1年かけて細胞が目の中にとどまってくると働くのかや視力などを見る。その後も3年間追跡し、移植の効果を調べるためにどういった検査をすればいいのかなども検討する。

溢れる感動の声! 今一番心に響く展覧会。

DOUBLE FANTASY

ジョン&ヨーコ展 開催中!

会期延長決定!

2021年2月18日まで

ソニーミュージック 六本木ミュージアム

主催(株)ソニーミュージックエンタテインメント
メディアパートナー: 朝日新聞社

doublefantasy.co.jp

当日券は会場にて販売! (前売り券はローチケにて)



Contents lists available at ScienceDirect

Allergy International

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/alit>

Letter to the Editor

Cord blood eosinophilia precedes neonatal onset of food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

Dear Editor,

Food allergies can be categorized as IgE-mediated and non-IgE-mediated food allergies, depending on whether specific IgE antibodies are the primary mechanism for recognizing offending foods.¹ IgE-mediated food allergies are usually due to sensitization to a food through eczematous skin, and symptoms usually start several months after birth. However, in many patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy (non-IgE-GI-FA), symptoms start within one month after delivery.^{2,3} Because non-IgE-GI-FAs involve immunity, we hypothesized that acquisition of immunity against offending foods precedes the onset of symptoms after birth, i.e., intrauterine antigen priming or acquisition of immunity. A recent study demonstrating the presence of major food allergens in amniotic fluid supports this hypothesis.⁴ However, no studies have investigated the immunological cell types in cord blood of infants with non-IgE-GI-FAs. Because patients with a non-IgE-GI-FA often show significant blood eosinophilia,⁵ we reviewed the data on cord blood eosinophils in those patients and compared them with matched controls to test our above hypothesis. Among the non-IgE-GI-FA subgroups, we focused on food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), for which there are well-developed diagnostic criteria.

This is a retrospective case-control study. The patient inclusion criteria were: (1) delivery in the National Center for Child Health and Development (NCCHD, Tokyo, Japan) and performance of cord blood examinations, (2) onset of symptoms before one month of age, (3) observation of vomiting more than twice at first presentation, without any other cause for the symptoms, and (4) elicitation of gastrointestinal symptoms (repetitive vomiting and/or frequent diarrhea) within 24 h after oral food challenge (OFC) performed at least 2 weeks after resolution of the initial symptoms. The exclusion criteria were: (1) cord blood clotting and thrombocytopenia of less than $100 \times 10^3/\mu\text{L}$, (2) cord blood nucleated red blood cells exceeding 5% and (3) absence of vomiting (to confirm that the symptoms are definitely induced by ingestion of the offending food). Namely, we excluded neonates who were diagnosed with food-protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) or food-protein-induced enteropathy (FPE), without vomiting. As matched controls, 30 babies were randomly extracted from 16,018 babies who did not have FPIES; they were comparable to

the 6 patients with FPIES in terms of the gestation period, sex, mode of delivery and birth weight. [Supplementary Figure 1](#) shows the procedures that were followed for selection of the FPIES patients and matched controls. White blood cell (WBC) differentials of cord blood and peripheral blood samples were determined using an automated cell counter (Advia 120; Siemens Health Care Diagnostics; Tokyo, Japan). Blood cells were stained with peroxidase and differentiated by flow cytometry. The study was performed according to a protocol approved by the institutional review board of NCCHD (#2154).

Among 22,459 babies born in NCCHD between March 2002 and March 2015, 7 newborns who had valid cord blood data and experienced vomiting after being started on cow's milk were diagnosed with FPIES based on positive OFC results. One of those patients was excluded due to late onset of symptoms. The remaining 6 patients were enrolled, and their demographics were compiled ([Table 1](#)). Serum IgE specific to cow's milk protein was positive in one patient, but vomiting started 3 h after ingestion of milk. None of the 6 patients showed any immediate-type reactions such as acute urticaria or wheezing. The precise clinical data at onset and OFCs are shown in [Table 1](#) and [Supplementary Results](#). Patients 1 and 3 showed repetitive vomiting within 4 h after an OFC, and fulfilled the criteria for chronic FPIES set forth in the consensus guideline.⁶ Patients 4 and 5 showed delayed onset (6–7 h) of vomiting after OFCs. Patients 2 and 6 showed frequent diarrhea within 24 h after OFCs. Among the three subgroups of non-IgE-GIFAs, Patients 2, 4, 5 and 6 showed strong similarity to FPIES, but not to FPE or FPIAP. Also, four patients fulfilled the earlier criteria for FPIES.⁷ Therefore, all six patients were handled as FPIES in this report.

The laboratory data for the cord blood were compared between the FPIES patients and the matched controls ([Fig. 1A](#)). Among the cord blood hemoglobin, WBCs, platelet count and WBC differential, only the cord blood eosinophil percentage was significantly higher in FPIES ($P = .0002$). The absolute count of cord blood eosinophils was also significantly higher ($P = .0001$, [Fig. 1B](#)). There was no correlation between the eosinophil count in the maternal peripheral blood and the cord blood of babies with FPIES ([Fig. 1C, D](#)). Therefore, fetal eosinophilia is probably not due to simple transfer of eosinophilia-promoting factors from the mother. Eosinophilia may be a result of prolonged eosinophil survival or exaggerated eosinophilopoiesis due to IL-5 overproduction, presumably by

Peer review under responsibility of Japanese Society of Allergy.

<https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.10.004>1323–8930/Copyright © 2020, Japanese Society of Allergy. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Table 1
Patients' demographics.

Patient number	1	2	3	4	5	6
Sex	F	M	F	F	F	F
Intrauterine						
Twins	–	+	–	–	–	–
Intrauterine infection	–	–	–	–	–	–
Amniotic fluid excess	+	–	–	+	–	–
Threatened abortion	–	+	–	–	+	–
Delivery						
Threatened premature delivery	–	+	–	+	–	–
Premature rupture	–	–	–	+	+	+
Placental abruption	–	–	–	–	+	+
Mode of delivery	vaginal	em-c/s	vaginal	em-c/s	c/s	em-c/s
Gestational age	41 w 5 d	33 w 6 d	37 w 4 d	36 w 6 d	36 w 2 d	32 w 4 d
Meconium-stained amniotic fluid	–	–	–	+	+	–
Birth weight (kg)	2.73	2.23	2.40	2.56	2.41	1.90
Onset (days after birth)	5	6	7	8	10	13
Blood eosinophils; %, (absolute counts/ μ L)						
Peripheral blood of the mother	1% (74)	2.3% (172)	1.7% (126)	0.7% (62)	0.9% (176)	2% (227)
Cord blood	4% (488)	11.3% (904)	5% (460)	13.5% (1242)	7% (1097)	5.3% (758)
Peak blood eosinophils of the baby after onset	ND	10% (997)	12% (1280)	23% (3680)	25% (4000)	38% (8007)
Cow's milk-specific IgE (class 0–6)	0	0	2	0	0	0
Offending food(s) confirmed by OFC	CM	CM, rice	CM	CM, rice	CM	CM, rice

Summary of first episode (onset) and positive oral-food challenge tests.

	Onset	OFC	Onset	OFC	Onset	OFC	Onset	OFC	Onset	OFC	Onset	OFC
Time after birth	5 d	5 mo 7 d	6 d	1 mo 8 d	7 d	6 mo	8 d	27 d	10 d	7 mo 4 d	13 d	2 y
Challenged food	CM	CM 60 mL	CM	CM	CM	CM 35 mL	CM	CM 30 mL	CM	CM 30 mL	CM	CM 0.8 mL
Latent time from the start of offending food to evocation of symptoms	5 d	3 h	5 d	8 h	7 d	3 h	7 d	6 h	9 d	7 h	11 d	3 h
Evoked symptom(s)	V, L	V, D	V, BS, apnea	D, apnea	V, BS	V, L	V, BS	V	V, BS	V	V, abd. Distension	D
Frequency of the symptom(s)	V several times	V, D: 5–6 times	V several	several	V (bile), several	V twice	V twice, BS 3 days	twice	V several	several	V several	several
Increase in blood neutrophils (>2500/ μ L)	ND	ND	–	–	–	+	–	–	ND	+	ND	ND
Stool eosinophilia [†]	ND	ND	+	+	+	–	+	+	ND	ND	+	ND
Stool Charcot-Leyden crystals [†]	ND	ND	+	–	+	–	+	+	ND	ND	+	ND

BS, bloody stool; CM, cow's milk; c/s, planned cesarean section; em-c/s, emergency cesarean section; D, diarrhea; L, lethargy; ND, not determined; OFC, oral food challenge test; V, vomiting. Latent time; Patients ingested cow's milk formula every day before the onset of non-IgE-GI-FA. Blood neutrophils were examined on the same day that symptoms started. Stool mucus eosinophils and Charcot-Leyden crystals were examined on the day¹ after OFC.

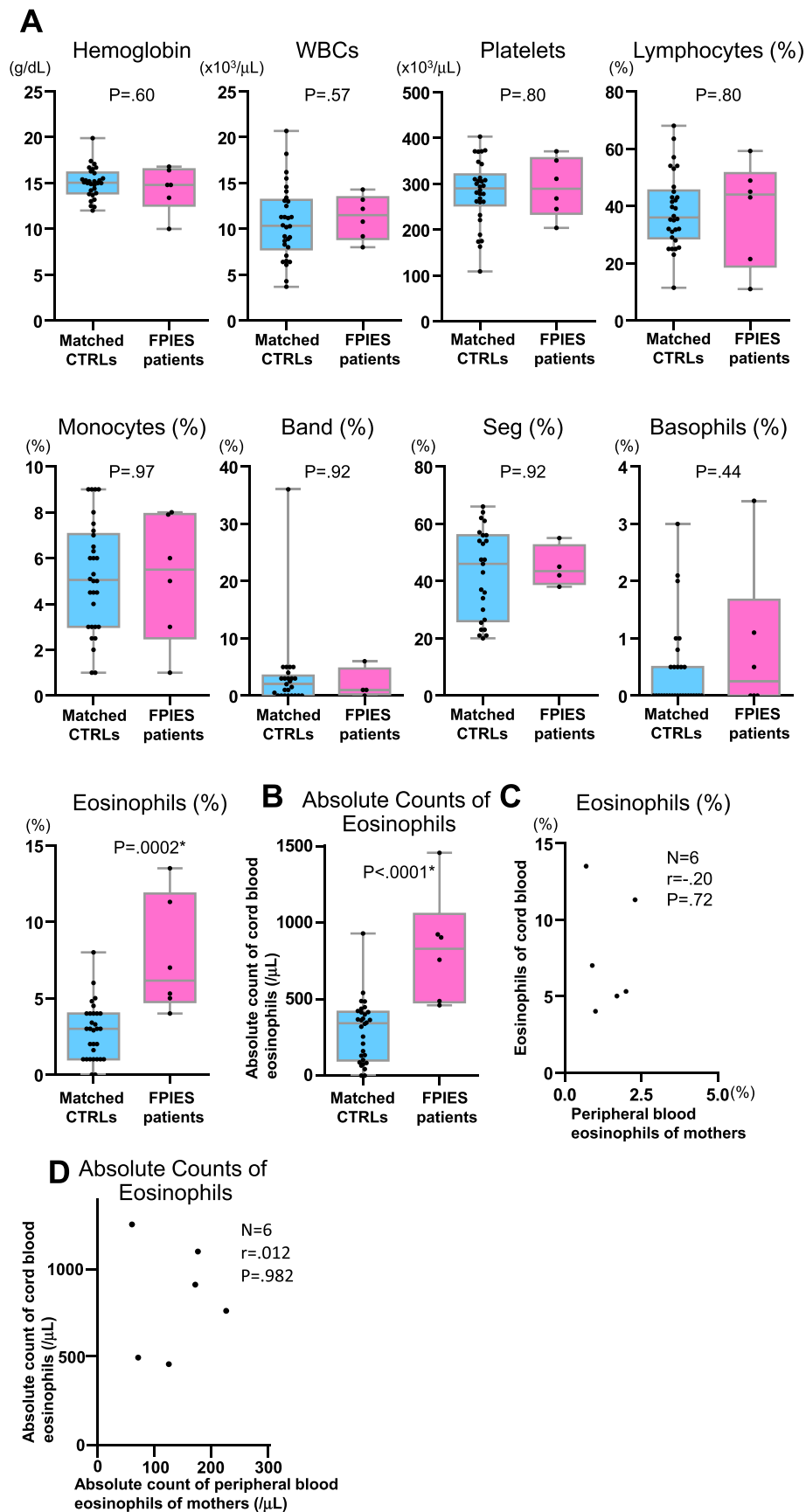


Fig. 1. Laboratory data for the cord blood were compared between the matched controls (CTRL, $n = 30$) and FPIES patients ($n = 6$). **A.** Hemoglobin, WBCs, platelets and the percentage of each cell type were compared. WBCs: white blood cells; Band: band neutrophils; Seg: segmented neutrophils. **B.** Absolute counts of the cord blood eosinophils were also compared. **C.** Relationship of eosinophil percentages between the cord blood of FPIES patients and the mothers' peripheral blood just before delivery. **D.** Relationship of absolute counts of eosinophils between the cord blood of FPIES patients and the mothers' peripheral blood just before delivery. $*P < .05$.

antigen-specific Th2 cells⁸ in the fetus. None of the mothers had allergies to cow's milk, so they had not eliminated cow's milk from their diet. The mechanisms underlying cord blood eosinophilia remain unclear. However, milk-antigen-specific Th2 cells were generated in the fetus and may have triggered GI inflammation after coming into contact with milk antigens from the mother. Furthermore, although it is unclear whether there is any causal relationship, very high frequencies of intrauterine and delivery abnormalities were observed (Table 1). Even though these abnormalities are not disease-specific, such high frequencies imply that priming of neonatal-onset FPIES may occur before birth, and one of the consequences may be cord blood eosinophilia. The development of clinical symptoms of FPIES after birth was followed by even further increases in the patients' peripheral blood eosinophils (997–8007/ μ L; Table 1).

When we looked at the relationship of the cord blood eosinophil percentage in the total 16,018 control babies to each of the 6 modes of delivery, emergency C/S showed a lower eosinophil percentage than spontaneous vaginal delivery and scheduled C/S ($P < .001$; Supplementary Results, Supplementary Fig. 2). However, although Patients 2, 4 and 6 were delivered by emergency C/S, their cord blood eosinophil percentages were high. They thus did not appear to be due to the mode of delivery.

Each of the 6 patients with FPIES developed atopic dermatitis during the period of 3–10 months of age, but only 11.1% of the matched control babies did (see Supplementary Results). This suggests a common pathogenesis between the two diseases.

Coincidentally, fetal MRI was performed for Patient 4 at 34 weeks of gestation and showed apparently abnormal gastrointestinal signals. This finding suggests the possibility that GI inflammation may have started before birth. The method of MRI and precise explanations are described in Supplementary Methods.

A limitation of this study is the small sample size of the FPIES cases ($N = 6$). However, accurate cord blood data for this rare disease cannot be easily obtained. Therefore, we thought that it is important to report our findings in spite of limited evidence.

In conclusion, our findings suggest that cord blood eosinophilia may precede neonatal onset of FPIES. In the future, our hypothesis needs to be more strongly proven by increasing the number of the patients, devising image diagnoses, and investigating the reactivity of cord blood immune cells to milk proteins.

Acknowledgments

We thank Ms. Chihiro Usami and Ms. Keiko Sasagawa for their excellent secretarial work. We thank Dr. Masashi Mikami of the Clinical Research Center of the National Center for Child Health and Development (NCCHD) for his kind help and good advice regarding biostatistics. We thank Dr. Daisuke Shinjo of the Information Analysis Office of NCCHD for his aid in extracting medical information from the electronic database. We also thank all the Doctors, Midwives, Nurses and Technicians of the Center for Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine, Interdisciplinary Medicine, Allergy, Gastroenterology, Surgery, Pathology, Radiology, Nutrition and Laboratory Center of NCCHD for their invaluable cooperation.

This work was supported in part by a Health, Labour and Welfare Sciences Research Grant for Research on rare and intractable diseases, from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, Grant/Award Number: 14427753 (to I.N.), and grants from the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) (15ek0109108h0001 to K.M. and 15ek0109117h0001 to I.N.).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.alit.2020.10.004>.

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest to declare.

Hiroko Suzuki^a, Yoshiyuki Tsutsumi^b, Hideaki Morita^c, Kenichiro Motomura^d, Nagayoshi Umehara^d, Haruhiko Sago^d, Yushi Ito^d, Katsuhiro Arai^{e,f}, Takako Yoshioka^g, Yukihiko Ohya^f, Hirohisa Saito^c, Kenji Matsumoto^{c,**}, Ichiro Nomura^{a,f,*}

^a Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^b Department of Radiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^c Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^d Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^e Department of Gastroenterology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^f Allergy Center, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

^g Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Division of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.

** Co-corresponding author. Department of Allergy and Clinical Immunology, National Research Institute for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan.

E-mail addresses: matsumoto-k@ncchd.go.jp (K. Matsumoto), nomura-i@ncchd.go.jp (I. Nomura).

References

- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;**135**:1114–24.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:647–53. e1–3.
- Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2011;**127**:685–8. e1–8.
- Pastor-Vargas C, Maroto AS, Diaz-Perales A, Villalba M, Esteban V, Ruiz-Ramos M, et al. Detection of major food allergens in amniotic fluid: initial allergenic encounter during pregnancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;**27**:716–20.
- Kimura H, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Eosinophilia in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Allergol Int* 2017;**66**:310–6.
- Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, American academy of allergy, asthma & immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**139**:1111–26.e4.
- Sicherer H, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;**133**:214–9.
- Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, et al. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. *J Allergy Clin Immunol* 2017;**140**:1718–21.e6.

Received 11 May 2020

Received in revised form 10 October 2020

Accepted 13 October 2020

Available online xxx

SUPPLEMENTARY METHODS

Preparation of cord blood

As soon as the babies were delivered—before delivery of the placenta—the midwife collected cord blood from the umbilical vein using a 20-mL syringe with an 18-gauge needle. The blood was promptly transferred to an EDTA tube for determination of the blood cell counts.

Selection of matched controls

From March 2002 to March 2015, 22,459 neonates were born in NCCHD, and their cord blood cells were examined. After exclusion of cases whose cord blood data showed a decreased platelet count (less than $100 \times 10^3/\mu\text{L}$) or a transient nucleated red cell increase, the data for 16,018 neonates were employed as the controls (unmatched controls). Thirty neonates were extracted as matched controls (Supplementary **Fig. 1**, Supplementary **Table 1**). To generate the matched controls, we performed 1:5 matching without replacement using a greedy matching algorithm.^{E1} The confounding factors considered as matching variables were the birth weight, gestation period, sex and mode of delivery. The caliper widths of weight and the gestation period were set to 120 grams and five days, respectively. The other factors were set to exact matching. Matching was performed using SAS software, version 9.4 (SAS Institute; NC, USA).

Comparison of unmatched controls, matched controls and FPIES patients

Differences between the study groups were analyzed using the Mann-Whitney U test, performed with IBM SPSS Statistics for Windows, version 25 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA).

The cord blood eosinophils differed significantly between the unmatched controls and FPIES. Emergency cesarean section (C/S) was performed to deliver 50% of the FPIES neonates and matched control neonates, but only 12.6% of the unmatched control neonates (Supplementary **Table 1**).

SUPPLEMENTARY RESULTS

The clinical courses of six patients with FPIES, especially the initial events and results of OFCs.

Patient 1: A girl, born at gestational age 41 weeks and five days by vaginal delivery. Her birth weight was 2.73 kg. After birth, she was mainly breastfed. When cow's milk formula was added to her nutrition, she vomited several times and experienced lethargy. A similar reaction occurred several times, so cow's milk was eliminated from her diet. When she was five months old, her parents gave her 60 mL of cow's milk. Three hours later she started repeated projectile vomiting, six times. She was taken to a regional pediatric clinic. Specific IgE antibody to cow's milk was found to be negative. When she was six months old, she was fed 10 mL of partially hydrolyzed casein formula (E-AKACHAN; Morinaga Milk Industry Co., Ltd.; Tokyo, Japan). Three hours later she experienced lethargy and vomited six times. Based on these events, she was diagnosed with chronic FPIES. She subsequently gained weight and developed well. When she was one year and 11 months of age, she was admitted to NCCHD for OFC. The result was negative, and remission of the FPIES was confirmed.

Patient 2: A boy. He was one of two chorions, i.e., amniotic twins. At the gestational age of 33 weeks and six days, he was delivered by emergency C/S because of the start of intense labor pains. After delivery, he experienced transient tachypnea. Because breast milk was not sufficient, he was fed cow's formula from day two after birth. After the start of cow's milk, blood acidosis and apnea gradually worsened. On day six, he exhibited intermittent vomiting, frequent apnea and bloody stool. Stool mucus eosinophilia and Charcot-Leyden crystals were observed. The cow's formula was

discontinued, and the apnea and vomiting ceased. He was placed on an amino-acid formula (Elemental-formula; Meiji; Tokyo, Japan), and his weight increased. On day 38 after birth, he was again introduced to cow's formula. Apnea restarted. Diarrhea started and contained many stool-mucus-eosinophils and was positive for hemoglobins. At that time, he was diagnosed with FPIES. The cow's formula was stopped, and he was again fed an amino-acid formula. His growth and development were normal. When he was three years old, he went to another region of Japan due to his father's job transfer. As a result, OFCs aimed at confirmation of remission were unable to be performed.

Patient 3: A baby girl, born by natural vaginal delivery at the gestational age of 37 weeks and four days. Because the mother did not produce enough breast milk, she was fed cow's milk from day 0. On day seven, she developed intermittent vomiting and bloody stool. An upper gastrointestinal series showed no stenosis, dilation or malrotation of her GI tract. Stool mucus cytology revealed eosinophilia. The cow's milk was discontinued, and the vomiting and bloody stool ceased. Non-IgE-GI-FA was suspected, and amino acid milk was started. She gained weight. When she was six months old, she was admitted to NCCHD for OFC. Three hours after ingestion of 35 mL of cow's milk, profuse vomiting started, together with lethargy. She was diagnosed with FPIES. Her subsequent growth and development were normal. When she was two years old, she was able to ingest cow's milk without reaction, and remission of FPIES was confirmed.

Patient 4: Fetal MRI was performed on the 17th day before birth because of excess amniotic fluid. The baby, a girl, was delivered by emergency C/S, at which time meconium aspiration occurred. Cow's milk was introduced soon after birth. On the same day, she defecated bloody stool once; cytological examination showed the stool to contain many eosinophils. Vomiting and bloody stool occurred on the 8th day after birth. The

cow's milk was discontinued and changed to an amino-acid formula (Elental-P; Ajinomoto Pharmaceuticals Co., Ltd.; Tokyo, Japan). With the amino-acid formula, she was in good health, and her body weight increased. On the 26th day, cow's milk was re-started, and vomiting occurred 6 hours later. Peripheral blood eosinophils were increased to 23% of total WBCs. Cow's milk was discontinued, but it was re-started again on the 62nd day; vomiting and diarrhea developed seven days later. Peripheral blood eosinophils increased by up to 30%. Therefore, she was diagnosed as having FPIES. She was given soy milk at seven months old, and 24 hours later she developed bloody stool that continued for five days. She developed normally after cow's milk and soy were eliminated from her diet. She was able to safely ingest cow's milk formula and soy at one year and nine months of age, indicating that her FPIES was in remission.

Patient 5: A girl. At a gestational age of 36 weeks and two days, a decreased fetal heart sound and early placental ablation were detected. Aspiration delivery was performed. The amniotic fluid was meconium-stained, and tarry stools were discharged. The Apt test was positive and revealed the blood to be of fetal origin. Breast milk was started, and then supplemented with cow's milk. Initially she looked well. However, on day 10, intermittent vomiting and bloody diarrhea started. She lost appetite the next day, and the cow's milk was discontinued. FPIES was suspected, and an amino-acid formula (Elemental-formula) was started. She regained her appetite and increased in weight. When she was seven months old, she was admitted to NCCHD and underwent OFC. Seven hours after ingestion of 30 mL of cow's milk, she vomited twice. Peripheral blood neutrophils were increased by 5,800/ μ L from the baseline. She was diagnosed with FPIES. She developed normally after eliminating cow's milk from her diet. When she was one year and nine months old, she was able to ingest cow's milk without reaction, indicating

that remission had been achieved.

Patient 6: A girl. She was delivered by emergency C/S due to premature abruption of the placenta. After birth, she was fed breast milk and cow's milk. On day 13, she started intermittent vomiting and diarrhea. Metabolic acidosis, increased blood eosinophils, and stool mucus eosinophilia were detected. Her nutrition was changed to breast milk (with maternal elimination of dairy products) and amino-acid formula (Elemental-formula). Her symptoms then disappeared, and her laboratory data became normal. FPIES was suspected. She developed normally after eliminating cow's milk from her diet. Her parents did not want her to undergo OFC in the hospital setting. When she was two years old, she was administered 0.8 mL of cow's milk in her home. Three hours after, she started severe diarrhea that continued for 2-3 days. This was repeated more than three times during the next several months. She was diagnosed with FPIES. When she was three years old, she was able to freely ingest cow's milk, and remission of the FPIES was thus confirmed.

Detailed clinical information regarding emergency C/S cases.

In this study, four of the six infants with FPIES had been delivered by C/S, three of which were emergency C/S (**Table 1**).

Patient 2 was delivered by emergency C/S because his mother had a twin pregnancy and experienced strong labor contractions. No fever developed after birth. Cord blood C-reactive protein (CRP) was under 0.2 mg/dL. Bacterial cultures of the blood, nasal mucus and gastric juice were all negative. No antibiotics were administered to the baby.

Patient 4 was delivered by emergency C/S because of premature rupture of the membranes. No fever developed after birth. Cord blood CRP was 0.3-0.4 mg/dL.

Bacterial cultures of the blood, nasal mucus and gastric juice were all negative or found only normal flora. Intravenous ampicillin sodium and gentamycin were given prophylactically. No apparent infections were observed.

Patient 6 was delivered by emergency C/S because of premature abruption of the placenta. No fever developed after delivery. Cord blood CRP was under 0.2 mg/dL. Bacterial cultures of the blood, nasal mucus and gastric juice were all negative. No antibiotics were administered to the baby.

Development of atopic dermatitis in the FPIES infants and matched controls.

All six patients with FPIES developed atopic dermatitis afterward. The diagnosis was made by an experienced allergy specialist using the diagnostic criteria of the UK Working Party. Five patients showed bilateral flexural involvement at more than two areas of the elbows, knees and foot joints.

Patient 1: Skin dryness started at seven months of age. Whole-body eczema was seen at eight months. When she was 10 months old, she developed eczema on the bilateral lower legs and was scratching it. She was diagnosed with atopic dermatitis, and application of hydrocortisone butyrate was started.

Patient 2: When he was three months old, eczema was observed on the bilateral cheeks. At four months, whole-body skin dryness started. Moreover, bilateral flexural involvement was seen at the neck, elbows and knees. He was scratching those sites. He was diagnosed with atopic dermatitis. He was treated by application of dexamethasone valerate on his body. Remission was maintained with proactive treatment (twice a week) using the same topical glucocorticoid.

Patient 3: At 2 months of age, she developed diffuse-mild eczema over her whole body. Typical bilateral flexural involvement was seen on the wrists, knees and foot joint at three months. She was scratching those sites. Thus, she was diagnosed with atopic dermatitis and treated with topical hydrocortisone butyrate. Remission was maintained with proactive treatment using the same topical steroid.

Patient 4: Bilateral eczema on the cheeks started when she was three months old. At four months, eczema appeared on the chest, ears and upper eyelids. She was scratching bilateral flexural eczema on her knees. A diagnosis of atopic dermatitis was made. Hydrocortisone butyrate achieved remission induction, and remission was maintained with proactive use of this steroid.

Patient 5: When she was two months old, she developed eczema on the bilateral cheeks. At five months, bilateral flexural involvement of the wrists and knees was seen, and she was scratching those sites. When she was one year old, eczema on the nape of the neck started, and betamethasone valerate was applied. There was no reactivation after two months of treatment.

Patient 6: When she was 2 months old, she had eczema on the left cheek. At 5 months, she developed eczema bilaterally on her cheeks, neck, elbows and chest. She was scratching those sites. She was diagnosed with atopic dermatitis and treated with hydrocortisone butyrate. Remission was maintained with proactive treatment using the same topical steroid. When she was one year old, she showed reactivation of papular erythema on the truncal skin.

Matched control babies: NCCHD pediatricians monitored the skin of 23 of the 30 matched control babies until at least one year of age. While 20 patients were not diagnosed with atopic dermatitis, three patients were diagnosed with atopic dermatitis by

the referred dermatologists. Namely, 11.1% of the matched control babies developed atopic dermatitis. The cord blood eosinophil percentages of these three babies were 1.0%, 1.0% and 6.0%.

Atopic dermatitis morbidity is known to increase in FPIES patients. Th2-prone immunity and eosinophilia are common features of both diseases. Given the early immunological changes in the uterus, it is no wonder that skin in extensive contact with the amniotic fluid is exposed to some stimuli simultaneously with the gastrointestinal tract. After birth, a robust immune response may occur first in the gastrointestinal tract after exposure to large amounts and high concentrations of antigen, followed by inflammation of skin that has been exposed to relatively low concentrations of some antigens or stimuli.

Cord blood eosinophils and mode of delivery.

The cord blood eosinophil percentages of the total 16,018 control babies were compared among six modes of delivery (Supplementary **Fig. 2**). Cord blood from babies delivered by emergency C/S showed lower eosinophils than spontaneous vaginal deliveries and scheduled C/S ($P < .001$). Stress hormones like cortisol are increased in complicated labor compared with uncomplicated labor.^{E2} Cortisol decreases circulating eosinophils. This might be why cord blood eosinophils were lower in the emergency C/S deliveries compared with the scheduled C/S deliveries.

Fetal Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Patient 4 and age-matched controls

Fetal MRI was performed at 34 weeks of gestation on Patient 4 and on 6 gestational-age-matched control subjects. A blinded radiologist compared the signal intensities of the meconium in the colon in T1-weighted images and the signal intensities of the contents of the small intestine in T2-weighted images (single-shot fast spin-echo).

The fetal MRI of Patient 4 did not show a high T1 signal for meconium in her colon (**Supplementary Fig. 3 D**), whereas such signals were observed in all the control subjects (**Supplementary Fig. 3 C, G**). On the other hand, the contents of the small intestine of Patient 4 showed a very high T2 signal (**Supplementary Fig. 3 F**) compared with each of the controls (**Supplementary Fig. 3 E, G**). These findings are interpreted as indicating that intestinal inflammation increased the intraluminal fluid, which flushed the meconium out of the terminal portion of the GI tract or diluted the meconium in the colon. Very similar MRI findings were reported for congenital chloride diarrhea.^{E3} However, after delivery, this baby girl did not develop chloride diarrhea, but instead manifested FPIES. This finding may suggest that GI inflammation started before birth. Moreover, a very recent report from another hospital demonstrated similar fetal-MRI findings in a case of very early neonatal onset FPIES,^{E4} suggesting that such findings are common in FPIES patients.

Considerations about OFCs

Powell,^{E5} Sicherer, et al.,^{E6} and Nowak-Wegrzyn, et al.^{E7} each described criteria for a positive reaction in oral food challenge tests (OFCs) for diagnosing FPIES. Sicherer et al. wrote that "standardized food challenge elicited diarrhea and/or vomiting within 24 hours after administration of the food." However, the international guideline^{E7} released in 2017

focused on patients who show repetitive vomiting within 4 hours after food challenge and clearly defined a restricted phenotype of FPIES. The latter can be expected to reduce confusion regarding FPIES.

Of the six patients in this study, only two met Nowak-Wegrzyn's criteria^{E7} of repetitive vomiting within 4 hours (**Table 1**) and can be diagnosed as having chronic FPIES. Patients 4 and 5 had repetitive vomiting in response to the challenge tests, but they occurred 6-7 hours (not 4) after challenge. Patients 2 and 6 did not vomit in response to the OFCs, but they experienced frequent diarrhea. Thus, those four patients cannot be classified as FPIES according to the latest FPIES criteria. However, they still fulfilled Sicherer et al.'s earlier FPIES criteria.^{E6} Among the three subgroups of non-IgE-GIFAs, Patients 2, 4, 5 and 6 showed strong similarity to FPIES, but not to FPE or FPIAP. Furthermore, there is still insufficient evidence regarding neonatal onset FPIES. To set strict diagnostic criteria, we must wait for future research results. Therefore, all six patients were handled as FPIES in this report.

References

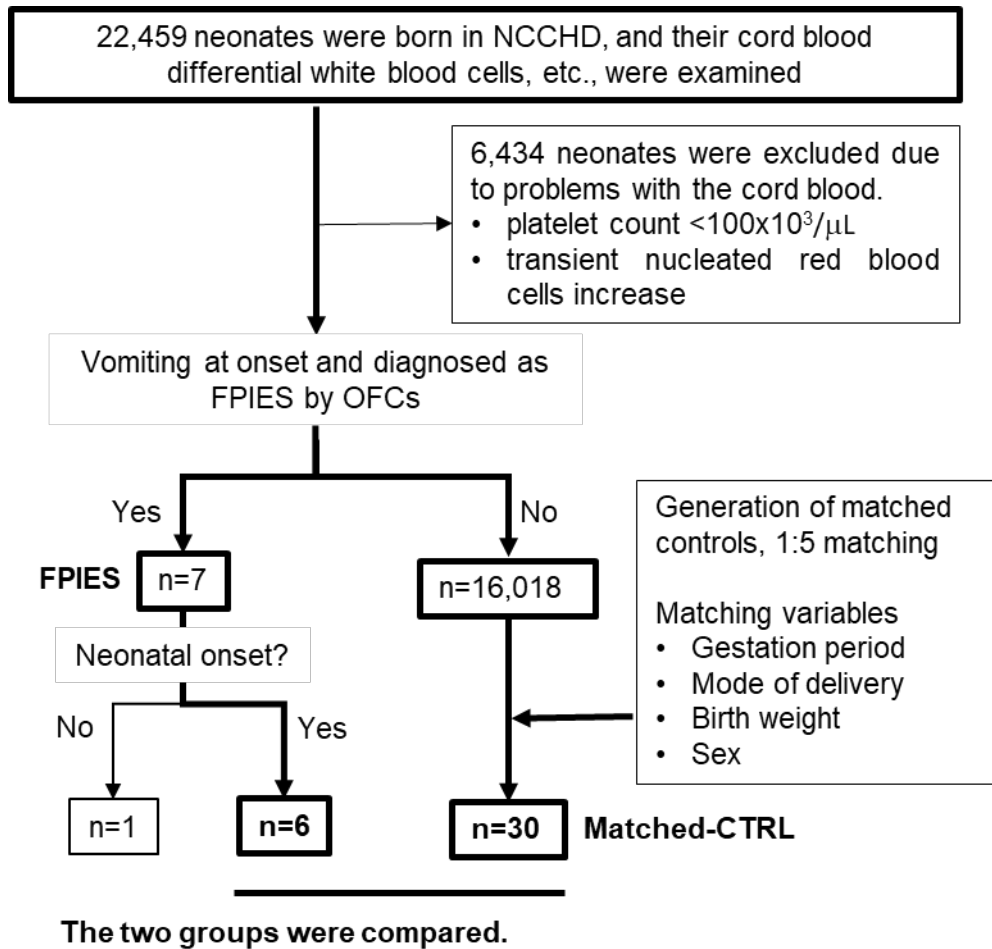
- E 1. Bergstralh EJ, Konsanke JL. Computerized matching of cases to controls. Section of Biostatistics Technical Report Number 56. Mayo Foundation, 1995.
- E 2. Van Cauwenberge JR, Hustin J, Demey-Ponsart E, Sulon J, Reuter A, Lambotte R, et al. Changes in fetal and maternal blood levels of prolactin, cortisol, and cortisone during eutocic and dystocic childbirth. *Horm Res* 1987; 25:125-31.
- E 3. Kawamura T, Nishiguchi T. Congenital Chloride Diarrhea (CCD): A Case Report of CCD Suspected by Prenatal Ultrasonography and Magnetic Resonance Imaging (MRI). *Am J Case Rep* 2017; 18:707-13.
- E 4. Ichimura S, Kakita H, Asai S, Mori M, Takeshita S, Ueda H, et al. A Rare Case of Fetal Onset, Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Neonatology* 2019;

116:376-9.

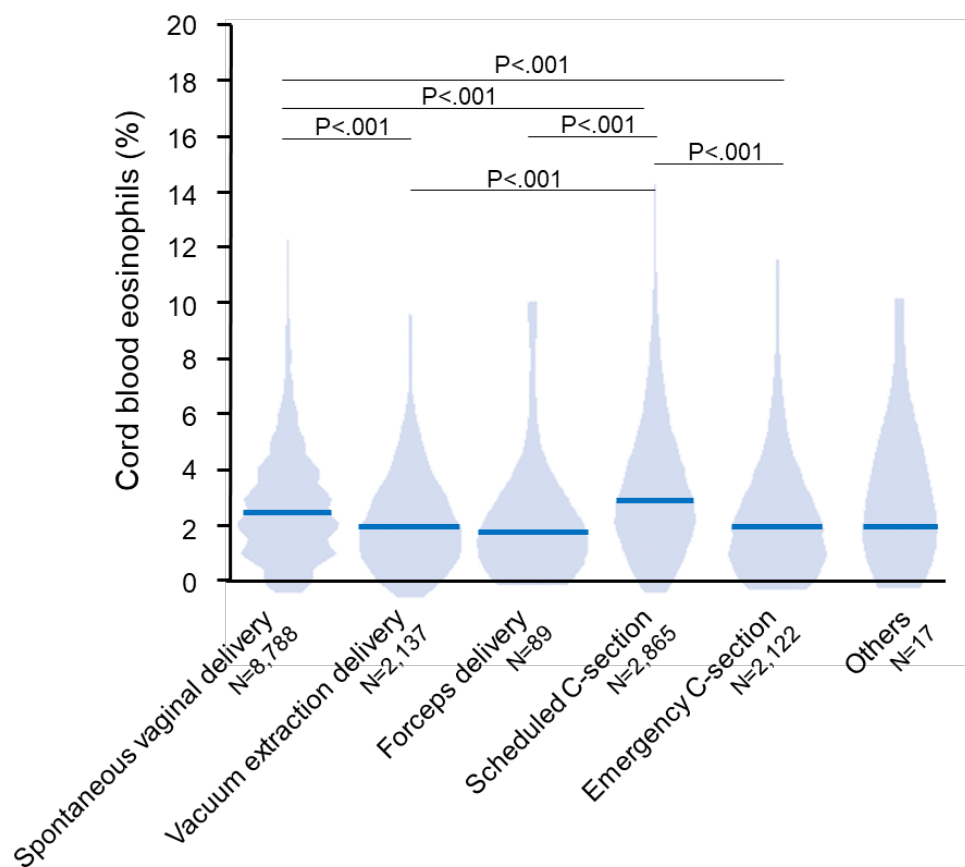
- E 5. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976; 88:840-4.
- E 6. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998; 133:214-9.
- E 7. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139:1111-26.e4.

Supplementary Table 1. Demographics of unmatched controls, matched controls and FPIES patients.

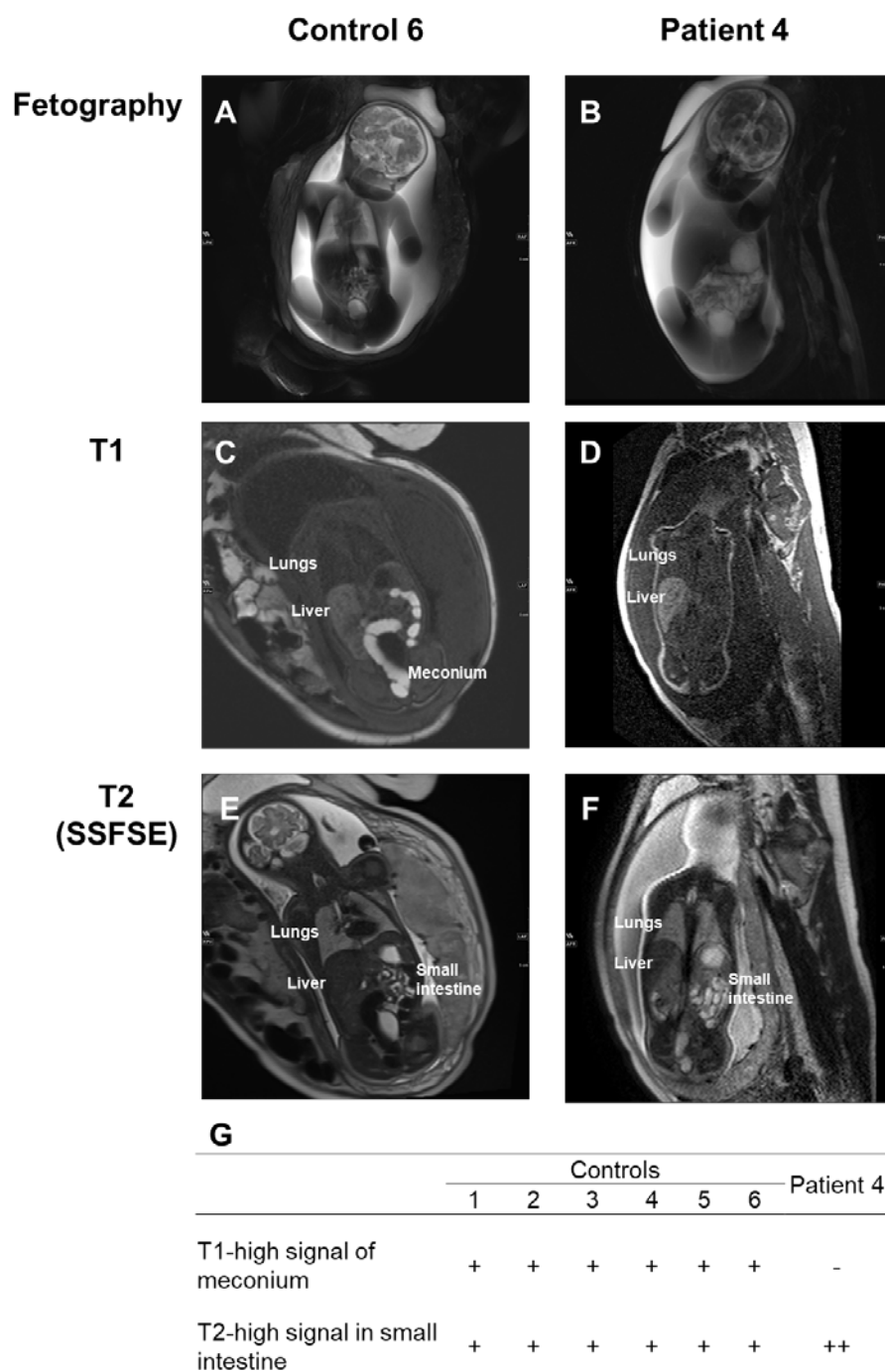
	Unmatched controls N=16,018	Matched controls N=30	FPIES patients N=6
Gestation period (days), median (range)	273 (145-298)	257 (227-290)	256 (228-291)
Birth weight (g), median (range)	2,930 (285-5,045)	2,405 (1,796-2,740)	2,405 (1,902-2,725)
Emergency cesarean section, N (%)	2,023 (12.6)	15 (50.0)	3 (50.0)
Sex: female (%)	7,631 (47.6)	25 (83.3)	5 (83.3)



Supplementary Fig. 1: Selection of the patients and matched controls. Out of 22,459 neonates delivered in NCCHD, 9 patients were identified as having FPIES. Two were excluded because of problems with the cord blood examination. Onset in one patient was late (79th day after birth). Finally, 6 FPIES patients with neonatal-onset were included. For the other 16,018 neonates with valid cord blood data, we performed 1:5 matching. The matching variables were the gestation period, mode of delivery, birth weight and sex. Thirty neonates were extracted.



Supplementary Fig. 2. Cord blood eosinophils and modes of delivery. Cord blood eosinophil percentages were compared among 6 modes of delivery. Violin plots were generated using JMP11. The median of each group is shown as a dark-blue line. The statistical methods employed were ANOVA, and Dunnett's T3 test for multiple comparisons.



Supplementary Fig. 3. Fetal MRI of age-matched controls and FPIES Patient 4 at 34 weeks of gestation. **A** and **B** show MR fetography images. Meconium-related T1-high signals in the colon and rectum were present in Control 6 (**C**) and all the other controls (**G**), but absent in Patient 4 (**D**, **G**). The T2 signal (SSFSE; single-shot fast spin-echo) in the small intestine was very high in Patient 4 (**F**, **G**) compared with Control 6 (**E**). **G**. Similar results were obtained for each of the other five age-matched controls.

令和 3 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 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:)

令和 3 年 3 月 26 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学第二・教授
(氏名・フリガナ) 石原 俊治・イシハラ シュンジ

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 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。

令和 3 年 3 月 26 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部内科学第二・准教授
(氏名・フリガナ) 石村 典久・イシムラ ノリヒサ

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。

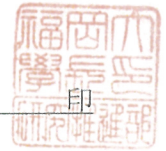
令和3年3月22日

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 朔 啓二郎



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究

3. 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。

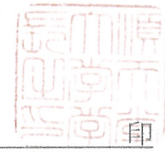
令和3年4月1日

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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 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

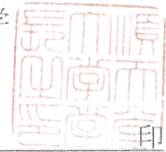
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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) ・該当する口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

令和3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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 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 type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 申告する経済的利益関係がないため)
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) ・該当する口を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。

令和3年4月23日

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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
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。

令和 3 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 栄養管理部・室長
(氏名・フリガナ) 齊藤由理・サイトウユリ

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:)

令和 3 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 消化器科・消化管アレルギー科・診療部長
(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:)

令和 3 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
3. 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:)

令和 3 年 5 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 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



次の職員の令和2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 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 乳児～成人の好酸球性消化管疾患、良質な医療の確保を目指す診療提供体制構築のための研究
- 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
- 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:)