

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、研究も促進されると考えられる。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