

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 東海大学医学部医学科総合診療学系小児科学 教授

研究要旨：好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal disorders [EGIDs]）は好酸球性炎症による消化管機能不全に関連した症状を示す疾患群であり好酸球性食道炎（eosinophilic esophagitis [EoE]）とそれ以外の消化管でのEGIDsの総称であるnon-EoE EGIDs（これまでの好酸球性胃腸炎）からなる。また全国調査、さらに海外からの報告もあり、non-EoE EGIDsは特に小児で診療に難渋していることが認識されてきている。さらに本邦を中心にEGIDs 関連疾患として扱われる新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）ではfood protein-induced enterocolitis syndrome（FPIES）が特に問題になり、これまで本邦で注目されてきた牛乳由来ミルクによる重症FPIESに加え、離乳食期の卵黄でのFPIESの急増が問題となっている。本疾患群全体としては新生児から高齢者までを対象としており、診療科横断的な診療を行うことが重要である。本邦の患者特性を鑑みて遅延なく各学会と連携して情報発信することを目的として研究を行った。公開されている本疾患群のガイドラインの情報の更新・追加が必要な部分を検討し、EGID情報センターのWEBサイトの情報更新や関連学会との情報共有を行い、さらに急性FPIESへのアクションプランを作成し、またnon-EoE EGIDssにおける生物学的製剤の使用状況とその効果についてのシステムティックレビューを行い、いずれも論文報告を行った。公開した情報が活用され関連学会とも情報が共有でき、アクションプランや追加のシステムティックレビューで対応し、ガイドラインの情報の更新、啓発につながった。継続的な診療科横断的連携が本疾患群の円滑な診療体制維持に重要と考えられた。

## A. 研究目的

好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal disorders [EGIDs]）は好酸球性炎症による消化管機能不全に関連した症状を示す疾患群であり好酸球性食道炎（eosinophilic esophagitis [EoE]）とそれ以外の消化管でのEGIDsの総称である好酸球性胃腸炎（eosinophilic gastroenteritis [EGE]）（昨年、国際的にはnon-EoE EGIDsと呼ばれることになった）からなる。また全国調査の論文発表、さらに海外からも報告があり、non-EoE EGIDs、特に小児で診療に難渋していることが明らかになってきている。さらに本邦を中心にEGIDs 関連疾患と認識されている新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）（主に2歳未満）ではfood protein-induced enterocolitis syndrome（FPIES）が特に問題になり、これまで本邦で注目されてきた牛乳由来ミルクによる重症FPIESに加え、離乳食期の卵黄でのFPIESの急増が問題となっている。しかしながら本疾患群全体としては新生児から高齢者までを対象としており、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・治療戦略にとって重要である。また、本邦の患者特性を遅延なく把握し、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、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公開とその他の媒体による情報更新  
EGID情報センターのWeb公開とその他の媒体による情報更新を行う。
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）について検討している。
3. EGID診療体制の構築  
各学会と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  
前身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更新を検討する。

## C. 研究結果

1. EGID情報センターのWeb公開とその他の媒体による情報更新

研究代表者を中心に、班会議で議論の後、EGID患者さん用情報Webサイト

(<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/index.html>) が公開され更新されている。それに加えて、日本小児アレルギー学会の食物アレルギー委員会において本分担研究者が委員として、同学会関連の出版物/会議において、常に本疾患群の情報を更新している。事実、研究発表リストにあるように論文発表や講演を行い、関連疾患の議論の中でも本疾患群に触れるようにし、適切なタイミングで専門施設にご紹介いただけるように、積極的な啓発活動を行った。

2. EGIDレジストリープロジェクト

研究代表者を中心に検討が進んでいる。

3. EGID診療体制の構築

前年度までに作成した拠点診療施設がリストを参考に患者紹介の問い合わせ等が行われた例も確認できている。本分担者への本疾患群患者相談も昨年度までと変わらず寄せられている。他分野の特殊検査を行える施設の紹介やその地域での相談可能な医師の紹介も行った。

4. Minds準拠ガイドラインの改訂

ガイドラインの情報の更新が必要な部分や変更が必要な部分を引き続き検討した。問題となっている卵黄FPIESへの対応として、研究代表者施設を中心に実際の臨床に即したアクションプランを作成し論文報告した。またnon-EoE EGIDsについてより有効な治療が必要な状況であることが本班研究で明らかになったことを受け、non-EoE EGIDsにおける生物学的製剤の使用状況とその効果について、ガイドライン作成時の検索式を修飾し、本研究分担者が中心となってシステムティックレビューを行い論文発表した。8つの報告で5剤の生物学的製剤が使用されているのみであることが明らかになった。

## D. 考察

昨年度までに検討し公開した情報が活用されるようになってきていることが、活動の中で認識できた。情報の更新、また関連の消化器やアレルギーに関連する学会との連携も重要であり、本分担者は日本小児アレルギー学会を中心に連携する役割を果たしている。本研究からも引き続き、情報共有を行うことが本疾患群の円滑な診療体制に

重要であることが明らかになった。またガイドラインの全般改訂は今後に委ねる部分となったが、追加のシステムティックレビューやアクションプランで対応し、情報発信としては補完できたと考えている。

## E. 結論

公開された拠点施設のリストや様々な情報が有効活用されるようになり、その他の啓発活動も奏功し、本疾患群が新生児から高齢者までより広く、様々な分野で認識されるようになった。継続的な診療科横断的連携が本疾患群の円滑な診療体制維持に重要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Tomizawa H, Yamada Y, Arima M, Miyabe Y, Fukuchi M, Hikichi H, C N R Melo, Yamada T, Ueki S. Galectin-10 as a Potential Biomarker for Eosinophilic Diseases. *Biomolecules*. 2022; 12(10): 1385.
- 2) Kama Y, Yamada Y, Koike T, Enseki M, Hirai K, Mochizuki H, Kato M. Allergic Sensitization Is Crucial for the Suppressive Role of *Streptococcus pneumoniae* in the Acute Exacerbation of Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2022; 183(12): 1270-1280.
- 3) Arakawa N, Yagi H, Shimizu M, Shigeta D, Shimizu A, Nomura S, Takizawa T, Yamada Y. Dupilumab Leads to Clinical Improvements including the Acquisition of Tolerance to Causative Foods in Non-Eosinophilic Esophagitis Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Biomolecules*. 2023; 13(1): 112.
- 4) Yamada Y. Recent topics on gastrointestinal allergic disorders. *Clin Exp Pediatr*. 2023; in press.
- 5) Kram Y E, Sato M, Yamamoto-Hanada K, Toyokuni K, Uematsu S, Kudo T, Yamada Y, Ohtsuka Y, Matsumoto K, Arai K, Fukuie T, Nomura I, Ohya Y. Development of an Action Plan for Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Japan. *World Allergy Organization Journal*. 2023; in press.
- 6) 高澤慎也、西 明、磯田有香、則内友博、菊地健太、小山亮太、山田佳之。【小児の便秘:最近の知見】食事内容と腸内細菌叢。小児外科。54巻4号: 350-354, 2022.4.
- 7) 山田佳之。【好酸球性消化管疾患】幼児・成人好酸球性消化管疾患診療ガイドライン。消化器内科。4巻5号: 46-52, 2022.5.
- 8) 山田佳之、足立雄一。ガイドライン解説 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誌.  
36 巻 2 号: 175-178, 2022.6.

- 9) 佐藤さくら、山田佳之. ガイドライン  
解説 食物アレルギー診療ガイドライン  
2021(第 9 章) 食物経口負荷試験.  
日本小児アレルギー学会誌. 36 巻 3 号:  
280-288, 2022.8.
- 10) 山田佳之. 【ケアの介入・搬送・報告の  
タイミングが変わる!新生児の生理・徴  
候と代表的疾患まるごとガイド】(第 3  
章)新生児の代表的疾患 栄養・代謝お  
よび免疫系の疾患 新生児・乳児食物  
蛋白誘発胃腸症(新生児・乳児消化管ア  
レルギー). with NEO. 2022 秋季増刊:  
238-244, 2022.9.
- 11) 山田佳之. 小児領域の検査のピットフ  
ォールとトピックス. 日本臨検査医学  
会誌. 70 巻 10 号: 809-817, 2022.10.
- 12) 山田佳之. 【食物アレルギー「食べる」  
ということを根本から見なおしてみ  
る】食物アレルギーガイドライン 消  
化管アレルギーと関連疾患. 小児科診  
療. 85 巻 10 号: 1283-1288, 2022.10.
- 13) 山田佳之. 【191 の疑問に答える 周  
産期の栄養】新生児・乳児の栄養 食  
物アレルギー 新生児・乳児食物蛋白  
誘発胃腸症(新生児・乳児消化管アレ  
ルギー)の診断と治療. 周産期医学. 52 巻  
増刊: 726-729, 2022.10.
- 14) 山田佳之. 【191 の疑問に答える 周  
産期の栄養】小児科編 Q&A ハイリス  
ク(Question 80) どのような場合にミ  
ルクアレルギーを疑い、どのように対  
応すればよいですか? 周産期医学. 52 巻  
増刊: 511-512, 2022.11.
- 15) 山田佳之. 新・皮膚科セミナリウム  
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. 日本皮膚科学会雑誌.  
132 巻 13 号: 2825-2832, 2022.12.
- 16) 山田佳之. アレルギー用語解説シリー  
ズ 食物蛋白誘発胃腸炎症候群. アレ  
ルギー. 72 巻 1 号: 53-54, 2023.2.
- 17) 煙石真弓、山田佳之. 【アレルギーの  
発症予防】食物アレルギーの発症予防.  
臨床免疫・アレルギー科. 79 巻 3 号:  
288-293, 2023.3.

## 2. 学会発表

- 1) 荒川直哉、山田 諭、西田 豊、石毛 崇、  
八木久子、村上正巳、山田佳之、滝沢  
琢己. 消化管アレルギー 小児消化管  
アレルギーにおける、血中 galectin-10  
濃度測定の意義. 第 71 回日本アレル  
ギー学会学術大会、東京、2022.10.7.
- 2) Kama Y, Yamada Y, Koike T, Enseki M,  
Hirai K, Mochizuki H, Kato M. Allergic  
sensitization is critical for the suppressive  
role of pharyngeal Streptococcus  
pneumoniae colonization in acute

exacerbation of childhood asthma. 第 71  
回日本アレルギー学会学術大会、東京、  
2022.10.9.

- 3) 清水真理子、渡部 悟、鎌 裕一、野村  
滋、清水彰彦、加藤政彦、山田佳之.  
食物アレルギー患者における食物除去  
の状態と CD4+リンパ球表面受容体発現  
の検討. 第 71 回日本アレルギー学会学  
術大会、東京、2022.10.9.
- 4) 奥野由佳子、清水真理子、清水彰彦、  
加藤政彦、野村 滋、山田佳之. 当院救  
急外来を受診した小児アナフィラキシ  
ー入院症例の検討. 第 59 回日本小児ア  
レルギー学会学術大会・2022 JSPACI-  
APAPARI Joint Congress、沖 縄、  
2022.11.12.
- 5) 鈴木尚史、荻野仁志、西森久史、杉山  
謙二、家城英治、東 浩輝、内田恵一、  
吉田利通、長尾みづほ、山田佳之、藤  
澤隆夫. 経母乳的に投与された乳蛋白  
により引き起こされたと考えられる新  
生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 (food  
protein-induced enteropathy) の男児例.  
第 59 回日本小児アレルギー学会学術大  
会・2022 JSPACI-APAPARI Joint  
Congress、沖 縄、2022.11.12.
- 6) 清水真理子、清水彰彦、西 明、野村  
滋、山田佳之. 過去 3 年間に当院で血  
便に対し、消化管内視鏡検査を行った  
症例の検討. 第 59 回日本小児アレル  
ギー学会・2022 JSPACI-APAPARI Joint  
Congress 学術大会、沖 縄、2022.11.13.
- 7) Imaide A, Dohi S, Mitomori M, Gouma M,  
Ishimori S, Enomoto M, Okizuka Y,  
Uchiyama T, Nishino M, Yamada Y,  
Taniuchi S. Severe non-IgE mediated  
Gastrointestinal food allergy in a patient  
with recurrent necrotizing enterocolitis,  
caused by eosinophil extracellular trap cell  
death: A Case Report. 第 59 回日本小児  
アレルギー学会学術大会・2022  
JSPACI-APAPARI Joint Congress、沖 縄、  
2022.11.13.

## 3. 講演

- 1) 山田佳之. ガイドラインを生かした小  
児アレルギー診療 食物アレルギー  
日本発の新しいエビデンス (シンポジ  
ウム). 第 125 回日本小児科学会学術集  
会、福島、2022.4.15.
- 2) 山田佳之. 乳幼児食物蛋白誘発胃腸症  
最新の知見 (教育講演). 第 38 回日本小  
児臨床アレルギー学会、東京、2022.7.3.
- 3) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患の診断  
と治療 (教育講演). 第 71 回日本アレル  
ギー学会学術大会、東京、2022.10.7.
- 4) 野村伊知郎、永嶋早織、楠田理奈、佐  
藤未織、豊國賢治、樺島重憲、山本貴  
和子、福家辰樹、工藤孝広、山田佳之、  
新井勝大、松本健治、大矢幸弘. 「好  
酸球性消化管疾患と機能性消化管障害

(EGID と FGID)」 好酸球性胃腸炎の治療 (シンポジウム). 第59回日本小児アレルギー学会学術大会・2022 JSPACI-APAPARI Joint Congress、沖縄、2022.11.13

- 5) 山田佳之. 「好酸球性消化管疾患と機能性消化管障害(EGID と FGID)」EGID の疫学と診断(non-EoE) (シンポジウム). 第59回日本小児アレルギー学会学術大会2022 JSPACI-APAPARI Joint Congress、沖縄、2022.11.13.
- 6) Yamada Y. Food protein-induced enterocolitis syndrome (シンポジウム). 第59回日本小児アレルギー学会学術大会・2022 JSPACI-APAPARI Joint Congress、沖縄、2022.11.13.
- 7) 山田佳之. 食物アレルギー (成人含む) 「成人領域で取り扱う食物アレルギー(ベーシック)」. 第9回総合アレルギー講習会、大阪、2023.3.18.

4. その他  
なし

G. 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