

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

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への準備** 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ための議論を行う。

**研究分担者**

山田 佳之	東海大学小児科 教授	新井 勝大	同上消化器科・消化管アレルギー科 診療部長
石原 俊治	島根大学内科学第二 教授	大矢 幸弘	同上アレルギーセンター センター長
石村 典久	島根大学内科学第二 准教授	松本 健治	同上免疫アレルギー・感染研究部 部長
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		

## 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 のレジストリー作成と維持

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ー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ー作成と維持

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ー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いらしく、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

令和2年(2020年)度

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。

令和3年(2021年)度

サイトの維持と、改良を行う。

令和4年(2022年)度

サイトの維持と、改良を続ける。

#### 1-② Rainbow クッキングの作成、運営

令和2年(2020年)度

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弁護士の教示を受け、作成した。

令和3年(2021年)度

Rainbow クッキング掲載食品を増やすために、栄養士(森脇かほり)が食品を作成、掲載を行う。また、患者保護者が作成した食品をサイト経由して、森脇、野村が内容を確認後、公開する。新規に食物除去治療を開始する保護者には、これを閲覧してもらう。

令和4年(2022年)度

Rainbow クッキング掲載食品を増やすために、患者保護者が作成した食品をサイト経由して、研究補助者(石井美穂)、森脇、野村が内容を確認後、公開する。

#### 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

令和2年(2020年)度

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。

令和3年(2021年)度

保護者に見てもらい、改良を行う。日本小児アレルギー学会、米国アレルギー学会で発表し、意見を集約する。

令和4年(2022年)度

保護者、医師の意見から、保護者が観察すべき症状の指示があいまいで具体性に欠けるとの意見を受けて、国際的な小児救急において、hypovolemic shock時に使用されている臨床パラメーターへの変更を行う。論文化を行う

### 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(2020年)度

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。

令和3年(2021年)度

国立成育医療研究センターでファーストコホートを開始する。このレジストリの中核として使用する症状スコアとして、適切なものを選定する。セカンドコホート(WEBレジストリ)の構築を計画する。

令和4年(2022年)度

2021年から行われていたEGEサブグループ決定

の国際会議を受けて、レジストリの大幅な再考を行う必要が出てきた。

## 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：

### 令和2年（2020年）度

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。

### 令和3年（2021年）度

ファーストコホート（成育医療センター電子カルテ内の構築）の患者数を増加させ、結果について解析を行う。セカンドコホート（WEBレジストリ）の構築を行い公開する。

### 令和4年（2022年）度

引き続き、ファーストコホート（成育医療センター電子カルテ内の構築）の患者数を増加させ、結果について解析を行う。セカンドコホート（WEBレジストリ）を完成させ、全国の参加医療機関を募る。

## 3. EGID診療体制構築

### 令和2年（2020年）度

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）。

### 令和3年（2021年）度

上記で集められた結果をWEBページにて全国公開する。

### 令和4年（2022年）度

上記の維持を行う。

## 4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

### 令和2年（2020年）度

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。

### 令和3年（2021年）度

班会議で次回改訂におけるコンセプトについて議論する。

### 令和4年（2022年）度

班会議で次回改訂におけるコンセプトについて議論する。

## 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、維持

##### 令和2年（2020年）度

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。

##### 令和3年（2021年）度

WEBページの管理、維持を行った。

##### 令和4年（2022年）度

WEBページの管理、維持を行い、多くの閲覧を得ている。

#### 1-② Rainbow クッキングの作成、維持

##### 令和2年（2020年）度

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、ホームページに搭載された。

##### 令和3年（2021年）度

栄養士および患者保護者が提出したレシピは30種類に上った。新規に食事療法を開始した5名の患者保護者は、いずれも当サイトを見て、食品を

作成し、患者からおいしいとの感想を得ることができた。5名全員が症状寛解を得ることができた。

#### 令和4年(2022年)度

栄養士および患者保護者が提出したレシピは60種類に上った。引き続き、多くの患者が症状寛解を続けることができている。本サイトが重要な役割を果たしている。また、Rainbow 食事療法の論文が公開されたことから、全国の医療機関から問い合わせを受けており、WEB 会議において、各医療機関の指導医、病棟主治医、栄養士を必須出席者として Rainbow 食事療法および、Rainbow クッキングの使用法を議論したうえで、患者に応用することを行っている。

#### 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

##### 令和2年(2020年)度

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。

##### 令和3年(2021年)度

患者保護者へのアンケートにより、症状出現時の行動についてあいまいであるとの意見があり、この点を解決するために保護者が理解しやすいものへ大幅に変更した(資料①)。この結果は、日本小児アレルギー学会(佐藤)、米国アレルギー学会(クラム遠藤)で発表され、議論を行った。

##### 令和4年(2022年)度

Acute FPIES は、原因食物摂取後、1~4 時間後に反復する嘔吐を示す。このとき、急速な小腸の浮腫と腸液の増加が起きるとの症例報告が複数公開された。このため、循環血液量減少性ショックを起し、生命の危機に陥る。循環血液量減少性ショックの代償性ショックの段階で、保護者に重症化サインを認知してもらい、救急医療につなげることが、最も重要であると考えられた。

図のように重症を示す項目として、代償性ショッ

ク段階の症状である、①視線が合わない、②泣き声が弱い、③手足が冷たい、④手足の色が悪い、⑤手足がだらんとしている、の5症状を挙げ、いずれかを認めたら、救急搬送を要請するようにした。これにより、多くの乳児が生命の危機から救われると思われる(WAO journal 2023 アクセプト)。

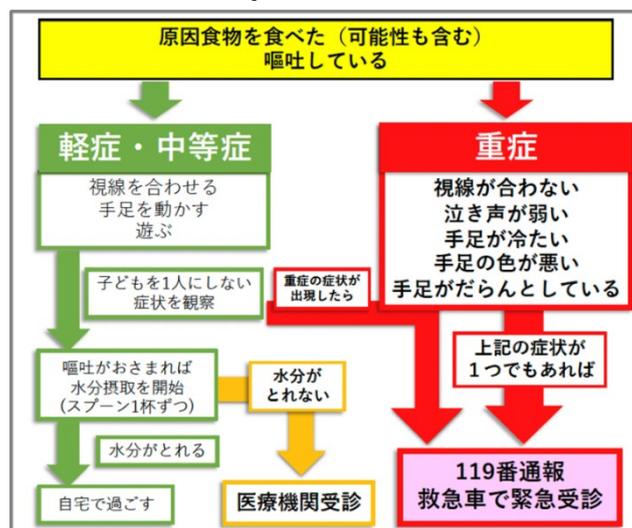


図: Acute FPIES のアクションプラン、資料5の一部抜粋。Acute FPIES は、原因食物摂取後、1~4 時間後に反復する嘔吐を示す。このとき、急速な小腸の浮腫と腸液の増加が起きる。このため、循環血液量減少性ショックを起し、生命の危機に陥る。循環血液量減少性ショックの代償性ショックの段階で、保護者に重症化サインを認知してもらい、救急医療につなげることが、最も重要である。このため、図の赤で示した重症を示す項目として、代償性ショックの症状である、①視線が合わない、②泣き声が弱い、③手足が冷たい、④手足の色が悪い、⑤手足がだらんとしている、の5症状を挙げ、いずれかを認めたら、救急搬送を要請するようにした。

## 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

#### 令和2年(2020年)度

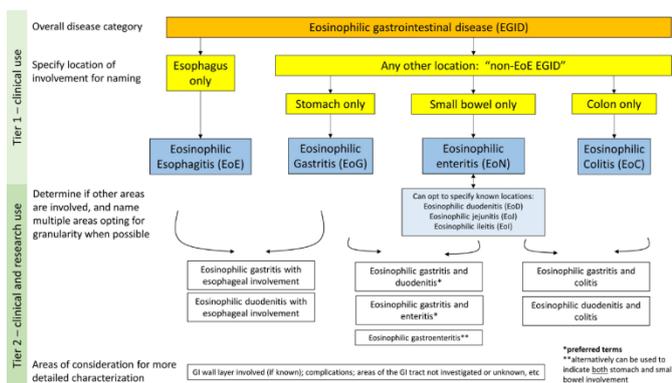
CQ を挙げ、研究目的を明確にし、RQ を絞り込む作業を行った。

#### 令和3年(2021年)度

RQ を定めた。レジストリの症状スコアとして、SAGED スコア: The Symptom Assessment for Gastrointestinal Eosinophilic Diseases (SAGED) Ho

et al. Orphanet Journal of Rare Diseases (2021) 16:495 を最有力な候補として選定した。すなわち、daily score であり、腹痛、嘔気、腹部の張り、食事の際の早期の満腹感、食欲不振、下痢、嘔吐の 8 項目で患者自身に入力を行ってもらうものである。所有権はアストラゼネカ社にあるため、交渉を行い、2022 年 1 月 24 日、License Agreement をかわした。ファーストコホート（成育医療センター電子カルテ内）で、使用を開始した。

令和 4 年（2022 年）度：EGID 国際コンソーシアム（CEGIR）の議論に参加し、そこで推奨された Pesek らの診断基準（2019）を採用し、レジストリー設計を行ってきた。しかし、最大の目的であった、疾患サブグループの策定については、日本からも本研究班の 6 名（野村、木下、石原、石村、山田、大塚）が参加した 2021 年の国際コンソーシアムでの病名策定会議において、議論を重ね、国際的にサブグループが形成された（論文 Clin Gastroenterol Hepatol. 2022：資料 3）。胃に炎症が存在する好酸球性胃炎（EoG）、小腸に炎症が存在する好酸球性小腸炎（EoN）、大腸に炎症が存在する好酸球性大腸炎（EoC）に大きく分類されることに決定した。この分類が、本邦の患者において適切か否かを検討したところ、症状、検査所見ともに病変部位に相当する結果が得られ、適切であると考えられた。このため、この国際的なサブグループ分けを採用することになった。



図：2021 年の国際コンソーシアムでの病名策定会議において、議論を重ね、国際的にサブグループが形成された（論文 Clin Gastroenterol Hepatol. 2022：資料 3）。胃に炎症が存在する好酸球性胃炎（EoG）、小腸に炎症が存在する好酸球性小腸炎（EoN）、大腸に炎症が存在

する好酸球性大腸炎（EoC）に大きく分類されることに決定した。

TABLE IV. Clinical characteristics and natural history of disease localization of each non-EoE EGID

Characteristic	EoG n = 35	EoN n = 35	EoN n = 36	EoC n = 20	Extensive disease n = 25	P- value
Eosinophil infiltration site, n (%)						
Esophagus	9 (26)	17 (49)	0 (0)	0 (0)	7 (28)	<.001*
Stomach (Gastritis)	35 (100)	29 (83)	0 (0)	0 (0)	10 (40)	<.001*
Small intestine (Enteritis)	0 (0)	35 (100)	36 (100)	0 (0)	22 (88)	<.001*
Colon (Colitis)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20 (100)	25 (100)	<.001*

表：2021 年の国際コンソーシアムでの病名策定会議において、胃に炎症が存在する好酸球性胃炎（EoG）、小腸に炎症が存在する好酸球性小腸炎（EoN）、大腸に炎症が存在する好酸球性大腸炎（EoC）に大きく分類されることに決定した。この分類が、本邦の患者において適切か否かを検討したところ、症状、検査所見ともに病変部位に相当する結果が得られ、適切であると考えられた。このため、この国際的なサブグループ分けを採用することになった。

レジストリープロジェクトを行う最大の目的が、このような形で解決したため、幼児～成人の EGID レジストリー開発は、一旦延期すべきと判断し、より緊急性の高い、新生児 - 乳児のレジストリー開発、アクションプラン作成に人的資源、研究費を回させていただくことにした。

## 2-② 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎のレジストリー作成と維持

令和 2 年（2020 年）度

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ー案を作成した。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。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。

令和 3 年（2021 年）度

ファーストコホートは、引き続き正確なデータの蓄積が行われた。70 名の食物蛋白誘発胃腸炎患

者のうち、特に Acute FPIES と診断された 34 名について、集計結果を示す。対象者 34 名の初診時月齢中央値は 10 ヶ月（7-42 ヶ月）、発症月齢中央値 7 ヶ月（5-20 ヶ月）で、19 名（36%）が 3 回以上の嘔吐エピソードを反復していた。原因食物は鶏卵 23 名（68%）、大豆 7 名（21%）、魚 2 名（6%）、小麦、鶏肉、貝それぞれ 1 名（3%）だった。鶏卵については、卵黄のみ 17 名、卵白のみ 2 名、卵黄+卵白 1 名、全卵（卵黄か卵白かは不明）3 名であった。31 名（91%）が原因食物を複数回摂取したあと発症していた。原因アレルゲン特異的 IgE 抗体が陽性（ $\geq 0.35\text{UA/mL}$ ）であったのは 11 名（32%）のみであった。紹介患者 10/29 名（34%）と非紹介患者 5/5 名（100%）が、受診前には FPIES を疑われていなかった。

それ以外のサブグループの登録も進んでいる。特に壊死性腸炎を起こした Chronic FPIES with bloody stool 症例、PH6.9 の重度のアシドーシスを起こした Chronic FPIES 症例など、多くの重要な知見が蓄積されつつある。

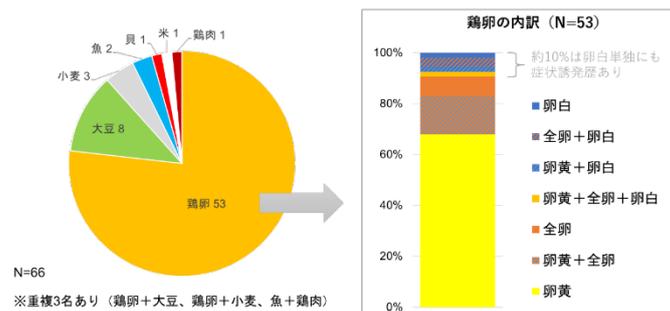
セカンドコホートは、全国の関連病院から WEB にて、主治医と患者保護者から入力いただくシステムを構築した（資料③）。ファーストコホートと同様の内容であるが、スマートフォンからの入力が行いやすいよう、工夫を行った。

#### 令和 4 年（2022 年）度

現時点までに 130 名が登録された。上記レジストリーで acute FPIES の 66 名について解析結果が得られ、学会発表を行い（豊國賢治、日本小児アレルギー学会 2022 年 10 月）論文化中である。



図：食物蛋白誘発胃腸炎レジストリーから、Acute FPIES66 名の解析を行った。原因食物は、鶏卵、大豆、小麦、魚、貝、米、鶏肉の順に多かった。多くを占める鶏卵の、卵黄、卵白の比率であるが、90%が卵黄による発作であり、10%は、卵白のみによる反応であった。



図：食物蛋白誘発胃腸炎レジストリーから、Acute FPIES66 名の解析を行った。発症までに、何回、原因食物を安全に摂取できていたかを調査した。50 名（75.8%）が、複数回、安全に摂取できていて、保護者は安心していただけていたところ、発作が起きていることがわかる。12 名（18%）は 6 回以上安全に摂取できていた後に発症している。

### 3. EGID 診療体制構築

#### 令和 2 年（2020 年）度

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。

#### 令和 3 年（2021 年）度

成人用、小児用向けの医療機関の選定が終了し、WEB サイトに公開した。

<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/hospitals.html>（資料④）

#### 令和 4 年（2022 年）度

引き続き、サイト管理を行い、多くの閲覧を得ている。患者が近傍の適切な医療機関を受診することに貢献している。

#### 4. Minds 準拠ガイドラインの改訂

##### 令和2年(2020年)度

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。

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。

##### 令和3年(2021年)度

班会議で議論を重ねた。

##### 令和4年(2022年)度

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症の疾患診療ガイドライン (Minds 準拠) が 2019 年に一般公開) について、次回の改訂のコンセプトについて議論を重ねた。Acute FPIES (反復嘔吐タイプ) については、国際診療ガイドラインに基づいて改訂を行う予定とした。しかし、Acute FPIES 以外のサブグループは、わが国に多く、体重増加不良、重度の血便、アシドーシス、壊死性腸炎、神経発達症などを起こす重症例が少なくないが、負荷試験が簡便とは言えず、これまで負荷試験によって確定診断が行われた患者は少なかった。現在、世界で通用する科学的手法で規定されたサブグループは Acute FPIES 以外にはなく、日本で多く見られる重症の患者群の論文化が難しい状況にある。このため、日本発信の英文一流誌にアクセプトされる件数が少なく、世界から認められたサブグループ名もないことから、臨床現場の混乱も起きている。これに対し、研究班では、医師マンパワーの増加により、鋭意負荷試験を行うことが可能となり、原因が特定できた患者の登録が増加してきた。これにより正確な臨床データが蓄積されつつある。今後の最重要課題として、当研究班の疾患コホートにより、正確なサブグループを確立し、その名称を決定することが挙げられる。今後3年以内に論文化を行い、研究代表者が Medical Advisory Board として属している、International FPIES Association において、Nowak 代表ら有力者と議論を重ね、アドバイスをいただき、世界で通用する良い病名(サブグループ名)を冠

し、定義を定めて、第一線の医師たちが、診療から研究発表、英語論文化まで、よどみなく行えるようにしたいと切望、計画している。

好酸球性胃腸炎/食道炎については、2020年9月14日、幼児-成人の好酸球性消化管疾患診療ガイドライン (Minds 準拠) が一般公開された。本年度は次回の改定に向けて改訂方針についての議論を行った。図は治療方法の発達にもない、治療アルゴリズム変更案である。

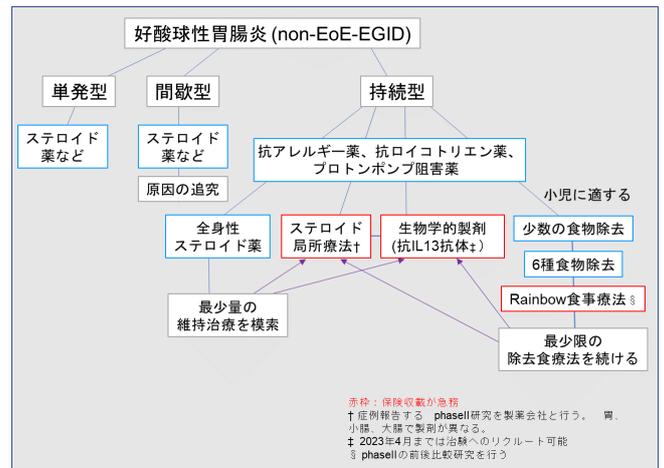


図: 好酸球性胃腸炎の治療アルゴリズム、変更案: 治療に難渋するのは、多くを占める持続型の患者である。小児は主に食事療法を希望される患者が多いため、各種食事療法をまず行う。原因食物が同定され、摂取可能な食物が多くなり、少数の除去食で無症状が達成される場合は、これを続ける。数年経過しても、多くの除去が必要な場合は、新規の治療法であるステロイド局所療法、抗 IL13 抗体療法を行う。成人では、全身性ステロイドを選択する機会が多い。これも少量の維持量で日常生活が送れる場合はよいが、副作用が問題となるレベルであれば、やはりステロイド局所療法、抗 IL13 抗体療法に移行する。

#### 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 のレジストリー作成と維持**  
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ー作成と維持**  
レジストリーが完成し、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ー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。

## 5. その他のプロジェクト

対象疾患である好酸球性消化管疾患は、研究の歴史が浅く、問題点が山積している。このため、以下についても研究を行った。

### 5-① 好酸球性胃腸炎、新規食事療法の開発

Rainbow 食事療法の論文が公開された(Nagashima et al. Allergol Int 2023)。これにより、多くの患者を寛解導入可能な方策が完成した。問い合わせをいただいた医療機関には、指導医、病棟主治医、栄養士の参画の上で、WEB会議によって実施方法を伝達している。

### 5-② 好酸球性胃腸炎、新規治療薬の開発

2つの有力な候補について、研究班を挙げて行った。

- ステロイド局所療法の候補であるゼンタコート(クローン病、回腸末端と大腸前半部に効果を示す)を脱カプセルすることにより、小腸全体に、脱カプセルし更にマイクロカプセルを粉砕することにより胃に効果を示す。倫理委員会承認を受けて、症例集積研究を行っている(豊國賢治、野村伊知郎他、日本アレルギー学会2022)。
- 現在、製薬会社Aによって世界各国で行われている抗IL13抗体の治験について、研究班は計画初期から協力し、バックアップを行ってきた。また、抗IL13レセプター抗体についても、治験開始ができないか、製薬会社Bと会議を重ねている。

**5-③ 好酸球性胃腸炎、病態解明に関する発見:**  
Rainbow 食事療法を行う中で、好酸球性胃腸炎の病態の中心となる免疫細胞の解明に関する、将来の政策研究にも関わる、大きな発見があった。

- 好酸球性胃腸炎の胃粘膜発現マイクロアレイ

解析によって、疾患特異的発現パターンが明確になった。いずれの患者も非常に類似した発現パターンであった（論文執筆中）。

- b) 上記の疾患特異的発現パターンは、サイトカイン X（論文執筆中のため、名称を伏せさせていただく）の下流の分子であることが明らかとなった。
- c) 好酸球性胃腸炎の血清サイトカイン/ケモカイン 64 種類の測定によって、Rainbow 食事療法前に高値を示したサイトカイン Y が測定感度以下まで低下していた。そして原因食物負荷によって、すべてのバイオマーカーが上昇する前に、症状出現前に、サイトカイン Y は上昇を始めていた。

この発見を受けて、サイトカイン Y の血清検査法としての研究をさらに深め、サイトカイン X, Y の組織での産生細胞を特定するために、研究事業 2023-25 年度について申請を行った。

#### **5-④ 好酸球増多症候群 (hyper-eosinophilic syndrome: HES)における、新規遺伝子異常の発見 (4つの疾患、いずれも世界初)。**

本研究班では、好酸球性胃腸炎がその病態において、最も重要な要素を占める、好酸球増多症候群 (hyper-eosinophilic syndrome: HES) の診療と、病態解明を行っており、本年度 4 つの新たな遺伝子異常を発見した。10 名の同患者の重症好酸球性胃腸炎を、Rainbow 食事療法によって改善させている。下の 4 名については、いずれも最重症の好酸球性胃腸炎を発症しており、Rainbow 食事療法なしには救命さえ難しい症例であったが、改善させ、成長発達を達成しつつある。

- a) STAT6 の機能亢進遺伝子異常（2 型免疫の最重要な核内転写因子である STAT6 に関する世界初の発見、全エクソーム解析による発見）J Allergy Clin Immunol 2023 in press (資料 6, 7).
- b) Netherton 症候群の全ゲノム解析により、新規遺伝子異常を発見した（国際学会発表、論文投稿準備中）
- c) 急激な腸管浮腫とイレウスを生じる乳児症例、

遺伝子 XXX-YY（論文準備中のため名称を伏せさせていただく、全エクソーム解析による発見）の欠損が発見された。本遺伝子異常は human では世界初の発見である。

- d) 重症好酸球性胃腸炎、重症湿疹、WEST 症候群、視力障害を示す女兒について、世界初の遺伝子異常が発見された。

#### **5-⑤ 成人 acute FPIES の調査**

Acute FPIES は、乳児に多い疾患であるが、ヨーロッパを中心の成人患者の報告が増加してきた。甲殻類が原因食物として最も頻度が高い。本邦における実態調査の端緒として、埼玉県草加市民病院で調査を行った。対象人口約 10 万人である同病院で診療を受けた患者のうち、甲殻類摂取後になんらかの症状を起こした 100 名について調査を行ったところ、7 名が成人 FPIES の診断基準を満たしていた。40 名は即時型食物アレルギーであった。FPIES 患者はいずれも発作時の重症度は高く、生命の危機的状況にあった。全国には数千名以上の成人 FPIES 患者が存在すると考えられた。成人の FPIES は、乳児～幼児と異なり、反復嘔吐が約半数の患者にしか見られず、強い腹痛と腹部膨満の頻度が高かった。FPIES と即時型食物アレルギーは、発作時の病態、診断法、治療法が大きく異なる。FPIES は、急速な消化管浮腫、腸液分泌の増加により、循環血液減少性ショックを起こしやすく、即時型食物アレルギーはアナフィラキシーショックを起こす。救急医療において効果を示す薬剤も異なるため、両者の鑑別方法を明らかにし、全国で正しい治療法を広める必要があることが判明した。また、オランダンセトロン、グラニセトロンなどの効果の高い薬剤の保険収載を進める必要がある。論文投稿を行い、アクセプトの見込みである（渡辺翔、野村伊知郎）。

表：成人 Acute FPIES と即時型食物アレルギーの違い

	成人 Acute FPIES	即時型食物アレルギー
原因食物を摂取してから症状発現までの時間	1-6 時間	数分~1 時間程度
主な症状	強い腹痛 腹部膨満 嘔吐 下痢	じんましん 呼吸困難 嘔吐
原因食物特異的 IgE 抗体	陰性	陽性
ショックの病態	循環血流量減少性 ショック オンドанセトロン（収載未）	アナフィラキシー ショック エピネフリン筋注
ショックの治療	グラニセトロン（収載未） 細胞外液急速輸注 ステロイド静脈注射	酸素投与 細胞外液急速輸注

### 5-⑥ エコチル 10 万人コホートにおける、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の発症リスク因子の同定

エコチル出生コホート調査において、新生児 - 乳児食物蛋白誘発胃腸炎を発症した患者について、いくつかの変数に注目して解析を行ったところ、出生前の母の抗生物質使用が発症リスク因子として同定された。これを Clin Exp Allergy に投稿、公開された。今後も、更に別の変数について解析を行い、発症リスク因子の同定に努める。

**5-⑦ EGIN 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⑤）。世界で初めて好酸球性胃腸炎が、炎症が長期間持続することを調査で明らかにするとともに、特に小児で症状が重いことも判明した。この論文は、米国アレルギー学会（American academy of asthma, allergy and immunology）Latest issue in AAAAI に選出された。

（Latest issue in AAAAI とは、J Allergy Clin Immunol, J Allergy Clin Immunol Pract に掲載された論文のうち、臨床的に重要と考えられた論文が 1/10 程度選出され、一般読者向けに学会ホームページに解説文を載せるもの）

<https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Latest-Research-Summaries/The-Journal-of-Allergy-and-Clinical-Immunology-In/2021>

5-⑧ 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。

**5-⑨ 卵黄 FPIES、卵黄成分負荷試験**：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、順調に試験を重ねている（佐藤未織、野村伊知郎他、成育アレルギーセンター）。

**5-⑩ 急性食物蛋白誘発胃腸炎、全国患者向け WEB 講座開催**：2021 年 8 月 11 日、全国の患者保護者にむけて参加を募り、60 分の講義と 30 分の質疑応答を行った。非常に活発な議論が行われた。以下に保護者からの感想を抜粋する。

- 点でしか理解できていないことを、線で理解できました。いま分かっていることをかなり詳細にお話しいただき、想像の何倍もの情報と安心感と見通しを得ることができました。
- スライドも、イラストとシンプルな言葉で大変分かりやすく、心を込めて作られたことが伝わりました。お話もとても分かりやすかったです。
- 画面上で拝見したアクションプランを何かしらの形（例えば受診時、講習会受講後など）で配布いただけたらありがたいです。
- インターネット検索だけでは手に入らない臨床現場での情報も聞くことができ、貴重な時間となりました。
- 完全除去であることに不安というか、焦りが無いわけではなかったのですが、「消化管の炎症を遷延させないため」というご説明に、ストンと納得させられました。
- 地方に住んでいる私としては近くのお医者様が頼りです。全国どこへ行っても同じ診療が

受けられるようになればいいなと思います。  
この講座は2022年にも実施され、好評を得た(佐藤未織、豊國賢治、野村伊知郎他)。今後毎年実施する予定である。

## 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。しかし、残された課題が更なる重要性をもって姿をあらわしてきた。このため、令和5年度以降も、研究を続ける必要がある。

## 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)

### G-1 論文発表

1. ○Development of an Action Plan for Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Japan, Kram YE, 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, WAO journal. Accepted.
2. ○Prenatal antibiotic use, caesarean delivery and offspring's food protein-induced enterocolitis syndrome: A National Birth Cohort (JECS). Yamamoto-Hanada K, \* Pak K, Saito-Abe M, Sato M, Miyaji Y, Mezawa H, Nishizato M, Yang L, Kumasaka N, **Nomura I**, Ohya Y; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Clin Exp Allergy. 2023 Jan 20. doi: 10.1111
3. ○Takeuchi I, Yanagi K, Takada S, Uchiyama T, Igarashi A, Motomura K, Hayashi Y, Nagano N, Matsuoka R, Sugiyama H, Yoshioka T, Saito H, Kawai T, Miyaji Y, Inuzuka Y, Matsubara Y, Ohya Y, Shimizu T, Matsumoto K, Arai K\*, **Nomura I\***, Kaname T\*, Morita H\*. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. J Allergy Clin Immunol. In Press,
4. ○Nagashima S, Yamamoto M, Inuzuka Y,

Irahara M, Miyaji Y, Tadaki H, Ito S, Masuda S, Ito Y, Saito Y, Kobayashi S, Morita H, Yoshioka T, Shimizu H, Arai K, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K\*, **Nomura I\***. Tolerability and safety of a new elimination diet for pediatric eosinophilic gastritis and duodenitis. Allergol Int. In Press, doi: 10.1016/j.alit.2022.11.001.

5. ○ Dellon ES, Gonsalves N, Nomura I, Rothenberg ME, Furuta GT, Aceves SS et al. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 15:S1542-3565(22)00143-4.
6. ○Nishimura K, Yamamoto-Hanada K\*, Sato M, Toyokuni K, Ogita H, Kiguchi T, Miyagi Y, Inuzuka Y, Saito-Abe M, Irahara M, Ishikawa F, Kabashima S, Miyaji Y, Fukuie T, **Nomura I**, Ohya Y. Remission of Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Confirmed by Oral Food Challenges in Japan. Nutrients. 2022 Oct 7;14(19):4158.
7. 荻田 博也、野村伊知郎、宮城 俊雅、木口 智之、犬塚 祐介、豊國 賢治、苛原 誠、石川 史、佐藤 未織、齋藤麻耶子、宮地裕美子、樺島 重憲、山本貴和子、福家 辰樹、竹内 一朗、新井 勝大、大矢 幸弘、プロトンポンプ阻害薬にステロイド局所療法を追加し奏功した小児好酸球性食道炎の2症例、日本小児アレルギー学会雑誌、36：224-233, 2022
8. **Yamamoto M, Nagashima S, Yamada Y**, Murakoshi T, Shimoyama Y, Takahashi S, Seki H, Kobayashi T, Hara Y, Tadaki H, **Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I**. Comparison of Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders with Eosinophilic Esophagitis: A Nationwide Survey. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. Published: Sep, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.026>
9. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. Dellon ES, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, Attwood SE, Auth MKH, Bailey DD, Biederman L, Blanchard C, Bonis PA, Bose P, Bredenoord AJ, Chang JW, Chehade M, Collins MH, Di Lorenzo C, Dias JA,

- Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox AT, Genta RM, Greuter T, Gupta SK, Hirano I, Hiremath GS, Horsley-Silva JL, **Ishihara S**, **Ishimura N**, Jensen ET, Gutiérrez-Junquera C, Katzka DA, Khoury P, Kinoshita Y, Kliewer KL, Koletzko S, Leung J, Liacouras CA, Lucendo AJ, Martin LJ, McGowan EC, Menard-Katcher C, Metz DC, Miller TL, Moawad FJ, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nhu QM, **Nomura I**, Nurko S, Ohtsuka Y, Oliva S, Orel R, Papadopoulou A, Patel DA, Pesek RD, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Ruffner MA, Safroneeva E, Schreiner P, Schoepfer A, Schroeder SR, Shah N, Souza RF, Spechler SJ, Spergel JM, Straumann A, Talley NJ, Thapar N, Vandenplas Y, Venkatesh RD, Vieira MC, von Arnim U, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wright BL, **Yamada Y**, Yang GY, Zevit N, Rothenberg ME, Furuta GT, Aceves SS. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb 15;S1542-3565(22)00143-4. doi: 10.1016/j.cgh.
10. **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.
  11. A case of early autoimmune gastritis with characteristic endoscopic findings. Kishino M, **Yao K**, Hashimoto H, Nitta H, Kure R, Yamamoto A, Yamamoto K, Nonaka K, Nakamura S, Tokushige K. *Clin J Gastroenterol*. 2021 Jun;14(3):718-724.
  12. White Opaque Substance (WOS) in **gastrointestinal** lesions. Uchima H, **Yao K**. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;45(5):377-378
  13. Parechovirus infection in an infant with severe abdominal distention. Masanori T, Endo A, Hisata K, **Kudo T**, Shimizu T. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e15075.
  14. Expression of Oncogenic Molecules in Pediatric Ulcerative Colitis. Arai N, **Kudo T**, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, **Ohtsuka Y**, Shimizu T. *Digestion*. 2022;103(2):150-158.
  15. Effectiveness of Biological Agents in the Treatment of Pediatric Patients with Crohn's Disease and Anal Fistulae. Arai N, **Kudo T**, Tokita K, Kyodo R, Sato M, Miyata E, Hosoi K, Ikuse T, Jimbo K, **Ohtsuka Y**, Shimizu T. *Digestion*. 2021;102(5):783-788.
  16. Multicenter, cross-sectional, observational study on Epstein-Barr viral infection status and thiopurine use by age group in patients with inflammatory bowel disease in Japan (EBISU study). Miura M, Shimizu H, Saito D, Miyoshi J, Matsuura M, Kudo T, Hirayama D, Yoshida M, **Arai K**, Iwama I, Nakase H, Shimizu T, Hisamatsu T. *J Gastroenterol*. 2021 Dec;56(12):1080-1091.
  17. Gender disparities in the pediatric allergy-related guidelines in Japan. Inage E, Tanaka Y, Matsui K, Yamada H, Kojima M, Toriumi S, **Kudo T**, Baba Y, Shimizu T. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14941.
  18. Nationwide survey of pediatric gastrointestinal endoscopy in Japan. **Kudo T**, Abukawa D, Nakayama Y, Segawa O, Uchida K, Jimbo K, Shimizu T. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun;36(6):1545-1549.
  19. Novel biallelic mutations in the DUOX2 gene underlying very early-onset inflammatory bowel disease: A case report. Kyodo R, Takeuchi I, Narumi S, Shimizu H, Hata K, Yoshioka T, Tanase-Nakao K, Shimizu T, **Arai K**. *Clin Immunol*. 2022 May;238:109015.
  20. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita

- A, Shimizu H, **Arai K**, Suzuki Y, Hisamatsu T. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):246-266.
21. Both fecal calprotectin and fecal immunochemical tests are useful in children with inflammatory bowel disease. Shimizu H, Ebana R, Kudo T, Sato T, Hara T, Hosoi K, Usami M, Yoshida M, Takeuchi I, Nakase H, Iwama I, **Arai K**, Shimizu T. *J Gastroenterol*. 2022 May;57(5):344-356.
  22. Stool preparation under anaerobic conditions contributes to retention of obligate anaerobes: potential improvement for fecal microbiota transplantation. Shimizu H, **Arai K**, Asahara T, Takahashi T, Tsuji H, Matsumoto S, Takeuchi I, Kyodo R, Yamashiro Y. *BMC Microbiol*. 2021 Oct 9;21(1):275.
  23. Features and Outcomes of Children with Ulcerative Colitis who Undergo a Diagnostic Change: A Single-Center Experience. Ito N, Takeuchi I, Kyodo R, Hirano Y, Sato T, Usami M, Shimizu H, Shimizu T, **Arai K**. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 Jul;24(4):357-365. doi: 10.5223/pghn.2021.24.4.357. Epub 2021 Jul 5.
  24. Intestinal outcome of bone marrow transplantation for monogenic inflammatory bowel disease. Morita M, Takeuchi I, Kato M, Migita O, Jimbo K, Shimizu H, Yoshimura S, Tomizawa D, Shimizu T, Hata K, Ishiguro A, **Arai K**. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14750.
  25. Long-Term Durability of Infliximab for Pediatric Ulcerative Colitis: A Retrospective Data Review in a Tertiary Children's Hospital in Japan. Shimizu H, **Arai K**, Takeuchi I, Minowa K, Hosoi K, Sato M, Oka I, Kaburaki Y, Shimizu T. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021 Jan;24(1):7-18.
  26. 佐藤 琢郎, 竹内 一朗, 清水 泰岳, 伊藤 夏希, 宇佐美 雅章, 荻田 博也, 福家 辰樹, **野村伊知郎**, 大矢 幸弘, 義岡 孝子, 新井 勝大 小児期発症好酸球性食道炎 5 症例の臨床像 日本小児科学会雑誌 (0001-6543)125 巻 4 号 Page631-637(2021.04)
  27. **豊國 賢治**, 山本 貴和子, 吉田 明生, 宮地 裕美子, 樺島 重憲, 福家 辰樹, **野村伊知郎**, 大矢 幸弘、低蛋白血症を伴う重症アトピー性皮膚炎 (SPLAD) の急性期治療とその後の予後 2021 年 70 巻 10 号 p. 1383-1390
  28. **佐藤未織**, **野村伊知郎**, 特集II 好酸球関連疾患、好酸球性食道炎・胃腸炎 臨床免疫・アレルギー科 2021年10月号、2021年10月4日、Vol.76 No.4. p411-416
- G-2 学会発表 (国際学会、招聘講演のみとする)
1. Ichiro Nomura, EGIDs in Asian children: Are they uncommon, or are we missing them? The 15th Congress of APPSPGHAN (Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), October 12th, 2022, Malaysia
  2. Endo Yuri Kram, Miori Sato, Yusuke Inuzuka, Shigenori Kabashima, Tatsuki Fukuie, Satoko Uematsu, Takahiro Kudo, Yoshiyuki Yamada, Yoshikazu Ohtsuka, Kenji Matsumoto, Kiwako Yamamoto-Hanada, Ichiro Nomura, Yukihiro Ohya, Development of an Action Plan for Acute Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome in Japan, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, February 25-28, 2022, Phoenix, AZ, USA.
  3. **野村伊知郎** シンポジウム 16 EGID と FGID 好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) の治療 第 59 回小児アレルギー学会 2022 年 11 月 13 日、宜野湾市、沖縄
  4. **野村伊知郎**、好酸球性消化管疾患 研究の進歩と今後の展望、研究所定例セミナー (7) 2022 年 9 月 16 日、WEB 開催
  5. **野村伊知郎**、基礎から理解する好酸球性消化管疾患、第 30 回 免疫アレルギーTerakoya 勉強会、成育アレルギー中心拠点セミナー④、2022 年 7 月 14 日 WEB 開催
  6. **野村伊知郎**、好酸球性消化管疾患の概念、診断と治療、第 2 回広島小児消化器疾患セミナー、2022 年 5 月 13 日、広島市、WEB 開催
  7. 令和 3 年度横浜市小児科医会総会及び学術講演会 消化管アレルギー診療と最近の動向 **野村伊知郎**、21 年 5 月 13 日 (木曜)

- 19 : 20~20 : 10、横浜市ハイブリッド会議
8. セルジーン社、好酸球性食道炎試験の Investigator Meeting、Closing Remarks : 我が国における好酸球性食道炎患者の増加について (Increasing number of Eosinophilic Esophagitis in our country) **野村 伊知郎** 2021年5月29日、WEB会議
  9. 横浜小児先進医療セミナー 好酸球性胃腸炎に対する多種食物除去療法の安全性・忍容性 **永嶋早織** 2021年7月16日金曜日 WEBセミナー 帝人ヘルスケア主催
  10. 患者向け WEB 講演会、卵黄、卵白による食物たんぱく誘発胃腸症オンライン教室、2021年8月11日、14-15時、**野村伊知郎、佐藤未織、アレルギーセンター**および厚生労働省政策研究班主催
  11. 第4回アレルギー消化器疾患研究会(消化器病学会関連研究会)、特別講演、『好酸球性消化器疾患の全国調査結果と診断治療法の発展』、**野村伊知郎**、2021年8月28日、14 : 30-15 : 20、主催 : 岩手医科大学内科学講座消化器内科、WEB開催
  12. 第22回 免疫アレルギーTerakoya 勉強会、好酸球性消化器疾患、全国調査から見えてきたいくつかの確かなイメージ、**野村伊知郎**、2021年9月17日、WEB会議
  13. **佐藤 未織**、**山本 貴和子**、**齋藤 麻耶子**、**苛原 誠**、**野村 伊知郎**、**大矢 幸弘**、本邦の新生児・乳児消化管アレルギーの有病率及び原因食物について エコチル調査より 日本アレルギー学会、2021年10月8-10日、パシフィコ横浜ノース
  14. **佐藤 未織**、**クラム 由理**、**犬塚 祐介**、**樺島 重憲**、**福家 辰樹**、**植松 悟子**、**工藤 孝広**、**山田 佳之**、**大塚 宜一**、**松本 健治**、**山本 貴和子**、**野村 伊知郎**、**大矢 幸弘**、Food protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES)アクションプランの開発、日本小児アレルギー学会、2021年11月13-14日、パシフィコ横浜ノース
- G-3 診断治療指針、ガイドライン
1. ○**野村伊知郎**、**山田佳之**、**大塚宜一**、**福家辰樹**、**佐藤未織**、**吉田明生**、**大矢幸弘**他 : 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 Minds 準拠ガイドライン、作成主体 ; 厚生労働省好酸球性消化器疾患研究班、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 2018年 <https://www.egid.jp/index/guideline>
  2. ○**野村伊知郎**、**山田佳之**、**大塚宜一**、**石原俊治**、**石村典久**他、**幼児・成人好酸球性消化器疾患診療ガイドライン**、作成主体 ; 厚生労働省好酸球性消化器疾患研究班、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 2020年9月14日公開 [https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/EGIDs\\_guideline.pdf](https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/EGIDs_guideline.pdf)
  3. ○**野村伊知郎**、**木下芳一**、**山田佳之** 厚労省難治性疾患、厚労省ホームページ掲載、患者用、医療者用 好酸球性消化器疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) 好酸球性消化器疾患-2 幼児~成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎 2015年4月公開
  4. ○**野村伊知郎**他、診断治療指針 (ホームページ、新生児乳児アレルギー疾患研究会) <http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
- G-4 申請者作成 患者向け医学情報 WEB ページ
1. 各都道府県で、小児または成人で上下部消化管内視鏡検査が可能な施設の一覧 <https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/hospitals.html#3tab>
  2. 食物蛋白誘発胃腸炎(慢性炎症タイプ)および、Acute FPIES の概説 [https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal\\_allergy.html](https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal_allergy.html)
  3. Rainbow クッキング WEB ページ レシピ 60 に増加 厚労省研究班参加施設の患者に公開
- G-5 プレスリリース
1. 好酸球性消化器疾患における大規模調査の実施 2021年 <https://www.ncchd.go.jp/press/2021/210715.html>
  2. STAT6 機能獲得遺伝子異常患者の発見 2022年12月 [https://www.ncchd.go.jp/press/2022/post\\_1.html](https://www.ncchd.go.jp/press/2022/post_1.html)
  3. 好酸球性胃腸炎の新たな治療開発 (Rainbow 食事療法) 2022年12月 <https://www.ncchd.go.jp/press/2022/1124.html>
  4. 好酸球性消化器疾患における症状の現れ方の

大規模調査を実施 好酸球性胃腸炎では、5-17歳の小児期発症において、「持続型」が75%、野村伊知郎、山本真由、永嶋早織、大矢幸弘、松本健治 2021年7月15日、  
<https://www.ncchd.go.jp/press/2021/210715.html>

#### G-6 マスコミ発表のWEBページ

1. 時事メディカル 好酸球性食道炎の啓発記事 2022/4/9 <https://medical.jiji.com/topics/2510>
2. 時事メディカル 好酸球性胃腸炎の啓発記事 2022/9/25 <https://medical.jiji.com/topics/2684>
3. 日経バイオテク 好酸球性胃腸炎の新たな食事療法を開発 2022/11/24 <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/22/11/24/15186/>
4. 時事メディカル 好酸球性胃腸炎に Rainbow 食事療法を開発 2022/12/5 <https://medical.jiji.com/news/55191>
5. American Journal of Managed Care, Modified Elimination with EGIDs 2022/12/15 <https://www.ajmc.com/view/modified-elimination-diet-may-be-effective-in-children-with-eosinophilic-gastrointestinal-disorders>
6. 日経バイオテク STAT6 遺伝子変異の発見 2022/12/20 <https://bio.nikkeibp.co.jp/atcl/release/22/12/20/15451/>
7. QLifePro 医療ニュース (WEB ニュース)、2021年7月16日、好酸球性胃腸炎、自然歴について

て世界初の大規模調査結果を公表—成育医療センター、野村伊知郎、山本真由、永嶋早織、大矢幸弘、松本健治

<http://www.qlifepro.com/news/20210716/eosinophilic-gastrointestinal-disorders.html>

8. 2021年10月4日 たまひよオンライン 500人に1人の赤ちゃんが発症?! 繰り返す嘔吐や下痢を起こす「食物たんぱく誘発胃腸症」が増えている 野村伊知郎

#### G-7 新聞紙掲載

1. 毎日新聞 東京朝刊 食物蛋白誘発胃腸炎の啓発記事 2022/9/30
2. 地方新聞各紙 (メディカルトリビューンからの配布) 好酸球性胃腸炎の啓発記事 2022年7~9月
3. 毎日新聞 夕刊総合 どうすれば安全安心 子どもの好酸球性胃腸炎、早期治療で成長十分に 2023年3月9日
4. 地方新聞各誌 (共同通信からの配布) 子どもの好酸球性胃腸炎、早期治療で成長十分に 2023年1月~

#### 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