

### 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

**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。

#### 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。

#### 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。

## 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。

### 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。

## 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。

## 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。

## 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、維持を行う。

#### 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。

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。

## 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。レジストリー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 (資料②)

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。

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、精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( $\geq 0.35$ 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。

### 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)

### 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。

## 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。

## その他のプロジェクト

### α. 疫学から免疫機序へ

α-1. 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>

α-2. 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。

α-3. 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。

### β. マスコミなどの情報公開

β-1. 新聞各紙掲載：好酸球性食道炎について、啓発記事を公開した。（資料⑥）

β-2. 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、焦りがな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と思います。

**β-3. 急性食物蛋白誘発胃腸炎、たまひよオンライン記事**：上記の全国 WEB 講座について、たまひよ誌に記事を依頼された。



**β-4. 急性食物蛋白誘発胃腸炎、Yahoo ニュースおよび、Yahoo コメント記事（資料⑦）**

たまひよオンラインの記事から Yahoo ニュースに転送された。下に記事とコメントを抜粋する。



**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炎」が増えている【専門医】**

10/5(火) 11:55 配信 22 コメント



じんましんなどの症状が出る即時型の食物アレルギーとは異なり、原因食物をとってしばらくしてから嘔吐（おうと）や血便などの症状が現れるタイプの食物アレルギー「食物たんぱく誘発胃腸炎（ゆうはついちようしょう）」を発症する子どもが増えているといいます。国立成育医療研究センター アレルギーセンターの野村伊知郎先生は「すぐに症状が現れるわけではないため原因がわかりにくい病気。気づかれずに症状が悪くなってしまった場合、赤ちゃん自身がつかうことはもちろん、発育への影響が出ることも。気になる症状が続くようであればかかりつけの小児科医へ相談してほしい」と言います。どのような病気なのかを詳しく聞きました。

【画像】おなかの病気 細菌性腸炎・食中毒の症状とケアをイラストで解説

見た目や検査ではアレルギーとはわかりにくく、診断しにくい病気

22

コメントを書く

「5カ月ごろに離乳食を開始し、かたゆでにした卵黄を少し、何度か与えたときには症状は出なかったが、2週間後にまたかたゆでにした卵黄を与えると数時間後に突然何度も吐き、顔が蒼白になってしまった。小児科を受診し血液検査をしたが、卵白や卵黄に対するアレルギー反応（IgE抗体）は陰性で、卵アレルギーではないと言われた。7カ月ごろにまたゆでた卵黄を与えたら、前と同じように嘔吐が始まりぐったりした」

↑↑  
下の子がまさにこれでした。  
1歳で消化管アレルギーの診断がついてしばらくは卵除去し、1歳半過ぎに受けた卵黄の負荷試験では反応無しで加熱卵黄解除になりました。  
バケツをひっくり返したように一気に吐いて、胃の中が空っぽになるくらいまで4回ほど嘔吐を繰り返してやっと止まるっていうかんじで、それが3度ほどありました。原因を特定するまでに少し時間がかかりましたが、とにかく嘔吐の仕方がすぐくて怖かったです…。

返信 2件

95

12

sar\*\*\*\* | 10/7(木) 7:18

息子もそうでした。  
産後のすぐは母乳+ミルクで過ごして、退院後直ぐぐらからミルクを飲んだ後に機嫌が悪くなりお腹が張って、実母に「ちょっとおかしいと思う」と言われ、最初は2週間一回病院に行き、それから更に下痢を繰り返して、血便も徐々増え、2日に1回病院に行くほどに。  
休日当番医も含め7件病院を受診し、2ヶ月たってやっと最後の病院で検査し、ミルクによるこの病気の診断をしてもらえました。

診断されて、これだと分かるとこんなに安心したことが。

ただ、遺伝ではないと書いてましたが…  
偶然なのかもしませんが、実は最後の病院は私が赤ちゃんの頃、血便が出た検査した病院で、しかも当時の担当医で私のことを話してもいや…といった感じで検査してわかりました。

なんにせよ、同じように辛い思いをしてお母さんや赤ちゃんが早く診断させて、適切な処置を受けれることを願ってます。

返信 0

10

0

かたいバン | 10/6(水) 19:59

母乳や粉ミルクで下痢止まらない場合もあるけど、上に子供がいなくて「赤ちゃんって

保護者の苦しみ、Diagnostic odyssey (診断がおくられて、病院を巡ること) の多さが反映されていた。

## γ. 治療開発について

### γ-1. 多種食物除去臨床研究

本研究班で開発中の新規食事療法であるが、これまでのベストの治療とされてきた、エレメンタルダイエット (アミノ酸製剤のみを飲む、QOL の低下がはなはだしい) と 6 種食物除去 (鶏卵、乳製品、大豆、小麦、魚介類、ナッツ類を除去する、寛解不能症例が多い) の欠点を補う。今後の EGID 食事療法の中心的役割を果たすと予想している。まずは、永嶋早織、松本健治、野村伊知郎が、多種食物除去の前後比較研究を論文化し、投稿を行った。また、この治療法を語呂合わせで、患者保護者や医療者が主要なコンポーネントを忘れることのないように、Rainbow 除去食療法と名付けた。



図：Rainbow 除去食療法の語呂合わせを示す

γ-2. 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、成育医療研究センター倫理委員会の許可を得て、食事療法不応の EGE に使用し、前後比較研究を行っている。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している。現在 3 名に治療を行っている。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。

γ-3. 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。

## δ. 国際会議、人工知能

δ-1. 国際 EGID 会議で病名決定：国際 EGID 会議において、病名決定を行った。研究班の野村伊知郎、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、意見交換などを行い、デルファイ法で決定した。Dellon 教授らが中心となって論文化、公開された (資料⑧)。

δ-2. 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 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>

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.

**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.

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.

White Opaque Substance (WOS) in **gastrointestinal** lesions.

Uchima H, **Yao K**. *Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;45(5):377-378

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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)

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

**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

## 2. 学会発表

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

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

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

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

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、『好酸球性消化管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

第22回 免疫アレルギーTerakoya勉強会、好酸球性消化管疾患、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

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

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

宮地 裕美子(国立成育医療研究センター アレルギーセンター), 山本 貴和子, 苛原 誠, 石川 史, 岩間 元子, 佐藤 未織, 齋藤 麻耶子, 稲垣 真一郎, 福家 辰樹, 成田 雅美, 野村 伊知郎, 大矢 幸弘、学童期以上の重症アトピー性皮膚炎入院症例の悪化の背景因子と長期予後についての検討、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

### 3.その他

成育医療研究センタープレスリリース、2021年7月15日、好酸球性消化管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

<https://www.ncchd.go.jp/press/2021/210715.html>

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>

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

<https://st.benesse.ne.jp/ikuji/content/?id=112844>

ひよこクラブ子育て TOPICS (資料⑨)

2021年10月5日 YahooNews 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

<https://news.yahoo.co.jp/articles/4ae5b34742213e11c5dcfc51fe26ef96e6492194?page=1>

米国アレルギー学会 (American academy of asthma, allergy and immunology) 好酸球性消化管疾患の全国調査結果が Latest issue in AAAAI に選出された November 2021, <https://www.aaaai.org/Tools-for-the-Public/Latest-Research-Summaries/The-Journal-of-Allergy-and-Clinical-Immunology-In/2021>

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](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

