

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（EGIDs）は好酸球性炎症性疾患であり好酸球性食道炎（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（EGE）からなる。また新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（炎）が関連疾患であり本邦でこれらのガイドラインが作成された。EGIDsは全年齢で発症する慢性疾患である。そのため複数の分野の医師、研究者の関与が重要である。本邦の患者特性を把握し、啓発活動をすすめる、診療体制の構築することが重要と考えられる。本研究では本邦の患者特性を把握し、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。本年度はEGID情報センターのWeb公開・更新がなされた。さらに連携する日本小児アレルギー学会では食物アレルギー診療ガイドラインの改訂があり、本分担者が委員として、情報提供し本疾患群関連章の執筆をした。また研究班員も参加し、国際的な病名の取り決めが行われ、EoE以外のEGIDsはnon-EoE EGIDsと呼ばれることになった。また全国調査が論文発表されnon-EoE EGIDsの問題点が国際的にも認知された。本分担者への相談件数も増加し、ガイドライン等を通じた啓発活動の結果と考えている。また日本小児栄養消化器肝臓学会と連携して小児の拠点病院リストを作成した。ガイドライン改訂については情報収集し、継続審議となった。non-EoE EGIDsは本邦では比較的良好に認知されており、本邦からの発信が重要である。事実、本研究班の全国調査で小児のnon-EoE EGID患者はより多くの問題を抱えていることが明らかになった。患者用webサイトが公開され、また拠点施設が明確になった。国際的に病名が設定され、さらにnon-EoE EGIDでの問題点が明らかになった。今後も患者特性を把握し、啓発活動をすすめる予定である。

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]）からなる。また本邦を中心に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）を含め本研究班の前身の研究によってガイドラインが作成された。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公開とその他の媒体による情報更新
Web上に新たにEGIDの情報を整理して公開する。また学会等の関連情報の更新
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、まとめられた。好酸球性消化管疾患患者さん用情報WEBサイト

(<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/index.html>) が公開された。さらに連携する日本小児アレルギー学会では食物アレルギー診療ガイドラインの改訂があり、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情報提供し執筆した。また研究班メンバーが参加し、欧米の研究者・臨床医ともに国際的な病名の取り決めが行われた。大きな変更としてEoE以外のEGIDsはnon-EoE EGIDsと呼ばれることになった（日本では広義のEGEとして扱われてきた）。また全国調査が論文発表されnon-EoE EGIDsの問題点が国際的にも認知された。

2. EGIDレジストリープロジェクト

研究代表者を中心に準備が進められている。ガイドライン等を通じた啓発により、本分担者への本疾患群患者相談件数がのべ2-3件/月となっている。全体としても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。本年度は小児・成人ともに拠点病院を確認し、リストが作成された（近日中にwebサイトに掲載予定）。本研究分担者は小児について日本小児栄養消化器肝臓学会と連携して小児の拠点病院リストを作成した。さらに日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会で情報提供をした。

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昨年度、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。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部分がある一方で、卵黄のFood-protein induced enterocolitis syndrome

(FPIES) の増加など、近々の問題があり、ガイドラインで一定の方向性を示す段階で

はなく、研究代表者施設を中心に実際の臨床に即して、アクションプランを作成することなどの対応を検討した。来年度以降も継続検討とした。

D. 考察

EGIDsおよび新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症について、前身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一般小児科医にも理解がすすんでいる印象がある。事実、本分担者への相談件数も増えている。またここ2-3年は新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に分類されるFPIESにおいて、これまでは原因として牛乳（ミルク）が問題になっていたが、最近では卵黄によるFPIESが急増している。もともと固形物のFPIESについては食文化や国によって原因が異なる部分があり、卵黄FPIESは特に日本で多い。理由は疾患の認知の問題だけではないと考えられる。牛乳FPIESとも異なる部分があり、今後の研究課題である。本研究班に患者情報が集まることから本研究班でも継続して取り組むことになる。2000年以降にわが国で先行して、また少し臨床像の異なる新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症が増加したことや、今ではnon-EoE EGIDと呼ばれるEGEが本邦では比較的よく知られていたことなど、この分野の疾患の病態解明には本邦から発信できる部分が多い。事実、本研究班の全国調査で、non-EoE EGIDsではよりQOLの低下した患者が多く、特に小児ではその傾向が強くunmet needがあることが国際的にも認知された。さらなる患者情報の集積と啓発活動で、より詳細な本疾患群の状況が把握でき、実臨床に還元できるようになると考えている。

E. 結論

患者用webサイトが公開された。また拠点施設のリストが作成され、明確になった。また国際的に病名が設定された。さらにnon-EoE EGIDでの問題点が明らかになった。増加している卵黄FPIESは今後の研究課題の一つと考えられた。

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) Dellon ES, Gonsalves N, Yamada Y (91人中86番目), Aceves SS. International Consensus Recommendations for

- Eosinophilic Gastrointestinal Disease Nomenclature. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022.
- 2) Ebara Y, Shimizu A, Nomura S, Nishi A, Yamada Y. Mallory-Weiss syndrome complicated by severe aspiration pneumonia in an infant. Oxf Med Case Reports. 2021;2021(10):omab094.
 - 3) Kama Y, Yamada Y, Koike T, Suzuki K, Enseki M, Hirai K, Mochizuki H, Kato M. Antibiotic Treatments Prolong the Wheezing Period in Acute Exacerbation of Childhood Bronchial Asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2022;1-11.
 - 4) Maeda M, Kuwabara Y, Tanaka Y, Nishikido T, Hiraguchi Y, Yamamoto-Hanada K, Okafuji I, Yamada Y, Futamura M, Ebisawa M. Is oral food challenge test useful for avoiding complete elimination of cow's milk in Japanese patients with or suspected of having IgE-dependent cow's milk allergy? Allergol Int. 2022;71(2):214-20.
 - 5) Murai H, Irahara M, Sugimoto M, Takaoka Y, Takahashi K, Wada T, Yamamoto-Hanada K, Okafuji I, Yamada Y, Futamura M, Ebisawa M. Is oral food challenge useful to avoid complete elimination in Japanese patients diagnosed with or suspected of having IgE-dependent hen's egg allergy? A systematic review. Allergol Int. 2022;71(2):221-9.
 - 6) Shimizu A, Shimizu M, Nomura S, Yamada Y. Pyomyositis as a manifestation of late-onset group B Streptococcus disease. Pediatr Int. 2021;63(11):1400-2.
 - 7) 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 Nonesophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders with Eosinophilic Esophagitis: A Nationwide Survey. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021;9(9):3339-49 e8.
 - 8) 山田佳之. 【食物アレルギー】好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 2022 ; 77(1) : 56-61.
 - 9) 村井宏生、苛原 誠、杉本真弓、高岡有理、高橋亨平、和田拓也、山本貴和子、岡藤郁夫、二村昌樹、山田佳之、海老澤元宏. CQ3 日本のIgE依存性鶏卵アレルギー患者もしくはその疑いのある者において、食物経口負荷試験は完全除去回避に有用か？ 日本小児アレルギー学会誌. 2021 ; 35(5) : 490-502.
 - 10) 前田麻由、桑原 優、田中裕也、錦戸知喜、平口雪子、山本貴和子、岡藤郁夫、二村昌樹、山田佳之、海老澤元宏. CQ4 日本のIgE依存性牛乳アレルギー患者もしくはその疑いのある者において、食物経口負荷試験は完全除去回避に有用か？ 日本小児アレルギー学会誌. 2021 ; 35(5) : 503-514.
 - 11) 北沢 博、山出晶子、山本貴和子、二村昌樹、岡藤郁夫、山田佳之、海老澤元宏. CQ1 IgE依存性鶏卵アレルギー患者において、経口免疫療法は完全除去の継続と比較して有用か？ 日本小児アレルギー学会. 2021 ; 35(3) : 279-303.
 - 12) 川本典生、房安直子、佐藤幸一郎、三浦太郎、鈴木修一、中村俊紀、山本貴和子、二村昌樹、岡藤郁夫、山田佳之、海老澤元宏. CQ2 IgE依存性牛乳アレルギー患者において、経口免疫療法は完全除去の継続と比較して有用か？ 日本小児アレルギー学会誌. 2021 ; 35(3) : 304-318.
 - 13) 山田佳之. 【増えている大人の消化管アレルギー】食物アレルギー 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症. 診断と治療. 2021 ; 109(7) : 935-940.
 - 14) 山田佳之. 【新生児のアレルギーとケアQ&A 小児期までのフォローアップもわかる】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. 2021 ; 34(3) : 374-382.
 - 15) 山田佳之. 【食物アレルギー-変わる常識と新たなクリニカルパール】見逃しやすい食物アレルギー 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と好酸球性消化管疾患. 小児内科. 2021 ; 53(6) : 937-942.
 - 16) 山田佳之. 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). 日本小児科学会雑誌. 2021 ; 125(5) : 723-731.
 - 17) 山田佳之. 食物アレルギー診療ガイドライン2021 (9, 16章を担当). 監修: 海老原元宏、伊藤浩明、藤澤隆夫 協和企画. 2021 ; 100-119(9章)、228-243(16章)
2. 学会発表
 - 1) 小泉亜矢、山田佳之、西 明、福田一代、市之宮健二、鏑木浩太、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1例. 第124回日本小児科学会学術集会、Web/京都、2021.4.16-18.
 - 2) 柴田真由子、山田佳之. 1年の経過で診断に至った皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫の1例. 日本小児科学会第366回神奈川県地方会、Web、2021.9.18.
 - 3) 谷内昇一郎、近藤 淳、石森真吾、内山敬達、今出 礼、榎本真宏、起塚 庸、山田佳之. Heiner症候群の1例. 第70

- 回日本アレルギー学会学術大会、Web/横浜、2021.10.8~10.
- 4) 荒川直哉、八木久子、山田 諭、西田豊、山田佳之、滝沢琢己. 好酸球ETosisマーカーgalectin10測定による消化管アレルギーの病態解析. 第70回日本アレルギー学会、Web/横浜、2021.10.8~10.
 - 5) 山田佳之、渡部 悟、野村 滋、清水彰彦、清水真理子、加藤政彦. 食物アレルギー患者におけるTリンパ球表面ケモカイン受容体発現の検討. 第70回日本アレルギー学会学術大会、Web/横浜、2021.10.8~10.
 - 6) 白田由美子、秋山友香、清水真理子、河崎裕英、山田佳之. 慢性GVHD呼吸不全に対し在宅人工呼吸器療法を導入した児の呼吸リハビリテーションと生活支援. 第53回日本小児呼吸器学会、Web/福井、2021.10.22~23.
 - 7) 煙石真弓、大友智史、今村友彦、石丸雅矩、秋山康介、松田晋一、新村文男、山田佳之、望月博之、関口達也、小野隼. 養護教諭の指摘により診断に至った遺伝性毛細血管拡張症の一例. 第53回日本小児呼吸器学会、Web/福井、2021.10.22~23.
 - 8) 土肥周平、今出 礼、西田敬弘、小山智史、郷間 環、石森真吾、榎本真宏、起塚 庸、内山敬達、山田佳之、谷内昇一郎、西野昌光. エレンタールPに対する食物蛋白誘発胃腸炎により壊死性腸炎を発症した一例. 第58回日本小児アレルギー学会学術大会、横浜/ Web、2021.11.13~14.
 - 9) 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. 第58回日本小児アレルギー学会学術大会、横浜/ Web、2021.11.13~14.
3. 講演
 - 1) 山田佳之. 非即時型好酸球性消化管疾患. 第7回総合アレルギー講習会、神戸/ Web、2021.6.5.
 - 2) 山田佳之. 好酸球とその関連疾患. 日本小児科学会第365回神奈川県地方会、Web、2021.6.12.
 - 3) Yamada Y. Non-IgE Mediated Food Allergy: The East and West Perspectives. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Web(Bangkok, Thailand), 2021.8.21.
 - 4) 山田佳之. 消化管アレルギーについて. 第58回日本小児アレルギー学会学術大会、Web/ Web、2021.11.13.
 - 5) 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. 第68回日本臨床検査医学会学術集会、Web/ 富山、2021.11.14.
 - 6) 山田佳之. 生物学的製剤治療の可能性 消化管アレルギー疾患における生物学的製剤治療の展望 (シンポジウム). 第70回日本アレルギー学会学術大会、Web/横浜、2021.10.9.
 - 7) Yamada Y. Non-IgE mediated food allergy. The Asia Pacific Academy of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology, Web, 2022.1.
 - 8) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患 – 診療の実際 –. 第19回日本小児栄養消化器肝臓卒後教育セミナー、Web、2022.1.22.
4. 座長
 - 1) 山田佳之. シンポジウムI. 第31回日本臨床検査専門医会、Web(秋田)、2021.5.21~22.
 - 2) 山田佳之. 特別企画2 セッションタイトル: 喘息発作に対する呼吸理学療法 の理論と実践. 第37回日本小児臨床アレルギー学会、Web(東京)、2021.5.31~6.16.
 - 3) 山田佳之. ~絶対押さえておきたい! 最新アレルギー論文情報~. 第58回日本小児アレルギー学会学術大会. Web/横浜、2022.11.14.
- 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