

19.好酸球性消化管疾患研究室

室長：野村 伊知郎

【ミッション・目標】

現在、好酸球性消化管疾患 (EGID) は、世界中で報告が増加しつつあるが、その診断治療法は未開発の状態にあり、病因病態も不明である。この診断法、治療法の開発、病因、病態の解明を行うことを目標とする。

好酸球性消化管疾患 (EGID)は、新生児-乳児消化管アレルギーと、幼児～成人の好酸球性胃腸炎 (EGE) /食道炎 (EoE)に分類される。世界的には数十万～百万人程度の患者が存在すると概算される。我が国は EGID の増加に早くから直面しており、重症患者も多い。このため、EGID 患者を救うための有効な手段を世界に先駆けて開発し、貢献すべきであると考えます。

【研究プロジェクト】

I. 新生児－乳児消化管アレルギー

1. 疫学
2. 疾患サブグループの特定
3. 診断法開発
4. 治療法開発
5. 診療ガイドライン作成
6. 情報の一般公開
7. Precision medicine, 疾患特異的発現パターン特定、Endtype 特定
8. 免疫学的メカニズム解明
9. 胎内感作のメカニズム解明
10. 発症リスク因子解明

II. 幼児－成人の好酸球性胃腸炎、食道炎

1. 疫学
2. 疾患サブグループの特定
3. 診断法開発
4. 治療法開発
5. 診療ガイドライン作成
6. 情報の一般公開
7. Precision medicine, 疾患特異的発現パターン特定、Endtype 特定
8. 免疫学的メカニズム解明
9. 発症リスク因子解明

III. 遺伝子異常によって好酸球性胃腸炎様の症状、病理組織を呈する患者の解析と診療

【研究体制】（令和2年12月7日現在）

室長：野村伊知郎（病院アレルギーセンター医員併任）

共同研究員：鈴木啓子、永嶋早織、山本真由

【国内共同研究】

成育医療研究センター：

免疫アレルギー・感染研究部（松本健治部長、森田英明室長）、アレルギーセンター（大矢幸弘センター長、福家辰樹医長、山本貴和子医長、宮地裕美子医員、ほか）、消化器科（新井勝大診療部長、清水泰岳医員、竹内一朗医員）、周産期・母性診療センター（左合治彦センター長、伊藤裕司副センター長）、病理診断部（義岡孝子部長）、放射線診療部（野坂俊介統括部長、堤義之診療部長）、ゲノム医療研究部（要匡部長、柳久美子研究員）、栄養管理部（齊藤由理室長、伊東祥幸栄養士、益田静夏栄養士）

外部施設：

群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科（山田佳之部長）

島根大学第二内科（木下芳一副院長、石原俊治教授、石村典久講師）

順天堂大学小児科（大塚宜一客員准教授、工藤孝広准教授）

福岡大学筑紫病院内視鏡部（八尾建史教授）

【国際共同研究】

- ・ International FPIES Association: 代表 Anna Nowak-Wegrzyn 教授（Mount Sinai Hospital, USA）
- ・ Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR): 代表 Mark Rothenberg 教授（Cincinnati Children's Hospital, USA）

【研究の概要】

これまでの研究成果

好酸球性消化管疾患は、消化管を場とする原因不明の慢性炎症性疾患であり、厚労省指定難病である。新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎に大きく分類される。

新生児-乳児消化管アレルギーの報告は西暦 2000 年ころから急激に増加し、現在毎年 2000 名の新生児、乳児患者が新たに発生していると推定されている。重症者では腸閉塞、消化管穿孔、栄養吸収障害による脳発達障害、死亡例などが報告されているが、通常の IgE 依存性アレルギーと異なり、IgE が診断に役立たないため、早期診断は困難を極めることが多い。

我々は、この疾患に早くから注目し、診断治療に従事し、研究班を組織、小児アレルギー学会分科会において新生児-乳児消化管アレルギーの病名を定めた。2009 年以降、2020 年現在まで、厚労省難治性疾患研究班の代表を務めている。全国で間違いない診療が行えるよう、診断治療指針を一般公開した（<http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>）。オンライン患者医療情報データベースを整備して全国からの症例の集積を行い、乳幼児期の消化管アレルギーには 4 つの異なる病型が存在することを報告した（J Allergy Clin Immunol 2011）。2015 年からは Minds 準拠ガイドラインの作成を主導した。最新の国際診断治療指針作成に参画した（International Consensus Guidelines, J Allergy Clin Immunol 2017, 139, 1111-1126）。

実臨床ではこれまでに 600 名以上の患者の診療を行い、全国から患者診療についての相談を連日受け、最重症症例を成育医療研究センターに集約して入院治療を行う体制を整えてきた。現在も常時 5-10 名の重症患者の入院治療（アレルギーセンター他）を行っている。

消化管アレルギーの年長児、成人型ともいえる好酸球性胃腸炎については、島根大学第二内科など、成人消化器内科と連携しながら、新たな治療法開発（多種食物除去とその後の原因食物同定、厚労科学研究費）を栄養科など多業種の協力のもと開発中である。

末梢血を用いた早期診断マーカーの探索を行い、最も臨床診断の困難な乳児好酸球性胃腸炎で血清中の IL-33, TSLP, 6Ckine, MCP3 が高値となることを見いだした（J Allergy Clin Immunol 2016）。また、病態解析として、患者末梢血単核細胞を *in vitro* で抗原刺激した際の免疫応答を検討し（J Allergy Clin Immunol 2013, J Allergy Clin Immunol 2017）、消化器科新井部長と共に生検組織を採取して網羅的な遺伝子発現解析を行い（Allergol Int. 2015, J Allergy Clin Immunol 2017, J Allergy Clin Immunol Pract 2017）、それらの成果を報告してきた。血清の IL-33, TSLP, 6Ckine, MCP3 については、学童-成人においても上昇していることを発見した（2018 米国アレルギー学

会、患者団体 APFED Award 受賞)。

消化管アレルギーの診断治療方法の開発や病態解析は、成育医療研究センターの中長期計画の一つとして明記されており、今後も成育の研究所と病院の連携した取り組みが必要である。

本期間の研究成果

I. 新生児-乳児消化管アレルギー

1. 疫学

全国アンケート調査結果の解析を行った。発症率は0.20%であり、発症時期は、新生児期が50%と非常に早期であった。嘔吐と血便を同時に見る患者は、早期新生児期に集中しており、特別なサブグループであることが証明された。原因食品のクラスターごとの差も明らかになった。論文投稿準備中である。

2. 疾患サブグループの特定

消化管アレルギー疾患コホートをアレルギーセンター医師と協力して、2020年12月から開始させた。2017年に整備された国際診断基準に基づいて、より精密な疾患サブグループを特定することを企図している。1年後には、厚労省研究班所属の6-7か所の施設をセカンドコホートとして発足させ、エビデンスの高いデータを蓄積する予定である。

3. 診断法開発

確定診断法である長期食物負荷試験のプロトコールを完成し、アレルギーセンターにて実施中である。

新生児期発症の患者において、大きな問題である、壊死性腸炎などを起こす患者グループの診断は非常に困難を極める。この診断検査として、放射線診断部、堤診療部長に協力を依頼し、超音波診断を実施開始した。

血清診断法 (IL-33, TSLP, 6Ckine, MCP3)、便好酸球由来分子測定については、協力企業の援助が得られず、開発は一旦中断している。

4. 治療法開発

食事療法有効症例の保護者が、自宅でもおいしく、間違いない除去食調理を実施できるよう、Webサイトを作成中である (名称: Rainbow クッキング、厚労科学研究)。設計は終了し、選定されたIT企業において作成作業中である。

5. 診療ガイドライン作成

新生児-乳児食物蛋白胃腸症診療ガイドライン (Minds 準拠) について、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の承認を受け、Minds ホームページにも掲載された (2019年9月14日)。統括作成責任者: 野村伊知郎、作成責任者: 山田佳之部長 (群馬小児医療センター)、チームリーダー: 大塚宜一客員准教授 (順天堂大学)。

6. 情報の一般公開

診断治療指針、診療ガイドライン、厚労省ホームページの3種類の情報を公開続けている。

7. Precision medicine, 疾患特異的発現パターン特定、Endtype 特定

疾患サブグループのうち、体重増加不良タイプ (Food-protein enteropathy)、血便タイプ (Food-protein-induced proctocolitis syndrome) は診断の特定が困難である場合が多い。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の同定を目指して、患者消化管炎症組織 RNA の蓄積を行った。今後解析を行う。

8. 免疫学的メカニズム解明

卵黄のみに反応する食物蛋白誘発胃腸炎が2015年ころから我が国で急激に患者数が増えているが、この免疫メカニズム解明につながる試験を、負荷試験の一環として行うことを企図し、企業AとMTA契約を結び、成育医療研究センター倫理委員会を通過した。

9. 胎内感作のメカニズム解明

疾患サブグループの内、嘔吐と血便を呈する患者群は、新生児期早期に発症するため、感作の時期がいつなのかが免疫学上の疑問点である。我々は周産期診療部、情報管理部

の協力をいただいて、2万名の臍帯血好酸球データを解析し、消化管アレルギー児において有意に上昇しており、胎内感作が示唆されることを論文化した (Allergol Int 2020)。

10. 発症リスク因子解明

アレルギーセンター、エコチルメディカルサポートセンター主導で行われている10万人コホート研究において、消化管アレルギーの質問紙作成を行った。今後妊娠中など、リスク因子の解析を行う。

II. 幼児—成人の好酸球性胃腸炎、食道炎

1. 疫学

2017年に行われた全国調査の解析が終了し、論文投稿を行った。好酸球性胃腸炎、食道炎合わせて、5900名の患者の存在が推定された。好酸球性胃腸炎、食道炎の発症年齢、性別は大きく異なっていた。前者は男女差はなく、後者は男性が大多数を占めていた。低蛋白血症、日常生活の障害などは小児期の患者の方が頻度が高く、小児期の患者がより重症であることがわかった。

2. 疾患サブグループの特定

好酸球性胃腸炎の疾患サブグループは世界的に明確な基準は定められていない。全国調査の結果から、サブグループを同定することができた。

①6か月以内に寛解する単発型、②増悪と寛解を繰り返す間歇型、③自然寛解が見込めない持続型にわかれ、③持続型が多くを占めることがわかった。

3. 診断法開発

血清診断法 (IL-33, TSLP, 6Ckine, MCP3) については、協力企業の援助が得られず、開発は一旦中断している。

4. 治療法開発

厚労科学研究費で治療開発を行っている、多種食物除去とその後の原因抗原特定治療について、寛解導入期のデータがまとまったため、投稿準備中である。

食事療法有効症例が、自宅でもおいしく、間違いない除去食調理を実施できるよう、Webサイトを作成中である (名称: Rainbow クッキング、厚労科学研究)。設計は終了し、選定されたIT企業において作成作業中である。

新規抗体治療薬の企業主導治験に、木下芳一副院長 (島根大学消化器内科) とともに関わり、PMDAとの折衝を行っている。

5. 診療ガイドライン作成

好酸球性消化管疾患診療ガイドライン (Minds 準拠)を統括作成責任者として作成を行った (厚生労働省難治性疾患政策研究事業)。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承認を受け、2020年一般公開された。統括作成責任者: 野村伊知郎、作成責任者: 山田佳之部長 (群馬小児医療センター)。

6. 情報の一般公開

診療ガイドライン、厚労省ホームページの情報を公開している。

7. Precision medicine, 疾患特異的発現パターン特定、Endtype 特定

原因不明の慢性炎症性疾患であり、診断法である組織好酸球数計測は曖昧な結果を見せることも多い。クローン病、潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患と判別不能な症例の報告もあり、より精密、正確な診断方法が必要である。このため、患者消化管組織各部位の3万のRNAを同時測定する発現マイクロアレイが有用と考えられる。胃、十二指腸、回腸、横行結腸、S状結腸について、好酸球性胃腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症なし対照群それぞれ10-18名の検体を採取終えた (消化器科の協力)。現在、胃の解析を行っており、好酸球性胃腸炎の胃粘膜で特異的に発現上昇する遺伝子群、疾患特異的発現パターンの同定に成功した。今後論文化を行い、他の部位についても解析を進める。

8. 免疫学的メカニズム解明

進捗特になし。

9. 発症リスク因子解明
進捗特になし。

III. 遺伝子異常によって好酸球性胃腸炎様の症状、病理組織を呈する患者の解析と診療

重症の好酸球性胃腸炎の症状を呈する患者の内、一部は遺伝子疾患が疑われた。これまでに室長が診療を行ってきた3名について、IRUD-Pに提出を行った。

① 重症アトピー性皮膚炎様湿疹、重症好酸球性胃腸炎合併、男児例、原因分子の変異（ヒトにおいて初）が特定され（ゲノム医療研究部柳研究員、要部長）、機能解析（免疫アレルギー研究部森田室長ら）によって変異蛋白の異常を説明できた。現在、研究所各部、消化器科、アレルギーセンターとともに論文投稿準備中である。

② 重症アトピー性皮膚炎様湿疹、重症好酸球性胃腸炎、West症候群の合併女児例。

③ 重症好酸球性胃腸炎、男児例。炎症の程度が強く、あらゆる食物に対して炎症反応を示す男児例。

この他、外科診療中の、新生児期から異常緊満し、血流の途絶を伴う腹部膨満、緊急回復手術を繰り返した男児症例があり、ある遺伝子の異常（ヒトにおいて初）が疑われている。これもIRUD-Pに提出予定である。

上記のような遺伝子異常を示す重症好酸球性消化管疾患患者は全国に数百名は存在すると考えられる。放置すれば成長障害、発達遅滞、重度の慢性炎症など、大きな障害を持つが、早期発見し、標準治療または分子標的治療によって、治療が可能となれば、彼らの人生は大きく好転する可能性がある。これらの患者を集約して、遺伝子異常の検出、機能解析、分子標的治療実施を行うセンターの役割を機能させたいと希望している。

【2019年 研究業績】

下線は研究実施時点において国立成育医療センター研究所、好酸球性消化管疾患研究室に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著（欧文）]

1. 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*. 2019 Nov 28.

[原著（和文）]

なし

[総説（欧文）]

なし

[総説（和文）]

- 1) 野村伊知郎：好酸球性消化管疾患、週刊医学のあゆみ、270（11）、2019年9月14日発行、1053-8.
- 2) 野村伊知郎：好酸球性消化管疾患、生涯教育シリーズ96、指定難病ペディア2019、231-2、日本医師会雑誌、第148巻特別号（1）、2019年6月15日発行

2. 学会発表

[招待講演・特別講演・シンポジウム・ワークショップに限定]

1. 野村伊知郎、消化管免疫のトピックス、第12回免疫アレルギーTerakoya勉強会、2019年7月

5日、国立成育医療研究センター病院講堂

2. 野村伊知郎：教育講演、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸症 新しい診療ガイドライン、日本小児科学会総会、金沢、2019.4.20
3. 野村伊知郎 好酸球性食道炎の治療 第6回免疫アレルギーTerakoya 勉強会、2019年1月18日、国立成育医療研究センター、東京

ガイドライン

1. 野村伊知郎、山田佳之、大塚宜一、鈴木啓子、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診療ガイドライン (Minds 準拠)、作成主体；厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班、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 2019年2月 <https://www.egid.jp/index/guideline>

【公的研究費 研究代表者】

厚生労働省

野村伊知郎 厚生労働科学研究費 難治性疾患等政策研究事業 (平成29～令和元年度)

「好酸球性消化管疾患、重症持続型の根本治療、多種食物同時除去療法の

診療体制構築に関する研究」助成金額 555万円 (令和元年度)

【その他】

[教育活動・社会貢献]

野村伊知郎

1. 新生児乳児アレルギー疾患研究会主宰、新生児乳児消化管アレルギー診断治療指針をインターネットホームページ上に一般公開 (<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>)
2. 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 好酸球性消化管疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) 好酸球性消化管疾患-2 幼児～成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎
3. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤講師
4. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医

【2020年 研究業績】

下線は研究実施時点において国立成育医療センター研究所、好酸球性消化管疾患研究室に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著 (欧文)]

1. Suzuki H, Tsutsumi Y, Morita H, Motomura K, Umehara N, Sago H, Ito Y, Arai K, Yoshioka T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. Cord blood eosinophilia precedes neonatal onset of food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). Allergol Int. 2020 Nov 16.
2. Nowak-Wegrzyn A, Cianferoni A, Bird JA, Fiocchi A, Caubet CJ, Arasi S, Barad AV, Bingemann T, Brown-Whitehorn T, Durban T, Green T, Konstantinou G, Leonard S, Lightdale J, Muraro A, Nomura I, Spergel J, Venter C, Managing food protein-induced enterocolitis syndrome during the coronavirus disease 2019 pandemic: Expert recommendations. Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jul;125(1):14-16.

3. Irahara M, **Nomura I**, Takeuchi I, Yamamoto-Hanada K, Shimizu H, Fukuie T, Yoshioka T, Arai K, Ohya Y. Pediatric patient with eosinophilic esophagitis and pollen-food allergy syndrome, Asia pacific allergy, 2020 Jul 13;10 (3):e28.

[原著 (和文)]

- 1) 西村幸士、福家辰樹、宮地裕美子、犬塚祐介、豊国賢治、苛原誠、石川史、佐藤未織、齋藤麻耶子、山本貴和子、成田雅美、**野村伊知郎**、大矢幸弘 経口免疫療法中に異食症により発見された好酸球性胃腸炎の1例 アレルギー 69, 123-128, 2020.

[総説 (欧文)]

なし

[総説 (和文)]

- 1) **野村伊知郎**、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎、今日の治療指針 2020、845-846.
- 2) **野村伊知郎**、研究開発のトピックス：新生児期発症の消化管アレルギー、成育だよ Vol.20, 立春号、10p, 2020.

2. 学会発表

[招待講演・特別講演・シンポジウム・ワークショップに限定]

1. **野村伊知郎** 消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎 第25回 お茶の水小児アレルギー研究会、2020年12月12日 Web開催
2. **Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Miori Sato, Kenji Toyokuni, Koji Nishimura, Hideaki Morita, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto.** Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in Japan, Symposium-20, JSA/WAO XXVII World Allergy Congress (WAC2020), Kyoto, Japan (Web meeting)
3. **野村伊知郎**、消化管アレルギーupdate、第17回免疫アレルギーTerakoya勉強会、19:00~20:00、国立成育医療研究センター、研究所2Fセミナー室、2020年2月7日

ガイドライン

1. **野村伊知郎**、山田佳之、大塚宜一、木下芳一、石村典久、工藤 孝広他：幼児・成人好酸球性消化管疾患診療ガイドライン (Minds 準拠)、作成主体：厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班、協力：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/allergy/EGIDs_guideline.pdf
2. **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
好酸球性消化管疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)
好酸球性消化管疾患-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
3. **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>

【公的研究費 研究代表者】

厚生労働省

野村伊知郎 厚生労働科学研究費、難治性疾患政策研究事業 (令和2年度~4年度) 「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」 900万円 (令和2年度)

成育医療研究開発費

野村伊知郎 成育医療研究開発費（令和2年度～4年度）小児～青年期の好酸球性消化管疾患、
発現マイクロアレイ解析による疾患特異的発現パターン特定と治療反応性予測 200万円（令
和2年度）

【その他】

[教育活動・社会貢献]

野村伊知郎

1. 新生児乳児アレルギー疾患研究会主宰、新生児乳児消化管アレルギー診断治療指針をインター
ネットホームページ上に一般公開（<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>）
2. 東京慈恵会医科大学小児科非常勤講師
3. 日本アレルギー学会代議員および日本アレルギー学会認定指導医