

18. 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】

当研究室のミッションは、世界的に報告が増加しつつある好酸球性消化管疾患 (EGID)について、疾患概念の構築、病名の制定、診断法開発、治療法開発、病因、病態の解明を行うことである。好酸球性消化管疾患 (EGID)は、幼児～成人の好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) /食道炎 (EoE)、新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、また全年齢に分布する、急性 Food-protein induced enterocolitis syndrome (Acute FPIES) に分類される。いずれも、厚生労働省指定難病である (指定難病 98)。世界的には数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、重症患者も多く、欧米よりも重大な問題と対峙している。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られる。

1. 幼児～成人の好酸球性消化管疾患 (EGID) は、好酸球性食道炎 (EoE) と好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) に大きく分かれる。好酸球性胃腸炎は、日本に多く、胃、小腸、大腸と、広範囲の消化管が障害される。栄養吸収障害、嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢、腹水、血便などが長期にわたって起きるため、QOL の低下が著しい。2021 年には、全国調査の結果、19 歳までの小児期の発症が 40% と多く、しかも重症度が高く、長期に続く持続型の患者が 75% を占めることがわかった。好酸球性胃腸炎は、経口ステロイド内服が通常行われる治療であるが、この結果、長期の維持治療には適さないことが明らかとなった。このため新規治療の開発が必須である。このため、室では①2010 年から開発を行ってきた新規食事療法を完成しつつあるとともに、②局所ステロイド内服治療の開発、③抗 IL13 抗体、抗 IL13 受容体抗体の企業治験実施を促している。当センター病院において 200 名の患者の診断治療を成功させ、2012 年から行っている血清サイトカイン/ケモカインの上昇分子の特定、消化管組織発現マイクロアレイ解析による Precision medicine の実施は佳境を迎え、疾患特異的発現パターンの特定、中核となる免疫細胞の特定に近づいている。
2. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 は 2000 年前後から急増している。全国の新生児集中治療室などで死亡症例、消化管の栄養吸収障害から神経発達症を発症した症例があいつぎ、原因不明の疾患あるいは食物特異的 IgE 抗体が検出されない食物に対する炎症反応として扱われていた。これに対し 2007 年、病名を制定し、診断ステップ、食物除去の方法を、診断治療指針として公開することにより、全国の医師に周知してもらい、重大な事故を防いできた。現在まで発症時の暫定的サブグループ名付与 (クラスター分類)、全国の罹患率算出、国際 FPIES アソシエーションに所属して国際ガイドライン 2017 の作成を行ってきた。血清サイトカイン/ケモカインの上昇分子の特定、消化管組織発現マイクロアレイ解析による Precision medicine の実施、論文文化も行ってきた。2019 年には Minds 準拠診療ガイドラインを総括委員長として作成した。これまでに、当センター病院において 1000 名を超える患者の診断治療を成功させてきた。今後は、すべてのサブグループに有効な血清診断方法の発達、負荷試験によって確定された患者のコホート研究により、国際的に認められるサブグループ疾患名の策定、発症リスク因子の同定を行ってゆきたい。
3. 急性 Food-protein induced enterocolitis syndrome (Acute FPIES) は、2017 年頃から急激に本邦で増加してきた。乳児から成人まで患者が存在し、誤食時は循環血液量減少性ショックを起こす。この社会的な認知を新聞、WEB などを通じて広め、救急現場で正確な診断治療が行えるよう、アクションプランを作成している。本症についても、疾患コホートにより、発症リスク因子、trajectory を見るために症例を集積しつつある。血清サイトカイン/ケモカインの上昇分子の特定も行っている。

4. 好酸球増多症候群 (Hyper-eosinophilic syndrome: HES) は、遺伝子の異常により好酸球が末梢血で異常高値を示す疾患である。乳児期から重症の好酸球性胃腸炎を示すことが多いため、適切な食事療法を行わないと、救命さえ難しい患者も存在する。我々は当センター病院においてこれまで 10 名の HES 患者の診断治療にあたり、うち 4 名では IRUD-P によって、それぞれ単一遺伝子の世界初の異常を発見した。HES の全国での患者の把握と、治療方針の策定をリードしてゆく。

【研究プロジェクト】

1. 好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID) と好酸球性食道炎 (EoE)

- a. 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備
- b. Minds 準拠診療ガイドラインの作成（5 年ごと改訂）
- c. 疫学
- d. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- e. 血清診断法の開発
- f. 新規治療法開発（Rainbow 食事療法）
- g. 新規治療法開発（局所ステロイド内服）
- h. 新規治療法開発（抗 IL13 抗体、抗 IL13 受容体抗体の企業治験援助）
- i. 発症リスク因子の解明（疾患コホート研究）
- j. 情報の一般公開
- k. 難病の政策への貢献

2. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

- a. 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備、決定する
- b. Minds 準拠診療ガイドラインの作成（5 年ごと改訂）
- c. 疫学
- d. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- e. 血清診断法の開発
- f. 発症リスク因子の解明（疾患コホート研究）
- g. 情報の一般公開
- h. 難病の政策への貢献

3. 急性 Food-protein induced enterocolitis syndrome (Acute FPIES)

- a. Minds 準拠診療ガイドラインの作成
- b. 疫学
- c. 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine
- d. 血清診断法の開発
- e. 救急診療アクションプラン作成
- f. 発症リスク因子の解明（疾患コホート研究）
- g. 情報の一般公開
- h. 難病の政策への貢献

4. 好酸球増多症候群 (Hyper-eosinophilic syndrome: HES)

- a. 新規遺伝子異常の発見

[医療・社会への貢献]

1. 疾患情報のわかりやすいWEB公開、患者向けオンライン教室
2. 難病政策への貢献、医療補助システムの構築援助
3. 若手研究者の育成
4. 国際連携と情報発信

【研究体制】

室長：野村伊知郎

研究員：楠田理奈（R3年5月～）

共同研究員：鈴木啓子（H30年11月～）、永嶋早織（H30年11月～）、山本真由（H30年10月～R3年3月）、渡辺翔（R4年8月～）

事務：石井美穂（R4年4月～）森脇かほり（R3年1月～R4年5月）

【国際共同研究】

1. アメリカ、アンナ・ノヴァク教授（ニューヨーク、マウントサイナイ病院）が代表を務める国際 FPIES Association：野村はメンバーとして Acute FPIES の国際ガイドライン制定などに参加してきた。
2. アメリカ、マーク・ローゼンバーグ教授（Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio）らが代表を務める Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers：野村はメンバーとして、国際EGIDサブグループ名制定会議などに出席してきた。

【成育医療研究センター、好酸球性消化管疾患の診断治療と Precision medicine を行うチームを形成】

センター病院：これまでに 1100 名程度の好酸球性消化管疾患の診断治療を成功させてきた。現在も常時、入院患者 10-15 名の診療を行っており、高度な問題にも対応可能

1. アレルギーセンター：大矢幸弘センター長、福家辰樹診療部長、山本貴和子診療部長、樺島重憲医師、佐藤未織医師、豊國賢治医師、遠藤クラム由理医師、フェロー先生方
2. 消化器科：新井勝大診療部長、清水泰岳医師、竹内一朗医師、フェロー先生方
3. 周産期診療部新生児科：伊藤裕司診療部長、諫山哲哉診療部長、塚本桂子医長、他の先生方
4. 総合診療部：総合診療科、救急診療科、教育研修センターの先生方
5. 小児外科：金森豊診療部長、藤野明浩診療部長、他の先生方
6. 移植外科：笠原群生病院長、他の先生方
7. 手術・集中治療部の先生方
8. 放射線診療部：野坂俊介統括部長、堤義之診療部長他の先生方
9. 免疫科：河合利尚診療部長
10. 病理診断部：義岡孝子統括部長他の先生方
11. 栄養管理部：齊藤由理室長、益田管理栄養士他の皆さん

研究所：正確な病態、疾患サブグループを把握するための Precision medicine、遺伝子異常の発見をチームとして行った

1. 免疫アレルギー・感染研究部：松本健治部長、森田英明室長、斎藤博久副所長（元）、他の皆様
2. 周産期病態研究部：中林一彦室長
3. 再生医療センター：梅澤明弘所長、阿久津英憲部長、他の皆様
4. ゲノム医療研究部：要匡部長、柳久美子研究員、五十嵐ありさ研究員、他の皆様

5. システム発生再生医学研究部：高田修治部長
6. 成育遺伝研究部：小野寺雅史部長、内山徹室長

【国内共同研究】

1. 慈恵医科大学第三病院 小児科：勝沼俊雄教授
2. 杏林大学 小児科：成田雅美教授
3. 東邦大学医療センター大森病院 小児科：渡邊美砂講師
4. 昭和大学病院 小児科：宮沢篤生講師
5. 慶應義塾大学病院 小児科・アレルギー科：明石真幸専任講師
6. 神奈川県立小児医療センター アレルギー科：高増哲也医長
7. あいち小児保健医療総合センター アレルギー科：伊藤浩明センター長
8. 国立病院機構三重病院 小児科：藤澤隆夫特別診療・研究役
9. 国立病院機構三重病院 小児科：長尾みづほ臨床研究部長
10. 広島大学病院 小児科：岡田賢教授・小児血液腫瘍科長
11. 山口大学医学部附属病院 小児科：長谷川俊史教授
12. 防衛大学病院 消化器内科：穂苅量太教授
13. 岩手医科大学付属病院 消化器内科：松本主之教授
14. 理化学研究所 情報総合本部：川上英良チームリーダー
15. 島根大学医学部附属病院 消化器内科：石原俊治教授
16. 島根大学医学部附属病院 消化器内科：石村典久准教授
17. 島根大学医学部附属病院 光科学診療部：大嶋直樹講師
18. 兵庫県立姫路循環器病センター：木下芳一センター長
19. 東海大学医学部 総合診療学系 小児科学：山田佳之教授
20. 福岡大学筑紫病院 消化器内科：八尾建史教授
21. 福岡大学筑紫病院 消化器内科：金光高雄助教授
22. 福岡大学筑紫病院 消化器内科：石川智士助教授
23. 順天堂大学医学部 小児科：大塚宣一客員教授
24. 順天堂大学医学部 小児科：工藤孝広先任准教授
25. 順天堂大学医学部 小児科：稲毛英介助教授
26. 東京都立小児総合医療センター 消化器科：細井賢二医長
27. 埼玉医科大学病院 総合診療内科：小林威仁准教授

【研究の概要】

1.好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID)と好酸球性食道炎 (EoE)

1-a 疾患サブグループの疾患名を国際的に整備

これまでの研究成果

食道のみに炎症がある好酸球性食道炎 (EoE) のみが国際的に定められていたが、胃—小腸—大腸と広い範囲に炎症がある好酸球性胃腸炎 (non-EoE EGID)のサブグループの分類法はなかった。

本研究期間 (2021—22 年) の成果

2021 年に世界各国から 90 名が参加し、国際会議が開かれた。日本からは、野村が研究代表を務める厚生省政策研究班から 6 名が参加した。サブグループの分類をデルファイ法で決定した (Dellon, Nomura, Aceves et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2022)。一方この正しさを確かめるために、我々が行った日本の全国調査論文結果と照らし合わせたところ、この分類方法で、症状、

消化管組織所見、血液検査らが整合性をもって、分類できることがわかったため、これを全面的に採用することとした。今後はこの分類によって、日本も含めた国際的な論文発表が行われることになった。

1-b Minds 準拠診療ガイドラインの作成（5年ごと改訂）

これまでの研究成果

野村は、代表を務める厚労省政策研究班を中心に全国の学会選出医師とともに、作成統括委員長として作成を行い、2020年一般公開を行った。

(https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/EGIDs_guideline.pdf)

本研究期間（2021-22年）の成果

厚労省政策研究班において、次回改訂への議論を重ねている。①最新のサブグループ名に合わせる、②治療アルゴリズムを刷新するなどが主眼となる。

1-c 疫学

これまでの研究成果

2018年に日本での全国調査を行い、結果の解析を行っていた。

本研究期間（2021-22年）の成果

解析の結果、①全国に5700名程度の患者の存在が推定された。②好酸球性胃腸炎はその64%が持続型であり、自然寛解は見込めないことが分かった（世界初）。③5-17才の小児期の患者が最も持続型が多く75%以上であった。また、重症度も高く、QOLの低下が著しいことがわかった（世界初：山本真由研究員、永嶋研究員）。これらの患者は成長期にあるため、標準治療薬であるステロイド内服の副作用が懸念される。このため、新規の治療開発が急務であることがわかった。結果は米国免疫アレルギー学会雑誌に掲載された（Yamamoto, Nagashima, Nomura et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2021）。のちに特に選ばれて、患者向けのWEBサイトである Latest Research Summaries にも掲載された。本邦においても、プレスリリース、新聞、Web ページにおいて多数報道された。

1-d 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine

これまでの研究成果

消化管粘膜の発現マイクロアレイ解析、血清サイトカインアレイ測定のために、倫理委員会を通して多くの患者の検体と臨床情報をシステムティックに保存、測定を行い、Allergol Int 2015, J Allergy Clin Immunol 2016, J Allergy Clin Immunol Pract 2017, J Allergy Clin Immunol 2017 など多くの報告を行ってきた。

本研究期間（2021-22年）の成果

好酸球性胃腸炎の中でも、胃に炎症が集中している好酸球性胃炎（EoG）について、発現マイクロアレイ解析を行った。①EoG のすべての患者が炎症期において、均一の mRNA 発現パターンを示した。②抗 IL13 抗体治療によって、炎症の特徴が消失するが（世界初）、同様に食物除去治療においても消失した（世界初、楠田研究員）。このことにより、原因食物が、炎症を起こす主体である可能性が高まった。③一方、血清サイトカイン、ケモカインアレイにおいては、サイトカイン X をはじめとする 10 以上の分子が EoG 疾患特異的な上昇をするが、サイトカイン X のみが食物除去開始とともにすみやかにゼロレベルに低下し、原因食物開始とともに数日で上昇開始することが判明した（世界初、永嶋研究員）。サイトカイン X とサイトカイン Y は、同一の免疫細胞が産生することが EoE の先行研究でわかっていることから、EoG の病態理解が一挙に進む可能性が出てきた。論文執筆中である。2023 年度からは、より直接的な証明を行うために、AMED をはじめとする研究費申請を行っている。

1-e 血清診断法の開発これまでの研究成果

血清サイトカイン、ケモカインアレイで、乳児期の好酸球性胃腸炎（J Allergy Clin Immunol 2016）、学童期の好酸球性胃腸炎（AAAAI: Apfed アワード受賞）などを報告してきた。2型の自然免疫系、獲得免疫系の複数分子の上昇があった。

本研究期間（2021-22年）の成果

サイトカイン X が、1-d で記したように、食事療法により低下し、原因食物負荷によって上昇することを解明した（永嶋研究員）。これを受けて、サイトカイン X の診断法としての精度を調査するために、2023 年は AMED をはじめとする研究費申請を行っている。

1-f 新規治療法開発（Rainbow 食事療法）これまでの研究成果

全国各地から標準治療にて改善しない重症者を受け入れ、病院アレルギーセンターにおいて診療を行ってきた。重症者に行う 6 種食物除去にても改善しない患者に対し、新規の食事療法として、エレメンタルダイエット、野菜、果物、芋類、限定した調味料のみを使用する Rainbow 食事療法を開発し、多くの患者の症状を改善させてきた。

本研究期間（2021-22年）の成果

Rainbow 食事療法の結果を、胃に局限した EoG について、まとめたところ、①全症例で改善した。②ほとんどの患者が 2-4 週の Rainbow 食事療法に耐えられた。③副作用は見られなかった。結果を日本アレルギー学会英文誌に報告し（Nagashima, Nomura et al, Allergol Int, in Press）プレスリリース、新聞、WEB ページなどで紹介された。また、本療法を家庭で無理なく行えるよう、クッキングサイトを Web 上に構築した（森脇研究補助員、石井事務補助員）。レシピは 60 に上り、患者保護者の日々の料理をサポートしている。

1-g 新規治療法開発（局所ステロイド内服）これまでの研究成果

好酸球性胃腸炎の標準治療は経口の全身性ステロイドであり、副作用に苦しんでいた。また、食事療法が成功した場合でも、やはり多くの食物種類を除去しなければならない患者においては、QOL が低いため、新たな薬剤の候補を作る必要があった。

本研究期間（2021-22年）の成果

局所ステロイドであるゼンタコートの脱カプセル、破砕したものは胃に効果を示す可能性がある。未承認薬委員会の承認を得て実施し効果を確かめた（豊國医師、日本アレルギー学会 2022）

1-h 新規治療法開発（抗 IL13 抗体、抗 IL13 受容体抗体の企業治験援助）これまでの研究成果

重症持続型の好酸球性胃腸炎の新たな治療薬が望まれていた。

本研究期間（2021-22年）の成果

セルジーン/ブリストルマイヤーズスクイブ社が開発中の抗 IL13 抗体の phase3 治験について、開始前からアドバイザーとして加わり、2022 年開始された。また、EoE に対して米国で認可されている抗 IL13 受容体抗体（サノフィ）について、治験の可能性についての話し合いを開始した。

1-i 発症リスク因子の解明（疾患コホート研究）これまでの研究成果

好酸球性胃腸炎の発症リスク因子の先行研究は報告されていない。

本研究期間（2021－22 年）の成果

リスク因子の候補をリストアップして、班会議で疾患コホートを実施すべく計画を練っている。

1-j 情報の一般公開

これまでの研究成果

野村が代表を務める厚労省政策研究班は、日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会と共同して 2020 年に Minds 準拠診療ガイドラインを作成し、一般公開した。全国で使用されている。

本研究期間（2021－22 年）の成果

医師向けだけでなく、患者に向けた情報公開を行った。①病気の症状、そのしくみ、治療法についてわかりやすく解説した。<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/egc.html>（厚労省政策研究）②全国各都道府県で最寄りの信頼できる病院リストを作成した（厚労省政策研究班、日本消化器病学会、日本栄養消化器肝臓病学会）。

<https://www.ncchd.go.jp/center/activity/egid/patient/hospitals.html#3tab> ③新聞紙上、報道機関 WEB ページニュースで取り上げられ、周知に貢献した。

1-k 難病の政策への貢献

これまでの研究成果

厚労省指定難病への編入を行った。医療費助成の援助のシステム作りに貢献した。一定の重症度以上の患者に助成が行われるよう症状スコアで規定した。

本研究期間（2021－22 年）の成果

上記を維持するための各種作業を続けるとともに、小児慢性特定疾患への編入を厚労省担当者と話し合っ、実現させた。

2.新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

（ここでは、Acute FPIES 以外の慢性的に経過するサブグループを対象とする）

2-a 成育医療研究センター病院での診療

これまでの成果

2003 年に以後、急激に増加しつつあった本症の診療を、アレルギーセンター医師として、率先して行い、NICU、PICU、総合診療部、消化器科など各科から、また全国の医療機関から患者紹介を得て、約 900 名の患者の診断治療を成功させてきた。

本研究期間（2021－22 年）の成果

引き続き、アレルギーセンターを中心に、内視鏡検査や炎症性腸疾患をはじめとする鑑別が必要な場合消化器科の援助をいただき、NICU、PICU、小児外科、総合診療部、移植外科、放射線診断部、病理診断部、栄養科、の強力なチームを形成して診療を行い、新たに 50 名程度の診断治療を成功させた。

2-b 疾患サブグループを国際的に整備する

これまでの研究成果

本症は、嘔吐、食欲不振、下痢、血便、体重増加不良、栄養障害など症状が多岐にわたる。世界的に包括的に定められた病名は、non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy (non-IgE-GIFA)であるが、各サブグループの分類は混んとしている。障害された消化管部位によって、

検査や治療も異なるため、分類の整備が大切である。このため、発症から一か月以内の暫定的なサブグループをクラスター分析によって見出した (Nomura et al. J Allergy Clin Immunol 2011)。これはクラスター1-4 として、臨床の最前線で使用され、すみやかな診断と治療に役立っている。しかし、この分類はあくまでも暫定的なものであり、世界の認知は少ないことが明らかとなってきた。このため、日本で書かれた英語論文が必ずしもアクセプトされず、重要な情報を世界に届けることができない状況にある。

本研究期間（2021－22 年）の成果

以上を改善するために、世界から認められる疾患サブグループを制定するために、疾患コホート研究を立ち上げた。これまでにファースト・コホートで 140 名の登録を見た。現在セカンドコホート（マルチセンター、国内の 10 施設以上の小児病院、大学小児科を含む）を立ち上げ中である。これによって、日本で正しく診断治療した情報が世界に届けられるよう企図している。結果が出て論文公表がなされたら、この分野の国際コンソーシアム（野村もメンバーの一人、Anna Nowak 教授代表）に諮り、英語名称を refine して、世界での認知を広めていく。

2- c Minds 準拠診療ガイドライン作成

これまでの研究成果

野村が代表を務める厚労省政策研究班は、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会と共同して 2019 年に Minds 準拠診療ガイドラインを作成し、一般公開した。全国で使用されている。

https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001047/4/non-IgE-mediated_gastrointestinal-food-allergy.pdf

本研究期間（2021－22 年）の成果

上記ガイドラインの改訂のために、前述の疾患サブグループの制定を待って、大幅に改訂を行うべく、議論を進めている。

2- d 疫学

これまでの研究成果

厚労省政策研究班の全国調査により、発症率は 0.21%と判明している。

本研究期間（2021－22 年）の成果

新たに全国調査を行い、結果を公表すべく、論文執筆中である。嘔吐と血便を同時に見るサブグループだけは、新生児期に発症が集中しており、特に注意を要することがわかった。また、牛乳、大豆、米、鶏卵などの原因食物順位も明らかになった。

2- e 病態の解明、血清と消化管組織の Precision medicine

これまでの研究成果

血清及び消化管組織（食道、胃、十二指腸、回腸、横行結腸、S 状結腸）を倫理委員会を通過して、システマティックに保存している。これを利用した研究として、血清の自然免疫系サイトカイン上昇を明らかとし (Shoda, Matsumoto, Nomura et al, J Allergy Clin Immunol 2016)、リンパ球刺激試験研究 (Morita, Nomura, Matsumoto et al, J Allergy Clin Immunol 2013, 2017)、便 EDN の有用性 (Nomura et al, AAAAI) を報告してきた。また、出生全から胎児に消化管炎症があることを臍帯血好酸球数と胎児 MRI 撮影によって証明した (Suzuki, Matsumoto, Nomura et al, Allergol Int 2020)。

本研究期間（2021－22 年）の成果

新たに行った、血清サイトカイン、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ結果の解析を行っている。

2-f 発症リスク因子の解明これまでの研究成果

本症の発症リスク因子について、報告はない。

本研究期間（2021－22 年）の成果

疾患コホート（豊國、佐藤、山本貴、野村）で出生前の母体因子をはじめとするリスク因子を調査している。最終的に負荷試験で診断が確定された症例について解析を行い、発症リスク因子を同定する予定である。

2-g 情報の公開これまでの研究成果

2009 年から、診断治療指針を公開するなど、多くの情報を発信し、全国で正しい診断治療が行えるよう、整備してきた。

本研究期間（2021－22 年）の成果

新たに WEB サイトを構築した。

https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal_allergy.html#section1

3.Acute FPIES（Acute food-protein-induced enterocolitis syndrome）**3-a Minds 準拠ガイドラインの作成**これまでの研究成果

2019 年に我々が作成した診療ガイドラインには、作成時に国際ガイドラインの診断基準が反映されていないため、変更の必要があった。

本研究期間（2021－22 年）の成果

新生児-乳児については、国際診療ガイドラインに基づいた改訂を議論している。また、成人についても追加していく。

3-b 疫学これまでの研究成果

本症は、2017 年から急激に増加しつつある。2015 年の全国調査では、発症率は 0.04%程度であった。

本研究期間（2021－22 年）の成果

全国を対象とした疫学研究は未施行であり、計画中である。アレルギーセンターでは年間 100 名の新規患者を受け入れている。

3-c 病態の解明これまでの研究成果

リンパ球刺激試験（Morita, Nomura, Matsumoto et al. J Allergy Clin Immunol 2017）において、特徴的なサイトカイン産生パターンと、寛解時期が遅いことを報告している。

本研究期間（2021－22 年）の成果

2017 年から急増している原因食物は卵黄が圧倒的に多く、卵白は少ない。卵黄は脂質がほとんどであり、卵白はたんぱく質が多い。通常免疫反応はたんぱく質に対して起きるとされている。なぜ脂質がほとんどを占める卵黄で反応が起きるのかは大きな疑問点である。これを解決するために、キューピー株式会社と提携して、卵黄脂質成分と、卵黄蛋白成分の分画を作成していただき、倫理委員会を通して、負荷試験を行っている（佐藤、山本貴、野村）。データが蓄積されており、次年度以降に論文化を行う。

また、年間 60 名程度行っている入院負荷試験の負荷前、負荷後の血清を保存してきた。これについて次年度以降サイトカイン/ケモカインアレイ測定を行い、病態の解明と、血清診断方法の確立を行う。

3- d 救急アクションプランの作成

これまでの研究成果

Acute FPIES は発作時の反復嘔吐、体液の腸管、腸液への移行が起き、循環血液減少性ショックを起こすことから救急医療の対象である。しかし、救急医や、保護者が利用できる救急アクションプランはない。

本研究期間（2021－22 年）の成果

遠藤クラム、佐藤、山本貴、野村らは、救急医植松医師、厚労省政策班のメンバーとともにアクションプランを作成した（AAAAI2022）。初版を保護者、医師に実際にしようしてもらい、意見を反映させて、デルファイ法で合意に達した最終形を決定し、論文投稿を行った。

3- e 成人 Acute FPIES の調査

これまでの研究成果

成人の FPIES は認知されておらず、診断基準もなかった。

本研究期間（2021－22 年）の成果

2021 年になって、スペインを中心とした欧米から成人 FPIES の初期の診断基準が報告され始めた。渡辺研究員は、草加市立病院の特にエビ、カニに対する反応をもつ成人患者に、アンケート調査を行い、即時型食物アレルギー 60 名に対して 8 名の FPIES を見出した。即時型と比して、反応潜時、腹痛の種類、重症度が異なり、明らかに区別できることがわかった。論文投稿準備中である。

3- f 発症リスク因子の解明

これまでの研究成果

発症リスク因子に関する研究は報告されていない。

本研究期間（2021－22 年）の成果

豊國、佐藤、山本貴、野村らは疾患コホートを実施し、100 名のデータが蓄積されている。発症リスク因子を解析してゆく。

3- g 情報の一般公開

これまでの研究成果

Acute FPIES については、Minds 準拠ガイドライン、診断治療指針で医師向けに情報を公開するとともに、患者向けに WEB ページで情報発信し、新聞紙上でも発表を行ってきた。

本研究期間（2021－22 年）の成果

卵黄の Acute FPIES が急増したことを受けて、WEB ページで新たにページを作成し、情報公開している https://www.ncchd.go.jp/hospital/sickness/children/allergy/gastrointestinal_allergy.html。また、WEB 公開講座を全国の患者保護者に向けて、2021 年（野村）、2022 年（佐藤）行ったところ、反響を得て、たまひよクラブに記事が公開され <https://st.benesse.ne.jp/ikuji/content/?id=112844>、Yahoo ニュース、新聞各紙でも取り上げられた。

3- h 難病政策への貢献

これまでの研究成果

厚労省指定難病への編入を行った。

本研究期間（2021－22 年）の成果

上記の維持作業を行った。

4.好酸球増多症候群（Hyper-eosinophilic syndrome: HES）4-a 新規遺伝子異常の発見これまでの研究成果

野村は、アレルギーセンター医師、消化器科、皮膚科、小児外科、循環器科の協力のもと、10名の HES 患者の診療を行っている。いずれも乳児期に生命にかかわる重症の好酸球性胃腸炎を有し、特別な食事療法なしには救命できないことが多い。また、これらの患者は、HES の中でも、原因不明の idiopathic type に属する。IRUD-P に依頼し、遺伝子異常の有無を検査いただいている。

本研究期間（2021－22 年）の成果

本期間中に 4 名について、世界で初めての遺伝子異常が発見された。①重度の湿疹と好酸球性胃腸炎をもつ男児、STAT6 の機能亢進遺伝子異常が発見され（要部長、柳研究員）、内視鏡にて異常なリンパ濾胞形成が判明（新井診療部長、竹内医師）、細胞遺伝学的研究、動物実験（森田室長、松本部長、高田部長、五十嵐研究員他）にて STAT6 の機能異常が解明された。野村は主治医として児の治療と血清サイトカイン測定、消化管粘膜マイクロアレイ解析を行い、全身の各種症状が STAT6 に関して起きていることを明らかにした。結果は J Allergy Clin Immunol にアクセプトされた。②外科で数回の救命的回復術が行われた男児において、食事療法を行い、重症発作の防止を行った。IRUD-P にて遺伝子 XXX の異常が発見された。本遺伝子の発見者である研究者と連絡をとり、世界初の発見であり、今後機能解析を行う予定である。③重度の皮膚炎、栄養障害の男児において、やはり我々の食事療法によって救命、神経発達症の防止を行なった（野村、佐藤）。児は Netherton syndrome と診断され（吉田診療部長）、IRUD-P にて（要部長、柳研究員）世界初の形の deletion が起きていることが証明された。現在論文投稿中である。

【医療・社会への貢献】

□ 好酸球性消化管疾患の治療、全国での適切な治療が行える環境を整備

これまでの研究成果

全国で適切な診療が行えるよう、診断治療指針、診療ガイドラインの一般 WEB 公開を行ってきた。

本期間の研究成果

新たに作成した 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
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のみ公開

プレスリリース

1. 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
2. 新規治療開発（Rainbow 食事療法）2022 年 12 月

<https://www.ncchd.go.jp/press/2022/1124.html>

マスコミ発表の WEB ページ

1. 朝日新聞デジタル 医療サイト 朝日新聞アピタル Acute FPIES の増加、啓発記事 2021/2/17 <https://www.asahi.com/articles/ASP2H6QN6P1LULBJ01H.html>
2. たまひよクラブ Acute FPIES の実態の説明 2021/10/6 <https://st.benesse.ne.jp/ikuji/content/?id=112844>
3. QLifePro 好酸球性胃腸炎、自然歴についての世界初大規模調査公表 2021/7/16 <http://www.qlifepro.com/news/20210716/eosinophilic-gastrointestinal-disorders.html>
4. 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>
5. 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>
6. 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/>
7. 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>
8. 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>
9. 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/>

新聞

1. 朝日新聞全国版 乳児の嘔吐、消化管アレルギーかも、みつけにくく要注意 2021 年 2 月
2. 地方新聞各紙（メディカルトリビューンからの配布） 好酸球性食道炎の啓発記事 2022 年 2 月
3. 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
4. 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

□ 若手研究者の育成

本年の研究成果

1 名の大学院生と 1 名の論文博士取得希望者、2 名の大学院進学希望者の研究指導を行った。成育医療研究センター病院の先生方と連日数名の患者診断治療について連絡を受け、指導を続けた。全国の施設とメールや電話、WEB 会議にて診療の相談を行った。全国の施設から患者紹介を受けて、正しく治療を行った。

□ 国際連携と情報発信

1. アメリカ、アンナ・ノヴァク教授（ニューヨーク、マウントサイナイ病院）が代表を務める国際 FPIES Association：野村はメンバーとして Acute FPIES の国際ガイドライン制定などに参加した。
2. アメリカ、マーク・ローゼンバーグ教授（Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio）らが代表を務める Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers：野村はメンバーとして、国際 EGID サブグループ名制定会議に出席し、国際的な診断名確立のための任務を果たした。
3. 日本の好酸球性消化管疾患全国調査は、米国アレルギー学会、患者向け WEB ページでも紹介された。この結果、製薬会社の抗体治療薬の治験が 1 社で開始され、1 社で検討開始

された。

【令和3年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Mayu Yamamoto, Saori Nagashima, Yoshiyuki Yamada, Takatsugu Murakoshi, Yasuyuki Shimoyama, Sakuma Takahashi, Hideyuki Seki, MD, Takashi Kobayashi, Yuichi Hara, Hiromi Tadaki, Norihisa Ishimura, Shunji Ishihara, Yoshikazu Kinoshita, Hideaki Morita, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito, *Kenji Matsumoto, and *Ichiro Nomura. Comparison of Non-esophageal Eosinophilic Gastrointestinal Disorders with Eosinophilic Esophagitis: A Nationwide Survey. Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. Published: Sep, 2021.
2. 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. 2021 Apr; 70 (2) :262-265.
3. Miyagi Y, Yamamoto-Hanada K, Ogita H, Kiguchi T, Inuzuka Y, Toyokuni K, Nishimura K, Irahara M, Ishikawa F, Sato M, Saito-Abe M, Miyaji Y, Kabashima S, Fukuie T, Nomura I, Ohya Y. Avoidance of Hen's Egg Based on IgE Levels Should Be Avoided for Children With Hen's Egg Allergy. Front Pediatr. 2021 Jan 15;8:583224

(2) 和文原著

1. 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)
2. 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 (SPLAD は、severe protein-loss in atopic dermatitis の略)

(3) 和文総説

1. 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. 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), 小児疾患診療のための病態生理 2 改訂第 6 版 豊國賢治,野村伊知郎 小児内科 (0385-6305) 53 巻増刊 Page868-872(2021.12)

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

なし

(2) 国際学会一般演題発表

なし

(3) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 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 2021 年 5 月 13 日 (木曜) 横浜市ハイブリッド会議
2. 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
3. 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

4. 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、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
5. 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、主催：岩手医科大学内科学講座消化器内科、WEB開催
6. 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

(4) 国内学会一般演題

1. 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
2. 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
3. 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

【令和4年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Tolerability and safety of a new elimination diet for pediatric eosinophilic gastritis and duodenitis. 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*. Allergol Int. In Press, doi: 10.1016/j.alit.2022.11.001.
2. STAT6 gain-of-function variant exacerbates multiple allergic symptoms. 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*. J Allergy Clin Immunol. In Press,
3. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. Dellon ES, Gonsalves N, Nomura I, Rothenberg ME, Furuta GT, Aceves SS et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Feb 15:S1542-3565(22)00143-4.

(1) 和文総説・著書

1. 永嶋早織、野村伊知郎、好酸球性消化管疾患の概念と分類、消化器内科、Vol.4, No.5. Page 27-34、2022

(2) 和文原著

1. 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

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム・招待講演

1. 国際学会シンポジウム招聘 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) 国際学会一般演題発表

1. 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) 国内学会講演・シンポジウム・招待講演・教育講演・特別講演

1. 野村伊知郎、急増する acute FPIES (アキュート エフパイーズ) 卵黄を食べて3時間後に何度も嘔吐する乳児 情報共有しましょう、第26回免疫アレルギーTerakoya勉強会、2022年1月21日 WEB開催
2. 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
3. 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
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. シンポジウム16 EGIDとFGID 好酸球性胃腸炎(non-EoE EGID)の治療 野村伊知郎 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) 国内学会一般演題

1. 豊國賢治、山本貴和子、佐藤未織、野口杏子、高田数馬、島田真実、クラム由理、平井聖子、石川史、齋藤麻耶子、宮地裕美子、森田英明、犬塚祐介、樺島重憲、福家辰樹、野村伊知郎、大矢幸弘、当院初診までの食物蛋白誘発胃腸炎(FPIES)の臨床的特徴、第125回日本小児科学会学術集会、2022年4月15-17日、福島市
2. 好酸球増多疾患・好酸球性肺炎 粉碎した腸溶性ブデソニドが有効であった好酸球性胃十二指腸炎の2例 豊國賢治、山本貴和子、佐藤未織、樺島重憲、福家辰樹、新井勝大、野村伊知郎、大矢幸弘、2022年10月8日、日本アレルギー学会(口演)、東京
3. アレルギーに関する悩みの実態-成育アレルギー電話相談室より 豊國賢治、福家辰樹、松本恭明、野村伊知郎、大矢幸弘他、第59回小児アレルギー学会 2022年11月12日、宜野湾市、沖縄

【研究費】

公的研究費(研究代表者)

〔厚労科学研究費〕

1. 野村伊知郎 「難治性疾患政策研究事業」 研究課題名「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のための研究」(2020年度～2022年度)

18,000 千円；間接経費含む（総額）（2021・2022 年度）

〔文部省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）
研究課題名「好酸球性消化管疾患の原因食物負荷時に上昇する血清サイトカインの特定
（2022 年度～2024 年度）
1,690 千円；間接経費含む（総額）（2022 年度）

〔成育医療研究開発費〕

1. 野村伊知郎 2020B-20 研究課題名「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」（2020 年度～2022 年
度）
3,427 千円；間接経費含む（総額）（2021・2022 年度）

公的研究費（研究分担者）

〔文部科学省科学研究費〕

1. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）
研究課題名「卵黄による急性食物蛋白誘発胃腸炎（acute FPIES）の原因成分の検討」 研究代
表者：佐藤未織（国立成育医療研究センター）（2022 年度～2026 年度）
65 千円；間接経費含む（2022 年度）
2. 野村伊知郎 科学研究費助成事業（科学研究費補助金） 基盤研究（C）
研究課題名「免疫機能付与した小腸オルガノイドの活用による新生児期難治性腸炎の研
究」研究代表者：町田正和（2022 年度）
130 千円；間接経費含む（2022 年度）

【その他】

〔教育活動〕

野村伊知郎

1. 慈恵医大小児科非常勤講師

〔社会貢献〕

野村伊知郎

1. 日本アレルギー学会評議員
2. Member of the International FPIES association
3. Member of Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers

〔受賞〕

本期間：なし

〔倫理委員会承認研究課題〕

多数、略