

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ている。

診断法開発

血清サイトカイン/ケモカイン (TSLP, IL33)、便 Eosinophil Derived Neurotoxin (EDN)が診断検査法の候補として報告してきた。有用性は明らかになりつつあり、今後は受け入れ先企業を選定し、臨床現場に実装させたい。

In vitro で原因抗原を推定可能な、抗原特異的リンパ球増殖試験は感度、特異度とも現時点では低く、検査方法自体を進歩させたいと考えている。

治療法開発

全国から慢性症状が続き、治療困難な患者を受け入れて診療を行う中で、原因食物を正確に同定し除去する治療法が有効である可能性が出てきた。この「多種食物除去と原因食物同定治療」について技術を高め、治療効果を最大限にするとともに、前向き研究で効果を検証、全国各地の基幹病院で実施できるようにしたいと考えている。

好酸球性胃腸炎 (EGE) 、サブグループ探索

幼児～成人の EGE は食道から直腸まで広い範囲に炎症があるが、実際の患者はその症状、炎症部位に差があり、ひとまとめにして研究を行うことは困難である。全国調査二次調査において、発症年齢、症状、検査所見からクラスター分析を行い、いくつかのサブグループを探索する。今後はこのサブグループごとに診断治療を評価する。

好酸球性消化管疾患、診断基準作成、重症度スコア作成

新生児-乳児消化管アレルギーと EGE については、エビデンスに基づいた診断基準、重症度スコアは存在しない。両者は疾患サブグループが存在するため、サブグループごとに作成することが望ましい。

消化管、各部位における免疫学的役割の解明を行う

消化管は人体最大の免疫組織であるが、この免疫機構の研究は進んでいない。発現マイクロアレイの解析を端緒として、消化管各部位、すなわち食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸それぞれについての免疫学的な役割を見出したいと考えている。

抗原を認識する免疫細胞の特定を行う

通常の即時型食物アレルギーは、特異的 IgE 抗体とマスト細胞が主体であるが、EGID は IgE を

必要としない、非即時型の非 IgE 依存性食物アレルギーであることが判明してきた。非 IgE 依存性メカニズムの中でも最大の謎が、抗原認識機構である。即時型食物アレルギーでは原因とはならない、10 アミノ酸鎖の小ペプチドやアミノ酸からなる治療ミルクにも反応すること、食物負荷後、1 時間で症状出現することあれば、連日負荷して 20 日後に初めて出現するなどの現象があり、これまでに知られている獲得免疫、自然免疫の抗原認識機構で一元的に説明できない。免疫アレルギー・感染研究部のご協力をいただき、動物モデルを作成し、免疫反応各ステップの詳細な調査を行うことにより抗原認識機構を解明したい。

胎内感作のメカニズム解明

新生児-乳児消化管アレルギーはその 1/4 程度は胎内において感作が完成しており、一部は胎内の消化管炎症が疑われている。アレルギー疾患の中でも最も早期に発症する疾患であり、この発症機構について研究を行う。

発症リスク因子の同定

EGID は世界的に増加していることから、環境要因が発症、病態形成に大きな役割を果たしていると考えられる。症例集積研究によるリスク因子の発見に始まり、コホート研究などを通じてリスク因子の特定を行う。

【研究プロジェクト】

1. 診断法開発
2. 治療法開発
3. 好酸球性胃腸炎 (EGE)、サブグループ探索
4. 好酸球性消化管疾患、エビデンスに基づいた診断基準作成、重症度スコア作成
5. 消化管、各部位における免疫学的役割の解明を行う
6. 抗原を認識する免疫細胞の特定を行う
7. 胎内感作のメカニズム解明
8. 発症リスク因子の同定

【研究体制】 (平成 31 年 1 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

【共同研究体制】

1. 診断法開発

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、福家辰樹医員、宮地裕美子医員、ほか)、同消化器科 (新井勝大診療部長、清水泰岳医員)、周産期・母性診療センター (伊藤裕司副センター長)

2. 治療法開発

国立成育医療研究センター、アレルギーセンター（大矢幸弘センター長、福家辰樹医員、宮地裕美子医員、ほか）、同消化器科（新井勝大診療部長、清水泰岳医員）、同栄養管理部（木林佐依子室長）、免疫アレルギー・感染研究部（松本健治部長、森田英明室長）、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）

3. 好酸球性胃腸炎（EGE）、サブグループ探索
項目2と同じ。

4. 好酸球性消化管疾患、エビデンスに基づいた診断基準作成、重症度スコア作成

国立成育医療研究センター、アレルギーセンター（大矢幸弘センター長、福家辰樹医員、宮地裕美子医員、ほか）、同消化器科（新井勝大診療部長）、同病理診断部（義岡孝子部長）

5. 消化管、各部位における免疫学的役割の解明を行う

免疫アレルギー・感染研究部（松本健治部長、森田英明室長）、消化器科（新井勝大診療部長、清水泰岳医員）

6. 抗原を認識する免疫細胞の特定を行う

免疫アレルギー・感染研究部（松本健治部長、森田英明室長）

7. 胎内感作のメカニズム解明

免疫アレルギー・感染研究部（松本健治部長、森田英明室長）、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）、同病理診断部（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）

8. 発症リスク因子同定

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、福家辰樹医員、宮地裕美子医員、ほか）、同消化器科（新井勝大診療部長）、周産期・母性診療センター（伊藤裕司副センター長）

【研究の概要】

[これまでの研究成果]

好酸球性消化管疾患は、IgE を介すること無く、主に食物の摂取によって主として消化管に症状を呈する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。

国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー・感染研究部および、アレルギー科において

は、この疾患に早くから注目し、2007年に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（厚労科学研究費）、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）。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>）。2015年からは厚労省研究班として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も参画した（*International Consensus Guidelines, J Allergy Clin Immunol* 2017, 139, 1111-1126）。

実臨床ではこれまでに500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、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）を成育医療センター病棟にて、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好酸球性胃腸炎で血清中のIL-33とTSLP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。

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。

好酸球性消化管疾患研究室は、平成30年（2018年）10月1日に発足しているが、ここでは平成29-30年、免疫アレルギー・感染研究部在籍中の成果を主に報告する。

[本期間の研究成果]

1. 消化管アレルギー、Minds 準拠診療ガイドラインの完成公開

Minds 準拠のガイドラインを作成すべく、好酸球性消化管疾患 Minds 準拠診療ガイドライン委員会（野村伊知郎；統括委員長）を発足させ、消化管アレルギーに関する内外の論文のシステマティックレビューを行い、ガイドラインを完成、公開した（2018年5月）<https://www.egid.jp/index/guideline>。また、国際的診療ガイドラインの作成に参画し、日本における患者の状況が反映されるようにした（*J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-1126）。

2. 病態の解明

新生児-乳児の消化管アレルギーのリンパ球刺激試験の結果が、疾患サブグループによって異なることが明らかにした（*J Allergy Clin Immunol.* 2017 Dec;140(6):1718-1721）。通常本症は、0.2%の発症率であるが、生体肝移植後に本症が5%の高率で発症することを明らかにした（*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1698-1706.）。幼児-成人の好酸球性胃腸炎のサブグループである好酸球性胃腸炎の発現マイクロアレイ解析を行い、Eotaxin-3をはじめとする特徴的な発現パターンを報告した（*J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1639-1649）。好酸球性食道炎は、これまでプロトンポンプ感受性と非感受性が別の病態と考えられていたが、両者のマイクロアレイ発現パターンが変わらないことを証明し、炎症の形態が同一の疾患であることを示唆した（*J Allergy Clin Immunol.* 2017 Jun;139(6):2010-2013）。

【平成 29 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免疫アレルギー・感染研究部に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著 (欧文)]

1. Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, Saito H, Nomura I, Matsumoto K. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 140 (6):1718.
2. Mitsui M, Shoda T, Natsume O, Nomura I, Narita M, Fukuda A, Sakamoto S, Kasahara M, Ohya Y. Factors Associated with Development of Food Allergy in Young Children after Liver Transplantation: A Retrospective Analysis of 10 Years' Experience. *Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2017;5(6):1698.
3. Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene Expression Patterns in Distinct Endoscopic Findings for Eosinophilic Gastritis in Children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology In Practice*. 2017 ;5(6):1639.
4. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(6):2010.
5. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Nomura I, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. (国際診療ガイドライン) *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017; 139(4): 1111.

[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 小児科臨床 2017 : 2059-66
2. 野村伊知郎 新生児-乳児消化管アレルギー 原因と病態 小児外科 2017 : 645-648.
3. 溜 雅人, 野村 伊知郎, 森田 英明 小児科診療 2017 : 221-224.
4. 野村 伊知郎 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 小児内科 2017:89-93

[著書 (英文)]

なし

[著書 (和文)]

1. 野村伊知郎、子どものアレルギー、第 1 章 やさしくわかるアレルギーの仕組み、第 5 章 栄養の摂り方、第 6 章 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎/食道炎、編監修；大矢幸弘、企画；五十嵐隆、文藝春秋社、2017 年 12 月 10 日第一刷発行

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]

1. 野村伊知郎 アレルギー疾患の最新知見 消化管アレルギーを中心に 第二回呼吸器・アレルギーフォーラム in 群馬, 前橋, 2017.3.9
2. Ichiro Nomura : Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis- Emerging diseases - (シンポジウム、招聘) The103rd General Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology (JSGE) The 12th JSGE-AGA Joint Meeting, Tokyo, 2017.4.20
3. 野村伊知郎 シンポジウム新生児-乳児消化管アレルギー 病名と疾患概念について 第66回日本アレルギー学会, 東京, 2017.6.16

[社会的インパクト]

なし

【公的研究費】

[文部科学省]

なし

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構]

野村伊知郎

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「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に関するエビデンス創出研究（課題管理番号：18ek0109257h0002）」（平成29年度～平成30年度）
研究代表者 助成金額 832万円（平成29年度）

野村伊知郎

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名：「好酸球性消化管疾患、成長発達障害を防ぐための血清診断法開発研究（課題管理番号：15ek0109117h0002）」（平成27年度～平成29年度）
研究代表者 助成金額 988万円（平成29年度）

[内閣府]

なし

[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29～31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」

研究代表者 助成金額 555万円（平成29年度）

[成育医療研究開発費]

なし

【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指導医

[研究所運営への貢献]

なし

【平成 30 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免疫アレルギー研究部に在籍している研究者を示す。

1. 論文発表

[原著 (欧文)]

なし

[総説 (欧文)]

なし

[総説 (和文)]

5. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギー、小児科診療 小児の治療指針 2018：268-272
6. 野村伊知郎：解説/特集、新生児-乳児消化管アレルギーの臨床と病型分類、小児科、2018：123-128
7. 野村伊知郎：小児好酸球性食道炎の治療、胃と腸、2018：339-342.
8. 永嶋 早織, 野村 伊知郎. 食物経口負荷試験(新生児/乳児消化管アレルギー) アレルギー・免疫 2018：1040-1045

[著書 (和文)]

なし

[社会的インパクト]

なし

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]

1. Ichiro Nomura: Update of Eosinophilic Gastrointestinal Disorders in Children. (シンポジウム、招聘), Pediatric Academic Societies Meeting (PAS), Tronto, Canada, 2018.5.6
2. 野村伊知郎、鈴木啓子、森田英明、斎藤博久、大矢幸弘、松本健治: 消化管アレルギーの予後 (シンポジウム), 第 67 回日本アレルギー学会学術大会 千葉, 2018.6.22
3. 野村伊知郎; 新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎について, 第 13 回愛媛小児アレルギー疾患臨床セミナー, 愛媛, 2018.7.14.
4. 野村伊知郎: 特別講演 消化管アレルギーの最新知見, 第 46 回西日本小児アレルギー研究会 福岡, 2018.8.19
5. 野村伊知郎: 講演 新生児-乳児消化管アレルギー 第 2 回免疫アレルギーTerakoya 勉強会, 東京, 2018.9.21
6. 野村伊知郎: 新生児-乳児消化管アレルギー 体重増加不良タイプ (クラスター3) の診断と治療, 第 55 回日本小児アレルギー学会, 岡山, 2018.10.20
7. 野村伊知郎: 消化管アレルギー 日本小児臨床アレルギー学会第 12 回スキルアップセミナー, 東京, 2018.12.2

ガイドライン

1. 野村伊知郎 (統括委員長) 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、<https://www.egid.jp/index/guideline>、2018 年 5 月公開

【公的研究費】

[文部科学省]

なし

[国立研究開発法人 日本医療研究開発機構]

野村伊知郎

「難治性疾患実用化研究事業」

研究課題名: 「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に関するエビデンス創出研究 (課題管理番号: 18ek0109257h0002)」 (平成 29 年度～平成 30 年度)
研究代表者 助成金額 315 万円 (平成 30 年度)

[内閣府]

なし

[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 29～31 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」

研究代表者 助成金額 555 万円 (平成 30 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

[研究所運営への貢献]

なし