

4. 免疫・アレルギー

新生児-乳児 消化管アレルギー

food protein-induced gastrointestinal syndrome

国立成育医療センターアレルギー科 野村伊知郎
 国立成育医療研究センター免疫アレルギー研究部 森田英明

新生児、乳児における消化管アレルギーは、1995年頃から急激に増加しつつある。摂食不良、嘔吐や血便、ショック、体重増加不良などさまざまな症状をおこす。急性期の確定診断はむずかしい。まず治療的診断を行って、症状が消失し体重増加をみたところで負荷試験を行い確定診断としたい。

診断のポイント

近年、日本で増加してきた新生児-乳児消化管アレルギー（以下、本症とする）については、いまだ疾患概念が確立しておらず、さまざまな病型、さまざまな検査の特徴を示している。欧米でこれまでに確立されているIgE非依存型（細胞性免疫が関与）の消化管食物アレルギーとしては以下がある¹⁾²⁾。

①food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)³⁾⁴⁾: 新生児、乳児において、比較的急性の嘔吐、下痢を主徴とする。

②food protein-induced proctocolitis syndrome: 新生児、乳児において血便を主徴とし、全身状態は侵されない。

③food protein-induced enteropathy syndrome: 乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする。

④celiac disease: 乳児において、吸収不良、体重増加不良を主徴とし、原因は小麦蛋白である。

本症患者はこのいずれかにあてはまる場合がある一方、いずれにも該当しないことも多く、新たな疾患概念の構築、サブグループ分けが求められており、疫学調査が進行中である。ただし、これを待っている時間はないため、現時点ではとりあえず新生児-乳児消化管アレルギーとして一括して扱い、診断と治療を行うべきと考えている。

経口食物摂取を行っていて、摂食不良、嘔吐、下痢、血便、ショック、体重増加不良などあらゆる消化器症状が出たときに、本症は鑑別の対象となる。診断と治療は同時に行われるべきであり、五つのステップを設けるとよい。①症状から本症を疑う、②鑑別診断を行う（ここで日数を費やさないように）、③ある程度鑑別ができれば、確定できなくても治療乳に変更する。そして、症状消失を確かめる、④体重をチェックし、増加していることを確認する、⑤確定診断のための負荷試験を行う（症状改善後2週間～2カ月が望ましい）。

ステップ②の鑑別診断がもっとも難度の高いところである。現在のところ、単一の検査での確定診断法は開発されておらず、治療的診断を行うしかない場合も多い。中腸軸捻転などの外科疾患、細菌感染症、潰瘍性大腸炎、Crohn病、そのほかあらゆる消化器疾患の検査を進めるとともに、本症に特異的な検査を行う。

1. 末梢血の好酸球数 好酸球は生後20日頃まで増加傾向を示し、かつ、低出生体重児やチアノーゼ心疾患、エリスロポエチン使用時などに増加する。しかし、図1のようにコントロール平均+3SD以上を示した場合には、尤度10以上となり、高い診断的価値がある。たとえば、末梢血好酸球が40%などを示した場合には、本症の可能性が非常に高いと考えるべきである。ただし、本症の1/3程度は好酸球10%未満を示すため、少ない場合にも否定することはできない。

2. 便粘液の細胞診 便の粘液部分を薄くスライドグラスに展開し、Wright染色など通常の血球細胞の染色を行う。図2のように好酸球の集塊がみられた場合、診断的価値が高いと考えられる。細胞診が困難である施設も多いこと、定量性がないことから、好酸球の比較的安定な分子である eosinophi-derived neurotoxin (EDN) の測定を行えるよう、新生児-乳児アレルギー疾患研究会で準備を進めている。

3. 腸粘膜組織検査での好酸球増加 消化管ファイバーにて病変部の好酸球増加(20個以上/high power field)を認めた場合、診断的価値が高いと考えられる。事故のないよう、小児の検査に習熟した術者によって行われなければならない。重症になると

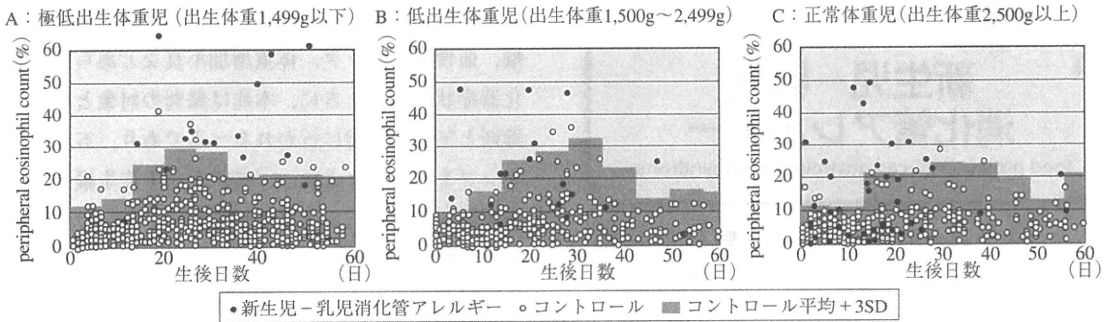


図1 末梢血の好酸球数

新生児では、とくに低出生体重児、チアノーゼ性心疾患、エリスロポエチン使用時に生後3週間をピークとして末梢血好酸球の上昇がみられることから注意が必要である。そのため、各体重別に疾患コントロール平均+3SDを青いバーで示した。これ以上の値を1度でもみた場合は本症である可能性が高い

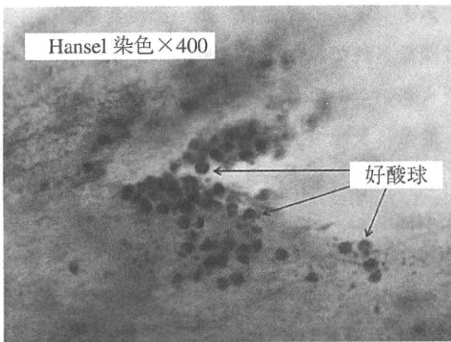


図2 便粘液中好酸球

便の粘液部分を薄くスライドグラスに展開し、エオジノ染色を施したもの。好酸球の集塊がみられる

炎症が修飾されて、もはや好酸球が存在しない場合もある。

4. 牛乳特異的IgE抗体 新生児や生後半年までの乳児で陽性であれば、本症の可能性が非常に高い。しかし、初発時の陽性率は30%にすぎず、陰性であっても本症を否定してはならない。

5. リンパ球刺激試験 静岡県立こども病院の木村光明先生か、国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部の森田英明 (<http://www.fpies.jp/>の「特殊検査について」を参照のこと)が行っている。

6. 負荷試験 「新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針」から抜粋する。

1) 負荷試験の実施時期 診断のための負荷試験は、症状が改善し体重が増加するようになってから行うべきであり、症状改善から最低2週間は間隔をあけ2週間~2カ月の間に行うことが望ましい。状況によって、それ以上間隔をおくことも考慮する。

重~最重症の症例に関しては、重大な危険が予測される場合、負荷試験を実施しないことも選択肢とする。

2) 負荷試験方法の選択 初発時の重症度を考慮し、表1に示す3タイプから適切な負荷試験方法を選択する。

3) 負荷試験の具体的な方法

①負荷試験の同意書を取得し、カルテに貼付する。もしくは主治医が厳重に保管する。

②負荷試験前にIgE CAP-RAST (capsulated hydrophilic carrier polymer-radioallergosorbent test)を測定、もしくはプリックテストを行い、即時型反応の危険性を評価する。負荷は原則として表2に示す量を1日1回摂取とするが、IgE陽性など即時型反応が予測される場合は3分割し、15分ごとに摂取する。また、負荷試験当日の検査を図3に示す。

③表2に示す指針は負荷後7日間までの記載となっているが、7日目以降は徐々に量を増やし、計2週間で通常摂取量まで増量する。

④症状については、嘔吐、下痢、血便、活気、体温、血圧、発疹、四肢の動きなどに注目して記載を行う。摂取後6時間はとくに注意して観察する。

⑤夜間や休日に症状が現れることをなるべく避けるため、負荷は週の前半に開始し、朝に行うことが望ましい。

4) 負荷試験陽性の判定基準 病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下などの症状が再現された場合、陽性とする。ただし、本症の中でどの疾患にあたるのかを判定するためには、より詳細

な検討が必要である。

欧米で確立された FPIES の診断基準は以下のとおりである。

①嘔吐・下痢, ②便潜血 (負荷前陰性⇒負荷後陽性), ③便中好酸球 (負荷前陰性⇒負荷後陽性), ④便中好中球 (負荷前陰性⇒負荷後陽性), ⑤多核白血球数 (好中球+好酸球+好塩基球) が負荷前より 3,500/uL 以上増加, の 5 項目のうち, 3 項目以上を満たすものを FPIES と定義している。

5) 離乳食開始に際する負荷試験 米, 大豆, 小麦でも症状を認めることがある。そこで, とくに米,

大豆, 小麦についてはそれぞれ 2 週間程度かけて, 症状出現がないかどうかを確認する。最初のごく少量から開始し, 徐々に増やして, 児が食べることのできる量まで増量する (図 4)。

重症度評価

本症は, 軽症から消化管穿孔やショックをおこして死亡する症例まで, さまざまな重症度が存在する。そのため, 重症度に応じた対応が必要となる。頻回の嘔吐, 無呼吸発作, イレウス, 体重増加不良, アシドーシスなどがあれば慎重な対応が必要となる。

とくに, 元気で食欲もあるが肉眼的血便のみがみ

表 1 負荷試験選択のための重症度分類

発症時重症度	最重症	中等症・重症	軽症
症状、経過	低血圧, 重症イレウス	嘔吐, 下痢, 血便, 発熱, 活動性低下, 体重減少, 無呼吸	全身状態が保たれている児 血便, 軽度の嘔吐のみ
負荷試験方法	タイプ 1	タイプ 2	タイプ 3

表 2 負荷量の増量方法

A: タイプ 1 (最重症)

生後 0~4 カ月 (修正月齢)

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	0.5	1	2	4	8	8	16
場所	入院 →						

生後 5 カ月以降

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	1	2	4	8	8	16	16
場所	入院 →						

原則入院とし, 輸液ラインを留置したうえで, 負荷量に関しては, 初発時に摂取していた量などを考慮し主治医が適切な量を決定してよい

B: タイプ 2 (中等症・重症)

生後 0~4 カ月

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	2	4	4	4	8	8	16
場所	入院 → 自宅 →						

生後 5 カ月以降

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	4	8	8	8	16	16	20
場所	入院 → 自宅 →						

最初の 2 日間は入院で輸液ラインを留置し, 症状を観察することが望ましい。3 日目以降は自宅で行ってもよいが, 症例出現時の連絡網を充実させておくことが必要である

C: タイプ 3 (軽症)

生後 0~4 カ月

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	4	4	8	8	16	16	16
場所	外来 自宅 →						

生後 5 カ月以降

回数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量 (mL/kg)	8	8	8	16	16	20	20
場所	外来 自宅 →						

初日は外来受診し, 医師の観察のもとで行うことが望ましい。自宅で開始する場合はより少量から (例: 1 mL から) 開始し, 2 週間程度かけて行く。やはり症状出現時の連絡網を充実させておくことが必要である

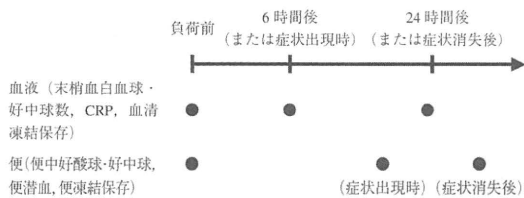


図3 負荷試験当日の検査 (タイプ1~2の場合)

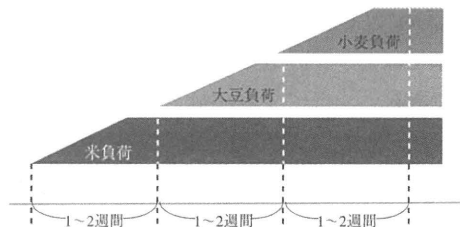


図4 離乳食開始の方法

これら固形食物でも消化管アレルギーがおきることがあり、米、大豆、小麦についてはそれぞれ2週間程度かけて chronic tolerance (長期の負荷試験) を行う必要がある

られる場合は、food-protein induced proctocolitis, allergic colitis とよばれ、早期に寛解することが多い。

基本病態

一般的にアレルギーのおこる機序としては、特異的 IgE 抗体を介する即時型反応と、IgE を介さない非即時型反応とがある。もっともよく知られているミルクアレルギーは IgE を介する即時型反応 (じんま疹, 呼吸困難, 嘔吐など) をおこすタイプであるが、本症は IgE を介さない非即時型アレルギー反応が主体となっておきるとされており、食物摂取後 1~2 時間で症状が出現することもあるが、数時間以上経過してから発症することもあるため気づかれにくい。この本態ははまだ明らかになっていないが、細胞性免疫、すなわち抗原提示細胞、アレルギー特異的リンパ球、好酸球、患部の上皮細胞などが関与して成立すると考えられている。

消化管の部位としては、口腔から直腸までいずれの部分が含まれてもよいと考えられている。消化管ファイバーによる組織検査では好酸球性炎症をみることが多いが、消化管穿孔にまで至った場合、これはみられず、非特異的炎症像を示すことが多い。

発熱や CRP 陽性をみる場合もあり、これは従来の Th2 サイトカイン、好酸球性の炎症で説明されてきたアレルギー炎症の概念とは一線を画している。

治療の実際

本症が疑われ、ある程度鑑別がいたら、経口摂取を一時的に止め、治療乳を開始するとよい (図5)。治療乳には、①母乳 (乳製品除去あり・なし)、②加水分解乳 (MA-1®)、③アミノ酸乳 (エレンタール®P, エレメンタル・フォーミュラ®)、がある。母乳の場合、母親が乳製品を除去すべき場合と必要ない場合があると思われるが、まずは乳製品除去で開始し、体重が増加してきたら母親の乳製品摂取を始めるとよい。

原因食物が除去されているにもかかわらず炎症が寛解しない場合は、ステロイドなどの抗炎症治療も必要な場合がある。

最新ガイドライン

現在、本症について3種類のガイドラインが存在する。それぞれ視点が異なっており、長所と短所がある。今後は小児アレルギー学会、食物アレルギーガイドライン委員会によって統一されていくことが予想される。

①新生児乳児アレルギー疾患研究会 (厚生労働省難治性疾患研究, 国立病院機構ネットワーク研究) 作成の診断治療指針の最新版がホームページ (<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>) に掲載されている。

②静岡県立こども病院, 木村光明先生作成ホームページ (<http://www3.tokai.or.jp/atopy/eicma/framepage-icma.html>) 参照。

③昭和大学小児科作成の「ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」。

近年のトピックス

口腔潰瘍と発熱, CRP 陽性などを主徴とした患者の報告があり、かつ原因ミルクの再投与で症状が再現された。新たな病型である可能性があり、注意が必要である。

急性期の診断方法が存在しないことが治療の遅れにつながっているため、確定診断可能な検査法の開発を試みている。リンパ球刺激試験, 便 EDN 検査, 血清サイトカインなどの検査を受け付けている (<http://www.fpies.jp/>)。

本症の実態はまだ明らかになっていないとはい

トピックス1 好酸球増多症候群に見られる遺伝子異常と分子標的治療薬

群馬県立小児医療センターアレルギー感染免疫科

山田 佳之

Key words: chronic eosinophilic leukemia (CEL) — *FIP1L1* (*Fip1-like 1*)/*PDGFRA* (*platelet derived growth factor receptor alpha*) fusion gene — hypereosinophilic syndromes (HES)

はじめに

末梢血において慢性的に好酸球数が 1500/ μ l 以上、とくに 5000/ μ l を超えるような異常に高度な好酸球増多を認めた場合には好酸球増多症候群 (hypereosinophilic syndrome, HES) を念頭に置いた鑑別が必要となる。HES はまた、多臓器障害を起こすことから、免疫アレルギー科、血液内科だけでなく多くの診療科が携わる疾患である。診断においては 1975 年の Chusid らの基準¹⁾が古くから用いられている。根本的な概念は現在においても受け入れられるものであるが、分子レベルでの解析が進むにつれ新しい分類が提案されている。2001 年の WHO の分類²⁾では HES から chronic eosinophilic leukemia (CEL) を区別し、その後、2003 年に *FIP1-like-1* (*FIP1L1*)-*platelet derived growth factor receptor alpha* (*PDGFRA*) (*F-P*) 融合遺伝子が発見され³⁾、骨髄増殖性 (myeloproliferative

variant of hypereosinophilic syndrome, M-HES) 患者にて高頻度に本変異が認められたこと、*PDGFR α* のチロシンキナーゼドメインを標的として imatinib が著効したことから、HES を含めた好酸球が関連する骨髄増殖性腫瘍 (myeloproliferative neoplasms, MPN) の分子レベルでの分類の重要性はさらに高まり、2008 年の改訂 WHO 分類⁴⁾では新たに好酸球やその他の *PDGFRA*、*platelet derived growth factor receptor beta* (*PDGFRB*) や *fibroblast growth factor receptor 1* (*FGFR1*) 異常を伴う骨髄球系腫瘍という項目が付け加えられた。この分類では従来の HES (広義の HES) は HES (狭義)、CEL-not otherwise specified (NOS)、T 細胞性リンパ腫、好酸球やその他の *PDGFA*、*PDGFRB* や *FGFR1* 異常を伴う骨髄球系腫瘍に分かれる。また分子異常が不明でクローン性増殖が証明されず、一次性の骨髄増殖性疾患による好酸球増多が強く疑われる場合に狭義

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

GENETIC MUTATIONS AND MOLECULARLY-TARGETED DRUGS IN HYPEREOSINOPHILIC SYNDROMES

Yoshiyuki Yamada

Division of Allergy and Immunology, Gunma Children's Medical Center

Abbreviations: AML "acute myeloid leukemia", CHIC2 "the cysteine rich hydrophobic domain 2", CML "chronic myeloid leukemia", CEL "chronic eosinophilic leukemia", CMV "cytomegalovirus", *F-P* "*FIP1L1-PDGFR α* ", *FGFR1* "fibroblast growth factor receptor 1", *FIP1L1* "*FIP1-Like-1*", HES "hypereosinophilic syndromes, IL-5Tg "IL-5 transgenic", JM "juxtamembrane", L-HES "lymphocytic hypereosinophilic syndromes", M-HES "myeloproliferative variant of hypereosinophilic syndrome", MPN "myeloproliferative neoplasms", NOS "not otherwise specified", *PDGFRA* "*platelet derived growth factor receptor alpha*", *PDGFRB* "*platelet derived growth factor receptor beta*", SCF "stem cell factor", SCLL "stem cell leukemia/lymphoma syndrome", SM "systemic mastocytosis", TKI "tyrosine kinase inhibitor"

山田佳之：群馬県立小児医療センターアレルギー感染免疫科 [〒377-8577 群馬県渋川市北橋町下箱田 779]

E-mail: yamaday@gcmc.pref.gunma.jp

表1 PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 変異と疾患

PDGFRA		PDGFRB		FGFR1	
STRN (2q22)	CEL	TPM3 (1q21)	CEL	LRRF1P1 (2q37)	SCLL
FIP1L1 (4q12)	CEL with SM	PDE4DIP (1q23)	MDS/UMP with Eos. AML	F0P (6q27)	SCLL
CDK5RAP2 (9q33)	CEL	SPTBN1 (2p21)	UMP N	TIF1 (7q34)	SCLL
KIF5B (10p11)	CEL	PRKG2 (4q21)	UMP N, UMP N with Ba	CEP110 (9q33)	SCLL
ETV6 (12p13)	CEL	HIP1 (7q11)	CMML with Eos	FGFR1OP2-FGFR1 (12p11)*	SCLL
BCR (22q11)	CML-like MPN, T-lymphoma (blast crisis)	H4 (10q22)	UMP N	CPSF6 (12q15)	SCLL
		GPIA1 (11p13)	CEL with SM	ZNF198 (13q12)	SCLL
		ETV6 (12p13)	CMML with Eos	MYO18A (17q11)	SCLL
		ERC1 (12q13)	AML	HERV-K (19q13)	SCLL
		SART3 (12q23)	UMP N with Eos	BCR (22q11)	CML-like MPN
		GIT2 (12q24)	UMP N with Eos		
		NIN (14q24)	UMP N with Eos		
		CEV14 (14q32)	AML with Eos		
		KIAA1509 (14q32)	CMML with Eos		
		TP53BP1 (15q22)	UMP N with Eos		
		NDE1 (16p13)	CMML		
		MYO-18A (17p11)	UMP D with Eos		
		HCMOGT-1 (17p11)	JMML with Eos		
		RABAPTIN-5 (17p13)	CMML		
		COL1A1 (17q21)	dermatofibrosarcoma protuberans		

CEL, chronic eosinophilic leukemia ; SM, systemic mastocytosis ; CML, chronic myeloid leukemia ; MPN, myeloproliferative neoplasms ; MDS, myelodysplastic syndromes ; UMPN, unclassified-MPN ; Eos, eosinophilia ; Ba, Basophilia ; AML, Acute myeloid leukemia ; CMML, chronic myelomonocytic leukemia ; JMML, Juvenile myelomonocytic leukemia ; SCLL, stem cell leukemia/lymphoma.

Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology (<http://atlasgeneticsoncology.org/>).

(文献6から引用改変)

の HES と診断される。広義の HES に関連する分子標的療法は二つに大別される。一つはチロシンキナーゼ阻害剤であり、もう一つは関連分子を標的とした抗 IL-5 抗体、抗 CD52 抗体などのヒト型抗体療法である⁵⁾。そこで本稿では *FIP1L1-PDGFR*A (*F-P*) 融合遺伝子陽性骨髄増殖性疾患を中心にチロシンキナーゼ活性をもつ PDGFRA, PDGFRB, FGFR1 関連疾患、骨髄増殖性 HES, リンパ性 HES, CEL における分子異常と分子標的療

法について概説したい。

好酸球増多を伴う PDGFRA, PDGFRB や FGFR1 変異に関連した骨髄球系腫瘍

1) PDGFRA 関連 MPN

*FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子陽性骨髄増殖性疾患がほとんどではあるがその他の PDGFRA 関連変異も報告されている (表1)⁶⁾。

(1) *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子の発見

慢性骨髄性白血病(CML)に ABL, c-kit, PDGFR のチロシンキナーゼを標的とする阻害薬 (TKI), imatinib mesylate が有効であることが確認されていた 2001 年, CML と HES の治療や病態での類似性 (例えば IFN- α を治療に使うことなど) から imatinib が HES にも効果を示す可能性を考え, 従来の治療が奏功しなかった HES 患者への imatinib 投与がはじめて行われた⁷⁾. その患者に imatinib は著効し, 速やかに寛解したことが報告された. その後, 2-3 年の間にいくつかのグループにより HES 患者への imatinib 投与が行われ, 40-80% と高い寛解率を示し注目を集めた^{8,9)}. しかしながらその作用機序は不明なままであった. 2003 年になり 2 つのグループがほぼ同時に別々のアプローチによりその原因を明らかにした. Griffin らは imatinib により好酸球性細胞株 EoL-1 の増殖が抑制されることから C-末端が PDGFR α 鎖から N-末端に機能が未知の遺伝子から由来する 110kDa の新しいリン酸化融合タンパク, rearranged in hypereosinophilia (Rhe)-PDGFR α を発見した¹⁰⁾. また Cools らは imatinib が奏功した t(1;4)(q44;q12) 染色体転座をもつ患者をみつけ, imatinib の標的である c-kit や PDGF 受容体 α 鎖の遺伝子が 4 番染色体長腕 12 の領域には存在していることから *PDGFRA* 遺伝子とそれまで未知であった遺伝子 *FIP1-like 1 (FIP1L1)* の融合遺伝子 (*F-P* 融合遺伝子) を HES 患者群の中に見つけるにいたった³⁾. 結果として *F-P* 融合遺伝子と *Rhe-PDGFR* 融合遺伝子は同一のものであった. *F-P* 融合遺伝子は 4 番染色体 12q の領域の 800 Kbp にわたる領域の欠失により生じる. 臨床的に *F-P* 融合遺伝子の存在の同定には FISH 法と RT-PCR 法が主として用いられる. 融合遺伝子の形成に伴う染色体の欠損部分に the cysteine rich hydrophobic domain 2 (CHIC2) 領域が含まれていることから FISH 法によりその欠失が同定出来る¹¹⁾. また RT-PCR 法により *F-P* 融合遺伝子の発現を確認する場合は陽性患者でも *F-P* 融合遺伝子の発現量は低いことが多く, Nested PCR や定量的 PCR が正確な診断には有用である¹²⁾.

(2) *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子による CEL 誘導のメカニズム

PDGFRA 遺伝子からの配列にチロシンキナーゼドメインが含まれていることにより *F-P* 融合タンパクはチロシンキナーゼ活性を示す. *F-P* 融合タンパクの恒常的活性化のメカニズムについても解析がなされている. 一般的に受容体チロシンキナーゼの自己活性化の調節には juxtamembrane (JM) ドメインが重要であり, 2 つのトリプトファン保存残基が JM ドメインによる抑制作用に必要とされているが, *F-P* 融合タンパクにおいては, ほとんどの患者の *PDGFRA* 遺伝子側のブレイクポイントは JM ドメインを含むエクソン 12 にあることからわかるように, PDGFR α の JM ドメインの 2 つのトリプトファン保存残基配列の間に切断がおこったために抑制作用が不十分であり恒常的活性化がおこっているとされている¹³⁾. また BCR-ABL と同様に Imatinib に耐性を示す *F-P* 陽性患者が報告されている³⁾. *FIP1L1-PDGFR* の PDGFR α 由来の ATP 結合ドメインの T674I 変異である. これは imatinib 耐性 BCR-ABL 陽性 CML 患者の ABL 領域での T315I 変異に相当する. imatinib の効果の点からもわかるように CML の原因遺伝子として古くから研究されている BCR-ABL 融合遺伝子との類似性がある. この類似性と相違点が *F-P* 融合遺伝子関連病態の解明には重要と考えられる.

2003 年に Cools らはマウス骨髄造血幹細胞/前駆細胞にレトロウイルスベクターを用いて *F-P* 融合遺伝子を導入し, 致死量放射線照射マウスに *F-P*⁺骨髄造血幹細胞/前駆細胞を移植し, *F-P* 導入により CEL が発症するかどうかを検証した. レジピエントマウスは BCR/ABL 誘導性 MPN に類似した MPN を発症したが好酸球増多は軽度であった¹⁴⁾. このことから CEL 発症には別の補助的因子の存在が必要と考えられた. IL-5 の HES での重要性はよく知られており, 筆者らは IL-5 トランスジェニック (IL-5Tg) マウスをドナーに用いて IL-5 を高発現させることで *F-P* 融合遺伝子導入骨髄移植 HES/CEL 様疾患モデルの樹立に成功した¹⁵⁾. さらに IL-5 高発現と *F-P* 融合遺伝子の組み

表2 HES/CEL における *FIP1L1-PDGFR*A 陽性患者 (これまでの主な報告)

発表年	検討疾患	% (F/P+/total)	国	参考文献
2003	HES/CEL	56 (9/16)	US, EU	Cools et al.
2003	HES	56 (5/9)	US	Klion et al.
2003	SM + Eos	60 (3/5)	US	Pardanani et al.
2004	M-HES	100 (7/7)	US	Klion et al.
2004	HES/CEL	47 (8/17)	Belgium	Vandenberghe et al.
2004	HES	67 (2/3)	US	Smith et al.
2005	HES	17 (6/35)	France	Roche-Lestienne et al.
2005	HES, un-Eos	38 (10/26)	Italy	La Starza et al.
2006	un-Eos	10 (4/40)	Germany	Bacher et al.
2006	HES/CEL	25 (2/8)	Poland	Helbig et al.
2006	HES, un-Eos	11 (31/270)	UK	Score et al.
2006	HES	4 (32/830)	US	Pardanani et al.
2007	HES	57 (4/7)	Tunisia	Menif et al.
2007	HES	20 (2/10)	Japan	Miyazawa et al.
2007	HES	14 (27/196)	Italy	Baccarani et al.
2007	HES/CEL	13 (3/24)	Japan	Sada et al.
2009	HES	14 (6/42)	Poland	Helbig et al.
2009	HES	26 (6/23)	Italy	Intermesoli et al.
2010	HES	21 (16/77)	Poland	Helbig et al.
2010	HES	11 (18/161)	US, EU	Ogbogu et al.

HES, hypereosinophilic syndromes ; CEL, chronic eosinophilic leukemia ; SM+Eos, systemic mastocytosis with eosinophilia ; M-HES, myeloproliferative variant of HES ; un-Eos, unclassified hypereosinophilia ; US, United States of America ; EU, european countries

(文献 12 から引用改変, 追加)

合わせがマウス HES/CEL 様疾患発症に特異的かどうかについて検討している。IL-5Tg マウスをドナーとして *p210-BCR-ABL* 融合遺伝子を導入したが、IL-5 高発現と *BCR-ABL* 融合遺伝子との組み合わせでは *F-P* 融合遺伝子の組み合わせとは違い、高濃度の IL-5 存在下でも HES/CEL ではなくむしろ CML 様 MPN を呈した。また興味深いことに *F-P* 融合遺伝子が特異的に IL-5 受容体 α 鎖の発現を増強させたのに対して *p210-BCR-ABL* 融合遺伝子では IL-5 受容体 α 鎖の発現増強は認められなかった¹⁵⁾。 *F-P* 融合遺伝子のみでは HES を誘導するには至らないものの、 *F-P* 融合遺伝子は一次的に好酸球増多に関与していると考えている。また *F-P* 融合遺伝子は好酸球だけでなく、好中球や単球、また骨髓 CD34 陽性細胞やリンパ球系でも発現が認められる¹¹⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ことから *F-P* 融合は

比較的、未成熟な血球、つまり造血幹細胞や前駆細胞でおこっている可能性が示唆されている。

(3) *FIP1L1-PDGFR*A 融合遺伝子陽性患者の臨床像

最初の報告では M-HES 症例の実に 16 例中 9 例 (56%) が *F-P* 陽性であることが報告され注目された³⁾。現在では当初 HES と診断された患者の 4-17% 程度と考えられている¹⁸⁾。これまでの主な報告を表 2 に示した¹²⁾¹⁸⁾⁻²⁵⁾。 *F-P* は現時点では CEL, 肥満細胞症, T 細胞性リンパ腫, AML の原因遺伝子とされている²⁶⁾²⁷⁾。 *F-P-CEL* から最終的に AML を発症することや CML のように急性転化を起こすことが報告されている²⁸⁾。さらに *F-P* 遺伝子陽性症例に特徴的な臨床像としては CEL と全身性肥満細胞症の高率な合併がある¹¹⁾²⁶⁾ (後述)。これまでの報告を総合し臨床的に本症を疑う

表3 HES患者でのFIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性を疑う所見

男性
脾腫
貧血, 血小板減少
異型好酸球
血清ビタミンB12の上昇 (>1000pg/ml)
血清トリプターゼの上昇 (>12ng/ml)
骨髓細胞充実度 (>80%)
骨髓線維化と紡錘形肥満細胞 (25%以上)
CD25あるいはCD2陽性骨髓肥満細胞の増加
imatinibが著効する(診断的治療)

(文献29から引用改変)

所見を表3に示した²⁹⁾。また興味深いことに最近の報告ではF-Pを除いたHES全体では男女比は11:8であり、これまでHESが男性に有意に発症するとされていた事実はF-P融合遺伝子陽性患者に由来するのかもしれない¹⁸⁾。

(4) FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子と全身性肥満細胞症

多くのF-P融合遺伝子陽性患者では血中トリプターゼの上昇、紡錘形のCD25発現骨髓異常肥満細胞を認め、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis, SM)と診断されている²⁶⁾。一方でSMでの末梢血好酸球増多は15-28%程度の症例で認められている³⁰⁾。典型的なSMはKIT遺伝子のD816V変異が原因であるが、F-P融合遺伝子陽性SMとは臨床的にも区別可能である。F-P融合遺伝子陽性SMでは血中トリプターゼの値が比較的低値で、ビタミンB12は高値、骨髓の肥満細胞の凝集が弱く、心肺合併症が多いとされている³⁰⁾。F-P融合遺伝子導入HES/CELマウスモデルにおいても患者同様に肥満細胞症が認められた³¹⁾。IL-5を高発現していない場合においてもF-P導入のみでSMを認めており、F-PのSMへの直接的な作用が認められた。しかしながらIL-5高発現ではSMはさらに高度となることからSMにおいてもF-PとIL-5の相乗作用が想定された。さらに肥満細胞の分化、増殖に重要なstem cell factor(SCF)/c-kitシグナルを阻害したところマウスでのF-P融合遺伝子陽性SMは抑制されることからF-P

とSCFの相乗効果がF-P融合遺伝子陽性SMの発症に必要であり、IL-5はその増悪に関与すると考えられた³¹⁾。

(5) FIP1L1-PDGFRα融合遺伝子陽性骨髓増殖性疾患の治療

F-P陽性と判明すれば第一選択はimatinibとなる。imatinibに対する感受性はBCR-ABLの50-100倍とも言われており、100mg/日でも寛解導入できるとされている²⁹⁾³²⁾³³⁾。糖質コルチコイドやヒドロキシ尿素、IFN-αに不応性を示した症例でも比較的早期に血液学的な寛解導入がなされ、症状も改善するとされている。しかしながら減量や中止にともない再発する可能性があり、維持療法が必要である³⁴⁾。100mg/日の投与で比較的安全に維持療法が行えるとされている。上述のT674I変異を認めた場合はimatinibに耐性を示す。その場合には新種のTKIの使用が考慮される。nilotinib(AMN107)は通常のF-Pにはimatinibと同様に効果があり、T674I変異に対する効果がF-P導入Ba/F3の検討で報告されている³⁵⁾。臨床的には第2相試験が行われ、HES全体での検討で寛解例を含め効果を示す例があったとしている³⁶⁾。sorafenibは腎細胞がん承認され使用されているTKIであり³⁷⁾、VEGFR, KIT, PDGFRを標的としている。EoL-1, F-P-Ba/F3でsorafenibのF-Pに対する抑制作用が確認されており、T674I変異に対しても抑制効果を示した³⁸⁾。しかしながらT674I変異を持つCELの急性転化症例においてsorafenibは効果を示したがすぐにimatinib, dasatinib, PKC412にも耐性のD842V変異となった³⁹⁾。さらにS601P変異もimatinibおよびsorafenibは耐性と報告されている⁴⁰⁾。PKC412はFLT3遺伝子変異をもつAMLでの臨床第2層試験なども行われているTKIである⁴¹⁾。F-Pに対してはin vitro, またF-P導入骨髓移植マウスモデルで有効性が示されており、T674I変異に対しても有効である。しかしながらマウスモデルの検討ではimatinib耐性のない野生型のF-Pに対してはimatinibよりも効果が弱いことが確認されている¹⁴⁾。dasatinibに関してはEoL-1において効果が確認されている⁴²⁾。

2) PDGFRB 関連 MPN

1994年にETV6(TEL)-PDGFRB融合遺伝子が発見されたのが最初である⁴³⁾。PDGFRB関連融合遺伝子はこれまでに24種類報告されている⁴⁴⁾。主なものを表1に示した⁶⁾。臨床的に分類した場合、CMMLをはじめとして好酸球増多を伴うMPNの原因遺伝子であり、CELも報告されている⁴⁵⁾。PDGFRBのチロシンキナーゼを標的としてimatinibが奏功する。通常400mg/日の投与が行われている⁴⁴⁾。またsorafenibの有効性も報告されている⁴⁶⁾。

3) FGFR1 関連 MPN

FGFR1変異関連融合遺伝子は8p11骨髄増殖症候群(EMS)の原因遺伝子である、多能性造血幹細胞での変異により生じるためstem cell leukemia/lymphoma syndrome(SCLL)とも呼ばれている。臨床的には白血球増多、好酸球増多、脾腫を認め、慢性期は短く急速にAMLへと進展する⁴⁷⁾。リンパ腫と好酸球増多を伴うMPNの両方の特性を示す。他のMPNと比べ若年発症であり、乳児例の報告もある⁴⁸⁾。FGFR1変異融合タンパクもチロシンキナーゼ活性を持つが、PDGFRA変異、PDGFRB変異と違いimatinibは奏功しない⁴⁴⁾。臨床的にPKC412が部分的な効果を示したとの報告⁴⁹⁾、in vitroでのTKI258(dovitinib)による抑制効果の報告はあるが⁵⁰⁾、早期の同種骨髄移植のみが現時点での有効な治療である。

M-HES, L-HES, CEL-NOS での分子標的療法

HES診断において他疾患の除外や鑑別は必ずしも容易ではなく、時間を要する場合も少なくない。しかしながらより高度(100000/ μ l)の好酸球増多や臓器障害が強く生命予後に影響する場合には早期治療が必要であり²⁹⁾、少なくとも1500/ μ l以上6カ月の好酸球増多の基準を満たすことは困難である。分子レベルでの検索と診断の補助的項目を速やかに検索した後に、分類不能な場合はステロイドを中心とした経験的治療がなされる²⁹⁾。いずれかのチロシンキナーゼの変異を認める場合以外は、現在でも副腎皮質ステロイドが第一選択として使用されるが、副作用が無視できなくなる

場合や減量できない場合も多い。また第二選択治療としてヒドロキシ尿素、IFN- α が標準治療として古くから用いられているが、毒性や重篤な副反応、認容性の問題があり使用には限界がある⁵¹⁾。そこで近年、開発された分子標的薬であるヒト型抗体(抗IL-5抗体、抗CD52抗体)が使用され、その効果が報告されている³³⁾。

1) 抗IL-5抗体療法

現在、2種類のヒト型抗IL-5抗体、reslizumab(SCH55700)⁵²⁾とmepolizumab⁵³⁾がある。

SCH55700は4名の患者で投与され検討された⁵²⁾。2例のF-P陽性患者(血清IL-5非高値例)、血清IL-5高値例、F-P陰性血清IL-5非高値例であった。4例中3例で速やかに好酸球数を減少させ、そのうち2例(F-P陽性例、F-P陰性血清IL-5非高値例)では症状も著明な改善を示した。好酸球数は減少できたが症状の改善のなかった1例はIL-5高値例であった。効果を示した2例でもSCH55700の減少にともない再燃した。月1回のSCH55700再投与にて改善したが、初回ほどの改善は見られなかった。また反動性好酸球増多を認めた⁵²⁾。

mepolizumabについては症例報告に続き、非盲検臨床試験、無作為プラセボ比較二重盲検臨床試験が行われている。最初の報告ではmepolizumabの3回の750mg投与後を行い、血清IL-5、好酸球数、症状ともに改善を認めたが、SCH55700と同様に反動性好酸球増多を早期に認めた⁵⁴⁾。また非F-Pの皮膚症状をとまなうHES3症例では投与後1日で好酸球数が著減し、数週間以内で症状も著明に改善した。また血清ECP、IL-5濃度も大幅に低下し、血清TARCやeotaxinにおいても明らかな低下がみられた。さらに1例は2回の投与の後、無治療で無症状を維持している。残りの2例は初期投与の後、毎月のmepolizumab投与を数カ月行い、1例は投与中止後も無症状を維持しているが、残りの1例は(供給停止で)中止後、ステロイドやimatinibを投与されているがコントロール不良である⁵⁵⁾。次に行われた非盲検臨床試験では3例の非F-P-HES症例に対して、これまでの治療を減らした後に4週ごとに3回、750mg投与が行わ

れた。3例とも観察期間(最終投与から12週間)中の好酸球数低下に加え、症状とQOLの改善が認められたとしている⁵⁶⁾。さらにRothenbergらは多国間無作為プラセボ比較二重盲検臨床試験にてF-P融合遺伝子陰性HES患者において抗IL-5抗体mepolizumabの有効性を評価した⁵⁷⁾。プレドニゾン20~60mg/日の単独療法を必要としていた患者にmepolizumabとプラセボのいずれかを投与し、プレドニゾンの投与量を漸減した。8週以上の連続した期間において、プレドニゾン投与量を10mg/日以下に減少することをエンドポイントとした。mepolizumab群では84%がエンドポイントに達したのに対し、プラセボ群では43%であった。さらに血中好酸球数600/ μ L未満が8週以上連続して達成されたのは、mepolizumab群では95%であったのに対し、プラセボ群では45%であった。mepolizumab投与によりステロイドの減量が期待できるとした⁵⁷⁾。またlymphocytic Hyper-eosinophilic Syndromes, リンパ性HES (L-HES) に対しての検討も同様に行われた。L-HES症例に限定した場合でも7例中6例(非L-HESでは24例中23例)がエンドポイントに到達できた⁵⁸⁾。いずれのHES患者においても、抗IL-5抗体療法がステロイドの減量につながる治療として有効性を示した。有害作用としてはSCH55700治療後の反動性の好酸球増多が観察された⁵⁹⁾。その原因は血清IL-5そのものの上昇と報告されている⁵⁹⁾。mepolizumabの検討でも投与後の血清IL-5の上昇が報告されている⁶⁰⁾。mepolizumabの検討ではIL-5/mepolizumab複合体の存在、IL-5産生Tリンパ球の増加がその原因であったとしている。またmepolizumab投与による好酸球IL-5R α 発現の増加も確認されており⁶⁰⁾、SCH55700治療後の反動性の好酸球増多においても同様の現象がおこっていた可能性も考えられた。なお2009年に欧州でmepolizumabのEuropean Medicines Agencyへの承認申請が取り下げられている。効果の臨床有効性を示すには追加データが必要だったためのものである。

2) 抗CD52抗体療法

抗CD52モノクローナル抗体, alemtuzumab

はB細胞性慢性白血病の治療薬として米国では承認され使用されている⁶¹⁾。CD52は造血幹細胞に発現がなく成熟リンパ球, 単球, マクロファージに発現があることが特徴である。また顆粒球では好中球に発現がなく好酸球に発現があることから、好酸球標的療法への応用が考えられてきた⁶²⁾。有効例の症例報告⁶³⁾に続き、F-P陰性のHES2例とCEL9例で検討された。最初の5mg, 10mg, 30mgと3日間漸増し、その後は忍容性が認められる量で週3回投与が行われた。12回投与の後、維持療法として週1回投与を行った。CEL2例を含む10例で末梢血好酸球比率, 好酸球数において中央値2週間で寛解に達し、寛解期間は中央値で3カ月間であった。しかしながら7例で再発した。2例ではalemtuzumab再投与に反応を示した。副作用としては投与時に発熱や息切れ, 血圧低下を認める症例があり, CMV感染が2例, EBV陽性のB細胞性リンパ腫, 蜂巣炎を各1例で認めた。リンパ球減少などによる免疫抑制作用から治療中はPneumocystis jirovecii肺炎, 単純ヘルペス感染に対する予防投薬, CMV antigenemia検査を行うなど, 感染に対する十分な注意が必要である⁶⁴⁾。最終的には再発した7例中5例は死亡しており, 抗CD52抗体療法は難治のかなり重篤な症例において一定期間, 効果があったと考えられる。

3) その他

好酸球を標的とした治療戦略としてヒトSiglec-8を標的とした治療法が研究されている。ヒト好酸球はSiglec-8を発現しており, そのシグナルは好酸球のアポトーシスを誘導する事が知られている⁶⁵⁾。ヒト好酸球でのSiglec-8はマウスでのSiglec-Fにあたる。マウスの実験ではSiglec-Fは好酸球で特異的に発現しており, 活性化によりさらにその発現が増強される事が知られている¹⁵⁾⁶⁶⁾。事実, F-P陽性CELモデルマウスに抗Siglec-F抗体を投与することにより好酸球増多が抑制されることを確認している⁶⁷⁾。今後, 好酸球を標的とした分子標的療法につながると期待されている。

おわりに

本稿で述べた様に分子レベルでのHESの解析がすすむにつれ、いわゆる特発性は減少していくと考えられる。だが現時点では多くのHESは分子レベルで明らかになっておらず、また標的となる分子が限られていることや、耐性の出現があること、L-HESも存在することから、IL-5やCD52を標的とした治療法の様に好酸球自体を標的とした療法を補助的治療として用いることにより、治療の幅がひろがり生活の質の向上などにも貢献できると考えている。ただ本邦での薬剤の承認の問題もあり、治療選択として使用出来るまではまだ時間がかかると思われる。

文 献

- 1) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
- 2) Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, Vardiman JW, Swerdlow SH, Campo E, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB and FGFR1. In: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IARC Press; 2008; 51-3.
- 3) Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14.
- 4) Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22.
- 5) Antoniu SA. Novel therapies for hypereosinophilic syndromes. *Neth J Med* 2010; 68: 304-10.
- 6) Pardanani A, Tefferi A. Primary eosinophilic disorders: A concise review. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2008; 3: 37-43.

- 7) Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *MedGenMed* 2001; 3: 9.
- 8) Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesilate. *Lancet* 2002; 359: 1577-8.
- 9) Ault P, Cortes J, Koller C, Kaled ES, Kantarjian H. Response of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. *Leuk Res* 2002; 26: 881-4.
- 10) Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, Caligiuri MA, Briesewitz R. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7830-5.
- 11) Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 102: 3093-6.
- 12) Yamada Y, Rothenberg ME, Cancelas JA. Current Concepts on the Pathogenesis of the Hypereosinophilic Syndrome/Chronic Eosinophilic Leukemia. *Translational Oncogenomics* 2007; 2006; 1: 53-63.
- 13) Stover EH, Chen J, Folens C, Lee BH, Mentens N, Marynen P, et al. Activation of FIP1L1-PDGFRalpha requires disruption of the juxtamembrane domain of PDGFRalpha and is FIP1L1-independent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8078-83.
- 14) Cools J, Stover EH, Boulton CL, Gotlib J, Legare RD, Amaral SM, et al. PKC412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFRalpha-induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell* 2003; 3: 459-69.
- 15) Yamada Y, Rothenberg ME, Lee AW, Akei HS, Brandt EB, Williams DA, et al. The FIP1L1-PDGFR fusion gene cooperates with IL-5 to induce murine hypereosinophilic syndrome (HES)/chronic eosinophilic leukemia (CEL)-like disease. *Blood* 2006; 107: 4071-9.
- 16) Robyn J, Lemery S, McCoy JP, Kubofcik J,

- Kim YJ, Pack S, et al. Multilineage involvement of the fusion gene in patients with FIP1L1/PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. *Br J Haematol* 2006; 132: 286–92.
- 17) Tefferi A, Lasho TL, Brockman SR, Elliott MA, Dispenzieri A, Pardanani A. FIP1L1-PDGFR α and c-kit D816V mutation-based clonality studies in systemic mast cell disease associated with eosinophilia. *Haematologica* 2004; 89: 871–3.
 - 18) Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1319–25 e3.
 - 19) Helbig G, Wiczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, Majewski M, Kyrzcz-Krzemien S. T-cell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. *Haematologica* 2009; 94: 1236–41.
 - 20) Intermesoli T, Delaini F, Acerboni S, Salmoiraghi S, Spinelli O, Guerini V, et al. A short low-dose imatinib trial allows rapid identification of responsive patients in hypereosinophilic syndromes. *Br J Haematol* 2009; 147: 681–5.
 - 21) Helbig G, Moskwa A, Hus M, Piszcz J, Swiderska A, Urbanowicz A, et al. Clinical characteristics of patients with chronic eosinophilic leukaemia (CEL) harbouring FIP1L1-PDGFR α fusion transcript—results of Polish multicentre study. *Hematol Oncol* 2010; 28: 93–7.
 - 22) Sada A, Katayama Y, Yamamoto K, Okuyama S, Nakata H, Shimada H, et al. A multicenter analysis of the FIP1L1- α PDGFR fusion gene in Japanese idiopathic hypereosinophilic syndrome: an aberrant splicing skipping the α PDGFR exon 12. *Ann Hematol* 2007; 86: 855–63.
 - 23) Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, Ottaviani E, Messa F, Merante S, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFR α -positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. *Haematologica* 2007; 92: 1173–9.
 - 24) Miyazawa K, Kakazu N, Ohyashiki K. Clinical features of hypereosinophilic syndrome: FIP1L1-PDGFR α fusion gene-positive disease is a distinct clinical entity with myeloproliferative features and a poor response to corticosteroid. *Int J Hematol* 2007; 85: 5–10.
 - 25) Menif S, Omri H, Hafsia R, Ben Romdhane N, Turki S, Meddeb B, et al. FIP1L1-PDGFR α positive chronic eosinophilic leukemia in Tunisian patients. *Pathol Biol (Paris)* 2007; 55: 242–5.
 - 26) Klion AD, Noel P, Akin C, Law MA, Gilliland DG, Cools J, et al. Elevated serum tryptase levels identify a subset of patients with a myeloproliferative variant of idiopathic hypereosinophilic syndrome associated with tissue fibrosis, poor prognosis, and imatinib responsiveness. *Blood* 2003; 101: 4660–6.
 - 27) Metzgeroth G, Walz C, Score J, Siebert R, Schnittger S, Haferlach C, et al. Recurrent finding of the FIP1L1-PDGFR α fusion gene in eosinophilia-associated acute myeloid leukemia and lymphoblastic T-cell lymphoma. *Leukemia* 2007; 21: 1183–8.
 - 28) von Bubnoff N, Sandherr M, Schlimok G, Andreesen R, Peschel C, Duyster J. Myeloid blast crisis evolving during imatinib treatment of an FIP1L1-PDGFR α -positive chronic myeloproliferative disease with prominent eosinophilia. *Leukemia* 2005; 19: 286–7.
 - 29) Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. *Blood* 2009; 114: 3736–41.
 - 30) Maric I, Robyn J, Metcalfe DD, Fay MP, Carter M, Wilson T, et al. KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFR α -associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 680–7.
 - 31) Yamada Y, Sanchez-Aguilera A, Brandt EB, McBride M, Al-Moamen NJ, Finkelman FD, et al. FIP1L1/PDGFR α synergizes with SCF to induce systemic mastocytosis in a murine model of chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2008; 112: 2500–7.
 - 32) Gotlib J, Cools J. Five years since the discovery of FIP1L1-PDGFR α : what we have learned about the fusion and other molecularly defined eosinophilias. *Leukemia* 2008; 22: 1999–2010.

- 33) Gleich GJ, Leiferman KM. The hyper-eosinophilic syndromes: current concepts and treatments. *Br J Haematol* 2009; 145: 271–85.
- 34) Tefferi A, Gotlib J, Pardanani A. Hypereosinophilic syndrome and clonal eosinophilia: point-of-care diagnostic algorithm and treatment update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 158–64.
- 35) Stover EH, Chen J, Lee BH, Cools J, McDowell E, Adelsperger J, et al. The small molecule tyrosine kinase inhibitor AMN107 inhibits TEL-PDGFRbeta and FIP1L1-PDGFRalpha in vitro and in vivo. *Blood* 2005; 106: 3206–13.
- 36) le Coutre P, Hochhaus A, Heim D, Rafferty T, Weitzman A, Zheng M, et al. A Phase II Study of Nilotinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Administered to Patients with Hypereosinophilic Syndrome (HES). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006; 108: 4912.
- 37) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 125–34.
- 38) Lierman E, Folens C, Stover EH, Mentens N, Van Miegroet H, Scheers W, et al. Sorafenib is a potent inhibitor of FIP1L1-PDGFRalpha and the imatinib-resistant FIP1L1-PDGFRalpha T674I mutant. *Blood* 2006; 108: 1374–6.
- 39) Lierman E, Michaux L, Beullens E, Pierre P, Marynen P, Cools J, et al. FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. *Leukemia* 2009; 23: 845–51.
- 40) Salemi S, Yousefi S, Simon D, Schmid I, Moretti L, Scapozza L, et al. A novel FIP1L1-PDGFRalpha mutant destabilizing the inactive conformation of the kinase domain in chronic eosinophilic leukemia/hypereosinophilic syndrome. *Allergy* 2009; 64: 913–8.
- 41) Fischer T, Stone RM, Deangelo DJ, Galinsky I, Estey E, Lanza C, et al. Phase IIB trial of oral Midostaurin (PKC412), the FMS-like tyrosine kinase 3 receptor (FLT3) and multi-targeted kinase inhibitor, in patients with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome with either wild-type or mutated FLT3. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4339–45.
- 42) Baumgartner C, Gleixner KV, Peter B, Ferenc V, Gruze A, Remsing Rix LL, et al. Dasatinib inhibits the growth and survival of neoplastic human eosinophils (EOL-1) through targeting of FIP1L1-PDGFRalpha. *Exp Hematol* 2008; 36: 1244–53.
- 43) Golub TR, Barker GF, Lovett M, Gilliland DG. Fusion of PDGF receptor beta to a novel ets-like gene, tel, in chronic myelomonocytic leukemia with t(5;12) chromosomal translocation. *Cell* 1994; 77: 307–16.
- 44) Bain BJ. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1. *Haematologica* 2010; 95: 696–8.
- 45) Smith KJ, Jacobson E, Hamza S, Skelton H. Unexplained hypereosinophilia and the need for cytogenetic and molecular genetic analyses. *Arch Dermatol* 2004; 140: 584–8.
- 46) Lierman E, Lahortiga I, Van Miegroet H, Mentens N, Marynen P, Cools J. The ability of sorafenib to inhibit oncogenic PDGFRbeta and FLT3 mutants and overcome resistance to other small molecule inhibitors. *Haematologica* 2007; 92: 27–34.
- 47) Macdonald D, Reiter A, Cross NC. The 8p11 myeloproliferative syndrome: a distinct clinical entity caused by constitutive activation of FGFR1. *Acta Haematol* 2002; 107: 101–7.
- 48) Zhang WW, Habeebu S, Sheehan AM, Naeem R, Hernandez VS, Dreyer ZE, et al. Molecular monitoring of 8p11 myeloproliferative syndrome in an infant. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009; 31: 879–83.
- 49) Chen J, Deangelo DJ, Kutok JL, Williams IR, Lee BH, Wadleigh M, et al. PKC412 inhibits the zinc finger 198-fibroblast growth factor receptor 1 fusion tyrosine kinase and is active in treatment of stem cell myeloproliferative disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 14479–84.
- 50) Chase A, Grand FH, Cross NC. Activity of TKI258 against primary cells and cell lines with FGFR1 fusion genes associated with the 8p11 myeloproliferative syndrome. *Blood*

- 2007; 110: 3729-34.
- 51) Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, Nutman TB, Rothenberg ME, The Hypereosinophilic Syndromes Working G. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 1292-302.
 - 52) Klion AD, Law MA, Noel P, Kim YJ, Haverty TP, Nutman TB. Safety and efficacy of the monoclonal anti-interleukin-5 antibody SCH 55700 in the treatment of patients with hypereosinophilic syndrome. *Blood* 2004; 103: 2939-41.
 - 53) Busse WW, Ring J, Huss-Marp J, Kahn JE. A review of treatment with mepolizumab, an anti-IL-5 mAb, in hypereosinophilic syndromes and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 803-13.
 - 54) Koury MJ, Newman JH, Murray JJ. Reversal of hypereosinophilic syndrome and lymphomatoid papulosis with mepolizumab and imatinib. *Am J Med* 2003; 115: 587-9.
 - 55) Plotz SG, Simon HU, Darsow U, Simon D, Vassina E, Yousefi S, et al. Use of an anti-interleukin-5 antibody in the hypereosinophilic syndrome with eosinophilic dermatitis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2334-9.
 - 56) Garrett JK, Jameson SC, Thomson B, Collins MH, Wagoner LE, Freese DK, et al. Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 115-9.
 - 57) Rothenberg ME, Klion AD, Roufousse FE, Kahn JE, Weller PF, Simon HU, et al. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N Engl J Med* 2008; 358: 1215-28.
 - 58) Roufousse F, de Lavareille A, Schandene L, Cogan E, Georgelas A, Wagner L, et al. Mepolizumab as a corticosteroid-sparing agent in lymphocytic variant hypereosinophilic syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 828-35 e3.
 - 59) Kim YJ, Prussin C, Martin B, Law MA, Haverty TP, Nutman TB, et al. Rebound eosinophilia after treatment of hypereosinophilic syndrome and eosinophilic gastroenteritis with monoclonal anti-IL-5 antibody SCH55700. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1449-55.
 - 60) Stein ML, Villanueva JM, Buckmeier BK, Yamada Y, Filipovich AH, Assa'ad AH, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1473-83, 1483 e1-4.
 - 61) Demko S, Summers J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Alemtuzumab as Single-Agent Treatment for B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. *Oncologist* 2008; 13: 167-74.
 - 62) Elsner J, Hochstetter R, Spiekermann K, Kapp A. Surface and mRNA expression of the CD52 antigen by human eosinophils but not by neutrophils. *Blood* 1996; 88: 4684-93.
 - 63) Wagner LA, Speckart S, Cutter B, Gleich GJ. Treatment of FIP1L1/PDGFR α -negative hypereosinophilic syndrome with alemtuzumab, an anti-CD52 antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1407-8.
 - 64) Verstovsek S, Tefferi A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Pardanani A, et al. Alemtuzumab therapy for hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 368-73.
 - 65) Nutku E, Aizawa H, Hudson SA, Bochner BS. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003; 101: 5014-20.
 - 66) Zhang M, Angata T, Cho JY, Miller M, Broide DH, Varki A. Defining the in vivo function of Siglec-F, a CD33-related Siglec expressed on mouse eosinophils. *Blood* 2007; 109: 4280-7.
 - 67) Zimmermann N, McBride ML, Yamada Y, Hudson SA, Jones C, Cromie KD, et al. Siglec-F antibody administration to mice selectively reduces blood and tissue eosinophils. *Allergy* 2008; 63: 1156-63.

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

「小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体の把握と
診断・治療指針の確立に関する研究」

平成22年度

発行：平成23年3月

発行者：山田 佳之（研究代表者）

事務局：群馬県立小児医療センター

〒377-8577 群馬県渋川市北橋町下箱田779番地

TEL:0279-52-3551 FAX:0279-52-2045

