

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

表 1; 8 名のクラスター3 患者, 臨床情報

Patients' No	gender	remarks	Atopic Dermatitis	onset age	SD of lowest body	pink; offending food, blue; tolerated										specific IgE							
						diarrhea	weight loss	hyporot	Cow's milk	breast milk	hydrolyzed milk	amino-acid milk	rice	soy	other foods	TlgE	mil k	egg	soy	peripheral eos.	lowest Alb	stool eos	LST
1	M		AD	5mo	-2.5					OK					peanuts	1049	2	4	6	45	3.7	ND	ND
2	F	Severe AD, West svnd.	severe AD	3mo	-3					MA-1	Elemental-P					691	2	5	3	12	3.2	-	ND
3	F			2mo	-2.3					milfee	Elemental-P			egg	9.4	0	0	0	1.9	4.5	ND	ND	
4	M	AD	moderate AD	3mo	-3.8						Elemental-P				131	2	4		33	2.9	eos+	OVA 10x casein 4x	
5	M	neonatal hypoxemia	mild AD	11mo	-5					MA-1	Elemental-P			wheat egg	271	3	4	2	12.5	3.6	-	ND	
6	F			4mo	-2					milfee	Elemental-P				21.8	0	3	0	18	1.4	-	ND	
7	M	Goblet cell hyperplasia	0	1mo	-3					MA-1	Ele-F OK				0	0	0	0	4	3.9	+++	beta-LG2.3	
8	F	Neutropenia		5mo	-1.4						Ele-F OK				17	1	2	0	17	1.7	ND	OVA2.7	
9	M	severe AD	severe AD	3mo	-2					milfee	Elemental-P				1251	2	0	3	4.8	3.9	+	all negative	
10	M	diarrhea ICU		1mo	-2.3						Elemental-P				20.4	0	0	0	1	2.1	+	All positive	
11	M			4mo	1					MA-1	Elemental-P				14.7	0	0	0	2.5	4	-	ND	
12	F			6mo	-2						Elemental-P			egg, oats	87.3	0	0	0	5	4	ND	ND	
13	F	diarrhea 20	AD	5mo	0					milfee					3.8	0	0	0	6	4.4	-	all negative	
14	F	severe AD	severe AD	12mo	-1.8					MA-1	Elemental-P				2852	6	6	5	5	3.6	ND	ND	
15	M			3mo	0					MA-mi	Elemental-P				32.8	0	0	0	8	4.4	-	ND	
16	M			14weeks	-2.5					MA-mi	Elemental-P				2	0	0	0	12	3.5	+	ND	
17	F			7d						MA-1 OK					2	0	0	0	27.5	3	+++	ND	

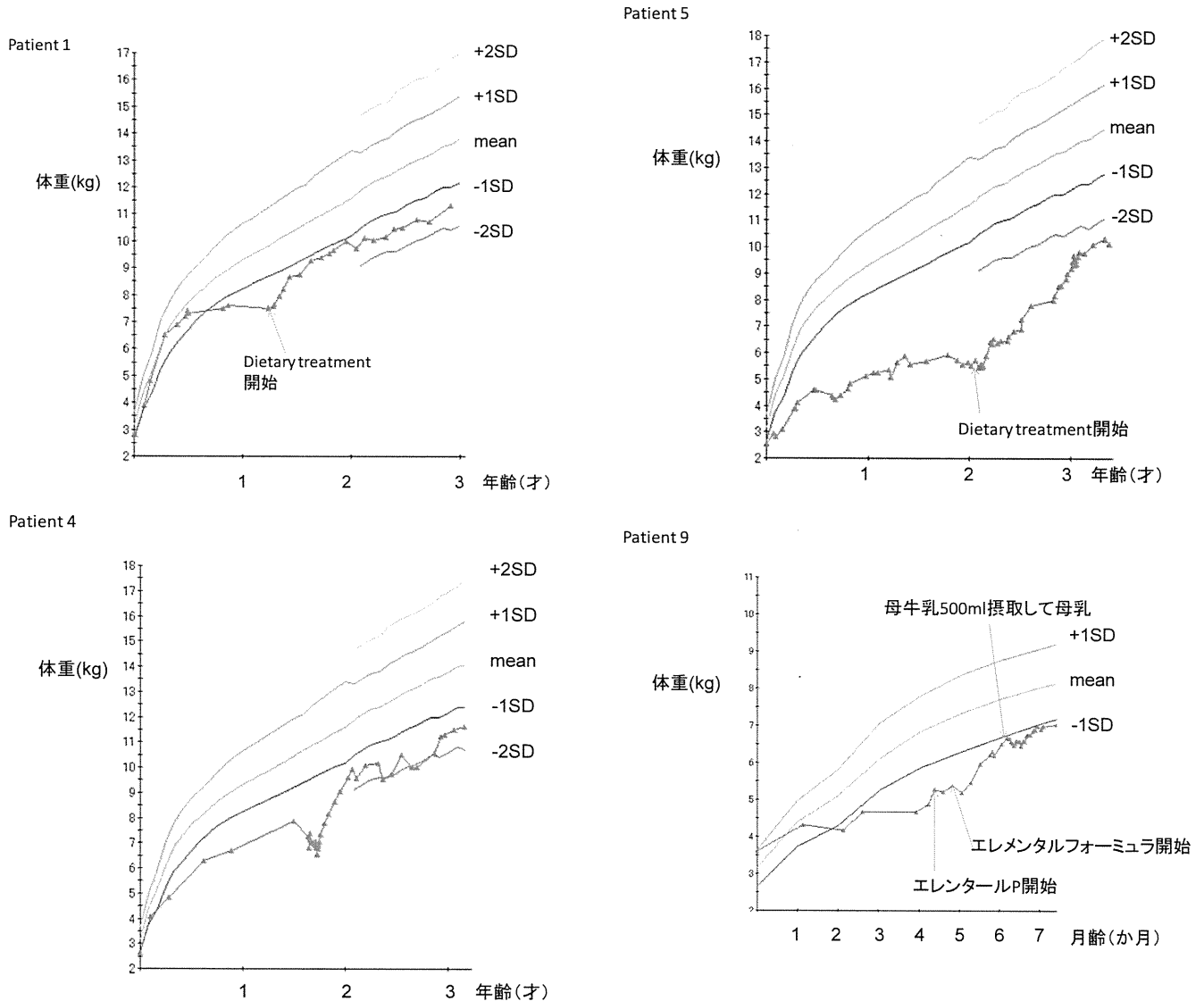
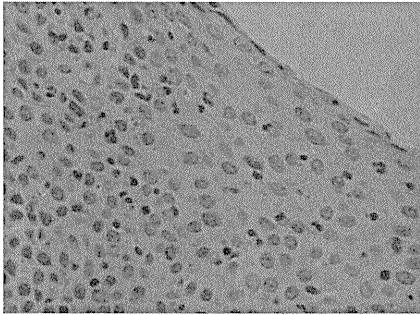
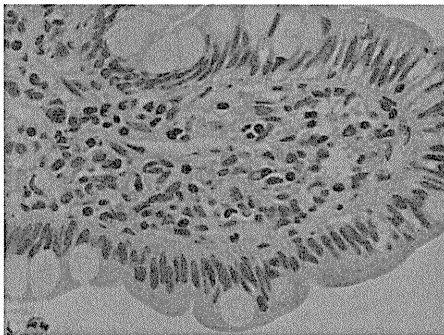


図 3; patient 1, 4, 5, 9 の治療による体重増加を示す。

内視鏡による組織検査では、8名全員で好酸球の有意な(20/HPF以上)集積を見、診断に寄与した。しかし、その他の検査については、ひとつとしてクリアに判別可能なものはなく、今後の開発研究が必須と感じた。



Esophagus, stratified squamous layer



Duodenum, mucosa

図4： Patient's number 1の患者消化管組織検査、上は食道粘膜であり、重層扁平上皮の中に多数の好酸球が浸潤しているのがわかる。下は十二指腸粘膜であるが、粘膜固有層に好酸球と単核球の浸潤が見られる。その割には上皮は保たれている。

表2： クラスター3の8名の食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸それぞれについて好酸球、単核球、リンパ濾胞、組織の浮腫、上皮障害の5項目を3段階で評価した。一見して、小腸のみならず、全消化管に病変が分布していることがわかる。

Patient No.	palette	Esophagus	Stomach	Duodenum	Ileum	Colon	Rectum
1	Eosinophils	3	2	2	2	2	1
	Mononuclear	2	1	2	2	2	3
	Lymph follicle	0	0	0	2	2	2
	tissue edema	0	1	1	1	2	3
	Epith. damage	0	0	0	0	0	0
2	Eosinophils	3	0	1	1	1	2
	Mononuclear	2	1	2	2	2	3
	Lymph follicle	2	0	0	2	2	2
	tissue edema	2	2	0	1	2	3
	Epith. damage	3	0	0	0	0	3
3	Eosinophils	0	1	1			3
	Mononuclear	0	1	2			3
	Lymph follicle	0	0	0			2
	tissue edema	0	0	0			2
	Epith. damage	0	0	0			0
4	Eosinophils	1	2	3	2	2	2
	Mononuclear	1	2	3	2	2	2
	Lymph follicle	0	0	0	0	2	2
	tissue edema	0	1	2	1	3	3
	Epith. damage	0	0	3	0	0	0
5	Eosinophils	0	0	2	3	2	2
	Mononuclear	0	1	2	3	2	2
	Lymph follicle	0	2	0	2	1	1
	tissue edema	0	2	1	2	2	2
	Epith. damage	0	0	0	0	0	0
6	Eosinophils				2	1	1
	Mononuclear				3	2	2
	Lymph follicle				3	2	2
	tissue edema				?	?	?
	Epith. damage				2	1	1
7	Eosinophils	0	0	23/HPF	1	12/HPF	1
	Mononuclear	0	0	2	2	1	2
	Lymph follicle	0	0	0	0	0	0
	tissue edema	0	0	1	1	1	1
	Epith. damage	0	0	3			
8	Eosinophils	0	0	2	2	3	1
	Mononuclear	1	1	2	2	3	1
	Lymph follicle	0	0	0	0	0	0
	tissue edema	0	0	0	0	2	1
	Epith. damage	0	0	0	0	0	0

表3： クラスター3の食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸それぞれについて好酸球、単核球、リンパ濾胞、組織の浮腫、上皮障害の5項目を3段階で評価した。この図は好酸球、単核球、リンパ濾胞、組織の浮腫、上皮障害の項目ごとに分けて表示したものである。上皮障害が少ないことは特徴であり、血便などが見られにくい原因であろう。(注意、この表のみは患者番号が、その他と一致していない、以前の検討の結果である)

Eosinophils							
No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0	0	1	1	1	1
4	yes	3	2	2	2	2	1
5	yes	3	0	1	1	1	2
6	yes	0	1	1		3	3
7	yes	1	2	3	2	2	2
8	yes	0	0	2	3	2	2
8	no	0	0	0		1	1
9	yes				2	1	1

Mononuclear cells							
No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0	1	2	1	1	1
4	yes	2	1	2		2	3
5	yes	2	1	2	2	2	3
6	yes	0	1	2		3	3
7	yes	1	2	3	2	2	2
8	yes	0	1	2	3	2	2
8	no	0	0	1		1	1
9	yes				3	2	2

Lymph follicle							
No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0		2			
4	yes	0	0	0	2	2	2
5	yes	2	0	0	2	2	2
6	yes	0	0	0		2	2
7	yes				0	2	2
8	yes	0	2	0	2	1	1
8	no	0	0	0		?	?
9	yes				3	2	2

Tissue edema							
No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0	2	1	3	3	3
4	yes	0	1	1	1	2	3
5	yes	2	2	0	1	2	3
6	yes	0	0	0		2	2
7	yes	0	1	2	1	3	3
8	yes	0	2	1	2	2	2
8	no	0	0	0		?	?
9	yes				?	?	?

Epithelial damage							
No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0	1	1	0	0	0
4	yes	0	0	0	0	0	0
5	yes	3	0	0	0	0	3
6	yes	0	0	0	0	0	0
7	yes	0	0	3	0	0	0
8	yes	0	0	0	0	0	0
8	no	0	0	0	0	0	0
9	yes	0	0	0	2	1	1

クラスター3 では食道から直腸まで広い範囲に異常が分布していた（表 2）。これは、欧米などからの報告と異なり、小腸以外にも病変が存在することを示唆している。好酸球と単核球の浸潤が目立つ。リンパ濾胞は回腸～直腸にかけて多数観察されたが、患者によっては食道、胃、十二指腸にも見られた。組織の浮腫は強い場合も多かった。反面、上皮障害は一部にとどまっていた。複数の患者では、原因食物の有無で比較が可能であったが、炎症細胞は原因食物が除去されていると減少し、好酸球にその傾向が強かった。

クラスター4 については、クラスター3 と同じく、好酸球と単核球の浸潤が著明であった。リンパ濾胞、浮腫もともにみられた。上皮障害は見られ、血便がみられることを説明していた。

D. 考察

クラスター3 は診断名としては、好酸球性胃腸炎、food-protein induced enteropathy などがあてはまる可能性がある。

診断治療には、困難を伴う。特に次の7点に注意して行う必要がある。

- 1) 原因食物の予測（最重要は4種類、それ以外は1%以下の頻度）
- 2) Chronic tolerance test（2-3週間、ある食物を摂取続けて診断する）を活用する
- 3) 体重、身長、精神運動発達を可能な限り改善させる
- 4) 食物除去を必要最小限に、しかし十分に行う
- 5) 6大栄養素をバランスよく摂取する
- 6) アミノ酸乳には欠陥がある、栄養素を補う（ビ

オチン、セレン、カルニチン、脂肪)

7) 半年から1年間、腸の炎症をゼロに保ち、緩徐な経口減感作を行う

クラスター3 では臨床症状、検査から消化管アレルギーを疑い、診断することは困難であり、この検査が必須と思われたクラスター3 はいずれも消化管の広い範囲に炎症が見られた。欧米の enteropathy は十二指腸～空腸に主座があるとされ、差があるのではないかと思われた。

Enteropathy は、Sampson らが指摘しているように、1970 年台-2000 年ころまでは活発な論文報告があったのだが、この10年程度はなぜか報告が途絶えている状況である。Enteropathy の以下の代表的論文からも、病変は小腸に限局しているとの記述がある。

1. Vitoria JC, Camarero C, Sojo A, Ruiz A, Rodriguez-Soriano J. Enteropathy related to fish, rice, and chicken. *Arch Dis Child* 1982; 57:44-8.
2. Walker-Smith J, Harrison M, Kilby A, Phillips A, France N. Cow's milk-sensitive enteropathy. *Arch Dis Child* 1978; 53:375-80.
3. Maluenda C, Philips AD, Briddon A, Walker-Smith JA. Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:349-56.
4. McCalla R, Savilahti E, Perkkio M, Kuitunen P, Backman A. Morphology of the jejunum in children with eczema due to food allergy. *Allergy* 1980; 35:563-71.
5. Perkkio M, Savilahti E, Kuitunen P. Morphometric and immunohistochemical study of jejunal biopsies from children with soy allergy. *Eur J Pediatr* 1981; 137:63-9.
6. Savidge TC, Shmakov AN, Walker-Smith JA, Phillips AD. Epithelial cell proliferation in childhood enteropathies. *Gut* 1996; 39:185-93.
7. Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al. Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20:44-8.
8. Chan K, Phillips A, Walker-Smith J, Koskimies S, Spencer J. Density of [gamma]/[delta] T cells in small bowel mucosa related to HLA-DQ status without coeliac disease. *Lancet* 1993; 342:492-3.
9. Cuenod B, Brousse N, Goulet O, et al. Classification of intractable diarrhea in infancy using clinical and immunohistological criteria.

Gastroenterology 1990; 99:1037-43.

10. Holm K, Mäki M, Savilahti E, Lipsanen V, Laippala P, Koskimies S. Intraepithelial [gamma][delta] T-cell-receptor lymphocytes and genetic susceptibility to coeliac disease. *Lancet* 1992; 339:1500-3.
11. Shiner M, Ballard J, Brook CGD, Herman S. Intestinal biopsy in the diagnosis of cow's milk protein intolerance without acute symptoms. *Lancet* 1979; 29:1060-3.
12. Savilahti E. Immunochemical study of the malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. *Gut* 1973; 14:491-501.
13. Maffei HVL, Kingston D, Hill ID, Shiner M. Histopathologic changes and the immune response within the jejunal mucosa in infants and children. *Pediatr Res* 1979; 13:733-6.
14. Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, Walker-Smith JA, Schmitz J, Phillips AD. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: A clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 26:151-61.

以上から本邦の N-FPIES クラスタ-3 は、好酸球性胃腸炎に近い可能性が出てきた。

クラスタ-3 はその組織病変が全消化管にわたるにもかかわらず、症状は体重増加不良が前面に立っている。この理由は上皮障害が少ないことも一因であろう。消化管の機能中、最も繊細な作業と言える吸収という部分が最初に症状として出現するのだと考えられる。

また、クラスタ-3 は、消化管内視鏡検査を行って、マクロを観察している段階では炎症を想像することは困難である場合が多かった。組織を採取して初めて診断できた。これは術者に注意喚起する必要がある。

リンパ濾胞が目立つ症例が多かった、同様の増加を見せるクローン、潰瘍性大腸炎らと比較する必要がある。その機能はなんであろうか、炎症を抑制するための機能、炎症を補助する機能の双方について、調査研究する必要がある。

好酸球は offending food が除去されると、減少する傾向が示唆された。負荷試験で数ヶ月後にも同じ症状が誘発されること、そしてリンパ球刺激試験の研究からも明らかであるが、食物アレルギー特異

的リンパ球が病変部位に数ヶ月間存在し、食物アレルギーが過剰に消化管に到達した場合に、抗原提示細胞の助けも借りてリンパ球が反応すると考えられる。

組織の強い浮腫も見られた。腸閉塞は、比較的多い合併症であるが、中には機械的イレウスとなる患者も存在する。これはその理由を説明している。

今後行うべきこととしては、病理像のみで新生児クローン、UC との比較も行う（いずれも 10-20 名の組織標本あり）、マイクロアレイを行う。クローン、潰瘍性大腸炎との比較、クラスター間の比較、クラスター 3 VS 4、AEG, EoE など。

マイクロアレイの結果を受けて、リアルタイム PCR や免疫組織染色を行う。

E. 結論

特に診断が困難であるクラスタ-3 について、消化管内視鏡と組織検査は患者の運命を決める診断検査である。この検査には体重の小さい小児の内視鏡検査に習熟した術者と、小児外科医、麻酔科医の連携が必要である。検査可能な中核病院に患者を誘導できるように情報を繰り返し伝達する必要がある。

同時に消化管組織はマイクロアレイなどの検査を行うことによって病態の根本を明らかにすることができる可能性がある。今後研究を進め、新たな診断治療法の開発を行いたい。

F. 健康危険情報

特に重症者の治療で重要な位置を占めるアミノ酸乳は、ビオチン（エレンタール P は添加済み）、セレン、カルニチン、脂肪などが欠損しており、早急な改善を希望している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. Ichiro Nomura, Hideaki Morita, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito and Kenji

- Matsumoto., Current Allergy and Asthma Reports 2012, In press. (野村伊知郎 ; corresponding and first author) 23 巻第一号、34-47.
2. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):685-688.e8. (野村伊知郎 ; corresponding and first author)
 3. 野村伊知郎、新生児消化管アレルギー 小児科診療 特集、これが大切！1 ヶ月以内の新生児疾患 2011 年 4 号 (109) 629-37.
 4. 周産期のアレルギー】 生後早期の問題と小児アレルギー疾患の発症 新生児期の消化器外科疾患はアレルギー疾患発症のリスク因子か? 正田哲雄, 野村伊知郎 周産期医学 41 巻 5 号 639-644 (2011.05)
 5. 「アレルギーの臨床」に寄せる 新生児-乳児消化管アレルギーの概要(解説) 野村伊知郎 アレルギーの臨床 31 巻 12 号 1098-1104 (2011.11)
 6. 食物アレルギーQ&A 新生児発症の(ミルク)アレルギー性腸炎とは? 野村伊知郎(国立成育医療研究センター アレルギー 小児科診療 74 巻 12 号 1925-1928, 2011.12)
 7. 野村伊知郎、森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2010 年 4 月 30 日発刊 第 73 巻増刊号 小児の治療指針 263-267
 8. 野村伊知郎、森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー 特集 食物アレルギー最新情報、I V 注意が必要な食物アレルギー 小児科診療 第 73 巻 7 号 2010 年
 9. 野村伊知郎、新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 72 巻 7 号、1225-1236 (2009.07)
 10. 野村伊知郎、Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、小児アレルギー学会雑誌、2009、第 2. 学会発表
 - 1) Dynamics of Eosinophils in Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies in Neonates and Infants, differences between 4 Clusters. I. Nomura, H. Morita, T. Shoda, K. Arai, N. Ito, A. Nakazawa, Y., Ohya, H. Saito, K. Matsumoto; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
 - 2) Fecal Eosinophil-derived Neurotoxin Is Significantly Elevated In Non-IgE Dependent Gastrointestinal Allergies, Especially In Subtypes Showing Bloody Stool H. Morita, I. Nomura, T. Shoda, H. Saito, K. Matsumoto, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
 - 3) Ichiro Nomura, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Reactions New Horizons Session: Advances in Food Allergy: Session 2 Thursday, 8 December 2011:10:55 AM-11:20 AM World Allergy Congress, Cancun Mexico.
 - 4) Ichiro Nomura, Gastrointestinal (GI) Complaints in Food Allergy Breakfast Symposium: December 7th 2011. World Allergy Congress, Cancun Mexico.
 - 5) Ichiro Nomura, Joint Symposium 2 Gastrointestinal Food Allergy Disorders Four clusters were identified in abruptly increasing neonates and infants with gastrointestinal food allergy, Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology 2011(APAPARI 2011) 48th Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (48th JSPACI), Fukuoka Japan, October 2011.
 - 6) Ichiro Nomura, Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011,

- Istanbul, Turkey.
- 7) Morita H, Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey. **Best Poster Award**
- 8) Nomura I et al. Four clusters were identified in abruptly-increasing neonates and infants with food protein-induced gastrointestinal syndrome, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 20th, 2011 in Sanfrancisco CA.
- 9) Morita H, Nomura I et al. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. American Academy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21th, 2011 in Sanfrancisco CA. (Oral presentation was done by Nomura I, because of earthquake)
- 10) 森田英明, 野村伊知郎, 松田明生, 斎藤博久, 松本健治, 消化管アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー患者におけるミルク蛋白特異的サイトカインプロファイル日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11 月、東京 高輪プリンスホテル
- 11) 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 伊藤直樹, 正田哲雄, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治, 消化管アレルギー 新生児・乳児消化管アレルギーにおける体内好酸球の動態、各クラスターの特徴 日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11 月、東京 高輪プリンスホテル
- 12) 野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 伊藤玲子, 森田英明, 大矢幸弘, 松本健治, 斎藤博久, 松井陽, 新生児・乳児消化管アレルギー、クラスター分類により検出された4つの病型について 日本小児栄養消化器肝臓病学会、2011年9月 盛岡（優秀演題賞受賞）
- 13) 安藤枝里子, 野村伊知郎, 新井勝大, 中澤温子, 山本貴和子, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘, 岸野愛, 食道に強い炎症を認めた消化管アレルギーの1歳男児例 日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 14) 森田英明, 野村伊知郎, 正田哲雄, 斎藤博久, 松本健治, 食物アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー患者のクラスター分析、日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 15) 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 清水泰岳, 正田哲雄, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘, 中澤温子, 斎藤博久, 松本健治食物アレルギー 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と病理組織像について、日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 16) 野村伊知郎 分野別シンポジウム1 食物アレルギー 消化管アレルギーの新しい概念 第114回日本小児科学会学術集会、2011年8月、グランドプリンス新高輪国際館パミール 東京
- 17) 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類、森田英明, 野村伊知郎, 松本健治, 斎藤博久 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会、2010年5月8日、国立京都国際会館
- 18) 新生児・乳児消化管アレルギーにおける便中 Eosinophilic-Derived Neurotoxin 測定の有用性 野村伊知郎, 森田英明, 伊藤直樹, 正田哲雄, 渡邊美砂, 新井勝大, 松本健治, 斎藤博久, 大矢幸弘:第60回 日本アレルギー学会秋季学術大会、2010年11月27日、場所;東京国際フォーラム
- 19) シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 新生児 乳児消化管アレルギーの病態、森田英明, 野村伊知郎, 斎藤博久, 松本健治、第47回日本小児アレルギー学会、2010年12月4日 場所;パシフィコ横浜
- 20) シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 新生児 乳児消化管アレルギー 最近の動向 小児アレルギー科医の立場から、野村伊知郎、第47回日本小児アレルギー学会、2010年12月4日、場所;パシフィコ横浜
- 21) 小児消化管アレルギー Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)における LPS 除去

乳抗原を用いたリンパ球幼若化試験、森田英明、
野村伊知郎、松田明生、斎藤博久、松本健治
第 60 回 日本アレルギー学会秋季学術大会
2010 年 11 月 26 日 場所；東京国際フォーラム

2. 実用新案登録 なし

3. その他 便 EDN 測定は、保険収載を目指している。

- 22) Nomura I et al. Elevation of Fecal Eosinophil-Derived Neurotoxin in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome American Academy of Asthma, Allergy and Immunology Meeting, March 2010, New Orleans
- 23) Morita H et al. Food protein-specific lymphocyte proliferation assay for the diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March, 2010, New Orleans
- 24) 2009 年 12 月 小児アレルギー学会シンポジウムを運営
- 25) 森田英明ほか、新生児・乳児消化管アレルギーの診断法について アレルゲン特異的リンパ球刺激試験 新生児乳児消化管アレルギーの診断と病態解明を目指して 日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 26) 野村伊知郎、新生児・乳児消化管アレルギーの診断法について 好酸球関連物質について 日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 27) 伊藤直樹ほか、新生児乳児消化管アレルギー (FPIES)は胎児期から発症する 日本未熟児新生児学会、2009.10.
- 28) 正田哲雄ほか、敗血症様の症状を呈した乳児消化管アレルギーの一例 日本小児アレルギー学会、2009.12
- 29) 近藤應ほか、当施設における新生児の便中 EDN の検討と新生児乳児消化管アレルギーの診断への応用、日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 30) 野村伊知郎ほか、新生児-乳児消化管アレルギー、症例集積研究と診断検査法について、日本小児栄養消化器肝臓学会、2009.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

「新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究」

分担内容；末梢血リンパ球刺激試験による、クラスター1と2の免疫学的差異の検討

分担研究者：松本健治 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部
研究協力者：森田英明 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部
斎藤博久 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー研究部
木村光明 静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
新生児乳児アレルギー研究会所属医師

研究要旨

背景、目的

新生児食物蛋白誘発胃腸炎（以下 N-FPIES とする）の発症には、非 IgE 依存性の何らかの免疫学的機序が関与すると考えられている。しかし、これまでの報告では、細胞性免疫検査であるリンパ球刺激試験の診断や病態解明における有用性は定まっていない。今回、N-FPIES とコントロール患者の末梢血を用いて、リンパ球刺激試験の有用性を確かめるとともに IgE 依存型の機序で起きる疾患との違いを明らかにすることを目的として研究を開始した。

方法

リンパ球刺激試験；末梢血もしくは臍帯血を採取し、単核球を分離、Lipopolysaccharide (LPS)除去牛乳蛋白抗原（ α -カゼイン、 β -カゼイン、 κ -カゼイン、 α -ラクトアルブミン、 β -ラクトグロブリン）とそれぞれ培養を行った。5 日間の培養後に ^3H -thymidine の取り込みが測定した。また、6 日間培養後の培養上清を用いてサイトカイン測定を行った。

患者および対照児；N-FPIES 患者は、除去試験陽性で診断した患者 29 名（負荷試験での確定診断 11 名含む）、IgE 依存型食物アレルギー患者 6 名、対照として正常分娩で採取された臍帯血とアトピー性皮膚炎児 16 名で行った。N-FPIES 患者は、今年度我々が報告した Cluster 分類に準じて分類し、Cluster 別に解析を行った。

結果

LPS 除去牛乳蛋白抗原を用いたリンパ球刺激試験では、対照群で増殖反応を示さなかったが、N-FPIES 患者の一部と IgE 依存型食物アレルギー患者で増殖反応を示すことが明らかとなった。N-FPIES 患者では、IgE 依存型食物アレルギー患者と異なっていた抗原特異的サイトカイン産生パターンが存在した。

結語

LPS 除去リンパ球刺激試験は N-FPIES の一部の病型において診断に有用であると考えられる。また N-FPIES が疾患機序の面からも IgE 依存型食物アレルギーとは異なることが明らかになった。また、これまで N-FPIES の疾患機序は細胞性免疫とされてきたが、N-FPIES においても Th2 細胞が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

N-FPIES は食物摂取に誘発されて新生児期、もしくは乳児期に嘔吐、血便、下痢をはじめとする消化器症状を示す疾患である。重症者はショック、アシドーシス、低体温、メトヘモグロビン血症、イレウス、消化管破裂などが見られることがある。ほとんどの患者は皮膚プリックテストが陰性で、食物蛋白特異的 IgE 抗体も見られないことが多い。そのため、現時点では、問題となる食物蛋白の同定法は、食物負荷試験などによる症状再現を観察するしかないのが現状である。食物負荷試験は危険を伴い、重症者では施行が困難であるため In vitro での原因抗原同定法が熱望されている。高精度のリンパ球刺激試験は想定される疾患機序からは診断に有用である可能性があるが、これまでの報告では有用性に関して議論が分かれている。我々は昨年度、リンパ球刺激試験で用いる牛乳抗原中に多量の lipopolysaccharide (LPS) が混入しており、非特異的な増殖反応を誘導することにより、精度が低下することを明らかにした。そのため LPS 除去牛乳蛋白抗原を用いて、リンパ球刺激試験を行うこととした。

また本症は IgE 依存型アレルギーと違い、細胞性免疫が主体となっていると考えられているが、病態に関してはほとんど明らかになっていない。そこで LPS 除去牛乳蛋白抗原によるリンパ球刺激試験を用いて、抗原特異的なサイトカイン産生を検討した。

我々が行った N-FPIES に関するクラスター分析では、N-FPIES 全体がクラスター 1 から 4 の 4 つに分かれたが (Nomura et al. JACI2011)、特にクラスター 1 と 2 は急性の反復性嘔吐を主症状とする、しかし、明瞭な判別点として、クラスター 1 は血便が見られ、クラスター 2 には見られない。この 2 つのクラスターが、生物学的に違いがあるか否かについて、リンパ球刺激試験の結果を比較し検討することにした。

B. 研究方法

N-FPIES 患者；クラスター 1（嘔吐＋血便＋） 31 名、クラスター 2（嘔吐＋血便-） 29 名、すべて少なくとも食物除去試験が陽性である患者。対照；IgE 依存型牛乳アレルギー 10 名、アトピー性皮膚炎 10 名、月令 6-60 か月であり、牛乳に対するアレルギーをもたない児。健康新生児由来の臍帯血も 10 名から得た。

食物抗原について、牛乳蛋白； α -Lactalbumin (Sigma, L-6010), β -Lactoglobulin (Sigma, L-3908), α -Casein (Sigma, C-6780), β -Casein (Sigma, C-6905) and κ -Casein (Sigma, C-0406) が使用された。

LPS の除去；食物抗原は Detoxigel columns (Pierce, Rockford, USA) で精製された。その後 LPS が測定され、10 pg/ml 以下しか含有されないことが確かめられた。

末梢血単核球と臍帯血単核球は lymphocyte separation medium (Wako, Osaka, Japan) で分離され、増殖試験は無血清培地 (AIM-V with L-glutamine, penicillin and streptomycin, all GIBCO laboratories, Grand Island, NY)、サイトカイン測定では、5% 自己血漿入り 5RPMI-1640 (Sigma, U.S.A.) で培養された。

増殖の測定；細胞は一穴あたり、 1×10^5 cells (100 μ l) で 96 穴 round-bottom plate に静置され、牛乳蛋白、または LPS (*E coli* O26:B6, sigma) の存在下で 5 日間培養された。牛乳蛋白は LPS 除去されて、100 mg/ml の濃度で培養液に加えられた。1 mCi of tritiated thymidine (Perkinelmer, MA, USA) でパルスを行い、16 時間更に培養された後、UniFilter-96 (Perkinelmer, MA, USA) に回収された。Thymidine 取り込みは、Top Count (Perkinelmer, MA, USA) を使用して測定され、結果は抗原刺激/抗原非刺激の stimulation index (SI) であらわされた。

サイトカイン測定；細胞は一穴あたり、 2×10^5 cells (200 μ l) で 96 穴 round-bottom plate に静置され、牛乳蛋白、または LPS (*E coli* O26:B6, sigma) の存在下で 6 日間培養された。培養上清を回収後、凍結保存し、マルチプレックス分析法 (Millipore) で測定された。

（倫理面への配慮）

1. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者（指定医師）において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

2. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。

また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとしての公表することはないため、個人の不利益になることはない。しかしながら、研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対しての理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらないよう十分な配慮をおこなう。

3. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象患者が新生児、乳児であることから、被験者本人が十分な判断能力又は判断

が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

本研究のすべての研究計画は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得ている（2009年9月）。

C. 研究結果

クラスター1と2の患者数は、クラスター1が31名、クラスター2が29名であった。まず、LPS除去牛乳蛋白抗原を用いて、対照群、N-FPIES患者から分離した末梢血単核球を刺激し増殖試験を行った。Stimulation index 2.0以上を陽性と規定した。その結果、対照群では増殖反応を認めなかったが、IgE依存型牛乳アレルギー患者ではこれまでの報告と同様に増殖反応を認めた。そしてN-FPIES患者では、Stimulation Indexにして、はるかに強い増殖反応が見られることが明らかになった。特にCluster1で強いことがわかった（表1）。カゼインではとくに62-90%の高い陽性率を示し、 α -lactoalbuminは17-26%と低かった。クラスター1と2の間には、統計学的に有意な差は見出せなかった。

次に刺激培養した培養上清中のサイトカインをマルチプレックス分析法で測定した。結果については、現在雑誌投稿中である。いくつかのサブセットの存在が推定され、クラスター1,2の間に有意な差があるとともに、共通のサブセットが中心的な役割を果たしている可能性があった。

表. 5種類の牛乳抗原(LPS除去)を用いたリンパ球刺激試験結果

		α-ラクトアル ブミン	β-ラクトグロブ リン	α-カゼイン	β-カゼイン	κ-カゼイン
クラスター1, 血	陽性者(%)	26	71	77	90	90
便 (+), n=31	S.I.*	2.71	4.06	5.39	4.96	5.29
クラスター2, 血	陽性者(%)	17	54	62	79	62
便 (-), n=29	S.I.*	3.20	2.68	3.14	3.14	4.48
IgE 依存性牛乳	陽性者(%)	56	33	0	22	66
アレルギー, n=9	S.I.*	2.51	2.29	-	2.51	3.20

*Stimulation Index

は、中央値を示す

D. 考察

FPIES 患者でのリンパ球刺激試験の診断における有用性についてはこれまで意見が分かっていたが、牛乳抗原中の LPS を除去することで診断に有用な検査とすることができる可能性が示唆された。更に N-FPIES のなかでも Cluster 1 と 2 の間に、共通点と相違点があることが示された。

E. 結論

LPS 除去牛乳蛋白抗原を用いたリンパ球刺激試験では、正常対照と比較して N-FPIES の中の特に Cluster 1、2 で有意に増殖反応を認め、診断に有用である可能性が示唆された。

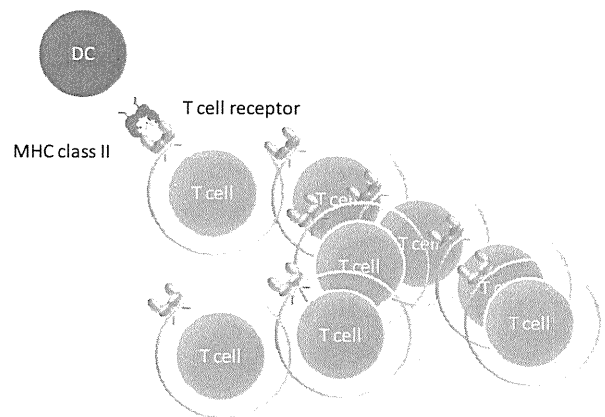


図 1. 抗原特異的なリンパ球の増殖; 抗原は、樹状細胞 (Dendritic cell; DC) をはじめとする抗原提示細胞に取り込まれ、切断加工されて、約 10 ペプチド程度の分子が MHC class II とともに表出する。これに対し、特異的に反応する T 細胞が刺激を受け、増殖を開始する。

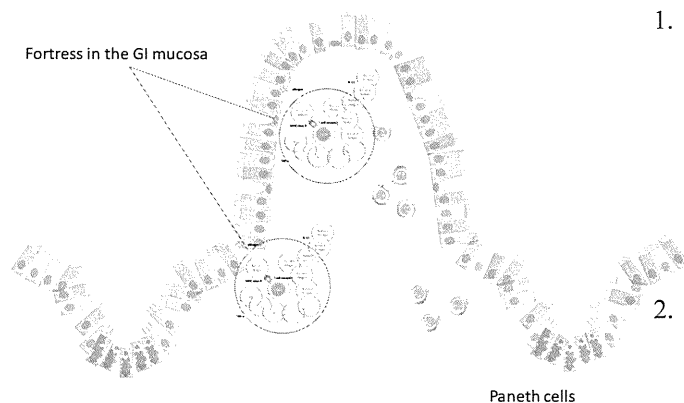


図2. 消化管粘膜における特異的T細胞の想像図；消化管粘膜でアレルギー特異的T細胞がどのように存在し、周囲と免疫学的ネットワークを形成しているかについては、解明されておらず、今後の課題であるが、リンパ球刺激試験が、限りなくこの特異的T細胞を流血中の細胞から検出できるようにすることが必要である。

<参考文献>

1. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17:351-5.
2. Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology* 1985; 88:1915-21.
3. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:360-6.
4. Nadia B et al. The time-course of milk antigen-induced TNF- α secretion differs according to the clinical symptoms in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 863-9
5. 野村伊知郎、新生児消化管アレルギー 小児科診療 特集、これが大切！1 ヶ月以内の新生児疾患 2011年4号 (109) 629-37.
6. 周産期のアレルギー】 生後早期の問題と小児アレルギー疾患の発症 新生児期の消化器外科疾患はアレルギー疾患発症のリスク因子か？ 正田哲雄, 野村伊知郎 周産期医学 41 巻 5 号 639-644 (2011.05)
7. 「アレルギーの臨床」に寄せる 新生児-乳児消化管アレルギーの概要(解説) 野村伊知郎 アレルギーの臨床 31 巻 12 号 1098-1104 (2011.11)
8. 食物アレルギーQ&A 新生児発症の(ミルク)アレルギー性腸炎とは？ 野村伊知郎(国立成育医療研究センター アレルギー 小児科診療 74 巻 12 号 1925-1928, 2011.12)
9. 野村伊知郎, 森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 2010年4月30日発刊 第73 巻増刊号 小児の治療指針 263-267
10. 野村伊知郎, 森田英明 新生児-乳児消化管アレルギー 特集 食物アレルギー最新情報、I V 注意が必要な食物アレルギー 小児科診療 第73 巻 7 号 2010年
11. 野村伊知郎、新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 72 巻 7 号、1225-1236 (2009.07)
12. 野村伊知郎、Food Protein-Induced Enterocolitis

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、小児アレルギー学会雑誌、2009、第23巻第一号、34-47.

2. 学会発表

- 1) Dynamics of Eosinophils in Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergies in Neonates and Infants, differences between 4 Clusters. I. Nomura, H. Morita, T. Shoda, K. Arai, N. Ito, A. Nakazawa, Y., Ohya, H. Saito, K. Matsumoto; American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
- 2) Fecal Eosinophil-derived Neurotoxin Is Significantly Elevated In Non-IgE Dependent Gastrointestinal Allergies, Especially In Subtypes Showing Bloody Stool H. Morita, I. Nomura, T. Shoda, H. Saito, K. Matsumoto, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, March 4, 2012, Orland, USA.
- 3) Ichiro Nomura, Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Reactions New Horizons Session: Advances in Food Allergy: Session 2 Thursday, 8 December 2011:10:55 AM-11:20 AM World Allergy Congress, Cancun Mexico.
- 4) Ichiro Nomura, Gastrointestinal (GI) Complaints in Food Allergy Breakfast Symposium: December 7th 2011. World Allergy Congress, Cancun Mexico.
- 5) Ichiro Nomura, Joint Symposium 2 Gastrointestinal Food Allergy Disorders Four clusters were identified in abruptly increasing neonates and infants with gastrointestinal food allergy, Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology and Immunology 2011(APAPARI 2011) 48th Annual Meeting of Japanese Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology (48th JSPACI), Fukuoka Japan, October 2011.
- 6) Ichiro Nomura, Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey.
- 7) Morita H, Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), June 11-15 2011, Istanbul, Turkey. **Best Poster Award**
- 8) Nomura I et al. Four clusters were identified in abruptly-increasing neonates and infants with food protein-induced gastrointestinal syndrome, American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 20th, 2011 in Sanfrancisco CA.
- 9) Morita H, Nomura I et al. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. American Academy of Asthma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21th, 2011 in Sanfrancisco CA. (Oral presentation was done by Nomura I, because of earthquake)
- 10) 森田英明, 野村伊知郎, 松田明生, 斎藤博久, 松本健治、消化管アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー患者におけるミルク蛋白特異的サイトカインプロファイル日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11月、東京 高輪プリンスホテル
- 11) 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 伊藤直樹, 正田哲雄, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治、消化管アレルギー 新生児・乳児消化管アレルギーにおける体内好酸球の動態、各クラスターの特徴 日本アレルギー学会秋季学術大会 2011.11月、東京 高輪プリンスホテル
- 12) 野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 伊藤玲子, 森田英明, 大矢幸弘, 松本健治, 斎藤博久, 松井陽、新生児・乳児消化管アレルギー、クラスター分類により検出された4つの病型について 日本小児栄養消化器肝臓病学会、2011年9月 盛岡 (優秀演題賞受賞)

- 13) 安藤枝里子, 野村伊知郎, 新井勝大, 中澤温子, 山本貴和子, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘, 岸野愛、食道に強い炎症を認めた消化管アレルギーの1歳男児例 日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 14) 森田英明, 野村伊知郎, 正田哲雄, 斎藤博久, 松本健治、食物アレルギー 新生児-乳児消化管アレルギー患者のクラスター分析、日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 15) 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 清水泰岳, 正田哲雄, 二村昌樹, 成田雅美, 大矢幸弘, 中澤温子, 斎藤博久, 松本健治食物アレルギー 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と病理組織像について、日本アレルギー学会春季臨床大会、2011年5月、幕張メッセ 千葉
- 16) 野村伊知郎 分野別シンポジウム1 食物アレルギー 消化管アレルギーの新しい概念 第114回日本小児科学会学術集会、2011年8月、グランドプリンス新高輪国際館パミール 東京
- 17) 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類、森田英明, 野村伊知郎, 松本健治, 斎藤博久 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会、2010年5月8日、国立京都国際会館
- 18) 新生児・乳児消化管アレルギーにおける便中 Eosinophilic-Derived Neurotoxin 測定の有用性 野村伊知郎, 森田英明, 伊藤直樹, 正田哲雄, 渡邊美砂, 新井勝大, 松本健治, 斎藤博久, 大矢幸弘:第60回 日本アレルギー学会秋季学術大会、2010年11月27日、場所;東京国際フォーラム
- 19) シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 新生児 乳児消化管アレルギーの病態、森田英明, 野村伊知郎, 斎藤博久, 松本健治、第47回日本小児アレルギー学会、2010年12月4日 場所;パシフィコ横浜
- 20) シンポジウム 新生児・乳児消化管アレルギー 新生児 乳児消化管アレルギー 最近の動向 小児アレルギー科医の立場から、野村伊知郎、第47回日本小児アレルギー学会、2010年12月4日、場所;パシフィコ横浜
- 21) 小児消化管アレルギー Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome(FPIES)における LPS 除去乳抗原を用いたリンパ球幼若化試験、森田英明, 野村伊知郎, 松田明生, 斎藤博久, 松本健治 第60回 日本アレルギー学会秋季学術大会 2010年11月26日 場所;東京国際フォーラム
- 22) Nomura I et al. Elevation of Fecal Eosinophil-Derived Neurotoxin in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome American Academy of Asthma, Allergy and Immunology Meeting, March 2010, New Orleans
- 23) Morita H et al. Food protein-specific lymphocyte proliferation assay for the diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March, 2010, New Orleans
- 24) 2009年12月 小児アレルギー学会シンポジウムを運営
- 25) 森田英明ほか、新生児・乳児消化管アレルギーの診断法について アレルゲン特異的リンパ球刺激試験 新生児乳児消化管アレルギーの診断と病態解明を目指して 日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 26) 野村伊知郎、新生児・乳児消化管アレルギーの診断法について 好酸球関連物質について 日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 27) 伊藤直樹ほか、新生児乳児消化管アレルギー (FPIES)は胎児期から発症する 日本未熟児新生児学会、2009.10.
- 28) 正田哲雄ほか、敗血症様の症状を呈した乳児消化管アレルギーの一例 日本小児アレルギー学会、2009.12
- 29) 近藤應ほか、当施設における新生児の便中 EDN の検討と新生児乳児消化管アレルギーの診断への応用、日本小児アレルギー学会、2009.12.
- 30) 野村伊知郎ほか、新生児-乳児消化管アレルギー、症例集積研究と診断検査法について、日本小児栄養消化器肝臓学会、2009.10.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

1. 特許取得 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

2. 実用新案登録 なし

3. その他

好酸球性消化管疾患に関連した消化管アレルギーに関する研究

研究分担者 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 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）には好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、腸炎（EC）があり、IgE型非IgE型の間中に位置するアレルギーといわれており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。また診断には生検が必要とされている。新生児-乳児消化管アレルギー患者の長期予後、あるいは幼児・年長児の消化管アレルギーの観点からもEGIDは重要な疾患である。2011年度に7名の患者が当科に紹介された（診療方針相談を含む）。それぞれEGE/EC 3名、EGEの疑い1名、好酸球増多症候群（HES）に伴うEGE疑い1名、二次性EoE（食道閉鎖術後）2名であった。全例にアレルギー疾患の既往、あるいは抗原特異的IgE陽性項目があった。殆どの症例で抗原除去食、あるいは成分栄養を用いた。EGE/EC症例（疑い含む）4例中3例で全身性ステロイドを使用した。また3例では再燃がみられた。二次性EoE患児に関してはアレルギーとしての治療が少なくとも症状軽減にはつながった。年長児のEGE/ECも消化管アレルギーの観点で診断・治療していくことが疾患の根本的治療につながると考えられた。年長児や好酸球性疾患と密接に関連した消化管アレルギーも診療に苦慮していることが多く、新生児-乳児消化管アレルギーと同様に病態解明や診療の方針の考案が重要と考えられた。

A. 研究目的

好酸球が関与する消化管疾患は好酸球性消化管疾患として総称されており、好酸球性食道炎、胃腸炎、腸炎に大別される。診断には生検が必要とされている。好酸球性胃腸疾患の主な原因はアレルギーとされているが、IgE型非IgE型の間中に位置するといわれており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。新生児-乳児消化管アレルギー患者の長期予後、あるいは幼児・年長児の消化管アレルギーの観点からも好酸球性胃腸疾患は重要な疾患である。

B. 研究方法

2011年度に当科に紹介された、あるいは診療方針について他施設から相談をうけた好酸球性胃腸疾患、消化管アレルギー疑いの症例について検討した（新生児-乳児消化管アレルギーに含まれるものは除く）。（倫理面への配慮）

群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

7名の患者が存在し、それぞれ好酸球性胃腸炎・腸炎（EGE/EC）3名、好酸球性胃腸炎の疑い1名、好酸球増多症候群（HES）に伴う好酸球性胃腸炎疑い1名、二次性好酸球性食道炎（EoE）（食道閉鎖術後）2名であった。年齢は二次性EoEが6か月と13か月、EGE/EC（疑い含む）は7.2±4.60歳（平均±標準偏差）、中央値6歳〔範囲5-15歳〕、全例にアレルギー疾患の既往、あるいは抗原特異的IgE陽性項目があった。HES疑い症例以外は抗原除去食、あるいは成分栄養を用いた。EGE/EC症例（疑い含む）4例中3例で全身性ステロイドを使用した。また3例（2例は全身性ステロイド使用）では初期治療後の症状の再燃がみられた。

年長児の消化管アレルギーを疑わせる症例が5例あった。いずれもIgE型のみでは説明が難しい病態と考えられた。また原因食物を同定することはIgE型に

比べて困難な印象であった。二次性EoE患児に関してはどの程度、好酸球性炎症が病態の主たるものなのかは不明であったが、アレルギーとしての治療が少なくとも症状軽減にはつながったと考えている。欧米に多い一次性EoEでは抗原除去食と局所ステロイドは同等の効果といわれているが、根本的治療としては除去食があげられている。年長児でのEGE/ECも同様に消化管アレルギーの観点で診断・治療していくことが疾患の根本的治療につながると考えられた。年長児や好酸球性疾患と密接に関係した消化管アレルギーも診療に苦慮していることが多く、新生児-乳児消化管アレルギーと同様に病態解明や診療の方針の考案が重要と考えられた。

D. 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1 Kato, M, Yamada, Y, Maruyama, K and Hayashi, Y. Differential effects of corticosteroids on serum eosinophil cationic protein and cytokine production in rhinovirus- and respiratory syncytial virus-induced acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:77-84,2011
- 2 Hosoki, K, Nagao, M, Iguchi, K, Ihara, T, Yamada, Y, Higashigawa, M, Kephart, GM, Kita, H and Fujisawa, T. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:117-122,2011
- 3 Yamada, Y, Nishi, A, Ebara, Y, Kato, M, Yamamoto, H, Morita, H, Nomura, I, Matsumoto, K, Hirato, J, Hatakeyama, SI, Suzuki, N, Hayashi, Y. Eosinophilic gastrointestinal disorders in infants: a Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol.* 155 Suppl 1:40-45,2011

4. Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matsushita I, Hirato J, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012 in press.
 5. Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME. Mouse Model of Chronic Eosinophilic Leukemia. In: Lee J, J., Rosenberg H, F., eds. *Eosinophils in Health and Disease: Elsevier*; 2012 in press.
 6. 山田佳之, 嶋田秀光. 消化管における好酸球性炎症. *臨床免疫・アレルギー科*. 57:169-174, 2012
 2. 学会発表
 1. 山田佳之. 消化管における好酸球炎症：病態と現状. 第 23 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 千葉, 2011.5.14
 2. 山田佳之、土岐文彰、渡辺美緒、西 明、松下郁江、平戸純子、加藤政彦. 摂食機能の発達に問題を有した好酸球性胃腸炎疾患の一例. *アレルギー・好酸球研究会* 2011, 東京, 2011.6.18
 3. Yamada Y, Nishi A, Kato M, Hirato J, Suzuki N, Hayashi H. Eosinophilic esophagitis associated with congenital esophageal abnormalities and their repairs. the 7th Symposium of the International Eosinophil Society. Quebec, Canada, June 21-25, 2011
 4. 山田佳之、西 明、土岐文彰、山本英輝、鈴木則夫. 当院で経験した乳児の好酸球性胃腸炎、腸炎. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 長野, 2011.7.2
 5. 山田佳之、藤野順子、池田 均、他. 本邦での小児好酸球性食道炎の実態調査. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 長野, 2011.7.2
 6. 山田佳之. 食道粘膜生検症例の後方的検討から発見された小児好酸球性食道炎. 第 48 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.22
 7. 山田佳之、加藤政彦、鈴木則夫、林泰秀. 後方的検討から発見された食道閉鎖術後に発症した好酸球性食道炎. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
 8. 山田佳之、野村伊知郎、松本健治、田口智章. 本邦実態調査に報告された小児好酸球性食道炎症例. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 岩手, 2011.10.8
 9. 山田佳之、野村伊知郎、森田英明、松本健治. 本邦小児での好酸球性食道炎の特徴. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12
- F. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

「新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の疾患概念確立、実態把握、診断治療指針作成に関する研究」
分担内容； 肝移植患者における術後の食物アレルギー、食物誘発胃腸炎の発生について

研究代表者：野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科
研究協力者：正田哲雄 国立成育医療研究センター アレルギー科
大矢幸弘 国立成育医療研究センター アレルギー科
成田雅美 国立成育医療研究センター アレルギー科
堀向健太 国立成育医療研究センター アレルギー科
笠原群生 国立成育医療研究センター 臓器移植センター
阪本靖介 国立成育医療研究センター 臓器移植センター

研究要旨

背景、目的

固形臓器移植、とりわけ肝移植の後に食物アレルギーを新たに発症することが報告されている。生命を脅かすような即時型アレルギー反応を呈する報告や食物誘発胃腸炎(N-FPIES)と診断される報告が増加しているため、移植後の児・家族において重要な問題であるが、本邦での検討は少ない。今回、生体肝移植後に食物アレルギー、およびN-FPIESを発症した児について検討した。

方法

2005年11月から2010年5月の期間に国立成育医療研究センターで肝移植を受けた児を調査の対象とした。移植科のデータベースを用いて後方視的に検討した。食物アレルギーを発症した児について移植時の年齢、食物アレルギーの発症までの期間、免疫抑制剤、原因食物、アレルギー症状、種々の検査結果について検討した。

結果

調査期間において105例の肝移植が行われ、うち15例が食物アレルギーまたはN-FPIESを新たに発症していた。移植時の年齢は平均8か月であった。また、移植から食物アレルギー発症までの期間は2年以内であった。免疫抑制薬としてタクロリムスが全例で使用されていた。主なアレルギー症状は、蕁麻疹と血管性浮腫（86%）、胃腸症状（47%）であった。最も一般的なアレルゲンは、卵（53%）であった。

結語

小児生体肝移植後の食物アレルギーおよびN-FPIESの発症率は高く、重症度の高い肝移植のレシピエントにとり重大な問題と言える。今後は国内で臨床研究を行い、その対策について肝移植の指針に盛り込む必要があると考えられた。

A. 研究目的

固形臓器移植後の食物アレルギーや消化管アレルギーは、主に肝移植について報告されている。小児肝移植後の食物アレルギーの推定有病率は約

10-20%である。したがって、肝移植後の食物アレルギーの有病率は、日本の乳児の一般集団における食物アレルギーの有病率である約5~10%よりも高いと考えられる。アレルギー疾患の発生率の

全体的な増加を反映している可能性はあるが、小児肝移植後の食物アレルギーの有病率の明らかな最近の増加を説明することは難しい。

複雑なメカニズムが、肝臓移植後の食物アレルギーの発症に関与しているが、これまでいくつかのメカニズムが提案されている。第一に、タクロリムスの使用に伴う腸管透過性亢進は抗原感作を容易にする重要な因子であることが知られている。第二に、免疫抑制剤であるタクロリムスの使用によって Th1 細胞と制御性 T 細胞の抑制が生じ、Th1-Th2 のバランスが Th2 に傾くと考えられている。第三に、肝移植に関連した未知の要因がリスクになっている可能性がある。腎臓や心臓などの他の固形臓器の移植後に食物アレルギー発症はほとんどない。

食物アレルギーや N-FPIES の発症は、肝移植とその家族にとって重要な問題である。タクロリムス免疫抑制療法が有意な危険因子と見なされてきたが、肝移植後の食物アレルギーに関連する他の特定のリスク要因は不明である。本研究は、肝移植後の食物アレルギー発症に対しタクロリムス以外の危険因子特定を目的とした。

B. 研究方法

（対象）

本研究では国立成育医療研究センターにおける小児肝移植児の後方視的検討を行った。調査期間中に肝移植を受けた児の移植外科のデータベースと電子カルテ情報を使用した。2005年11月から2010年5月の間に、123人の小児に当センターで生体肝移植（LDLT）が施行された。約90%の生存率で、すべての患者は標準的な手技によってLDLT受け、タクロリムスと低用量ステロイドが初期の免疫抑制のために使用された。図1は、研究対象集団のフローチャートを示している。我々は18人の患者を除外し、本研究では105人の小児のデータを分析した。

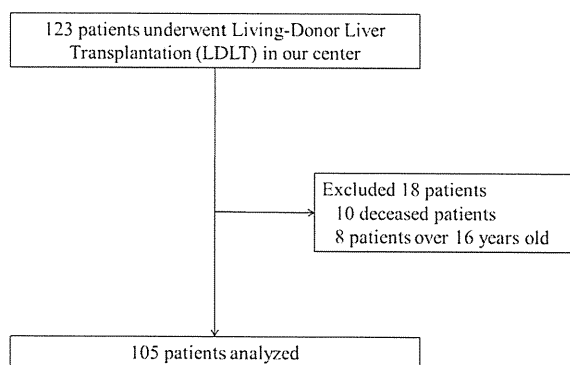


図1. フローチャート

（診断の定義）

患者は明確な食物摂取後に生じた反応の既往がある場合、経口食物負荷試験（OFC）の陽性結果も加味して、食物アレルギーと診断された。OFCを行うことができない場合、診断は特異的IgE抗体価が95%陽性適中率（PPV）より高い場合に陽性と判断した。大豆、小麦、卵、牛乳、ピーナッツ、魚以外の食品は、上記に記載されていないため0.35 KUA/L以上の特異的IgE抗体価を陽性とした。即時型反応は2時間以内の反応として定義した。摂取して2～24時間後に繰り返される嘔吐および/または下痢などの遅延消化器症状を示したときに消化管（GI）アレルギーと診断した。

C. 研究結果

本研究では肝移植後の105人の小児のデータを分析した（表1）。肝移植の最も一般的な適応は、胆道閉鎖症（47例、44.3%）であった。他の適応症は次の通りであった：先天性代謝疾患27例、劇症肝炎19例、肝硬変6例、先天性門脈欠損3例、先天性肝線維症2例、肝腫瘍1例。患者の臨床的特徴を表1に示す。移植時の年齢中央値は14か月で、乳児が54.7パーセントを占めている。食物アレルギーの家族やドナーを持っていたのは5例のみであった。胆道閉鎖症では移植前に消化管の手術を受けた患者の割合が高かった。

表1. 患者背景

Parameter	Value
Total no. of patients	105
Male sex, n (%)	47 (44.8)
Patients with biliary atresia, n (%)	47 (44.8)
Age at liver transplantation	
Median months, IQR	14, 4.5-19.0
< 12 months, n (%)	58 (55.2)
Previous history of intestinal surgery prior to liver transplantation, n (%)	56 (53.3)
Donor and parental food allergy, n (%)	5 (4.7)
BMI at liver transplantation (mean ± SD)	16.9 ± 2.2
Past infection of Epstein-Barr virus, n (%)	47 (44.8)
Liver biochemistry before transplantation (median, IQR)	
Aspartate aminotransferase (AST; IU/L)	105, 39.5-214
Alanine aminotransferase (ALT; IU/L)	68, 26.0-138
Tacrolimus trough level after liver transplantation (ng/mL)	
at 7 days	9.7, 7.2-12.6
at 14 days	9.5, 7.3-13.6

食物アレルギーを発症したのは15例であり、累積発生率は14.3%（表2）であった。食物アレルギー患者のうち、13人の患者は即時型反応と診断された。残りの2人は、遅延する消化器症状がありN-FPIESと診断された。危険性から内視鏡検査を実行できなかった。表2に、肝移植後に食物アレルギーを発症した患者の詳細を示す。このグループの移植時の年齢中央値は8か月であった。食物アレルギーは、すべての患者で移植後2年以内に発症していた。主なアレルギー症状は、蕁麻疹と血管性浮腫（86%）、胃腸症状（47%）であった。最も一般的なアレルゲンは、卵（53%）であった。総IgE値の中央値は438.5 IU/mlであった。

表2. 症例の詳細

No.	Sex	Age at LT (months)	Indications	Previous surgery (months)	Food Allergy evidence	Time to FA (months)	Symptoms	Causative allergen	CASRAIT UA/mL	Total IgE IU/mL
1	M	8	Biliary atresia	-	-	24	UR	Fish	174	116
2	F	8	Biliary atresia	3	Egg, Shellfish	2	U	Egg	77.6	1,648
3	F	11	Biliary atresia	2	-	8	UR	Fish	138	346
4	F	7	Biliary atresia	1	-	25	UR	Shellfish	17.8	818
5	M	25	Biliary atresia	1	-	8	UR	Soy, Sesame	148	1,90
6	F	7	Biliary atresia	1	-	18	UR, U	Egg	140	23.2
7	F	17	Biliary atresia	2	-	18	UR, U, AF	CD, Soy	148	48.1
8	M	4	Fulminant hepatic failure	0	-	8	UR, D	Egg, Fish	125	240
9	F	8	CPB dependency	0	Shellfish	21	UR, U	Egg, Wheat	114	824
10	F	8	Biliary atresia	1	-	3	UR, D	CD, Egg	44.8	1,861
11	M	9	Biliary atresia	1	-	8	UR	Soy	114	122
12	M	10	Fulminant hepatic failure	0	-	16	UR	Egg	83	35.6
13	F	8	Biliary atresia	1	-	2	U, D	CD, Soy	<2.6	15.4
14	F	8	Biliary atresia	1	-	4	UR	Egg	31.8	14.2
15	F	9	Biliary atresia	1	-	6	UR	Egg	167	31.7

他の肝疾患を有する患者に比べて、我々は胆道閉鎖症患者における食物アレルギー発症率が高い傾向を観察した。胆道閉鎖症の場合は他の肝疾患に比べて、肝臓移植前に腸管の手術の既往歴があった。肝移植後に食物アレルギー発症に対してのカプラン・マイヤー曲線は、2つのグループ（図2）の間で有意差を示した。腸管手術の既往歴がある場合は、腸管手術の既往のない場合に比べて、より短時間で食物アレルギーを発症した。

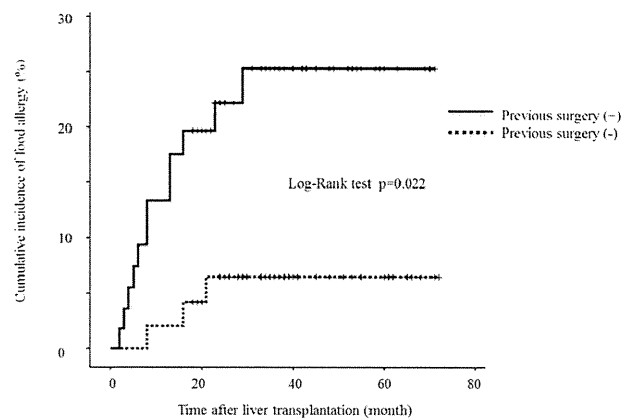


Fig 2. Kaplan-Meier curve for development of food allergy after liver transplantation

図2. 肝移植後の食物アレルギー発症に対してのカプラン・マイヤー曲線

単変量解析では、次の3つの要因、即ち、移植時の年齢、肝移植の適応疾患、移植前の腸管手術の既往が食物アレルギー発症に関連していた（表3）。

表3. 単変量解析

	FA (+)	FA (-)	p
Male sex	5	42	0.411
Biliary atresia	11	36	0.024*
Age at liver transplantation (< 12 months)	13	35	0.001*
Previous history of intestinal surgery prior to liver transplantation	12	46	0.028*
Donor or parental food allergy	2	3	0.146
BMI at liver transplantation (mean ± SD)	16.0 ± 1.7	17.0 ± 2.3	0.099
Liver biochemistry before transplantation			
Aspartate aminotransferase (median, IQR)	214, 104-524	133, 37-174	0.083
Alanine aminotransferase (median, IQR)	118, 68.4-204	97, 25-131	0.251
Tacrolimus trough level after liver transplantation (ng/mL)			
at 7 days (median, IQR)	10.1, 6.2-12.7	9.5, 7.3-12.7	0.978
at 14 days (median, IQR)	9.7, 7.2-10.6	9.6, 7.4-12.1	0.412