

- 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 Eosinophil-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.

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
2. 実用新案登録 なし
3. その他

新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）の消化管組織に関する研究 クラスター3を中心として

主任研究者 野村伊知郎 国立成育医療研究センター アレルギー科
分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科

研究協力者 新生児乳児アレルギー疾患研究会の先生方

研究要旨

目的；新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、消化管を主座とした炎症性疾患である。さまざまな症状を呈するが、消化管は食道～直腸と広範囲にわたり、患者によって侵される部位に差があることが予想される。特に診断治療が困難であるクラスター3について病理組織像、臨床検査所見を解析した。

研究デザインなど方法

2009年以降に、成育医療研究センターで診断治療を受けた17名のクラスター3患者が対象。全員について種々の臨床検査を行うとともに、速やかに治療的診断を開始した。うち8名の患者で、食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、S状結腸の粘膜組織を採取し、組織染色後、光学顕微鏡にて評価を行った。同時にマイクロアレイ用の検体として、RNAを抽出した。

結果

クラスター3の病理像をみると、欧米における、類縁疾患である Food protein-induced enteropathy の主座とされている小腸のみならず、食道から直腸まで広範囲に炎症細胞の浸潤が見られ、疾患概念の違いが検出された。一方、クラスター3の消化管上皮細胞は保たれており、嘔吐や血便に結びつかず、繊細な機能を必要とする吸収障害の症状が前面にたつのであろうと考えられた。

結語

クラスター3,4に関しては、消化管組織検査において好酸球や単核球など多彩な炎症細胞の浸潤が多くみられた。しかし、内視鏡を行った段階のマクロ所見の段階では、表面のダメージが目立たないために、見逃しが起きる可能性がある。必ず組織を評価することが重要と考えられた。

A. 研究目的

新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、非即時型アレルギーに属し、IgEを介した即時型反応と違い、細胞性免疫による炎症と考えられている。10ペプチド程度のアミノ酸配列に反応するため、加水分解乳の効果がない患者も存在する。本症が臨床的に4つの病型（クラスター）に分類される事が報告

されたが（JACI 2011）、中でも嘔吐や血便がなく、体重増加不良が中心的な症状であるクラスター3は診断治療について困難を極めることが多い。このため症例集積研究を行い、その特徴を明らかにしたいと考えた。

これまでに欧米で類縁疾患において、いくつかの報告がある。FPIESについては、好酸球の浸潤はな

く、単核球が粘膜固有層に増加しており、免疫染色を行って、腸上皮細胞、単核球ともに TNF-alpha を産生していることが報告されている。

Enteropathy では、小腸を中心とした粘膜固有層に好酸球の浸潤があるとされている。Proctocolitis においても Enteropathy と同様の好酸球浸潤が観察されている。

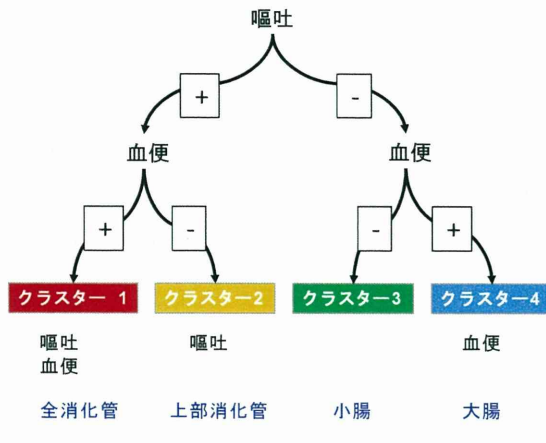


図 1；今年度の研究で得られた N-FPIES の 4 つのクラスター、それぞれの症状から推定された消化管部位を青字で記載している。

今回臨床症状から N-FPIES が 4 つのクラスターに分かれることが明らかになったが、それぞれのクラスターは図のように症状から消化管の障害部位が推定される。この推定が正しいか否かを検証する。

N-FPIES の特異的な病理所見がないか探索するという目的もある。

また、組織採取のもう一つの目的であるマイクロアレイ研究を正しく行うために、存在する炎症組織をできるだけ詳細に分析しておく必要がある。

以上の目的のためにクラスター解析による病型分類の結果と病理組織像の差を観察した。

B. 研究方法

対象は、乳児期発症の消化管アレルギーが疑われたが、嘔吐や血便を主症状とせず（クラスター3）、消化管組織検査によって診断された 8 名と、診断治療のステップ 1-4 を満たし、本症と診断された 9 名、合計 17 名。発症月齢、症状、検査所見、消化管組織像、有効であった治療ミルク、治療経過について検討を行った。

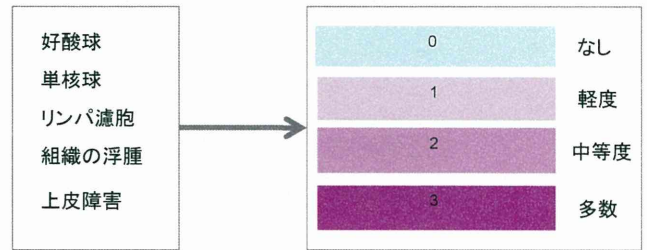


図 2；病理組織の評価方法、好酸球など 5 つの項目について、病理医が 4 段階で評価を行った。

消化管内視鏡検査を行い、食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸から組織を採取、染色を行って、5 つの項目について病理医が評価を行った。

（倫理面への配慮）

詳細を総括のページに記載している。

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

17 名について成育医療センターで診断治療が行われ、8 名で消化管内視鏡検査を施行された。Patients' demographics を表 1 に示す。8 人（47%）がアトピー性皮膚炎を合併していた。症状は、体重増加不良が前面に立つ者が 9 名（53%）、蛋白漏出もしくは低蛋白血症が 5 名（29%）、難治下痢のみが主症状であったものが 3 名（18%）であった。Chronic tolerance test 等を行って、慎重に原因食物を決定し、以下の結果であった。

牛由来ミルク	100%
母乳	35%
米	18%
大豆	29%
加水分解乳（MA-1）	29%
卵	18%
エレンタール P	12%

治療を行って、体重増加不良タイプの全員が、徐々に体重増加を得た（図 3；patient 1, 4, 5, 9）。また、低蛋白血症や、難治下痢も、速やかに全員改善を見た。

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（総合）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	Elental-P						691	2	5	3	12	3.2	-	ND
3	F			2mo	-2.3						milfee	Elental-P				egg	9.4	0	0	0	1.9	4.5	ND	ND	
4	M	AD	moderate AD	3mo	-3.8							Elental-P					131	2	4		33	2.9	eos+	OVA 10x casein 4x	
5	M	neonatal hypoxemia	mild AD	11mo	-5						MA-1	Elental-P				wheat egg	271	3	4	2	12.5	3.6	-	ND	
6	F			4mo	-2						milfee	Elental-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	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	Elental-P					1251	2	0	3	4.8	3.9	+	all negative	
10	M	diarrhea ICU		1mo	-2.3							Elental-P					20.4	0	0	0	1	2.1	+	All positive	
11	M			4mo	1						MA-1	Elental-P					14.7	0	0	0	2.5	4	-	ND	
12	F			6mo	-2							Elental-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	Elental-P					2852	6	6	5	5	3.6	ND	ND	
15	M			3mo	0						MA-mi	Elental-P					32.8	0	0	0	8	4.4	-	ND	
16	M			14weeks	-2.5						MA-mi	Elental-P					2	0	0	0	12	3.5	+	ND	
17	F			7d							MA-1 OK						2	0	0	0	27.5	3	+++	ND	

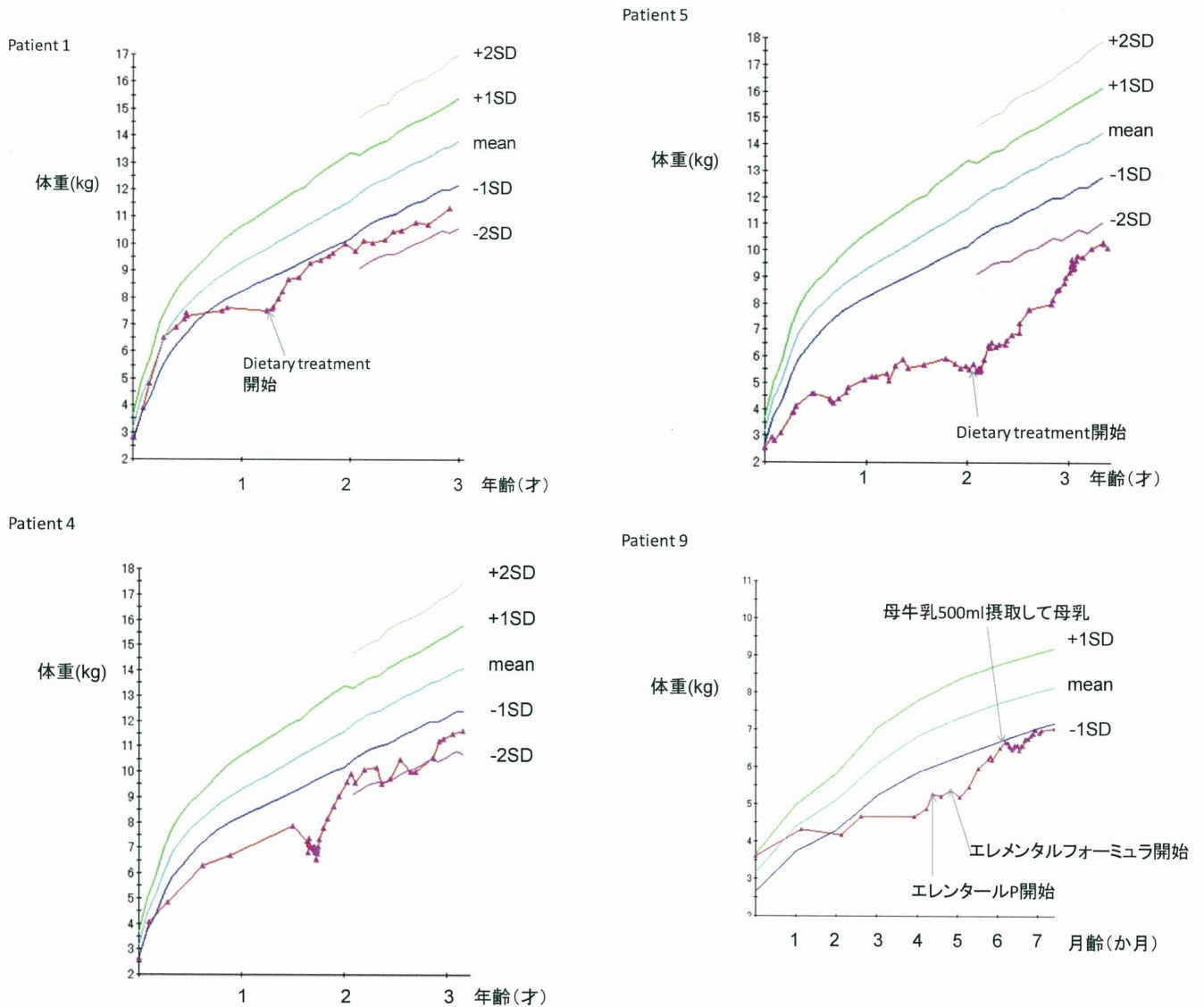
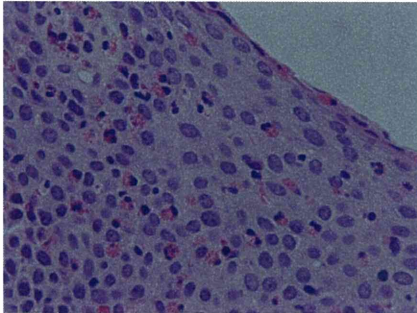
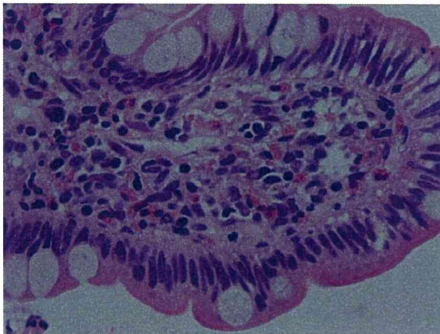


図 3; patient 1, 4, 5, 9 の治療による体重増加を示す。

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	1	3	3
	Mononuclear	0	1	2		3	3
	Lymph follicle	0	0	0		2	2
	tissue edema	0	0	0		2	2
	Epith damage	0	0	0		0	0
4	Eosinophils	1	2	3	2	2	2
	Mononuclear	1	2	3	2	2	2
	Lymph follicle				0	2	2
	tissue edema	0	1	2	1	3	3
	Epith damage	0	0	0	3	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	
	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	Goblet cell hyperplasia		
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)

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

No	antigen	esophagus	stomach	duodenum	ileum	colon	rectum
3	yes	0	1	2	1	1	1
4	yes	2	1	2	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

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

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 クラスター3 は、好酸球性胃腸炎に近い可能性が出てきた。

クラスター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、クラスター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ー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,

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（総合）研究報告書

- 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、グラント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

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（総合）研究報告書

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）の好酸球体内動態 末梢血好酸球、消化管組織、便中 EDN の特徴

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

分担研究者

伊藤裕司 国立成育医療研究センター 新生児科

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

別紙

研究要旨

目的；新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、診断が困難な場合が多い。中でも変動の大きい好酸球の検査は、しばしば解釈が困難で、医師らを悩ませている。しかし詳細な体内動態が理解できれば、強力な診断検査となる可能性が高い。そこで最も有用と思われる末梢血好酸球、消化管組織の浸潤好酸球、便で検出可能な好酸球蛋白である Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)について研究を行った。

研究デザインなど方法

いずれもケースコントロール研究である。

病勢が持続している時期の末梢血好酸球、消化管組織の浸潤好酸球、便 EDN を測定した。それぞれの適切なコントロールについても同様に測定した。また、これらのデータを4つのクラスター間で比較した。

結果

末梢血好酸球は30%を超えた場合、本症を強く疑う必要があると考えられた。

クラスター3の病理像をみると、小腸のみならず、食道から直腸まで広範囲に炎症細胞の浸潤が見られた。ただし、消化管の上皮細胞が保たれており、嘔吐や血便に結びつかず、繊細な機能を必要とする吸収障害の症状が前面にたつのであろう。便 EDN は尤度比 28 と非常に有用な検査であると考えられた。ただし、クラスター間で差があることを知っておくべきである。

結語

各種好酸球のデータからその動態に特徴があることが判明した。消化管粘膜においては、好酸球の浸潤が強い。末梢血においては、患者によって非常に高値を示すこともあれば、全く正常な場合もある。便 EDN はクラスターごとに違い、クラスター1,4 では高値、クラスター3 は正常か軽度の増加を示すことが多かった。この理由も病理像から解明されつつある。好酸球の動態をつかんだ上で、検査結果を解釈することは、診断にとり、非常に有用である。

A. 研究目的

N-FPIES は、新生児や乳児が罹患する消化管の炎症性疾患であるが、診断が非常に難しい場合が多い。その理由の一つが、本症が疑われたとしても、診断を適切に行える検査法が確立していないということがある。現時点では原因食物を除去して、臨床症状を寛解させ、その後数か月を経てから負荷試験を行うことが診断の Gold-standard である。しかし、嘔吐や血便、体重増加不良などの鑑別疾患は多数あり、その中から N-FPIES を疑って、診断的治療を行うためには、何らかの有用な検査法の開発が求められている。これまでの研究で、血液中や組織、便中の好酸球が増加する場合が多く報告されている。ただ、全く上昇しない場合もあるため、診断に寄与しないのではないかという意見さえある。しかし、末梢血中で 60% という高値を示すことさえあり、有用な場合とそうでない場合があるのであろう。N-FPIES における好酸球の動態について、詳細に知ることにより、この検査法の有用な点、気をつけて解釈すべき点が明らかになると思われる。そして最も有望と考えられる 3 つの検査、すなわち末梢血好酸球、消化管組織の好酸球、便中の好酸球由来蛋白質である Eosinophil-Derived Neurotoxin の研究を行うことにした。

B. 研究方法

1. 末梢血好酸球；疾患コホートで得られた、発症急性期の、123 名の末梢血好酸球数について、クラスターごとの比較を行った。成育医療センターNICU で出生した対照新生児との比較を行った。
2. 病理組織における好酸球浸潤の評価
12 名の N-FPIES 患者（うち 7 名はクラスター 3）について、消化管内視鏡検査を行い、食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸から組織を採取、染色を行って、5 つの項目について病理医が評価を行った。
3. 便 Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) の測

定；N-FPIES 患者 23 名と、新生児の疾患対照コントロールのべ 230 名で比較するとともに N-FPIES については、4 つのクラスター間で違いがないかを比較した。

（倫理面への配慮）

詳細を総括のページに記載している。

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

まず、末梢血の好酸球であるが、非常な高値を示す患者が多かった。最高では 60% を越えていた。一方、正常範囲の患者も多く存在していた。クラスターごとに比較したところ、すべてのクラスターで上昇がみられたが、特にクラスター 3 では有意の上昇をみた(図 1)。

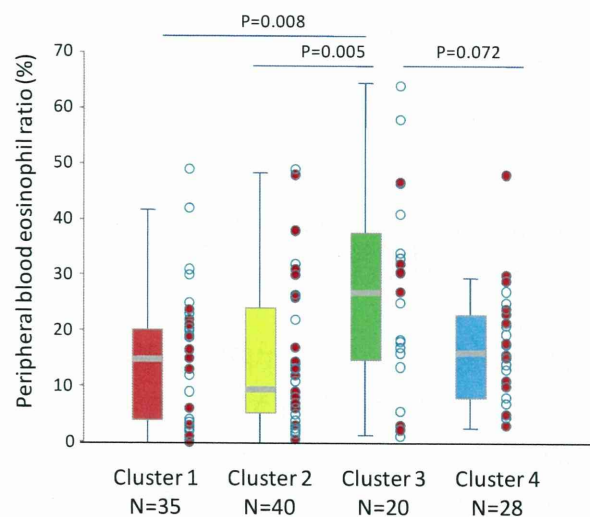


Figure E5.

図 1；クラスターごとの末梢血好酸球数 60% を超える患者も存在する。一方、全く正常の患者も多い。クラスター 3 が有意に高い。これは症状に乏しく、発見までに時間がかかり、炎症が持続することが理由としてあげられる。

新生児期には、特に低出生体重児、チアノーゼ性心疾患を持つ患者、エリスロポイエチン製剤を使用している児では、末梢血好酸球が上昇することが知られている。成育医療センターNICU に入院中の疾患対照患者と比較した。対照の平均+3SD をカットオフポイントとすると、図 2 のような高い尤度比が得られた。

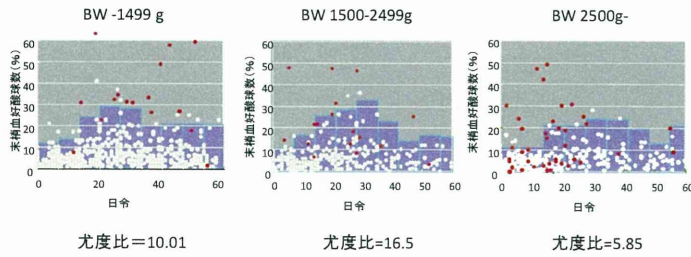


図 2；白丸で対照新生児の好酸球数と日令をプロットし、赤丸で N-FPIES をプロットした。やはり 20%を越える場合は本症を疑い、30%を越えれば、必ず本症を疑うべきであると言っても過言ではない。

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
7	yes	1	2	3	2	2	2
8	yes	0	0	2	3	2	2
8	no	0	0	0			1
9	yes				2	1	1

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	1	0	0	0
8	yes	0	0	0	0	0	0
8	no	0	0	0	0	0	0
9	yes				2	1	1

表 1；消化管組織検査を行った 12 名の N-FPIES 患者臨床情報

Patients' No	sex	onset	age at fiberscope	birth weight	symptoms at onset			Cluster
					vomiting	bloody stool		
1	M	7d	10d	3232	++++	++	1	
2	M	7d	8mo	2230	++	-	2	
3	M	8mo	1y 2mo	-	++	-	3	
4	M	5mo	1y 3mo	2800	-	-	3	
5	F	3mo	11mo	2330	-	-	3	
6	F	2mo	7mo	3165	-	-	3	
7	M	3mo	8mo	2652	-	-	3	
8	M	1y?	2y 0mo	2508	-	-	3	
8	M		2y 11mo	-	-	-	3	
9	F	4mo	4mo	-	-	-	3	
10	F	2y	2y	-	-	++++	4	
11	M	28d	1mo 3d	2176	-	++++	4	
12	M	2mo	4mo	2548	-	+++	4	

3の患者は嘔吐を示しているにもかかわらず、クラスター3に分類されている。この理由は、最初の数か月の症状が体重増加のみであり、病態の本質はクラスター3と考えたからである。

12 名が成育医療センターにて診断治療目的で入院し、消化管内視鏡検査を施行された。患者の臨床情報を表に示す。12 人中 7 名がクラスター3であった。このクラスター3について、浸潤好酸球の評価を行ったところ、7 人中 6 名で、中等度以上の浸潤を見た。特に 80/HPF を超える場合もあった。一方、上皮の障害は少なく、3 名でそれも消化管のごく一部で認めたとどまった。

表 2； クラスター3の 7 名の（patient number 8 のみは原因食物の有無で 2 回採取されている）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。

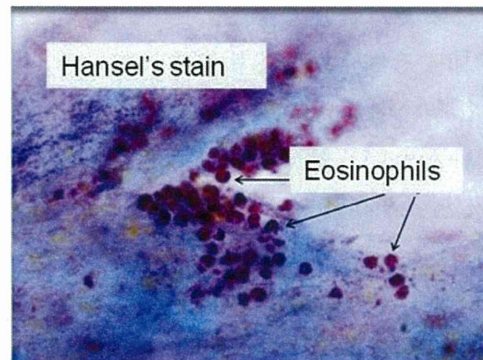


図 3；便粘液中に見られる好酸球、染色と細胞の搜索は時間がかかり、かつすべての病院で行えるわけではない。EDN 定量などより簡便かつ判定しやすい検査法の発達が望まれている。

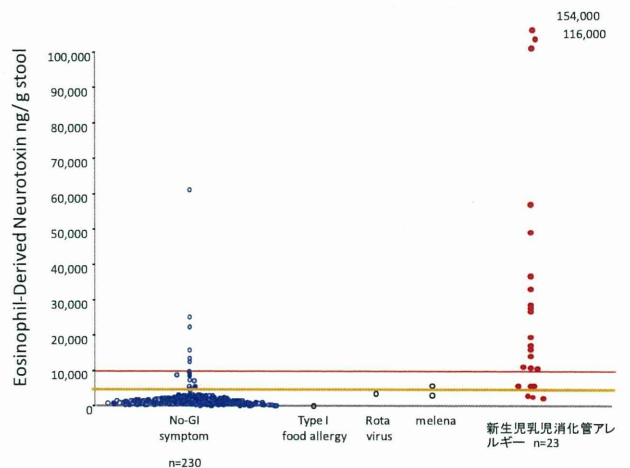


図 4； 便 EDN の結果、N-FPIES では高値をとることが多く、尤度比 28 と高い診断的価値を示した。

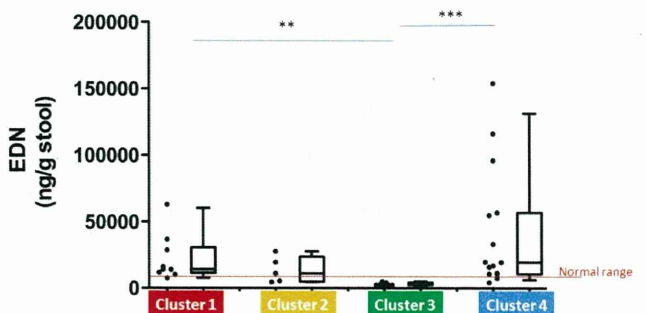


図 5； 便 EDN のクラスターごとの比較、血便を見るクラスター1, 4 では高値を示した。ただ、クラスター3は軽度上昇しか見られな

った。この理由は、消化管組織において、炎症は著明であるにもかかわらず、上皮細胞の障害が小さいことが原因としてあげられる

便の EDN の検討では、一万をカットオフとした場合、20 を超える尤度比が算出され、有望な検査法となることが期待された。クラスターごとの分析では、クラスター1,2,4 では上昇が認められたにも関わらず、クラスター3 では低値にとどまっていた。

D. 考察

好酸球を末梢血、消化管組織、便において測定してきたが、それぞれにおいて特徴的な増減を見せていた。

末梢血好酸球については局所の炎症が長期に続いた場合に高値をとる傾向にあった。最高値は60%を超えるが、全く正常の患者も多かった。診断的治療を開始し、炎症が改善しつつあるときに上昇するケースが多く、診断の妨げになる可能性もあった。また、新生児期、特に低出生体重児において、生後3週頃をピークに上昇が見られるため、注意が必要である。しかし、それでも末梢血好酸球20%を越えた場合は高値と言えるし、30%を越えた場合には消化管アレルギーを鑑別疾患のトップに持つてくることは、適切と思われる。

床症状に乏しく、発見が遅れ、ために炎症が持続しているからとも考えられる。特に診断の困難なクラスター3では、重要な検査に位置づけられる。ただし、クラスター3であっても、末梢血好酸球が全く上昇しないこともある。この場合は消化管内視鏡検査による診断が重要となる。

消化管組織検査では、今回クラスター3の患者が多かったが、いずれも食道から直腸に至る消化管の範囲で好酸球の浸潤が見られた。クラスター4については、血便がメインの症状であるため下部消化管内視鏡が行われているが、これも好酸球の浸潤が見られた。クラスター1と2についてはまだ検査が集まっておらず、議論はできない。

便の EDN の測定は非常に興味深い結果となった。血便の見られるクラスター1,4では高値を示し、嘔吐と下痢がメインのクラスター2では軽度の上昇、クラスター3では上昇が見られなかった。

以上の結果を図7にまとめた。炎症がある程度の期間にわたっている場合は好酸球は上昇が見られ、それは消化管の粘膜を中心として起きている可能性が高い。もちろん抗原が最も高濃度に免疫細胞と接触する部位であるからである。ここからサイトカインやケモカインの影響で骨髄からの好酸球動員がおきるのであろう。便 EDN は興味深い結果であった。組織に高度の好酸球浸潤を示しているにもかかわらず、低値を示していたのである。この理由は病理像にその結果を求めることができる。クラスター3の消化管粘膜上皮は、破られることがほとんどなく保たれているからであろう。炎症の割に消化管表面はダメージが少なく、そのために、好酸球が消化管管腔に出てゆかないのであろうと考えられる。

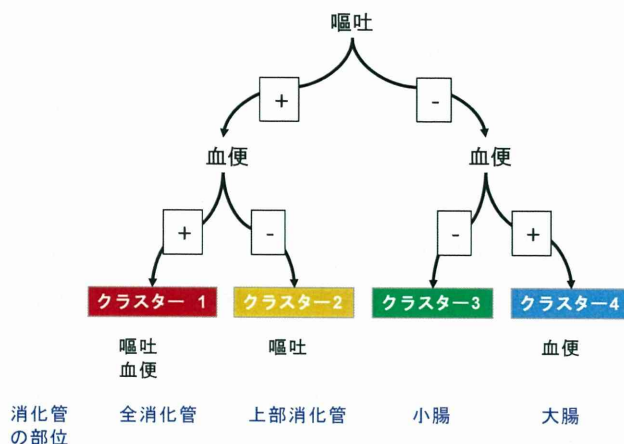


図6：クラスター分類により検出された4つのクラスターと、その予想された消化管の部位

クラスター分類に当てはめた場合、クラスター3では有意に高いという結果であったが、理由としては、クラスター3は嘔吐や血便などの目立つ臨

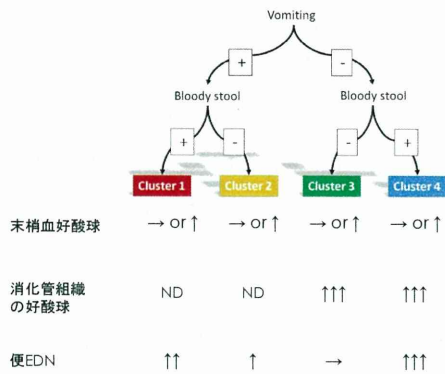


図7；4つのクラスターごとの好酸球体内動態のまとめ

今回の研究により、好酸球の動態が大筋において説明可能となった。患者を目の前にしたときに、これらの好酸球動態を思い浮かべながら検査を読み解くことは、診断治療に貢献するであろうと考えられた。

E. 結論

末梢血好酸球は30%を越えていた場合、この結果のみから消化管アレルギーを疑うべきと考えられた。便EDN検査は高い尤度比を得、優れた検査法となることが期待される。早急に論文化し保険収載を求めてゆきたい。クラスターごとに、末梢血、消化管組織、便の好酸球の動態が明らかとなり、診断治療を行う上で有力な指標になると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

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)
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.

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
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。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan	Curr Allergy Asthma Rep		In press	2012
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	Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms	J Allergy Clin Immunol	127(3)	685-688.e8	2011
Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y.	Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis.	Br J Dermatol	163	1127-1129	2010
Kashiwakura JI, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matsuura MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ra C, Macdonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T.	Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and allergy	J Clin Invest	122	218-28	2012
Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H.	Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro.	Int Arch Allergy Immunol.	155	Suppl 1: 34-9	2011
Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K.	Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro.	Int Arch Allergy Immunol	155 (suppl 1)	27-33	2011
Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H	IL-33 and Airway Inflammation	Allergy Asthma Immunol Res	127	685-688	2011
Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A	IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cell	J Immunol	185	5743-5750	2010
Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S	IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity.	Proc Natl Acad Sci U S A	107	18581-18586	2010

Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H.	Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis.	Int Arch Allergy Immunol	152 Suppl 1	2-8	2010
Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T.	Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation.	J Exp Med	207	2675-2687	2010
Yamada Y, Nishi A, Ebihara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al.	Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants - A Japanese case series.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011
Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, et al.	An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011
Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Differential Effects of Corticosteroids on Serum Eosinophil Cationic Protein and Cytokine Production in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Asthma.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011
Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al.	Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing.	Pediatr Allergy Immunol	22	e87-94	2011
Yamada Y, Cancelas JA.	FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis.	Int Arch Allergy Immunol	152 Suppl 1	101-105	2010
M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, et al.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.	Pediatr Int	52(4)	e196-199	2010
M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma.	Int Arch Allergy Immunol	152 Suppl 1	62-66	2010
福家辰樹, 大矢幸弘, 野村伊知郎	アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法	日本小児皮膚科学会雑誌	30巻	99-106	2011
正田哲雄, 野村伊知郎	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?	周産期医学	41巻	639-644	2011
野村伊知郎	新生児消化管アレルギー 特集、これが大切! 1ヵ月以内の新生児疾患	小児科診療	109	629-37	2011
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギーの概要	アレルギーの臨床	31	1098-110	2011
野村伊知郎	新生児発症の(ミルク)アレルギー性腸炎とは?	小児科診療	74巻	1925-1928	2011
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	第73巻増刊号	263-267	2010
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	第73巻7号		2010