

縫合不全による腹壁腸瘻

小児外科 43(7) : 759-766, 2011

23. 増本幸二、永田公二、田口智章
大学における臨床栄養学教育
—九州大学の現状と今後の課題—
外科と代謝・栄養 45(4) : 117—120, 2011
24. 田口智章
理事長挨拶 —日本小児外科学会 50周年に
向けて—
日小外会誌 47(6) : 887-888, 2011
25. 田口智章、宗崎良太、代居良太、田尻達郎、
木下義晶、家入里志、松浦俊治、林田真、柳
佑典
小児肝胆膵腫瘍の外科手術
日本小児がん学会雑誌 48(3):224—230, 2011
26. 永田公二、手柴理沙、木下義晶、有久貴子、
荒田弘樹、田口智章
小腸閉鎖症（小腸端々吻合）に対するクリニ
カルパス導入のための試案
小児外科 43(10) : 1035—1039, 2011

2. 学会発表

1. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri
T, Teshiba R, Esumi G, Masumoto K : Excellent
motor and aesthetic outcomes of muscle sparing
axillary crease incision for pediatric thoracic
surgery. 44th Pacific Association of Pediatric
Surgeons, Cancun, Mexico, 2011. April 10-15.
2. Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y,
Taguchi T : Current profile and outcome of 102
esophageal atresia patients in Kyushu area, Japan.
44th Pacific Association of Pediatric Surgeons,
Cancun, Mexico, 2011. April 10-15.
3. 永田公二、江角元史郎、手柴理沙、木下義晶、
増本幸二、田口智章 : ヒルシユスプルング病
類縁疾患 (Congenital Hypoganglionosis) の治
療方針. 第 41 回日本消化管機能研究会, 東
京, 2011.2.26
4. 永田公二、木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、
増本幸二、田口智章 : 当科にて経験した腹壁
破裂の周術期管理と手術方法の変遷. 第 47
回日本周産期・新生児学会学術集会, 札幌,
2011.7.10-12
5. 永田公二、手柴理沙、江角元史郎、木下義晶、
増本幸二、金城唯宗、落合正行、原寿郎、田
口智章 : 外科疾患を伴う出生体重 1,500g 未満

の極低出生体重児の長期予後. 第 48 回日本
小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22

6. 永田公二、木下義晶、手柴理沙、江角元史郎、
金城唯宗、落合正行、永田弾、山村健一郎、
池田和幸、原寿郎、藤田恭之、和氣徳夫、前
野泰樹、角秀秋、田口智章 : 出生前診断され
た先天性横隔膜ヘルニアに完全大血管転位
症を合併した 1 救命例. 第 48 回日本小児外
科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22
7. 永田公二、手柴理沙、木下義晶、増本幸二、
田口智章 : 当科におけるヒルシユスプルング
病類縁疾患 (Congenital hypogangliosis) の栄
養管理の実際. 第 8 回日本在宅静脈経腸栄養
研究会学術集会, 東京, 2011.10.8
8. 永田公二、手柴理沙、木下義晶、増本幸二、
田口智章 : 新生児期からの長期栄養管理中に
生じた乳児セレン欠乏症 4 例に関する検討.
第 41 回日本小児外科代謝研究会, 大阪,
2011.10.27
9. 永田公二、貝沼茂三郎、手柴理沙、木下義晶、
田口智章 : 過敏性腸症候群に対する黄耆建中
湯の使用経験. 第 16 回日本小児外科漢方研
究会, 大阪, 2011.10.28
10. 永田公二、手柴理沙、江角元史郎、木下義晶、
増本幸二、金城唯宗、落合正行、原 寿郎、
田口智章 : 外科疾患を伴う極低出生体重児と
外科疾患を伴わない極低出生体重児の神経
学的予後に関する検討. 第 27 回日本小児外
科学会秋期シンポジウム, 大阪, 2011.10.29
11. 永田公二、木下義晶、手柴理沙、増本幸二、
田口智章 : 腋窩皺切開を用いた小児の胸部外
科手術に関する検討. 第 3 回小切開・鏡視外
科学会, 東京, 2011.11.11
12. 永田公二、木下義晶、手柴理沙、田口智章.
当院で出生前診断された小児外科疾患—出
生前診断症例の後方視的検討も含めて—. 第
24 回福岡周産期懇話会, 福岡, 2011.11.25

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
取得なし。
2. 実用新案登録
登録なし。
3. その他

小児胃食道逆流における逆流性食道炎と好酸球性食道炎に関する研究 (第2報)

研究分担者 池田 均 獨協医科大学越谷病院小児外科 教授
研究協力者 藤野順子 獨協医科大学越谷病院小児外科 助教

研究要旨：昨年度に続き、小児における好酸球性食道炎の実態把握ならびに逆流性食道炎との関連について検討した。2010年9月から2011年12月までに、胃食道逆流(GER)または胃食道逆流症(GERD)(疑いを含む)により食道内視鏡検査および食道粘膜生検を実施した18歳以下の18症例を対象とした。食道内視鏡検査の結果はLA分類でGrade N:7例、M:7例、A:1例、B:1例、C:2例であった。食道粘膜生検では、中等度および軽度の食道炎がそれぞれ2例と16例で、前者の内視鏡所見はLA分類のGrade MとCがそれぞれ1例であった。食道粘膜生検で好酸球浸潤を認めた症例は2例で、1例(5.6%)に好酸球性食道炎の診断基準を越えた好酸球浸潤を認めた。本症例ではGERの存在が確認されず、好酸球浸潤の原因、病態については不明である。また、昨年度、好酸球浸潤例として報告した症例は、逆流防止手術後1年6か月を経過して内視鏡所見がGrade Nに改善し、食道粘膜生検では好酸球浸潤が消失しており、したがってGERによる逆流性食道炎にともなう二次性の好酸球浸潤と考えられた。小児における消化器症状、GERまたはGERD、好酸球浸潤、および好酸球性食道炎の関連を検討し、特に好酸球性食道炎の病因、病態を理解するためには、食道内視鏡検査および食道粘膜生検が必須であり、今後、多数例のデータ集積と解析が必要と考えられた。

A. 研究目的

小児の胃食道逆流(GER)または胃食道逆流症(GERD)にともなう逆流性食道炎の診断を目的に食道粘膜生検を実施すると、しばしば病理組織学的に食道粘膜内に好酸球浸潤を認める症例を経験する。本研究では、昨年度に続き、小児のGERまたはGERD、またその疑い例を対象に実施した食道内視鏡検査および食道粘膜生検についてその結果を後方視的に検討し、小児における好酸球性食道炎の実態把握ならびに逆流性食道炎との関連について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象期間は、昨年度の研究対象期間(平成22年度分担研究報告書参照)以降、すなわち2010年9月から2011年12月までの16か月間にGERまたはGERD(疑いを含む)の精査を目的に諸検査を実施した18歳以下の18症例を対象とした。

GERの有無は上部消化管造影、胃シンチグラフィおよび24時間pHモニタリングにより判定した。24時間pHモニタリングについてはreflux index(RI)($\text{pH} < 4$ の時間率)を算出し、 $\text{RI} > 4\%$ を胃酸の逆流あり、すなわちGER陽性と判定した。

GERまたはGERD(疑いを含む)の精査症例に対しては原則、食道内視鏡検査と食道粘膜生検を実施した。内視鏡所見は逆流性食道炎のロサンゼルス分

類(LA分類)にしたがいGrade N、M、A、B、C、Dに分類した。食道粘膜の生検組織については、食道炎を粘膜内の炎症細胞浸潤の程度により軽度、中等度、重度の3段階に分類した。好酸球性食道炎の診断は食道粘膜の強拡大視野(HPF、400倍)に15個以上の好酸球浸潤を認めるものとした。

(倫理面への配慮)

本研究で実施する検査はすべて日常診療の範囲内で行われるが、本研究の実施に際しては各種倫理指針を遵守し、入院、検査、麻酔、手術等に際しては患者または代諾者に十分な説明を行い、文書による同意を得た。また許容しえない患者不利益や危険性を排除することは勿論、患者の人権擁護、個人情報保護、データベースの機密性等についてこれを保証および確保した。

C. 研究結果

1) 食道内視鏡検査および食道粘膜生検

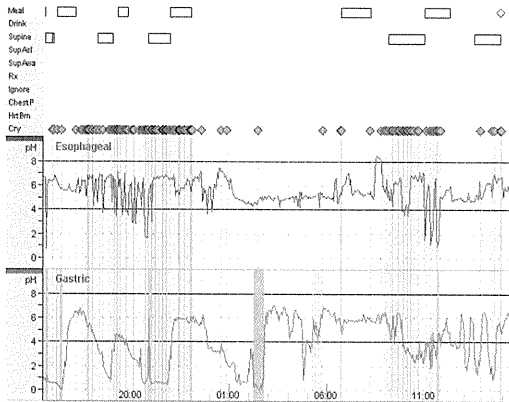
18例の食道内視鏡検査の結果はLA分類でGrade N:7例、M:7例、A:1例、B:1例、C:2例であった。食道粘膜生検では中等度の食道炎と診断された症例が2例で、その内視鏡所見はLA分類のGrade M:1例、C:1例であった。その他16例は軽度の食道炎と診断された。

2) 食道粘膜における好酸球浸潤

18例のうち2例に好酸球浸潤を認め、1例(5.6%)が好酸球性食道炎の診断基準を越えた好酸球浸潤を

ともなっていた。

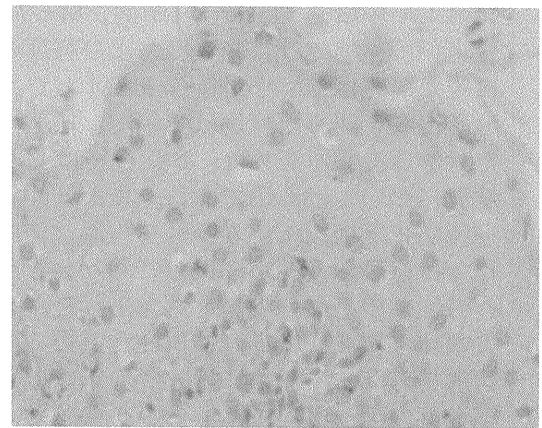
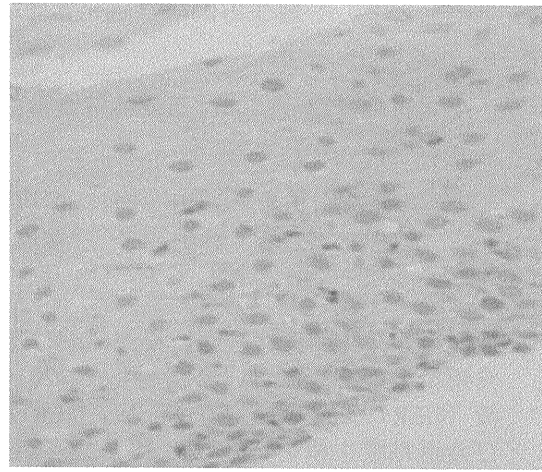
症例はけいれんをともなう重症心身障害児で、年齢は1歳10か月、性別は男児である。肺炎、喘鳴を主訴にGERDを疑われ諸検査を実施した。24時間pHモニタリングでRIは2.1%（図1）、内視鏡所見はLA分類のGrade M（図2）で、食道粘膜生検では中等度炎症と診断された。食道中部、下部の食道粘膜にHPFで1視野20個以上の好酸球浸潤を認めた（図3、4）。



（図1）24時間pHモニタリング

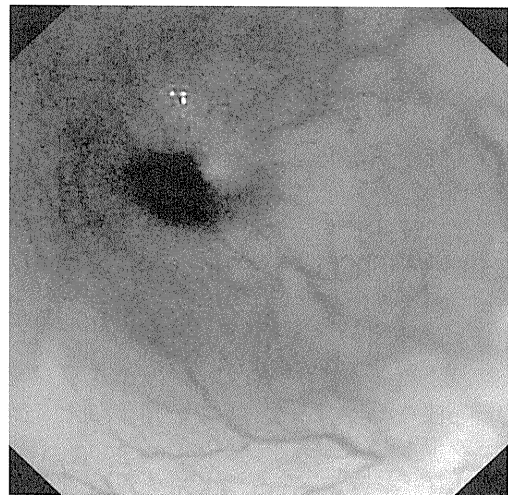


（図2）内視鏡所見 LA分類 Grade M

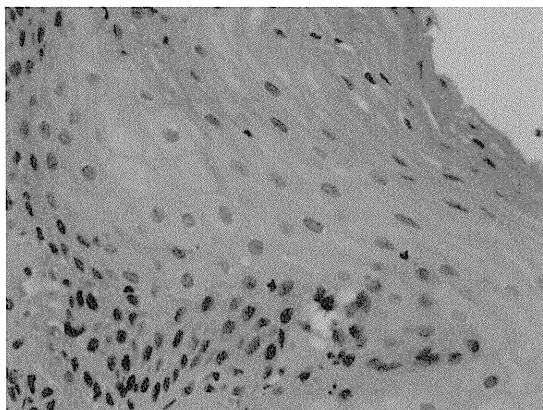


（図3）食道粘膜生検 中部食道（上）と下部食道（下）

また、平成22年度の本研究班報告書で報告した好酸球浸潤例についてはフォローアップの内視鏡検査を施行した。逆流防止手術後1年6か月を経過した時点で、内視鏡所見はLA分類Grade Nに改善し（図4）、食道粘膜生検では好酸球浸潤が消失していた（図5）。



（図4）逆流防止術後の食道内視鏡検査（好酸球浸潤例）内視鏡所見はLA分類 Grade N



(図 5) 逆流防止術後の食道粘膜生検 (好酸球浸潤例) 好酸球浸潤は消失 (食道中部)

D. 考察

今年度も昨年度に引き続き、小児の GER または GERD (疑いを含む) の症例を対象に、食道内視鏡検査および食道粘膜生検の結果を後方視的に検討し、小児における好酸球性食道炎の実態把握ならびに逆流性食道炎との関連について検討を行った。すなわち、嘔気、上腹部不快感などを主訴とする症例も含めた 18 例のうち、24 時間 pH モニタリングは 8 例 (44%) に施行され、5 例 (28%) が GERD と診断され逆流防止術が施行された。

今回の症例のうち食道粘膜に好酸球浸潤を認めたのは 2 例で、浸潤好酸球数が好酸球性食道炎の診断範疇に入る症例は 1 例 (5.6%) のみであった。この症例は呼吸器症状を主訴に GERD が疑われ、逆流防止術の適応の有無を判断すべく諸検査を行った。本症例は RI が 2.1% で GER の存在は確認されず、逆流防止術は施行せずに経過観察となっている。一方、好酸球性食道炎に特徴的な症状の存否は不明で、末梢血の好酸球数も低値で食物アレルギーなども疑われない。現在、小児科においていれんをコントロールしながら経過観察が行われている。

昨年度の報告で好酸球性食道炎の診断範疇に入るとして報告した campomelic dysplasia の 1 例は、逆流防止手術の施行から 1 年 6 か月を経過し食道内視鏡検査の結果は LA 分類 Grade N に改善し、食道粘膜生検でも好酸球浸潤は認められなかった。逆流防止術後に好酸球浸潤が消失したことから、本症例は GER による逆流性食道炎にともなう二次性の好酸球浸潤であったものと考えられる。しかし、本症例では気管支喘息の治療目的でフルチカゾンの吸入療法が行われており、好酸球性食道炎の治療薬としても用いられるフルチカゾンの影響で好酸球浸潤が消失した可能性も否定できない。

以上の結果からみるように、小児における消化器症状、GER および GERD、好酸球浸潤、および好酸球性食道炎についてその関連を検討し、特に好酸球性食道炎の病因、病態を理解するためには食道内視鏡検査ならびに食道粘膜生検が必須であると言える。しかし、小児の好酸球性食道炎に関しては疾患単位

としての認知が不十分で、いまだ十分な症例の解析が行われておらず、したがって今後、多数例について食道内視鏡検査ならびに食道粘膜生検のデータ集積と解析を行う必要があるものと考えられる。

E. 結論

小児の GER または GERD (疑いを含む) 症例を対象に、食道内視鏡検査所見と食道粘膜生検所見、特に好酸球浸潤の有無について検討した。1 例に好酸球性食道炎の診断範疇に入る好酸球浸潤を認めたが、GER との関連性は否定的であった。また、昨年度、報告した好酸球浸潤の 1 例は逆流防止術後の検査結果から、GER による逆流性食道炎にともなう二次性の好酸球浸潤と診断された。

F. 研究発表

1. 学会発表

1. 藤野順子、池田均、他：胃食道逆流症の診断目的に食道生検を行い組織学的に好酸球性食道炎の診断範疇に入った 2 症例. 第 38 回日本小児内視鏡研究会, 軽井沢, 2011.7.2
2. 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, 軽井沢, 2011.7.2
3. 石丸由紀、藤野順子、池田均、他：重症心身障害児の GERD に対する逆流防止術の有効性に関する検討. 第 48 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22
4. 藤野順子、池田均、他：胃食道逆流症における食道内視鏡検査および粘膜生検の意義、ならびに好酸球性食道炎との病態的関連について. 第 48 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

小児好酸球性食道炎の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究

研究分担者 小室 広昭 東京大学大学院医学系研究科 小児外科 准教授

研究要旨：これまで疾患に関して認識が不足していた好酸球食道炎についてこれまで食道生検を行った症例を Retrospective に検討し、繰り返す嘔吐による難治性の食道狭窄と考えられていた症例で好酸球食道炎が強く疑われる症例を把握することができた。確定診断には至っていないが、今後、好酸球食道炎の病態の認識と診断基準をより明確にしていくことが重要になるものと考えられた。

A. 研究目的

小児の好酸球性胃腸疾患（EoE）は海外では近年増加傾向にあるが、本邦ではこれまで認識されていないのが現状であり、retrospectiveにE E患者数実態を調べ、患者に対し適切な治療が施されるようにすることを目的とする。

B. 研究方法

当院における食道生検患者の病理組織を再検討しEoEの可能性について検討する。

（倫理面への配慮）

他の疾患精査のために生検を行った症例に限った。

C. 研究結果

最近5年間に食道生検を行った6件のうち病理組織より、周期性嘔吐による難治性の食道狭窄と考えられていた1例で好酸球浸潤を認めEoEが疑われたが、明確にEoEの診断には至らなかった。

D. 考察

EoEは胃食道逆流（GERD）との鑑別が重要であり、治療に不応性のGERDにはEoEが含まれている可能性があると考えられている。治療不応性のGERD患者あるいはGERDが疑われる患者でもEEを疑って検索することが重要であるが、その診断基準はまだまだ明確になっておらず、その整備も重要と考えられた。

E. 結論

EoEはこれまで認識不足のために発見されずにきた症例が多く存在する可能性があり、症例数や診断方法などを今後さらに詳しく検討し、明確にする必要がある。

F. 健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- ① 五藤周、小室広昭、瓜田泰久、新開統子、藤代準、星野論子、小野健太郎：食道狭窄症を合併した好酸球性食道炎と考えられる1例。第48回日本小児外科学会学術集会、東京、2011.7（日本小児外科学会雑誌47巻4号 Page794、2011）
- ② 山田佳之、西明、藤野順子、野村伊知郎、平戸純子、小室広昭、池田均、田口智章、鈴木則夫：本邦での小児好酸球性食道炎の実態調査。第回日本小児内視鏡研究会、軽井沢、2011.7

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
なし

好酸球性胃腸炎の背景因子、血液学的検査および組織像に関する研究

研究分担者 黒岩 実 東邦大学医療センター大森病院 小児外科 教授

研究要旨:小児好酸球性食道炎(EoE)は好酸球性胃腸疾患(EGID)のひとつに分類され、食物アレルギーとの関連が示唆されているが本邦ではまだ十分に認知されていない。確定診断には食道粘膜生検(食道内視鏡検査)が必要であるが、臨床上は胃食道逆流症との鑑別が重要である。本研究の目的は、EoE症例の抽出と患者背景因子、血液学的および組織学的検査上の特徴を探索し、病態の解明に貢献することである。しかし、好酸球性食道炎症例は見いだし得なかったため、好酸球性腸炎の症例につき検討した。今後も好酸球性食道炎の症例を見い出すべく、EGID例には積極的な検索を行い、EoE症例の集積をはかる必要がある。

A. 研究目的

小児好酸球性食道炎は好酸球性胃腸疾患EGID(好酸球性食道炎EoE、好酸球性胃炎EG、好酸球性胃腸炎EGE、好酸球性腸炎EC)に包含される疾患で、欧米では最近になって認知されてきているが、本邦ではまだ十分に認知されていない。臨床的には、EoEの児は男児に多く、食物アレルギーを有し、主として小児から若年成人でみられる。非特異的な所見を呈しやすく、胃食道逆流症(GERD)との鑑別が極めて重要である。治療に不応性の胃食道逆流症の中に好酸球性食道炎もありうることを念頭に診断・治療に当たることが肝要で、診断には病因・病態の理解が不可欠である。確定診断は食道粘膜生検が必須で、内視鏡所見および臨床症状が合致する場合に好酸球性食道炎と診断される。このようにEoEの診断にはアレルギーに関する検索や組織生検の必要性から小児科医と小児外科医の連携が極めて重要となる。

本研究は、我々が経験した4例のEC例の血清学的特徴と大腸 粘膜生検所見につき報告する。

B. 研究方法

<対象>

GERDや他の食道疾患において食道生検がルーチンに行われていなかったことから、症例数が少なくEoEに該当する症例は見出し得なかった。しかし、下血を主訴とし、嘔吐や下痢を伴った好酸球性腸炎(EC)と診断した4例を経験したことから、これら症例につき検討した。いずれの症例もアレルギーフリーミルクなどへの変更により症状は改善されている。

EoEについては引き続き、疑似例の検索を継続する必要がある。

<方法>

自験4例を野村らが提唱した消化管アレルギー診断指針のクラスター分類(新生児・乳児アレルギー疾患研究会)別に分け、背景因子、臨床像、免疫学的検査やア

レルギー検査所見、治療、結腸・直腸組織所見および経過につき検討した。

<統計学的解析>

未施行。

(倫理面への配慮)

本研究で行われる検査などはすべて日常診療の範囲で行われるものだが、研究実施に際しては倫理指針を遵守し、本人またはご家族に十分に説明して文書による同意を得ている。また、患者個人の情報や検査データに関しては機密性を保持した。

C. 研究結果

男女比は2:2で、クラスター1が2名(男1,女1)、クラスター4が2名(男1,女1)で、半数で嘔吐を認めた。発症は日齢0から70日で、新生児3例、乳児1例であった。3例は下痢を併発したが、便中好酸球は検索された3例全例で陰性であった。栄養法は0日発症の1例を除くと、人工栄養1,混合栄養2であった。クラスター1の症例は腹部単純写真や超音波検査でガス分布異常や腸管壁の肥厚などを認めた。好酸球数(%)は720-16530/mm³(6-12%)に分布し、クラスター1および4の好酸球数は各々730および2052,16530/mm³であった。4例中3例で直腸あるいはS状結腸の粘膜生検標本で好酸球数の増加および間質浮腫、炎症性細胞浸潤を認め、残る1例では散在する程度であった。治療としてミルクを加水分解乳に変更することにより、全例において臨床症状が改善した。結語:クラスター1に属する症例は発症当初から好酸球の増多が高度で、臨床的・画像的にも病変が高度で、より広範であることが示唆される。

D. 考察

自験4例におけるECの臨床的特徴を検討した。EGIDのうちEoE以外でも上部消化器症状を伴う症例がある。しかし、その様な例においても小児では上部消化管の観察や粘膜生検には全身麻酔が必要となるため、積極的にはおこなわれて来なかった。今後はEGIDの疑診例や診断例においては積極的に上部消化管および下部

消化管の検索を行うことでEGIDにおけるEoEの位置づけが明確になると考えられる。

E. 結論

クラスター1に属する症例は発症当初から好酸球の増多が高度で、臨床的・画像的にも病変が高度で、より広範であることが示唆される。EGID疑診例に対しては上部、下部消化管を含んだ積極的な内視鏡的観察、組織学的検索が必要と考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴田祐充子、黒岩 実、岩崎維和夫、船橋公彦、金子弘真: 腸回転異常症の手術。
手術 65(6):847-853, 2011.

2. 黒岩 実、浜島昭人: 乳幼児検診で見つかる外科系疾患—上唇小帯・舌小帯短縮症、耳前瘻、副耳—。
小児科診療 75(2), 195-200, 2012.

3. 西 明、山本英輝、土岐文彰、黒岩 実、鈴木則夫: 消化管閉鎖または腸穿孔を合併した腹壁破裂。小児外科 43:771-775, 2011.

2. 学会発表

1. 岩崎維和夫、黒岩 実、柴田祐充子、根元哲生: 頸部脂肪芽腫の1例。第46回日本小児外科学会関東甲信越地方会、前橋、2011.10.8.

2. 岩崎維和夫、黒岩 実、柴田祐充子、根元哲生: 頸部脂肪芽腫の1例。第53回日本小児血液・がん学会学術集会、前橋、2011.11.25.

3. 柴田祐充子、梁 太一、岩崎維和夫、黒岩 実: 小児における急性虫垂炎に対する保存療法—その妥当性について—。第48回日本小児外科学会学術集会、東京、2011.7.21.

4. 柴田祐充子、岩崎維和夫、黒岩 実: 小児急性虫垂炎症例の検討—超音波による進行度判定と保存療法の適応について—。第73回日本臨床外科学会総会、2011.11.21.

5. 黒岩 実、柴田祐充子、岩崎維和夫、西 明、山本英輝、鈴木則夫: 術後腸重積症。第48回日本小児外科学会学術集会、東京、2011.7.21.

6. 黒岩 実、柴田祐充子、西 明、大竹紗弥香、山本英輝、畑中政博、鈴木則夫: 頭蓋内出血を合併した胆道閉鎖症の4例。第48回日本小児外科学会学術集会、東京、2011.7.20.

7. Kuroiwa M, Ohtake S, Hatanaka M, Yamamoto H, Nishi A, Suzuki N and Hatakeyama S: Early detection of hepatopulmonary syndrome by lung perfusion scintigraphy with Tc-99m macroaggregated albumin in biliary atresia. The 44th Annual meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons, Cancun, Mexico, April 12, 2011.

8. 李 傑、有田 通恒、柴田祐充子、岩崎維和夫、黒岩 実、近藤 元就、逸見 仁道: N-myc 非増幅神経芽腫細胞におけるN-mycの役割。第53回日本小児血液・がん学会、学術集会、前橋、2011.11.25

9. 吉原尚子、中川知亮、田尾克生、斉藤敬子、荒井博子、黒岩実、岩崎維和夫、青木千津、田中政信: 胎児期に診断し迅速な周術管理が可能であった巨大嚢胞型胎便性腹膜炎の1例。第47回日本周産期・新生児医学会学術集会、札幌、2011.7.25.

10. 麻生敬子、柴田祐充子、岩崎維和夫、平野直樹、佐藤真理、松浦裕行、小原 明、佐地 勉: 大腸内視鏡により確定診断した結腸管状型重複腸管の9歳男児例。第585回日本小児科学会東京都地方会講話会。東京、2011.9.10.

11. 三井 一賢、早乙女壮彦、松岡 正樹、羽賀 洋一、小嶋 靖子、小原 明、柴田祐充子、岩崎維和夫、黒岩 実: 圧迫療法が最も有効であった Kasabach-Merritt 症候群の乳児例。第53回日本小児血液・がん学会学術集会、前橋、2011.11.25.

12. 松岡 正樹、三井 一賢、小嶋 靖子、小原 明、柴田祐充子、岩崎維和夫、黒岩 実、横山雄一郎: 外傷による胸椎圧迫骨折が診断の契機となった anaplastic large cell lymphoma の1例。第53回日本小児血液・がん学会学術集会、前橋、2011.11.25.

13. 西 明、畑中政博、大竹紗弥香、山本英輝、黒岩 実、鈴木則夫: 無症候性胃食道逆流を有する重症心身障害児に対する噴門形成術施行の是非について。第40回日本小児 消化管機能研究会。河口湖、2011.2.20.

14. 三井一賢、早乙女壮彦、小嶋靖子、小原 明、柴田祐充子、岩崎維和夫、黒岩 実: 圧迫療法が奏効した難治性 Kasabach-Merritt 症候群の1例。東京小児外科研究会、2011.12.6.

H. 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

好酸球性食道炎のサイトカインに関する研究

研究分担者 林 泰秀 群馬県立小児医療センター 院長

研究要旨:小児好酸球性食道炎は食物アレルギーが原因であることが多く、最近になって欧米では疾患が認知されてきたが、本邦ではまだ十分に認知されていない。本疾患は胃食道逆流症との鑑別が重要であり、治療に不応性の胃食道逆流症には好酸球性食道炎が多く含まれている可能性がある。診断には食道の粘膜生検が必須である。本研究の目的は、本疾患患者の血清のサイトカインとケモカインを探索し、病態の解明に貢献することである。確定診断例が少ないこともあり、今年度は患者血清は収集が十分ではなかった。これまで収集したDown症候群の一過性骨髄異常増殖症(TAM)、急性巨核芽球性白血病(AMLK)の初診時血清でMultiplex Suspension Array System (BioLad Laboratories)を用いてpro-inflammatory cytokinesとしてはIL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α , INF- γ , GM-CSF, G-CSFを、anti-inflammatory cytokinesとしてはIL-4, IL-10を、chemokineとしてはIL-8を検索し、TAMでIL-1 β , IL-2, IL-4, IFN- γ , TNF- α が著明な高値を示した。またAMKLでIL-6, GM-CSF, IFN- γ , TNFが著明な高値を示した。好酸球性食道炎の症例が集積できれば、今後検討を行う予定である。

A. 研究目的

小児好酸球性食道炎は食物アレルギーが原因であることが多く、最近になって欧米では疾患が認知されてきたが、本邦ではまだ十分に認知されていない。男性に多く主として小児から若年成人でみられるが、症状は年齢に依存し、小児では非特異的な所見が多く本症を念頭に置いていないと見のがすことが多い。本疾患は胃食道逆流症との鑑別が重要であり、治療に不応性の胃食道逆流症には好酸球性食道炎が多く含まれている可能性があり、好酸球性食道炎と診断して治療することが症状改善に必要である。診断には食道の粘膜生検が必須であり、臨床症状が合致する場合に好酸球性食道炎と診断される。このように小児好酸球性食道炎の診療にはアレルギーの関与、非特異的の症状、胃食道逆流症との鑑別や生検を要するといった特徴から小児科医と小児外科医の連携が重要である。本研究は、本疾患患者の血清のサイトカインとケモカインを探索し、病態の解明が目的である。

B. 研究方法

<対象>

治療不応性の胃食道逆流症患者あるいは好酸球性食道炎が疑われる患者の血清のサイトカインとケモカインを検索し、これらのデータをまとめて、患者診断に有用な指標を抽出する。それをもとに疑い例が的確に診断される様に食道粘膜生検の適応基準を作成し、最終的には好酸球性食道炎の診断基準を作成する。

今年度も患者のスクリーニングと生検、診断法の確立のため、生検検体を収集して症例を集めていたが、これまでのところ患者血清は収集できてない。そのため、昨年度に続き、Down症候群のtransient abnormal

myelopoiesis (TAM) 23例、myelodysplastic syndrome (MDS) 6例、acute megakaryoblastic leukemia (AMLK) 15例の初診時血清を用いてサイトカイン/ケモカインの測定を行い検討した。

<方法>

血清中サイトカイン/ケモカイン産生の測定:
Bid RadのBio-Prex Cytokine Assay (図)によりサイトカインとケモカインを同時測定する。測定するサイトカインとケモカインは以下の如くである。

IL-1 β , IL-1ra, IL-2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 15, 17, IFN- γ , IP-10, TNF- α , GM-CSF, G-CSF, MCP-1, MIP- α , MIP-1 β , Eotaxin, RANTES, PDGF-bb, FGF basic, VEGF

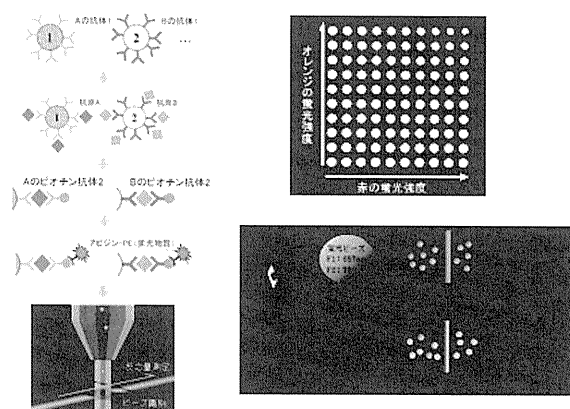
<統計学的解析>

Mann-Whitney U test, Bonnferroni testとPearson's correlation coefficient testを用いて解析する。

(倫理面への配慮)

血清のサイトカインとケモカイン測定なので、ゲノム指針の適応ではないが、この研究については倫理委員会の承認を得る。

Bio-Prex Cytokine Assayによるサイトカイン測定原理



C. 研究結果

TAM 23例、MDS 6例、AMKL 15例の初診時血清を用いて Multiplex Suspension Array System (BioLad Laboratories)より pro-inflammatory cytokines としては IL-1 β 、IL-2、IL-6、TNF- α 、INF- γ 、GM-CSF、G-CSFを、anti-inflammatory cytokines としては IL-4、IL-10を、chemokine としては IL-8を検索し、TAMで IL-1 β 、IL-2、IL-4、INF- γ 、TNF- α が著明な高値を示した。またAMKLで IL-6、GM-CSF、INF- γ 、TNFが著明な高値を示した。

D. 考察

今年度は患者のスクリーニングと生検により、診断法の確立を行ったが、好酸球性食道炎の患者血清は収集できてなかったもので、Down症候群のTAM、MDS、AMKLの初診時血清で血清中サイトカイン/ケモカインの測定を行った。今後は好酸球性食道炎と食道逆流症の患者血清を収集し、比較検討を行う予定である。

E. 結論

Down症候群患者の血清中サイトカインとケモカインの測定を行い、いくつかのサイトカインがTAMとAMKLで高値であった。今後は同じ方法で好酸球性食道炎と食道逆流症の患者血清で検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanezaki R, Park MJ, Kanno Y, Takahara T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of TRIB1 R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. *Blood* (in press)
2. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene* 2011(in press)
3. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H,

Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia. *Blood* (in press)

4. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011(in press)
5. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Brit J Haematol* 156 : 358-365, 2012
6. Shiba N, Taki T, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 413-414, 2012
7. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Kimura H. 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
8. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, 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
9. 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
10. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci* 102 : 1645-1650, 2011
11. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. *CBL* mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia* 25 : 1356-1358, 2011
12. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol.* 154 : 612-617, 2011

13. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25 : 382-384, 2011
 14. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Science* 102 : 302-308, 2011
2. 学会発表
1. 鮫島希代子, 林 泰秀. ダウン症候群の診断告知に関するアンケート. 遺伝医学合同学術集会 2011, 京都, 2011.6.19.
 2. 村松秀城, 菊地 陽, 林 泰秀, 真部 淳. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症 153 例の後方視的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 3. 塚本桂子, 伊藤祐司, 林 泰秀, 田村正徳. ダウン症候群にみられる一過性骨髄異常増殖症(TAM)についての新生児施設への調査. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 4. 小川誠司, 加藤元博, 林 泰秀. TAM における遺伝学的基盤探索. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 5. 滝田順子, 西村 力, 安達正時, 大木健太郎, 大久保 淳, 樋渡光輝, 真田 昌, 林 泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 革新的ゲノム解析技術を用いた難治性小児固形腫瘍における発症分子機構の解明. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 6. 安達正時, 滝田順子, 西村 力, 真田 昌, 樋渡光輝, 大木健太郎, 大久保 淳, 林 泰秀, 五十嵐 隆, 小川誠司. 神経芽腫における全エクソン領域のシーケンズ解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 7. 朴 明子, 外松 学, 林 泰秀. 肝機能障害を伴う TAM の臨床像について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 8. 加藤政彦, 山田佳之, 丸山健一, 林 泰秀. ライノおよび RS ウイルスによる小児ぜんそく発生時の血清中サイトカイン産生と好酸球活性化. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
 9. 柴 徳生, 滝 智彦, 朴 明子, 加藤元博, 滝田順子, 金澤 崇, 外松 学, 長澤正之, 荒川浩一, 林 泰秀. 治療関連白血病と乳児白血病における CBL 遺伝子変異の解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
 10. 福島 敬, 南木 融, 清河信敬, 康 勝好, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 林 泰秀, 土田昌宏, 小原明. TCCSG 登録例における小児 ALL 関連キメラ遺伝子発現量の推移について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
 11. 大久保 淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村 明, 安達正時, 加藤元博, 真田 昌, 林 泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 神経芽腫における部分欠損型 ALK の造腫瘍性に関する検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
 12. 樋渡光輝, 滝田順子, 真田 昌, 西村 力, 大久保 淳, 井田孔明, 外松 学, 菊地 陽, 五十嵐 隆, 林 泰秀, 小川誠司. 乳児白血病における IDH 1/2 遺伝子の変異解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
 13. 朴 明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
 14. Hiwatari M, Ohki K, Takita J, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis for IDH1 and IDH2 in infantile leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14
 15. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutation in CMML secondary to familial platelet disorder with propensity to develop AML. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 16. Toki T, Kobayashi E, Kanazaki R, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Koike T, Endo M, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 17. Yoshida K, Toki T, Park MJ, Nagata Y, Wang R, Shiraishi Y, Sanada M, Nagasaki M, Miyano S, Kanegane H, Kawakami K, Kato K, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Whole exome analysis of transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryocytic leukemia with Down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 18. Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y. The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 19. 鮫島希代子, 高木剛, 家坂直子, 竹中俊文, 丸山憲一, 林 泰秀, 尾崎 守. 出生前診断を行った 13 番染色体部分トリソミー、21 番染色体モノソミーの 1 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 第 11 回東アジア人類遺伝学会 2011.11.9-12
 20. 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 清河信敬, 朴 明子, 新井 心, 外松 学, 柴 徳生, 福島 敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 土田昌宏, 林 泰秀. TCCSG 小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における *CRLF2* と *IKZF1* の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
 21. 花田 勇, 照井君典, 土岐 力, 工藤 耕, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 佐々木伸也, 高橋良博, 林 泰秀,

- 杉田完爾, 小島勢二, 小池健一, 小阪嘉之, 小林正夫, 伊藤悦朗. ダウン症候群関連 ALL の発症における JAK2、および CRLF2 遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
22. 柴 徳生, 朴 明子, 村田知里, 嶋田 明, 滝 智彦, 外松 学, 田淵 健, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 荒川浩一, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における *NUP98-NSD* 転座の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
23. 竹谷 健, 滝 智彦, 日向瑞貴, 安部真理子, 福田誠司, 山口清次, 林 泰秀. 染色体 11p15 異常を有する造血器腫瘍における遺伝子変異と臨床像の関連. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
24. 朴 明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 原 純一, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
25. 堤 修一, 王 凌華, 朴 明子, 照井君典, 佐々木伸也, 伊藤悦朗, 林 泰秀, 油谷浩幸. MLL 再構成陽性の小児急性リンパ性白血病のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
26. 樋渡光輝, 大木健太郎, 滝田順子, 西村 力, 真田昌, 大久保淳, 外松 学, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 乳児白血病における *IDH1* および *IDH2* 遺伝子の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
27. 吉田健一, 土岐 力, 朴 明子, 永田安伸, 王 汝南, 白石友一, 真田 昌, 昆 彩菜, 佐藤亜依子, 長崎正朗, 宮野 悟, 金兼弘和, 川上 清, 加藤剛二, 小島勢二, 林 泰秀, 伊藤悦朗, 小川誠司. ダウン症候群に合併した一過性骨髄増殖症(TAM)および急性巨核芽球性白血病(AMKL)の全エクソシーケンス. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
28. 西村 力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 川幡亮一郎, 永田安伸, 大久保淳, 真田 昌, 林 泰秀, 五十嵐隆, 宮野 悟, 小川誠司. 次世代シーケンサによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.26
29. Shiba N, Taki T, Park M, Murata C, Oki K, Ichikawa H, Shimada A, Kanazawa T, Sotomatsu M, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* fusion gene is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML99 Cooperative Study Group. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
30. Taketani T, Taki T, Fukuda S, Hyuga M, Onishi C, Yamaguchi S, Hayashi Y. The Concurrent mutations in hematological malignancies with *NUP98*-fusion genes are associated with clinical prognosis. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
31. Hanada I, Terui K, Toki T, Kudo K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Sugita K, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Ito E. JAK2 mutations and CRLF2 rearrangements in down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
32. Shimada A, Tomizawa D, Kinoshita A, Hamamoto K, Tsukimoto I, Ogawa A, Taga T, Imamura T, Tawa A, Horibe K, Taki T, Hayashi Y, Adachi S. Heterogeneity in infants with acute myeloid leukemia : retrospective analysis of a Japanese nationwide survey. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
33. Toki T, Kobayashi E, Kanazaki R, Wang RN, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. GATA1 mutants lacking Rb-binding motif observed in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
- H. 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

小児好酸球性食道炎の患者全体像の把握と診断・治療指針の確立に関する研究

研究分担者 平戸 純子 群馬大学医学部附属病院病理部 准教授

研究要旨:本邦では発生頻度の低い好酸球性食道炎について患者の実態を調査し、欧米に比較して発生頻度が低いのか、認知されていないのか明らかにする。さらに疑いのある症例を集めて、病理学的診断基準に基づき、診断を確定した症例について、臨床データの収集、サイトカイン測定やアレルゲン検索などを行い患者の全体像の把握に努める。さらに遺伝子、ゲノム解析を加え、これらのデータを総合して診断に有用な指標を抽出し、最終的に好酸性食道炎の診断基準を作成する。

A. 研究目的

分担者としての役割は生検検体の病理組織像を解析し、臨床データと合わせて、好酸球性食道炎の確定診断を行うものであるが、現時点では症例の収集が進んでいないため、分担者が関係した施設の症例で基準を満たす高度の好酸球浸潤を示す消化管病変について、病理学的手法でeotaxin-3の関与および肥満細胞の関与の有無について検討した。

B. 研究方法

強拡大1視野あたりの好酸球数が20個をはるかに超え、好酸球浸潤が病態に関与していることが推測される症例を群馬小児医療センターから小児例3例(食道閉鎖術後吻合部狭窄2例、アレルギー性胃腸炎の疑いがある症例1例)、群馬大学附属病院から成人例3例(好酸球性食道炎1例、好酸球性胃腸症疑い2例)選び、生検診断時に作成したホルマリン固定パラフィン包埋材料から、新たに切片を作成し、免疫組織化学的にeotaxin-3とmast cell tryptaseを染色し、その発現細胞や頻度について検討した。Eotaxin-3は抗ヒトeotaxin-3ヤギ抗体(R&D Systems, 1:200)を使用し、室温でpronaseを5分反応させ抗原性の賦活化を行った後、特異抗体を反応させ、LSAB法(ヒストファインキット)で染色した。肥満細胞はmast cell tryptase(MCTと略す)をマーカーとした。抗ヒトMCTモノクローン抗体(Dako Cytomation, 1:200)を使用し、pH6.0クエン酸バッファーに入れ、オートクレーブで121℃10分加熱して抗原性の賦活化を行った。染色は同様にLSAB法で行った。

(倫理面への配慮)

研究への使用について患者および患者の同意を得た検体について、研究を実施する。結果は匿名化し発表する。

C. 研究結果

小児3例中、食道閉鎖術後狭窄症例は食道下部粘膜の生検検体、アレルギー性胃腸炎疑いの症例は大腸粘膜生検の検体で染色した。食道閉鎖術後の症例2例では、浸潤している好酸球はほとんどeotaxin-3の発現が見られず、重扁上皮の細胞膜が弱陽性であった。MCT陽性細胞は基底側に基底側に軽度浸潤していた。これに対して大腸では好酸球の多くがeotaxin-3中等度陽性となっている。また粘膜表層上皮の細胞膜に陽性と所見が認められた。成人例では好酸球食道炎の食道粘膜では好酸球は弱陽性でMCT陽性細胞は基底側に増加し

ていた。これに対して、好酸球性胃腸症2例の胃生検検体(好酸球>500個/HPF)と回腸粘膜生検検体(350個/HPF)では好酸球はeotaxin-3が強陽性に染色されていた。MCT陽性細胞の増加は明らかでなかった。

D. 考察

好酸球性食道炎の病態にはeotaxin-3や肥満細胞が関与していると考えられているが、免疫組織化学で発現を見ると、成人の好酸球性食道炎と確定された症例ではeotaxin-3はある程度発現していたが、食道閉鎖術後狭窄の症例では発現が認められなかった。肥満細胞の浸潤も後者では軽度であった。これに対して、好酸球性胃腸症が疑われた、胃、回腸、大腸粘膜病変で、eotaxin-3の高発現が認められたことは、疾患の病態または/および病変の部位によって、eotaxin-3の関与の程度に相違があることが推測される。

免疫染色では染色技術と抗体の特異性によって結果が異なることもあるので、染色結果の再現性を確認する必要があると考えられる。また、好酸球が陽性の意義について、検討する必要があると考えられた。

E. 結論

免疫組織化学的な検索では、好酸球浸潤が病態に関与していると考えられる病変においても、疾患や部位によってeotaxin-3や肥満細胞も関与の程度が異なっている可能性があり、他の検索方法の結果や病態を総合的に考えて、判断する必要がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
なし。

2. 学会発表
なし。

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、乳児の食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）、特にクラスター3の 消化管組織で発見された好酸球性食道炎についての研究

分担研究者 野村伊知郎 成育医療研究センター アレルギー科 医師
研究協力者 新井勝大 成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

目的；新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）は、新生児や乳児における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、その病理学的報告はほとんど行われていない。一方 2000 年ころから欧米で急激な増加を見せている、好酸球性食道炎(EoE)は白人の男子に多く、主に食道が侵される。今回、N-FPIES 特にクラスター3 の消化管組織を観察し、EoE の要素がないか否か研究を行った。

研究デザインなど方法；治療的診断結果などからクラスター3 であることが明らかな 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。

結果；N-FPIES のなかでも嘔吐や血便がなく、EoE や AEG に近い臨床症状を示すクラスター3 の 8 名の病理像をみると、食道から直腸まで広範囲に炎症細胞の浸潤が見られたが、食道上皮において好酸球 30 個/HPF 以上の明らかな増加が認められた患者は 2 名のみであった。

結語；N-FPIES クラスター3 で消化管の広範囲にわたる炎症の一所見として、明らかな EoE を認めた。しかし、欧米で見られるような食道のみが侵されるタイプではなく、国家間、人種間の差は大きい。今後消化管病理の炎症部位の distribution について大がかりな研究を組む必要がある。

A. 研究目的

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。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。

Allergic Eosinophilic Gastroenteritis(AEG)では、上下部の消化管粘膜固有層に好酸球の浸潤が見られる。Proctocolitis においても AEG と同様の好酸球浸潤が観察されている。

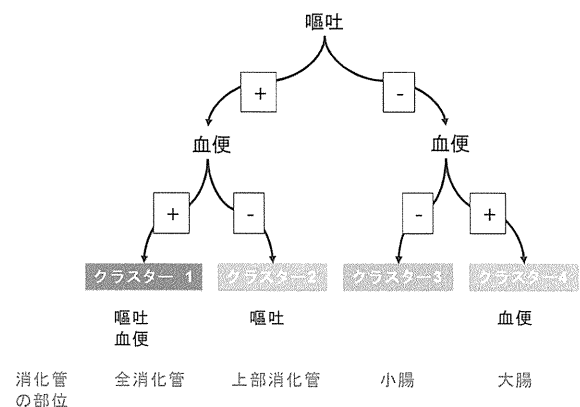


図 1； N-FPIES の 4 つのクラスター、それぞれの症状から推定された消化管部位を青字で記載している。

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ているが、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。クラスター1, 2, 4 は反復性嘔吐や

肉眼的血便などの特徴的な症状があるが、クラスター3にはそれがなく、発見が遅れるなどして、炎症は長期化する。この点は、EoE や AEG に似ており、クラスター3 が EoE や AEG の発端である可能性もある。これらから山田班の研究内容である好酸球性食道炎(EoE)と似た病理所見がないか、食道について特にフォーカスして研究を行った。前年度と比べて患者数が増加したため、特に治療的診断で明確な改善を認めた患者 8 名に絞って報告する。

17 名の N-FPIES 患者について、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。

（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）。

B. 研究方法

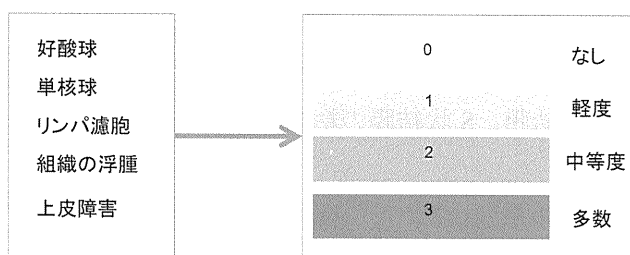


図 2；病理組織の評価方法、好酸球など 5 つの項目について、病理医が 4 段階で評価を行った。

C. 研究結果

表 1；8 名の N-FPIES クラスター3 患者,臨床情報

患者番号	性別	特記事項	アトピー性皮膚炎の有無	初発月令	内視鏡施行時期	出生体重	symptoms at onset				allergen		治療	
							嘔吐	血便	下痢	体重減少	低蛋白血症	クラスター		原因食物
1	M	AD		5mo	1y 3mo	2800	-	-	-	1	0	3	Cow's milk, soy	MA-1
2	F	Severe AD, West synd, retinal	severe AD	3mo	11mo	2330	-	-	-	1	0	3	MA-1, soy	Elental-P
3	F			2mo	7mo	3165	-	-	-	1	0	3	milfee	Elental-P
4	M	brain atrophy, AD	moderate AD	3mo	1y 9mo	2652	-	-	-	1	1	3	several foods	Elental-P
5	M	neonatal hypoxemia, mental	mild AD	11mo	2y 0mo	2508	-	-	-	1	0	3	MA-1	Elental-P
6	F	protein-losing enteropathy		4mo	4mo	2806	-	-	+chronic	0	1	3	breast milk	Elental-P
7	M	Goblet cell hyperpl	0	1mo	4mo	3226			++++ chronic	1	0	3	MA-1, Elental-P Soy Cow's Milk	mental form
8	F	Neutropenia, Mom AD ProteinLoosing		5mo	7mo	2320	+	-	+	0.5	1	3	clusive breast m	mental form

8 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 1 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。

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 17 名のうち、消化管アレルギーが疑われ、クラスター3 に分類された患者が 11 名あり、そのうち、治療的診断への反応

が良好であった、つまり、高い確率で消化管アレルギークラスター3 と言える患者の臨床情報を表に示す。クラスター3 は嘔吐や血便、頻回の下痢などの明らかな消化器症状に乏しく、診断が非常に困難

であり、消化管内視鏡が診断の鍵を握る検査である。これらの8名は組織検査で、粘膜への好酸球の著明な浸潤、単核球の浸潤などが観察され、N-FPIES の

診断に至り、治療後、体重増加不良や発達遅滞が改善された。

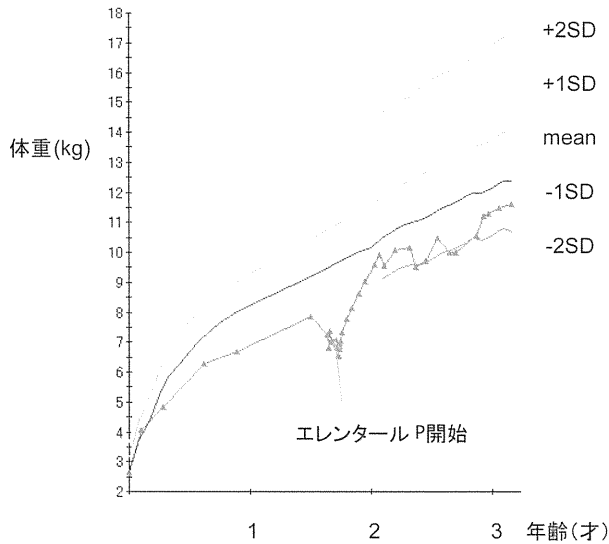


図1. 患者番号4の体重の変化；-3SDの深刻な体重減少があったが、病理診断のもとエレンタールPに栄養変更し、劇的な体重増加と発達の改善を得た。

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 cells	2	1	2	2	2	3
	Lymph follicle	0	0	0	2	2	2
	tissue edema	0	1	1	1	2	3
	epithelial damage	0	0	0	0	0	0
	2	Eosinophils	3	0	1	1	1
Mononuclear cells		2	1	2	2	2	3
Lymph follicle		2	0	0	2	2	2
tissue edema		2	2	0	1	2	3
epithelial damage		3	0	0	0	0	3
3		Eosinophils	0	1	1		3
	Mononuclear cells, pl	0	1	2		3	3
	Lymph follicle	0	0	0		2	2
	tissue edema	0	0	0		2	2
	epithelial damage	0	0	0		0	0
	4	Eosinophils	1	2	3	2	2
Mononuclear cells		1	2	3	2	2	2
Lymph follicle					0	2	2
tissue edema		0	1	2	1	3	3
epithelial damage		0	0	3	0	0	0
5		Eosinophils	0	0	2	3	2
	Mononuclear cells	0	1	2	3	2	2
	Lymph follicle	0	2	0	2	1	1
	tissue edema	0	2	1	2	2	2
	epithelial damage	0	0	0	0	0	0
	6	Eosinophils				2	1
Mononuclear cells					3	2	2
Lymph follicle					3	2	2
tissue edema					?	?	?
epithelial damage					2	1	1
7		Eosinophils	0	0	23/HPF	1	12/HPF
	Mononuclear cells	0	0	2	2	1	2
	Lymph follicle	0	0	0	0	0	0
	tissue edema	0	0	1	1	1	1
	epithelial damage	0	0	3	Goblet cell hyperplasia		
	8	Eosinophils	0	0	2	2	3
Mononuclear cells		1	1	2	2	3	1
Lymph follicle		0	0	0	0	0	0
tissue edema		0	0	0	0	2	1
epithelial damage		0	0	0	0	0	0

表3: クラスター3の8名の食道、胃、十二指腸、回腸、結腸、直腸について好酸球浸潤を3段階で評価した。患者番号1,2で食道に好酸球浸潤が認められた

Patient No.	palette	Esophagus	Stomach	Duodenum	Ileum	Colon	Rectum
1	Eosinophils	3	2	2	2	2	1
2	Eosinophils	3	0	1	1	1	2
4	Eosinophils	1	2	3	2	2	2
5	Eosinophils	0	2	2	3	2	2
6	Eosinophils				2	1	1
7	Eosinophils	0	0	23/HPF	1	12/HPF	1
8	Eosinophils	0	0	2	2	3	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。うち2名では、明らかに食道

粘膜の多数の好酸球浸潤が見られた。また脱果粒所見もあった。しかし、欧米のEoEに多い、純粋な

食道のみの炎症ではなく、診断名としては好酸球性

D. 考察

N-FPIES は当初の予想に反して、食道にも病変が認められ、嘔吐や摂食障害など EoE と臨床的にも似通った部分がある。欧米の報告（Eosinophilic esophagitis.Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME.N Engl J Med. 2004 Aug 26;351(9):940-1）によると、近年その患者数が 35 倍に増加したとされているが、N-FPIES も同様に 1990 年代終わりから急激な増加を見せている。もしかすると共通の病態、病因が存在する可能性もある。ただし、欧米の EoE は、白人男子に多く、かつ炎症が食道に限局していることが多い。あきらかに我々が多く診療している N-FPIES や好酸球性胃腸炎と異なっている。この点、欧米で行われている患者集積研究に匹敵する研究を行って、消化管の炎症 distribution などをはっきりとさせて比較を行う必要がある。

また今後行うべきこととしては、マイクロアレイによる詳細な発現解析ももうひとつの主役となろう。クラスター3 VS 4、AEG、EoE を比較して、炎症の本質に差があるかどうか見極める必要がある。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

N-FPIES クラスター3 で消化管の広範囲にわたる炎症の一所見として、明らかな食道の炎症を認めた。しかし、欧米で見られるような食道のみが侵されるタイプではなく、国家間、人種間の差は大きい。今後消化管病理の炎症部位の distribution について大がかりな研究を組む必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between

胃腸炎が適当であろう。

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

- 一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
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 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