

201128031B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「小児好酸球性食道炎 XXXXXXXXXX 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」

平成22年度～23年度 総合研究報告書

研究代表者 山田 佳之

平成24 (2012) 年3月

目 次

I. 総合研究報告	
小児好酸球性食道炎(EE)の患者全体の把握と診断・治療指針の確立に関する研究	
研究代表者 山田佳之	3
II. 班員名簿.....	31
III. 班会議プログラム.....	35
IV. 疾患概要.....	41
V. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	45
VI. 研究成果の代表的論文.....	59

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
総合研究報告書

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
(H22-難治-一般-070)

研究代表者 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:【目的】好酸球性消化管疾患(EGID)である好酸球性食道炎(EoE)は欧米では頻度の高い疾患である。しかしながら本邦小児での報告はごくわずかであった。このことから本邦での小児 EoE 診療の実態調査、啓蒙活動を行い、さらに関連分子の欧米との比較を検討し、本邦での小児 EoE 診療の指針を示すために本研究を行った。【方法】疾患認知度調査、小児食道生検の好酸球浸潤に関する調査、先天性食道閉鎖症・狭窄症、他の小児 EGID、好酸球増多症候群(HES)に関連した検討、関連分子の検討、小児胃食道逆流と新生児、乳児食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)における EoE に関する検討、食道好酸球増多患者での免疫染色の検討、消化管粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析を行った。【結果】小児科医の間での本疾患の認知度は低いと考えられた。また食道好酸球増多症例は2005年以降で合計17例が確認できた。男児が多く、多くの患児が基礎疾患を有していた。全体の5例で一次性EoEの可能性が考えられた。さらに2011年に患者数が増加していた。また先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した症例、胃食道逆流症やN-FPIESとして集積された症例に食道好酸球増多症例が存在していた。さらにHES疑い症例、EoE以外のEGIDについての問い合わせも寄せられた。血清分子ではIL-6、VEGF、IL-9、IL-13がEGID群で高値であった。また木下班(成人のEGID研究班)、野村班(N-FPIES研究班)と共同でEGID全体として遺伝子の網羅的解析を行っている。【結語】本研究から小児EoEは本邦小児科医の間で認知の低い疾患である可能性、また実際に症例数が少ない可能性が考えられた。加えて基礎疾患を有する二次性の食道好酸球増多症例が多数存在した。また認知度が改善し、実際の患者数の増加傾向も見られている。本研究と米国の新ガイドラインを中心に診療の要点を示し、今後、さらにEoEに関する啓蒙も行っていくことが、重要であると考えている。

研究分担者		研究協力者	
田口 智章	九州大学医学部大学院 小児外科 教授	松本 健治	国立成育医療研究センター 研究所 免疫アレルギー研究部 部長
池田 均	獨協医科大学医学部 小児外科 教授	鈴木 則夫	群馬県立小児医療センター 小児外科 医療局長
小室 広昭	東京大学大学院医学系研究科 小児外科 准教授	西 明	群馬県立小児医療センター 小児外科 部長
滝 智彦	京都府立医科大学医学研究科 分子診断・治療医学 講師 (平成23年度は研究協力者)	大塚 宜一	順天堂大学医学部 小児科・思春期科 准教授 (平成23年度 研究協力者)
黒岩 実	東邦大学医学部 小児外科 教授(平成23年度のみ)	位田 忍	大阪府母子保健総合医療 センター 消化器・内分泌科 主任部長 (平成23年度研究協力者)
林 泰秀	群馬県立小児医療センター 院長		
平戸 純子	群馬大学医学部附属病院 病理部 准教授		
野村 伊知郎	国立成育医療研究センター 病院 アレルギー科 医師		

A. 研究目的

アレルギー疾患は極めて多くの国民が苦しんでいる疾患である。特に乳幼児の消化管アレルギーは増加しており、その調査・研究の発展が切望されている。消化管アレルギーにおいても好酸球性炎症が重要と考えられる。消化管の好酸球性炎症疾患の総称として好酸球性消化管疾患 (Eosinophilic gastrointestinal disorders, EGID) がある。EGID は好酸球性食道炎 (EoE)、胃腸炎 (EGE)、腸炎 (EC) に大別される。中でも EoE は欧米を中心に、この 10 年で疾患が認知され研究が進んだ疾患である。これまでの報告を総合すると本疾患は小児に多く、米国での有病率は 10000 人に 5.2 人と言われる頻度の高い疾患である (Spiegel JM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011)。欧米での EoE の増加は認知が進んだことと、患者数そのものの増加の両方によると言われている。しかしながら本研究開始前の時点で、本邦あるいはアジア諸国に範囲を広げても、検索等で調べられる範囲では、小児 EoE の報告はわずかであった。本邦で報告が少ない理由として、疾患そのものがあまり認知されていない可能性、また人種差や食文化などの違いが影響し、実際に患者数が少ない可能性を考えた。本疾患の確定診断には食道生検により本来、好酸球の存在しない食道での好酸球性炎症を確認することが必要であり、また本疾患は胃食道逆流症 (GERD) との鑑別が重要とされている。このようなことから本邦での小児 EoE の実態を調査するためには、疾患を横断的に捉える必要があり、小児のアレルギー科、消化器科、血液内科の小児科医に加え、小児外科医との連携が必須であると考えた。そしてまず小児 EoE 診療の実態を把握するための調査を行い、それと同時に本研究を通じて小児 EoE を紹介し理解を深めるため学会等での啓蒙を行うことが必要と考えた。またいくつかの疾患で欧米との遺伝的背景や臨床像の違いがあるように、本疾患でも小児 EoE 関連分子の遺伝子や蛋白レベルでの検討を行うことにより、研究の先行している欧米との比較が可能となると考えた。そして最終的に、これらの研究を通じて本邦での小児 EoE の診療の指針を示すために本研究を行った。

B. 研究方法

1. 小児 EoE の疾患認知度調査

日本小児科学会群馬地方会会員を対象に 301 名に調査票を郵送し調査を行った (疾患案内と調査票は付 1、2 参照)。卒業年度、サブスペシャリティ、勤務医・開業医、EoE についての疾患の存在と病態、鑑別診断・診療の経験について質問した (群馬大学医学部小児科 荒川浩一教授との共同研究)。

2. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する 後方視的調査

日本小児外科学会認定施設・教育関連施設、研究班関連施設 (144 施設)、日本小児栄養消化器肝臓学会運営委員施設 (31 施設) を対象に 2005 年以降の EoE 患者数、食道生検患者数 食道組織好酸球陽性患者数に関して調査票を郵送し調査を行った (疾患案内と調査票は付 1、3-5 参照)。また該当患者に関する 2 次調査を行った。必要時には病理の中央診断も行った。食道組織好酸球増多 (好酸球性炎症) は 15 以上/HPF、あるいは総合的に好酸球性炎症所見が観察された場合とした。

3. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多の検討

これまでにも先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多を診療している群馬県立小児医療センター (単一施設) での 2005 年以降の先天性食道閉鎖・狭窄症の症例について病理所見にて食道粘膜に好酸球増多 (15/HPF 以上)、あるいはその他の好酸球性炎症所見が観察された症例について検討した。

4. 小児好酸球性消化管疾患 (一次性好酸球性食道炎類縁疾患) に関する臨床的検討

研究期間内に紹介された、あるいは診療方針について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 (上記調査を除く) について検討した。

5. 好酸球増多症候群 (HES) に伴う 2 次性 EGID の検索

HES/慢性好酸球性白血病 (CEL) に伴う 2 次性の EGID が疑われる患者において、HES/CEL に関連している *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子の検索を行った。またさらに

*FIPIL1-PDGFR*A 融合遺伝子陰性例については、*JAK2* 遺伝子、*TEL-PDGFR*B 融合遺伝子等の発現を検討した(名古屋大学小児科 嶋田 明博士との共同研究)。

6. 小児アレルギー疾患、血液疾患でのサイトカイン、ケモカイン、好酸球関連分子の基礎的検討

アレルギー疾患患者を中心に血清を(一部は尿、便も)用いて検討した。健常あるいは非アレルギー疾患対照群14例、気管支喘息(反復性喘鳴を含む)非発作時37例、発作時34例、食物アレルギー3例、アトピー性皮膚炎2例、好酸球増多症候群 (HES) 1例に加えてEGID (疑い例も含む) 7例において、IL-1 α , 1 β , 2, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 17 α 、IFN- γ 、TNF- α 、GM-CSF、TSLP、Eotaxin-1, 2, 3、fractalkine、IP-10、MCP-3、MDC、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TGF- α 、VEGF、EDN、tryptaseを測定した(群馬県立小児医療センター 加藤政彦博士、野村班との共同研究)。また疾患コントロールの集積として、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。

7. 小児胃食道逆流における逆流性食道炎とEoEに関する検討

2007年9月から2011年12月までの小児の胃食道逆流(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55症例を対象に検討した。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) (pH<4の時間率)を算出し、RI>4%を胃酸の逆流あり、すなわちGER陽性と判定した。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。食道好酸球増多の基準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。

8. 新生児、乳児食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)での食道好酸球増多についての検討

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り、好酸球性炎症が病態に大きく関与していると考えられている。今回、18名のN-FPIES患者で消化管組織を観察し、食道の好酸球性炎症について検討した。

9. 食道好酸球増多患者での免疫染色によるeotaxin-3とmast cell tryptase発現の検討

食道好酸球浸潤が著明な小児例3例(群馬小児医療センターから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)、成人例3例(群馬大学附属病院から好酸球性食道炎1例、好酸球性胃腸症疑い2例)を選び、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°C10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。

10. 消化管粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析

EoEあるいはEGID患者検体からmRNAを抽出しAffymetrix社Human Genome U133A probe array (GeneChip, Affymetrix, Santa Clara, CA, USA)を用いて遺伝子発現を網羅的に解析している。本検討は木下班(成人EoE・EGE研究班)、野村班(N-FPIES研究班)と共同で行っている。

(倫理面への配慮)

本研究で実施した検査は日常診療の範囲内で行われるものも多いが、倫理委員会の承認が必要なものに関しては各施設の倫理委

員会の承認を得て行った。また研究での特殊な検査等は患者及び患者家族に対して研究参加時に説明文を用いて文書による研究参加の同意を得て行っている。疫学調査に関しては疫学指針に準拠し、一次調査は返信をもって同意とする、二次調査についても、医師の氏名所属等の記名をもって参加の同意と見なした。

C. 研究結果

1. 小児 EoE の疾患認知度調査

301名中129名(42.9%)から回答があり、全体の34%、小児アレルギーを専門とする医師62%、小児消化器を専門とする医師3名中3名が「本疾患を知っている」と回答した。その中の23%が病態について「よく知っている」、「ある程度知っている」を選んでいった。また卒後5年以内では80%が本疾患を知っていた。開業医と勤務医では知っていると答えた割合はそれぞれ29%と40%であった。全体の8%の医師が鑑別診断として考えたことがあり、診療経験のある医師も2名存在した(図1)。

2. 小児食道生検の病理標本の好酸球浸潤に関する後方視的調査

2005年から2010年については78施設(44.6%)から回答があった(表1-3)。EoE患者数2施設で2例(疑い患者数1施設3例)、食道生検患者数22施設で243例(294件)、食道好酸球陽性患者数8施設で18例(18件)、二次調査で明らかになった食道好酸球増多患者数は7施設で10例であった。また日本小児栄養消化器肝臓学会の調査で2011年とそれ以前で比較すると、2011年のみで(分母は日本小児栄養消化器肝臓学会の2005-2011年のデータ)、食道生検患者数69/188例(全体の36.7%)(72/224件[32.1%])、好酸球陽性患者数6/8例(6/8件)(全体の75%)、EoE3/3例(全体の100%)と生検数、好酸球陽性患者数ともに2011年の比率が高いことが明らかになった(表2)。また2011年の日本小児栄養消化器肝臓学会の調査3例が追加され、さらに本調査とは別に、2例の小児好酸球性食道炎診断例(1例は典型的な一次性EoE)が別の2施設から、また下記に示す先天性食道閉鎖症に関連した食道好

酸球増多の2例が1施設から報告された。食道好酸球増多症例全17例のまとめを示す(表4)。食道好酸球増多患者は70%が男児であった。1例は特徴的な内視鏡所見も呈しており典型例であった。その他明らかな基礎疾患がない2例と、逆流性食道炎の診断がなされている1例、さらにH. Pylori感染に伴う胃炎・十二指腸潰瘍の診断がなされている1例の5例が欧米での一次性EoEである可能性が考えられた。また2例は明らかな好酸球性胃腸炎による2次性食道好酸球増多であった。その他は先天性食道閉鎖術後など、食道好酸球増多に関連があると思われる基礎疾患を認めていた。また末梢血好酸球増多も多くの症例で認めており、アレルギーの既往歴あるいは家族歴も多くの症例が有していた。治療は先天性食道閉鎖術後などに関連した症例はブジーや噴門形成などがなされた。また一次性EoEを疑わせる4例のうち2例は直接的に関連する治療はなされていなかった。またこの4例のうち2例は全身性ステロイドが使用されていた。

3. 先天性食道閉鎖症・狭窄症に関連した食道好酸球増多の検討

5例で食道粘膜の好酸球性炎症が確認された。先天性食道閉鎖症術後が3例、先天性食道閉鎖・狭窄症術後が1例、先天性食道狭窄症が1例であった。3例にアレルギー性疾患あるいは抗原特異的IgE陽性項目が確認された。また4例で明らかなアレルギー性疾患の家族歴があった。末梢血好酸球数は高値でなかった。1例で術後狭窄に対して全身性ステロイドの投与が行われ奏功した。

4. 小児好酸球性消化管疾患(一次性好酸球性食道炎類縁疾患)に関する臨床的検討

研究班に寄せられたEoE以外のEGIDについての問い合わせはEoEよりも多く、食物誘導性腸炎や消化管アレルギーとオーバーラップのあるECが疑われる乳児例の相談は頻繁にあった。また複数の研究分担者・協力者施設において多数のGERDおよびN-FPIES患者について検討された。また好酸球性胃腸炎(EGE)あるいは好酸球増多症候群(HES)に伴うEGIDに関する相談も多く寄せられた。研究代表者が解析や治療方針について関わった症例のみでも11例(EGE4例、HES疑い4例、消化管アレルギー2例、他疾患での2次

性好酸球増多 1 例)、男:女 7:4、年齢 中央値 6 歳[範囲 8 か月-15歳]であった。

5. 好酸球増多症候群(HES)に伴う 2 次性 EGID の検索

3 例の HES/CEL に伴う 2 次性 EGID の疑い症例について、*FIPIL1-PDGFR* 融合遺伝子の検索を行った。今回の 3 例は陰性であった。さらに今回の症例の様に *FIPIL1-PDGFR* 融合遺伝子陰性例での原因遺伝子の検索をすすめるために *JAK2* 遺伝子、*TEL-PDGFRB* 融合遺伝子等の発現をすでに HES の診断がなされている症例 2 例(研究発表参照 Yamada Y 他と Hosoki K 他で HES として報告)で検討した(現在、さらに詳細な解析中)。

6. 小児アレルギー疾患、血液疾患でのサイトカイン、ケモカイン、好酸球関連分子の基礎的検討

アレルギー疾患患者を中心に検討した。特に様々な疾患での検討の少ない血清 Eotaxin-3、TSLP、トリプターゼは非アレルギー対照群、EGID群、気管支喘息非発作時群、気管支喘息発作時群にわけて検討した。有意ではないがEGIDにおいてeotaxin-3とTSLPはむしろ低値の傾向にあり、Tryptaseは高値の傾向にあった。さらにEGID 6例と疾患対照群(非アレルギー疾患、軽症気管支喘息例)6例でより多数の分子について検討した。IL-6と VEGFがEGID群で有意に高値を示した。IL-9、IL-13については疾患対照群のすべての症例で測定感度以下であったのに対して、EGID群の同じ3例でIL-9、IL-13とも高値をとっていた。また疾患コントロールの集積のための検討ではTAMでIL-1 β 、IL-2、IL-4、IFN- γ 、TNF- α が著明な高値を、またAMKLでIL-6、GM-CSF、IFN- γ 、TNFが著明な高値を示した。

7. 小児胃食道逆流における逆流性食道炎と EoE に関する検討

食道内視鏡検査を 47 例で行い、LA 分類で Grade N:9 例、M:17 例、A:10 例、B:5 例、C:3 例、D:3 例であった。食道粘膜生検は 40 例で行い、軽度(炎症なし含む)31 例、中等度 9 例であった。その中で好酸球浸潤を 3 例で認め、2 例が食道好酸球増多と判断された(2 例

は食道好酸球増多患者のまとめに含めた)。また平成 22 年度に報告した 1 例はその後、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考えられた。

8. N-FPIES の消化管組織での食道好酸球増多についての検討

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。N-FPIES のなかでも体重増加不良が前面に立つクラスター3 に分類(Nomura I 他, J Allergy Clin Immunol, 2011)された 8 名の病理像を中心に観察した。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 名であった(2 例は食道好酸球増多患者のまとめに含めた)。食道から直腸まで広範囲に炎症細胞の浸潤が見られ、広範囲にわたる炎症の一所見として、著明な食道好酸球増多を認めた。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かった。

9. 食道好酸球増多患者での免疫染色による eotaxin-3 と mast cell tryptase 発現の検討

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。mast cell tryptase (MCT)陽性細胞は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の所見が認められた。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。

10. 食道粘膜組織中遺伝子発現の網羅的解析

本研究班に加え、木下班(成人の EoE・EGE 研究班)、野村班(N-FPIES 研究班)の消化管

生検検体から研究協力者の松本健治(国立成育医療研究センター)らが RNA を抽出し、マイクロアレイを用いた網羅的解析を行っている。当研究班としては(野村班重複分を除き)食道生検 4 例(1 例の食道閉鎖術後食道好酸球増多、2 例は EoE 以外の EGID[1 例は重複])、食道より下部の消化管 3 例(2 例は EGID、1 例は疑い患者)の検体が得られた。当研究班からの検体の 1 例はすでに解析が終了した。

D. 考察

欧米では 1990 年代中頃と比較して年間患者数は 10 倍以上と EoE が急増している(約 1900 人に 1 人)。米国では 2011 年に新しいガイドラインが発表され、PPI 反応性の食道好酸球増多を区別して考える必要性が提唱されるなど、疾患の研究が進んでいる(Liacouras CA 他, J Allergy Clin Immunol, 2011)。PPI 反応性の食道好酸球増多、また広義の EoE についての扱いは今後、さらに議論が必要と考えるが、欧米の指針もふまえると、PPI 反応性のさらなる評価は必要となると考える。さらに広義あるいは二次性の EoE については、欧米での一次性 EoE の急増から、特に断らずに EoE と示した場合は一次性を意味することが適切と考える。しかしながら、病態、治療方針を考える上で非常に重要なことから好酸球増多症候群(HES)と好酸球性胃腸炎(EGE)に伴う二次性の食道好酸球増多は特に重要と考える。小児 EoE 診療の要点を示した(図 2)。本邦では木下班的成人の検討では EoE は 7.2 人/年で欧米の 10.7 人/年(Spergel JM, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011)よりやや少ない程度であった。欧米ではより多くの患者が存在する小児について本研究班で検討した。本邦での小児 EoE の報告数はこれまで極めて少数であった。2005 年以降の症例で、一次性 EoE に限定せず、広く食道好酸球増多を認めた症例について検討した。EoE はその診断に食道生検を必要とすることから、本邦で小児の消化器疾患の診療を行なっている医師が所属する日本小児外科学会と日本小児栄養消化器肝臓学会で調査を行った。両学会の半数近い施設から回答を得て、2005-2010 年の間の 300 件近い上部消化管内視鏡検査を後方視的に検討したが、2005-2010 年の間の食道好酸球陽

性患者数は 18 例(18 件)であった。さらに食道好酸球増多は 10 例であり、多くは他の基礎疾患にともなったものであったことから、本邦での小児 EoE 患者数はかなり少ないと考えられた。その原因として、まず疾患認知度を考えた。我々が群馬県で行った調査では小児科医全体の 66%、小児アレルギー・免疫学を専門としている医師の 38%が本疾患を知らないと回答したことから、本邦での疾患の認知度はまだ低いと思われた。本研究班を中心に啓蒙活動を行った。また興味深いことには、日本小児栄養消化器肝臓学会での調査で 2011 年に食道生検件数、食道好酸球陽性患者が増加していることである。本研究班の活動として広く小児のアレルギー、消化器に関連した学会、研究会で本疾患の啓蒙活動を行った結果かもしれない。事実、この 2 年間で、学会等で EoE が論点になることも明らかに増えた。さらには成人の EoE 研究班の活動などによる認知度改善の効果もあったと思われる。しかしまた見方を変えると、欧米と同様に EoE および食道に好酸球浸潤をきたす疾患が増加していることを示しているのかもしれない。しかしながら少なくとも EoE 患者の著増はない印象がある。野村班の調べでもわかる様に消化管アレルギーが本邦で急増している現状から考えると、EoE 患者がもっと多く存在すると当初は推測していた。別の観点から少ない理由を考えると、本研究班は EoE の研究班であるにもかかわらず、EoE より多くの EGE の相談がよせられた。また成人の調査で、EGE が EoE より多いことなどから総合的に考えると本邦では消化管の好酸球性炎症は食道に限局しない例が多いのではないかと推測している。事実、N-FPIES のクラスター 3 として検討され、食道好酸球増多が見られた症例はいずれも炎症が食道に限局しない症例であった。

研究班で確認できた症例の特徴については、アンケート調査とそれとは別に報告された症例をあわせた 17 例の食道好酸球増多(好酸球性炎症)患者をまとめてみると、欧米の EoE と同様に男性が多かった。5 例が欧米で報告されているような一次性 EoE である可能性が考えられた。その他の症例では好酸球性胃腸炎症例が 2 例含まれていた。その他は基礎疾患が関与していると考えた。例えば神経疾患、先天奇形に関連して食道機能に何らかの問題をきたしている症例に続発していると考えた。そ

のため1次性 EoE ではないとしたが、疾患によっては直接的に食道機能に影響していなかった可能性も考えられ、どこまでを基礎疾患としてとらえ2次性とすべきかはまだまだ議論の余地があると考えている。しかしながら現時点では何らかの基礎疾患に続発して食道好酸球増多をきたしている症例が多いのが本邦患者群の特徴と考えられた。また先天性食道閉鎖・狭窄に関連した食道好酸球増多症例については、研究分担者施設での報告にもあるように、好酸球浸潤のない例も存在し、全例に認める所見ではないことから、これらの疾患でさらに何らかの因子が加わった場合に好酸球が浸潤すると考えられる。今回の5例中3例ではアレルギー疾患が背景にあったことが影響していた可能性が考えられた。消化管の先天性閉塞性疾患と好酸球性炎症との関連はヒルシュスプルング病などでも言われている。これらの疾患での検討から消化管への好酸球集積のメカニズムの解析に有用な情報が得られる可能性も考えられた。また内視鏡的に縦走溝を認め、組織所見も治療とともに改善した典型的 EoE 症例が報告された。今後、本邦で小児 EoE 診療を行う上で大いに参考になる症例と考えられた。またアレルギーの既往歴あるいは家族歴は多く存在した。末梢血好酸球数に関しては食道の外科疾患に続発した症例を除けば比較的好酸球増多が存在すると考えられた。治療に関しては食事療法(絶食、原因食物除去や成分栄養)や全身性あるいは吸入ステロイドなどを用いた症例も存在した。欧米のガイドラインで最近示されたようにプロトンポンプ阻害剤(PPI)反応性不良が確認できる症例も存在した。ブジーを繰り返したような症例においても好酸球性炎症があったことから抗原除去やステロイド投与などが効果を示す可能性があり、今後の再狭窄時には考慮される治療となり得るかもしれない。

本研究班の特徴を生かした検討としては、関連疾患からの EoE 患者を抽出するための検討である。欧米では当初、胃食道逆流症患者から多くの EoE 患者が発見されている。また食物アレルギーの関与が言われており、消化管アレルギーとして分類されている中に EoE が含まれる可能性が考えられた。そのため小児胃食道逆流における逆流性食道炎と EoE に関する検討や N-FPIES の消化管組織での食道好酸球増多についての検討が行われた。いずれ

の研究でも典型的な1次性 EoE 症例は発見されなかったが、いずれの検討でも2例ずつが食道好酸球増多をきたしていた。さらに血液疾患である HES を疑い小児血液内科医からの相談もあった。上述のように HES に関連した EGID は治療の観点からも鑑別が重要である。例えば *FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子が検出された場合には(診断は慢性好酸球性白血病となる)、チロシンキナーゼ阻害薬である imatinib が著効することが知られており、imatinib を第一選択として使用する。本研究班には HES に関連した相談も寄せられ、*FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子の検索などを行った。現在では *FIP1L1-PDGFR α* 融合遺伝子陽性例は当初、HES と診断された症例の数%でしかなく、さらに小児ではその比率は低下すると考えられる。我々が検討しているように *JAK2* の変異や *PDGFR β* 遺伝子関連融合遺伝子など好酸球増多をきたす可能性のある骨髄増殖性新生物(MPN)に関連した遺伝子異常の検索が重要と考えられる。

欧米では基礎・臨床研究、遺伝子、ゲノムの解析が行われ、主として組織での検討のデータから、IL-5 や好酸球顆粒蛋白、eotaxin-1,2 に加えて eotaxin-3、IL-13、TSLP、トリプターゼが EoE では重要な分子として報告されている。参考になる血清マーカーが存在すれば食道粘膜生検の適応の考慮に大いに貢献できると考え検討してきた。昨年度の我々の検討からは eotaxin-3、IL-13、TSLP、トリプターゼでは有意な結果は得られていないが、いくつかの症例では高値をとっていた。またさらに少数例でかつ EGID 症例としてではあるが IL-6、VEGF が有意に高値を示し、Th2 サイトカインである IL-9 や IL-13 は同一の特定の EGID 症例で同時に高値を示しており今後の病態解明や疾患の血清マーカー開発につながる結果と考えている。また遺伝子の網羅的解析のための検体は当研究班からの EoE 典型例の検体はまだないが、木下班(成人の EoE・EGE 研究班)、野村班(N-FPIES 研究班)との共同研究として順調に集まってきている。EGID 全体で解析を行い、欧米との比較により本邦での特徴がつかめると考えている。

E. 結論

本研究からで EoE は本邦小児科医の間で十分に認知されていない疾患である可能性、また実際に小児 EoE 症例が欧米に比べ少ない可能性が考えられた。欧米と違い基礎疾患を有する症例が多いのが特徴であった。本研究と新しい米国のガイドラインを中心に診療の要点を示し(図 2)、今後、さらに EoE に関する啓蒙を行っていくことが、重要であると考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

平成 22 年度

1. 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.* Feb;22(1 Pt 2):e87-94,2011.
2. Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis. *Int Arch Allergy Immunol.*152 Suppl 1:101-105,2010.
3. Seki 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.* Aug;52(4):e196-199,2010.
4. Kato 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.
5. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui M, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 91: 831-837,2010
6. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Ohyashiki K, Kobayashi Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD and WT1 mutations in myeloid leukemia with NUP98-HOX fusion genes. *Leukemia.* 24: 1975-1977,2010
7. 4. Kawamura M, Kaku H, Ito C, Funada N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 203: 292-296,2010
8. 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.* 2011 Aug;25(8):1356-1358.
9. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Science.* 102 : 302-308,2011
10. Kawamura M, Kaku H, Ito T, Funata N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication, CD56 expression, and obstructive jaundice due to granulocytic sarcoma at relapse in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 203 : 292-296,2010
11. Shiba N, Kanazawa T, Park MJ, Okuno H, Tamura K, Tsukada S, Hayashi Y, Arakawa H. NOTCH1 mutation in a female with myeloid/NK cell precursor acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 55 : 1406-1409,2010
12. Kanezaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, Hama A, Kanegane H, Kawakami K, Endo M, Hasegawa D, Kogawa K, Adachi S, Ikeda Y, Iwamoto S, Taga T, Kosaka Y, Kojima S, Hayashi Y, Ito E. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood.* 116 :

- 4631-4638,2010
13. Komeno Y, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Kato N, Oki T, Nakahara F, Harada Y, Harada H, Shinkura R, Nagaoka H, Hayashi Y, Honjo T, Kitamura T. AID-induced T-lymphoma or B-leukemia /lymphoma in a mouse BMT model. *Leukemia*. 24 : 1018-1024,2010
 14. Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 24 : 1090-1092,2010
 15. 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*. Mar;127(3):685-688.e8,2011
 16. 山田佳之. 好酸球性胃腸炎—好酸球性消化管疾患について—. *臨床免疫・アレルギー科*. 54:459-464,2010
 17. 山田佳之. 好酸球增多症—好酸球增多症候群での最近の知見. *日本小児血液学会誌*.24:77-84,2010
 18. 山田佳之. 好酸球增多症候群に見られる遺伝子異常と分子標的治療薬. *アレルギー*.60(2):167-177,2011
 19. 田口智章,他. [先天異常の長期フォローアップ]ヒルシュスプルング病. *周産期医学*.第40巻.1239-1243,2010.
 20. 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 小児の治療指針.263-267,2010
 21. 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、IV注意が必要な食物アレルギー. *小児科診療*. 第73巻7号,2010
 22. 藤野順子,池田 均,他 志賀毒素産生性大腸菌O157による溶血性尿毒症症候群の治療後に発症した結腸狭窄の1例. *日本小児外科学会誌* 第46号,1147-1150,2010
 23. 鈴木 信,池田 均,他 腐食性食道炎後の二次性食道狭窄に対する外科治療. *小児外科*.第42号,1313-1317,2010
- 平成23年度
24. 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.
 25. 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.
 26. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants - A Japanese case series. *Int Arch Allergy Immunol*. 155 Suppl 1:40-45,2011
 27. 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*. 155 Suppl 1:117-122,2011
 28. 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*.155 Suppl 1:77-84,2011
 29. Koya H, Yokohama A, Miura A, Hoshino T, Mitsui T, Koiso H, Saitoh T, Uchiumi H, Handa H, Hirato J, Hiromura K, Karasawa M, Murakami H, Tsukamoto N, Nojima Y. Glossitis by mixed infection of cytomegalovirus and herpes simplex virus during therapy for pure red cell aplasia complicated with Good syndrome. *Rinsho Ketsueki*. 52(8):708-712,2011
 30. Ote EL, Oriuchi N, Miyashita G, Paudyal B, Ishikita T, Arisaka Y, Higuchi T, Hirato J, Endo K. Pulmonary artery intimal sarcoma: the role of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in monitoring response to

- treatment. *Jpn J Radiol.* 29:279–282,2011
31. Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M. Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. *Endocr J.* 58: 287–296,2011
 32. Toki F, Takahashi A, Suzuki M, Ootake S, Hirato J, Kuwano H. Development of an experimental model of cholestasis induced by hypoxic/ischemic damage to the bile duct and liver tissues in infantile rats. *J Gastroenterol.* 46(5):639–647,2011
 33. Miyamae Y, Shimizu K, Hirato J, Araki T, Tanaka K, Ogawa H, Kakegawa S, Sugano M, Nakano T, Mitani Y, Kaira K, Takeyoshi I. Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma. *Oncol Rep.* 25(4):921–928,2011
 34. Nagaishi M, Arai M, Osawa T, Yokoo H, Hirato J, Yoshimoto Y, Nakazato Y. An immunohistochemical finding in glioneuronal lesions associated with epilepsy: The appearance of nestin-positive, CD34-positive and tau-accumulating cells. *Neuropathology.* 31(5):468–475,2011
 35. Nagaishi M, Yokoo H, Hirato J, Yoshimoto Y, Nakazato Y. Clinico-pathological feature of pilomyxoid astrocytomas: three case reports. *Neuropathology.* 31:152–157,2011
 36. 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[Epub ahead of print]
 37. 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.* 2011 [Epub ahead of print]
 38. Alatas FS, Masumoto K, Esumi G, Nagata K, Taguchi T. Potential Significance of Abnormalities in The Interstitial Cells Of Cajal, Smooth Muscle, And The Enteric Nervous System, Proximal And Distal to The Obstructed Site of Duodenal Atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011 [Epub ahead of print]
 39. Souzaki R, Kinoshita Y, Matsuura T, Tajiri T, Taguchi T, Ieiri S, Hong J, Uemura M, Konishi K, Tomikawa M, Tanoue K, Hashizume M, Koga Y, Suminoe A, Hara T, Kohashi K, Oda Y. Successful resection of an undifferentiated sarcoma in a child using a real-time surgical navigation system in an open magnetic resonance imaging operation room. *J Pediatr Surg.* 46(3):608–611,2011
 40. Saeki I, Matsuura T, Hayashida M, Taguchi T. Ischemic preconditioning and remote ischemic preconditioning have protective effect against cold ischemia-reperfusion injury of rat small intestine. *Pediatr Surg Int.* 27(8):857–862,2011
 41. Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, Nagata K, Taguchi T. Usefulness of exchanging a tunneled central venous catheter using a subcutaneous fibrous sheath. *Nutrition.* 27(5):526–529,2011
 42. Souzaki M, Kubo M, Kai M, Kameda C, Tanaka H, Taguchi T, Tanaka M, Onishi H, Katano M. Hedgehog signaling pathway mediates the progression of non-invasive breast cancer to invasive breast cancer. *Cancer Sci.* 10(2) : 373–381,2011
 43. Hayashida M, Matsuura T, Saeki I, Yanagi Y, Yoshimaru K, Nishimoto Y, Takahashi Y, Fujita K, Takada N, Taguchi S, Uesugi T, Hirose R, Nakamura M, Nakao M, Taguchi T. Association of lymphocyte

- crossmatch and the outcome of intestinal transplantaion in swine. *Pediatr Surg Int.* 27(3):279-281,2011
44. Souzaki R, Tajiri T, Teshiba R, Higashi M, Kinoshita Y, Tanaka S, Taguchi T. The genetic and clinical significance of MYCN gain as detected by FISH in neuroblastoma. *Pediatr Surg Int.* 27(3): 231-236,2011
 45. Esumi G, Masumoto K, Teshiba R, Nagata K, Kinoshita Y, Yamaza H, Nonaka K, Taguchi T. Effect of insulin-like growth factors on lung development in a nitrofen-induced CDH rat model. *Pediatr Surg Int.* 27(2):187-192,2011
 46. Masumoto K, Nagata K, Oka Y, Kai H, Yamaguchi S, Wada M, Kusuda T, Hara T, Hirose S, Iwasaki A, Taguchi T. Successful treatment of an infected wound in infants by a combination of negative pressure wound therapy and arginine supplementation. *Nutrition.* 27(11-12):1141-1145,2011
 47. Taguchi T, Nagata K, Kinoshita Y, Ieiri S, Tajiri T, Teshiba R, Esumi G, Karashima Y, Hoka S, Masumoto K. The utility of muscle sparing axillar skin crease incision for pediatric thoracic surgery. *Pediatr Surg Int.* 2011 [Epub ahead of print]
 48. Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies hla-dp as a susceptibility gene for pediatric asthma in asian populations. *PLoS Genet.* 7:e1002170,2011
 49. 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
 50. 山田佳之, 消化管アレルギーとは, 食物アレルギーの基礎知識. 兵庫食物アレルギー研究会編集, 診断と治療社, 東京, 40-42, 2012
 51. 鈴木 信、石丸由紀、田原和典、藤野順子、畑中政博、五十嵐昭宏、池田 均. 腹部救急疾患における診断的腹腔鏡の有用性. *日本腹部救急医学会雑誌,* 31:37-41,2011
 52. 藤野順子、石丸由紀、田原和典、鈴木信、畑中政博、五十嵐昭宏、浜島昭人、蓮見俊彰、池田 均. 四肢、体幹の血管奇形(脈管性腫瘍)に対する多期手術の経験. *日本小児外科学会誌* 47:261-268,2011
 53. 池田 均. 神経芽腫における外科的療法の役割. *Pharma Medica* 29:29-32,2011
 54. 五十嵐昭宏、畑中政博、藤野順子、鈴木信、田原和典、石丸由紀、池田 均. Fibrous hamartoma of infancy の1例. *日本小児外科学会誌.* 47:356-359,2011
 55. 池田 均、石丸由紀、田原和典、藤野順子、鈴木 信、畑中政博. 停留精巢 354症例の治療経験:その臨床的特徴と治療結果について. *日本小児泌尿器科学会雑誌* 20:50-54,2011
 56. 野村伊知郎. 「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. *アレルギーの臨床* 31:1098-1104,2011
 57. 野村伊知郎. 【これが大切!1ヵ月以内の新生児疾患】見落としてはならない重症疾患・対応に迷う疾患 新生児消化管アレルギー. *小児科診療.* 74:629-637,2011
 58. 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
2. 学会発表
平成 22 年度
 1. 山田佳之、西 明、江原佳史、加藤政彦、林 泰秀. 好酸球性胃腸疾患の 4 例. *アレルギー・好酸球研究会* 2010, 東京, 2010.6.19
 2. 山田佳之, 江原佳史, 加藤政彦, 林泰秀. 新生児・乳児消化管アレルギーの 3 例. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25.
 3. 山田佳之, 加藤政彦. 小児消化管アレ

- アレルギー 小児での食道好酸球浸潤に関する後方視的検討. 小児好酸球性食道炎患者は存在したか. 第 60 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 2010.11.25-27
4. 山田佳之, 加藤政彦. 後方視的検討で発見された小児好酸球性食道炎. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4-5
 5. 山田佳之. アスピリン喘息 疾患の紹介好酸球性胃腸炎. 第 22 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8-9
 6. 山田佳之. 小児好酸球増多患者における末梢血 CRTH2 陽性 Natural killer T 細胞発現の検討. 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会, 東京, 2010.8.26-29
 7. 加藤政彦, 山田佳之, 丸山健一, 林泰秀. 気管支喘息発作時の原因ウイルスの同定とサイトカイン産生, 好酸球活性化の検討(続報). 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.23-25.
 8. 加藤政彦, 山田佳之. ライノウイルスおよび RS ウイルスによる小児気管支喘息発作時の血清中サイトカイン/ケモカイン産生と好酸球活性化の相違. 第 47 回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4-5
 9. 永田公二, 田口智章, 他. 当科で経験した long gap 食道閉鎖症の長期経過に関する検討. 第 46 回日本周産期・新生児医学会学術集会 (2010 年 7 月 11~13 日, 神戸)
 10. 永田公二, 田口智章, 他. Long gap 食道閉鎖症に対して gastric transposition を施行した 2 例. 第 30 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 神奈川, 2010.10.18-19
 11. 藤野順子, 池田 均, 他.GER 症例に対する内視鏡検査と組織診の重要性. 第 37 回日本小児内視鏡研究会, 東京, 2010.7.3
 12. 藤野順子, 池田 均, 他.小児 GERD 症例の診断と治療. 第 38 回獨協医学会, 埼玉, 2010.12.4
 13. 藤野順子, 池田 均, 他.胃食道逆流症における pH モニタリングと食道内視鏡. 第 41 回日本小児消化管機能研究会, 東京, 2011.2.26 (日本小児外科学会誌 47:983, 2011)
 14. Taki T, Sakamoto N, Yamada J, Tsutsumi Y, Kobayashi S, Nagoshi H, Matsubara K, Nishida K, Taniwaki M. Novel PAX5-FOXP2 fusion gene in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 神奈川, 2010.9.24-26
 15. Shiba N, Taki T, Park M, Nagasawa M, Takita J, Kato M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. CBL mutations in therapy-related leukemia and infant leukemia. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4-7, 2010
 16. Nagoshi H, Taki T, Kuroda J, Nishida K, Gotoh M, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Taniwaki M. Identification and functional significance of novel type of structurally aberrant transcripts of DCC in B-cell malignancies. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4-7, 2010
 17. 朴 明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 真田 昌, 小川誠司, 林 泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
 18. 林 泰秀. 小児白血病の発症, 進展の分子遺伝学. 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.25
 19. 柴 徳生, 加藤元博, 朴 明子, 真田昌, 花田良二, 伊藤悦朗, 荒川浩一, 小川誠司, 林 泰秀. 小児悪性造血腫瘍における CBL 遺伝子と MPL 遺伝子の変異解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.24
 20. 朴 明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 小川誠司, 林 泰秀. 小児 T 細胞性造血器腫瘍における LEF1 遺伝子の異常. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23
 21. Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Fukushima K, Kudo K, Hanada R, Ito E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y.

- Mutation analyses of CBL and MPL genes in childhood leukemia and myelodysplastic syndrome. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.26
22. Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Mutations of LEF1 gene in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25
 23. 山田佳之, 西明, 加藤政彦, 鈴木則夫, 林泰秀. 当院で経験した好酸球性胃腸疾患の検討. 第185回日本小児科学会群馬地方会講話会, 前橋, 2010.11.28
 24. Park MJ, Kiyokawa N, Kato M, Suzuki N, Oda M, Hara J, Kobayashi R, Horibe K, Ogawa S, Hayashi Y. LEF1 gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-hodgkin's lymphoma. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. December 6,2010
 25. Muramatsu H, Hayashi Y, Kawamura M, Kojima S, Yabe M, Isoyama K, Taki T, Tsuji K, Tsuchida M, Manabe A, Ito E, Iwamoto S, Kato H, Sumie A, Taga T, Nomura K, Hasegawa D, Watanabe K, Kikuchi A. Low-dose cytosine arabinoside therapy for neonates with down syndrome (DS) and transient leukemia (TL). The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. December 6,2010
 26. 佐野弘純, 嶋田明, 村田知里, 朴明子, 外松学, 滝智彦, 田渕健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林泰秀. 急性骨髄性白血病におけるRAS遺伝子変異と臨床像. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
 27. 柴徳生, 滝智彦, 朴明子, 長澤正之, 金澤崇, 外松学, 荒川浩一, 林泰秀. 治療関連白血病におけるCBLとRAS遺伝子の解析. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
 28. 朴明子, 清河信敬, 加藤元博, 鈴木信寛, 小田慈, 原純一, 小林良二, 小川誠司, 堀部敬三, 林泰秀. T細胞性急性リンパ性白血病におけるLEF1遺伝子異常の解析. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.19
 29. Nomura I et al. Four clusters were identified in abruptly-increasing neonates and infants with food protein-induced gastrointestinal syndrome. American Academy of Allergy and Immunology Annual meeting, U.S.A. March 20, 2011
 30. Morita H, Nomura I et al. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, U.S.A. March 21, 2011 (Oral presentation was done by Nomura I, because of earthquake)
 31. 森田英明, 野村伊知郎, 松本健治, 斎藤博久. 新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類. 第22回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2010.5.8
 32. 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. 新生児・乳児消化管アレルギーにおける便中Eosinophilic-Derived Neurotoxin測定の有効性. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010.11.27
 33. 森田英明, 野村伊知郎, 斎藤博久, 松本健治. 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. 第47回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4
 34. 野村伊知郎. 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. 第47回日本小児アレルギー学会, 神奈川, 2010.12.4
 35. 森田英明, 野村伊知郎, 松田明生, 斎藤博久, 松本健治. 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. 第60回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2010.11.26

平成 23 年度

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. 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. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 山田佳之. 流行するウイルス感染症に対する小児病院での感染管理-臨床検査医としての取り組み- 第 58 回日本臨床検査医学会学術集会, 岡山, 2011.11.18
10. 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
11. 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. PAPS2011 Mexico, April 10-14 2011
12. Nagata K, Esumi G, Teshiba R, Kinoshita Y, Taguchi T. Current profile and outcome of 102 esophageal atresia patients in Kyushu area, Japan. PAPS2011 Mexico, April 10-14 2011
13. 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, 北海道, 2011.7.10-12
14. 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ュ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
15. 永田公二、増本幸二、手柴理沙、木下義晶、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
16. 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
17. Fujino J, Ikeda H, et al. Role of pH monitoring, esophageal endoscopy, and biopsy in determining the indication for antireflux surgery in children. The 44th Annual Meeting of the Pacific Association of Pediatric Surgeons. Mexico, April 10-14, 2011
18. 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, 長野, 2011.7.2
19. 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
20. 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

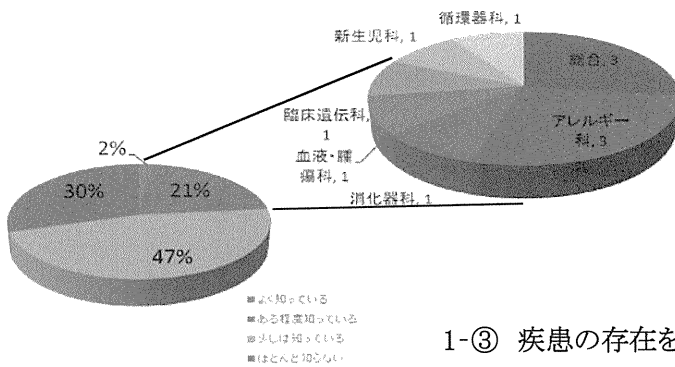
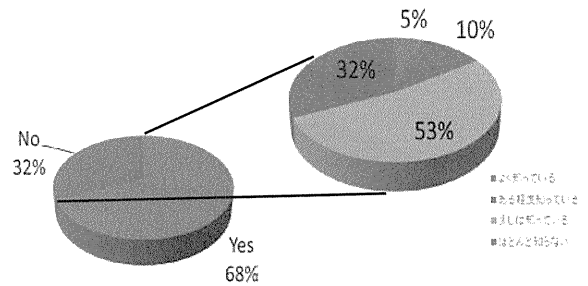
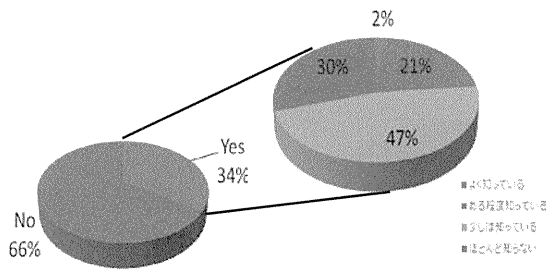
- 本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22
21. 藤野順子, 池田 均, 他. 胃食道逆流症における食道内視鏡検査および粘膜生検の意義,ならびに好酸球性食道炎との病態的関連について. 第 48 回日本小児外科学会学術集会, 東京, 2011.7.20-22
 22. 五十嵐昭宏, 藤野順子, 池田 均, 他. 腹腔鏡下噴門形成術における肝圧排法の工夫. 第 31 回日本小児内視鏡外科・手術手技研究会, 大阪, 2011.10.27-28
 23. 小川誠司, 加藤元博, 林 泰秀. TAM における遺伝学的基盤探索. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 24. 小川誠司, 加藤元博, 林泰秀: ダウン症候群に発症する一過性骨髄異常増殖症 (tam) 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, 2011.8.13
 25. 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, 2011.8.13
 26. 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
 27. 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
 28. 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
 29. 柴 徳生, 朴 明子, 村田知里, 嶋田 明, 滝 智彦, 外松 学, 田渕 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. 小児急性白血病における DNMT3A 遺伝子変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
 30. 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
 31. 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
 32. 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
 33. 野村伊知郎. 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, 東京, 2011.8.13
 34. 森田英明, 野村伊知郎, 松本健治. 新生児-乳児消化管アレルギー患者における便中 eosinophil-derived neurotoxin(edn) 測定の意義. 第 38 回日本小児栄養消化器肝臓学会, 岩手, 2011.10.8
 35. 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. 第38回日本小児栄養消化器肝臓学会, 岩手, 2011.10.8
 36. 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. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12
37. 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. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12
38. 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. 第 61 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12
39. 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. 第61回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2011.11.12

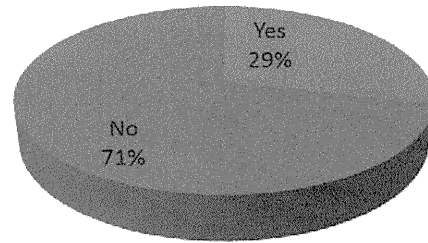
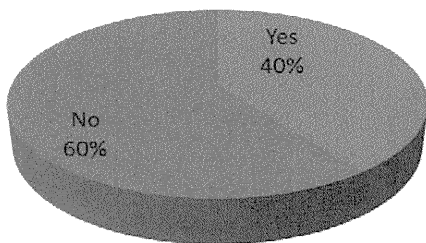
G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他
該当なし



勤務医

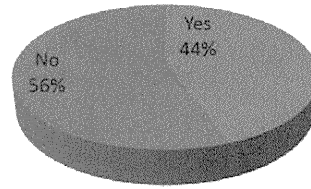
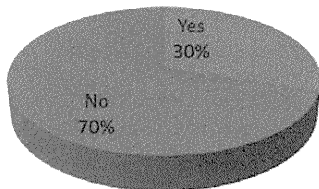
開業医



1-④ 病態の存在を知っている(勤務医・開業医別)

～1990年

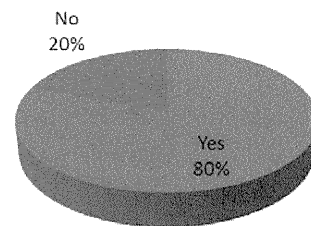
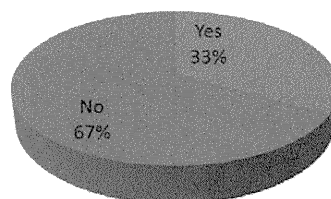
1991～1995年



1996～2000年

2001～2005年

2006年～



1-⑤ 疾患の存在を知っている(卒業年別)

図 1-① 小児好酸球性食道炎の疾患認知度調査