

2) PDGFRB 関連 MPN

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

3) FGFR1 関連 MPN

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

M-HES, L-HES, CEL-NOS での分子標的療法

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

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

1) 抗IL-5抗体療法

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

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

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

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

2) 抗CD52抗体療法

抗CD52モノクローナル抗体, alemtuzumab

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

3) その他

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

おわりに

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

文 献

- 1) Chusid MJ, Dale DC, West BC, Wolff SM. The hypereosinophilic syndrome: analysis of fourteen cases with review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 1-27.
- 2) Bain BJ, Gilliland DG, Horny H-P, Vardiman JW, Swerdlow SH, Campo E, et al. Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB and FGFR1. In: World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon, France: IARC Press; 2008; 51-3.
- 3) Cools J, DeAngelo DJ, Gotlib J, Stover EH, Legare RD, Cortes J, et al. A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1201-14.
- 4) Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008; 22: 14-22.
- 5) Antoniu SA. Novel therapies for hypereosinophilic syndromes. *Neth J Med* 2010; 68: 304-10.
- 6) Pardanani A, Tefferi A. Primary eosinophilic disorders: A concise review. *Current Hematologic Malignancy Reports* 2008; 3: 37-43.
- 7) Schaller JL, Burkland GA. Case report: rapid and complete control of idiopathic hypereosinophilia with imatinib mesylate. *MedGenMed* 2001; 3: 9.
- 8) Gleich GJ, Leiferman KM, Pardanani A, Tefferi A, Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndrome with imatinib mesylate. *Lancet* 2002; 359: 1577-8.
- 9) Ault P, Cortes J, Koller C, Kaled ES, Kantarjian H. Response of idiopathic hypereosinophilic syndrome to treatment with imatinib mesylate. *Leuk Res* 2002; 26: 881-4.
- 10) Griffin JH, Leung J, Bruner RJ, Caligiuri MA, Briesewitz R. Discovery of a fusion kinase in EOL-1 cells and idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 7830-5.
- 11) Pardanani A, Ketterling RP, Brockman SR, Flynn HC, Paternoster SF, Shearer BM, et al. CHIC2 deletion, a surrogate for FIP1L1-PDGFR fusion, occurs in systemic mastocytosis associated with eosinophilia and predicts response to imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 102: 3093-6.
- 12) Yamada Y, Rothenberg ME, Cancelas JA. Current Concepts on the Pathogenesis of the Hypereosinophilic Syndrome/Chronic Eosinophilic Leukemia. *Translational Oncogenomics* 2007; 2006; 1: 53-63.
- 13) Stover EH, Chen J, Folens C, Lee BH, Mentens N, Marynen P, et al. Activation of FIP1L1-PDGFRalpha requires disruption of the juxtamembrane domain of PDGFRalpha and is FIP1L1-independent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 8078-83.
- 14) Cools J, Stover EH, Boulton CL, Gotlib J, Legare RD, Amaral SM, et al. PKC412 overcomes resistance to imatinib in a murine model of FIP1L1-PDGFRalpha-induced myeloproliferative disease. *Cancer Cell* 2003; 3: 459-69.
- 15) Yamada Y, Rothenberg ME, Lee AW, Akei HS, Brandt EB, Williams DA, et al. The FIP1L1-PDGFR fusion gene cooperates with IL-5 to induce murine hypereosinophilic syndrome (HES)/chronic eosinophilic leukemia (CEL)-like disease. *Blood* 2006; 107: 4071-9.
- 16) Robyn J, Lemery S, McCoy JP, Kubofcik J,

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

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

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

特集 これが大切！ 1カ月以内の新生児疾患

I. 症候からみた鑑別診断のしかた

嘔吐

た ぐち とも あき
田 口 智 章 九州大学大学院医学研究院小児外科学分野要
旨

新生児の嘔吐は生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の3種類に大別される。鑑別診断には、病歴や吐物の性状、全身状態、腹部膨満の程度、外表所見の十分な観察などに加え、胸腹部単純X線検査でかなりの器質的疾患を診断することが可能である。また、ベッドサイドでの超音波検査も有用である。さらに、確定診断や病型診断および手術適応決定のため消化管造影が必要な場合もある。一方、内科的な疾患も頭に入れておく必要がある。

Key words 腹部膨満、血便、胸腹部単純X線検査、注腸造影、上部消化管造影

はじめに

新生児の嘔吐には生理的なものと病的なもの2種類がある。生理的な嘔吐はとくに治療の必要はなく、体位を変えたりゲップを十分させることで自然に治癒していくものである。病的な嘔吐は、消化管の閉塞による外科的な疾患が原因でおこる嘔吐（外科的嘔吐）と、感染症などの一症状としておこる嘔吐（内科的嘔吐）の2種類に分けられる。

生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の定義と分類

1. 生理的嘔吐

哺乳を開始して最初の数回の授乳後に嘔吐するのは、分娩の際に嚥下した母体血や羊水の刺激によるものなので初期嘔吐とよばれる。生理食塩水などで胃洗浄をしてもよいが、放置しても自然に消失する。溢乳や吐乳もそのほとんどは生理的と考えてよい。生理的に噴門機能が未熟なため、胃

食道逆流現象（gastroesophageal reflux, 以下GERと略す）がおこりやすいためである。授乳開始前から多量の嘔吐、胆汁や血液を混じる嘔吐、腹部膨満を伴う嘔吐は病的である。

2. 外科的嘔吐

消化管閉塞が原因の嘔吐で、閉塞部位により嘔吐の性状が異なる。唾液をだらだら吐いて呼吸が通常と異なる場合は食道閉鎖が疑われるので、すぐに胃管の挿入を試みる。挿入できない場合は食道閉鎖の可能性が高い。十二指腸閉鎖では、 Vater乳頭より近位に閉鎖があると非胆汁性嘔吐、遠位に閉鎖があると胆汁性嘔吐となる。胆汁性嘔吐を呈するものとしては、空腸閉鎖、回腸閉鎖、結腸閉鎖、Hirschsprung病（以下、H病と略す）および類縁疾患、鎖肛があげられる。閉塞部位が下部であるほど、嘔吐よりもまず腹部膨満を呈することが多い。鎖肛は外表所見から診断されるので、肛門の有無や位置異常の確認を忘れないようにする。H病では胎便排泄遅延を呈することが多い。ミルクアレルギーでも器質的な消化管の狭窄

をきたし、消化管閉塞症状がおこることがある。腹部に腫瘍性病変が存在する場合も、圧迫により消化管閉塞症状をきたす場合がある。壊死性腸炎や消化管穿孔では腹部膨満が著明であり、腹膜炎のため陰嚢の発赤を伴う。

血便を伴う場合は、腸回転異常による中腸軸捻転、ヘルニア嵌頓による腸管の血行障害、ミルクアレルギー、まれではあるが腸重積などを念頭において鑑別を進める。

3. 内科的嘔吐

内科的基礎疾患が原因で嘔吐がおこる。発熱がある場合はまず感染症を疑い、尿路感染症、髄膜炎や敗血症を鑑別する。頭蓋内圧が亢進する頭蓋内出血や髄膜炎も除外する必要がある。発熱や全身状態不良を伴い“not doing well”（ベテランの医師や看護師の目で「なんとなく元気がない」「何となくいつもと違って様子がおかしい」と思われる場合は敗血症など重篤な症状の初発症状であることが多い）の場合は要注意である。嘔吐が続くのに外科的疾患が否定され感染症もない場合は、代謝性疾患や内分泌疾患を考える必要がある。

生理的嘔吐、外科的嘔吐、内科的嘔吐の原因疾患

それぞれの嘔吐の原因となる疾患を以下にあげる。

1. 生理的嘔吐

初期嘔吐、溢乳、過剰授乳、空気嚥下症、GER、胃軸捻転（軽度）。

2. 外科的嘔吐

食道閉鎖、十二指腸閉鎖、輪状暈、空腸閉鎖、回腸閉鎖、結腸閉鎖、胎便病（胎便性イレウスを含む）、H病および類縁疾患、鎖肛、腸回転異常、腸管重複症、ミルクアレルギー、肥厚性幽門狭窄症、鼠径ヘルニア嵌頓、横隔膜ヘルニア、腫瘍性病変（神経芽腫、奇形腫、水腎症、胆道拡張症）、新生児壊死性腸炎（neonatal necrotizing enterocolitis、以下NECと略す）、消化管穿孔。

3. 内科的嘔吐

髄膜炎、脳炎、頭蓋内出血、水頭症、敗血症、尿路感染症、呼吸器感染症、副腎過形成（食塩喪失型）、ガラクトース血症。

吐物による鑑別診断

1. 泡沫状吐物

唾液の嘔吐であり、食道閉鎖を考える。

2. 胆汁性吐物

Vater乳頭よりも肛門側の閉塞であり、腸閉鎖（Vater乳頭より肛門側の十二指腸、空腸、回腸）、腸回転異常、胎便病（胎便性イレウスを含む）、H病および類縁疾患、鼠径ヘルニア嵌頓など。なお、下部消化管閉塞（H病、直腸肛門奇形など）では腹部膨満が先行し、24時間以後に嘔吐が出現する。

3. 血性吐物

母体血を混じるかどうかAptテストを行う。新生児では急性胃粘膜病変や消化性潰瘍もある。

4. ミルク

初期嘔吐が多い。胃軸捻転も比較的多い。生後2週を過ぎると肥厚性幽門狭窄症も鑑別に入る。肥厚性幽門狭窄症は噴水状嘔吐が特徴的であるが、飲まないと嘔吐しない。

外表所見の観察

肛門の有無、鼠径ヘルニアや臍ヘルニアの有無、臍周囲や陰嚢、大陰唇の色調の変化、腹部膨満の程度などを観察する。肛門があっても位置異常があると排便が困難となり嘔吐がおこる。鼠径ヘルニアや臍ヘルニアが嵌頓すると腸閉塞がおこり嘔吐がおこる。消化管穿孔を合併すると腹膜炎となり、臍周囲や陰嚢、大陰唇の色調が暗緑色に変化する。

胸腹部単純X線検査

新生児は侵襲に弱いので、造影CTなどの侵襲的な検査はできるだけ避け、画像診断としては胸

腹部単純X線写真を基本に診断をすすめていく。外科的嘔吐の鑑別および除外のために最低限必要な検査である。この検査を基本に、図1のフローチャートに沿って鑑別をすすめる。

食道閉鎖では、挿入した胃管がUターンするコイルアップ像が胸部にみられる(図2)。さらに、腹部をみて消化管のガス像があればGross C型、消化管のガス像がなければGross A型である。

十二指腸閉鎖はdouble bubble sign, 高位空腸閉鎖ではtriple bubble signが特徴である。

消化管穿孔ではフリーエアがみられ、フリーエアの量が多いとfoot ball signやsaddle bag signを呈する。フリーエアの証明は、仰臥位側面像が保育器の中でも撮影可能でわかりやすい(図3)。

通常型のH病では結腸の拡張像がみられる。拡張した小腸ガスがたくさんみられる場合は、回腸閉鎖、胎便病(胎便性イレウスを含む)、全結腸型H病などを鑑別しなければならない。

生後1~2週以後に胃泡の拡張像がみられる場合は、腸回転異常、十二指腸狭窄、輪状腺、肥厚

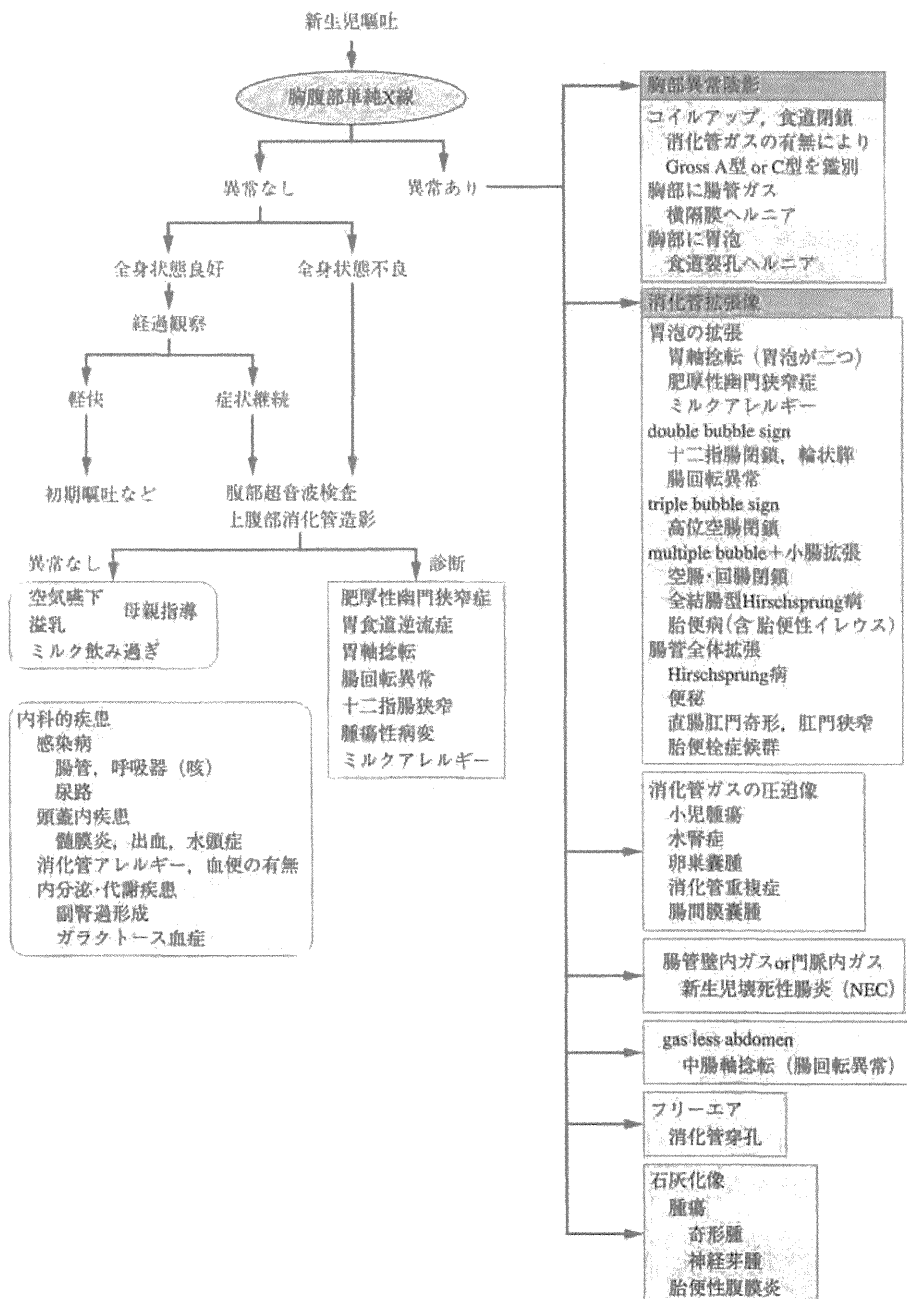


図1 新生児嘔吐診断フローチャート

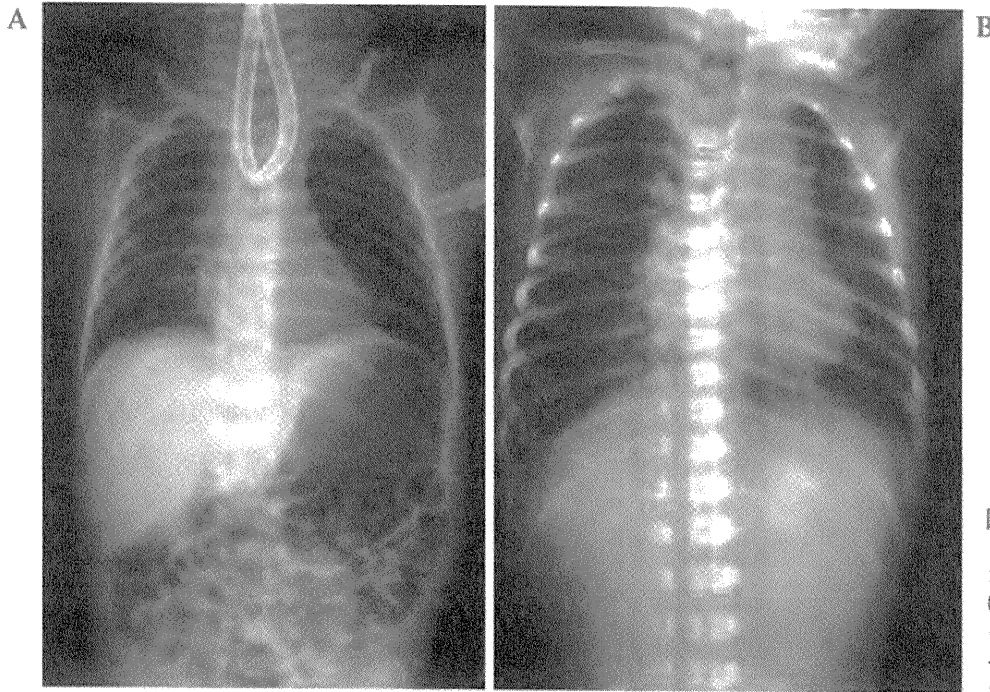


図2 食道閉鎖症胸腹部単純X線像
コイルアップを認め、腹部に消化管ガス像がみられるとGross C型 (A)、消化管ガス像がないとGross A型 (B)と診断される

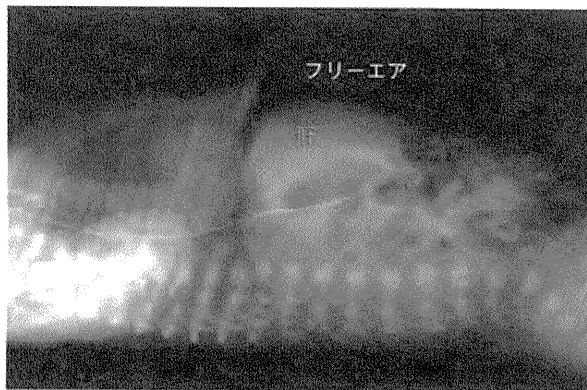


図3 超低出生体重児の消化管穿孔
仰臥位の側面像がフリーエアの証明に有用である。肝前面にフリーエアがみられる。保育器の中で撮影可能である

性幽門狭窄症、ミルクアレルギーなどを考える。

NECでは腸管の拡張像と腸管壁内のガス貯留 (pneumatosis intestinalis)、および門脈内のガス像が特徴である。

腫瘍性病変では腫瘍により腸管のガスが圧迫されて、腫瘍の部分に一致して腸管ガスの欠如がみられる。石灰化像も貴重な情報である。胎便性腹膜炎では囊胞壁全体が石灰化する。神経芽腫や奇形腫では腫瘍内に石灰化がみられることが多い。

鑑別診断のための補助検査

超音波検査は、ベッドサイドで保育器のまま

可能な検査である。また、手術が必要な疾患かどうかの判断や病型診断、術式の決定のため消化管造影が必要な場合がある。その場合は透視室を暖め、造影剤は温めた非イオン性水溶性造影剤 (イオパミロン®注、オムニパーク®注など) を3倍に薄めて浸透圧1になるよう調製して用いる。

1. 腹部超音波検査

児が保育器やコットにいても、ベッドサイドで簡単に行える検査で便利である。腫瘍性病変 (神経芽腫、奇形腫、腸管重複症、胆道拡張症、水腎症、卵巣嚢腫、胎便性腹膜炎) の診断には威力を発揮する。さらに、腸回転異常では上腸間膜動脈と静脈の走行異常や whorl like pattern などから診断される。肥厚性幽門狭窄症では幽門筋の厚さ4 mm以上、長さ15 mm以上が診断基準になる。また絞扼性イレウスでは、絞扼された腸管に一致して単純X線ではガスレスになり、超音波検査では拡張して動かさず壁の肥厚した腸管がみられ、診断に有用である。

2. 注腸造影

注腸造影では、結腸の走行、microcolonの有無、caliber changeなどが診断のポイントになる。腸回転異常では虫垂が上腹部正中に存在する¹⁾



図4 腸回転異常の注腸造影 (日齢6, 男児)
虫垂を上腹部正中に認めるので診断の決め手となる。
通常、虫垂は右下腹部に存在する

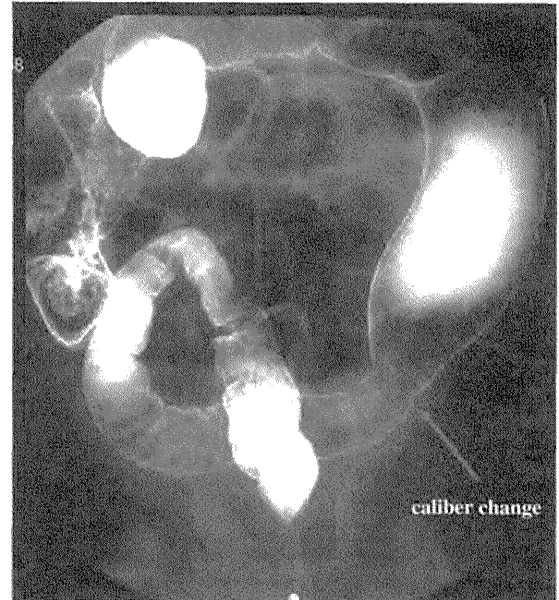


図5 Hirschsprung病の注腸造影
S状結腸に caliber change を認める、short segment aganglionosis である

(図4)．microcolonを呈するのは空腸閉鎖，回腸閉鎖，胎便病(胎便性イレウスを含む)，全結腸型以上のH病，H病類縁疾患のimmaturity of gangliaなどである．H病のmicrocolonは脾彎曲が鈍角を呈し，直腸がまったく拡張しないことから鑑別できる．結腸に caliber change を認める場合はH病が疑われる(図5)．H病の確定診断には直腸粘膜生検のアセチルコリンエステラーゼ染色が決め手となる²⁾．

3. 上部消化管造影

GERの診断，胃軸捻転の診断，腸回転異常における十二指腸狭窄の証明，肥厚性幽門狭窄における string sign，ミルクアレルギーにおける十二指腸と空腸の狭窄像(図6)³⁾などが有意な情報として得られる．

4. 血液検査，尿検査，髄液検査，細菌培養

内科的疾患の診断に必須である．重症感染症では血小板の減少がみられる．原因不明の発熱を伴い“not doing well”の場合は髄膜炎を疑い，髄液検査を行う．代謝性疾患のスクリーニングも必要である．

5. 頭部超音波検査

これもベッドサイドで容易に行える検査であ

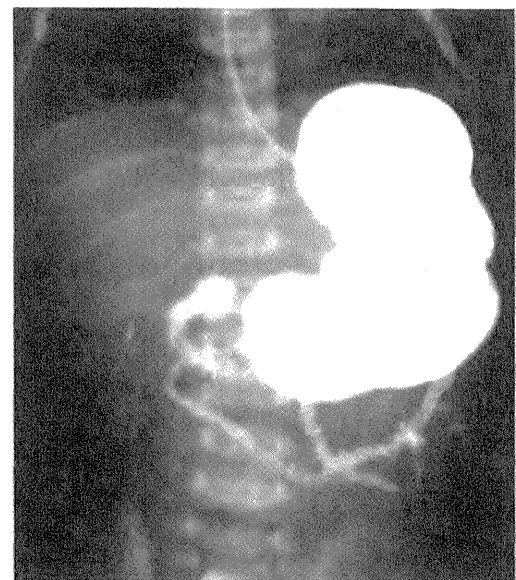


図6 ミルクアレルギー症例の上部消化管造影 (日齢9, 女児) (文献3)より引用
十二指腸狭窄症状が強く，十二指腸から空腸にかけて ribbon-like cord 様の狭窄を呈している

り，有用である．大泉門から良好な画像が得られる．水頭症や頭蓋内出血など，頭蓋内病変のスクリーニングに威力を発揮する．カラードプラを併用すると脳の血流の状態も判断できる．

おわりに

新生児の嘔吐の原因疾患は，病歴(発症時期や吐物の性状)および観察(全身状態，腹部膨満の

程度，外表所見)などに加え，胸腹部単純X線検査でかなりの外科(器質)的疾患を鑑別することが可能である。しかし，生理的嘔吐も多いことや内科的疾患の可能性の有無も念頭におくことが大切である。

文 献

1) 田口智章，増本幸二：腸回転異常，周産期医学 36 (増刊号):621-623, 2006

2) 田口智章，家人里志：ヒルシユスブルング病，周産期医学 36 (増刊号):624-627, 2006
3) Masumoto K, Takahashi Y, Nakatsuji T et al.: Radiological findings in two patients with cow's milk allergic enterocolitis, Asian J Surg 27:238-240, 2004

著者連絡先

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学大学院医学研究院小児外科学分野
田口智章

特集 これが大切！ 1カ月以内の新生児疾患

Ⅱ. 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

のむらいちろう
野村伊知郎

国立成育医療研究センターアレルギー科、同・研究所免疫アレルギー研究部

要
旨

新生児～乳児の消化管アレルギーは、1990年代後半から症例報告が増加してきた。新生児～乳児期に牛由来ミルク、米、大豆、母乳をはじめ、原因となる食物を摂取することにより発症する。本症は、消化管におけるアレルギー性炎症が本態である。

嘔吐、血便をはじめとするさまざまな消化器症状を呈するが、哺乳力低下、不活発などの非特異的症状のみの場合もある（このグループの診断がもっともむずかしい）。特異的IgE抗体は検出されないことも多い。急性期に確定診断可能な検査法は未開発である。イレウス、成長発達障害をはじめとする重大な合併症をおこすこともあるため、診断に時間を費やさず、ある程度、鑑別が行えたなら治療的診断へと進むべきである。

Key
words

新生児～乳児消化管アレルギー、food protein-induced enterocolitis syndrome、IgE、好酸球、リンパ球刺激試験

症例呈示

症 例 2,600 g、満期産の女児。

現病歴 日齢1より人工乳（牛由来）を、日齢3から母乳を開始した。日齢5から食欲が減退、日齢10から1日数回の嘔吐と下痢が始まった。翌日には血便も出現した。いったん、絶食としたところ、症状は改善、日齢14からはエレンタール[®]Pとし、体重は増加に転じた。そのころ、末梢血好酸球が増加し始め、最大25%に達した。日齢26に、母親の乳製品除去のうえで母乳を飲ませたが、嘔吐と下痢が出現したため母乳は使用できなかった。その後、体重は順調に増え、5カ月時点で負荷テストを行った。人工乳、米、大豆にて嘔吐と血便が再現された。しかし、Aカットごはん[®]、魚、肉、野菜などをよく食べ、体重増加は良好であった。

米、大豆は1歳時点で食べられるようになり、牛乳は2歳で摂取できるようになった。現在は4歳で、成長発達も正常である（嘔吐と血便が両方

みられたクラスター1の症例）。

欧米における疾患概念（表）

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児～乳児期のIgE非依存型（細胞性免疫が関与）消化管食物アレルギーにあたる以下の①～④があり、とくに①～③は、わが国の患者も症状検査があてはまることが少なくない。一方、これらの概念に厳密にはあてはまらない患者も存在し、その場合は欧米の病名に合せなくてもよい。

1. 新生児～乳児の疾患²⁾³⁾

① food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

新生児～乳児において、原因食物摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。診断のgold standardは診断的治療への反応と負荷試験である⁴⁾⁵⁾。

② food protein-induced proctocolitis syndrome (proctocolitis)⁶⁾

新生児～乳児において、血便のみを主徴とし、

表 欧米において確立された疾患概念のまとめ (文献1) より引用, 一部改変)

	FPIES	proctocolitis	enteropathy	eosinophilic gastroenteritis
発症時期	生後1日~1歳	生後1日~6カ月	~2歳	乳児期~学童期
原因抗原 (主要)	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナッツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40~70%	25%	不明	~50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	~50%
嘔吐	顕著	なし	間歇的	間歇的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	(重度*)	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度~中等度
メトヘモグロビン血症	認めることがある	なし	なし	なし
アシドーシス	認めることがある	なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	~50% 陽性
特異的IgE抗体	正常	正常	正常	正常~上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	~50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐 (3~4時間) 下痢 (5~8時間)	血便 (6~72時間)	嘔吐・下痢 (40~72時間)	嘔吐・下痢 (数時間~数日)
治療	カゼイン加水分解乳 で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳(母親の乳除去)	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3~10日で症 状消失 牛乳:60%が2歳ま でに治癒	除去後3日以内に症 状消失 9~12カ月までに治 癒	除去後1~3週間で 症状消失 2~3歳までに治癒	除去後2~3週間で 症状消失 遷延する

*: FPIESの血便については筆者(注: Nowak-Wegrzyn Aのこと)と同じ施設のドクターに問い合わせたところ, ほとんどないとのことであった。これまでの報告をみても強調されることは少ない

下痢や体重増加不良などはなく全身状態は侵されない。allergic colitisとは同一の疾患概念と考えられる。比較的早期に寛解する。

③ food protein-induced enteropathy syndrome (enteropathy)⁷⁾

乳児において, 慢性下痢, 体重増加不良を主徴とする。診断はおもに, 病理組織における炎症細胞浸潤による。

④ celiac disease⁸⁾

前述のenteropathyの類似疾患であり, enteropathyよりもより重篤な症状を示す。乳児において, 吸収不良, 体重増加不良を主徴とし, 原因が小麦蛋

白であるもの, とくにグリアジンに反応することが多い。

また, 疾患概念の連続性がある疾患として, 以下の二つも視野に入れておく必要がある。

2. おもに幼児以上が罹患し, IgE, 細胞性免疫の混合型と考えられる疾患

⑤ allergic eosinophilic esophagitis

幼児~成人において, 食道のみが侵されると定義されている。欧米で急激な患者数の増加をみている。おもに組織検査で食道粘膜の好酸球増加を観察して診断を行う。

(6) allergic eosinophilic gastroenteritis

幼児～成人において、侵される部位は食道から大腸までさまざまである。これもやはり、消化管組織検査で好酸球の増加を観察し診断する。

わが国における新生児～乳児の消化管アレルギー

わが国でのいくつかの症例集積研究により、その実態は欧米の疾患概念ですべてを説明できないことが指摘されてきた。そこでいったん、本疾患を「新生児～乳児消化管アレルギー」という呼称で包括することにした。現時点での暫定的な呼び名であり、今後、研究が進むにつれて適切な病名に代ることも予想される。

以下、わが国の消化管アレルギーは本症とし、欧米の報告は欧米の疾患名によって区別して述べさせていただく。

1. 病名について

わが国における本症の病像は、前述の欧米での①～③と合致する場合もある。この場合は欧米名をそのまま使用してよいと考える。ただし、症状や検査所見に相違がある場合は欧米名に無理に当てはめるのではなく、新生児～乳児消化管アレルギーという広い範囲を示す病名を使用するのがよいと考える。最終的な病名決定には、大規模な症例集積研究結果や消化管組織の遺伝子発現プロファイル研究などの結果を参考に、疾患グループ間の詳細な特徴について知見を集積し、国際的な研究会で検討を重ねるプロセスが必要であろう。

2. 疫学、発症率

ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。

3. 発症時期、症状と出現頻度

約70%が新生児期に発症するが、生後数カ月経って発症する症例もある。新生児期発症症例の約半数は日齢7頃までに発症し、出生当日、最初

のミルク摂取で発症することもある。症状についてわが国の三つの報告^{9)~11)}をまとめると、嘔吐(50.9%)、血便(50.2%)、下痢(31.7%)、腹部膨満(24.9%)がよくみられる症状である。そのほか、ショック、脱水、不活発、発熱、低体温、アシドーシス、メトヘモグロビン血症などがみられることもある。

注意すべきそれ以外の症状として、以下の報告がある。発熱、CRP陽性がみられ、細菌性腸炎など重症感染症と鑑別が困難な症例や、多発する口腔潰瘍をおこした症例、また、NTEC (neonatal transient eosinophilic colitis) という、出生直後(哺乳前)から血便を呈する疾患概念もあり、胎内での発症が疑われる場合もある。

そのほか重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、輸血を必要とする大量の下血、消化管閉鎖、消化管破裂、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, 以下DICと略す) などが報告されている。

4. 病型分類の方法と有用性

本症はいくつかの病型に分れると考えられており、現時点で以下のような分類を使用してもよいと考える¹²⁾。病型を念頭において患者の診断検査を進めることは利益が大きい。この分類はある程度、欧米の疾患概念と対応させることが可能である。ただし今後、詳細な臨床研究が完成するにつれ、より正確な分類へと改良されるであろう。

グループ分けのおもな判別症状として嘔吐と血便を使用しているが、その理由としては、それ以外の症状、つまり下痢、腹部膨満、ショック、発熱、体重増加不良などと比して出現頻度が高いことである。しかも、明白な症状であるために見逃されることがないこと、上部消化管(食道、胃、十二指腸など)、下部消化管(小腸下部、大腸)の症状をそれぞれ代表していることなどがあげられる。負荷試験によって誘発される症状は、初期の症状が再現されることが多い。

1) クラスタ-1 [嘔吐 (+), 血便 (+) の患者グループ]

①概観

欧米における FPIES に相当する可能性があるが、FPIES においては血便の頻度は高くないため^{5) (13)~17)}、同一グループとしてよいか否かについては疑問がある。

②症状

嘔吐が先行し、血便がそれに引き続いておきることが多い。

③検査

粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率は高い。欧米の FPIES と違って、特異的 IgE 抗体が検出されたり末梢血好酸球が高値をとることがある。

④負荷テスト

原因食物負荷後、早ければ0.5~3時間後に嘔吐が始まる。血便まで再現されることもある。

2) クラスタ-2 [嘔吐 (+), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における FPIES に相当するといえるであろう。

②症状

嘔吐、下痢などを主体とする。

③検査

欧米の FPIES と違って特異的 IgE 抗体が陽性の患者が珍しくはなく、末梢血好酸球が高値をとることがある。

④負荷テスト

原因食物を負荷後、早ければ0.5~3時間後に嘔吐が始まる。

3) クラスタ-3 [嘔吐 (-), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における enteropathy に近い。症状がはっきりとしないため診断がむずかしい。長期にわたる栄養障害から発達遅滞をおこす症例もまれではな

い。

②症状

体重増加不良、下痢などで発症する。

③検査

末梢血好酸球が非常に高値をとることもあれば正常のこともある。特異的 IgE 抗体も陽性である場合がある。

④負荷テスト

症状誘発までに数日~2週間程度かかることが多い。

⑤治療

症状は気づかれにくい。なるべく早く原因食物を推定して除去を行い、栄養不良や体重増加不良を改善させる。

4) クラスタ-4 [嘔吐 (-), 血便 (+) の患者グループ]

①概観

症状は血便のみで、そのほかの症状がみられなければ proctocolitis と診断できる。体重増加不良、頻回の下痢などあれば enteropathy、もしくは allergic eosinophilic gastroenteritis に相当する症例もある。欧米の概念に当てはめるのがむずかしい場合も多い。

②症状

血便、下痢、体重増加不良など。

③検査

粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率が高い。

④負荷テスト

嘔吐をおこすグループと違って、症状誘発までに24時間~数日、最長2週間程度かかる場合もある。やはり初期症状である血便が誘発されることが多い。

原因アレルゲンについて

発症時の栄養法については、牛由来ミルク 41.8%、混合栄養 40.7%、完全母乳栄養 15.2% であった^{9)~11)}。加水分解乳で発症した例もある。

また、離乳食開始時において、米10%、大豆5%のほか、まれに小麦、魚、肉などそのほかの食物での報告がある。多種のアレルゲンで症状が誘発される場合は非常に少なく、除去食に難渋することはほとんどない。複数のアレルゲンに反応する患者でも、代替食を工夫すれば完全な栄養、成長発達が期待できる。

治療診断の流れ

急性期に診断確定することは困難であるため、これにこだわらず、ある程度の鑑別診断が行えたら診断的治療に移行する必要がある。次のような診断～治療の流れも参考にできる。

- ①本症を疑う。
- ②検査により他疾患を鑑別除外する。
- ③治療乳に変更、もしくは原因食品を中止し症状消失を確認する。
- ④その後の症状寛解、体重増加を継続的に確認する。
- ⑤負荷試験を行い、診断を確定する。

検査法

1. 特異的IgE検査

欧米の報告では、FPIES, proctocolitis, enteropathyなどの特異的IgE抗体は原則、陰性とされている。しかし、わが国の症例では30%程度の陽性者が存在する^{9)~11)}。症状自体はIgE抗体依存性反応に特徴的なじんま疹、気管支狭窄などの症状はみられず、消化管の炎症症状が主体であることから、特異的IgE抗体が免疫学的な病態の主たる要素とは考えにくい。経過中、陽性化したり陰性化したりと一定しないことが多い。

2. リンパ球刺激試験

リンパ球刺激試験は、アレルゲン特異的な細胞性免疫の活動をみる検査である。ヘパリン加末梢血から単核球分画を採取し、調べたい食物の蛋白質を加えて6日間培養する。培養終了後、細胞を集めDNA合成の程度を測定する。DNA合成のし

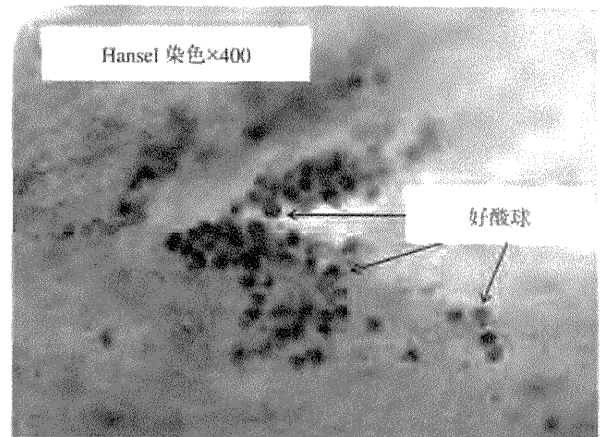


図1 便粘液の好酸球 (文献18) より引用
多数が集塊となっている

やすさに個人差があるため、結果は非刺激サンプルとの比、すなわち刺激指数で表す。非アレルギー対照のデータをもとに正常上限を決め、これを超えた場合を陽性と判定する。本症では80~90%で陽性を示す。

3. 末梢血好酸球

欧米の報告では、proctocolitis以外では上昇しないとされている。わが国における本症患者では、病型にかかわらず60~70%に上昇が認められる点が欧米と異なる^{9)~11)}。新生児期は、本症でなくとも生後2~3週をピークに増加をみることが多いため、その評価には注意が必要であるが、1度でも20%以上を示す場合には明らかな増加と考えてよい。また30%を1度でも超えるような場合は、消化管症状がはっきりしない症例(クラスター3)においても本症を強く疑うべきと考える¹¹⁾。原因食物の摂取を中止した後に、さらに好酸球が上昇することが多い(消化管に集積している好酸球が血中に戻るため)。もちろん、他の高好酸球血症を示す疾患の鑑別は必要である。

4. 便粘液好酸球

とくに粘液便、粘血便がみられる場合に観察されることが多い。本症では30~70%で陽性となる。便の粘液状となっている部分を採取し、スライドグラス上に薄くスメアを作る。すぐに風乾するか、メタノール液にて固定し細胞染色を行う。

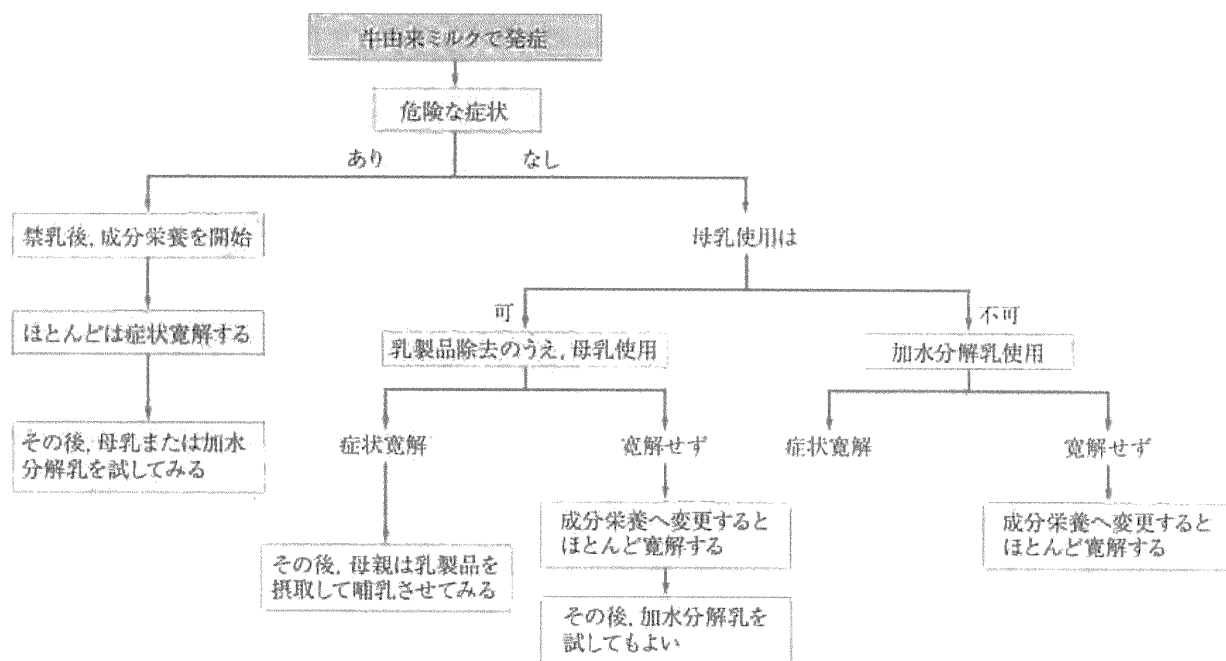


図2 牛由来ミルクで発症した場合の治療アルゴリズム (文献18) より引用)

ヘマトキシリン・エオシン染色, Hansel 染色, Wright 染色などいずれでもよい。図1¹⁸⁾のような多数の好酸球が検出された場合に本症を疑う¹¹⁾。定量性がないことから、診断の精度は低い。このため、厚生労働省研究班では精度の高い eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 定量を行っており、保険収載をめざしている。

5. 消化管粘膜組織検査

わが国のデータ集積は未発表である。欧米の報告では、FPIES は組織検査の報告は少ないが、小腸の上皮細胞、粘膜固有層のリンパ球が TNF (tumor necrosis factor)- α を産生しているとの報告がある¹⁷⁾。enteropathy, proctocolitis, 好酸球性食道炎, 好酸球性胃腸炎では消化管粘膜の好酸球増加を認める。

鑑別診断

下記の疾患を症状、検査から鑑別する。詳しくはそれぞれの疾患のテキストを参照のこと。

1. 感染症

敗血症、髄膜炎、細菌性腸炎、肺炎などを疑う場合は、各種培養、画像検査、血液、髄液検査を

行う。

2. 代謝性疾患

先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症などを疑う場合は、血糖、乳酸、ピルビン酸、タンデムマス・スクリーニング、アンモニア、血液ガス、アミノ酸分析、有機酸分析などを行う。

3. 凝固異常症

新生児メレナ (ビタミンK欠乏症)、DICを疑う場合には、凝固能、Aptテストなどを行う。

4. 外科的疾患

腸重積、中腸軸捻転、肥厚性幽門狭窄症、Meckel 憩室、Hirschsprung 病を疑う場合には、小児外科との連携のもと、各種画像診断 (単純X線撮影、造影検査、内視鏡検査、シンチグラフィ) を行う。

5. その他

壊死性腸炎、炎症性腸疾患の初期、溶血性尿毒症症候群、消化性潰瘍、偽膜性腸炎、乳糖不耐症などを鑑別する。

治療法

有症状時の確定診断はむずかしいため、まず治療を開始し症状の変化を観察する。症状が消失し体重増加が得られた後に、確定診断のための負荷テストを行う。症状が重症であれば絶食、輸液で治療開始し、症状が軽快したのち栄養を開始する。どの治療ミルクを選択するかについてはアルゴリズムを参照のこと(図2)¹⁸⁾。なお、本稿では牛由来ミルクで発症した場合のアルゴリズムを掲載するが、加水分解乳や母乳で発症した場合のアルゴリズムについては新生児-乳児アレルギー疾患研究会ホームページ内の診断治療指針を参照のこと(<http://www.nch.go.jp/fimal/FPIES/ficho/pdf/fpies.pdf>)。

1. 加水分解乳

高度加水分解乳(ニューMA-1[®])、中等度加水分解乳(MA-mi[®]、ミルフィー[®])などがある。中等度加水分解乳では、本症の治療効果は低い。疑いのある症例では、高度加水分解乳を最初から使用すべきであろう。また、中には高度加水分解乳でも反応する患者が存在する。この場合、アミノ酸乳が有効である。

2. アミノ酸乳

アミノ酸などで合成されたミルク(エレンタールP[®]、エレメンタルフォーミュラ[®])である。免疫細胞に認識されるようなペプチド、蛋白質を含まないため、ほとんどすべての患者に有効である。ただし、ビオチン(エレンタールP[®]は添加済み)、セレン、カルニチン、コリン、ヨードは添加されていない。母乳も摂取できずアミノ酸乳だけで長期間哺乳する場合は、少なくともビオチンとセレンについては添加したほうがよい。これらの欠乏によると考えられる栄養障害の症例報告がある。

エレメンタルフォーミュラ[®]と違って、エレンタールP[®]はビオチンが添加されている。大豆油を使用しているため、まれではあるが反応する児

も存在すると考えられている。どちらも低分子のため相対的に浸透圧が高く、下痢を誘発することがある。

味は成人の感覚では非常にまずいと感じるが、乳児は味覚の感じかたが異なるため飲んでくれる。このことはよく説明しておかないと、保護者が味に驚いて飲ませないことがある。

3. 母乳

母親が原因アレルゲンを除去して与えるとよい。それでも反応をおこす場合は中止とする。可能なら母乳を介して、さまざまなアレルゲンに触れさせることが望ましい。

負荷試験について

1. 負荷試験の目的と実施時期

負荷試験の目的は確定診断を行うことにある。陽性であれば保護者は確信をもって除去を続けられる。また陰性であれば、不必要な除去を中止できる。しかし、保護者の恐怖心が残っていて心の準備ができていない場合や重症-最重症で重大な危険が予測される場合には、負荷試験を延期もしくは実施しないほうがよいこともある。

負荷試験は、症状が改善し体重が増加するようになってから行うべきであり、症状改善後2週間~5カ月の間に行うことが多い。ただし、体力的に可能であれば2週以前にNICU入院中に行うこともある。

2. 重症度、初発症状から負荷試験方法を選択

負荷試験の方法は、初発時の摂取ミルクなどの種類と量、誘発された症状(病型)とその重症度、保護者の気持ちなどを考慮してベストの方法をデザインする必要がある。本稿の限られた紙数ですべてを網羅することはできないため、前述の新生児-乳児アレルギー疾患研究会ホームページ内の診断治療指針を参照していただきたい。

予後

本症全体の耐性獲得率は、生後6カ月で約

30%, 1歳では約70%, 2歳では約90%であった¹⁰⁾。大豆と米に対する反応がそれぞれ約10%の症例に合併する。約半数の症例にアトピー性皮膚炎や乳児喘息など消化管アレルギー以外のアレルギー疾患が続発する。

保護者への説明

①非即時型のアレルギー疾患である。消化管でアレルギー反応がおきている。

②原因食物を摂取しなければ症状は消失する。

③合併症がおきなかった場合の予後は良好である。

④離乳食開始後、米や大豆、鶏卵に対する反応がおきることもある。

⑤原因食物は通常1品目、多くても2-3品目であり、食物制限の負担は大きくない。

⑥除去が不完全で症状が遷延する場合、栄養障害や発達障害をきたす可能性もある。

⑦負荷試験が陰性となれば食物制限は解除する。

⑧約半数の症例で、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する。その場合、適切な治療を行えば心配ない。

⑨次の妊娠について、本症が兄弟間で続発することは少ないため、とくに注意する点はない。妊娠中の母親の乳製品摂取については、母親の摂取量にかかわらず本症の発症がみられているので、とくに除去の必要はない。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服事業の一環として行われている。研究班および、ご協力いただいた先生方に深謝申し上げます。

文献

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Murano A: Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 9:371-377, 2009
- 2) Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113:805-819, 2004
- 3) Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125:S116-125, 2010
- 4) Powell GK: Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12:28-37, 1986
- 5) Powell GK: Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560, 1978
- 6) Lake AM: Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl.):S58-60, 2000
- 7) Savilahti E: Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl.):S61-66, 2000
- 8) Sollid LM, Thorsby E: HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 105:910-922, 1993
- 9) 木村光明, 西庄佐恵, 王 茂治: 消化管症状を主とする乳児の牛乳アレルギーの臨床像と検査値について. *日児誌* 112:1287-1293, 2008
- 10) 板橋家頭夫: 新生児の食物アレルギーの発症に関する研究—新生児ミルクアレルギー(新生児消化器症状)に関する研究—. 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究, 代表: 今井孝成, 厚生労働省科学研究補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成18-20年度総合報告書, 19-22, 2009
- 11) 野村伊知郎: 新生児食物蛋白誘発胃腸炎 (NFPIES) の疾患概念確立, 実態把握, 診断治療指針作成に関する研究. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業 平成21年度総括・分担研究報告書, 9-15, 2010
- 12) Nomura I, Morita H, Hosokawa S et al.: Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2011 (in press)
- 13) Mehr S, Kakakios A, Frith K et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459-464, 2009
- 14) Hwang JB, Sohn SM, Kim AS: Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 94:425-428, 2009
- 15) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA: Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 133:214-219, 1998
- 16) Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome caused