

好酸球性消化管疾患の病因検索と診断能向上のための研究

研究分担者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授
千葉 勉 京都大学大学院医学研究科消化器内科学講座 教授

研究要旨

好酸球性消化管疾患の病因を明らかにし、診断感度と特異度を向上させ難治例の治療に役立つとともに診療のガイドライン作成の基礎データを作成することを目的として GWAS 解析、食道粘膜 mRNA のマイクロアレイ解析、血清バイオマーカーの開発、内視鏡検査と生検検査の信頼性を向上させるための検討を行ってきた。その結果、日本人の好酸球性食道炎と欧米の好酸球性食道炎の病態の類似性、血清バイオマーカーとして有望な分子、内視鏡診断に有効なマーカーと健常者の消化管各部位での正常浸潤好酸球数が明らかになった。これらの成績は好酸球性消化管疾患の診療指針の改定に役立つとともに、今後診療ガイドラインを作成していくうえで重要であると考えられる。

研究協力者

岩切勝彦（日本医科大学・准教授）
松本主之（岩手医科大学・教授）
大原秀一（東北労災病院・副院長）
石原俊治（島根大学・准教授）
石村典久（島根大学・講師）
大嶋直樹（島根大学・助教）
丸山理留敬（島根大学・教授）

内視鏡、生検診断能を改善するとともに血清バイオマーカーを見出し、今後の診療指針の改訂と、特に重症・難治例を対象としたガイドライン作成の根拠となるデータを得ることも研究目的とする。

A・研究目的

好酸球性消化管疾患の原因は明らかとはなっていない。さらに好酸球性消化管疾患に現在分類されている新生児食物蛋白誘発胃腸炎、好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎などが同一の原因で起こっているのか否かについても明らかとなっていない。そこで好酸球性消化管疾患に含まれる各種疾患の病因を明らかにするとともに各疾患の病因の違いを比較検討することを目的とする。さらに合わせて、好酸球性消化管疾患の

B. 研究方法

1. GWAS 解析を用いた好酸球性消化管疾患の原因遺伝子の検索

好酸球性消化管疾患の病因解明には GWAS (genome wide association study) を用いた網羅的な遺伝子の多型解析を行う。GWAS 解析を行うために好酸球性消化管疾患の患者を多数集積する。集積患者の臨床像、薬剤に対する反応性、臨床経過、予後に関する情報をデータベース化する。患者の血液検体は全て連結可能匿名化をおこなう。末梢血より DNA を抽出し、これを京都大学ゲノム情報疫学の松田文彦教授と共同で Illumina 社の SNP アレイを用いて多型解析

を行う。好酸球性消化管疾患に含まれる各疾患の患者から得られたデータを比較することで病態の類似性を判定するとともに、京都大学ゲノム情報疫学が保有する健常者データと比較することで健常者との差異を判定し病因・病態に迫る遺伝的感受性を明らかにする。

2. 食道粘膜の生検材料を用いた発現 mRNA のマイクロアレイ解析

食道粘膜は生検によって上皮層だけを採取することが可能で上皮層での発現蛋白の検討を粘膜下層の浸潤炎症細胞の影響を受けることなく行うことが可能であるという特徴を有している。そこで生検組織から mRNA を抽出しマイクロアレイ解析を行って発現蛋白の検討を行う。さらに得られた成績を既に報告されている米国の小児の好酸球性食道炎例の成績と比較し好酸球性食道炎の病態に人種間で、また年齢によって違いがあるか否かを検討する。

3. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎例を対象とした血清診断バイオマーカーの検索

血清サイトカインのうち47種のサイトカインを選択して好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎例を対象として Multiplex assay を用いて測定する。好酸球性消化管疾患で高値をとるものを選択し、今後の診断バイオマーカーとしての感度と特異度の検討につなげる。

4. 好酸球性食道炎の診断能を向上させるための自覚症状と内視鏡診断能の比較調査

好酸球性食道炎の診断能を向上させるため前向きコホート研究を行って内視鏡診断を受ける患者を多数集積する。この中で好酸球性食道炎を示唆する自覚症状（胸焼け、胸のつまり感、嚥下障害、胸痛など）と好酸球性食道炎を示唆する内視鏡像（縦走溝、リング状狭窄、白斑など）がある場合には必ず複数か所の生検診断を行って好酸球性食道炎か否かの確定診断を行う。

多数例の検討をもとに自覚症状と内視鏡異常の診断能の比較調査を行い、最も感度と特異度の高い診断マーカーとしての自覚症状あるいは内視鏡異常像を明らかにする。

5. 消化管各部位の粘膜への健常者での好酸球の浸潤数の計測

健常成人の消化管粘膜に浸潤している好酸球の数を明らかにすることを目的として病理組織学的に健常者の消化管各部位の粘膜上皮、粘膜固有層、粘膜下層の浸潤好酸球数の計測を行う。多数例での検討を行うことで好酸球浸潤の正常値を設定することができ、好酸球性消化管疾患の病理診断能を高めることができるとともに診療指針の改訂に重要なデータを得ることができると考えられる。

（倫理面への配慮）

上記の全ての検討は研究プロトコールを島根大学の倫理委員会に諮り承認を得たのちに、対象者に文章による説明を行い、十分に倫理面に配慮しながら行う。

C. 研究結果

1. GWAS 解析を用いた好酸球性消化管疾患の原因遺伝子の検索

GWAS 研究に関しては、研究プロトコールを島根大学をはじめとする参加施設の倫理委員会に諮り承認を得た。その後、臨床データを匿名化して登録するための登録用の website を開設し運営している。現在は順調に好酸球性消化管疾患の患者の集積を行っている。末梢血は匿名化したのちに DNA を抽出しており現在好酸球性食道炎例約 20 例、好酸球性胃腸炎例 5 例の検体を得て DNA の抽出が完了している。今後 300 例の患者の集積を目指して、より多くの患者の集積を短期間で行うことを目的として好酸球性消化管疾患に関する情報提供と診療のアドバイスを行う website を開設する予定としている。

2. 食道粘膜の生検材料を用いた発現 mRNA のマイクロアレイ解析

無治療の好酸球性食道炎例の食道粘膜では健常者に比べて eotaxin3, periostin, IL-13, cadherin26 などが高発現し、filaggrin, claudin10 などが健常者よりも低発現であった。このような変化は欧米で小児の好酸球性食道炎患者で報告されている現象と極めて類似した結果であり、欧米の小児を中心とした好酸球性食道炎と日本の成人の好酸球性食道炎の病態が類似したものであることが明らかになった。また、これらの蛋白発現の異常はプロトンポンプ阻害薬やステロイドホルモンを用いて治療を行うと正常化することも明らかになった。

3. 好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎例を対象とした血清診断バイオマーカーの検索

まず IL-5, IL-13, IL-15, eotaxin3, TSLP の5種の血清中のサイトカインの測定を行ったがこの中の1つのサイトカインの値を用いても、5種のサイトカインの測定データを組み合わせても好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎の確定診断を行うことは困難であった。

そこで、次に測定サイトカインの種類を47種にまで増やしたところ好酸球性消化管疾患では G-CSF, IL-8, MCP-1, MCP-4, TNF α , CTACK (CCL27), SDF-1, MIP-3 β , lymphotactin, MIG, periostin などの血清濃度が高いことが明らかになった。これらのサイトカインの好酸球性消化管疾患における診断感度、診断特異性、病勢との相関性に関して今後検討を重ねていくことが必要であると考えられた。

4. 好酸球性食道炎の診断能を向上させるための自覚症状と内視鏡診断能の比較調査

好酸球性食道炎の診断能を向上させるための研究では、現在、島根県内の病院の協力を得て約3万例の上部消化管内視鏡検査受検例のデー

タを集積している。この中で確定診断された20例の好酸球性食道炎例の症状、各種内視鏡異常像と最終診断との比較検討を行い、診断に用いる全臨床データの中で内視鏡検査で判定される食道粘膜縦走溝が感度、特異度ともに最も優れていることを明らかにすることができた。自覚症状は診断における感度、特異度とも低値で好酸球性食道炎の診断の有力なきっかけとなるものではなかった。この成績は近く論文として発表する予定である。

5. 消化管各部位の粘膜への健常者での好酸球の浸潤数の計測

健常者の消化管の浸潤好酸球数の正常値を設定するための検討では、約100例の健常者の組織を得て食道では粘膜上皮内、胃、十二指腸、小腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸では粘膜固有層の好酸球数の計測を行った。健常者では食道粘膜上皮内に好酸球はほとんど存在しないが、他の消化管の粘膜固有層には多数の好酸球の浸潤が見られた。特に上行結腸には健常者でも浸潤好酸球数が多く、現在用いられている好酸球性胃腸炎の診断指針に記載されている「好酸球数20以上/高倍率視野」をそのまま判定に用いると、健常者でも異常と判定されることがあり over diagnosis の危険性があることが明らかになった。この成績に基づき好酸球性胃腸炎の診断指針の修正の検討を始めるとともに、近く論文として研究内容を発表予定である。

D. 考察

GWASによる好酸球性消化管疾患の病因の検索に関しては、現在、臨床情報とDNA検体を収集する準備が完了して集積が進んでいるため2年程度で全データを得ることができると期待される。今後はより多くの施設の参加が可能となるように働きかけを行っていくことが必要であると考えられ、新たな website の開設の準備を行

っている。

食道粘膜生検組織を用いたマイクロアレイ解析では日本の成人の好酸球性食道炎と米国の小児の好酸球性食道炎がほぼ同じ病態であることが確認できたと考えられる。これは米国の診療の指針や治療の基本方針を日本の患者に対しても使用することが可能である可能性を示しており好酸球性食道炎の診療の一般化が可能になっていくものと期待される。さらにプロトンポンプ阻害薬による治療でもステロイドによる治療でも同様の病態改善効果があることが示されており、好酸球性食道炎の第一選択治療として副作用の少ないプロトンポンプ阻害薬が一般化してくるものと期待される。

血清のバイオマーカーに関してはまだ数種の候補が見つかった状況である。今後はこれらの血清サイトカインの濃度が好酸球性消化管疾患以外の疾患でどの程度上昇するかを検討し、好酸球性消化管疾患の血清診断バイオマーカーとしての感度と特異度を明確にしていくことが必要である。

好酸球性食道炎の診断では自覚症状は有用な診断補助ではなかったが、内視鏡検査で食道粘膜に縦走溝を見つけることが最も感度、特異度が高い診断方法であることが明らかになった。これは好酸球性食道炎の内視鏡診断の質を高めるとともに、症状から好酸球性食道炎を疑ってむやみに生検を行うコストとリスクを低下させることにも繋がると思われる。

E. 結論

好酸球性消化管疾患の病因を明らかにすることを目的としたGWAS研究は、現在順調に患者コホートの収集が進んでおり2年程度で完了すると期待される。内視鏡診断能の向上と病理組織検査の正確さを向上させるための研究は終了し、成果を論文発表する予定である。血清診断バイオマーカーを検索する検討も順調に進行している。

F. 研究発表

論文発表

- ① Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S. Elevated plasma cytokines in Japanese patients with eosinophilic esophagitis and gastroenteritis. *Digestion*, 86: 238-243, 2012
- ② Kinoshita Y, Furuta K, Ishimura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *Journal of Gastroenterology*, 48: 333-339, 2013
- ③ Furuta K, Adachi K, Aimi M, Ishimura N, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Case-control study of gastrointestinal disorders with *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 53: 60-62, 2013
- ④ Ishimura N, Furuta K, Sato S, Ishihara S, Kinoshita Y. Limited role of allergy testing in patients with eosinophilic gastrointestinal disorders. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28: 1306-1313, 2013
- ⑤ Mishiro T, Kusunoki R, Otani A, Ansary Md, Tongu M, Harashima N, Yamada T, Sato S, Amano Y, Itoh K, Ishihara S, Kinoshita Y. Butyric acid attenuates intestinal inflammation in murine DSS-induced colitis model via milk fat globule-EGF factor 8. *Laboratory Investigation*, 93: 834-843, 2013
- ⑥ 木下芳一, 石原俊治, 天野祐二, 清村志乃, 多田育賢, 丸山理留敬: 好酸球性胃腸炎の診断と治療. *Gastroenterological Endoscopy*, 54: 1797-1805, 2012.
- ⑦ 石村典久, 木下芳一: 好酸球性食道・胃腸炎.

消化器の臨床, 16: 5-14, 2013.

- ⑧ 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 石原俊治:
好酸球性消化管障害の診断と治療. 日本消化器病学会雑誌, 110: 953-964, 2013.
- ⑨ 木下芳一: 好酸球性胃腸炎. In: カラー版消化器病学 基礎と臨床 (浅香正博, 菅野健太郎, 千葉勉編). 西村書店, 東京, 2013, pp672-674.
- ⑩ 木下芳一, 大嶋直樹, 石村典久, 相見正史, 石原俊治: 好酸球性消化管疾患の診断基準. 胃と腸, 48: 1853-1858, 2013.

学会発表

- ① 石村典久, 古田賢司, 佐藤秀一, 石原俊治, 木下芳一: 好酸球性食道炎および好酸球性胃腸炎患者における特異的IgE抗体測定の意義. 第99回日本消化器病学会総会, 2013. 03. 23, 鹿児島.

G. 知的所有権の取得状況

- 1. 特許取得
特になし
- 2. 実用新案登録
特になし
- 3. その他
特になし

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

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発
疫学、病態解明に関する研究

研究分担者 松井 敏幸 福岡大学筑紫病院 消化器内科 教授

研究要旨：2013年雑誌「胃と腸」誌上、において eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID)の呼称が好酸球性消化管疾患と統一された。また、本疾患の基本概念と各臓器における概念、診断基準と取扱いが包括的に記述された。さらに、成人と小児における EGID の相違についても述べられ、我が国における EGID の啓蒙に大きく役立った。

(分担研究者)

福岡大学筑紫病院 消化器内科
教授 松井 敏幸

A. 研究目的

著者らは、これまでに炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続してきた。その成果は、我が国におけるIBD診断基準の作成につながりその改訂も進め、公表してきた。その内容は我が国におけるガイドラインとしても取り上げられてきた。また、早期クローン病の診断や好酸球性腸消化管疾患 (EGID) との鑑別に関しても研究を進めてきた。

B. 研究方法

今回、消化器内科医を対象とする雑誌「胃と腸」48巻13号(2013)にEGIDに関する特集を組み、我が国を代表する研究者に診断基準と治療の方針を小児と成人に分けて掲載することになった。

(倫理面への配慮)

総説や原著論文であり、患者情報は含まれていない。

C. 研究結果

胃と腸誌では、以下のように我が国における好酸球性消化管疾患の最新の状況についてまとめ、論説した。

- 1) 好酸球性消化管疾患の考え方・・・松井敏幸
 - 2) 好酸球性消化管疾患の診断基準・・・木下芳一
 - 3) 小児における好酸球性消化管疾患の概念
－小児と成人における異同に主眼を置いて
・・・野村伊知郎
 - 4) 小児における好酸球性消化管疾患の診断
・・・山田佳之
 - 5) 好酸球性消化管疾患の診断と治療－好酸球性
食道炎・・・友松雄一郎
 - 6) 好酸球性消化管疾患の概念－好酸球性消化管
疾患の病理・・・平橋 美奈子
 - 7) 好酸球性胃腸炎の診断根拠－福岡大学にお
ける実態・・・石川智士
- などが主な論文であり、我が国における呼称を好酸球性消化管疾患とすることについても合意がえられた。

D. 考察

好酸球性消化管疾患 (EGID) は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。その病態も我が国と海外で差があるようにみえる。更なる研究の進歩と調査が必要であり、重症例に対する治療法の確立も望まれる。公表された診断基準により病態解明が進むものと思われる。また、わが国における先進的な成果を一堂に集めたことにより認知度が高まった。

E. 結論

海外で多く研究されてきた好酸球性消化管疾患は我が国にも存在する。好酸球性消化管疾患は海外でも様々な呼称が用いられており、我が国で呼称が統一された意義は大きい。今後の病態解明と治療法探策研究が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1, 著者名：Tsurumi K, Matsui T, Hirai F, Takatsu N, Yano Y, Hisabe T, Sato Y, Beppu T, Fujiwara S, Ishikawa S, Matsushima Y, Okado Y, Ono Y, Yoshizawa N, Nagahama T, Takaki Y, Yao K, Iwashita A.

論文名：Incidence, clinical characteristics, long-term course, and comparison of progressive and nonprogressive cases of aphthous-type Crohn's disease: a single-center cohort study.

雑誌名：Digestion. 2013; 87: 262-8

2, 著者名：Hisabe T, Hirai F, Matsui T, Watanabe M.

論文名：Evaluation of diagnostic criteria for Crohn's disease in Japan.

雑誌名：J Gastroenterol. 2014;49:93-9.

3, 著者名：Ueno F, Matsui T, Matsumoto T, Matsuoka K, Watanabe M, Hibi T.

論文名：Evidence-based clinical practice guidelines for Crohn's disease, integrated with formal consensus of experts in Japan.

雑誌名：J Gastroenterol. 48: 31-72, 2013

4, 著者名 : Ono Y, Hirai F, Matsui T, Beppu T, Yano Y, Takatsu N, Takaki Y, Nagahama T, Hisabe T, Yao K, Higashi D, Futami K.

論文名 : Value of concomitant endoscopic balloon dilation for intestinal stricture during long-term infliximab therapy in patients with Crohn's disease.

雑誌名 : Dig Endosc. 24: 432-438, 2012

5, 著者名 : Yano Y, Matsui T, Hirai F, Sato Y, Tsurumi K, Ishikawa S, Beppu T, Koga A, Yoshizawa N, Higashi D, Futami K.

論文名 : Cancer risk in Japanese Crohn's disease patients: Investigation of the standardized incidence ratio.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol 28: 1300-1305, 2013.

6, 著者名 : Kinoshita Y, Furuta K, Ishimaura N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, Ohara S, Matsumoto T, Sakamoto C, Matsui T, Ishikawa S, Chiba T.

論文名 : Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis.

雑誌名 : J Gastroenterol 48: 333-339, 2013.

7, 著者名 : 松井 敏幸

論文名 : 【序説】 好酸球性消化管疾患の考え方。

雑誌名 : 胃と腸 48(13): 1849-1852, 2013.

8, 著者名 : 石川智士、松井 敏幸。

論文名 : 好酸球性胃腸炎の診断根拠—福岡大学における実態

雑誌名 : 胃と腸 48(13): 1883-1896, 2013.

2. 学会発表

1) 石川智士、松井敏幸、木下芳一. 本邦での好酸球性胃腸炎の実態調査～当院での経験も含めて～. 第84回日本消化器内視鏡学会総会 (JDDW2012) 2012年10月10月

2) 矢野 豊、平井郁仁、松井敏幸. 当科におけるクローン病に対するアダリムマブの治療成績. 第98回日本消化器病学会総会 2012年4月19日- 4月21日

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

幼児-思春期を中心とした小児の好酸球性消化管疾患の診断治療法開発・病態
解明に関する研究

研究分担者 山田 佳之 群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科 部長

研究要旨：好酸球性消化管疾患（EGID）は好酸球性食道炎（EoE）、胃腸炎（EGE）、大腸炎（EC）に大別される。アレルギー性炎症が主たる病態と言われている。診断には生検が必要である。これまで研究分担者らは小児 EoE を中心に研究を行ってきた。昨年度からはさらに新生児から成人までを検討することとなり、分担研究として幼児から思春期での EGID を中心に研究を行っている。食道以外の消化管では生理的好酸球の存在のため EGID の診断が困難なことがあり、好酸球数の正確な測定や様々な関連分子による染色を用いることでより明確な分類・評価が可能と考え検討をした。また Th2 病勢マーカーとして最適な分子を探るための基礎的検討を行った。さらに長期ステロイド使用中の EGE 患者で多種抗原除去療法（MFED）を用いて治療し、ステロイドの漸減中止が可能であった。また 2 次性 EGID として好酸球増多症候群（HES）/慢性好酸球性白血病（CEL）に関連したキメラ遺伝子・変異発現のスクリーニングを行った。食物アレルギーの増加からも今後の EGID 患者数増加が予測されるため、本邦での十分な検討が必要と考えている。

A. 研究目的

好酸球が関与する消化管疾患は好酸球性消化管疾患（Eosinophilic Gastrointestinal Disorders [EGID]）として総称されており、好酸球性食道炎（Eosinophilic Esophagitis [EoE]）、胃腸炎（Eosinophilic Gastroenteritis [EGE]）、大腸炎（eosinophilic Colitis [EC]）に大別される。診断には生検が必要とされている。EGIDの主な原因はアレルギーとされている。IgE型と非IgE型の間位置するといわれており、原因抗原の同定は必ずしも容易ではない。また好酸球増多症候群（Hypereosinophilic syndrome [HES]）をはじめ、他の好酸球性疾患に続発した症状として発見されることも多い。これまで研究分担者らは本研究班の研究者の多くとともに難治性疾患克服研究事業として小児EoEおよび新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸炎の研究を行ってきた。昨年度からはさらに研究を発展させ、班全体としては新生児から成人までを検討することとなり、その中で幼児から思春期までのEGIDの研究を深めることを中心にEGIDの現状把握、病態解明、検査法開発等を行うことを目的として研究を行った。

B. 研究方法

1. EGID患者検体での免疫染色

免疫組織化学的にeotaxin-3と肥満細胞トリプターゼ（MCT）の染色に加え、今年度は抗MBPモノクローナル抗体の染色について検討した。またH&E

染色での安定した組織好酸球数の測定に向けて準備を行った。

2. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

前年度、制御性T細胞（Treg）、Tヘルパー17細胞（Th17）がTh1/Th2代用指標に影響すると考え、これらの影響の少ないTh1およびTh2の指標になりうる分子を探するため、CD4陽性リンパ球でのケモカイン受容体等の発現、細胞内サイトカインの発現、また制御性T細胞（Treg）、Tヘルパー17細胞（Th17）でのこれらの発現をフローサイトメーターで検討した。今年度は、さらに時間と検体量に利点がある全血での検討を行った。

3. 小児EGIDでの多種抗原除去療法（MFED）の検討

EGE患者において施行した。食事療法として6種抗原（卵、牛乳、小麦、大豆、ピーナッツ/種実類/木の実類、甲殻魚介類/貝類）とこれまでに症状を誘発した食品群の除去（MFED）を行い、症状改善後に一群ずつゆっくりと再導入した。本年度はステロイド減量のための使用についても検討した。

6. EGIDでのマイクロアレイによる検討

好酸球性消化管疾患患者の生検組織からRNAを抽出しマイクロアレイ（発現アレイ）を用いて研究代表者施設にて検討している。

5. 抗原リンパ球刺激試験（ALST）の検討

研究代表者施設にて乳関連抗原について系が確立されており検討した。

8. 好酸球増多症候群 (HES) との鑑別のための遺伝子スクリーニング

HESを疑われた患者において、好酸球増多に関連した骨髄増殖性新生物の検索として *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子、*JAK2* 変異、*TEL-PDGFRB* 融合遺伝子について検討した。

(倫理面への配慮)

群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. EGID 患者検体での免疫染色

最終的に EGID 患者 (胃腸炎 8 名、腸炎 3 名、食道炎 7 名 [2 次性 EGID を含む]) (および疾患対照群) の病理診断のために採取された消化管生検標本が準備できた。eotaxin-3、MCT については研究協力者の平戸純子を中心にこれまでの検体を用いて系を確立したが、今年度は共同研究者の米国メイヨークリニック Hirohito Kita 博士の教室での免疫染色プロトコールに従い、抗 MBP モノクローナル抗体を用いた染色の条件設定を行った。高親和性の抗 MBP 抗体、抗 EDN 抗体を用いた検討についても、入手でき次第、同時に検討を行う予定である (群馬県立小児医療センター 加藤政彦博士との共同研究)。また H&E 染色での組織好酸球測定は 4 人の臨床検査技師に病理医の指導のもと好酸球数が既存の検体を用い独立的に測定し、大きな測定誤差が見られた場合には供覧し標準化をはかった。

2. 病勢指標となる細胞表面分子に関する検討

群馬大学 村上博和博士との共同研究として、Th1、Th2 マーカーとして最適な分子を探るため、ケモカインレセプターを中心に検討してきた。前年度から Th17 や Treg とオーバーラップのあるケモカインレセプターは Th2 疾患の指標としては感度が落ちる可能性があると考えられた。本年度は時間と検体量を節約できる全血を用いた検討を行った。全血検体においてもこれまでの検討とほぼ同様の結果が得られた。他施設からの検体の受け入れや小児の検討に使用が可能と考えている。

3. 小児 EGID での多種抗原除去療法 (MFED) の検討

プレドニゾロン投与により寛解を維持しているが比較的ステロイド依存性の強い新規患者において多種抗原除去療法 (MFED) を行った。成分栄養を使用中であったので、QOL を上げるためまず MFED に変更した。変更後、長期ステロイド投与中であったので 4 か月程度をかけて漸減中止した。減量途中からは 1-2 週間ごとに 1 食品群ずつ再導入し

たが、症状の再燃はなく再導入することができた。その後、軽度の再燃を思わせる症状を示すことはあるが寛解を維持できている。MFED 併用はステロイド減量にも有効となる可能性が考えられた。

4. EGID でのマイクロアレイによる検討

2 名の EoE 疑い (結果的に 2 名とも EoE は否定的) と EGE 患者 3 名 (4 回) の消化管生検検体 (上下消化管複数箇所) の病理検査時に採取した検体を提出し現在、検討中である。

5. 抗原リンパ球刺激試験 (ALST) の検討

一次性 EGE と診断した 4 名において、研究代表者施設にて乳関連抗原について検討された。2 名が乳関連抗原に対して陽性反応を示した (陰性のうち 1 例は参考値)。

5. 好酸球増多症候群 (HES) との鑑別のための遺伝子スクリーニング

EGID 診療での HES のスクリーニングとして対応している。(*JAK2* 変異、*PDGFRB* 遺伝子再構成・変異については岡山大学小児科 嶋田 明博士との共同研究)。新規に 1 名の HES 疑い患者の検討を行ったが陰性であった。本年度はさらに広く *FIP1L1-PDGFR* 融合遺伝子発現を検出できるように新規にプライマーを設定した。EoL-1 の陽性コントロールで確認し、以前の検体についても検討したがこれまでのプライマーと同様にいずれも陰性であった。

D. 考察

食道では本来好酸球が存在しないために組織好酸球数そのものが、診断や治療指標として有用であることが示されている。しかしながらその他の消化管では生理的な状態ですでに好酸球が存在しており生理的な状態と病的な状態の区別がしばしば困難であることから、免疫染色での分類を検討している。EoE において非常に親和性の高い抗 EDN 抗体を用いることにより、H&E 染色での好酸球の存在と EDN 染色陽性部位の時相差が報告されている (Kephart GM, et al. *Am J Gastroenterol*, 2010)。このことを応用することで、EGE においても組織好酸球数では判断の難しい診断や病勢の把握がより正確に出来るのではないかと考えている。さらに抗 MBP モノクローナル抗体を用いることで H&E よりも正確な好酸球数測定が可能になると言われており検討した。また組織好酸球数の測定には機器と測定者の標準化が必要であり、病理の指導のもと、機器の扱い等に対して十分な背景のある臨床検査技師に測定法を取得してもらい標準化を測った。

また EGID の病勢指標として組織好酸球以外の簡便なもの開発が重要と考えている。かなり以前か

ら Th1/Th2 分類に有用なケモカインレセプターや CRT2 の発現が報告されてきたが、現在では Th17 や Treg の研究が進み、それぞれとケモカインレセプターとの関連も報告されていることからより Th1/Th2 分類の指標になりうる分子を探すための基礎的検討を行なってきた。これらの表面分子での指標の確立の意義は時間と検体量を要する細胞内サイトカインあるいはサイトカイン産生の検討の代用をはかるためである。そのことからさらに全血を用いた検討を行い確認した。これにより小児や貴重検体での検討も可能になると考えており、臨床応用に近づけることができた。

EGE 症例ではしばしば IgE と非 IgE の混合型アレルギーのため原因の同定が困難であり、群馬県立小児医療センターでは経験的な除去食とその後の再導入を行う多種抗原除去療法 (MFED) を行なってきた。前年度に続きさらに新規の EGE 患者に MFED を施行した。EGE 患者で成分栄養と全身性ステロイドで管理されていた場合にも MFED に置き換え、ステロイドを漸減中止することができたことから有用な方法と考えている。

新たな関連分子の検索として発現アレイによる組織のマикроアレイの検討が研究班として研究代表者を中心に行われている。

また幼児以降や成人でもミルク抗原によるリンパ球刺激試験が樹立され、研究代表者施設で行った。今回の少数例でも実際の負荷の結果と一致する症例も存在し、有用と考えている。

HES の一臓器症状として EGID を発症した場合には、HES としての治療を行う必要がある。ステロイドなどの共通した治療もあるが、WHO の骨髄増殖性新生物 (MPN) の分類では好酸球増多を伴う MPN は独立したカテゴリーに分類されており、イマチニブなどの分子標的薬が著効する場合があります。治療選択が変わることから、*PDGFRA* や *PDGFRB* の遺伝子再構成は見落としのないようにしたい。そのために EGID 患者が慢性的に高度な末梢血好酸球増多を伴っている場合には、これらのスクリーニングが重要である。小児での報告は少ないが、本年度も末梢血好酸球増多を伴った EGID 患者にて検討を行なった。

E. 結論

EoE に関しては、患者数の多い欧米で診断・治療それぞれに研究が進んでいる。その手法を参考に日本に比較的多い EGE で検討を進めてきた。その中でアレルギーとしての共通点から、同様に行える検査や治療と、組織好酸球数のようにまだまだ多くの問題を含んでいるものが明らかになってきた。今後、班全体の登録システムにより多数かつ幅広い年齢の患者が登録されることになることから未解決の部分の研究も加速すると考えている。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic gastroenteritis treated with a multiple-food elimination diet. *Allergol Int*, 2014 in press
- 2) Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Age at onset of asthma and allergen sensitization early in life. *Allergol Int*, 2014 in press
- 3) Yamada Y, Nishi A, Kato M, Toki F, Yamamoto H, Suzuki N, Hirato J, and Hayashi Y. Esophagitis with eosinophil infiltration associated with congenital esophageal atresia and stenosis. *Int Arch Allergy Immunol*. 161 suppl 2, 2013 159-163
- 4) Ishioka T, Yamada Y, Kimura H, Yoshizumi M, Tsukagoshi H, Kozawa K, Maruyama K, Hayashi Y, Kato M. Elevated MIP-1 and IL-17 production in experimental asthma model infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol*, 161 suppl 2, 2013 129-137
- 5) 山田佳之. 消化管アレルギーとはどんなアレルギーなのでしょう? 小林陽之助, 兵庫食物アレルギー研究会編 0・1・2・3 歳の食物アレルギー相談対応マニュアル東京: 診断と治療社, 2013; 10-13
- 6) 山田佳之. 最近注目されている消化器疾患・検査 好酸球性食道炎. *小児科診療*. 第 76 巻 2 号, 2013; 297-301
- 7) 山田佳之, 中山佳子. 小児における好酸球性消化管疾患の診断. *胃と腸 医学書院*, 第 48 巻 第 13 号, 2013; 1904-1910

2. 学会発表

- 1) Yamada Y, Ohtsuka Y, Nomura I, Matsumoto K, Ida S, Taguchi T. A survey of pediatric patients with esophageal eosinophilia in Japan. 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (APPSPGHAN) and 第 40 回日本小児栄養消化器膵臓学会, 東京, 2013.11.1
- 2) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Chemokine Receptors On Regulatory T Cell Surface, Surrogate Markers For Intracellular Th1 and Th2 Cytokines. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 3) Nomura I, Matsuda A, Shoda T, Morita H, Arai K, Shimizu H, Yamada Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Interleukin-33 and Thymic Stromal Lymphopoietin Are Preferentially Elevated In The Sera Of Infants With Eosinophilic Gastroenteritis. 2014 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) Annual Meeting, San Diego, U.S.A. 2014.3.4
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 林 泰秀. 主要食物抗原除去が奏功した好酸球胃腸炎. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013.4.20
- 5) 山田佳之, 加藤政彦. 好酸球胃腸炎に対する多種主要食物抗原除去療法. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会, 横浜, 2013.5.11

- 6) 山田佳之, 土岐文彰, 西 明, 山本英輝, 磯田有香, 中里美早紀, 神保裕子, 鈴木則夫, 加藤政彦, 平戸純子. 多種主要食物抗原除去療法にて寛解した好酸球性胃腸炎. アレルギー・好酸球研究会2013, 東京, 2013.6.15
- 7) 山田佳之, 加藤政彦. 経過中にプロトンポンプ阻害薬反応性食道好酸球増多を認めた好酸球性消化管疾患の1例. 第50回日本小児アレルギー学会, 横浜, 2013.10.20
- 8) 山田佳之, 加藤政彦. プロトンポンプ阻害薬により改善を認めた食道好酸球増多症例の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会, 東京, 2013.11.30

3. 講演

- 1) 山田佳之. 好酸球性消化器疾患の現状と病態について. 第10回山研小児アレルギー研究会, 山形, 2013.7.19
- 2) 山田佳之. 好酸球性消化管疾患について. 第16回埼玉小児アレルギー研究会, 大宮, 2013.10.3

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）
（分担）分担研究報告書

研究課題：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発 疫学、病態解明に関する研究

研究分担者：所属機関 氏名 (独) 国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
藤原武男

研究協力者 所属機関 氏名 (独) 国立成育医療研究センター研究所社会医学研究部
伊藤淳

研究要旨：消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の各国からの症例報告をもとに、システマティックレビューの手法を用いて主に白人とアジア人の間に好酸球浸潤部位の違い、症状の違いがあるかを検討した。特に平成25年度は統計解析を行い、その結果、白人はアジア人に比し好酸球性食道炎が有意に多く、好酸球性胃腸炎が有意に少ないことを明らかにした。

A. 研究目的

日本と欧米で、症状や炎症が起きる部位が異なることから、全世界から報告された症例報告を詳細に検討し、システマティックレビューの手法で主に白人とアジア人の間での好酸球浸潤を認める消化管部位の違いや症状の差を検証する。人種差を明らかにすることで、本疾患の病態解明につながる狙いがある。

B. 研究方法

EGIDの症例報告をPubMedで検索。人種、病理所見、診断が明確に記載されている文献を選定し、個々の文献から症例の年齢、性別、人種、診断、診断基準、症状、好酸球浸潤部位についてデータベースに蓄積。得られたデータから統計解析し、アジア人と白人でEGIDの特徴に有意な違いがあるかを検証する。

平成24年度に入力したデータベースをもとに、平成25年度は統計解析を行った。

(倫理面への配慮)

文献レビューであり、倫理面への配慮は特に必要としない。

C. 研究結果

PubMedでヒットした687本中、組み入れ基準を満たした121本の文献からデータベースを作成した。解析の結果、アジア人は白人に対して有意に好酸球性胃腸炎が多く、好酸球性食道炎が少なかった。またアジア人は嚥下困難や胸焼けの症状が白人よりも有意に少なく、嘔吐、腹痛、下痢が多かった。

D. 考察

アジア人と白人の間には明らかな人種差が認められるが、その理由としては食生活の違いなどが遠因と考察される。

E. 結論

システマティックレビューにより、アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿済み、査読審査中

2. 学会発表

Ito J, Fujiwara T, Nomura I. Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disease: a systematic review. EAACI-WAO (EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY - WORLD ALLERGY ORGANIZATION) World Allergy & Asthma Congress 2013

G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

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

消化管を主座とする好酸球性炎症症候群の診断治療法開発、疫学、病態解明に関する研究

分担研究者 新井 勝大 国立成育医療研究センター 消化器科 医長

研究要旨

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立のために、オンライン登録システムの改訂を行うとともに、消化器内視鏡の実施による、内視鏡所見・病理組織所見の検討、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析による診断法の確立を試みた。

A 研究目的

新生児-乳児における食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意)の症例集積と、診断法・治療法の確立

B 研究方法

1) N-FPIES の症例集積を充実させる重要なミッションが、症例を分析し、疾患概念を構築することである。このために、患者情報を集めるための新規オンライン登録システムを作成する。

2) また、臨床現場で非常に重要と思われる、N-FPIES と EGE の鑑別診断として、既に研究が始まっている「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」とも連携し、新生児-乳児期を含む小児期の腸管炎症性疾患のより迅速で適切な診断のためのデータ集積を行う。

3) N-FPIES を含む小児期の腸管炎症を本体とすると思われる患者において、臨床経過に加え、診断目的で行った内視鏡検査の内視鏡所見と病理組織所見、また消化管組織のマイクロアレイ解析を行い、その治験の集積により、疾患特異的発現パターンを特定する。

C 研究結果

1)新規オンライン登録システムが稼働した。これまでに、650 の症例が登録された。生命の危機に及ぶ重症例も多く報告された。
2)「日本小児炎症性腸疾患レジストリ研究」も2012 年秋より症例のオンライン登録が始まり、50 名を超える症例が登録され、その特徴につ

いての情報が集まり始めた。

3) N-FPIES、EGE 患者に加え、炎症性腸疾患患者における消化管組織のマイクロアレイ解析、ケモカイン解析が始まった。N-FPIES、EGE の疾患特異的パターンの特定に向けて、研究が進行している。

4)「食物アレルギーの内視鏡所見」の総説を小児外科雑誌に掲載した。

D 考察

その罹患数が劇的に増えてきている N-FPIES、EGE と思われた小児患者の中には、炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎）、免疫不全関連腸炎（慢性肉芽腫症関連腸炎他）などが含まれ、その鑑別には、内視鏡所見や、アレルギー用ミルクに対する臨床経過のみでなく、消化管粘膜組織所見、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ等の解析による疾患特異的パターンの同定が有用であると思われた。今後、研究を継続する中で、その検討を継続する必要がある。

E 結論

N-FPIES、EGE 患者はその疾患概念の周知もあり、増多していることが明らかとなった。N-FPIES、EGE との鑑別を要する疾患群に対しても、同様に研究を進めていく必要がある。消化器内視鏡検査、消化管粘膜病理組織、ケモカイン、消化管組織マイクロアレイ解析は、それらの鑑別に有用で、症例の蓄積による疾患特異的パターンの同定が可能と思われ、研究の継続が望まれる。

F 健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G 研究発表

1. 論文発表

- ① Jimbo K, Arai K, Kobayashi I, Matsuoka K, Shimizu H, Yanagi T, Kubota M, Ohtsuka Y, Shimizu T, Nakazawa A: A Case of Isolated Autoimmune Enteropathy Associated with Autoantibodies to a Novel 28 kilodalton Duodenal Antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013 Sep 11 ; [Epub ahead of print]
- ② 新井勝大, 船山理恵, 清水泰岳, 箕輪圭, 伊藤玲子, 野村伊知郎, 松井陽 : セレン欠乏を認めた小児消化器疾患患者におけるセレン投与量の検討. *日本小児科学会雑誌* (Accepted)
- ③ 箕輪圭, 新井勝大 : [小児の消化器疾患一症候から最新の治療まで] 症候からみた消化器疾患 吐血・下血. *小児科診療* 2013 ; 76(2) : 205-209
- ④ 野村伊知郎, 新井勝大, 清水泰岳, 高橋美恵子, 正田哲雄, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治 : [好酸球性消化管疾患の概念と取り扱い] 小児における好酸球性消化管疾患の概念 小児と成人における異同に主眼を置いて. *胃と腸*. 2013 ; 48 (13) : 1897-1903
- ⑤ 新井勝大 : 腹痛. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 42-44
- ⑥ 箕輪圭, 新井勝大 : 嘔吐. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 45-47
- ⑦ 新井勝大 : 吐血・下血. 独立行政法人

国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 48-51

- ⑧ 箕輪圭, 新井勝大 : 下痢. 独立行政法人国立成育医療研究センター病院編集、松井陽・奥山虎之編集主幹, 国立成育医療研究センター病院小児臨床検査マニュアル, 診断と治療社, 2013 ; 55-58

2. 学会発表

- ① Arai K, Shimizu H, Ogura C, Funayama R, Hosoi K, Matsui A : The Characteristics of Pediatric-Onset Inflammatory Bowel Disease at a Japanese Children's Hospital: Comparison to EUROKIDS Data Using Paris Classification. *NASPGHAN Annual Meeting* , Chicago, 2013. 10. 10
- ② Funayama R, Arai K, Shimizu H, Ito R, Minowa K, Nomura I, Watanabe T, Matsui A: Selenium Supplementation in Japanese Children with Gastrointestinal Disorders. *2013 Joint Meeting of 13th Asian Pan-Pacific Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* , Tokyo , 2013. 11. 3
- ③ 野村伊知郎, 森田英明, 新井勝大, 松田明生, 成田雅美, 大矢幸弘, 斎藤博久, 松本健治 : 新生児・乳児消化管アレルギーの発症日令、4つのクラスター及び欧米との差. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会, 神奈川, 2013. 5. 11
- ④ 高橋美恵子, 野村伊知郎, 宇佐美陽子, 小泉里恵, 近藤純子, 中里純子, 川口隆弘, 成田雅美, 新井勝大, 大矢幸弘 : 除去食治療に成功した乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸炎の症例について. 第35回日本臨床栄養学会総会・第34回日本臨床栄養協会総会, 京都, 2013. 10. 5
- ⑤ 野村伊知郎, 森田英明, 正田哲雄, 松田明生, 山田佳之, 大塚宜一, 新井勝大, 大矢幸弘,

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

斎藤博久, 松本健治: 食物アレルギー (疫学)
新生児一乳児消化管アレルギー、オンライン
登録システムの解析. 第 50 回日本小児ア
レルギー学会, 神奈川, 2013. 10. 20

- ⑥ 新井勝大, 国崎玲子, 虻川大樹, 石毛崇, 岩
間達, 望月貴博, 井上幹大, 清水泰岳, 平野
友梨, 船山理恵: 日本小児炎症性腸疾患レ
ジストリ研究報告 2013. 第 14 回日本小児
IBD研究会, 東京, 2014. 2. 2

H 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

疾患概念確立のためのオンライン登録システム

現在、稼働しているものが2つある。

A サイト <http://www.fpies.jp/>



B サイト <https://www.egid.jp/>



A サイトは、2009 年稼働開始 新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES) 0-1 歳発症を登録してきた

B サイトは稼働開始したところであり、

1. 成人 EGID
2. 2-19 歳 EGID
3. 0-1 歳 N-FPIES

の3部にわかれて、登録される。

A サイトと B サイト (2-19 歳 EGID で代表させる) の登録内容を次に示す。

父	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> その他
母	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> その他
同胞1	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> その他
同胞2	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> その他
	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> BA <input type="checkbox"/> AR <input type="checkbox"/> AD <input type="checkbox"/> FA <input type="checkbox"/> その他
(BA: 気管支喘息、AR: アレルギー性鼻炎/花粉症、AD: アトピー性皮膚炎、FA: 食物アレルギー)	

妊娠合併症	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 時期
胎児エコーの異常所見	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 時期
母の感染症	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (<input type="checkbox"/> MRSA検出) 時期
母の抗生物質使用	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (薬剤名) 時期
不正性漏出血	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 時期
切迫流産、早産	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり 時期
妊娠中の牛乳・乳製品の摂取について	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> 完全除去 <input type="radio"/> 少なめに摂取していた <input type="radio"/> 特に意識せず摂取していた <input type="radio"/> 乳製品を毎日とっていた <input type="checkbox"/> その他

陣痛発来時期	在胎 週
前期破水	<input type="radio"/> 不明 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
在胎週数	週
早産の場合、その原因、推定	
分娩形式	<input type="radio"/> 自然 <input type="radio"/> 帝王切開 <input type="radio"/> 吸引 <input type="checkbox"/> その他
出生体重	g
アプガースコア	1分 点 / 5分 点
分娩時特記事項	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (<input type="checkbox"/> 呼吸障害 <input type="checkbox"/> 細菌感染症 <input type="checkbox"/> その他)
エリスロポエチン製剤の使用の有無	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (年 月 日 ~ 年 月 日) (生後 歳 月 日 ~ 生後 歳 月 日)

先天性疾患	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり (疾患名:)
開腹・開胸手術歴	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり
その他既往歴	<input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり

診断困難症例か否か
 途中でフォローが切れた場合の年月
 症状が今も持続している場合は、2014年1月現在症状持続とおかきください

記入項目

発症時の症状ページ

<p>原因ミルク</p>	<p>開始日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p><input type="checkbox"/> 普通ミルク (ミルク名 <input type="text"/>) <input type="checkbox"/> その他 <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> 母乳 <input type="checkbox"/> 混合 (ミルク名 <input type="text"/>)</p> <p>母の乳製品除去: <input type="checkbox"/> 完全除去 <input type="checkbox"/> 不完全除去 <input type="checkbox"/> 除去なし 原因ミルク、母乳などをチェックお願いします</p> <p>強化母乳の使用: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり</p>
<p>初発時の症状をお書きください</p>	<p><input type="checkbox"/> 嘔吐</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p>回数: <input type="text"/> (回/日) <input type="checkbox"/> 胆汁性嘔吐認める</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 血便</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p><input type="checkbox"/> 点状 <input type="checkbox"/> 斑状 <input type="checkbox"/> 多量</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 下痢</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p><input type="checkbox"/> 泥状 <input type="checkbox"/> 水様 <input type="text"/> (回/日)</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 腹部膨満</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 体重増加不良</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p>その時の体重 <input type="text"/> g</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 不活発</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 無呼吸発作</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 発熱</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 皮膚症状</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p><input type="checkbox"/> 湿疹 <input type="checkbox"/> 蕁麻疹</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> イレウス</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> 低血圧</p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> その他の症状1 <input type="text"/></p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日 <input type="text"/></p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> その他の症状2 <input type="text"/></p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日 <input type="text"/></p> <hr/> <p><input type="checkbox"/> その他の症状3 <input type="text"/></p> <p>出現日 <input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日 <input type="text"/></p>
<p>重大な合併症</p>	<p><input type="checkbox"/> 腸穿孔 <input type="checkbox"/> イレウス <input type="checkbox"/> 死亡</p> <p><input type="text"/>年 <input type="text"/>月 <input type="text"/>日 / 生後 歳 か月 日</p> <p><input type="text"/></p>

記入項目
検査について
血液など検査所見

検査項目	
末梢白血球数 /μl	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
好中球 %	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
好酸球 % 好酸球最高値	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
CRP mg / dl	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
GOT (AST) IU/l	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
GPT (ALT) IU/l	初発時： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日) 最高値： [] ([] 年 [] 月 [] 日) / (生後 歳 か月 日)
リンパ球刺激試験	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 国立成育医療センター <input type="checkbox"/> 静岡県立こども病院へ依頼 ([] 年 [] 月 [] 日 / (生後 歳 か月 日)) オンライン登録システムを利用して依頼いただいたリンパ球刺激試験以外は 下の自由記述欄に結果を記載してください。
ブリックテスト (スクラッチテストの場合 は、下の自由記述欄にご記 入ください)	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 ([] 年 [] 月 [] 日施行) / (生後 歳 か月 日施行) 対照： <input type="checkbox"/> グリセリン溶液(トリイ) 膨疹 [] mm × [] mm <input type="checkbox"/> 生理食塩水 紅斑 [] mm × [] mm <input type="checkbox"/> その他 []
	ヒスタミン 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm
	抗原： [] 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm
	抗原： [] 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm
	抗原： [] 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm
	抗原： [] 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm
	抗原： [] 膨疹 [] mm × [] mm 紅斑 [] mm × [] mm

パッチテスト	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日施行) / (生後 歳 か月 日施行) <input type="text"/>
細菌学的検索	皮膚 <input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 有意菌なし <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> その他 (<input type="text"/>) <input type="checkbox"/> 咽頭 <input type="checkbox"/> 鼻腔 <input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 有意菌なし <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> その他 (<input type="text"/>) 便 <input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 有意菌なし <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> その他 (<input type="text"/>) その他: <input type="text"/> <input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 有意菌なし <input type="checkbox"/> MRSA <input type="checkbox"/> その他 (<input type="text"/>)
その他特記所見	<input type="text"/>

その他特記所見	
便EDN	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行
便潜血	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日施行) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり (所見: <input type="text"/>)
便脂肪染色	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日施行) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり (所見: <input type="text"/>)
クリニテスト	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日施行) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり (所見: <input type="text"/>)
便粘液細胞診:好酸球	<input type="checkbox"/> 未施行 <input type="checkbox"/> 施行 (<input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日施行) / (生後 歳 か月 日) <input type="checkbox"/> 異常なし <input type="checkbox"/> 異常あり (所見: <input type="text"/>)
その他特記所見	<input type="text"/>