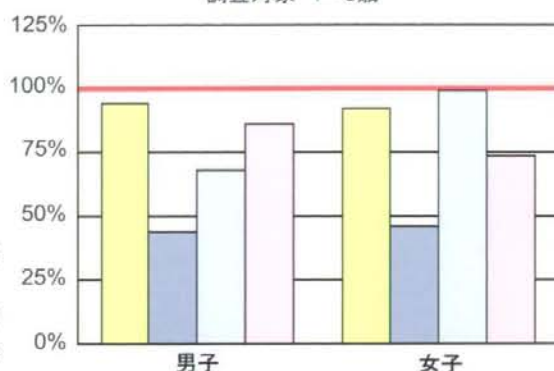
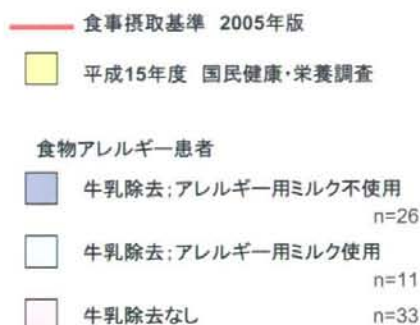


IX. 食物アレルギー患者の現状（背景）

食物アレルギー患者の栄養摂取状況

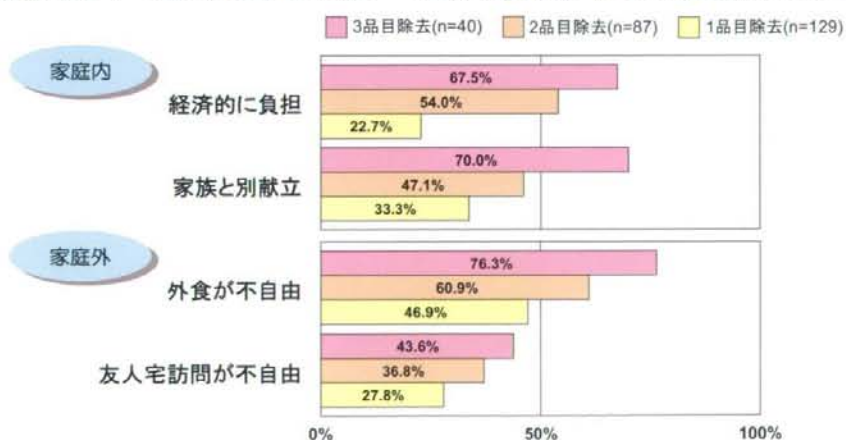
《カルシウム摂取量比較》



- 💡 適切な栄養指導に基づき食事バランスを意識すれば、カルシウム以外の栄養素の摂取量に問題は生じにくい。
 - 💡 特に牛乳アレルギーの患者はカルシウム摂取量が平成15年度国民健康・栄養調査より著しく低下した。しかし、アレルギー用ミルクで代替することによってカルシウム摂取量は増え、国民健康・栄養調査に近づいていた。
 - 💡 一般的に食物アレルギーの原因とはならず、除去の必要がない油脂や糖類などを極端に控えている場合、栄養素摂取に問題が生じることがある。
- ➡ 栄養指導では、患者の食品全般の摂取状況の確認をすることが必須である。

除去品目数が増えるとQOLが低下する

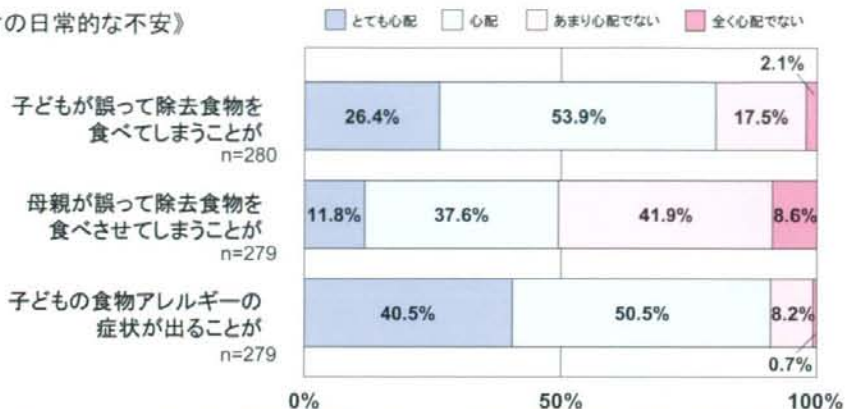
《食物アレルギー児の食生活での制約 —主要原因食物(卵・乳・小麦)除去品目数による比較—》



- 💡 鶏卵、牛乳、小麦のいずれかを除去している場合、除去品目数が増えるにつれて家庭内外での食生活の制約が大きくなり、QOLが低下する。
- ➡ 栄養指導では、除去品目数が多い患者に対して、特に食生活での負担を軽減するような具体的なアドバイスが不可欠である。

保護者は日々不安を抱えて生活している

《保護者の日常的な不安》

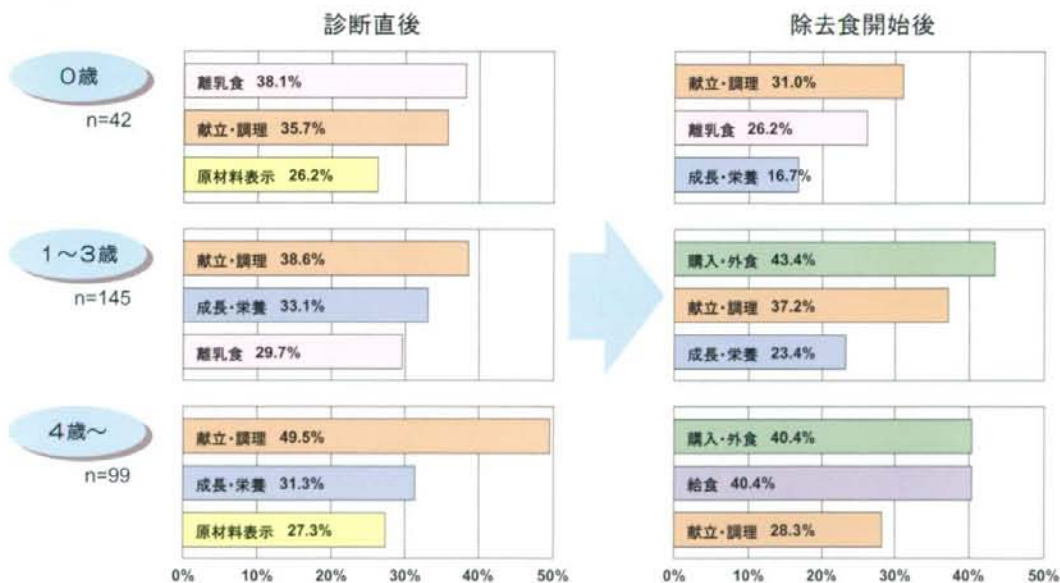


💡 除去食生活のストレス、誤食や発症に対する不安、周囲の無理解、非協力などにより、食物アレルギー患者および保護者には日々計り知れない心理的な負担がかかっている。

➡ 栄養指導では、栄養面だけの指導に終始するのではなく、患者、保護者が日常的に抱える悩みに配慮する必要がある。

経過によって保護者の悩みは変化する

《保護者の食物アレルギーに関する悩みの変化》



💡 食物アレルギーに関する悩みは、診断直後は献立や調理に関することが多い。除去食を開始すると、1歳以上では食材購入や外食に関する悩み、4歳以上では給食に関する悩みが増加してくる。

➡ 栄養指導では、診断後の時間経過や患者年齢を意識し、個々に合わせた悩みへの対応することに留意する。

栄養食事指導指示箋

[食物アレルギー用]

患者ID _____
 氏名 _____
 生年月日 _____
 性別 _____

指示日:平成 年 月 日

外来	科	病棟	主治医
身長	cm	体重	kg
		標準体重	kg
予約日	平成 年 月 日	時 分	
個人指導	(初回・継続)	算定	(加算・非加算)

【指示栄養量】 食事基準に準ずる

離乳食(1回食・2回食・3回食・完了期)
 幼児食・学童食・離乳食前(母:授乳婦食)
 その他()

エネルギー	E比率	kcal
たんぱく質	%	g
脂質	%	g
炭水化物	%	g
食塩		g

S:M:P(3:4:3)または(: :)

【病名】

食物アレルギー アナフィラキシー既往(あり・なし)
 臨床型(アトピー型*・即時型・その他)
 {その他

*食物アレルギーの関与する乳児アトピー性皮膚炎

【指示事項】

【除去食物指示】(該当する項目に○をつける) *摂取可能な量については、詳細な指示を主治医に確認する。

除去食物		
鶏卵	完全・少量可*	
牛乳	完全・少量可*	アレルギー用ミルク(要・不要) [ミルフィーHP・MA-mi・ペプディエット・MA-1 エレメンタルフォーミュラ]
小麦	完全・少量可*	
大豆	完全・少量可*	(しょうゆ・みそ)は可
魚()	完全・少量可*	だしは可
その他の食物: 甲殻類、軟体類、魚卵、貝類、肉類(鶏・豚・牛) いも類()、そば、ピーナツ、ナッツ()、ごま 果物()		

母の除去食物	
◆授乳中、必要な場合のみ	
鶏卵	完全・少量可*
牛乳	完全・少量可*
小麦	完全・少量可*
大豆	完全・少量可*
魚	完全・少量可*
その他の食物	

【栄養指導重点事項】

A. 食物アレルギーの基本指導	F. 患者、保護者の悩み対応
B. 食物除去の考え方	1) 家族や周囲の協力
1) 除去が過剰	2) 献立
2) 除去が不徹底	3) 食品の購入
C. 解除の進め方	4) 外食
D. 栄養評価	5) 園や学校の給食対応
E. 離乳食	
その他	

■ 栄養食事指導記録 ■

実施日時	平成 年 月 日	時 分 ~ 時 分	担当管理栄養士
対象	本人・(母・)	指導回数(初回・継続 回目)	
S:			
O:			
A:			
P:	<input type="checkbox"/> 除去食物について <input type="checkbox"/> 加工食品のアレルギー表示について <input type="checkbox"/> 混入や誤食を避けるための注意点 <input type="checkbox"/> 食品構成に基づく食事計画 <input type="checkbox"/> 数日間の具体的な献立例		
主治医への連絡事項			
□次回、食事記録(回収・返却(栄養評価))			

本手引きは下記のホームページよりPDFファイルをダウンロードできます。

- 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

<http://www.hosp.go.jp/%7Esagami/rinken/crc/index.html>

- 食物アレルギー研究会

<http://foodallergy.jp/>

- 財団法人 日本アレルギー協会

http://www.jaanet.org/guideline/05_syoku/index.html

- リウマチ・アレルギー情報センター

<http://www.allergy.go.jp/allergy/guideline/index.html>

ハイリスク新生児入院施設における

新生児ミルクアレルギー 疑診時の診療の手引き

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

食物アレルギーの 発症・重症化予防に関する研究

主任研究者: 今井 孝成
独立行政法人 国立病院機構相模原病院 小児科

分担研究 新生児ミルクアレルギーに関する検討

分担研究者: 板橋 家頭夫 (昭和大学医学部 小児科)
研究協力者: 宮沢 篤生 (昭和大学医学部 小児科)

「ハイリスク新生児入院施設における 新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」 検討委員会

委員 (50音順)

板橋 家頭夫 (昭和大学 医学部 小児科)

今井 孝成 (独立行政法人国立病院機構 相模原病院 小児科)

上谷 良行 (兵庫県立こども病院 小児救急集中治療科)

海老澤 元宏 (独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター アレルギー性疾患研究部)

大塚 宣一 (順天堂大学 医学部 小児科)

北島 博之 (独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科)

木村 光明 (静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科)

楠田 聡 (東京女子医科大学 母子総合医療センター)

清水 俊明 (順天堂大学 医学部 小児科)

宮沢 篤生 (昭和大学 医学部 小児科)

作成協力

杉崎 千鶴子

(独立行政法人国立病院機構 相模原病院臨床研究センター アレルギー性疾患研究部)

(注)現時点では新生児ミルクアレルギーの診断基準は確立されておらず、本冊子は当委員会で新生児医療の現場で本症が疑われた場合の診断の道筋を示したものである。今後この領域の知見が増えるにつれて内容が変わりうることを予めお断りしておく。

はじめに

新生児期のミルクアレルギーは、消化管から吸収された人工乳や母乳に含まれる牛乳抗原に対し免疫学的機序を介して過敏症状が惹起される病態であり、消化器症状を主体とした様々な症状を呈することが知られている¹⁾³⁾。

牛乳抗原は出生直後の未熟な腸管が最初に曝露される異種抗原であり、新生児ミルクアレルギーは生後最も早期に発症しうる食物アレルギーである。本症は、従来、乳幼児期以降に認められる他の食物アレルギーと同様にIgE抗体を介した即時型アレルギー反応が背景にあると考えられてきた³⁾。しかしながら、新生児期にミルクアレルギーを疑われた例でIgE抗体の明らかな上昇を伴うことは少なく、近年ではIgE抗体の上昇を伴わない遅延型(非即時型)アレルギー反応の関与も考えられている⁴⁾。遅延型アレルギー反応には細胞性免疫の関与が示唆されているが、現在のところ発症機序の詳細は明らかでない。また、遅延型アレルギー反応を検出するうえで臨床的に汎用性が高く有用な指標となる検査も存在しないため、抗原除去試験、抗原負荷試験以外の確立された診断方法はない。

抗原負荷試験は即時型、遅延型によらず、食物アレルギーを診断するうえで原則として必須であるが、生後間もない新生児、とくに新生児集中治療室(neonatal intensive care unit; 以下NICU)に入院しなければならない低出生体重児や様々な合併症を有するハイリスク新生児に対する負荷試験は、安全面を考慮すると困難ことが多い。一方で、診断が遅れたために重症化した例や、適切な栄養管理が行われなかった例も存在する。本冊子はこのような背景を踏まえ、本冊子は本症が疑われた時点で対応すべき道筋を示すことに力点を置いている。換言すれば、NICUをはじめとしてハイリスク新生児を診療している新生児医療の現場において、本症が疑われる新生児を早期に発見し重症化を予防するとともに、適切な栄養管理を実践することを主眼にしている。

この手引きは、厚生労働科学研究の一環として行われた「新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する研究」⁵⁾⁶⁾において、NICUを有する施設を対象に全国調査を行った結果に基づいている。また、本症の症状や出現頻度などがNICUに入院しない新生児と同様であるかどうか明らかでないことから、本冊子のタイトルを「ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き」とした。なお、これまで新生児を対象に本症の診断に関する大規模な検討は行われておらず、この手引きに採用されている検査等に関しては、必ずしも十分なエビデンスに基づくものではない。したがって、今後この領域の知見が増えるならば内容の改訂が必要となることはいうまでもない。

生後早期に消化器症状を示す ミルクアレルギーの歴史的背景と病型分類

1940年 Rubinらは牛乳除去により軽快する血性下痢症状を呈する新生児例を報告した⁷⁾。1967年には Gryboskiらが牛乳の除去により軽快した重症腸炎の8例を報告している⁸⁾。これ以後、牛乳蛋白により惹起される消化器症状を主体とした過敏症状がミルクアレルギー、あるいは牛乳アレルギーなどとして報告されるようになった。

従来、生後早期のミルクアレルギーは、乳幼児期以降の一般的な即時型食物アレルギーと同様に、IgE抗体がその病態に関与していると考えられてきた。しかし、1986年 Powellにより Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) という概念が提唱され、生後早期に発症するIgEを介さない牛乳蛋白に対する消化管アレルギーが注目されるようになった^{9,10)}。我が国の「厚生労働科学研究班による食物アレルギー診療の手引き2008」においても新生児のミルクアレルギーは「新生児消化器症状」と分類され、IgE非依存型の遅延型反応の関与が示唆されている¹¹⁾。新生児栄養フォーラムにおいても2003年、2008年の2度にわたり本疾患に関するワークショップが開催されており、最近では本疾患に対する認識は徐々に広まりつつある^{12,13)}。

わが国においては、いわゆる「ミルクアレルギー」に包括される疾患群を指す用語として、前述の「新生児消化器症状」をはじめ、「新生児・乳児消化管型アレルギー」、「新生児アレルギー性腸炎」など様々な表記がなされている。これらの病態の本質は「新生児期～乳児期早期に発症する消化器症状を主体とした牛乳蛋白に対する食物アレルギー」であり、多くは「IgE抗体の関与する即時型反応とは病態が異なる」という点で一致している。新生児医療の現場においては、便宜的、慣例的に「新生児ミルクアレルギー」として包括されることが多い。本研究班では新生児科医に馴染みの深い「新生児ミルクアレルギー」を疾患名として採用しているが、今後用語の統一についても検討を重ねていく必要がある。

現在、消化器症状を主症状とした食物アレルギーは、それぞれの免疫学的機序、臨床的特徴に基づき表1^{14,15)}に示すような病型分類が試みられている。だがこれらの病態の詳細は十分に明らかにされておらず、各病型の疾患概念がオーバーラップしており、しばしば鑑別が困難である。現時点で、新生児ミルクアレルギーとして包括されIgE非依存性と考えられているのは、下記のようなものがある。

機 序	病 型
IgE依存型	即時型食物アレルギー(消化器アナフィラキシー) 口腔アレルギー症候群(OAS)
IgE依存型 and/or IgE非依存型 (細胞性免疫)	アレルギー性好酸球性食道炎 アレルギー性好酸球性胃腸炎
IgE非依存型 (細胞性免疫)	Food protein-induced enterocolitis Food protein-induced proctocolitis Food protein-induced enteropathy

表1：消化器症状を主体とする食物アレルギーの分類

1. [Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)]

【病 態】上部消化管から下部消化管にわたる好酸球浸潤を特徴とした IgE 非依存性の反応である。

【発症月齢】生後3か月までに発症することが多い。

【症 状】血便、下痢に加えて原因食物摂取から1～3時間以内の嘔吐や腹部膨満が見られることが多く、蛋白漏出をきたすこともある^{9,10)}。低血圧やショックに陥る児が約15%認められるため、抗原負荷試験にはリスクを伴う^{10,15)}。Powellらは抗原負荷試験をもって本症の診断基準としているが、慎重な対応が必要である。本邦では食物抗原特異的リンパ球刺激試験陽性をもって本症と診断した報告が散見されるが、Proctocolitisや Enteropathyとの鑑別が十分に行われていないのが現状である。また病態上、アレルギー性好酸球性胃腸炎との鑑別が問題となる。抗原はミルクだけでなく大豆乳に含まれる蛋白も原因となる。

2. [Food Protein-Induced Proctocolitis]

【病 態】消化管粘膜上皮と固有層への好酸球浸潤を特徴とする IgE 非依存性の反応である。

【発症月齢】生後数か月以内の発症が多い。

【症 状】病変が下部消化管に局限するため、全身状態は良好に保たれ、発育不良を来たすことは少ない。血便以外に明らかな症状を伴わないことが特徴である。

外来診療においても比較的高頻度に遭遇する病態と考えられる。母乳栄養児での発症が約半数を占めているが¹⁶⁾、母親の乳製品除去や治療乳の導入のみで軽快することが多い。

【補 足】Ohtsukaらは、経腸栄養開始前に本症と同様の臨床像を呈する新生児の2例を報告している。これらの症例では抗原刺激による免疫学的機序を説明できないが、消化管粘膜固有層への好酸球浸潤が認められる。この病態を Neonatal Transient Eosinophilic Colitis (NTEC) と定義し、新生児ミルクアレルギーと区別している¹⁷⁾。

3. [Food Protein-Induced Enteropathy]

【病 態】小腸病変を主体とし、好酸球浸潤の他、小腸の斑状の絨毛萎縮、陰窩の過形成やリンパ球浸潤を特徴とする。

【発症月齢】Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) よりやや遅れて発症することが多い。

【症 状】消化管の吸収障害による下痢や脂肪便を認め、長期にわたれば体重増加不良をきたすこともある¹⁶⁾。

4. [アレルギー性好酸球性食道炎／胃腸炎]

【病 態】食道、胃、腸管粘膜における好酸球の浸潤を特徴とする。

【発症月齢】全年齢層で発症が認められるが、新生児期には比較的にまれな病態と考えられる。

【症 状】病変の部位、進展により多様な消化器症状を呈する。食道炎では胃食道逆流による嘔気、嘔吐や嚥下困難、胃腸炎では幽門狭窄症様の噴水状嘔吐や体重減少、発育障害、嘔吐、下痢、下血などを呈する。IgE 依存性反応と細胞性免疫の両者が関与すると考えられているが、胃食道逆流症は新生児期に嘔吐や腹部膨満を伴う体重増加を認める児では必ず鑑別すべき疾患であるため、診断の際には本症の合併も考慮する必要がある。

新生児期～生後早期の ミルクアレルギーの臨床症状

生後早期のミルクアレルギーでは消化器症状を主体とした様々な臨床像を呈することが報告されている。Hostが229例の小児のミルクアレルギーに関する論文をまとめたReviewでは、皮膚症状が50～70%、消化器症状が50～60%、呼吸器症状が20～30%に認められ、大多数はこのうちの2つ以上を合併している¹⁰⁾。これまで新生児期に限定した同様の報告は認められないが、我々が行った全国調査では嘔吐、下痢、下血、腹部膨満などの消化器症状が約9割の児で認められる一方で、皮膚症状、呼吸器症状を呈する児は少数であり、消化器症状を単独で認めることが多かった。また、アナフィラキシーを示唆する血圧低下やアシドーシスなどの循環不全が7%程度認められている(図1)。これらの症状が出現した日齢の中央値は日齢7(0-67)であり、全体の約4割は日齢6までの早期新生児期に発症していた(図2)。

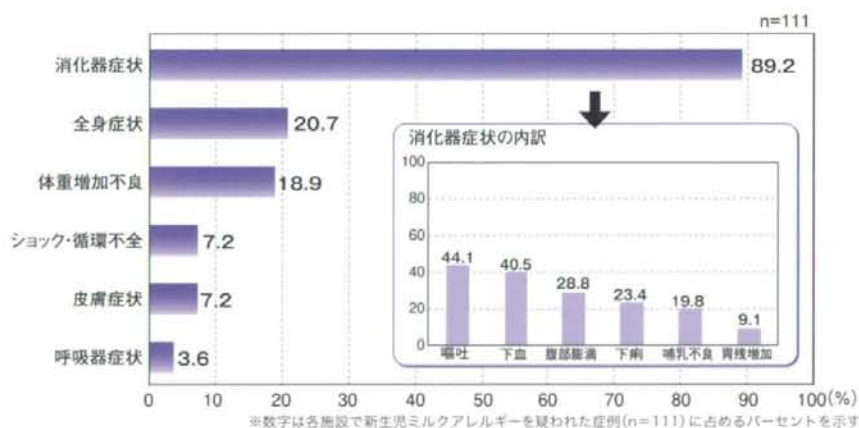


図1：新生児ミルクアレルギー疑診例の臨床症状（全国調査）

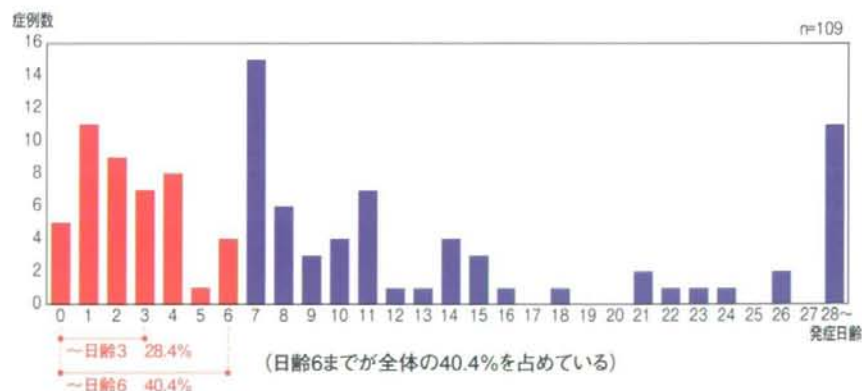


図2：発症日齢の分布（全国調査）

指標となる検査項目

国内調査では、新生児ミルクアレルギーが疑われた場合に各施設で行われているアレルギー関連検査の内訳は表2に示したような結果であった。以下、これらの検査の有用性や限界について説明する。

1. CAP-RAST

本検査は、一般的に即時型アレルギーの指標として用いられており、遅延型アレルギー反応の関与が示唆される新生児期のミルクアレルギーの指標として単独で用いることは適切でない。ただし本検査は抗原特異性が高く、即時型反応による消化管アナフィラキシーや、細胞性免疫による遅延型反応が疑われる症例の一部でも陽性となり得る。

対象や陽性基準はそれぞれ異なるが、乳児期を含む生後早期のミルクアレルギーにおけるIgE依存性ミルクアレルギーの占める陽性率は40～60%とされている^{19,22)}。全国調査においても、新生児ミルクアレルギーが疑われた約70%の児にCAP-RASTが実施されており、その陽性率(スコア1以上)は約30%であった。

CAP-RAST陽性例では、その後牛乳蛋白に対する耐性を獲得しにくいことが報告されており、本症の予後や、将来的な気管支喘息、アトピー性皮膚炎など他のアレルギー疾患の合併のリスクを推測する上では有用であると考えられている^{10,18,22,23)}。病初期には陰性であっても経過中に陽性化することや、一方では経過中に陰性化することもあるため繰り返し検査を行うことが必要である。

2. 皮膚テスト

全国調査では皮膚テストが実施されたケースは1例もなかった。プリックテストはCAP-RASTと同様にFood Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)をはじめとするIgE非依存型アレルギー反応では陽性とはならない^{10,15,21)}。パッチテストについては、乳児における遅延型ミルクアレルギーで陽性となることが報告されているが^{24,25)}、新生児期における有用性や安全性は明らかではない。

	実施率	陽性率
特異的IgE(Immuno CAP法)	88.3% (98/111)	29.6%* (29/98)
皮膚テスト(プリックテスト)	なし	—
便中好酸球	50.5% (56/111)	73.2% (41/56)
末梢血好酸球	88.3% (98/111)	56.1%** (55/98)
リンパ球刺激試験	22.5% (25/111)	84.0% (21/25)

* 特異的IgEの陽性基準はclass 1(0.35IU/mL)以上とした。

** 末梢血好酸球の陽性基準は700/ μ l以上とした。

表2：新生児ミルクアレルギー疑診例におけるアレルギー検査の実施率と陽性率（全国調査結果）

3. 便中好酸球

消化管における好酸球性炎症を証明する方法として、腸管粘膜の生検が最も信頼性が高いと考えられているが²⁶⁾、侵襲性や簡便性を考慮するとスクリーニング検査として用いることは現実的ではない。より簡便な手段として、新生児期のミルクアレルギーで便粘液中に好酸球が認められることが報告されており²⁷⁻²⁹⁾、Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) の診断においても指標の一つとなっている⁹⁾。全国調査では約半数の児に対して実施されており、陽性率は約7割であった。とくに早期新生児期(日齢6まで)発症例では約9割と高い陽性率であった。

即時型、遅延型いずれにおいても診断の指標となりうるが、抗原特異性はなく、アレルギーの関与しない好酸球性腸炎でも陽性となる。本検査は定量性に欠けるが、陽性例では病勢を反映するとの意見もあり、治療効果の判定や抗原負荷試験の指標としても有用である。一方で正常新生児においても一過性に便中好酸球が検出されるとする報告もあり、その判定には注意を要する²⁹⁾。

一部の施設では検査科での取り扱いがないとの回答があったが、Hansel染色のキットにより比較的簡便に実施することが可能である⁹⁾。各施設で実施されている便中好酸球検査は、便の採取部位やそれぞれの施設における検査の手技の違いにより、必ずしも再現性が高いとはいえない。また、前述の通り定量性に欠ける検査法であるが、近年炎症性腸疾患の指標として用いられている便中EDN (eosinophil-derived neurotoxin) 測定の有用性が検討されている^{30,31)}。

4. 末梢血好酸球数

末梢血好酸球数の増加は、ミルクアレルギーを疑うきっかけの一つとなる検査所見である。しかしながら、早産児ではしばしば原因不明の好酸球増多を経験する。新生児の好酸球数の明確な基準値はないが、Gibsonらの分類では700/ μ l以上を好酸球増多と定義している³²⁾。本邦の報告では早産児113例のうち61例(54%)で好酸球増多が認められ、在胎週数や出生体重が少ないほど好酸球増多を呈することが報告されている³³⁾。早産児における好酸球増多の機序や臨床的意義は明らかではないが、感染症や輸血、壊死性腸炎、好酸球性腸炎においても好酸球増多を呈することが報告されており、本症との鑑別が必要となる³⁴⁾。

5. リンパ球刺激試験(Lymphocyte Stimulation Test; LST) またはリンパ球増殖反応

遅延型アレルギー反応はおもに細胞性免疫が関与していると考えられているが、現時点でその明確な病態は不明である。現在、遅延型アレルギー反応の指標として、リンパ球刺激試験(リンパ球増殖反応)の有用性が検討されている^{20,35)}。これまで遅延型アレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎では、食物に対するリンパ球増殖反応が亢進していることが報告されており³⁶⁾、本邦ではフローサイトメトリーを利用した本検査の遅延型食物アレルギーの診断における有用性が検討されている^{4,37)}。木村らは乳児期早期の消化器症状を主体とする牛乳アレルギーでは98.4%の症例で陽性であり、牛乳特異的IgEとリンパ球増殖反応との間には有意な正の相関を報告している³⁸⁾。

しかし、IgE依存性とIgE非依存性ミルクアレルギーではリンパ球増殖反応の結果に有意差は認められないとする報告もある^{39,40)}。全国調査でも陽性率は約7割と高かったが、実施率は低く、抗原特異的IgE陽性例に対して本検査を実施された症例はなかった。現状ではミルクアレルギーが疑われるものの抗原特異的IgEが検出されなかった症例に対して実施される傾向がある。今後は検討対象を拡げて、有用性の検証を行う必要がある。

現在商業ベースで実施可能な放射性同位元素(³H-thymidine) 取り込み法によるリンパ球刺激試験は、本来薬剤アレルギーの診断を目的としたものである。現時点では遅延型食物アレルギーの診断における有用性は不明確であり基準値も存在しないため、同様に検証が必要である。

6. その他の検査所見

本症では敗血症に類似した白血球、CRP値を示すことや原因不明の肝機能異常を認めることがある^{38,41)}。肝逸脱酵素のうち、ASTやALTに比べγ-GTPが上昇する例が多いとする報告があり⁴⁾、全国調査においても同様の傾向が認められた(表3)。

	n	最小値	25% タイル値	中央値	75% タイル値	最大値
白血球数 (μ l)	99	2900	9700	12100	16200	51100
CRP (mg/dl)	100	0	0.1	0.54	2	15
AST (IU/l)	85	9	20	30	43	413
ALT (IU/l)	86	1	7	11	17.25	482
γ GTP (IU/l)	25	36	133.5	179	262	689

表3：血液・生化学検査の結果（全国調査結果）

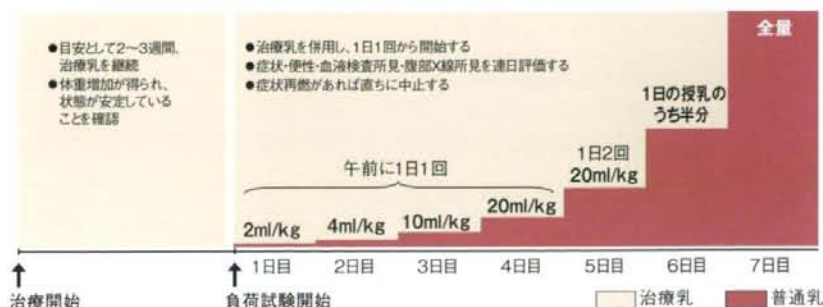
7. 抗原負荷試験

本来食物アレルギーの診断に抗原負荷試験は必須で、今のところIgE非依存性食物アレルギーを検出する唯一の方法である⁴²⁾。本来であれば、例え新生児期であっても、その診断には抗原負荷試験を原則とするべきである。しかしながらNICUに収容される早産児や様々な合併症を有する新生児では、負荷試験による重症化のリスクも高いと考えられ、とくに重症例では実施が困難であると予想される。

新生児期のミルク負荷試験に標準法はないが、その一例を示す(図3)。

- 負荷にあたっては、症状が十分に安定したことを確認し、陽性症状に十分に備える。
- 治療乳を併用しながら、初回の負荷量は1~2ml/kg程度の極少量の普通乳を、午前中の授乳のうちの1回から開始する。
- 負荷開始後、症状の再燃がなく、腹部所見や便性(便中好酸球や潜血反応)、血液検査所見、腹部X線所見の悪化を認めないことを確認したうえで、翌日以降負荷量を倍増していく。
- 通常の1回授乳量に達した後は、同量を1日2回、さらには1日の授乳のうちの半分というように回数を増やし、最終的には1週間程度かけて全量を普通乳としていく。
- ただし、児の状態によっては更に少量から、ゆっくりと時間をかける必要がある。

なお新生児期のミルクアレルギー児に対して、抗原負荷試験を「全例に行う」と回答した施設は15.2%であり、およそ半数の施設が「症例により実施するかどうかを検討する」と回答していた。また実際の実施率は14.5%であった。



注) 現状で負荷試験に標準法はなく、患者の状態や各施設の実情に合わせて改変する。

図3：抗原負荷試験の実施例

NICUで新生児ミルクアレルギーが疑われた場合の診療の流れ

現時点で抗原除去試験、負荷試験に代わる新生児ミルクアレルギーの診断基準は存在せず、各施設で独自の基準により診療が行われている⁴³⁾。生後早期の栄養管理が成長や発達に及ぼす影響は極めて大きいため、我々はミルクアレルギーを否定し得ない場合には確定診断に固執せず早期から積極的に治療的介入をしたほうが良いと考えている。全国調査の結果と既存の診断基準、ガイドライン^{9,44)}ならびに過去のミルクアレルギーに関する報告をもとに、NICUにおける暫定的な診療指針となるフローチャートを作成した(図4)。以下に、その内容を解説する。

1.【症状から本症を疑う・鑑別疾患】

消化器症状を呈するミルクアレルギーを早期に発見、診断するには、哺乳前には認められなかった血便などの消化器症状が哺乳開始後に認められた際に、本症を疑うことが何よりも重要である。ミルクアレルギーのスクリーニング検査と共に、症状に応じて血液生化学検査、各種画像診断(単純写真、消化管造影)、細菌培養、代謝スクリーニングなどにより表4にあげる疾患群との鑑別診断をすすめる。消化器疾患との鑑別は困難な場合もしばしばある。また、治療や手術の後にミルクアレルギーを発症しやすいとする報告もある⁴⁵⁾。

	疾患	参考となる検査項目、対応
消化器疾患	壊死性腸炎、腸回転異常症、胃食道逆流症、ヒルシュスプラング病、メックェル憩室、腸重積症、肥厚性幽門狭窄症など	各種画像検査(単純撮影、消化管造影、内視鏡検査など)、小児外科医との連携
感染症	細菌性腸炎、肺炎、髄膜炎、敗血症	各種培養検査、血液・尿・髄液検査、画像検査
凝固異常症	新生児メレナ(ビタミンK2欠乏症)、播種性血管内凝固異常症(DIC)など	血液・凝固能検査、アプトテスト
代謝異常症	先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症など	血糖、乳酸、ビルビン酸、タンデムマススクリーニング、アンモニア、血液ガス分析、アミノ酸分析、有機酸分析など
その他	食物不耐症(乳糖不耐症)	便クリニテスト、乳糖除去による便性改善

表4：新生児ミルクアレルギーと鑑別を要する疾患群

2.【スクリーニング検査】

主要なミルク抗原の特異的IgE(Immuno CAP法)、便中好酸球検査、必要であれば食物抗原特異的リンパ球刺激試験を行い、いずれかが陽性であればミルクアレルギーを疑い治療の適応と判断する。また特異的IgEと便中好酸球がともに陰性であっても、のちに陽性化することがあるため、繰り返し検査を行う。他の検査所見(末梢血好酸球増多、CRP、肝機能異常)や臨床経過から本症を否定しえない場合には診断に固執せず、直ちに治療を開始する。

3.【重症度評価と治療乳の選択】

スクリーニングの結果ミルクアレルギーが疑われた児に対しては、症状から重症度を評価し、ただちに治療乳の選択を行う。重症度は児の全身状態に及ぼす影響ならびに行われるべき治療、対応を基に3段階に分類した(表5)。

Grade IIに分類される全身症状の悪化を伴わない軽度の消化器症状(下痢、下血、嘔吐、腹部膨満)を認める児や体重増加が緩慢な児では、治療乳への変更のみで症状は軽快することが多い。下血を認める児でも全身

Grade	症状	対応
I	全身状態の悪化を伴わない軽度の消化器症状(下痢・下血・嘔吐・腹部膨満)	●母乳もしくは加水分解乳への変更 ●母乳栄養を行う場合は必要に応じて母親の抗原除去を考慮
II	Grade I・IIIのどちらにもあてはまらない	●禁乳・輸液管理 ●状態安定後に母乳もしくは加水分解乳へ変更 ●母乳栄養を行う場合は必要に応じて母親の抗原除去を考慮
III	●アナフィラキシー・循環不全 ●時として貧血を伴う大量下血 ●呼吸管理を要する呼吸器症状(無呼吸など)	●禁乳・輸液管理 ●集中治療管理(呼吸循環補助) ●最初からアミノ酸乳の使用を考慮

表5：新生児ミルクアレルギー疑診例の重症度分類

状態が良好であれば治療による経腸栄養を継続するが、消化器外科疾患との鑑別を慎重に行う必要がある。

全身状態の悪化を伴う Grade II 以上の場合には一定期間の絶飲食、輸液管理を行い、全身状態が安定した後、厳重な管理のもとで治療乳を開始する。治療乳は児への栄養学的、免疫学的利点のみならず、育児の視点からも、可能な限り母乳を選択する⁴⁴⁾。母乳を選択する場合には、**必要に応じて**母親の抗原除去を考慮しなければならない。母乳栄養が困難な場合や、母乳に対してもアレルギー症状を呈する場合には加水分解乳を選択する。加水分解乳に対してもアレルギー症状を呈する場合にはアミノ酸乳もしくは成分栄養剤が適応となる。

Grade III (アナフィラキシーや大量の下血、重篤な呼吸障害) で発症した時は最初からアミノ酸乳の使用を考慮する。アミノ酸乳は浸透圧が高く、それ自体で下痢を誘発しやすいため、低濃度から開始する。

また Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) では約6割の児で大豆蛋白に対しても同様の過敏症状を呈することが報告され、新生児のミルクアレルギーに対して大豆乳は原則として使用するべきではない⁴⁶⁾。

ミルクアレルギーであれば治療乳への変更(抗原除去)により症状が軽快、再燃することなく経過し、良好な体重増加が得られるようになることが多い。

4. 【抗原負荷試験とリスク因子】

Grade I の児、Grade II であってもリスク因子(極低出生体重児、チアノーゼ型心疾患、消化管手術後など)がない児では、抗原負荷試験による診断を原則とする(表6)。実施時期の目安としては、2~3週間治療乳を継続したうえで、十分な体重増加が認められ、全身状態が安定していることを前提とする。一般的に遅延型の負荷試験であれば、陽性症状リスクは即時型食物アレルギーに比べて低く、新生児期であっても比較的安全に行える。但し、負荷試験の実施時期や陽性リスクに関する明確なエビデンスは存在しないため、個々の症例に応じて慎重に判断する必要があり、負荷試験により全身状態の悪化が予想される場合(症状 Grade III など)には実施すべきではない。また、両親に対する十分なインフォームドコンセントが必須である。万が一の重篤な症状の出現に備えてモニター管理、静脈路確保のもと、蘇生薬や人工呼吸管理が開始できるように準備しておく。

生後早期の遅延型食物アレルギーを診断するための標準的な抗原負荷試験の方法は存在しないが、即時型反応と異なり、症状出現までに数時間以上を要する可能性がある。負荷試験の具体的な方法に関しては本冊子検査欄を参照されたい。

抗原負荷試験で陰性であった場合には診断の見直しを行い、陽性であった場合にはミルクアレルギーが確定する。

Grade	リスクなし	リスクあり
Grade I	実施する	実施する
Grade II	実施する	実施すべきではない
Grade III	原則禁忌	原則禁忌

※新生児ミルクアレルギーのリスク因子：出生体重1500g未満の児、チアノーゼ型心疾患、消化管手術後の児、その他重篤な基礎疾患を持つ児

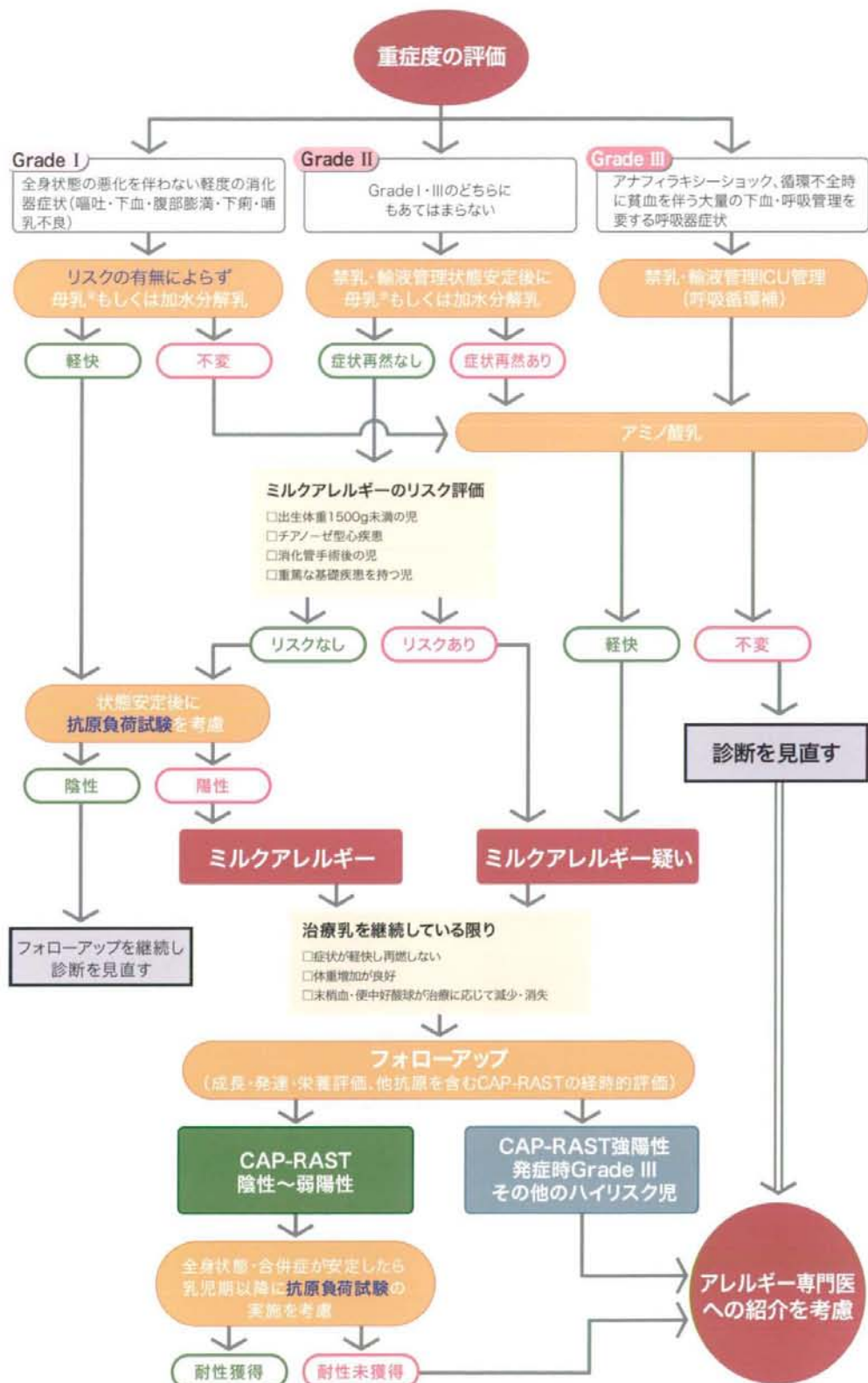
表6：抗原負荷試験の適応

5. 【フォローアップ】

NICU退院後のフォローアップでは成長、発達の評価に加えて微量元素等をも含めた栄養評価が必須である。また CAP-RASTは即時型反応の予測、本症の予後を推測する上でも有用であるため、陰性例であっても定期的な再評価が必要である。最終的な確定診断は十分な体重増加が得られ、全身状態や他の合併症が安定した乳児期以降の抗原負荷試験によって行う。ただし IgE抗体陽性例や重症例に対する負荷試験は慎重に行われなければならない。このような重症例は言うまでもないが、ミルクアレルギー児の診療に当たっては、常にアレルギー専門医へのコンサルトを考慮すべきである。



図4：新生児ミルクアレルギー疑診時の診療フローチャート



*母乳栄養を続ける場合、必要に応じて母親の抗原除去を考慮する。

おわりに

暫定的なものではあるが、今回新生児ミルクアレルギーが疑われた場合の診療の手引きを示した。新生児ミルクアレルギーは消化管穿孔やアナフィラキシー症状など重症化のリスクもあるため、適切な管理で重症化を予防しなければならない。今後、本指針に基づいた前方視的な症例の蓄積を行い、更なる検討と改訂が必須である。

文献

1. Fox AT, Thomson M. Adverse reactions to cows' milk. *Pediatrics and Child Health* 17: 288-294, 2007
2. El-Agamy El. The challenge of cow milk protein allergy. *Small Ruminant Research* 68: 64-72, 2007
3. 有田昌彦. ミルクアレルギー. 臨床新生児栄養学. 金原出版. 東京. pp328-343, 1996
4. 小尾真樹子, 岡田郁夫, 吉田隆実, 他. 人工乳により誘発される消化器症状への遅延型アレルギーの関与. *日児誌* 107: 1361-1366, 2003
5. 板橋家頭夫, 宮沢篤生, 今井孝成. 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究(主任研究者:今井孝成)一分担研究「新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する研究」. 平成18年度厚生労働科学研究報告書, 2007
6. 板橋家頭夫, 宮沢篤生, 今井孝成. 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究(主任研究者:今井孝成)一分担研究「新生児ミルクアレルギー(消化器症状型)に関する研究」. 平成19年度厚生労働科学研究報告書, 2008
7. Rubin MI. Allergic intestinal bleeding in newborn—a clinical syndrome. *Am J Med Sci* 200: 385-390, 1940
8. Gryboski JD. Gastrointestinal milk allergy in infants. *Pediatrics* 40: 354-362, 1967
9. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: Differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12: 28-37, 1986
10. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 133: 214-219, 1998
11. 海老澤元宏他. 食物アレルギー総論. 「食物アレルギー診療の手引き」検討委員会. 厚生労働科学研究班による食物アレルギー診療の手引き2008. pp2-3, 2008
12. 新生児栄養フォーラム. ワークショップII: 低出生体重児と消化管アレルギー. 第3回新生児栄養フォーラム抄録集. pp75-111, 2003
13. 新生児栄養フォーラム. ワークショップ: 新生児ミルクアレルギー. 第8回新生児栄養フォーラム抄録集. pp65-104, 2008
14. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 117: S470-475, 2006
15. Sampson HA. Summary and recommendations: Classification of Gastrointestinal Manifestations due to immunologic reactions to food in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(suppl):S 87-94, 2000
16. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30(suppl): S58-60, 2000
17. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 44: 501-505, 2007
18. Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 89(suppl): S33-37, 2002
19. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 45: 587-596, 1990
20. Motorich RD, Gottero C, Rezzonico Jr, C, et al. Cow's milk stimulated lymphocyte proliferation and TNF α secretion in hypersensitivity to cow's milk protein. *Clin Immunol* 109: 203-211, 2003
21. Maloney J, Nowak-Wegrzyn A. Educational clinical series for pediatric allergy and immunology: Allergic proctocolitis, food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic eosinophilic gastroenteritis with protein-losing gastroenteropathy as manifestations of non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 18: 360-367, 2007
22. Saarinen KM, Pelkonen AS, Makela MJ, et al. Clinical course and prognosis of cow's milk allergy are dependent on milk-specific IgE status. *J Allergy Clin Immunol* 116: 869-875, 2005
23. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 120: 1172-1177, 2007
24. Neggemann B, Reihel S, Wahn U. The atopy patch test (APT)—a useful tool for the diagnosis of food allergy in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 55: 281-285, 2000

25. de Boissu D, Waguët C, Dupont C. The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms. *J Pediatr* 142: 203-205, 2003
26. Odze RD, Wershil BK, Leichtner AM, et al. Allergic colitis in infants. *J Pediatr* 126: 163-170, 1995
27. 安原肇, 志田泰明, 西口将之, 他. 便粘液中好酸球が診断、経過観察に有用であった新生児アレルギー性腸炎の1例. *小児科臨床* 56: 2155-2159, 2003
28. 三科香, 伊藤直樹, 伊藤裕司, 他. 新生児期発症のミルクアレルギー. 周産期学シンポジウム 26: 103-108, 2008
29. 平野清美, 下条直樹, 勝木利行, 他. 正常新生児・乳児の便粘液中に出現する好酸球の解析 -食物アレルギー患者における便粘液中好酸球の動態との比較-. *アレルギー* 46: 594-601, 1997
30. Saitoh O, Kojima K, Sugi K, et al. Fecal Eosinophil Granule-Derived Proteins Reflect Disease Activity in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 94: 3513-3520, 1999
31. Wada H, Hoisawa T, Inoue M, et al. Sequential measurement of fecal parameters in a case of non-immunoglobulin E-mediated milk allergy. *Pediatr Int* 49: 109-111, 2007
32. Gibson EL, Vaucher Y, Corrigan JJ Jr. Eosinophilia in premature infants: relationship to weight gain. *J Pediatr* 95: 99-101, 1979
33. 大場邦弘, 河野寿夫. 早産児の好酸球数の検討. *未熟児新生児誌* 20: 49-55, 2008
34. Juul SE, Haynes JW, McPherson RJ. Evaluation of eosinophilia in hospitalized preterm infants. *J Perinatol* 25: 182-188, 2005
35. Kondo N, Fukutomi O, Agata H, et al. Proliferative response of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 99: 360-366, 1997
36. Kondo N, Fukutomi O, Motoyoshi F, et al. Lymphocyte response to food antigens in patients with atopic dermatitis who are sensitive to foods. *J Allergy Clin Immunol* 86: 253-260, 1990
37. 木村光明, 小尾真樹子. 遅延型食物アレルギーの診断 -有用性と限界-. *小児科* 45: 89-96, 2004
38. 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. *日誌* 112: 1787-1793, 2008
39. Shek LPC, Bardina L, Castro R, et al. Beyer K. Humoral and cellular response to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 60: 912-919, 2005
40. Hoffman KM, Deborah GH, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of allergy to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 99: 360-366, 1997
41. Saito M, Obi M, Kimura M. Infantile hepatic dysfunction improved by elimination of cow's milk formula. *Pediatr Allergy Immunol* 16: 445-448, 2005
42. Sicherer SH. Diagnosis and management of childhood food allergy. *Curr Probl Pediatr* 31: 39-57, 2001
43. 宮沢篤生, 今井孝成, 板橋家頭夫. ハイリスク新生児入院施設におけるミルクアレルギー診療の現状. *アレルギー* 56: 308, 2007
44. Vandelpas Y. Guideline for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 92: 902-908, 2007
45. 李進剛, 市場博幸, 江原英治, 他. 新生児消化器外科疾患の術後に発症したミルクアレルギー -3症例の報告と全国アンケート調査-. *未熟児新生児誌* 18: 35-41, 2006
46. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Soy protein-based formula: Recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 101: 148-153, 1998