

A. 研究目的

我が国において新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES；欧名にあたるのは Food Protein-Induced Enterocolitis, FPIES であるが、疾患概念に差があり、日本に特有という意味を込めて、N-FPIES を暫定的に使用させていただく）は、1995 年頃より急激に報告数が増加してきた。現在、新生児での推定発症率は 0.1% であり、全国で年間 1000 名程度が新たに発症していると考えられている。N-FPIES は、多彩な症状を示し、検査所見も非特異的で、診断が非常に難しい場合が多い。そのため、死亡例、壊死性腸炎、消化管破裂、消化管閉鎖を起こした症例、また発熱、CRP 陽性から敗血症と誤診された症例など、数多く報告されてきた。このような不可逆の後遺症を残した例や死亡例が各都道府県数名ずつ存在している。患者、家族にとり悲劇であり、かつ新生児科医を中心とした医療関係者にとっても大きな負担、不安の原因となっている。

不明な点が多い本症の実態を明らかにするとともに、信頼性の高い診断検査を確立すること。得られた情報をインターネットホームページで公開するなどして、全国で本症を早期に診断し、患者を重篤な合併症から、家族を不安から救うことは急務である。研究により得られた evidence をもとに診断治療指針を改訂する。

B. 研究方法

研究班会議で 20 名以上の専門医師の出席を得て、討議を行い作成された。

(a) 欧米の概念について Nowak らが提出した review をもとに和訳し掲載、症例の位置づけを行えるようにした。しかし、日本の N-FPIES はこれに当てはまらず、新しい概念も含んでいるため、日本で経験された症例のサブグループ分けをした図も付与した。

(b) 負荷テストで一番問題となる点は、負荷によりショック、消化管穿孔をはじめとする重篤

な症状が発生することにある。そのため、危険度から最重症群、中等症～重症群、軽症群の 3 つのグループに分けた。そして、具体的な摂取量、時間経過、検査のタイミング、方法を記載し、全国である程度統一した負荷テストを行えるようにした。

本研究のすべての研究計画は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得ている（2009 年 9 月）。

C. 研究結果

(a) 欧米の概念について Nowak らが提出した review¹ をもとに和訳し掲載、症例の位置づけを行えるようにした。しかし、日本の N-FPIES はこれに当てはまらず、新しい概念も含んでいるため、日本で経験された症例のサブグループ分けをした図も付与した。

概念と病型について

欧米では、IgE 非依存型（細胞性免疫が関与）の消化管食物アレルギーとして

① Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome（新生児、乳児において、比較的急性の嘔吐、下痢を主徴とする）

② Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome（新生児、乳児において、血便を主徴とし、全身状態は侵されない）

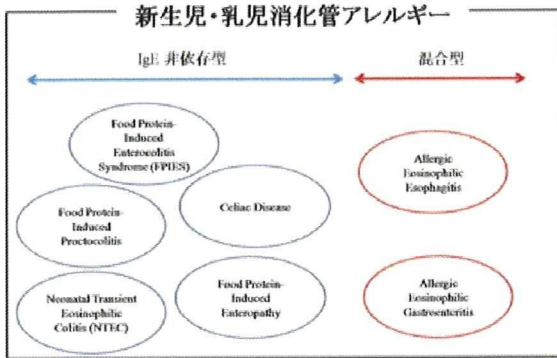
③ Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome、（乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする）

④ Celiac Disease（乳児において、吸収不良、体重増加不良を主徴とし、原因は小麦蛋白）の 4 つが挙げられており、また、主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として

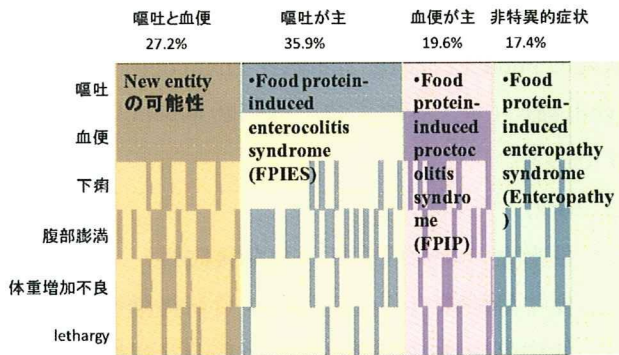
⑤ Allergic Eosinophilic Esophagitis（幼児から成人、食道のみが侵される）

⑥ Allergic Eosinophilic Gastroenteritis（幼児から成人、食道から大腸までさまざまな場合

がある)
 などがある。



図；欧米の疾患概念、N-FPIES は従来の概念ではおさまらず、新たな概念の構築が必要である。本邦で報告されている症例の病像は、①-④のうちのどれかに当てはまることもあり、合致しないこともある。そのため、新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患すべてを総称して、新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES) と呼び症例集積研究を行っている、そして近い将来、明確な定義を設定したいと考えている。



図；嘔吐が主であり、欧米の概念では FPIES にあたる群が 35.9%、血便のみが主症状で全身状態良好な FPIP に当たる群が 19.6%、体重増加不良など非特異的症状が主となる Enteropathy にあたる群が 17.4%であった。嘔吐と血便が合併し、より重症である群は 27.2%あり、これはこれまでの欧米の概念にはおさまらず、新たな疾患概念の可能性がある。

(b) 負荷テスト負荷試験方法の概要と選択
 負荷試験の実施時期

診断のための負荷試験：診断のための負荷試験は症状が改善し体重増加するようになってから行うべ

きであり、症状改善から最低 2 週間は間隔をあけ 2 週間～2 ヶ月の間に行うことが望ましい。状況によってそれ以上間隔をおくことも考慮する。重症-最重症の症例に関しては、重大な危険が予測される場合、負荷試験を実施しないことも選択肢とする。

- ・耐性獲得確認のための負荷試験：生後 5 か月以降

2. 負荷試験方法の選択

初発時の重症度を考慮し、以下の 3 タイプから適切な負荷試験方法を選択する。

重症時重症度	最重症	中等症・重症	軽症
症状：種	鉄血便、血球イレウス	嘔吐、下痢、血便、発熱、発疹、四肢低下、体重減少、頻呼吸	全身状態が改善している見舞、軽微な嘔吐のみ
負荷試験方法	タイプ1	タイプ2	タイプ3

3. 負荷試験の具体的な方法

- ・負荷試験の同意書を取得しカルテに貼付する。もしくは主治医が厳重に保管する。
- ・負荷試験前に IgE CAP-RAST を測定もしくはブリックテストを行い、即時型反応の危険性を評価する。負荷は原則として下記の量を 1 日 1 回摂取とするが、IgE 陽性等即時型反応が予測される場合は、3 分割し 15 分毎に摂取する。
- ・下記指針は負荷後 7 日間までの記載となっているが、7 日目以降は徐々に量を増やし計 2 週間で通常摂取量まで増量する。
- ・症状については嘔吐、下痢、血便、活気、体温、血圧、発疹、四肢の動きなどに注目して記載を行う。摂取後 6 時間は特に注意して観察する。
- ・症状が夜間や休日起きることをなるべく避けるため、負荷は週の前半に開始し、朝に負荷することが望ましい。

<負荷量の増量方法>

タイプ1 最重症

原則入院とし輸液ラインを留置した上で行う。

負荷量に関しては、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定してよい。

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

生後0～4か月（修正月齢）

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	0.5ml/kg	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg
場所	入院	→					

生後5か月以降

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg	16ml/kg
場所	入院	→					

タイプ2 中等症、重症

最初の2日間は入院で輸液ラインを留置し、症状を観察することが望ましい。

3日目以降は自宅で行っても良い。

生後0～4か月

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	2ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg
場所	入院	→	自宅	→			

生後5か月以降

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	4ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg	16ml/kg	20ml/kg
場所	入院	→	自宅	→			

タイプ3 軽症

初日は外来受診し、医師の観察のもとで行うことが望ましい。

自宅で開始する場合はより少量から（例：1mlから）開始し2週間程度かけて行う。

生後0～4か月

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	4ml/kg	4ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg	16ml/kg	16ml/kg
場所	外来	自宅	→				

生後5か月以降

日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	8ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg
場所	外来	自宅	→				

4. 負荷試験陽性の判定基準

病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下等の症状が再現された場合陽性とする。但し、新生児乳児消化管アレルギーの中でどの疾患にあたるのかを判定するためには、より詳細な検討が必要である。

欧米の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) の負荷試験診断基準は以下の通りである。

1. 嘔吐・下痢
2. 便潜血（負荷前陰性⇒負荷後陽性）
3. 便中好酸球（負荷前陰性⇒負荷後陽性）
4. 便中好中球（負荷前陰性⇒負荷後陽性）
5. 多核白血球数（好中球+好酸球+好塩基球）が負荷前より 3500/u1 以上増加

以上5項目の内、3項目以上を満たすものを FPIES と定義する。

*米国での負荷試験方法との比較

負荷試験は欧米の FPIES 診断治療指針には、acute tolerance test と chronic tolerance test が記載されている。

acute tolerance test とは本指針負荷試験方法のタイプ2（入院中の部分）に相当する。1日のみの負荷で真の患者ではほと

んどの場合反応が出現すると考えられている。

chronic tolerance test とは acute tolerance test で反応が出現しなかった場合に、念のため1-2 週間最大量を連日摂取して長期耐性を確認することであり、本指針負荷試験方法のタイプ 2 (外来での部分)、タイプ 3 がそれに相当する。我が国の

N-FPIES の中には致死的な重症例があることから、本指針では負荷量を極少量から開始するタイプ 1 の方法を追加している。

*米国での負荷量の決定方法について

FPIES の負荷試験には体重当たり、0.15~0.3g のミルクたんぱくを使用するとされている。ミルク量に換算すると 4ml

~8ml/kg となる。本指針でもタイプ 2,3 に関しては同容量を採用している。

D. 考察およびE. 結論

診断治療指針作成

診断治療指針は全国で使用されつつあり、患者の診断と治療に成果を上げていると考えられる。特に疾患のサブグループについて、末梢血好酸球数からの検査の読み方、症状タイプ別の負荷試験方法について追加を行った。

また、現在患者用ホームページ、冊子、医師用ホームページ改訂と冊子作成を行っている。

ゆくゆくは様々な疾患の診断治療指針作成時に欧米で標準となりつつある GRADE システムなどを導入し、よりエビデンス、使い勝手ともにレベルアップを図る予定である。

<参考文献>

1. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug;9(4):371-7. Review.
2. I. Nomura, H. Saito, et al. For refinement of diagnosis and treatment of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome *J Allergy Clin Immunol*

2008, May, *News Beyond Our Pages*.

3. 野村伊知郎、新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療、72巻7号、1225-1236 (2009.07)
4. 野村伊知郎、Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、小児アレルギー学会雑誌、2009、第23巻第一号、34-47.
5. 野村伊知郎、福家辰樹、大矢幸弘、新生児、乳児期にみられるアレルギー性腸炎 (Food-protein induced enterocolitis syndrome)、小児科診療2007. 7月号、外来アレルギー診療ABC
6. 野村伊知郎、福家辰樹、大矢幸弘、新生児・乳児期にみられるアレルギー性腸炎、小児科診療Vol.70 No.8、2007
7. 野村伊知郎、福家辰樹、中谷夏織、大矢幸弘、鑑別を要するアレルギー疾患、新生児アレルギー性胃腸炎と低蛋白血症を伴うアトピー性皮膚炎、p116-123、Vol 1, No 6, こどもケア2006

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野村伊知郎、新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 72 巻 7 号、1225-1236 (2009.07)
- 2) 野村伊知郎、Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、小児アレルギー学会雑誌、2009、第23 巻第一号、34-47.

2. 学会発表

- 1) 2009 年 12 月 小児アレルギー学会シンポジウムを運営
- 2) 野村伊知郎ほか、新生児-乳児消化管アレルギー、症例集積研究と診断検査法について、日本小児栄養消化器肝臓学会、2009.10.

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

「新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）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」
分担内容；診断法開発、便 Eosinophil-Derived Neurotoxin の有用性に関する研究

分担研究者 新井勝大 成育医療研究センター消化器科
協力者：伊藤直樹 成育医療研究センター新生児科
福家辰樹 成育医療研究センターアレルギー科
新生児乳児アレルギー疾患研究会所属医師（30名）

研究要旨

背景、目的

新生児、乳児期発症の食物蛋白誘発胃腸炎（日本における Food protein-induced enterocolitis として、N-FPIES と略称する）は非即時型の消化管アレルギーに分類される。1995 年ころから日本において報告数が急激に増加している。欧米の Food protein-induced enterocolitis と比較して著明な好酸球増加がみられる点、嘔吐と血便が同時に見られる点などで独自の臨床像を示す。診断検査が確立されていないことから、診断は困難なことも多い。我々は、N-FPIES において便粘液好酸球が検出されることに着目し、好酸球由来の比較的安定な分子である

Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) を便を用いて測定し、新たな診断検査となり得るかどうか研究を行った。

方法

N-FPIES が疑われ、診断治療のステップの少なくとも 1-4 を満たした患者で急性増悪期の便を採取した。対照としては、正常あるいは疾患を持って、成育医療センターNICU に入院していた新生児 39 名で、生後一週ごとに便を採取した（合計 230 サンプル）。便の蛋白質は抽出液によって抽出され、抽出液中の EDN が ELISA を使用して測定された。

結果

39 名の対照者では 4 名のみが 10,000 ng/g 以上の高値を示した。一方、N-FPIES 患者では、8 名中 6 名がカットオフポイント以上を示し、尤度比 28.7 と高い診断的価値のあることがわかった。

結語

N-FPIES において、便の EDN は高濃度検出され、対照者と明らかな差があり、診断検査として非常に有望である。今後他疾患でも測定し、保険収載を求めてゆく予定である。

A. 研究目的

わが国において新生児乳児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES；欧名にあたるのは Food Protein-Induced Enterocolitis, FPIES であるが、疾患概念に差があり、日本に特有という意味を込めて、N-FPIES を暫定的に使用させていただく）は、1995 年頃より急激に

報告数が増加してきた。現在、新生児での推定発症率は 0.1% であり、全国で年間 1000 名程度が新たに発症していると考えられている。N-FPIES は、多彩な症状を示し、検査所見も非特異的で、診断が非常に難しい場合が多い。そのため、死亡例、壊死性腸炎、消化管破裂、消化管閉鎖を起こした症例、また

発熱、CRP 陽性から敗血症と誤診された症例など、数多く報告されてきた。不可逆の後遺症を残した例や死亡例が各都道府県数名ずつ存在している。患者、家族にとり悲劇であり、かつ新生児科医を中心とした医療関係者にとっても大きな負担、不安の原因となっている。

特に、急性期の確定的診断法が存在しないことが、診断の遅れ、合併症の発生につながっている。以前より、便粘液中に好酸球が多数見られることが知られていたが、粘液の好酸球細胞診断は、ごく一部の施設でしか実行されていない。このため、便の好酸球をより簡便に、より定量的に測定するために、比較的安定な物質である Eosinophi-Derived Neurotoxin (EDN) を測定し、この有用性を確かめることを思い立った。

B. 研究方法

患者；新生児乳児アレルギー疾患研究会所属施設で診断治療された患者のうち、診断治療の流れについての5つのステップ

Step 1. 症状から本症を疑う

Step 2. 検査による他疾患との鑑別

Step 3. 治療乳へ変更し症状消失を確認

Step 4. 1ヶ月ごとに体重増加の確認

Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験

があるが、このうち、少なくとも1-4を満たした患者で、急性増悪期の便が採取され、インフォームドコンセントが得られた8名が対象となった

対照者；国立成育医療センターNICUに入院していた、39名の新生児がコントロールとして選ばれた。生直後から一週間ごとに生後2カ月まで便が採取された（計230サンプル）

EDNの測定；採取された便は一旦-20℃に冷凍保存され、数が集まったら便の重量が測定されて、専用の抽出液によってタンパク質が抽出された。ELISAキットによって duplicate で EDN 濃度が測定され、1グラムの便に含まれる量を算出した。

（倫理面への配慮）

1. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人

への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者（指定医師）において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

2. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。

また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとしての公表することはないため、個人の不利益になることはない。しかしながら、研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対しての理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらぬよう十分な配慮をおこなう。

3. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象患者が新生児、乳児であることから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者と

なる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

本研究のすべての研究計画は、国立成育医療センター倫理委員会の承認を得ている（2009年9月）。

C. 研究結果

N-FPIES 患者は 8 名、出生体重 1048～3345 g、発症は日令 2～2 歳まで、原因アレルゲンは、牛乳由来ミルク 6 名、母乳 1 名、牛肉 1 名であった。症状は 6 名で肉眼的血便、7 名で下痢、2 名で嘔吐が見られた。末梢血好酸球は 1～36%、原因アレルゲンに対する特異的 IgE は 2 名で陽性であった。

図 1a-c は正常もしくは疾患対照児の値を示している。ほとんどの値は 4,000ng/g 以下を示しているが、一部では突発的に高値をとる児もいた。

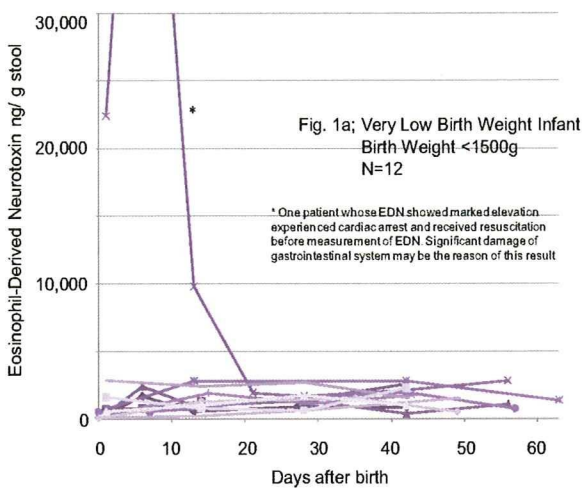


Fig. 1a; EDN の値の疾患および正常対照における測定。出生体重 1500g 以下の Very Low Birth Weight Infant で生後 1 週間ごとに測定したもの。ほとんどの値は 4000 ng/g 以下を示している。一名のみで 1 万 ng/g を超えており、その患者は、心停止後の状態であった。

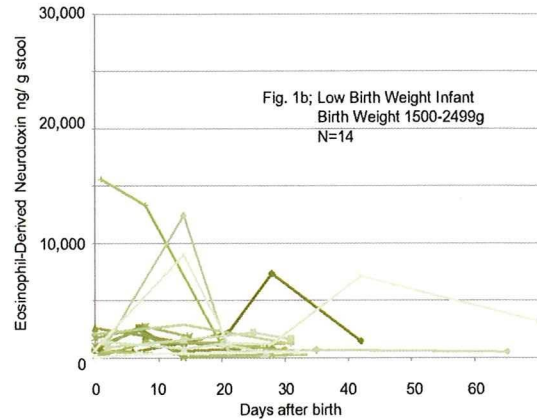


図 1b; 正常もしくは疾患対照児、出生体重 1500～2499 g の low birth weight infant の便 EDN 測定結果、14 名の便を一週ごとに測定したが、2 名で 1 万 ng/g を超えていた。

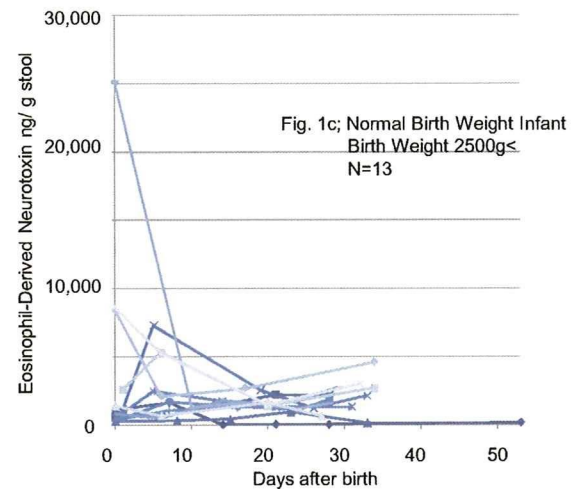


図 1c; 正常もしくは疾患対照児、出生体重 2500 g 以上の normal birth weight infant の便 EDN 測定結果、13 名の便を一週ごとに測定したが、1 名で 1 万 ng/g を超えていた。

N-FPIES と対照児の便 EDN 比較（図 2）；FPIES と対照児で比較すると、明らかに FPIES で便 EDN は上昇していた。N-FPIES の平均は 56,800ng/g であり、対照児の平均は 2,200ng/g であった。カットオフポイントを 10,000ng/g とすると、尤度比は 28.7 と非常に高い診断的価値が示唆された。

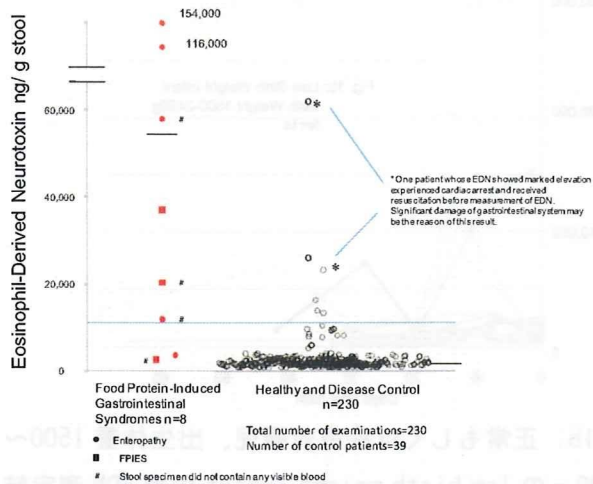


図 2. N-FPIES と正常及び疾患対照の便 EDN 比較

N-FPIES では明らかに高値を示しており、カットオフポイントを 10,000 ng/g とすると、尤度比は 28.7 と非常に高い値であった。

D. 考察

これまで他疾患で便 EDN を測定した報告はいくつかあるが、新生児期、乳児期早期の正常値、疾患コントロールの値を示したのは、本研究がはじめてである。ほとんどの検体は 4000ng/g stool 以下を示していたが、同一児においても、一過性に高値をとることがあった。この原因は不明であるが、便好酸球を正常新生児で測定した千葉大学の先行文献でも、突発的に陽性化することが知られており、便中にときおり好酸球が排出される現象が、正常児でもあるのだろうと想像される。

N-FPIES と対照児との比較では、大きな差がある。図 2 を見ても 1 万 ng/g stool をカットオフポイントとすると、尤度比 28.7 と、非常に高い値を得た。特に、血便が肉眼的に確認されていない 3 名においても高値をとっていたことは、興味深い。EDN は、消化管内でも比較的安定な分子といわれているが、今後上部消化管からの好酸球排出があつて、たとえ好酸球そのものは消化され、破壊されていたとしても、EDN が免疫学的に測定できる構造を保ったまま便中に排出されるかどうかについても調査し、有要性を確かめてゆきたい。

潰瘍性大腸炎の患者で EDN を測定した文献があるが、数値としては今回のデータとほぼおなじ範囲

に散布している。そのため、潰瘍性大腸炎との差異を見るためには便中のサイトカインなど他のパラメーターを比較してゆく必要がある。潰瘍性大腸炎だけでなく、ウイルス性胃腸炎、細菌性腸炎、クローン病など鑑別診断の対象となる疾患についても検討する必要がある。

いずれにしても、急性期の診断検査が存在しない N-FPIES にとって有用な検査となる可能性が高まったことは間違いなく、今後研究を深めて、保険収載を目指し、全国の病院で早期診断治療の重要な検査ツールとなることを期待している。

E. 結論

1. 新生児期、乳児期早期において、初めて便 EDN の疾患および正常コントロールの値を示すことができた。
2. N-FPIES の有症状期において便 EDN は明らかに上昇がみられた。
3. N-FPIES のうち、血便がみられなかった患者でも便 EDN は明らかに上昇していた。
4. 便 EDN は N-FPIES の診断および治療効果判定に役立つと考えられた。
5. 今後研究を深めて、保険収載を目指し、全国の病院で早期診断治療の重要な検査ツールとなることを期待している。

<参考文献>

1. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):805-19
2. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr.* 1978 Oct;93(4):553-60.
3. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther.* 1986 Feb;12(2):28-37.
4. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2009 Aug;9(4):371-7. Review.

5. Peterson CG, Eklund E, Taha Y, Raab Y, Carlson M. A new method for the quantification of neutrophil and eosinophil cationic proteins in feces: establishment of normal levels and clinical application in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002 Jul;97(7):1755-62.

2. 実用新案登録 なし
3. その他； 便EDN測定について保険収載を目指している

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 野村伊知郎、新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー 小児科診療 72 巻 7号、1225-1236 (2009.07)
2) 野村伊知郎、Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成、小児アレルギー学会雑誌、2009、第23 巻第一号、34-47.

2. 学会発表

- 1) Nomura I et al. Elevation of Fecal Eosinophil-Derived Neurotoxin in Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome American Academy of Asthma, Allergy and Immunology Meeting, March 2010, New Orleans
2) 2009年12月 小児アレルギー学会シンポジウムを運営
3) 野村伊知郎、新生児・乳児消化管アレルギーの診断法について 好酸球関連物質について 日本小児アレルギー学会、2009.12.
4) 近藤應ほか、当施設における新生児の便中 EDN の検討と新生児乳児消化管アレルギーの診断への応用、日本小児アレルギー学会、2009.12.
5) 野村伊知郎ほか、新生児-乳児消化管アレルギー、症例集積研究と診断検査法について、日本小児栄養消化器肝臓学会、2009.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし

Food protein-induced enterocolitis in neonates (N-FPIES)についての研究

分担研究者 下条 直樹 千葉大学大学院医学研究院小児病態学 准教授

研究要旨

新生児施設における Food protein-induced enterocolitis (FPIES)の臨床像・頻度を調べる目的で、千葉市立海浜病院新生児科に入院した新生児について後方視的検討を行い、以下の結果を得た。

A. 頻度

2001年から2007年までの7年間でFPIESが強く疑われた児は合計24名(1.1%)であった。早産児12名、満期産児12名であった。

B. 臨床症状

嘔吐、血便などの消化器症状の他、無呼吸発作など非特異的な症状も認めた。早産児、満期産児の違いにより症状に差は認めなかった。

C. 在胎週数との関係

早産児群と満期産児群ではFPIES発症までの平均日数が有意に異なり(早産児群:23日、満期産児群:3.5日 $p<0.01$)、在胎週数が短いほどFPIES発症までの日数がかかっていた。

共同研究者

森田 慶紀 (千葉大学大学院医学研究院小児病態学)

A. 研究目的

新生児病棟における Food protein-induced enterocolitis (FPIES) の頻度・臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

2001年から2007年まで千葉市立海浜病院新生児科に入院した新生児2116名について、早産児群と満期産児群で臨床症状や推移、検査結果の違いについて後方視的に検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はカルテよりの後方視的調査のみであり、また匿名で個人情報の保護に関しても問題ないものと思われる。

C. 研究結果

対象結果

千葉市立海浜病院新生児科に2001年から2007年までの間に入院した児は合計2116名(男児1208名、女児908名)であり、在胎週数 34 ± 4 週、出生体重 2137 ± 765 gであった。このうち61名においてミルクアレルギーが疑われ、その症状は「血便のみ」が18名、「血便以外の症状を認めた」が43名であった。この43名のうち、24名で便中好酸球陽性ないし、直腸チャレンジテスト陽性であり、アレルギー治療乳により症状が軽快したものを Food-protein induced enterocolitis と診断した。24名は男児14名、女児10名、出生体重 2195 ± 813 g、在胎週数 35 ± 4 週であり、入院患者全体($n=2116$)と比較して有意差は認めなかった。

未熟性については、FPIES 24名のうち、在胎37週未満の早産児(FPIES 早産児群)は12名(男児7名、女児5名)、出生体重 1656 ± 592 g、在胎 31 ± 3 週であり、満期産児(FPIES 満期産児群)は12名(男児7名、女児5名)、出生体重 2670 ± 560 g、在胎 38 ± 1 週だった。早産児はさらに、超低出生体重児2名、極低出生体重児3名、低出生体重児7名にわかれた。また早産児の中に、2絨毛膜2羊膜双胎児の2名が含まれていた。

家族歴

家族歴に関しては、未熟児と成熟児で違いは認めなかった。

栄養方法

次に栄養方法、栄養開始日について評価した。

患者が一度でもミルクを摂取したら混合栄養と判断した。未熟児において、栄養開始日は、定期注入開始日とした。新生児科領域で超未熟児に対して行われる口腔内塗布は定期注入とは数えていない。

2群でともに母乳のみ、混合栄養、ミルク栄養のみで栄養されており、違いはみられなかった。平均栄養開始は日齢 2.2 ± 2.2 日であった。早産児群と満期産児群で栄養開始までの日程に有意差は認めなかった。

新生児科入院時の病名

早産児が未熟性を主訴に入院するのに対し、満期産児は新生児科になんらかの疾患を主訴に入院するが、今回の検討では満期産児 12 名中、FPIES の症状を主訴に入院したのは 2 名のみであった。その他 10 名は入院後に FPIES を発症した。

症状

嘔吐・血便などの消化器症状が大部分を占めるもチアノーゼや徐脈発作などの非特異的な症状を呈した症例も認めた(図1)。1例が外科疾患との鑑別を要した。

検査所見

便細胞診陽性は早産児が 9 名中 9 名、満期産児が 8 名中 6 名、直腸ミルク負荷テスト陽性がそれぞれ 5 名中 5 名、7 名中 7 名であった。末梢血好酸球増多と牛乳特異的 IgE 抗体陽性を同時に満たしたのはそれぞれ 11 名中 1 名、12 名中 2 名であった。なお、好酸球増多は好酸球数 $> 1000/\mu\text{l}$ とした。CRP 陽性や核の左方移動はそれぞれ 2 群合計で 2 名、5 名ずつ認めた。

FPIES 発症までの日数

FPIES 発症までの日数と在胎週数について検討を行った。早産児群では FPIES 発症時日齢 22 ± 16 日であり、満期産児群では、FPIES 発症時日齢 5 ± 5 日であった(図2)。また早産児群では在胎週数と発症時日齢に負の相関を認めた(spearman の順位相関係数 $= -0.65$, $p=0.02$)。今回の検討では全ての児で修正週数 32 週以降での発症となった(図3)。

FPIES 発症時日齢と栄養開始した日齢の間には相関は

認めなかった(spearman の順位相関 $p=0.37$)。

D. 考察

今回の検討において全体の中で、症状・検査結果より FPIES と診断された児は 24 名(1.1%)であった。これまでのケースレポート、アンケート調査の結果に比較して今回の我々の発症率 1.1%は多いと考えられた。1施設での解析であるため、理由は必ずしも明らかではない。しかし、ひとつには、今回の検討では軽症例も含まれていたことが考えられる。従来の報告では重症例が多いが、今回の調査では軽症も含めてより多くの症例が FPIES と診断された可能性がある。すなわち、軽症例も含めると FPIES は決してまれな疾患ではないことが予測される。

また今回の調査では未熟児と成熟児では発症までの日数が異なっていた。その原因として、早産児群では免疫学的な未熟さがあること、注入(哺乳)量が満期産児と比べ少ないことが推測される。後者については、従来の報告から哺乳量のみで 2 群の差を説明することは難しいと考える。我々は、免疫応答性の未熟性を理由と考えている。海外の複数の論文が PHA に対する反応性、CD45RO 陽性細胞数、GM-CSF の産生能が在胎週数と相関すると報告している。以上から、早産児群では在胎週数が若いほど細胞性免疫が未熟であり、cell-mediated のアレルギー反応が起こるには、成熟していくまでの時間が必要であったのではないかと推測される。

E. 結論

Food protein-induced enterocolitis は多くの NICU にて経験されていると予測された。未熟児と成熟児では哺乳後開始から発症までの時間が異なる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

図1

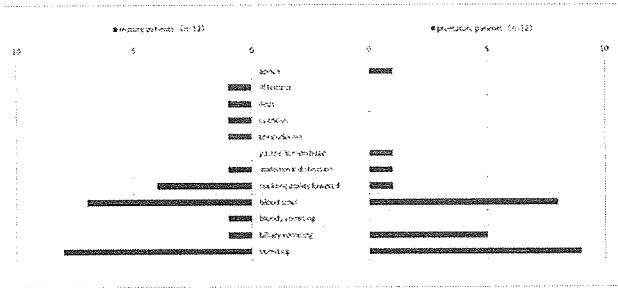


図2

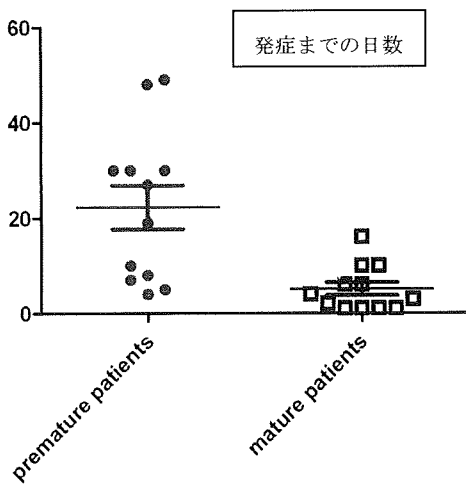
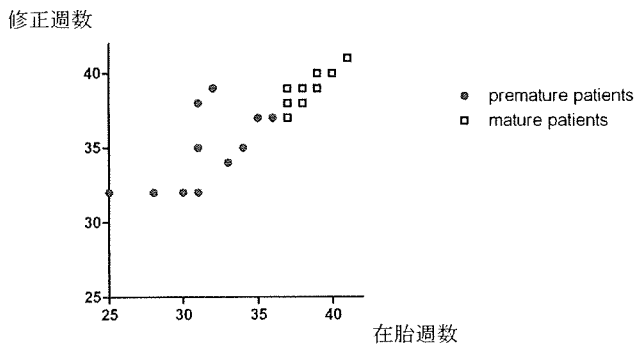


図3



研究課題 新生児食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)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

課題番号 H21-難治-一般-099

分担研究者 大塚宜一 順天堂大学・医学部・准教授
研究者番号: 90338335

研究要旨

我が国において新生児、乳児の食物蛋白誘発胃腸炎様疾患(欧名 Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, FPIES)は、1995年頃より急激に患者数が増加しており、消化管破裂、播種性血管内凝固症候群、壊死性腸炎、消化管閉塞、成長発達遅滞などの合併症を起こすため、養育者や新生児にかかわる医療関係者に不安を巻き起こしている。一方、これらの児に認められる症状は、従来のFPIESと比較し、いくつかの違いが認められる。①症状が重篤な場合が多いこと、②嘔吐と血便を同時にきたすこと、③著明な好酸球増加がみられること、④発症時期が生後5日と極めて早期であることなどである。そのため、本報告書では日本の、そして新生児期に特有であるという意味をこめて暫定的にN-FPIESと呼ぶこととする。N-FPIESは新生児期の疾患であることから、その病態は未だ不明な部分が多い。

本分担研究では、N-FPIESの病態を解明するため、N-FPIESと診断された患児に対し内視鏡検査を施行し、その病像を確認するほか、得られた生検標本を利用し、病理組織像を確認した。

その結果、これらの児の内視鏡所見はリンパ濾胞増殖症を思わせるリンパ濾胞の著明な増殖と粘膜の易出血性変化を確認できた。病理像では、好酸球を中心とした著明な炎症性細胞浸潤、杯細胞の増殖、上皮細胞の破壊像、陰窩炎などの所見を確認した。

以上より、N-FPIESの組織所見はアレルギー性好酸球性胃腸炎の所見と類似していることが明らかとなった。

今後は、さらに免疫学的な検討を加えながら、従来の小児期の消化器病疾患であるリンパ濾胞増殖症、アレルギー性好酸球性胃腸炎、クローン病、潰瘍性大腸炎などと比較検討し、その病態に迫りたい。

キーワード: 新生児食物蛋白誘発胃腸炎、アレルギー性好酸球性胃腸炎、リンパ濾胞増殖症

共同研究者

清水 俊明(順天堂大学・医学部・教授)

研究者番号: 30260889

藤井 徹(順天堂大学・医学部・助教)

研究者番号: 30420855

A. 研究開始当初の背景・目的

昨今、「下血や嘔吐などの消化器症状を呈する新生児・乳児例」の報告を散見する。症例を整理すると低出生体重児が多く、好中球・好酸球血症を認めるなどの共通点がある一方、比較的一過性の経過で改善するものから消化管穿孔を来した重篤な症例まで経過は様々

であり、まさに現場の新生児科医を悩ませている疾患群の一つといえる。本邦では、1990年頃から新生児・乳児期の食物アレルギーにおける消化管病変の存在および細胞性免疫の関与が指摘されていたが、学会レベルではなかなか受け入れられなかった経緯がある。ここに来て「食物蛋白誘発胃腸炎(N-FPIES)」の検討が進み、細胞性免疫の関与が受け入れられるようになった。

本疾患は、哺乳後に症状が出現することが多いことからミルクアレルギーの関与が示唆されている。しかし、その多くが新生児であることから、いぜん未知の部分が多い。ミルク特異的な反応かどうか、好酸球が増える理由、アレルギーの成立機序、消化管を中心とした局所の病態など、まだまだ解らない部分が多い。

本分担研究では、N-FPIESの病態を解明するため、N-FPIESと診断された患児に対し内視鏡検査を施行し、その病像を確認するほか、得られた生検標本を利用し、病理組織像を検討した。

B. 研究方法

(1) 研究対象

①N-FPIES患者、②低年齢のクローン病、③低年齢の潰瘍性大腸炎、④好酸球性胃腸炎、⑤正常組織として、ポリープなど非炎症性腸疾患手術組織、各10名程度

(2) 内視鏡検査

新生児用ファイバースコープ(オリンパスXP260N)を用いて大腸内腔の粘膜の状態を観察する。さらに可能な限り直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸、回盲部の粘膜を生検する。

(3) 組織学的検討

粘膜生検標本をホルマリン固定後、HE染色を行い、病理学的解析を行う。

(4) 免疫・分子生物学的解析

粘膜生検標本からmRNAを抽出し、cDNAを作成した後、DNA microarray assayを用い、炎症性・抗炎症性シグナル分子の発現を多角的に捉える。さらに、DNA microarray assayにより強く関与が示唆された分子に対し、real time PCR法を用いその発現を検証する。同時に、免疫組織染色にてそれらの発現を検証

する。

(5) 栄養学的解析

N-FPIESの治療として経腸栄養剤を長期に使用するとセレン、ビオチンなどの欠乏症状を来すことがあるため、N-FPIESの治療前後に血液検査を行い、微量元素等の欠乏状態の有無を検討する。

(6) 倫理面への配慮

①医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者(指定医師)において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

②医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。

また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとして公表することはないため、個人の不利益になることはない。研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対する理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらぬよう十分な配慮をおこなう。

③医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象患者が新生児、乳児であることから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者(両親)に対して以下の説明、同意(代諾)を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意(代諾)も同様に、同意(代諾)文書に署名をして頂くことで同意を得る。

C. 研究結果

(1) 内視鏡所見

N-FPIES 患児 5 症例の内視鏡所見を検討した。N-FPIES の大腸粘膜を観察すると粘膜の充血、発赤、出血、リンパ濾胞の結節性増殖が確認された。特に、リンパ濾胞増殖症様の所見を呈するものと、クローン病の際に認められる敷石状の変化を呈するものが確認された。

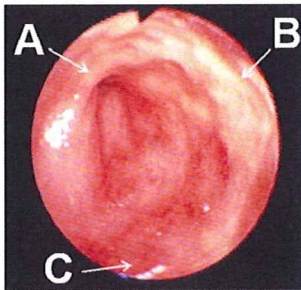


Figure 1. N-FPIES の内視鏡所見 (1)

A, 結節性変化 B, 浮腫 C, 充血。リンパ濾胞増殖症の像を呈している。

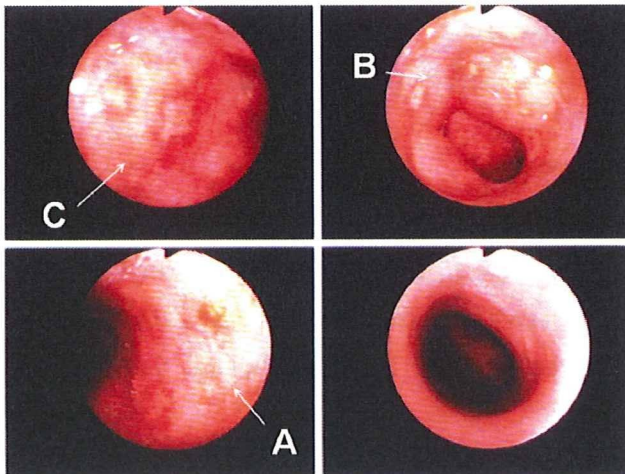


Figure 2. N-FPIES の内視鏡所見 (2)

A, 結節性変化 B, 浮腫 C, 充血。リンパ濾胞増殖症の像を呈している。

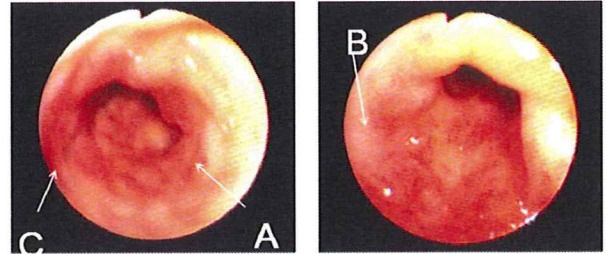


Figure 3. N-FPIES の内視鏡所見 (3)

A, 結節性変化 B, 浮腫 C, 充血。敷石状の像を呈している。

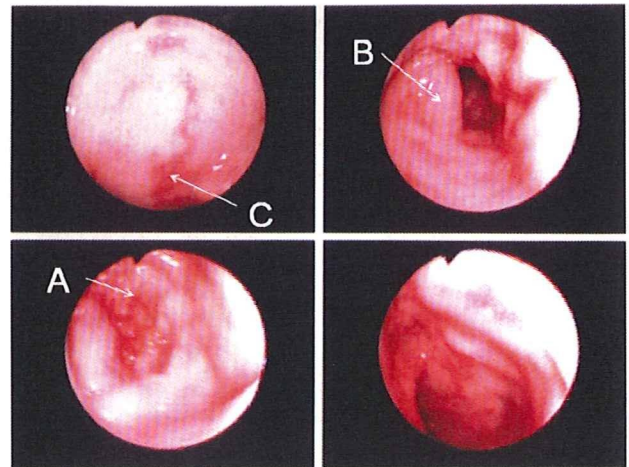


Figure 4. N-FPIES の内視鏡所見 (4)

A, 結節性変化 B, 浮腫 C, 充血。敷石状の像を呈している。

(2) 病理所見

病理所見は、好中球やリンパ球などの炎症細胞浸潤に加え著明な好酸球浸潤を粘膜固有層や粘膜上皮層内に認めた。さらに、上皮細胞の破壊像、陰窩炎、杯細胞の過形成などを伴い、好酸球性腸炎の像を呈するものが多かった。

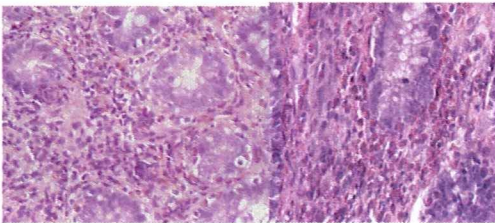
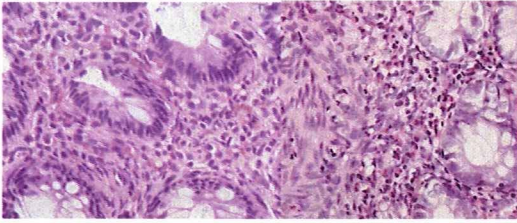


Figure 5. 病理所見 好酸球やリンパ球などの炎症細胞浸潤、杯細胞の増加を認める

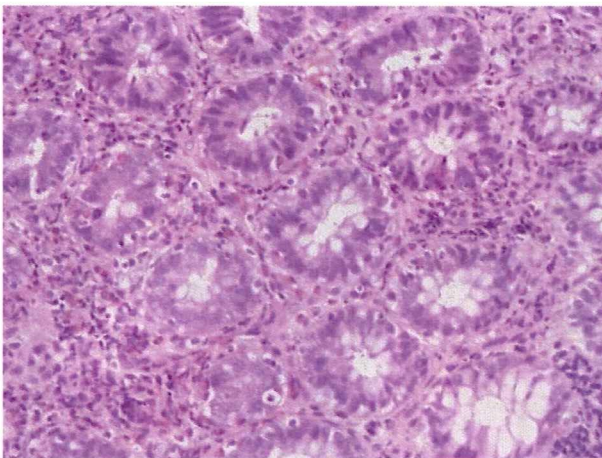


Figure 6. 病理所見 好酸球やリンパ球などの炎症細胞浸潤、杯細胞の増加、陰窩炎、上皮細胞の破壊像などを認める

(3) 免疫・分子生物学的解析および栄養学的解析

これらに関しては、現在、症例を増やして検討中である。

D. 考察

消化管アレルギーの病態は抗原特異的 IgE の有無で、IgE 依存性、混合性、非依存性の 3 つに大別される。抗原特異的 IgE が証明されず、好酸球浸潤が著明な病態として food-protein induced proctocolitis / enterocolitis などがある。前者は、下痢、下血など下部消化管の炎症症状が中心となる。後者は、さらに食道や胃を含む上部

消化管の炎症症状として嘔吐を伴う。一方、小腸病変が加わると慢性の消化吸収障害から体重増加不良を呈する food-protein induced enteropathy となる。これは純粋な細胞性免疫反応に基づく疾患と考えられている。

N-FPIES の多くは IgE 非依存性と考えられ、細胞性免疫の関与が指摘されているが、必ずしも food-protein induced enteropathy の病理像とは一致しない。好酸球主体の炎症性変化と考えれば、IgE 依存性、混合性の消化管アレルギーでも認められる所見であり、もう一度、その病態を詳細に検討する必要性が認識された。

今回の検討では、内視鏡所見およびその組織像からリンパ濾胞増殖症、好酸球性胃腸炎、クローン病などとの相同性が確認された。本疾患群は、好酸球、好中球、抗原特異的 T 細胞および IgE などが関与し複雑な病態を形成している。新生児一過性好酸球性腸炎 (NTEC) の存在にも留意しながら、病態を形成している effector 細胞が消化管のどの部分に分布しているどの細胞であるかを念頭に入れ、病態を検討する必要がある。今後は、microarray や組織染色などの手技を利用し、病態のさらなる解析を進めていきたい。

E. 結論

新生児期に下血などの症状を認める N-FPIES の病態を内視鏡所見と組織所見から解析した。本疾患の発症には、様々な因子が関与しており、複雑な病態を形成していると考えられる。粘膜に浸潤している好中球や好酸球、抗原特異的 T 細胞や IgE などの存在を確認しながら病態を検討する必要がある。今後さらに、免疫学的検討を行うと共に、マイクロアレイを用いて発現遺伝子のプロファイルを検討する予定である。

G. 研究発表

(1) 論文発表

1. Okada K, Fujii T, Ohtsuka Y, Yamakawa Y, Izumi H, Yamashiro Y, Shimizu T. Overfeeding Can Cause NEC Like Enterocolitis in Premature Rat Pups. Neonatology 29, 218-224, 2009

2. Ohtani K, Ohstuka Y, Ikuse T, Baba Y, Yamakawa Y,

Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Nagata S, Shimizu T. The increased expression of GATA-3 but T-bet observed in the mucosa from children with acute phase of inflammatory bowel disease. *Pediatr Int* 2009 Dec 17. [Epub ahead of print]

3. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, Nagata S, Yamashiro Y. Neonatal transient eosinophilic colitis causes rectal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastro Hepato Nutr* 44:501-505,2007

4. 大塚宜一, 馬場洋介, 幾瀬圭, 山川陽子, 藤井徹, 青柳陽, 東海林宏道, 工藤孝広, 鈴木竜洋, 佐藤洋明, 清水俊明. 新生児・乳児消化管アレルギーの病態 -消化管局所における病態-. *日本小児アレルギー学会雑誌*. 23:18-24,2009

(2)学会発表

1. 大塚宜一. 新生児・乳児消化管アレルギーの診断と治療, シンポジウム 4「アレルギー関連領域の診断と治療」. 第 17 回 小児臨床薬理・アレルギー・免疫研究会 (宇都宮) 2009/2/1

2. 大塚宜一. 新生児・乳児消化管アレルギー(FPIES)と新生児一過性好酸球性腸炎(NTEC). 第 563 回 日本小児科学会東京都地方会講話会 指定発言 (東京) 2009/1/10

3. 大塚宜一、久田研、東海林宏道、佐藤洋明、清水俊明. 好酸球性腸炎としての新生児・乳児消化管アレルギー. 第 54 回 未熟児新生児学会 (横浜) 2009/11/30

4. 大塚宜一. 乳幼児期における食物アレルギーへの対応法. 足立区小児科医会学術講演会 (東京) 2010/1/22

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙4

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
野村伊知郎	新たな疾患・病態の概念 新生児-乳児消化管アレルギー-	小児科診療	72	1225-1236	2009
野村伊知郎	Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床、病態のまとめと診断治療指針作成	小児アレルギー学会雑誌	23	34-47	2009
Okada K, Fujii T, Ohtsuka Y, Yamakawa Y, Izumi H, Yamashiro Y, Shimizu T.	Overfeeding Can Cause NEC Like Enterocolitis in Premature Rat Pups.	Neonatology	29	218-224	2009
Ohtani K, Ohtsuka Y, Ikuse T, Baba Y, Yamakawa Y, Aoyagi Y, Fujii T, Kudo T, Nagata S, Shimizu T.	The increased expression of GATA-3 but T-bet observed in the mucosa from children with acute phase of inflammatory bowel disease.	Pediatr Int	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2009 Dec 17.
大塚宜一, 馬場洋介, 幾瀬圭, 山川陽子, 藤井徹, 青柳陽, 東海林宏道, 工藤孝広, 鈴木竜洋, 佐藤洋明, 清水俊明.	新生児・乳児消化管アレルギーの病態-消化管局所における病態-	日本小児アレルギー学会雑誌	23	18-24	2009