

IV. 研究成果の刊行物・別刷

新生児食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）診断治療指針

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班作成 2010.1.11 改訂

参加施設

静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
神奈川県立小児医療センターアレルギー科
大同病院アレルギー科
東邦大学医療センター大森病院小児科
あいち小児保健医療総合センターアレルギー科
大阪府立母子保健総合医療センター新生児科
岐阜県総合医療センター新生児科
春日井市民病院小児科
順天堂大学小児科
横浜市立みなと赤十字病院小児科
名古屋市立大学小児科
豊橋市民病院
千葉大学小児科
慈恵会医科大学小児科
杏林大学小児科
国立病院機構神奈川病院小児科
成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部
成育医療センター新生児科、消化器科、総合診療部、アレルギー科

はじめに

新生児食物蛋白誘発胃腸炎，N-FPIES（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の総称：暫定的病名）は、我が国において1995年以降、症例報告数が急増している。新生児期もしくは乳児期にミルクまたは母乳を開始した後発症する。嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力減少、不活発などの非特異的の症状のみの場合もある。発症にIgEを必ずしも必要としないため牛乳特異的IgE抗体は検出されないことも多く、診断は容易ではない。診断治療の遅れから、イレウス、発達障害を起こす場合もある。研究会では、この疾患について速やかに確実な診断治療の一助となることを願って診断治療指針作成を試みた。

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）の食物依存性消化管炎症として

- 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、

N-FPIES 診断治療指針

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)がある。

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の総称として、食物蛋白誘発胃腸炎と呼び症例集積し検討を行っており、近い将来、明確な定義を設定したいと考えている。

以下に、これまで欧米で確立された各疾患の特徴を記載する。本邦で発生している患者の病像が、以下のいずれの分類にも合致しない場合があることに注意。

<欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴>

	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日~1歳	生後1日~6か月	~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	間欠的	間欠的
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	正常	陰性	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	除去後3日以内に症状消失	除去後1-3週間で症状消	除去後2-3週間で症状消失
予後	牛乳: 60%が2歳までに治療 大豆: 25%が2歳までに治療	9-12ヶ月までに治療	2-3歳までに治療	遷延する

Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改編

診断と治療の手順

診断と治療手順は以下の5つのステップに分かれている。

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

Step 1. 症状から本症を疑う; 新生児期、乳児期早期に哺乳開始後、不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、下痢、血便のいずれかの症状が見られた場合に疑う。また、体重増加不良、活動性低下など非特異的な症状のみで、消化器症状が見られない場合も12.4%あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群は Food-protein induced proctocolitis という病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別; 血液検査(血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総IgE、牛乳特異的IgE)、便粘液細胞診、便培養、寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

- | | |
|-------------|--------------|
| ▼ 壊死性腸炎 | ▼ メッケル憩室症 |
| ▼ 消化管閉鎖 | ▼ 中腸軸捻転 |
| ▼ 細菌性腸炎 | ▼ 腸重積 |
| ▼ 偽膜性腸炎 | ▼ 幽門狭窄症 |
| ▼ 溶血性尿毒症症候群 | ▼ ヒルシュスプルング病 |
| ▼ 寄生虫疾患 | ▼ クローン病 |
| ▼ 乳糖不耐症 | ▼ 潰瘍性大腸炎 |
| ▼ 新生児メレナ | |

本症は検査に以下の特徴があるが、現時点では有症状期の確定診断が難しいため、とりあえず治療を開始(栄養の変更)して症状改善を観察すべきと思われる。

- 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
- 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める(400xで20個以上)
- 末梢血好酸球増加、平均+3SD以上の高値では診断価値が高い。

- e) 牛乳特異的 IgE 抗体 (FPIES の初発時陽性率は 32.1%である¹⁰⁾)
f) (パッチテスト、プリックテストは研究段階にある。)
a-c)のいずれかが陽性の場合には単独で検査から“強い疑い症例”とする。a-c) が陰性または行えない場合、d, e)がともに陽性の場合にも“強い疑い症例”とする。d, e)のいずれかひとつが陽性の場合“疑い症例”とする。d, e)いずれも陰性の場合“弱い疑い症例”とする。
末梢血好酸球は平均+3SD 以上の高値では単独で強い疑いとするべきである(後述)。

Step 3. 治療乳への変更;以上から本症を疑い、治療乳に変更する。同症であればすみやかに症状が改善することが多い。牛由来ミルクで発症した場合には母乳、母乳で発症した場合は加水分解乳、アミノ酸乳を選択する。炎症が慢性化している場合は、数週間症状が遷延する場合もあり、ステロイド治療が必要な場合もある。加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が少なからず存在する。重症感のある場合は、最初からアミノ酸乳とすべき場合もある。

Step 4. 体重増加の確認;治療乳にて 1 ヶ月ごとに、症状が見られず、体重増加が良好であることを確認する。同時に保護者の疑問、不安に答えて、自信を持って養育できるように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験;症状寛解後 2 週間～2 か月で、確定診断のためにミルク負荷テストを行う。発症時の症状から重症であるとみなされる場合は、入院にて行うことが望ましい。保護者が望まない場合は負荷を延期したり、行わないこともある。事前にプリックテスト、特異的 IgE 検査により、I 型アレルギーの危険性を予測しておく。負荷試験の詳細は後述する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対しても反応を起こすことがあるため、離乳食に備えてこれらの負荷テストを家庭などで行うとよい。

歴史

牛乳由来ミルクを摂取して血便が出現し、ミルクを中止した後、症状消失した乳児の症例が初めて報告されたのは 1949 年のことである。その後、Gryboski によって 21 症例のまとめが報告された。1970-80 年代に Geraldine K Powell らにより現在欧米で使用されている病名; Food protein-induced enterocolitis of infancy と命名された。Powell らはミルク負荷試験により、末梢血の好中球が増加することを発見し、これをもとに診断基準を作成した。これが 20 年を経た現在も使用されているが、実情

に合わなくなった点も多い。

日本では、1995 年頃から症例報告が急増しており、診断、治療法について有力な指針がないことから、各施設がそれぞれにおいて対応を迫られている状況である。

疫学

これまでに統計学的研究は報告されていない。成育医療センターにおける発症率から概算すると、全国で1年間に1000名程度の患者が新たに発症していると考えられる。

胎内感作の可能性

約半数の患者は、生後牛乳由来ミルクを開始して1-7日目に症状が出現する¹⁰。通常感作が成立するには、最低でも10日を要する。そのため、胎内感作が成立していると考えられる。なお、T細胞は6ペプチドあれば異物として認識できるが、この大きさのミルク蛋白の fragment であれば胎盤を通過し、感作が成立する。

このことから、妊娠中に母が牛乳製品を制限しておけば良いという考えが生まれるであろうが、これは正しくない。妊娠中の牛乳製品摂取量のごく微量であったにもかかわらず発症する児も多く存在し、制限をしたから発症が防げるとは言えない。また、免疫寛容が誘導されないため、むしろ不利となる可能性もある。

もちろん出生後に初めて感作される患者も存在する。

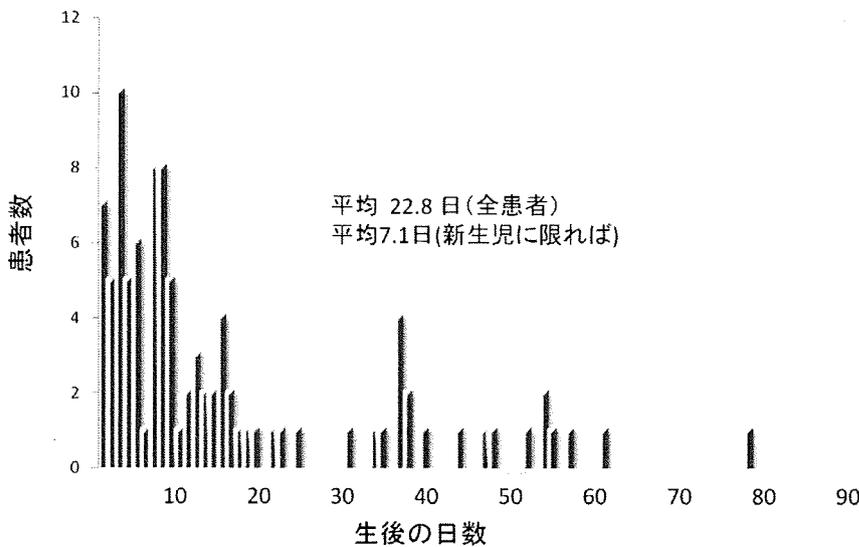
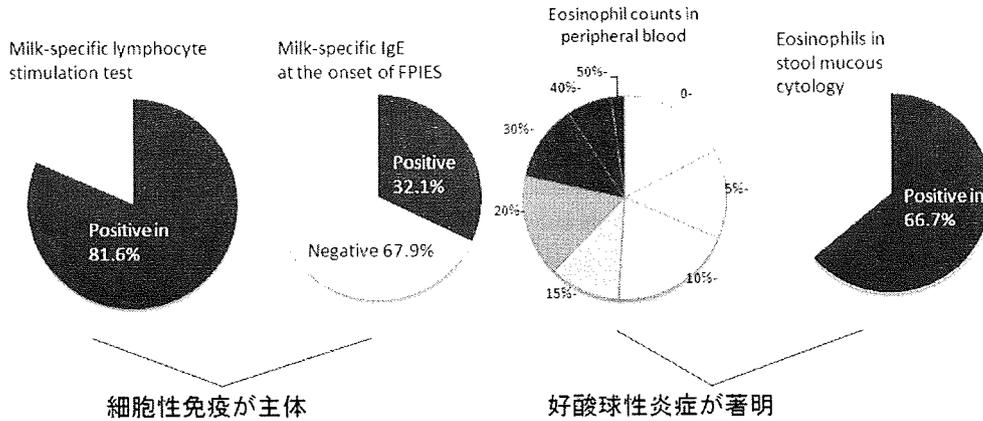


図: 本症の発症時期、全患者の平均は22.8日である。新生児に限れば、平均7.1日となる。これは胎内感作の可能性を示唆する。

本症の起こる機序^{9,10}

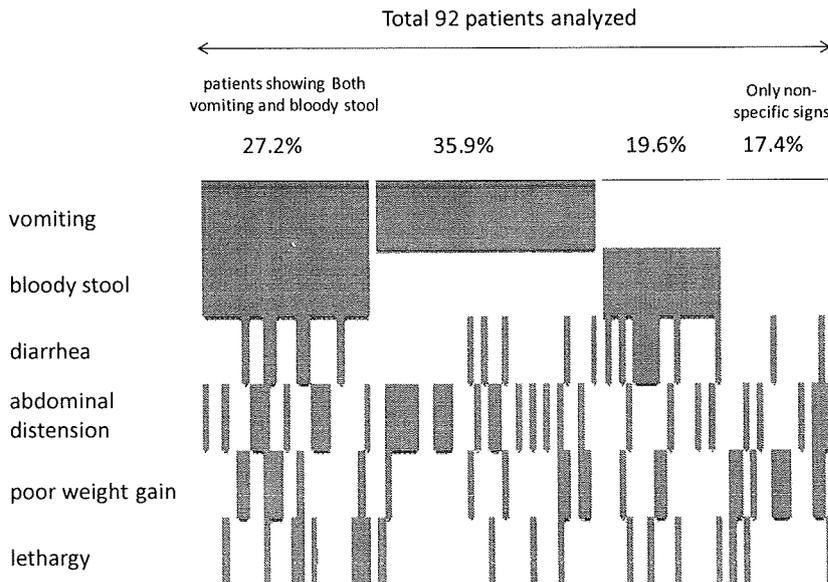
一般的にアレルギーの起こる機序としては、特異的 IgE 抗体を介する即時型反応と、IgE を介さない非即時型反応とがある。最も良く知られているミルクアレルギーとしては IgE を介する即時型反応

(蕁麻疹、呼吸困難、嘔吐など)を起こすタイプと、即時型と非即時型が混合して起きると考えられている湿疹を起こすタイプがある。そして本症は、非即時型アレルギー反応が主体となって起きるとされている。この本態はいまだ明らかになっていないが、細胞性免疫、すなわち抗原提示細胞、アレルギー特異的リンパ球、好酸球、患部の上皮細胞らが関与して成立すると考えられている。



図;本症の検査結果から。ミルク特異的リンパ球刺激試験の陽性率が高く、ミルク特異的 IgE 抗体の陽性率が低いことから、細胞性免疫主体のアレルギー炎症と考えられる。また、末梢血、便粘液中の好酸球が高値を示す患者が多いことから、好酸球性炎症が重要な働きをしている可能性がある¹⁰。

症状



当研究会が行った症例集積研究¹⁰によると、嘔吐、血便のいずれかが見られた患者は 82.7%であった。一方、体重増加不良、不活発など非特異的な症状が主の患者は 17.4%であった。

それぞれの症状の出現頻度は、嘔吐 58.4%、胆汁性嘔吐 24.7%、血便 51.7%、下痢 27.0%、腹

部膨満 36%、体重増加不良 24.7%、無呼吸発作 4.5%、発熱 5.6%、発疹 10.1%であった。

血便のみが見られ、全身状態が良好な群である Food-protein induced proctocolitis と考えられた患者は 6.7%あった。

合併症

イレウス、ショック、成長障害が見られることがある。消化管穿孔の報告もある。しかし、新生児においては、低酸素、循環不全からの壊死性腸炎はじめ、さまざまな病態が起こりうるため、どこまでがアレルギーによるものかについては、判断は難しく、慎重にしなければならない。

予後

成長障害や重篤なイレウスを起こさなければ予後はよい。

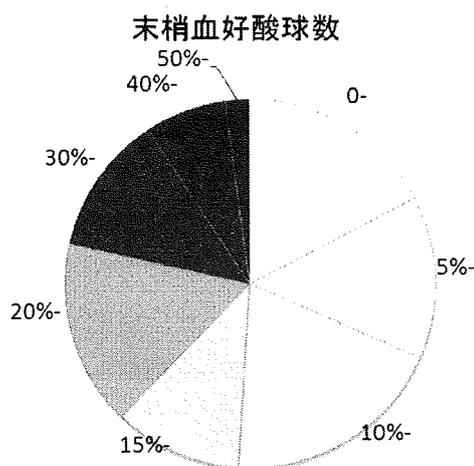
2 歳までに寛解することが多い。一部 3 歳まで持続した患者も存在する

検査所見

嘔吐、血便など消化器症状があるときに有効な検査

1. 末梢血好酸球¹⁰;初発時の最高値をみると、半数近くの患者で、好酸球 15%以上を示していた。反面、21%の患者では好酸球 5%未満と正常範囲であった。

図;末梢血好酸球、初発時、各患者の最高値¹⁰



図、出生体重別の末梢血好酸球数(%、ピークの値)

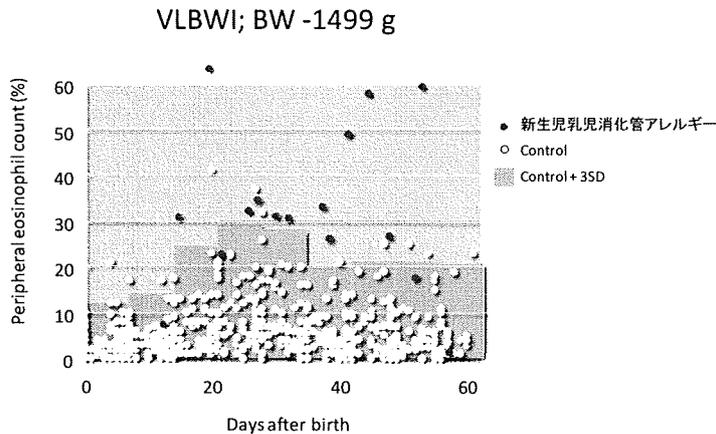
末梢血好酸球は、新生児において、正常であっても生後 3-5 週に高値を示すことがある。特に、低出生体重児では高いことが多い、このため、好酸球数が異常であるか否かについては、出生体

N-FPIES 診断治療指針

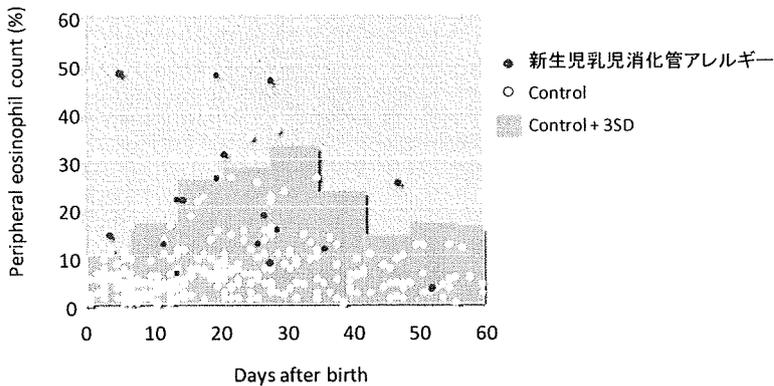
重と生後日令を念頭に慎重に判断する必要がある。下に成育医療センター新生児科の N-FPIES を持たない新生児コントロール患者の値を白丸で、N-FPIES 患者を赤丸であらわした。やはり低出生体重児では、生後 3-5 週に高値を示していた。青色のバーでコントロールの平均+3SD を示したが、これを一度でも超える患者は N-FPIES である可能性が高く、VLBWI, LBWI, Normal birth weight ではそれぞれ診断への尤度比が、10.0、16.5、5.9 と高かった(尤度比 10 以上は確定診断レベルの価値ありとされる)。

- § コントロールの Mean+3SD を超える値をとれば、N-FPIES の診断的価値は非常に高い。
- § 好酸球高値を示すまでに少なくとも数日間を必要とする。つまり、早期に発見された場合、上昇がみられないことが多い。
- § ミルク中止後しばらくしてから最大値をとる場合もある(消化管の炎症部位から circulating blood に戻るのであろう)。
- § VLBWI, 非特異的な症状のみの患者では、発見までに時間がかかることが多いため、炎症が持続し、特に高値を示すことが多い。

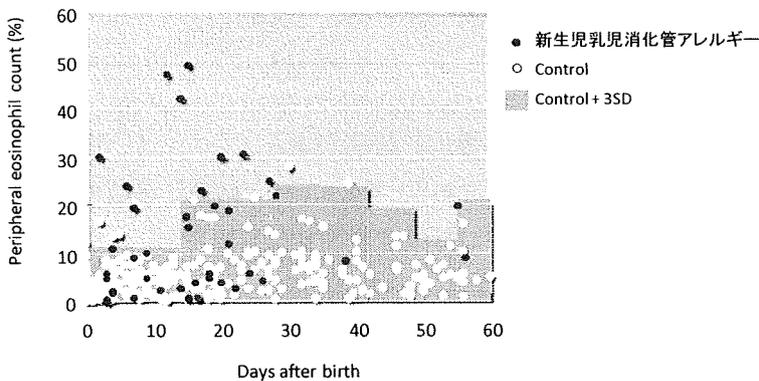
下の図に、出生体重と日令から、好酸球数をプロットして、診断に役立てていただきたい。



LBWI; BW 1500-2499g

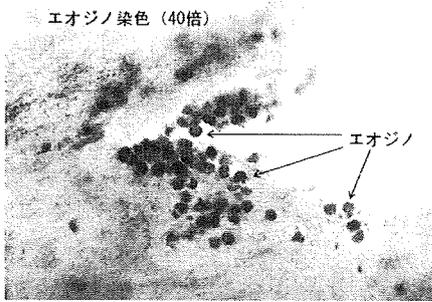


BW 2500g-



2. CRP¹⁰; CRP 5 以上の強陽性となる場合が 6.7%にあり、CRP0.5 以上の陽性者は 37.1%に見られ、細菌感染症と間違えられやすい。このことが通常のアレルギー疾患と一線を画す部分であり、これまでのアレルギー炎症性疾患の概念から逸脱しているといえよう。腸の炎症組織は TNF-alpha を強く発現しているが、これが原因かもしれない。一方、58.4%で陰性を示す。
3. アシドーシスを呈することがある。
4. 便粘液の好酸球: 便の粘液細胞診にて石垣状に集まった多数の好酸球、シャルコ-ライデン結晶を認める。診断的価値が高いが、手技に影響されやすく報告により陽性率が異なる。便の粘液部分を採取することが最も重要なポイントである。

千葉大学の報告によると、生後一ヶ月以内は、正常でもある程度の好酸球を認めることから、診断にはあくまでも石垣状に多数認められることが必要である。便のなるべく粘液状の部分をつまみなどで採取し、スライドグラスに薄く塗抹する。速やかに乾かして、ライト染色、ギムザ染色などを行う。顕微鏡で好酸球を観察する。染色までに時間がかかる場合は塗抹したスライドグラスを、そのままメタノール液の入ったボトルに浸して保存してもよい。



どの施設でも行える検査ではないため、現在便粘液の好酸球に代わる検査として、定量的に評価できる好酸球由来タンパク質 (Eosinophil-Derived Neurotoxin:EDN) の測定を研究班で行っている。(依頼方法については、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照)。

5. 画像所見:腹部単純、エコー、CT、上部下部造影、シンチグラフィーなど、重症例では様々な画像所見が報告されている。気腹像から緊急開腹され胃破裂と診断された例、ガリウムシンチグラフィーによって胃のみに炎症が発見された報告もある。
6. 腸粘膜組織検査で多数の好酸球浸潤を確認する;世界的に研究が進んでいないが、便粘液細胞診で多数の好酸球が見られることから、我々は有用であると考えている。粘膜に多数の好酸球が認められる(400xで一視野に20個以上)。組織中の好酸球脱顆粒像も参考となる。未熟児、新生児の大腸内視鏡検査に習熟した術者によって行われるべきである。

症状消失後も有効な検査

7. 牛乳特異的IgE:本症はcell-mediated immunity, non-IgE⁹によって起こるとされ、牛乳特異的IgEが存在しなくても疾患を否定することはできないことに注意すべきである。しかし、33.8%は初発時に陽性(クラス1以上)であり¹⁰、経過中に上昇するものも含めると90%程度が陽性となる。ただ正常新生児でもミルクIgEが検出される可能性があるため、どの程度診断に有用であるか今後検討する必要がある。
8. ミルク特異的リンパ球刺激試験は病態を反映しており有用性が高いと考えられている。新生児食物蛋白誘発胃腸炎の中でもFPIESに有用であると考えられる。静岡こども病院の木村光明先生、国立成育医療センターの森田英明先生が行っている。
(依頼方法については、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照)
9. 負荷試験¹⁰ 次に詳しく述べる。

負荷試験方法の概要と選択

1. 負荷試験の実施時期

- ・ 診断のための負荷試験：症状改善後 2 週間～2 か月

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。

発症時重症度	最重症	中等症・重症	軽症
症状、他	低血圧、重症イレウス	嘔吐、下痢、血便、発熱、活動性低下、体重減少、無呼吸	全身状態が保たれている児 血便、軽度の嘔吐のみ
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。もしくは主治医が嚴重に保管する。

・ 負荷試験前に IgE CAP-RAST を測定もしくはプ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。

・ 症状が夜間や休日に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

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	→					

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。

タイプ2 中等症、重症

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	→			

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。

タイプ3 軽症

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

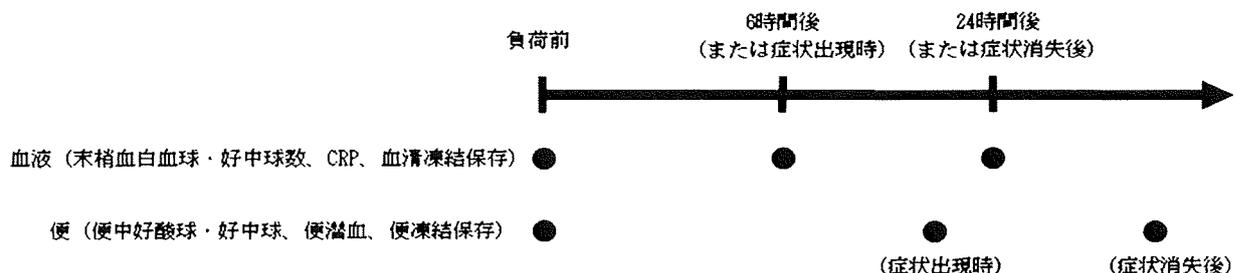
日数	1	2	3	4	5	6	7
症状観察	●	●	●	●	●	●	●
負荷量	8ml/kg	8ml/kg	8ml/kg	16ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg
場所	外来	自宅	→				

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。

自宅を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。

<負荷試験当日の検査>タイプ 1,2 の場合

負荷試験当日の検査



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、新生児食物蛋白誘発胃腸炎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。

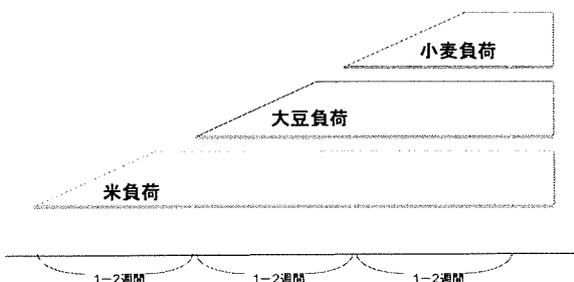
新生児食物蛋白誘発胃腸炎の中で Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)の診断基準は以下の通りである。

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/ul 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。

5. 離乳食開始に際する負荷試験

新生児食物蛋白誘発胃腸炎の中で FPIES では米、大豆、小麦でも症状を認めることがあることが報告されている²⁾。そこで特に米、大豆、小麦についてはそれぞれ 2 週間程度かけて、症状出現がないかどうかを確認する。最初はごく少量から開始し、徐々に増やして、児が食べることのできる量まで増量する。



6. 特殊検査

負荷試験時における血中のサイトカ

N-FPIES 診断治療指針

イン測定、便中の EDN 測定が有用であると考え、現在国立成育医療センター研究所で測定を行っている。

<検査検体の準備方法・・・「負荷試験当日の検査」にも記載>

保護者の方から特殊検査同意書の取得（負荷試験の同意書と別に必要）

血清：負荷前・有症状期・症状改善後の血清を 0.2～1ml 採取し凍結保存

便：負荷前・有症状期・症状改善後の便を小指頭大（微量でも可能な場合あり）採取し凍結保存

→全ての検体がそろっていても可能。

<連絡先>

採取終了後、下記までご連絡ください。

国立成育医療センター研究所 免疫アレルギー研究部 森田英明 宛

メールアドレス：hmorita@nch.go.jp

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL 03-5494-7120（内線 4970） FAX 03-5494-7028

*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。我が国の新生児乳児消化管アレルギー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。

鑑別診断;鑑別のワンポイント

- ① 敗血症
- ② 感染性胃腸炎
- ③ 代謝性疾患
- ④ 外科的疾患（腸重積、中腸軸捻転、肥厚性幽門狭窄症、メッケル憩室、ヒルシュスプルング病など）

消化器疾患鑑別

壊死性腸炎

主に低出生体重児に発症。全身状態不良で血便、腹部膨満を伴うことが多い。腹部レントゲンにて *Pneumatosis intestinalis* (+)。

細菌性腸炎

発熱、血性下痢を伴い、全身状態も不良なことが多い。血液検査にて炎症所見が有意。便培養による菌の同定が必要。

偽膜性腸炎

抗生剤により誘発される大腸炎で、水様下痢もしくは血性下痢を伴う。過去 3 ヶ月以内に抗生剤が投与されたかを確認する。全身状態は不良で、白血球や CRP が高値であることが多い。弁培養によるクロストリジウム・ディフィシル菌 (CD) の同定率は乏しく、便中の CD 毒素を検査することで診断できる。乳児では *Colonization* としての CD 毒素陽性があり、臨床像と併せて診断する必要がある。疑診例では内視鏡が有用である。

乳糖不耐症

乳糖分解酵素の欠乏のため、乳糖摂取時に下痢、嘔吐、腹部膨満などの症状をきたす。血便は伴わない。胃腸炎などによる小腸絨毛のダメージにより一過性に生じることが多い。病歴の聴取が診断に有用。乳糖摂取後の呼気試験も確定診断に役立つ。乳糖除去食・乳による症状の改善がみられる。

新生児メレナ

上部消化管出血であり、吐血、タール便を呈することがある。ビタミン K 欠乏症をはじめとする凝固能異常や易出血性の評価が必要。新生児の胃十二指腸の消化性疾患の報告も少なくない。NG チューブの留置にて、出血部位の特定ができることもある。

溶血性尿毒症症候群

細菌性腸炎後の、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害を特徴とする。便培養にて大腸菌 O-157、シゲラ等の病原菌が同定されることが多い。

メッケル憩室症

無痛性で赤褐色からえび茶色の比較的大量の血便を特徴とする。診断にはメッケルシンチが有用である。

中軸捻転症

胆汁性嘔吐を伴う全身状態不良の乳児にて鑑別を要する。腹部レントゲンにて異常ガス像あり、腹部エコー、上部消化管造影も診断に有用である。早急な外科コンサルトが必須である。

腸重積症

間欠的腹痛、嘔吐、いちごゼリー様粘血便を特徴とするが、すべてを伴うことは少ない。診断にはエコーが有用でターゲットサインを有する。診断的治療として注腸造影が行われることもある。

幽門狭窄症

進行性の非胆汁性嘔吐症で、血液ガスにて低クロール代謝性アルカローシスを呈する。エコーにて幽門筋の肥厚（4 mm以上）が特徴的である。

ヒルシュスプルング病

嘔吐と腸炎による血性下痢を伴うことがある。腸炎合併例は予後が悪く、早期の抗生剤投与が望まれる（クロストリジウム・ディフィシルもカバーする）。新生児期の排便困難の有無に関する病歴聴取が重要。確定診断には直腸生検による神経節細胞の欠損を確認する必要があるが、腹部レントゲン、注腸造影が鑑別に有用である。

治療法

有症状時の確定診断は難しいため、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、症状がおさまってから栄養を開始する。

治療乳には3種類ある

- ① 母乳;最も好ましい。タウリンを始めとする栄養成分に富み、母が摂取した様々な蛋白質を微量に摂取でき、児の小腸パイエル板が免疫寛容を生じる機構があるため、以後の食物アレルギー

N-FPIES 診断治療指針

ギーの発症を予防する可能性もある。反面、ごく少量のアレルゲンにてアレルギー炎症を起こす児においては、不適である場合もある。

- ② 加水分解乳;MA-1 など。ごく微量の牛乳アレルゲンに反応する児については、不適である。
- ③ アミノ酸乳;エレンタール P、エレメンタルフォーミュラなど。ほとんどすべての児において有効と思われる。反面、栄養的に不足している成分があり、児の発達成長にとり、完全とは言えない。

原因が牛由来ミルクであった場合、治療は母乳もしくはMA-1などの加水分解乳を選択する。症状が重い場合は、母が乳製品を多く摂取しないようにして母乳を与えると良い。母乳やMA-1でも症状が再燃する場合も2割程度あると予想されるので要注意。そのときは、アミノ酸乳を選択する。

原因が母乳であった場合、アミノ酸乳もしくは加水分解乳で哺乳を行う。エレンタールP、エレメンタルフォーミュラならば10%程度から開始し、徐々に濃度を上げて最終的に17%とする。加水分解乳では、症状が再燃する場合が、わずかにあると予想されるので注意する。

アミノ酸乳のみで哺乳を行う場合、ビオチン、セレン、カルニチン、コリン、ヨウ素が必要量添加されておらず注意が必要である。ビオチン、セレンを薬物として内服させることが望ましい。その他の3つについては、現在検討中。

ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半;10 μ g/日必要、乳児期後半;15 μ g/日必要といわれている。エレンタールPについては、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。

米国NRC(National Research Council)は乳児期前半;35 μ g/日、乳児期後半;50 μ g/日が必要であるとしている。

セレン 6-8 μ g/日必要

カルニチン 検討中

コリン 検討中

ヨウ素 検討中

そのほか

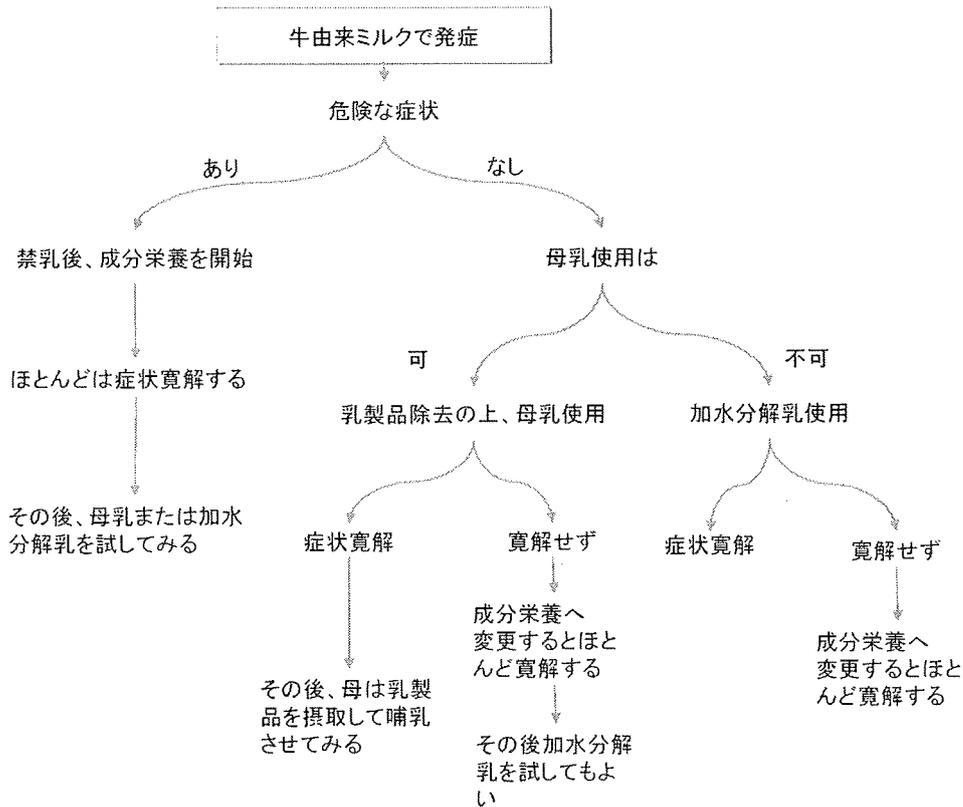
脂肪付加について 検討中

食物繊維について 検討中

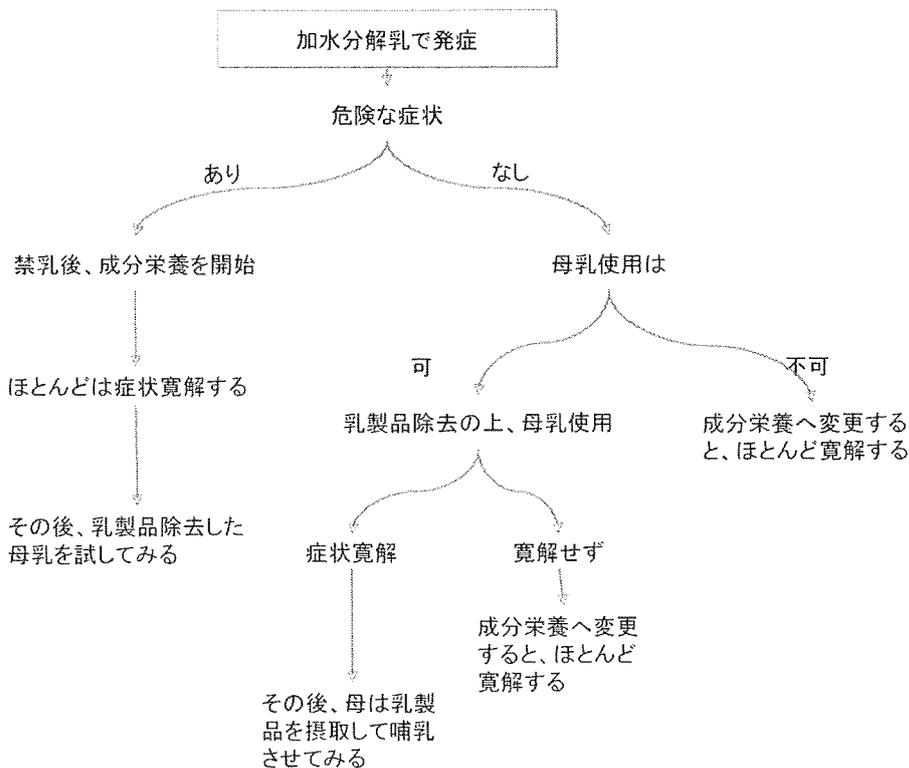
乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

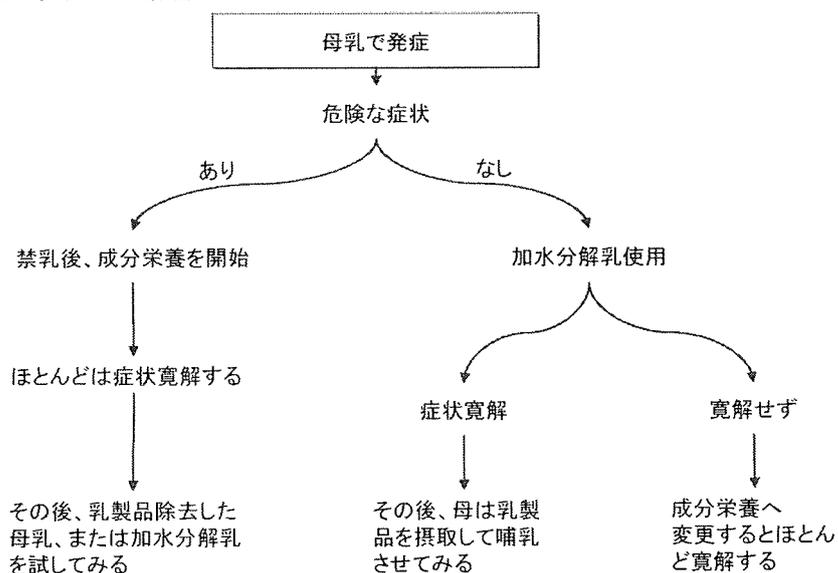
1. 牛由来ミルクで発症した場合



2. 加水分解乳で発症した場合



3. 母乳で発症した場合



参考文献

1. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. Compr Ther. 1986 Feb;12(2):28-37. パウエルが作成した診断基準
2. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. J Pediatr. 1978 Oct;93(4):553-60. パウエルが負荷試験を確立した報告
3. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. J Allergy Clin Immunol. 2002 Jan;109(1):150-4. 本症患者の腸粘膜上皮、浸潤炎症細胞が TNF-alpha を産生しているという報告
4. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. J Pediatr. 1998 Aug;133(2):214-9. 本症の総説
5. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000;30 Suppl:S45-9. Review. 本症の総説