

6. Dupont C, Heyman M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S50-7. Review. 本症の総説
7. Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):829-35. ミルク以外の食物が関与した頻度
8. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy.* 2005 Jul;60(7):912-9. 本症の液性免疫とリンパ球刺激試験の結果
9. Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004 May;113(5):805-19 食物アレルギー全体をまとめた、最良の総説
10. 新生児食物蛋白誘発胃腸炎 105名の症例集積研究、第6回新生児-乳児アレルギー疾患研究会議、2009年7月19日、東京国際フォーラム

## Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床, 病態のまとめと診断治療指針作成

野村 伊知郎

国立成育医療センター アレルギー科

国立病院機構神奈川病院 小児科

新生児-乳児アレルギー疾患研究会

Key words: 新生児・乳児消化管アレルギー, 好酸球, 診断治療指針

### 和文抄録

新生児-乳児消化管アレルギーは、1995年以降、患者数が急増しつつある。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。新生児-乳児アレルギー疾患研究会では、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。<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>

これを掲載するとともに、確定診断の開発、より安全な治療方針の策定を行うために研究を行っており、現時点での結果について述べさせていただく。

#### はじめに

我が国では、それまで稀であった新生児、乳児の消化管アレルギーの報告数が1995年以降、急激に増加してきた。多彩な臨床症状を見るが、not doing wellのような非特異的な症状のみの場合もあること、決め手となる診断法が未整備で、確定診断が難しいことが特に問題となっている。我々は新生児-乳児アレルギー疾患研究会をつくり、インターネットホームページ上(<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/index.htm>)で診断治療指針を整備するとともに、確定診断の開発、より安全な治療方針の策定を行うために研究を行っている。ここでは、現時点における診断治療指針を掲載し、進みつつある研究結果について述べさせていただく。

なお病名については、新生児-乳児消化管アレルギーもしくは欧米で主に使用されている、Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)を使用している。我が国で急激に増加し、かついくつかのグループにわかれる可能性のあるこの疾患の病名につい

て、現時点で適当なものを定めることについては困難を感じる。しばらくの間、この緩やかな定義の病名を使用しておいて、その全体像、病態の本質が理解された時点で、世界各国の専門家と話し合いの上、決定するのが妥当ではないかと考えている。

次に診断治療指針を掲載するが、そのStep1-5 (Step1. 症状から本症を疑う Step2. 検査による他疾患との鑑別 Step3. 治療乳へ変更し症状消失を確認 Step4. 1ヶ月ごとに体重増加の確認 Step5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験)を念頭において、読み解いていただきたい。また、Step1-5のうち、特にStep2の難しさが問題である。Step2での確定診断が困難なために、治療開始が遅れることが多い。ここで時間をとるよりは、治療的診断を試みる、つまりStep3に移行することが賢明であろう。Step2については稿の後半に書いた現在進みつつある検査法開発についても合わせてお読みいただきたい。

以下診断治療指針掲載

.....  
**新生児-乳児消化管アレルギー (欧名Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) 診断治療指針**

新生児-乳児アレルギー疾患研究会作成 2008.7.12改訂

## はじめに

新生児-乳児消化管アレルギー（暫定的病名である）は、我が国において1995年以降、患者数が急増しつつあると考えられている。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。新生児-乳児アレルギー疾患研究会では、この疾患について速やかで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。

## 新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針

## 新生児-乳児アレルギー疾患研究会作成 #

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

## # 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  
 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

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（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、後述）。

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
- ・消化管閉鎖
- ・細菌性腸炎
- ・偽膜性腸炎
- ・メッケル憩室症
- ・中腸軸捻転
- ・腸重積
- ・幽門狭窄症

- ・溶血性尿毒症症候群
- ・寄生虫疾患
- ・乳糖不耐症
- ・新生児メレナ
- ・ヒルシスブルング病
- ・クローン病
- ・潰瘍性大腸炎

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。

- a) 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
- b) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- c) 腸粘膜組織検査で多数の好酸球を認める（400xで20個以上）
- d) 末梢血好酸球増加
- e) 牛乳特異的 IgE 抗体（FPIES の初発時陽性率は33.8%である<sup>10）</sup>
- 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。

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。

Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験；生後5 - 7ヶ月（場合によってはより早期に行う場合もある）、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。1週間かけて食物負荷を行う。（例）普通ミルクであれば月曜5ml, 火曜10ml, 水曜20ml, 木曜40ml, 金曜80ml, 土曜80ml, 日曜80mlというふうに漸増する。

- ・嘔吐、下痢、血便、発熱、発疹などの症状出現有無（最も鋭敏）
- ・前後の血液検査で末梢血好酸球増加がないか、CRP陽性化がないか
- ・負荷後に便中好酸球出現がないか

などを観察する。

また、本症は米、大豆、小麦などに対してもアレルギー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<sup>1,2)</sup>。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<sup>3,8)</sup>。

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。

## 本症の起こる機序<sup>9)</sup>

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、マスト細胞、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<sup>9)</sup>。

## 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<sup>10)</sup>。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が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。

## 症 状

当研究会が行った症例集積研究<sup>10)</sup>によると、嘔吐、血便、下痢のいずれかが見られた患者は86.5%であった。一方、体重増加不良、不活発など非特異的な症状のみの患者は12.4%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（後述）と考えられた患者は6.7%あった。

発症時の症状から、重症度を決める

- ①頻回の嘔吐
- ②低血圧
- ③無呼吸発作
- ④アシドーシス
- ⑤イレウス症状
- ⑥体重増加不良
- ⑦そのほか危険な症状

以上のうち、ひとつでも認められた場合は、重症であるとして負荷試験は入院にて行うべきであろう。

**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<sup>10)</sup>；初発時の最高値をみると、半数近くの患者で、好酸球20%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。ミルク中止後しばらくしてから上昇する場合もある。鋭敏な検査法とは言い難い。しかし、高値を示した場合、有力な傍証となるだろう。

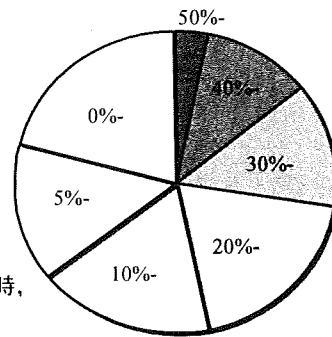


図. 末梢血好酸球, 初発時, 各患者の最高値<sup>10)</sup>

2. CRP<sup>10)</sup>；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、シャルコー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舌圧子などで採取し、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。

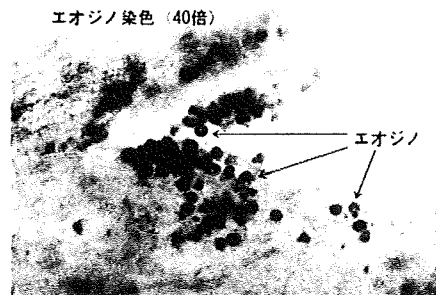


図. 便の粘液細胞診にて石垣状に集まった多数の好酸球を認める

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が報告されている．腸管拡張など非特異的な所見が多いが，腹部単純撮影で壁内ガスを認め壊死性腸炎と診断される場合や，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．欠点は胃や小腸に病変が限局している場合，大腸の粘膜を採取しても診断が不可能なことである．

症状消失後も有効な検査

7. 牛乳特異的 IgE：本症は遅延型アレルギー反応 (cell-mediated, non-IgE)<sup>9)</sup> 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．とはいえ，33.8%は初発時に陽性(クラス1以上)であり<sup>10)</sup>，経過中に上昇するものも含めると90%程度が陽性となる．逆に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研究によって明らかにしてゆきたい．
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．静岡こども病院の木村光明先生と，成育医療センター免疫アレルギー研究部が行っている．
9. 負荷試験<sup>10)</sup> 生後5-7ヶ月，離乳食開始前に，米，大豆，小麦についてアレルギー反応をおこさないか検査するとともに，牛乳に対する反応を見て確定診断しておく．負荷試験を行う前に，激烈な反応を予測回避するため血液特異的IgE抗体，プリックテスト，(パッチテスト)を行っておく．発症時の症状から重症度を決定し，重症であれば入院による検査が必要である．事前のルート確保が必要な場合もある．1時間あまりかけて摂取する．月曜から金曜まで負荷量は漸増する．可能であれば負荷前，負荷終了時に採血などを行い，血算，CRP，好中球数，好酸球数，便好酸球を検査する．①嘔吐，下痢，血便，湿疹，発熱などの症状出現，②CRP陽性，便好酸球陽性化などが見られた場合陽性とする．被検食物については，米；全粥30g，大豆；豆腐30gもしくは大豆乳50ml，小麦；うどんペースト状30g，ミルク；普通ミルク50mlを最終目標として，漸増させるとよい(普通ミルクであれば月曜5ml，火曜10ml，水曜20ml，木曜40ml，金曜80ml，土曜80ml，日曜80mlというふうに漸増する．米であれば，月曜5g，火曜10g，水曜20g，木曜30g，金曜-日曜30g)．

発症時に軽症と判断される症例は，入院による負荷試験をとばして，自宅で米，大豆，小麦について負荷を行うことも考えられる．このときも少量から開始して上記の量まで増やし，さらに数日同量を維持する．7-14日間で症状が出現しなければ耐性を獲得したとする．この間，嘔吐，血便，食欲不振などの症状に注意し，重症化させないように注意する．

一部の患者は，生後5-6ヶ月でアウトグローしている可能性があり，この時期の負荷テストでは陰性化しているかも

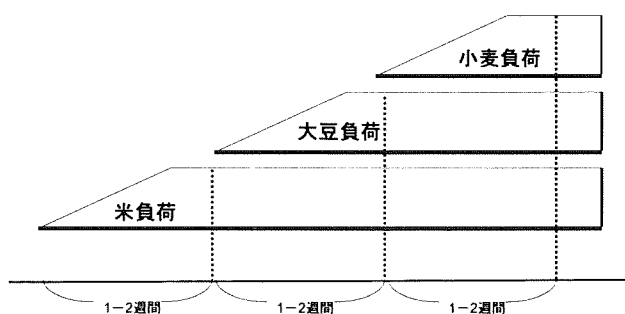


図. 離乳食開始時の，米，大豆，小麦について，量を漸増するイメージ

#### 40 Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES), 臨床, 病態のまとめと診断治療指針作成

しれない。その場合は確定診断できなかつたとして, “消化管アレルギーの疑い” とする。

新生時期に負荷試験を行うこともできる。このときは症状が改善してから十分に時間をおいて行うべきであろう。くれぐれも, 腸穿孔などの合併症を起こさないように気をつけたい。

##### 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。便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。

#### その他類似の疾患について

Food protein-induced proctocolitis：アレルギー性大腸炎  
proctocolitisとはprocto（直腸）とcolon（結腸）をあわせた言葉であり、つまり大腸に局限したアレルギー性腸炎である。FPIESと違い小腸には病変がないため、吸収障害による症状は起こらず、血便のみが見られる。緊急度は低い。治療はやはり原因食事アレルゲンの除去である。

表. Food-protein induced enterocolitisとproctocolitisの鑑別

	Enterocolitis	Proctocolitis
炎症の場	胃—大腸	大腸のみ
嘔吐	+/-	-
食欲低下	+/-	-
下痢	+/-	-
成長障害	+/-	-
貧血	+/-	-
血便	+/-	+

#### 好酸球性胃腸炎

AAAAIの定義によるとミルク特異的IgE抗体が検出されることが必須であり、IgE、マスト細胞系と細胞性免疫が混合して起こる疾患とされている。全年齢で起こり得る。FPIESと本質的な差異があるか否かについては未だ判然としない。

#### 治療法

有症状時の確定診断は難しい。先ず治療を開始し症状の変化を観察したい。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すると良い。

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は, 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 $\mu$ g/日必要, 乳児期後半; 15 $\mu$ 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 $\mu$ g/日, 乳児期後半; 50 $\mu$ g/日が必要であるとしている。

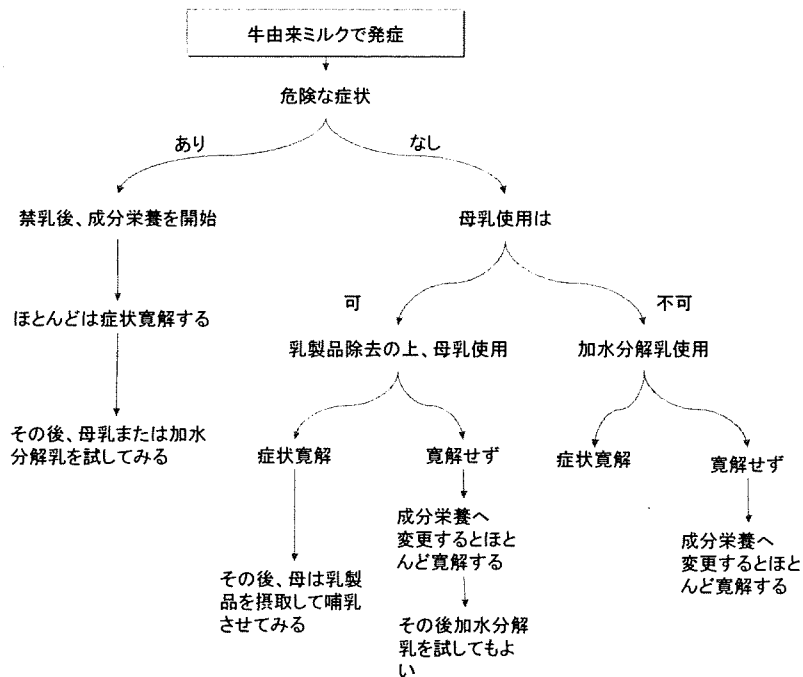
- セレン 6 - 8  $\mu$ g/日必要
- カルニチン 検討中
- コリン 検討中
- ヨウ素 検討中

その他

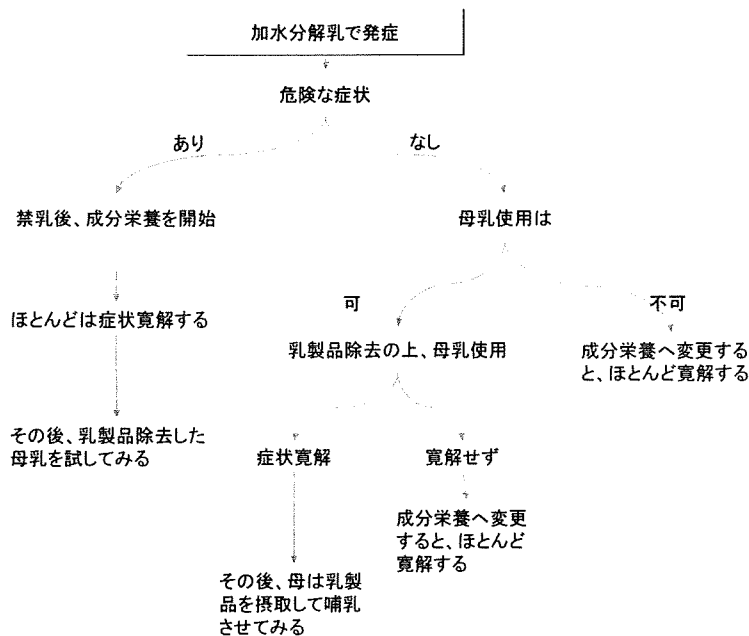
- 脂肪付加について 検討中
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

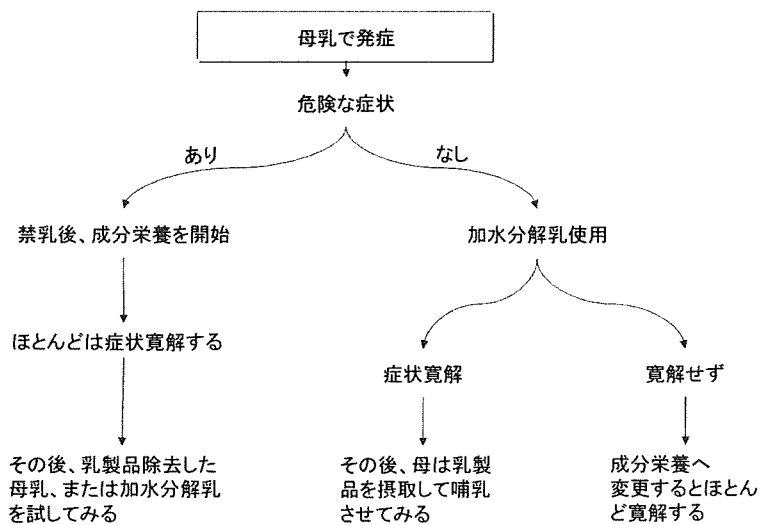
1. 牛由来ミルクで発症した場合



2. 加水分解乳で発症した場合



3. 母乳で発症した場合



以上、診断治療指針を掲載した。  
 以下は研究の進行状況について述べる。

臨床症状に関して

症状はいくつかのタイプに類別されることが明らかになってきた。

1. 典型例 栄養を開始して数日後に消化管症状が出

現。治療ミルクに変更して改善を見る (図1)。

2. proctocolitis のみのタイプ. Proctocolitis つまり大腸に局限したタイプである。血便のみが主症状で、全身状態、栄養状態はおかされない。
3. NTEC が先行するタイプ (図2)。Neonatal Transient Eosinophilic Colitis つまり出生時、栄養開始以前から、好酸球を含む血便が排出される状態が先行し、その後、栄養開始してから

FPIES 症状が出現することがある。このことから NTEC が胎内で既に成立した消化管アレルギーの状態ではないかと想像している研究者も少な

くない。

4. 非特異的な症状が主で、消化管症状に気づかれにくいタイプ (図3)。

日令	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
<b>栄養</b>																												
成分栄養 (エレンタールPなど)																												
加水分解乳 (MA-1, ミルフィーなど)																												
普通ミルク																												
母乳																												
<b>症状</b>																												
摂食不良																												
嘔吐 (回数)																												
下痢 (回数)																												
血便 (回数)																												
<b>検査</b>																												
末梢血好酸球 (%)	4	1	10										14	15	17	25	23	25	22			23					13	
白血球数 (x 1000/merl)	13	12	11										20	16	13	15	16	23	24			19					16	
CRP (mg/dl)	0.2	0.2	0.2										0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2			0.2					0.2	
便中好酸球															SL		SL					no						no

図1. 典型的な症例

普通ミルクと母乳を開始して、摂食不良、嘔吐、下痢、血便が出現。エレンタールPに変更して改善した。末梢血好酸球は原因ミルク中止後にむしろ増加している。

日令	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
<b>栄養</b>																												
成分栄養 (エレンタールPなど)																												
加水分解乳 (MA-1, ミルフィーなど)																												
普通ミルク																												
母乳																												
<b>症状</b>																												
摂食不良																												
嘔吐 (回数)																												
下痢 (回数)																												
血便 (回数)																												
<b>検査</b>																												
末梢血好酸球 (%)	12	17	5								4	10	6	4	6	9	15	10	14									
白血球数 (x 1000/merl)	18	17	19								9	8	11	11	8	8	8	13	14			12	15	12	10		8	
CRP (mg/dl)	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2					0.2	0.6	1.8	4.3	6.6	4	1.4	1.4	0.3	0.2	0.2		0.2	0.4	0.2	0.2		0.2	
便中好酸球			多								多											多				多		多

図2. NTEC (Neonatal Transient Eosinophilic Colitis) 症状が先行するタイプ

妊娠中からMRI画像検査などで胎児腸管浮腫に気づかれていた。出生時から血便を見、一旦改善していたが、普通ミルク開始にて FPIES の症状が出現した。出生時の NTEC (Ohtsuka Y et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007Apr;44(4):501-5.) に加えて、FPIES が引き続き起こった症例と考えられた。

日令	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26							
<b>栄養</b>																																		
成分栄養 (エレンタールPなど)																																		
加水分解乳 (MA-1, ミルフィーなど)																																		
普通ミルク																																		
母乳																																		
<b>症状</b>																																		
摂食不良																																		
嘔吐 (回数)																																		
下痢 (回数)																																		
血便 (回数)																																		
<b>検査</b>																																		
末梢血好酸球 (%)	2	0	0		11	9									6							17	19	21	37	49	39	42	50		49			
白血球数 (x 1000/merl)																																		
CRP (mg/dl)	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2							1.1	2	1.8	1.1	0.5	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	
便中好酸球																													多					

図3. 症状が非特異的な場合；

母乳栄養により、周期性無呼吸、胃残の増加などで発症したが、いずれも非特異的症状であったため、また、当初母乳であるため FPIES の可能性が低いと考えられて、発見が遅くなった症例。便粘液好酸球、末梢血好酸球の異常高値から FPIES が疑われて、成分栄養による治療的診断が行われた。

5. CRP, 発熱があり, 敗血症, 細菌性腸炎と見紛うタイプ

特に4, 5のタイプは診断が難しく, 治療開始が遅れることが多い. 最も注意を要する.

検査について

末梢血好酸球増加による確定診断の可能性

FPIES の患者で末梢血好酸球が見られることは, これまでも報告されてきたが, 新生児においては, 特に低出生体重児, チアノーゼ心疾患児, エリスロポイエチン使用児において末梢血好酸球増加が起こることが知られており, そのカットオフポイントが問題となっていた. これを解決するため, 成育医療センターNICUに入院した患者において, 出生体重別に好酸球数をグラフ化した(図4). FPIES 以外の患者でDisease controlを作成し, この+3SDをカットオフポイントとしたところ, 予想のとおり低出生体重児で

は生後2-3週で好酸球増加を見た. その上に同研究会で経験されたFPIESのデータをプロットすると, 出生体重1500g未満において尤度比10.1, 1500-2500gにおいて尤度比16.5と, 確定診断に匹敵する数値を得た.

これから言えることは, 患者が1回でもこのカットオフポイント以上の好酸球数を示した場合, 非常に高い確率でFPIESであるということである. ただ, 好酸球は炎症が消化管でおきているとき(好酸球が局所に集積している)よりも, むしろ治療直後に, 局所から血流中に戻る段階で最も高値を示すことに注意すべきである. また, 好酸球が上昇しない患者も存在するため, 上昇しなかったからFPIESを否定できるというわけでもない.

便 Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN) 定量

消化管アレルギーを捉えるにあたり, 便の粘液部の好酸球の検出は有効であると考えられるが, 多くの病

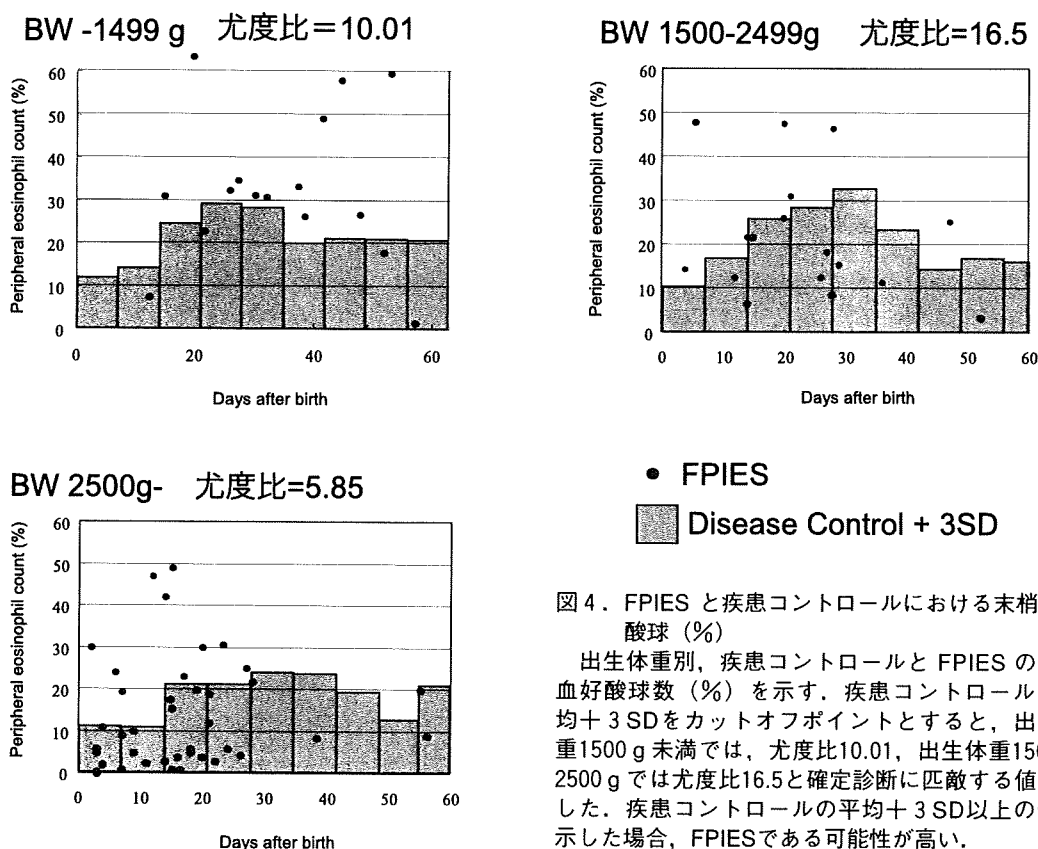


図4. FPIES と疾患コントロールにおける末梢血好酸球 (%)

出生体重別, 疾患コントロールとFPIESの末梢血好酸球数(%)を示す. 疾患コントロールの平均+3SDをカットオフポイントとすると, 出生体重1500g未満では, 尤度比10.01, 出生体重1500-2500gでは尤度比16.5と確定診断に匹敵する値を示した. 疾患コントロールの平均+3SD以上の値を示した場合, FPIESである可能性が高い.

院では、通常業務として行われておらず、診断に使用されていないのが現状である。また、好酸球の検出だけでは定量性がなく、正常でも少量の好酸球が便中に検出されると言われる新生児においては、判断に迷う。この2点が問題である。これらを解決するために、SRLと協力して便をそのまま提出して、抽出液を作成し、EDNを定量する方法を検討中である。成育医療センター新生児科の伊藤直樹先生はじめ病棟看護師によって、入院中の他疾患もしくは正常の新生児から便が採取され、かつ新生児・乳児アレルギー疾患研究会の医師から集められたFPIES患者の便EDNと比較を行っている。

#### リンパ球刺激試験

これまで静岡県立こども病院の木村光明先生が全国から送られてくる検体を検査してくださっていた。しかし、マンパワー的にも無理があるので、現在は木村先生のプロトコールをご教授頂き、成育医療センター研究所、免疫アレルギー研究部においても検査開始している(研究所 森田英明先生)。牛乳蛋白のみならず、卵白、小麦、大豆、米のアレルゲンによるリンパ球増殖反応を見ることにより、離乳食による発症を予測できないか、リンパ球やサイトカインの解析によって、炎症の中心的なリンパ球サブセットを特定できないか、などの疑問にも答えるべく、研究を行っている。

大腸粘膜生検組織による microarray, 免疫組織染色  
検体を集積中である。

#### 世界における発症率

日本はいち早くFPIES増加を経験し、苦痛を味わったが、世界的なアレルギー疾患増加の傾向を見るとき、今後この波が世界を襲う可能性も否定できない。我々は、この間得られた知見を世界に発信して、事故を未然に防ぐことを考えるべきである。そのための基礎データとして、世界数カ国においてFPIESの発症率を調査することを計画している。

#### おわりに

今後も、より役に立つホームページ、診断治療指針の作成のために努力して参りたいと思っております。

新生児・乳児アレルギー疾患研究会の諸先生方はじめ、関わられた方々には、貴重なご意見、データ収集、検体収集などを頂き、心より感謝申し上げます。

#### 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
- 6) Dupont C, Heyman M. Food protein-induced enterocolitis syndrome: laboratory perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30 Suppl:S50-7. Review. 本症の総説
- 7) Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 1):829-35. ミルク以外の食物が関与した頻度
- 8) Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders.

- Allergy. 2005 Jul;60(7):912-9. 本症の液性免疫とリンパ球刺激試験の結果
- 9) Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):805-19 食物アレルギー全体をまとめた, 最良の総説
- 10) 新生児-乳児消化管アレルギー89名の症例集積研究, 第4回新生児-乳児アレルギー疾患研究会議, 2008年3月30日, 東京国際フォーラム

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES), CASE-SERIES STUDY  
AND CONSENSUS RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT

Ichiro Nomura

*Division of Allergy, National Center for Child Health and Development,  
Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kanagawa Hospital,  
Japanese Research Group for Neonatal, Infantile Allergic Disorders*

Abstract

In Japan, the number of reported cases of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) has increased dramatically since 1995. IgE is not generally required for the pathogenesis, and the absence of detection of milk-specific IgE antibodies often makes diagnosis difficult. If diagnosis and treatment of FPIES are delayed, ileus and impaired development can occur. Therefore, Japanese Research Group for Neonatal, Infantile Allergic Disorders has established guidelines to enable prompt diagnosis and treatment of FPIES. We will show here our Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment and on-going research data for making definite diagnostic method.

Key words : Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Eosinophil,  
Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment

## 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 —

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

順天堂大学医学部小児科

**Key words:** 即時型アレルギー反応, 細胞性免疫反応, 好酸球, 好中球, NTEC

略語: ECP (eosinophil cationic protein), EPO (eosinophil peroxidase), IEL (intraepithelial lymphocyte), KGF (keratinocyte growth factor), LPL (lamina propria lymphocyte), LST (lymphocyte stimulating test), MBP (major basic protein), MIP (macrophage inflammatory protein), MMP (matrix metalloproteinase), NTEC (Neonatal transient eosinophilic colitis): 新生児一過性好酸球性腸炎, PAF (platelet activating factor)

### 和文抄録

消化管アレルギーはIgE依存性, 混合性, 非依存性の3つに大別されるが, 新生児・乳児消化管アレルギーの多くは, 混合性もしくは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。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。特に新生児期は, 消化機能, 腸管粘膜のバリアー機能が未熟で抗原が侵入しやすい上, 新生児期に多く認められる好中球や好酸球血症は, これらが有するproteinaseの存在を考慮すると粘膜障害やアレルギー発症因子のひとつと考えられる。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, 個々の病態を検討する必要がある。

### はじめに

新生児・乳児期に認められる食物アレルギーは, 下痢, 下血, 嘔吐, 体重増加不良などの消化管を中心とした症状を示すものが多く, 食物アレルギー・消化管アレルギー・食物過敏性腸症・アレルギー性腸症などとも呼ばれるが, いずれも食物が抗原となって生じるアレルギー反応であり, 消化管粘膜を絡めた反応が関与している。food protein induced enteropathy食物過敏性腸症が病態を的確にとらえた名称と考えるが, 本稿では新生児・乳児消化管アレルギーの名称で統一する。

#### 1. 新生児・乳児消化管アレルギーの臨床

新生児期にみられる下血, 嘔吐, 体重増加不良などの消化器症状に対し, 食物アレルギーの関与が指摘されている。我々は, アレルギー反応の関与が示唆され

上記症状を呈した新生児の症状・病態を検討した。対象は2003年以降に新生児病棟に入院した新生児18例(男児9名, 女児9名)で, ①出生直後に下血を認めた群(新生児一過性好酸球性腸炎<sup>1)</sup>:NTEC), ②哺乳後に下血や嘔吐を認めた群, ③体重増加不良を認めた群に分け, 臨床経過, 好酸球数, 血清IgE値, ECP値等の血液検査所見, 内視鏡検査下に生検した大腸粘膜の組織学的所見を比較検討した。対象患児の平均在胎週数および平均出生体重はそれぞれ $37.1 \pm 2.3$ ,  $38.4 \pm 1.7$ ,  $32.0 \pm 3.6$ 週と,  $2,310 \pm 404$ ,  $2,941 \pm 687$ ,  $1,639 \pm 280$ gであり, ②群に比較し①群はより低出生体重であった一方, ③群は②群より, さらに早期産・低出生体重であった。血液検査所見では白血球数, 好酸球数, ECP値がいずれの群でも上昇していた。特に白血球数および好酸球数は①群が有意に高かった。IgE値は①群で1例, ②群では2例, ③群では3例が陽性を示し, 各群1例ずつ陰性化したが, ②群の高サイトカイン血症を示した1例と③群のリンパ球幼若化



反応が陽性の1例で1歳まで陽性を示していた。いずれも牛乳アレルギーの存在が疑われ（母の食事から牛乳を制限した）母乳および加水分解乳で哺育したが、1歳前に通常の栄養法が可能となった。他の症例に関しては、生後1週から2か月の間に母乳もしくは人工乳での栄養が可能となった。①②群で行った内視鏡検査では、いずれも直腸からS状結腸にかけリンパ濾胞増殖症の所見を呈し、粘膜表面からの易出血性変化を認める一方、組織検査では両群とも著明な好中球および好酸球浸潤、上皮内への好酸球浸潤および上皮層の破壊像、杯細胞の増加などの所見を認めた。ほとんどの患児で、生後3か月頃までに母乳もしくはミルク栄養が可能であったが、18例中2例において、ミルクアレルギーに準じた治療の継続が必要であった。

以上より、新生児期に下血、嘔吐、体重増加不良などの消化器症状を示す症例の病因として、児の未熟性と組織に浸潤した好中球および好酸球の関与が示唆された。これらの経過を踏まえ、新生児・乳児消化管アレルギーの病態を検討した。

## 2. 基本病因

### 1) 消化

消化管粘膜は、常時大量の食物や細菌・ウイルスなどのさまざまな物質に暴露されている。口から摂取されたこれらの物質は腸管に入り消化酵素により消化・吸収される。蛋白質がアミノ酸まで分解されると、抗原提示細胞には認識されない。しかし、十分に消化されないペプチドは樹状細胞などの抗原提示細胞に認識され、さらなる免疫応答が始まる。通常は、それらのペプチドに対して免疫が獲得されるが、自己蛋白や生体に必要なものに対しては寛容が誘導される。しかし、多種・多量の抗原の侵入、抗原提示の増強、粘膜内リンパ球の活性化などが生じ、相対的にregulatory T細胞の働きが弱まると寛容が破綻しアレルギー反応が生じる。特に新生児期は、消化機能、腸管粘膜のバリアー機能が未熟で抗原感作されやすい。さらに未熟児に多く認められる好中球および好酸球血症は、これらの細胞が有するproteinaseの存在を考慮すると粘膜障害の誘因となりアレルギー発症の増悪因子のひとつと考えられる。

### 2) 抗原の侵入

消化管粘膜の表面には粘液層が存在し、物理的な刺

激から粘膜を保護する他、化学物質を洗い流し粘膜を保護している。さらに粘液層は分泌型IgAを保持し、抗原となりうるペプチドと結合し大分子を形成することで抗原の侵入を水際で防いでいる。このように非免疫学的また免疫学的手段によって、抗原の多くが粘液層において補足されるが、これらの防御をかき潜って上皮層を通り抜け、免疫システムに認識されることがある。防御機構を通り抜けた抗原は、消化管粘膜においてM細胞、樹状細胞、マクロファージなどを介し抗原提示される。粘膜上皮細胞もMHC分子を有しているが、他の抗原提示細胞とは異なり、co-stimulating moleculeの発現が少ないことから隣接するリンパ球をanergyの状態に誘導し、過敏反応の誘導を抑えている可能性が示唆される<sup>2)</sup>。また、一度記憶された抗原に対しては、Th2細胞の働きを経てIgAを産生したり、Th3細胞が誘導され、経口的に摂取された特定の抗原に対する過剰な免疫応答を制御し、免疫寛容の誘導に寄与している。腸管粘膜は、Th1、Th2、Th3細胞への刺激伝達の均衡が保たれている状態では食物に対する過敏反応は生じない。

しかし、特に新生児は、①腸管から分泌される分泌型IgAが少なく、②腸管の構造が未熟であり上皮細胞間のtight junctionが壊れやすい、③消化機能が未熟なため、抗原提示されやすい状態で食物が小腸に達しやすい、④好中球および好酸球が有するproteinaseの影響を受け、小腸粘膜の損傷を来しやすい、などの特徴を有し、抗原の侵入が容易であること、また、⑤感染や各種chemical mediatorの影響を受け、消化管粘膜内に存在する免疫担当細胞が活性化されやすいなどの特徴があり、未消化の高分子物質が管腔側より粘膜内に侵入し、抗原提示の増強、Th1やTh2細胞の活性の増強、Th3細胞の活性低下などが生じ寛容状態が破綻していくと考えられる<sup>3)</sup>。

## 3. 基本病態（臨床的分類）

食物アレルギーの病態は抗原特異的IgEの関与の有無で、下図の様に、IgE依存性、混合性、非依存性の3つに分類される（表1）。

1) IgE依存性は、抗原特異的なIgEとそのレセプターを有する組織中の肥満細胞（即時型反応初期相）および好酸球（即時型反応遅発相）の関与する病態で、抗原となる食物を摂取した直後から9時間前後までの

表1 食物（消化管）アレルギーの分類

<b>IgE-dependent (IgE 依存性)</b>	
<b>Oral allergy syndrome</b>	口腔粘膜の腫脹、痒みなど
<b>Gastrointestinal anaphylaxis</b>	下痢、発疹、呼吸障害など
<b>IgE and Cell Mediated (混合性)</b>	
<b>Allergic eosinophilic esophagitis</b>	嘔吐など
○ <b>Allergic eosinophilic gastroenteritis</b>	下血、下痢など
<b>IgE-independent/cell-mediated (IgE 非依存性)</b>	
○ <b>Food-protein induced proctocolitis</b>	下血、下痢など
○ <b>Food-protein induced enterocolitis syndrome</b>	嘔吐、下痢など
<b>Food-protein induced enteropathy</b>	遷延する下痢、体重増加不良など
<b>Coeliac disease</b>	遷延する下痢、体重増加不良など

(Powell GK. *Comprehensive therapy*. 1986;12:28-37, Sampson HA. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:805-19)

○新生児期に多く認められるもの

比較的早期に口腔粘膜の腫脹、痒み、嘔吐、下痢、下血、発疹、呼吸障害などのアレルギー症状を呈する。

2) 混合性は IgE および細胞性免疫が混在した状態であるが、好酸球の影響（即時型反応遅発相）も強く受けている疾患群が含まれ、食物アレルギーに伴う蛋白漏出性胃腸症の形態を呈するものも多い。

3) IgE 非依存性に関しては、細胞性免疫の関与が指摘されている。好酸球浸潤が著明で抗原特異的 IgE が証明されない病態として food-protein induced proctocolitis / enterocolitis があげられる。しかし、これらの中にも、後に抗原特異的 IgE を産生する混合型のものもあり、一概に細胞性免疫のみに起因するものではない。前者では、下部消化管の炎症症状が中心となるため、下痢、下血を呈する。後者では食道や胃を含む上部消化管の炎症症状に由来し、下痢、下血の他、嘔吐などの症状を伴う。好酸球性胃腸炎との鑑別が必要である。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などの症状を呈する。これが food-protein induced enteropathy である。抗原特異的 T 細胞の関与を確認することが多い。この病態の究極が Coeliac disease である。小麦のグルテンに対する細胞性免疫の過剰な反応の結果、小腸粘膜の絨毛の萎縮、陰窩の過形成などの粘膜障害および上皮間

リンパ球 (IEL) および粘膜固有層内リンパ球 (LPL) の浸潤が観察される<sup>9)</sup>。

新生児・乳児消化管アレルギーは、哺乳後に下血や嘔吐を来たすものの、比較的全身状態が落ち着いており、血液検査で好中球や好酸球の増加を認めるがミルク特異的 IgE の上昇を認めないものが多い。前述の分類から、新生児期に多く確認されるものを○で示した(表1)。今回、経験した新生児期に下血などの消化器症状を認め新生児・乳児消化管アレルギーを考慮した症例を検討すると、すべての症例が同じ病像を呈している訳ではなく、ミルク特異的 IgE を認めるもの、LST が陽性のもの、体重増加不良を主訴とするもの、また、哺乳前に下血を来たすものなど様々な病像を呈している。それらの病態を説明する際には、病態の effector 細胞が消化管のどの部分に分布している何であるかが重要な手掛かりとなる。以下に、その effector 細胞とその役割を示す。

#### 4) 肥満細胞

IgE 依存性食物アレルギーの消化管粘膜では、IgE と結合した肥満細胞が多数観察される<sup>5,8)</sup>。また、抗原投与後に、肥満細胞が有するヒスタミン、LTC<sub>4</sub>、TNF- $\alpha$  などの上昇が確認される<sup>9)</sup>。すなわち、抗原と IgE の複合体が肥満細胞や好塩基球上の Fc $\epsilon$ RI と結合し、それぞれの細胞が活性化しヒスタミン、ロイコ

トリエン、トリプターゼなどの化学物質を放出し、血管の透過性が亢進し、平滑筋の攣縮、粘液分泌の亢進などを生じ分泌性の下痢を伴う即時型反応の初期相を形成している（図1）。

5) 好酸球

好酸球は、IgE 依存性・非依存性を問わず食物アレルギーの粘膜においてよく観察される。特にアトピー体質の家族歴のある乳幼児に多い<sup>5)</sup>。好酸球は、自ら low-affinity receptors for IgE<sup>10)</sup> を有しており、即時型反応の初期相にも積極的に関与している。さらに、肥満細胞を中心に産生される eotaxin, PAF (platelet activating factor), ヒスタミン, LTB4 や, MIP (macrophage inflammatory protein)-1 $\alpha$ , IL-3, IL-5 などが好酸球を刺激・誘導し, ECP (eosinophil cationic protein), MBP (major basic protein), PAF, EPO (eosinophil peroxidase) などの組織障害作用の強い化学物質を放出する（図1）。これらの化学物質の影響を受け、粘膜上皮細胞の障害が激しいと下血を呈することも<sup>11)</sup>。一方、筋層に浸潤した好酸球の

影響を受けると便秘となることがある。

6) リンパ球

栄養障害や体重増加不良を来すタイプの消化管粘膜では、小腸粘膜における絨毛の萎縮、陰窩の過形成などの粘膜障害が形成される。同時に、上皮間リンパ球（IEL）および粘膜固有層内リンパ球（LPL）の浸潤が観察される<sup>4,12)</sup>。これらのリンパ球は抗原刺激に特異的に増殖し、遅延型アレルギー反応に基づく変化と考えられる<sup>13)</sup>。

遅延型反応の典型例である Coeliac disease では、IFN- $\gamma$  の上昇を伴う Th1 細胞の活性化が報告されている<sup>14)</sup>。活性化した Th1 細胞は、自ら産生する TNF- $\alpha$  や IFN- $\gamma$  を介して、線維芽細胞を刺激し MMP (matrix metalloproteinase) や KGF (keratinocyte growth factor) の産生を亢進させ粘膜障害を誘導・増悪している<sup>15,16)</sup>。また、粘膜上皮層内に存在する IEL は、さまざまな抗原刺激に対し IFN- $\gamma$  を産生し、上皮細胞における MHC class II の発現を増強し、さらなる免疫応答を誘導している（図2）。

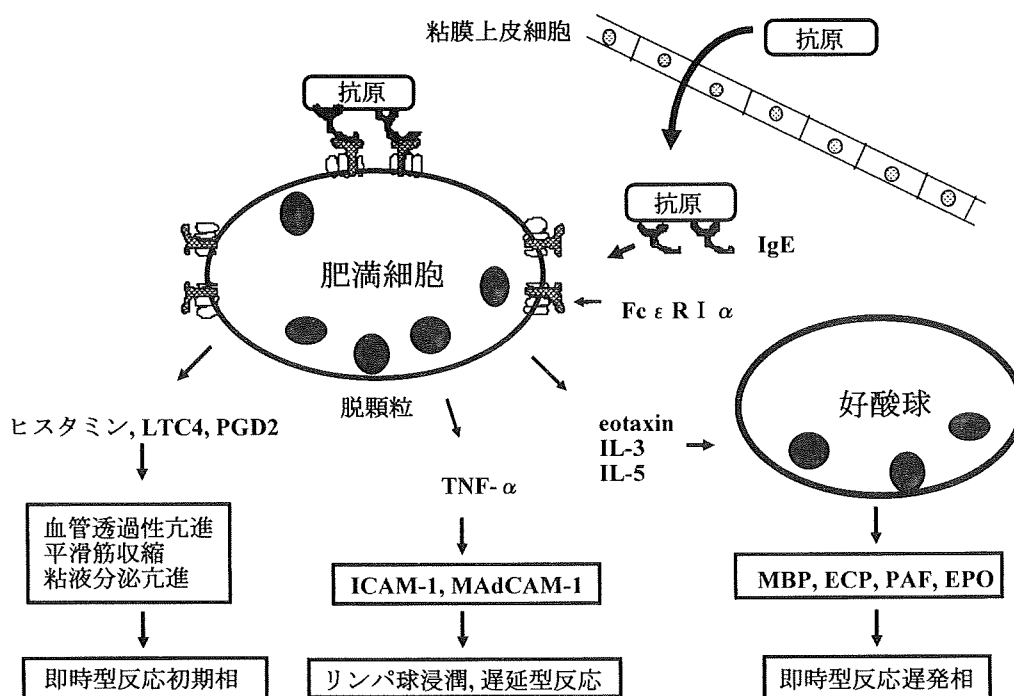


図1 肥満細胞と好酸球を中心とした消化管アレルギーの病態

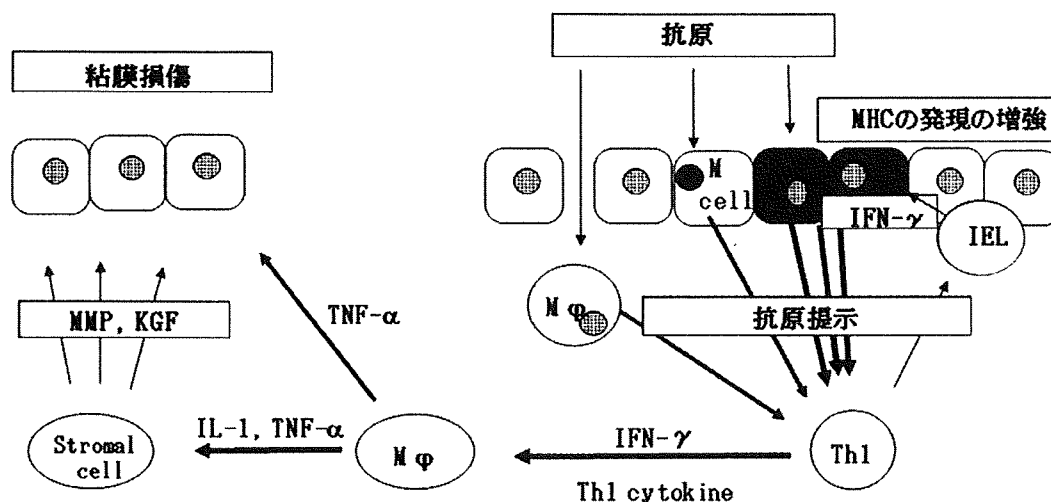


図2 細胞性免疫 (Th1細胞) を中心とした消化管アレルギーの病態

#### 7) 混合型

前述のごとく、即時型反応による食物アレルギーでは、肥満細胞や好酸球がその病態に重要な役割を果たしているが、慢性の下痢、脱水や体重増加不良を呈し、粘膜障害が認められるものでは細胞性免疫の関与が主体となる。しかし、即時型反応患者でも、細胞性免疫が活性化され慢性の経過を辿る事がある。肥満細胞はTNF- $\alpha$ やIL-4などのサイトカインを産生し、ICAM-1やMAdCAM-1などの接着分子の発現を増強し粘膜内にリンパ球浸潤を誘導している。また、抗原を連続投与すると粘膜上皮細胞におけるMHC-class II分子の発現が増強することが観察され、浸潤したリンパ球が産生するIFN- $\gamma$ などの影響を受けたものと考えられる<sup>10)</sup>。即時型反応でも、抗原の持続的な刺激を受けることで、遅延型反応へ進行していく。

#### 4. 新生児一過性好酸球性腸炎

哺乳前の新生児で、新生児・乳児消化管アレルギーと同様、好中球や好酸球の増加を伴い下血を来すが全身状態が比較的良好な一群がある。直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、血清中には好酸球の関与を示唆するECPの著明な増加が確認される。組織検査では新生児・乳児消化管アレルギーと同様、著明な好中球および好酸球浸潤、上皮内への好酸球浸潤および上皮層の

破壊像、杯細胞の増加などの所見を認めた(図3)。興味深いことは、これらの患児では消化管を休めることで下血および粘膜の炎症所見は自然に軽快し、経時的に好酸球数も正常化して行くことである。以上の変化は、抗原摂取前の出来事であり、食物アレルギーとは別の病態を考え、我々は、新生児一過性好酸球性腸炎 (Neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC) と命名した<sup>11)</sup>。これらの患児で好酸球数が増加した原

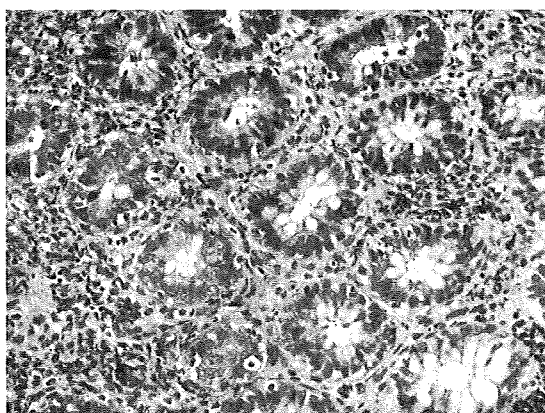


図3 新生児一過性好酸球性腸炎 (NTEC) の組織像  
好酸球を含む炎症細胞浸潤が粘膜上皮内および固有層に認められる。また、粘膜上皮破壊像、杯細胞過形成、陰窩膿瘍様の変化を認める。新生児・乳児消化管アレルギーの組織所見もこれに類似している。