8) 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

2. 実用新案登録 なし

3. その他　便 EDN 測定は、保険収載を目指している。

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

新生児・乳児消化管アレルギーと好酸球性胃腸疾患に関する研究

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

研究要旨：新生児-乳児消化管アレルギーの病態には好酸球が関与していることがこれまでの研究から明らかになっている。そこで2008-2010年の当院の好酸球性胃腸疾患および新生児-乳児消化管アレルギー患者を後方視的に検討した。4名の一次性好酸球性胃腸疾患（新生児-乳児消化管アレルギー疑い）患児と好酸球増多症候群に伴う好酸球性十二指腸炎1名について臨床像、病理像などを検討した。広く新生児-乳児消化管アレルギー患者を把握するためには組織診断も重要であると考えられた。二次性の好酸球性胃腸炎は難治になることもあり、十分なステロイド投与を必要とすることがあると思われた。新生児-乳児消化管アレルギー患者の病態の把握、鑑別にはアレルギーとしての診断だけでなく好酸球に注目した組織所見も重要であると考えられた。

A．研究目的

新生児-乳児消化管アレルギーは、我が国で1990年代の終わりころから、症例報告数が急増してきた。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。これまでの研究から好酸球の病態への関与が重要と考えられている。一方で好酸球が関与する胃腸疾患は好酸球性胃腸疾患として総称されており、好酸球性食道炎、胃腸炎、腸炎に大別される。好酸球性胃腸疾患と新生児-乳児消化管アレルギーは一部分でオーバーラップする疾患概念と考えられている。そこで新生児-乳児消化管アレルギー患者を含む、好酸球性胃腸疾患患者の臨床像、病理所見などを比較検討した。

B．研究方法

2008-2010年の当院の好酸球性胃腸疾患および新生児-乳児消化管アレルギー患者を後方視的に抽出し、臨床像、検査所見、病理像を検討した。

（倫理面への配慮）

群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C．研究結果

5名の患者が存在し、それぞれ好酸球性腸炎（新生児-乳児消化管アレルギー疑い）3名、好酸球性胃腸炎（新生児-乳児消化管アレルギー疑い）1名、好酸球増多症候群に伴う好酸球性十二指腸炎1名であった。

D．考察

アレルギー性腸炎、好酸球性腸炎の乳児型、食物誘導性腸炎はオーバーラップした疾患概念で、多くは新生児-乳児消化管アレルギーに含まれると考えられる。アレルギーとしての診断の原則は抗原除去と負荷試験であるが、耐性を比較的早期に獲得する症例もあり、広く患者を把握するためには組織診断も重要であると考えられた。二次性の好酸球性胃腸炎は難治になることもあり、十分なステロイド投与を必要とすることがあると思われた。

E．結論

新生児-乳児消化管アレルギー患者の病態の把握、鑑別にはアレルギーとしての診断だけでなく好酸球に注目した組織所見も重要であると考えられた。

F．健康危険情報

（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G．研究発表

1.　論文発表

1. Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants - A Japanese case series. Int Arch Allergy Immunol. 2011:in press.
2. Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, et al. An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome. Int Arch Allergy Immunol. 2011:in press.
3. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Differential Effects of Corticosteroids on Serum Eosinophil Cationic Protein and Cytokine Production in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2011:in press.
4. Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. Pediatr Allergy Immunol. 2011 Feb;22(1 Pt 2):e87-94.
5. Yamada Y, Cancelas JA. FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152 Suppl 1:101-5.
6. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, et al. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. Pediatr Int. 2010 Aug;52(4):e196-9.
7. Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2010;152 Suppl 1:62-6.
8. 山田佳之. 好酸球性胃腸炎－好酸球性消化管疾

患について－. 臨床免疫・アレルギー科. 2010;54:459-464

9. 山田佳之. 好酸球増多症－好酸球増多症候群での最近の知見. 日本小児血液学会誌. 2010;24:77-84
10. 山田佳之. 好酸球増多症候群に見られる遺伝子異常と分子標的治療薬　アレルギー2011;60(2):167-177.

2. 学会発表

1. 山田佳之, 江原佳史, 加藤政彦, 林泰秀. 新生児・乳児消化管アレルギーの3例. 日本小児科学会雑誌. 2010 2010.02;114(2):182.
2. 山田佳之, 加藤政彦. 小児消化管アレルギー 小児での食道好酸球浸潤に関する後方視的検討 小児好酸球性食道炎患者は存在したか. アレルギー. 2010 2010.10;59(9-10):1358.
3. 山田佳之, 加藤政彦. 後方視的検討で発見された小児好酸球性食道炎. 日本小児アレルギー学会誌. 2010 2010.11;24(4):629.
4. 山田佳之. アスピリン喘息 疾患の紹介　好酸球性胃腸炎. アレルギー. 2010 2010.04;59(3-4):281. (眼科・耳鼻咽喉科専門医コース、ミニシンポジウム)
5. 山田佳之. 小児好酸球増多患者における末梢血CRTH2陽性Natural killer T細胞発現の検討. 臨床病理. 2010 2010.07;58(補冊):253.
6. 加藤政彦, 山田佳之, 丸山健一, 林泰秀. 気管支喘息発作時の原因ウイルスの同定とサイトカイン産生、好酸球活性化の検討(続報). 日本小児科学会雑誌. 2010 2010.02;114(2):180.
7. 加藤政彦, 山田佳之. ライノウイルスおよびRSウイルスによる小児気管支喘息発作時の血清中サイトカイン/ケモカイン産生と好酸球活性化の相違. 日本小児アレルギー学会誌. 2010 2010.11;24(4):608.

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

「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；負荷試験のサイトカイン動態に関する研究

研究協力者：正田哲雄　国立成育医療研究センター　アレルギー科

研究要旨

背景、目的

新生児食物蛋白誘発胃腸炎（以下 N-FPIES とする）はさまざまな症状を示す、非 IgE 依存性の免疫学的機序をもつと考えられている疾患である。診断基準に好中球の上昇が含まれており IL-17 はなんらかの関連を持つと考えられるが、まだその報告はない。今回、N-FPIES の 2 症例で検討を行い、その有用性を確かめるとともに、診断検査として確立することを目的として研究を開始した。

方法

N-FPIES 患者 2 名に同意を得て負荷試験を食物負荷試験を施行した。その際に経時的に末梢血を採取し、血清サイトカインを測定した。

結果

負荷試験では両児ともに陽性であり、負荷後 2 時間の段階で著明な IL-17A 上昇（74 と 324 pg/mL）を認めた。しかし、リンパ球刺激試験の培養上清中では IL-17A は認めなかった。

結語

FPIES 患者においては IL-17 を負荷後の早い段階から認め、それが好中球上昇と関連している可能性がある。IL-17 の source（産生部位）についても今後研究を進めたい。

A．研究目的

1990 年代後半から本邦において N-FPIES の報告数が急激に増加している。本疾患は、新生児期もしくは乳児期に主にミルクまたは母乳を開始した後に発症することが多い。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特異的 IgE 抗体を介さない非即時型反応がある。本疾患では IgE 抗体が陽性の症例も少なくないものの、症状経過からは IgE 依存性とは考えにくく、非即時型アレルギー反応が主体となって起きると考えられている。

米国アレルギー学会では消化器症状を主体とする食物アレルギーの病型分類を IgE 依存性、混合性、IgE 非依存性している。しかし、これらの古典的な分類に組み入れることが難しい患者も多い。典型的な FPIES では発熱をきたすことは珍しいとされるが、本邦では発熱や CRP 上昇など重症感染症との区別が困難な症例もみられている。このような症例では、重症感染症を疑われ、抗菌薬が投与されるが、効果的でなく絶食により症状が軽快

する。

FPIES では Th1 細胞からの炎症性サイトカイン（TNFα や IFN-γ）が重要な役割を果たしているとこれまで考えられてきた。しかし、一方近年発見された Th17 からのサイトカインが種々の炎症性疾患に関与していることが明らかになってきている。現在の診断確定には食物負荷試験による症状再現が重要であるが、FPIES において負荷試験での経時的なサイトカイン動態についての研究はなく、これを明らかにする必要があると考えた。

B．研究方法

(1)研究対象：経口負荷試験で症状の再現が見られ、経時的に血清採取を行った N-FPIES 患者 2 名。

(2)負荷試験：オープン法による食物経口負荷試験。入院管理下にて施行。抗原であるミルク蛋白を少量ずつ 15 分毎に漸増しながら摂取した。

(3)サイトカイン測定：血清中のサイトカインを Quantikine Human IL-17A ELISA kit (R&D systems Inc., Minneapolis, MC, USA)、BD Cytometric Bead Array Th1/Th2 kit (BD Biosciences, San Diego, CA, USA)を用いて測定した。

(4)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、取り扱いと管理を厳重に行う。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、強要にあたらない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

対象患者：

2 名とも基礎疾患としては 21-trisomy 症候群をもつ男児であった。正期産で出生し、周産期に明らかな合併症は認めなかった。栄養は母乳と人工乳の混合栄養であった。

患者 1 は 2 か月時に嘔吐、下痢、活気低下を認め、患者 2 は 4 か月時に発熱と下痢を初期症状として認めている。両者とも人工乳を加水分解乳に変更し症状は改善した。

患者 1 は 8 か月時に、患者 2 は 4 歳時に食物負荷試

験を行った。

負荷試験：

負荷試験中の経過を図１に示す。両者とも最終負荷の１－２時間後に発熱、嘔吐を認めた。また、患者１では６時間後に下痢を認めた。

翌日には症状は軽快し、負荷試験により誘発された症状であることは明らかであった。

血清中サイトカインの経時的変化：

負荷試験中に採取した血清でサイトカイン測定を行った。結果を表１に示す。
両者ともにIL-17が負荷後1-2時間と早期に上昇していた。また、IFN-gamma, TNF-alpha, IL-6 の上昇も見られた。

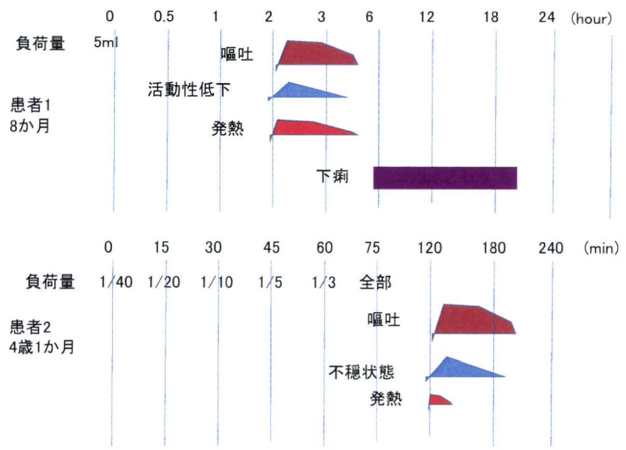


図１；負荷試験中の経過

Table 1. Measurements of serum cytokines in oral food challenges (pg/mL)

Patient 1	Pre			2 hour		6 hours	24 hours
IFN-γ	0			271		5,400	3,345
TNF-α	13			46		184	86
IL-10	14			34		290	97
IL-6	34			314		>20,000	1,249
IL-4	0			0		0	11
IL-17	0			320		564	0
Patient 2	Pre	0.5 hour	1 hour	2 hours	3 hours		24 hours
IFN-γ	0	0	0	0	18		0
TNF-α	0	2	0	0	0		0
IL-10	1	2	2	2	55		2
IL-6	32	60	13	11	28		6
IL-4	2	0	4	2	4		1
IL-17	0	0	74	0	0		0

表１．　負荷試験時の血清サイトカイン

D．考察

消化器症状を主体とする食物アレルギーの病型は IgE 依存性、混合性、IgE 非依存性に分類される。今回の２例はその診断基準をみたすことから IgE 非依存性の中の FPIES に分類される。細胞性免疫の関与が指摘され、特に TNF α などが大きく関与すると考えられてきた。しかし、近年では Th17 細胞の発見とともに免疫学分野での枠組みも様変わりしている。FPIES の診断基準は 1970 年代に作成されており現代の視点から見つめていく作業が必要となる。過去の報告で負荷試験陽性反応を認めた場合に経時的な Th17 に関連するサイトカインを検査したものはなく、今回初めて FPIES 症例での検討ができた。診断基準における負荷後の好中球上昇は IL-17 に大きく影響を受けているのかもしれない。今回の検討を継続していくことで、詳しい病態に迫れるかもしれない。今後症例数を増やしていく予定である。

E．結論

FPIES の病態解明のため食物負荷試験陽性反応のサイトカイン動態を検討した。好中球上昇においては Th1 サイトカインのみならず Th17 サイトカインの関与が考えられる。今後さらに症例数を増やし検討する予定である。

＜参考文献＞

1. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009;9:371-377.
2. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. Compr Ther. 1986;12:28-37.
3. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. N. Engl. J. Med. 2009;361:888-898.
4. Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I,

Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. Curr. Opin. Gastroenterol. 2010;26:310-317.
5. 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;109:150-154.
6. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory lymphocytes and intestinal inflammation. Annu. Rev. Immunol. 2009;27:313-338.
7. Brand S. Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. Gut. 2009;58:1152-1167.
8. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. Annu. Rev. Immunol. 2009;27:485-517.
9. Mucida D, Salek-Ardakani S. Regulation of TH17 cells in the mucosal surfaces. J. Allergy Clin. Immunol. 2009;123:997-1003.

F．健康危険情報

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

1) Shoda T, Hashimoto K, Morita H, Nomura I, Isozaki A, Ohya Y, Ichiyama T, Saito H, Matsumoto K, Kawano Y. Elevation of serum IL-17 levels was demonstrated after oral challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. American Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 22th, 2011 in Sanfrancisco CA.

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

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, Ohtsuka Y, Shoda T, Terada A, Takamasu T, Arai K, Ito Y, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K	Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms	J Allergy Clin Immunol	127(3)	685-688.e8	2011
Fukuie T, Nomura I, Horimukai K, Manki A, Masuko I, Futamura M, Narita M, Ohzeki T, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y.	Proactive treatment appears to decrease serum immunoglobulin-E levels in patients with severe atopic dermatitis.	Br J Dermatol	163	1127-1129	2010
Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Ida H, Saito H, Matsumoto K.	Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro.	Int Arch Allergy Immunol	155 (suppl 1)	27-33	2011
Oboki K, Nakae S, Matsumoto K, Saito H	IL-33 and Airway Inflammation	Allergy Asthma Immunol Res	127	685-688	2011
Yagami A, Orihara K, Morita H, Futamura K, Hashimoto N, Matsumoto K, Saito H, Matsuda A	IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cell	J Immunol	185	5743-5750	2010
Oboki K, Ohno T, Kajiwara N, Arae K, Morita H, Ishii A, Nambu A, Abe T, Kiyonari H, Matsumoto K, Sudo K, Okumura K, Saito H, Nakae S	IL-33 is a crucial amplifier of innate rather than acquired immunity.	Proc Natl Acad Sci U S A	107	18581-18586	2010
Matsumoto K, Terakawa M, Fukuda S, Saito H.	Analysis of signal transduction pathways involved in anti-CD30 mAb-induced human eosinophil apoptosis.	Int Arch Allergy Immunol	152 Suppl 1	2-8	2010
Ebihara T, Azuma M, Oshiumi H, Kasamatsu J, Iwabuchi K, Matsumoto K, Saito H, Taniguchi T, Matsumoto M, Seya T.	Identification of a polyI:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation.	J Exp Med	207	2675-2687	2010
Yamada Y, Nishi A, Ebara Y, Kato M, Yamamoto H, Morita H, et al.	Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGIDs) in infants - A Japanese case series.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011
Hosoki K, Nagao M, Iguchi K, Ihara T, Yamada Y, Higashigawa M, et al.	An 8-year-old boy with hypereosinophilic syndrome.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011

Kato M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Differential Effects of Corticosteroids on Serum Eosinophil Cationic Protein and Cytokine Production in Rhinovirus- and RS virus-induced Acute Exacerbation of Childhood Asthma.	Int Arch Allergy Immunol	in press		2011
Kato M, Tsukagoshi H, Yoshizumi M, Saitoh M, Kozawa K, Yamada Y, et al.	Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing.	Pediatr Allergy Immunol.	22	e87-94	2011
Yamada Y, Cancelas JA.	FIP1L1/PDGFR alpha-associated systemic mastocytosis.	Int Arch Allergy Immunol.	152 Suppl 1	101-105	2010
M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, et al.	Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome.	Pediatr Int.	52(4)	e196-199	2010
M, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y.	Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma.	Int Arch Allergy Immunol.	152 Suppl 1	62-66	2010
野村伊知郎、森田英明	新生児-乳児消化管アレルギー	小児科診療	第73巻増刊号	263-267	2010
野村伊知郎、森田英明	新生児-乳児消化管アレルギー	小児科診療	第73巻7号		2010
山田佳之	好酸球性胃腸炎－好酸球性消化管疾患について－	臨床免疫・アレルギー科	54	459-464	2010
山田佳之	好酸球増多症－好酸球増多症候群での最近の知見.	日本小児血液学会誌	24	77-84	2010
山田佳之	好酸球増多症候群に見られる遺伝子異常と分子標的治療薬	アレルギー	60(2)	167-177.	2011

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ

Ⅳ．研究成果の刊行物・別刷

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　　2011年4月8日　改訂

はじめに

新生児-乳児消化管アレルギー（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1990年代の終わりころから、症例報告数が急増してきた。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。10%近くの患者は重症であり、イレウス、発達障害など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。

この診断治療指針は、平成 19～21 年度の独立行政法人国立病院機構運営費交付金（臨床研究事業研究費）と平成 21～23 年度の厚生労働省難治性疾患克服研究費を受けて作成された。

診断と治療の手順

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
- 消化管閉鎖
- 細菌性腸炎
- 偽膜性腸炎
- 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
- メッケル憩室症
- 中腸軸捻転
- 腸重積
- 幽門狭窄症
- ヒルシュスプルング病
- 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、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。a~ e)すべてが陰性であっても本症を否定することはできない。このときも負荷試験で確定診断が可能である。

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. <u>確定診断のための負荷試験</u>；症状寛解後 2 週間～5 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、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。

目次

はじめに
診断と治療の手順
疾患概念
　欧米の疾患概念
　日本における症例集積、病型分類について
　歴史
　疫学、発症率
　発症時期、症状と出現頻度
　10%は重症
　原因アレルゲンについて
　胎内感作の可能性
　本症の免疫学的機序
　症状
　予後
検査所見
特殊検査について
負荷試験の方法
鑑別診断、ワンポイント
治療法
保護者への説明
参考文献

研究会参加施設(順不同)

成育医療研究センターアレルギー科、新生児科、消化器科、総合診療部、免疫アレルギー研究部
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
慈恵会医科大学　小児科
あいち小児保健医療総合センター　アレルギー科
群馬県立小児医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター　新生児科
杏林大学　小児科
岐阜県総合医療センター　新生児科
静岡県立こども病院　感染免疫アレルギー科
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
高知大学医学部　小児思春期医学
国立病院機構神奈川病院　小児科

欧米における疾患概念

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児期、乳児期の IgE 非依存型（細胞性免疫が関与）消化管食物アレルギーにあたる、以下の I~IV があり、特に I~III は、本邦の患者も症状検査があてはまることが少なくない。一方、これらの概念に厳密には当てはまらない患者も存在し、この場合は欧米の病名に合わせなくてもよい。

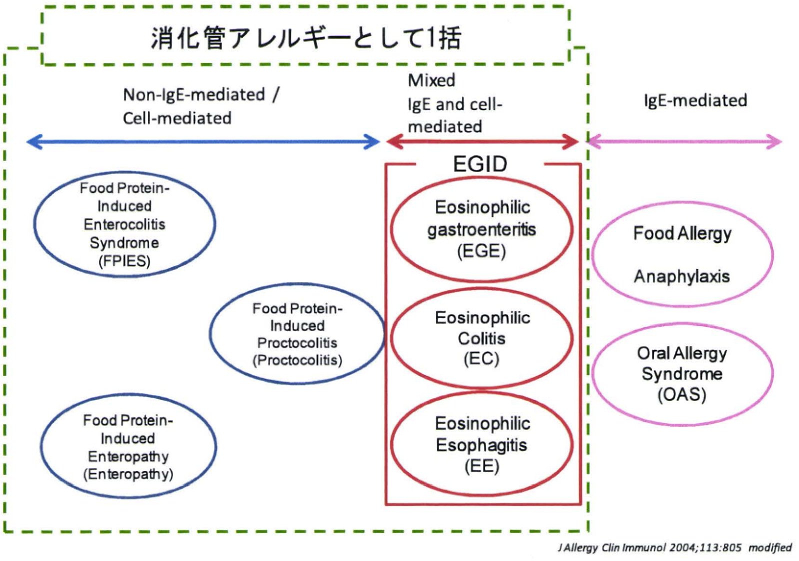
<u>新生児、乳児の疾患</u> [1,2]

I. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES); 新生児、乳児において、摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。 診断法は診断的治療への反応と負荷試験である [3,4]。

II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis) [5];新生児、乳児において、血便のみを主徴とし、下痢や体重増加不良などはなく、全身状態は侵されない。Allergic colitis とは同一の疾患概念と考えられる。比較的早期に寛解する。

III. Food Protein-Induced Enteropathy Syndrome (Enteropathy) [6] ; 乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする。診断は主に病理組織における、炎症細胞浸潤による。

IV. Celiac Disease [7]; 上記 Enteropathy の類似疾患であり、より重篤な症状を示す。乳児において、吸収不良、体重増加不良を主徴とし、原因が小麦蛋白であるもの。特に gliadin に反応することが多い。



図；食物が原因となるアレルギー疾患は、IgE mediated, non-IgE mediatedとそれらの混合型に分類される。我々は消化管を場とする疾患を総称して消化管アレルギーと呼ぶことにしている。

また、疾患概念の連続性がある疾患として以下の 2 つも視野に入れておく必要がある。

<u>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</u>

V. Allergic Eosinophilic Esophagitis　幼児から成人、食道のみが侵されると定義されている。欧

米で急激な患者数の増加をみている。主に組織検査で食道粘膜の好酸球増加を観察して診断を行う。

VI. Allergic Eosinophilic Gastroenteritis；　幼児から成人、食道から大腸まで侵される部位はさまざまである。これもやはり、消化管組織検査で好酸球の増加を観察し診断する。

本邦で報告されている症例の病像は、これら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して、新生児-乳児消化管アレルギー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。

表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴 [8)]

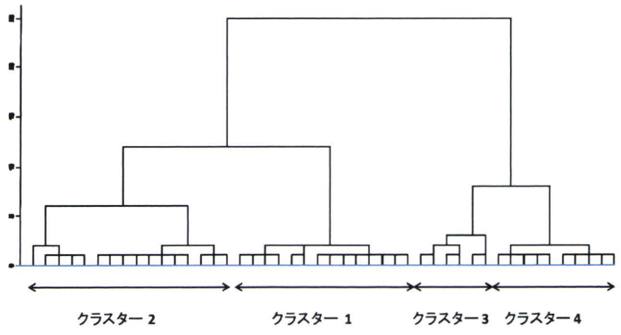
		FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
	発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
	原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナッ
	発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
	アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
	アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
	嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
	下痢	重度	なし	中等度	中等度
	血便	重度	中等度	まれ	中等度
症状	浮腫	急性期のみ	なし	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
検査所見	プリックテスト	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歳までに治癒 大豆：　25%が2歳までに治癒	9-12ヶ月までに治癒	2-3歳までに治癒	遷延する

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

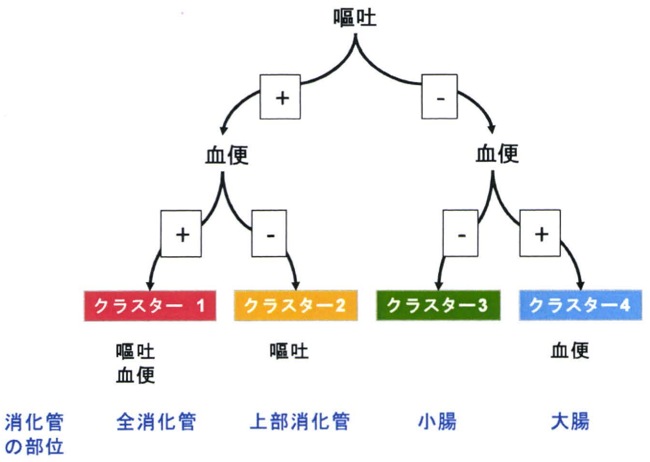
日本における症例集積研究結果、病型分類について [9)]

上記の欧米における疾患概念は、もちろん有用であるが、それぞれの概念や診断基準は少しきゅうくつな縛りがあり、実際の患者を診てみると、どれにもあてはめることができ

ず、そのために診断や治療に支障をきたす場合がある。そこで我々は新生児期、乳児期の消化管アレルギー患者を一旦すべて新生児乳児消化管アレルギーと診断しておき、ひきつづき症状や検査所見から、サブグループに分けていくのが良いと考えた。負荷試験で確定診断された患者において、確実で重要な情報つまり、出生体重、発症日令、嘔吐の重症度、血便の重症度、特異的IgEの値の5つの変数でクラスター分析を行った。すると図のように、嘔吐と血便の有無によって4つの患者グループ（クラスター）に分かれることがわかった。このクラスター分類については、米国アレルギー学会雑誌（Journal of Allergy and Clinical Immunology）に掲載され、かつ同学会（American Achademy of Asthma, Allergy and Immunology, サンフランシスコ、2011年3月）においても発表された。欧米の消化管アレルギーの専門家たちから好意的に受け止められており、ある程度国際的コンセンサスが生まれたのではないかと考えている。



図；5つの臨床パラメーターを変数として、負荷テストで診断確定ずみの46例で、クラスター解析を行ったところ、4つのクラスターが検出された。



図；クラスター分析に引き続き、判別分析を行ったところ、嘔吐、血便の有無によって、4つに分かれたことが明らかになった。また、それぞれの症状から、推定される主たる病変部位を青字で示した。

嘔吐と血便をグループ分けの主な判別症状として使用する利点としては、それ以外の症状、つまり下痢、腹部膨満、ショック、発熱、体重増加不良などと比して、出現頻度が高

いこと。しかも明白な症状であるために、見逃されることがないこと。上部消化管（食道、胃、十二指腸など）、下部消化管（小腸下部、大腸）の症状をそれぞれ代表していることなどがある。負荷試験によって誘発される症状も、これらが再現されることが多い。

クラスター1；嘔吐と血便を起こすグループ

概観；欧米における FPIES に相当する可能性があるが、FPIES においては血便の頻度は高くないとされているため[4, 10-14]、同一グループとしてよいか否かについては疑問がある。

症状；嘔吐が先行し、血便がそれに引き続いて起きることが多い。検査：粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率は高い。欧米の FPIES と違って、特異的 IgE が検出されたり、末梢血好酸球が高い値をとることがある。負荷テスト；原因食物負荷後、早ければ 0.5～3 時間後に嘔吐が始まる。血便まで再現されることもある。

クラスター2；嘔吐を主体とするグループ

概観；欧米における FPIES に相当するといえよう。症状；嘔吐、下痢などを主体とする。検査：欧米の FPIES と違って、本邦の患者は特異的 IgE が陽性の患者が珍しくはなく、末梢血好酸球が高値をとることがある。負荷テスト；原因食物を負荷後、早ければ 0.5～3 時間後に嘔吐が始まる。

クラスター3；嘔吐と血便はなく、体重増加不良、下痢などを主体とするグループ

概観；欧米における、Enteropathy に相当する。症状；体重増加不良、下痢などで発症する。検査： 末梢血好酸球の著明な増加が見られることがある。症状や検査から診断が難しく、消化管組織検査を行って、好酸球の増加を認め、初めて診断できることも多い(後述)。負荷テスト； 症状誘発までに数日～2 週間程度かかることが多い。誘発症状がはっきりしない症例では、行わない方が良い。治療；症状は気づかれにくいが、なるべく早く原因食物を推定し除去を行い、栄養不良や体重増加不良を改善させる。

クラスター4；血便が主体のグループ

概観；欧米における、Enteropathy、もしくは Eosinophilic Gastroenteritis に相当する症例もある。血便のみの症状で、そのほかの症状がなければ Proctocolitis と診断できる。欧米の概念に当てはめるのが難しい場合も多い。症状； 血便、下痢、体重増加不良など。検査：粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率が高い。負荷テスト； 嘔吐をおこすグループと違って、症状誘発までに 24 時間から数日、最長 2 週間程度かかる場合もある。やはり初期症状である血便が誘発されることが多い。

注意点としては、たとえ嘔吐や血便が初期になかったクラスター3の患者であっても、治療までに数か月が経過していた場合、嘔吐などが途中から見られることもある。このときは、初期の1か月の症状から判定するのが適当と思われる。

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らにより嘔吐や下痢が著明なグループがFood protein-induced enterocolitis of infancy (FPIES)と命名された[3,4]。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、1990 年台終わり頃から症例報告が急増しており、医学部教育でも教えられることは少なく、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た。

疫学、発症率

ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、10%は深刻な症状を呈する可能性がある。

発症時期、症状と出現頻度

約7割が新生児期に発症するが、生後数ヶ月経って発症する症例もある。新生児期発症症例の約半数は日齢7頃までに発症し、出生当日、最初のミルク摂取で発症することもある。症状について本邦の3つの報告[15-17]をまとめると、嘔吐（50.9%）、血便（50.2%）、下痢（31.7%）、腹部膨満（24.9%）がよく見られる症状である。そのほか、ショック、脱水、不活発、発熱、低体温、アシドーシス、メトヘモグロビン血症などがみられることもある。

注意すべきそれ以外の症状としては、以下の報告がある。発熱、CRP陽性がみられ、細菌性腸炎など重症感染症と見まがう症例。多発する口腔潰瘍を起こした症例。NTEC（Neonatal transient eosinophilic colitis）という、出生直後（哺乳前）からの血便を起こす疾患概念もある。[18] 胎内での発症が疑われる場合もある。

10%の患者は重症であり、深刻な合併症を起こしていると考える

重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、大量の下血、イレウス、消化管閉鎖　、消

化管破裂、DIC などが報告されている。　厚生労働省研究班のコホートでも、総数 176 名中、15 名でイレウス、ショック、輸血を必要とする下血、DIC、深刻な体重増加不良などが見られており、注意を要する[9)]。

原因アレルゲンについて

発症時の栄養法については、牛由来ミルク 41.8%、混合栄養 40.7%、母乳のみ 15.2%であった[15-17)]。加水分解乳で発症した例もある。また、離乳食開始後における、米、大豆、小麦、魚、肉などの報告がある。1 人の患者が多種のアレルゲンで症状が誘発される場合は少なく、除去食に難渋することはほとんどない。一部の複数のアレルゲンに反応する患者でも、代替食を工夫すれば完全な栄養、成長発達が期待できる。

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[17)]。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を制限してい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、近年その働きと重要性がはっきりとしてき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がある。

もちろん出生後に初めて感作される患者も存在する。

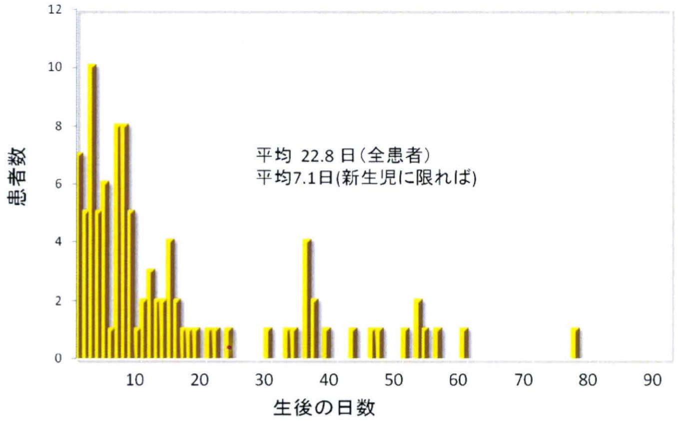


図:本症の発症時期、全患者の平均は22.8日である。新生児に限れば、平均7.1日となる。これは胎内感作の可能性を示唆する。

本症の免疫学的機序[1,2,9)]

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