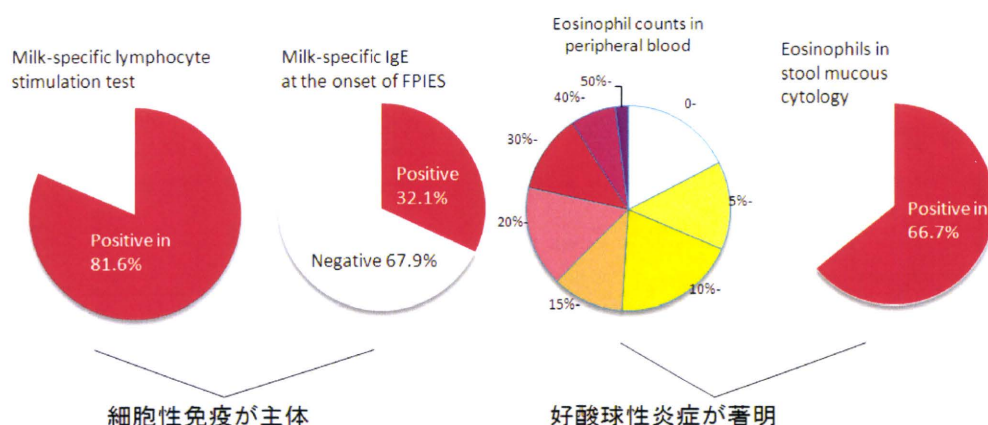


を介さない非即時型反応とがある。最も良く知られているミルクアレルギーとしては IgE を介する即時型反応（蕁麻疹、呼吸困難、嘔吐など）を起こすタイプと、即時型と非即時型が混合して起きると考えられている湿疹を起こすタイプがある。そして本症は、非即時型アレルギー反応が主体となって起きるとされている。その証拠に、生後半年から 1 年を経た行った負荷試験においても、即時型アレルギーに特有な蕁麻疹や喘鳴は見られず、初期症状と同じ消化管症状が見られるのみである。本症の非即時型アレルギーの機序はいまだ明らかになっていないが、細胞性免疫、すなわち抗原提示細胞、アレルギー特異的リンパ球、好酸球、患部の上皮細胞ら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反応と考えられる。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¹⁷⁾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。

予後

成長障害や重篤な合併症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。研究班のコホート調査では、1 歳までに 52%が寛解、2 歳までに 88%、3 歳までに 94%が寛解していた⁹⁾。ただ、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が持続する可能性は一般人口よりも高く、発症したならこれらの治療も行う。

検査所見

嘔吐、血便など症状があるときに有効な検査

末梢血好酸球

欧米の報告では、Proctocolitis 以外では上昇しないとされている。本邦の症例では病型にかかわらず、60-70%の患者で上昇が見られ、しかも 1/5 の患者では、好酸球 30%という異常高値をとる点が大きく異なる¹⁵⁻¹⁷⁾。これについては、米国アレルギー学会でも議論となり、国による違いがなぜ生まれるのか、今後追求してゆきたい。

ただし、新生児期は、本症でなくとも生後 2-3 週をピークに増加を見ることが多いため、その評価には注意が必要であるが、20%以上を一度でも示す場合には明らかな増加と考えてよい。また 30%を一度でも超えるような場合は、消化管症状がはっきりしない症例においても、本症を疑うべきと考える¹⁷⁾。原因食物の摂取を中止した後に、さらに上昇することが多い。もちろん他の高好酸球血症を示す疾患の鑑別は必要である。

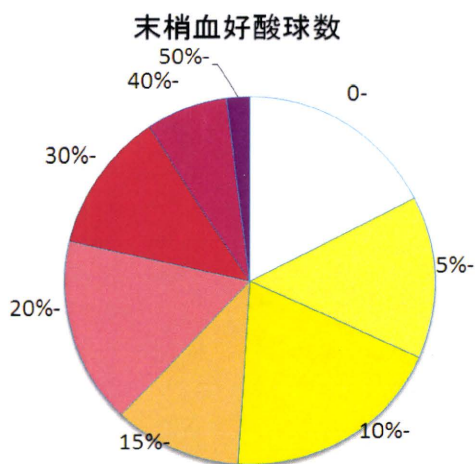
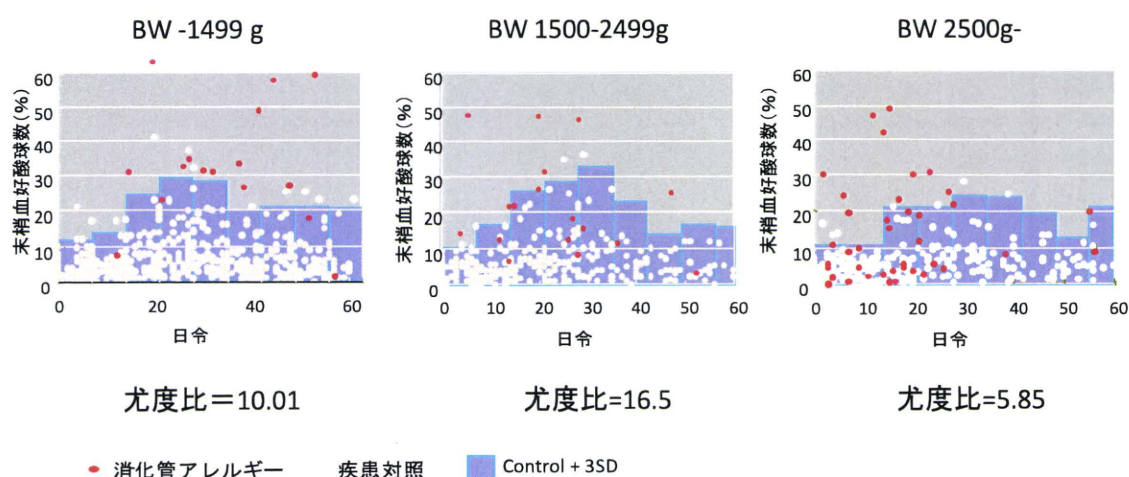


図: 症状があるときの末梢血好酸数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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消化管アレルギーを持たない新生児コントロール患者の値を白丸で、消化管アレルギー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消化管アレルギーである可能性が高く、VLBW, 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、消化管アレルギー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。
- 4 つのクラスター間では、統計学的に優位な差はなく、高い人もいれば、正常の人もいる。ただ、クラスター1, 3 が高い傾向はあった。

下の図に、出生体重別に日令と好酸球数をプロットした。診断に役立てていただきたい。



図：出生体重別に、3つの図を作成した。消化管アレルギー患者を赤丸で、300名（延べ2000回の検査結果）の疾患対照新生児の好酸球数を白丸でプロットし、Control+3SDをカットオフポイントとした。
低出生体重児において、カットオフポイント以上の値をとった場合では、尤度比10以上と確定診断レベルの値が得られた。

CRP

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。

アシドーシスを呈することがある。

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。特に血便の見られるクラスター1と4で診断的価値が高い。

千葉大学の報告（アレルギー学会雑誌, 46(7), 594-601, 1997）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ディスポーザブル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、ハンセル染色（エオジノステインとしても知られている）、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（メタノールは好酸球顆粒の染色性が落ちる場合もあるとのこと）。

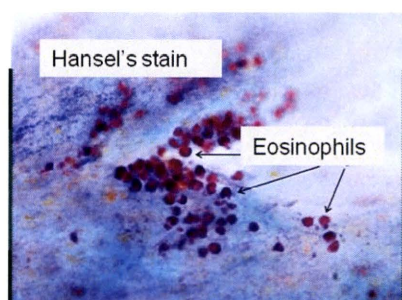


図: 便粘液中の好酸球
66.7%の患者では便中に好酸球の集塊が見られた。しかし、この検査はすべての病院で行えるわけではない、定量性低く、解釈もあいまいになりがち

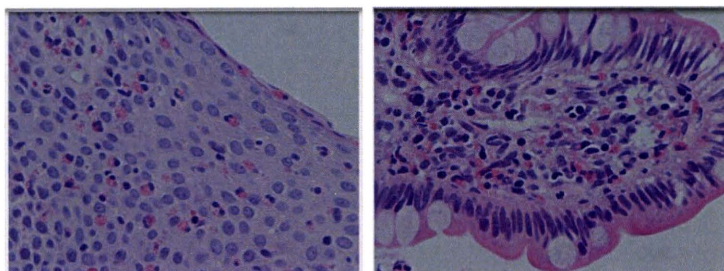
どの施設でも行える検査ではないため、現在便粘液の好酸球に代わる検査として、定量的に評価できる好酸球由来タンパク質（Eosinophil-Derived Neurotoxin:EDN）の測定を研究班で行っている。（依頼方法については、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照）。

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。腹部エコーでは患者によって、腸粘膜の浮腫、腸間膜動脈の血流増加、腸間膜リンパ節の腫大が見られることがある。

消化管組織検査

世界的にも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)。
特に診断の難しい、クラスター3の患者では、唯一の診断的価値の高い検査となる場合も多い。
組織中の好酸球脱顆粒像も参考となる。未熟児、新生児の消化管内視鏡検査に習熟し
た小児消化器病医師や外科医、麻酔科医の参加が必須と思われる。関東一円などで、成育
医療研究センターへの入院検査を希望される先生は、野村伊知郎までご連絡ください
(nomura-i@ncchd.go.jp)。



Esophagus, stratified squamous layer

Duodenum, mucosa

図： 本症患者の、食道（左）及び、十二指腸（右）粘膜所見。食道の重層
扁平上皮内に、多数の好酸球浸潤が見られる。また、十二指腸固有粘膜層に
多彩な炎症細胞の浸潤が見られる。

症状消失後も有効な検査

牛乳特異的 IgE 抗体

本症は cell-mediated immunity, non-IgE¹⁾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¹⁷⁾、経過中に上昇するものも含めると90%程度が陽性となる。
ただ正常新生児や即時型ミルクアレルギーでもミルク 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は今後検討する必要がある。

ミルク特異的リンパ球刺激試験

欧米の報告には診断検査としての有用性に否定的結論のものもあるが、¹⁹⁾これは正しくない。
病態を反映しており有用性が高いと考えられる。新生児乳児消化管アレルギーの中でも
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²⁰⁾、国立成育医療研究
センターの森田英明先生²¹⁻²²⁾が行っている。(国立成育医療研究センターへの依頼方法につ
いては、<http://www.fpies.jp/>の特殊検査の項目を参照)

負荷試験

次に詳しく述べる。

負荷試験の実施時期

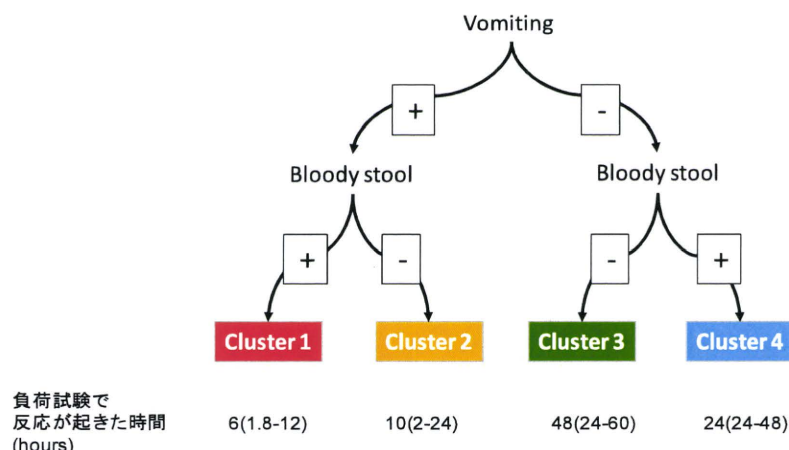
- ・診断のための負荷試験：症状改善後 2 週間～5 か月

診断のための負荷試験は症状が改善し体重増加が得られてから行うことが理想である。症状改善から最低 2 週間は間隔をあけ 2 週間～5 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。重症例や合併疾患を持つ患者に関しては、負荷テストによるリスクもあるため、これを実施せず、2-3 歳まで自然寛解を待つ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 か月以降に、半年から一年ごとに行って、寛解を確認してもよいと考える。

負荷試験方法の選択

病型によって、負荷試験への反応が異なる。初期の症状から、病型を推定し、負荷試験方法をデザインする。



数値は、中央値 (25パーセンタイル-75パーセンタイル) をあらわしている

図：病型によって、誘発時間が異なっている。症状は発症時の症状が再現されることが多い。病型と最初のエピソードから摂取量、入院か外来かなどを決定する。

クラスター1 と 2 は比較的早期に（中央値 6、10 時間）嘔吐の症状が誘発されるため、入院で厳重に監視しながら行う負荷試験が適している。

クラスター3 は、嘔吐や血便などが見られないため、症状から陽性を判定することが難しい。これまでは、腹部膨満や下痢などで正確に判定する医師もおられたが、患者によって、臨床的にサイレントに病状が進行する可能性があれば負荷試験を行うべきではないとも考えられる。

クラスター4 は血便が主な症状である。クラスター4 には、血便のみが見られ、下痢や体重増加不良がない proctocolitis のタイプと、下痢や体重増加不良を伴うタイプとに分けられる。Proctocolitis であり、大出血の危険が少ないタイプであれば、自宅で行う場合もある。その時は、症状が出現して、不測の事態が起きた時に、主治医に連絡がつながるようにしてお

く必要がある。下痢や体重増加不良を伴うタイプであれば、入院の方が安全であろう。
自宅を開始する場合は初期量を極端に少なくして、徐々に増やすのも良策である。

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。
- ★ 先行して 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。負荷は原則として表記の量を 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。

表:ミルクなどの負荷スケジュール案

	月	火	水	木	金	土	日
1週目	0.5ml/kg	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg
2週目	8ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg

- ★ 表は初回量を 0.5ml/kg としているが、0.5~4ml/kg のどの量で行うかは、初発症状があったときの摂取量から決定する。これよりも少量で誘発されたのであれば、もちろんその量を選択すべきである。
- ★ 表は負荷後 14 日間までの記載となっているが、ここまでに症状が出現しなければ、既にはほぼ寛解している、もしくは消化管アレルギーではなかったと考えて、14 日目以降も量を増やしてゆき、通常摂取量まで増量する。
- ★ 酸素飽和度モニターによる観察が望ましい。
- ★ 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。週末は増量しない方が良い。

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する。

中等症

最初の 4 日間程度は入院で(可能なら輸液ラインを留置)、症状を観察することが望ましい。
5 日目以降は自宅で行っても良い。

軽症

自宅で開始する場合は少量から（例：0.1ml から）開始しゆっくりと増量して2週間程度かけて行う。そのときも急変時に対応できるよう、主治医への連絡方法を決めておく必要がある。



図：負荷試験時の検査

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。

欧米の 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 と定義しているが、この基準にこだわることなく、症状が出たか否かで判定すべきであろう。

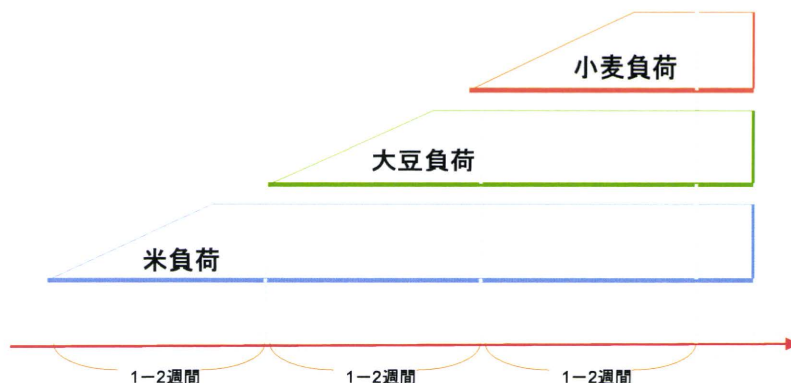
Acute tolerance test と chronic tolerance test

非即時型アレルギーの負荷試験は数日の反応を見る acute tolerance test に加えて、(自宅などで) 1-2 週間程度摂取し続ける chronic tolerance test を行う必要がある。これで反応が見られなかった場合、本当に陰性と判断できる。

負荷テストで誘発された症状への対応

嘔吐；絶飲食とし、細胞外液補充液の輸液を行う。

ショック、血圧低下；細胞外液補充液を 15ml/kg、ボーラス注射を行う。血圧が回復しなければ、ボーラスの繰り返しとステロイド静脈注射、エピネフリン筋肉注射などを行う。下痢、血便；おさまるまで観察。



離乳食開始に際する負荷試験

新生児乳児消化管アレルギーの中で 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、児が食べることでできる量まで増量する。

特殊検査

負荷試験時における血中のサイトカイン測定、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 となるが、本指針では、我が国で重症例が多いことを考慮して、0.5～4 ml/kg の開始を推奨している。

鑑別診断；鑑別のワンポイント²³⁻²⁴⁾

- ① **感染症**；敗血症、髄膜炎、細菌性腸炎、肺炎など：各種培養、画像検査、血液、髄液検査を行う。
- ② **代謝性疾患**；先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症など：血糖、乳酸、ピルビン酸、タンデムマススクリーニング、アンモニア、血液ガス、アミノ酸分析、有機酸分析、などを行う。
- ③ **凝固異常症**；新生児メレナ（ビタミンK欠乏症）、DIC：凝固能、アプトテストなどを行う。
- 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：小児外科との連携、各種画像診断、単純撮影、造影検査、内視鏡検査、シンチグラフィを行う。
- ⑤ **その他**；壊死性腸炎、炎症性腸疾患の初期、溶血性尿毒症症候群、消化性潰瘍、偽膜性腸炎、乳糖不耐症らを鑑別する。

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。

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、ヨウ素が必要添加量添加工場に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；10μg/日必要、乳児期後半；15μg/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；35μg/日、乳児期後半；50μg/日が必要であるとしている。

セレン 6-8μg/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

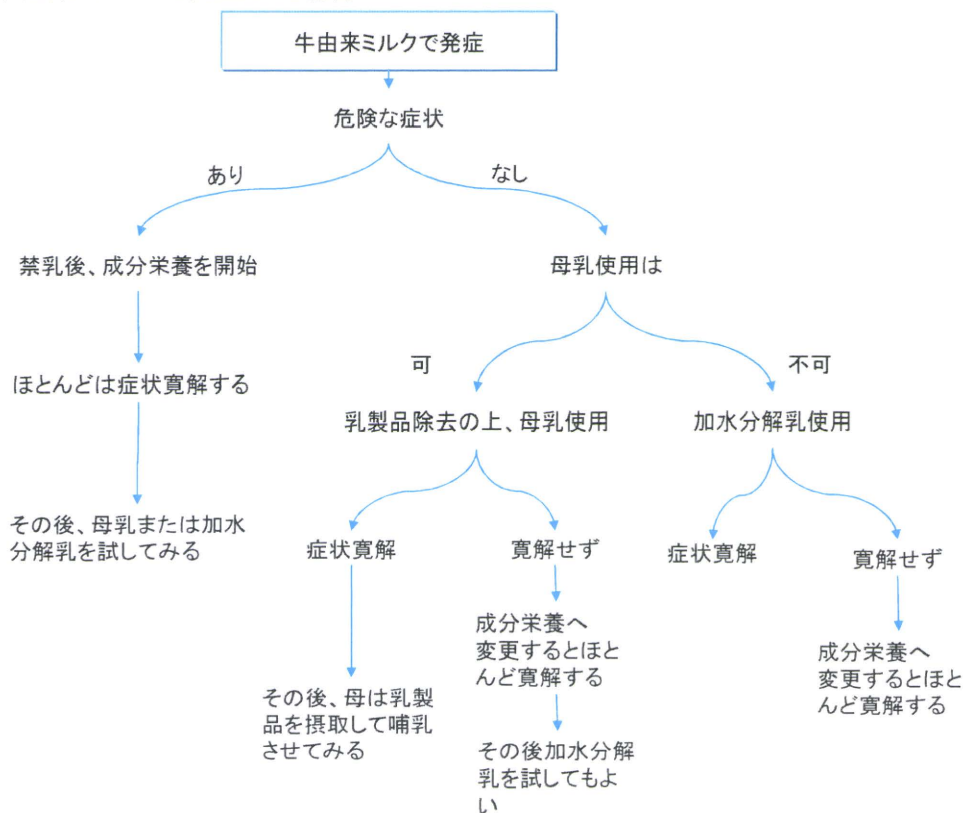
脂肪付加について 検討中

食物繊維について 検討中

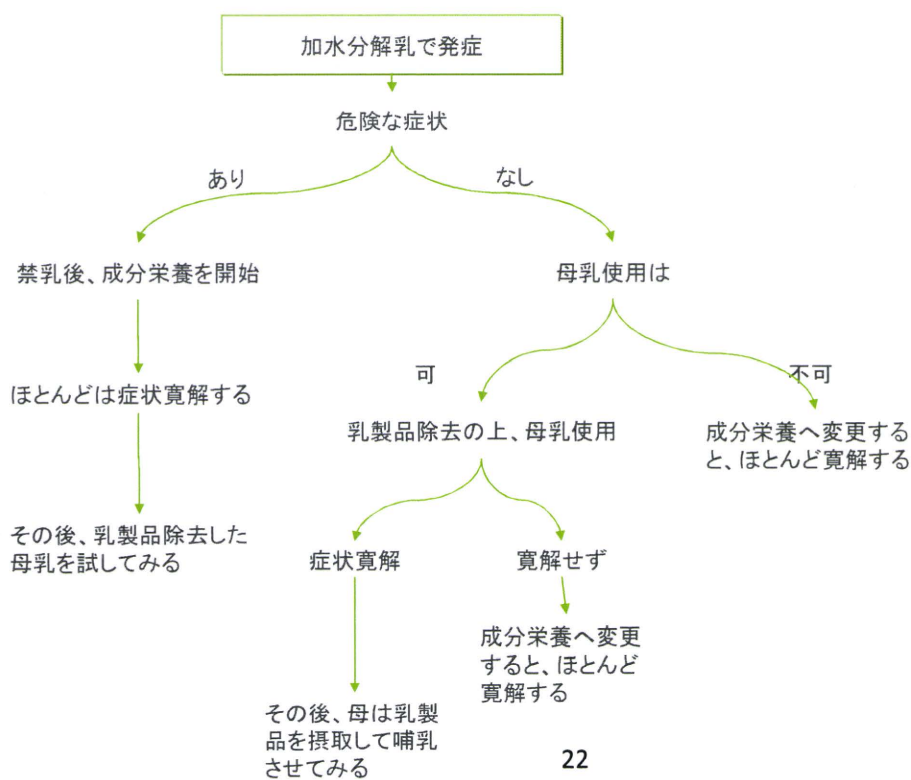
乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

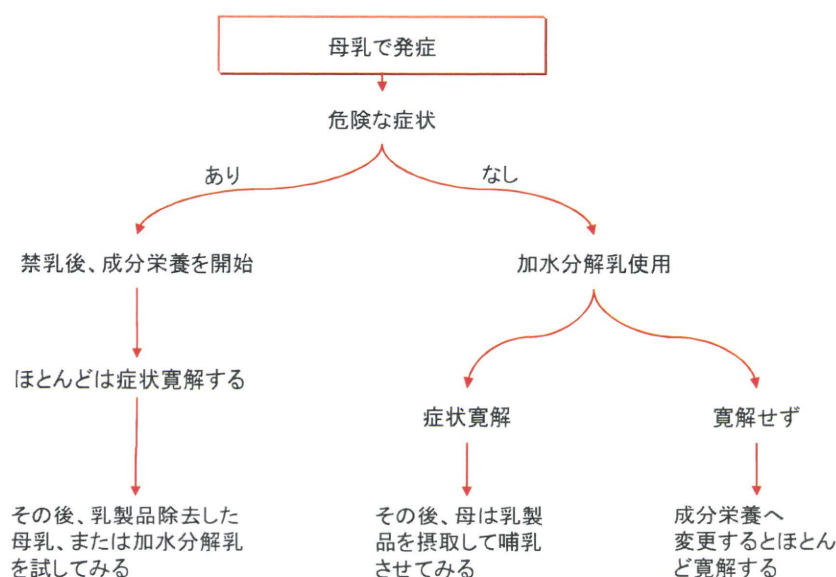
1. 牛由来ミルクで発症した場合



2. 加水分解乳で発症した場合



3. 母乳で発症した場合



保護者への説明

- 非即時型のアレルギー疾患である。消化管でアレルギー反応がおきている。
- 即時型食物アレルギーと異なり、微量でアナフィラキシーをはじめとする重篤な反応をきたすリスクは低い
- 原因食物を摂取しなければ症状は消失する。
- 合併症が起きなかった場合、予後は良好である。
- 離乳食開始後、米や大豆、鶏卵に対する反応がおきることもある。
- 原因食物は通常1品目、多くても2～3品目であり、食物制限の負担は大きくない。
- 除去が不完全で症状が遷延する場合、栄養障害や発達障害を来す可能性もある。
- 状況が許せば、寛解するまで6-12か月毎に負荷試験を行うことは利益がある。
- 負荷試験が陰性となれば食物制限は解除する。
- 約半数の症例で、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する。その場合、適切な治療を行えば心配ない。
- 次の妊娠について、本症が兄弟間で続発することは少ないため、特に注意する点はない。妊娠中の母の乳製品摂取については、母の摂取量にかかわらず本症の発症が見られており、特に除去の必要はない。

参考文献

1. Sampson HA. Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol. 2004 May;113(5):805-19
2. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. J Allergy Clin Immunol 2010;125:S116-125.
3. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. Compr Ther 12:28-37,1986

4. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560,1978
5. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
6. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S61-6.
7. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993;105: 910-22.
8. Nowak-Węgrzyn A, Murano A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 2009;371-377.
9. 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 and 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*. 2011, Mar;127(3):685-688.e8.
10. Mehr S, Kakakios A, Frith K et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459-464, 2009
11. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 94; 425-428, 2009
12. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-219.
13. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-835.
14. 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.
15. 木村光明,西庄佐恵,王茂治.消化管症状を主とする乳児の牛乳アレルギーの臨床像と検査値について. 日本小児科学会雑誌 112 : 1287-1293,2008
16. 板橋家頭夫. 新生児の食物アレルギーの発症に関する研究-新生児ミルクアレルギー(新生児消化器症状)に関する研究-. in 食物アレルギーの発症・重症化予防に関する研究. (代表今井孝成) 厚生労働省科学研究補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 平成 18-20 年度総合報告書. 2009 ; 19-22.
17. 野村伊知郎. 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. 厚生労働省科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業. 平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010 ; 9-15.
18. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:501-505.
19. Shek LP, Bardina L, Castro R et al. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy*60:912-919,2005
20. 木村光明. 乳児早期消化管型牛乳アレルギーにおけるアレルギー特異的リンパ球刺激 (ALST) の有用性. 日本小児アレルギー学会誌 23:25-33,2009
21. Morita H, Nomura I, Orihara K, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Milk protein-specific cytokine secretion profiles in infant patients with FPIES and proctocolitis. American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21st, 2011 in San Francisco CA.
22. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H. Food protein-specific lymphocyte proliferation assay for the diagnosis of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, American Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, 2010 in New Orleans
23. 今井孝成, 板橋家頭夫, 宮沢篤生. ハイリスク新生児入院施設における新生児ミルクアレルギー疑診時の診療の手引き. 厚生労働省科学研究補助金免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業. 2009.
24. 野村伊知郎, 新井勝大ら 新生児-乳児消化管アレルギー. 診断治療指針 2010 年 1 月 11 日改定版

TABLE I. Sensitivity and specificity* for Ara h 2 and whole peanut extract

Test	Cutoff point (kU _A /L)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Correctly classified (%)
Ara h 2	0.30	100.00	90.20	93.75
	0.32	100.00	94.12	95.00
	0.35	100.00	96.08	97.50
	0.38	96.55	96.08	96.25
	0.40	93.10	98.04	96.25
	0.55	93.10	100.00	97.50
	0.87	89.66	100.00	96.25
Whole extract	0.35	96.55	26.92	51.85
	3.91	79.31	84.62	82.72
	5.00	75.86	90.38	85.19
	5.30	75.86	94.23	87.65
	5.96	72.41	94.23	86.42
	7.81	72.41	96.15	87.65
	15.00	55.17	96.15	81.48
	43.86	34.85	98.08	75.31

Analysis included all children with available data (81 for sIgE to whole peanut extract and 80 for sIgE to Ara h 2).
*Sensitivity refers to the proportion of subjects who have peanut allergy and give positive test results. Specificity refers to the proportion of subjects without the target condition and a negative test result for peanut allergy.

peanut allergy and 50 are peanut-tolerant. By using sIgE to component Ara h 2 with a cutoff point of 0.35 kU_A/L, all children with peanut allergy would be correctly classified. The specificity of this test is given as 96.1% (Table I). In this example we expect 2 children who are not allergic to peanuts to be misclassified as having peanut allergy and the other 48 children to have a negative result. By using this cutoff point, 97.5% of the population is correctly classified. A similar proportion of children would be correctly classified by using a cutoff point of 0.55 kU_A/L; however, in this case 3 children with peanut allergy would be misclassified as tolerant. This cutoff point corresponds to a gain in specificity (100%) but a loss in sensitivity (93.1%). Given the importance of not misdiagnosing children with peanut allergy as being tolerant, we propose that the optimal cutoff point in our population is 0.35 kU_A/L.

The cutoff for whole peanut sIgE of 5.30 kU_A/L provides the maximum proportion of correctly classified subjects (87.6%), with a sensitivity of 75.9% and a specificity of 94.2%. However, approximately 24% of children with peanut allergy would be inappropriately classified as peanut-tolerant. The cutoff of 15 kU_A/L has excellent specificity, with 96.2% of children at greater than this level being correctly classified as allergic; however, this decision point has relatively poor sensitivity, with almost half of the subjects with peanut allergy being classified as tolerant. These data suggest that in our population the quantification of whole peanut sIgE has lower accuracy in discriminating peanut allergy from tolerance compared with quantification of sIgE to Ara h 2.

In conclusion, having identified sIgE to Ara h 2 as an important predictor of clinical reactivity to peanut using microarray technology,⁵ we have now demonstrated the value of its quantification using a routinely available laboratory test. Among school-aged children in the United Kingdom, a cutoff of 0.35 kU_A/L Ara h 2 IgE confers 100% sensitivity and 96.1% specificity. By using this cutoff point, 97.5% of the subjects in our study population were correctly classified, with all children with peanut allergy given the correct classification. The importance of Ara h 2 has

been suggested in studies from other Central and Northern European countries^{7,8}; however, in other populations and geographic areas, IgE to other components might be relevant (eg, Ara h 9 in the Mediterranean⁹). Our findings need to be replicated in other populations and age groups before general application.

We thank Jackie and Carl Michaelsen, without whose generous support this study would not have been possible. IgE quantification was performed by Phadia AB, Uppsala, Sweden.

Nicolaos Nicolaou, MD, PhD^a
Clare Murray, MD^a
Danielle Belgrave, MSc^{a,b}
Maryam Poorafshar, PhD^c
Angela Simpson, MD, PhD^a
Adnan Custovic, MD, PhD^a

From ^athe University of Manchester, Manchester Academic Health Science Centre, NIHR Translational Research Facility in Respiratory Medicine, University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust, Manchester, United Kingdom; ^bthe Biostatistics Group, School of Community-Based Medicine, University of Manchester, Manchester, United Kingdom; and ^cPhadia AB, Uppsala, Sweden. E-mail: nic.nicolaou@googlemail.com.

Core clinical follow-up of the cohort was supported by Asthma UK Grant No 04/014 and the Moulton Charitable Trust; currently supported by MRC Grant G0601361.

Disclosure of potential conflict of interest: A. Simpson receives research support from the Medical Research Council UK. A. Custovic receives research support from the Medical Research Council and the Moulton Charitable Trust. The rest of the authors have declared that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Sicherer SH, Sampson HA. Peanut allergy: emerging concepts and approaches for an apparent epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:491-503.
2. Roberts G, Lack G. Diagnosing peanut allergy with skin prick and specific IgE testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1291-6.
3. Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:444-51.
4. van Nieuwaal NH, Lasfar W, Meijer Y, Kentie PA, Flinterman AE, Pasmans SG, et al. Utility of peanut-specific IgE levels in predicting the outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1391-2.
5. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, Simpson A, Winell H, Kerry G, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-7, e1-13.
6. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in Clinical Medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.
7. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, Franck P, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:250-6.
8. Flinterman AE, van Hoffen E, den Hartog Jager CF, Koppelman S, Pasmans SG, Hoekstra MO, et al. Children with peanut allergy recognize predominantly Ara h2 and Ara h6, which remains stable over time. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1221-8.
9. Krause S, Reese G, Randow S, Zennaro D, Quarantino D, Palazzo P, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:771-8, e5.

Available online January 26, 2011.
doi:10.1016/j.jaci.2010.12.012

Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms

To the Editor:

Although most food allergies are IgE-mediated, there are a number of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies that affect mainly infants and young children.^{1,2} Because most such

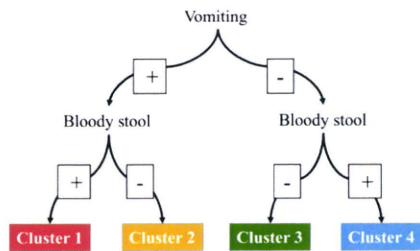


FIG 1. Tree analysis using 2 variables (vomiting and bloody stool at initial presentation) enables assignment of patients into 4 clusters.

patients develop the allergy more than 2 hours after ingestion of the offending food and show negative skin prick tests and/or absence of serum specific IgE against the offending food, these allergies are thought to be cell-mediated. However, the precise pathogenetic mechanisms of these disorders remain poorly understood. Several investigators have described different subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES),³ food protein-induced proctocolitis syndrome (hereafter referred to as “proctocolitis”),⁴ food protein-induced enteropathy syndrome (hereafter referred to as “enteropathy”),⁵ celiac disease, and allergic eosinophilic gastroenteropathies.

Presumably because the main target organ of these syndromes is the gastrointestinal tract, patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies often exhibit similar symptoms, such as vomiting and diarrhea. However, it remains unclear whether these syndromes have the same pathogenesis and merely differ in severity, or whether the pathogenesis of each is distinct, meaning that they should be classified as separate clinical entities.

We applied cluster analysis to the clinical and laboratory findings to characterize these non-IgE-mediated food allergies and determine whether they are made up of distinct clinical entities. A total of 176 patients with detailed clinical records who had been registered in the database of the Japanese Research Group for Neonatal, Infantile Allergic Disorders from 2007 to 2010 were enrolled. Among them, 136 patients fulfilled 3 of the Powell⁶ criteria: (1) a switch to therapeutic milk led to resolution of symptoms, (2) differential diagnosis from other disorders was possible, and (3) there was verified body weight gain. Definitive diagnosis was possible for 46 patients by oral food challenge tests that were performed after complete resolution of the initial symptoms (see this article’s Fig E1 in the Online Repository at www.jacionline.org). These 46 patients were subjected to further analysis. Details of food challenge test are available in this article’s Food challenge test, method section in the Online Repository at www.jacionline.org. Our total cohort included 15 patients who developed the most severe reactions, including ileus, shock, and developmental retardation. The clinical characteristics of those patients are summarized in this article’s Table E1 in the Online Repository at www.jacionline.org. Because of the medical and ethical justification, even though these patients fulfilled 3 elements of the Powell⁶ criteria, oral challenge tests were not performed. Thus, these patients were excluded from this cluster analysis of 46 patients. This study was approved by the Ethics Committee of the National Center for Child Health and Development.

We omitted clinical and laboratory findings found only in a few patients and finally selected 5 variables: birth weight, age at first

presentation (days after birth), severity of vomiting (ranked as 0, none; 1, 1-2 times a day; 2, 3-5 times a day; and 3, more than 5 times a day or bilious vomiting) and severity of bloody stool (0, none; 1, spotty; 2, intermediate; and 3, massive) at first presentation, and milk-specific IgE antibody titer (class 0-6). Unsupervised cluster analysis and discriminant analysis were performed by using SPSS version 18 software (SPSS, Inc, Chicago, Ill). The Wald minimum-variance hierarchic clustering method was performed by using an agglomerative (bottom-up) approach and Ward’s linkage. The squared Euclidean distance was used as a proximity measure. Values were transformed by a maximum magnitude of 1. ANOVA, the Tukey-Kramer test, and the χ^2 test were used for parametric continuous, nonparametric continuous, and categorical variables. As a result, the 46 definitively diagnosed patients were classified into 4 distinct clusters, and a dendrogram was generated (see this article’s Fig E2 in the Online Repository at www.jacionline.org).

Stepwise discriminate analysis identified the 2 strongest discriminatory variables for cluster assignment: vomiting and bloody stool (Fig 1). Cluster 1 was the patient group with vomiting and bloody stool at initial presentation. Cluster 2 had vomiting but not bloody stool. Cluster 3 had neither vomiting nor bloody stool. Cluster 4 had bloody stool but not vomiting. One patient initially assigned to cluster 3 in fact had clear bloody stool, and was thus reassigned to cluster 4 in accordance with Fig 1. As a result, clusters 1 through 4 consisted of 14, 16, 5, and 11 patients, respectively.

Table I presents the demographic data for each cluster. Cluster 3 showed a significantly lower birth weight and later onset of disease. Clusters 1 and 4 both had bloody stool, but they had normal birth weight and a somewhat earlier onset (median of 7 days after birth).

The laboratory data generated within the initial several days after onset showed that the peripheral blood eosinophil ratio was high in all clusters, with no significant differences among them. In contrast, eosinophils were found in the stool mainly of patients in clusters 1 and 4, in which all patients, by definition (Fig 1), had bloody stool. The presence of eosinophilia suggests that patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies tend to have a T_H2 -prone immune deviation at baseline, but some additional factors such as overproduction of eosinophil-attracting chemokines are probably necessary to induce immune responses involving eosinophils in the gut (see this article’s Fig E3 in the Online Repository at www.jacionline.org).

A positive milk-specific IgE antibody titer was observed in 37% of the patients, with no statistically significant differences among any of the clusters. In addition, almost all symptoms at initial presentation as well as in oral food challenge tests began to manifest at more than 2 hours after ingestion of the offending food, whereas no patients developed typical IgE-mediated symptoms such as urticaria or wheeze. These results strongly suggest that the presence of milk-specific IgE antibody neither causes the gastrointestinal symptoms nor rules out a diagnosis of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy.

One of the most notable findings of this study was the remarkably high reproducibility of symptoms provoked in the oral food challenge tests and those found at the initial presentation in all 4 clusters, even though the oral challenge tests were performed several months after the initial presentation (Table I). This observation suggests that the upper or lower gastrointestinal tract-specific hypersensitivity and perhaps the responsible

TABLE I. Demographic data of the patients (total = 46) whose diagnosis was confirmed by oral food challenge tests

Clinical characteristics	Cluster 1 (n = 14)		Cluster 2 (n = 16)		Cluster 3 (n= 5)		Cluster 4 (n = 11)		P value
Birth weight (g)	2642 (2410-3030)		2745 (2223-3079)		1008 (907-2491)		2678 (2512-3170)		.03*
Male/female (n)	6/8		9/7		2/3		5/6		.95
Initial presentation									
Day of onset	7.5 (3-23)		16.5 (9.5-33.5)		37 (8.5-132)		7 (2-56)		.17
Vomiting (%)	100		100		0		0		.000*
Bloody stool (%)	100		0		0		100		.000*
Fever (%)	7.1		18.8		20.0		0		.45
(Laboratory data)†	n		n		n		n		
Blood eosinophil ratio (%)‡	13	15 (3.0-23)	14	7 (3.9-19.3)	5	27 (3.2-39.3)	11	14 (4.5-25)	.63
WBC (×10 ³ /mL)§	13	18.4 (13.7-22.7)	14	15.7 (11.4-21.9)	5	21.8 (11.0-27.7)	11	13.1 (8.2-18.3)	.64
Total IgE (IU/mL)	14	5.2 (4.8-28.3)	16	11.4 (5.0-80.8)	5	7.4 (5.5-653.5)	10	5.0 (2.0-5.8)	.36
Positive for milk-specific IgE (class ≥1) (%)	14	57	16	37.5	5	40	11	9	.28
C-reactive protein (% positive, ≥0.5)	13	46	14	50	5	40	10	30	.47
Stool eosinophil (% positive)	8	50	6	33	3	0	7	100	.01*
Diet (reaction to each milk, %)									
Cow's milk	14	100	16	100	5	100	10	100	1.00
Breast milk	8	38	7	0	2	50	7	27	.40
Hydrolyzed formula	9	0	10	20	2	0	8	63	.02*
Oral food challenge test									
Onset of reaction (h)	6 (1.8-12)		10 (2-24)		48 (24-60)		24 (24-48)		.17
Vomiting (%)	85.7		81.3		0		9.1		.000*
Bloody stool (%)	28.6		6.3		0		72.7		.001*
Diarrhea (%)	21.4		31.3		60.0		18.2		.33

WBC, White blood cell count.
Data are shown as the median and the interquartile range.
*P < .05.

†n, Number with medical records.
‡Normal range of blood eosinophils is 0% to 4%. However, it is known to rise to some degree in the neonatal period, especially in low-birth-weight infants.¹⁰
§Normal range of WBC in neonatal period is 7.0 to 25.0 × 10³/μL.
||Normal range of total IgE in infantile period is less than 20 IU/mL.

immune cells remain in the same part of the gastrointestinal tract even after several months' remission.

Because the patients in clusters 1 and 2 had vomiting that was provoked at relatively early time points, they are likely to be diagnosed as having FPIES, although the bloody stool and eosinophilia seen mainly in cluster 1 patients were not emphasized in earlier reports.^{7,8} The nearly simultaneous manifestation of vomiting and bloody stool suggests that FPIES may affect both the upper and lower gastrointestinal tracts.

The main symptoms of the patients in cluster 3 were poor weight gain and diarrhea and were similar to those found in patients with enteropathy. The significantly lower birth weight and marked eosinophilia characteristically found in cluster 3 patients imply the involvement of immature gastrointestinal function in the pathogenesis of this syndrome.

Bloody stool was the main symptom of the patients in cluster 4. Some patients in this cluster had no systemic manifestation other than bloody stool, whereas others also had diarrhea and/or poor weight gain. Therefore, these patients may be diagnosed as having proctocolitis or early onset of allergic eosinophilic gastroenteropathies, respectively. However, the pathogenetic similarity and/or disparity of proctocolitis and allergic eosinophilic gastroenteropathies need to be studied further.

In our cohort, 3 children with exclusive breast-feeding have developed FPIES. This information is available in this article's Breast-feeding and FPIED section in the Online Repository at www.jacionline.org.

Elevated serum C-reactive protein levels were found in 30% to 50% of patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. In addition, some patients developed a fever during oral food challenge tests, suggesting that TNF-α and other proinflammatory cytokines may be involved in the pathogenesis of these syndromes.⁹

To confirm the results of cluster analysis, we performed the same analysis for the aforementioned 136 patients who fulfilled 3 of the Powell⁶ criteria (consisting of the 46 patients definitively diagnosed by oral food challenge and 90 patients not subjected to oral food challenge; Fig E1). We obtained exactly the same results: the patients were assigned to 4 clusters in accordance with the tree analysis shown in Fig 1. The patients' demographics (see this article's Table E2 in the Online Repository at www.jacionline.org), birth weight (see this article's Fig E4 in the Online Repository at www.jacionline.org) and peripheral blood eosinophils (see this article's Fig E5 in the Online Repository at www.jacionline.org) confirmed the earlier cluster analysis findings.

In our ongoing cohort, 52% of the patients acquired tolerance to the offending food by 1 year of age, 88% by 2 years, and 94% by 3 years. Therefore, assuming that identification and elimination of the offending food had been done properly, it can be assumed that most patients outgrew their allergy by the age of 2 to 3 years. On the other hand, just like patients with severe IgE-mediated food allergy, patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies may develop severe reactions

(Table E1). Thus, early diagnosis is very important, and refinement of the diagnostic method is truly necessary.

Our findings clearly demonstrated that patients with these non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies showed similar T_H2-prone laboratory data (eosinophilia and presence of specific IgE antibody), but the disease entities of each cluster had distinct clinical features and may have different pathogenetic mechanisms.

We express our sincere gratitude to all the members of the Japanese Research Group for Neonatal, Infantile Allergic Disorders. We also thank all the doctors, nurses, and technicians in the Division of Allergy, Gastroenterology, Pathology, Surgery, Interdisciplinary Medicine and Neonatology of the National Center for Child Health and Development for their hard work and invaluable comments.

Ichiro Nomura, MD, PhD^{a,d}
Hideaki Morita, MD^{d,e}
Shinichi Hosokawa, MD^f
Hiroaki Hoshina, MD^g
Tatsuki Fukuie, MD^a
Misa Watanabe, MD, PhD^h
Yoshikazu Ohtsuka, MD, PhDⁱ
Tetsuo Shoda, MD^j
Akihiko Terada, MD, PhD^k
Tetsuya Takamasu, MD^l
Katsuhiko Arai, MD^b
Yushi Ito, MD^c
Yukihiro Ohya, MD, PhD^a
Hirohisa Saito, MD, PhD^d
Kenji Matsumoto, MD, PhD^d

From the Divisions of ^aAllergy, ^bGastroenterology, and ^cNeonatology, National Center for Child Health and Development, Tokyo; ^dthe Department of Allergy and Immunology, National Research Center for Child Health and Development, Tokyo; ^ethe Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo; ^fthe Osaka

Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Osaka; ^gthe Department of Pediatrics, Kyorin University School of Medicine, Tokyo; ^hthe First Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center, Tokyo; ⁱthe Department of Pediatrics, Juntendo University School of Medicine, Tokyo; ^jthe Department of Pediatrics, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, Yokohama; ^kthe Department of Pediatric Allergy, Daido Hospital, Nagoya; and ^lthe Department of Allergy, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, Japan. E-mail: nomura-i@ncchd.go.jp and matsumoto-k@ncchd.go.jp.

Supported in part by Health and Labor Sciences Research Grants, Research on Intractable Diseases from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan, and a Grant-in-Aid for Clinical Research from the National Hospital Organization in Japan.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors have declared that they have no conflict of interest.

REFERENCES

- Nowak-Węgrzyn A, Murano A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 2009;9:371-7.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:S116-25.
- Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
- Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
- Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(suppl):S61-6.
- Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.
- Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
- Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
- 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;109:150-4.
- Yen JM, Lin CH, Yang MM, Hou ST, Lin AH, Lin YJ. Eosinophilia in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatal* 2010;51:116-23.

doi:10.1016/j.jaci.2011.01.019

FOOD CHALLENGE TEST, METHOD

Generally, oral challenge tests were performed at 4 to 6 months of age. First, 4 mL milk/kg body weight was administered. If no reaction occurred, the dose of milk was increased daily until symptoms manifested. If the reaction had been evoked by a very small volume of milk in the initial presentation, the test was started using a lesser volume to avoid a serious reaction. Because of the medical and ethical justification for oral food challenge tests, patients with the most severe reactions were excluded from the initial cluster analysis. Their clinical characteristics are summarized in Table E1.

BREAST-FEEDING AND FPIES

Six of the 46 patients were exclusively breast-fed. Three of them were included in cluster 1 and can be diagnosed as FPIES. Those 3 patients showed a positive reaction to cow's milk as well as breast milk even after their mothers stopped consuming milk products. These patients also developed symptoms when orally challenged with rice and/or soy. Therefore, these findings indicate that not only proctocolitis but also FPIES can develop even in children who are exclusively breast-fed. A recent case report supports our findings.^{E1}

REFERENCES

- E1. Monti G, Castagno E, Alfonsina SL, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679-80.
- E2. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986;12:28-37.