

多重ロジスティック回帰分析は、食物アレルギー発症に対して独立したリスクとなる変数を識別するために行われた。その結果、肝移植時の年齢(OR: 11.8, 95% CI: 2.34 - 57.6, P = 0.003)と移植前の腸管手術の既往(OR: 4.91, 95% CI: 1.19 - 20.2, P = 0.027)が重要な危険因子であった(表4)。

表4. 多変量解析

	Adjusted OR (95% CI)	p
Age at liver transplantation (<12months)	11.6 (2.34-57.6)	0.003*
Previous history of intestinal surgery prior to liver transplantation	4.91 (1.19-20.2)	0.027*

D. 考察

肝移植後に食物アレルギーを発症した症例が増加しているが、これまでタクロリムス以外の肝臓移植に関連する特定のリスク要因を識別することは困難であった。本研究では、食物アレルギーの開発の累積発生率は、先行研究の発生率と一致して14.3%であった。本研究では、2つの重要な発見があった。まず、肝移植後の食物アレルギーの発生率は、肝移植の適応疾患に応じて異なっていた。第二に、移植前の腸管手術の既往歴は、肝移植後の食物アレルギー発症の重要な危険因子であった。

肝移植後の食物アレルギーの累積発生率は肝移植の適応疾患に応じて異なっていた。単変量解析では、他の適応症を持つ患者に比べ、胆道閉鎖症患者における食物アレルギー発生率の増加が認められた。近年、肝移植の適応疾患が著しく拡大しているものの、基礎疾患に関連した食物アレルギーの発症リスクは、まだよくわかっていない。多変量解析モデルでは有意差が得られなかったため、今のところ基礎疾患と食物アレルギー発症リスクの関連は不明である。胆道閉鎖症の患者はもともと独特の免疫的な特徴を有する可能性があるが、乳児期早期に腸管手術を必要とするため特別な注意を必要とするサブグループかもしれない。

腸管手術の既往歴が、肝移植後の食物アレルギー

一発症に対し重要な危険因子として同定された。葛西手術、または肝移植自体が腸管バリアを破綻させる。腎臓や心臓の移植では、通常、乳児期早期に腸管手術が先行することはない。この観点からみると、腎臓や心臓など他の固形臓器移植後の食物アレルギーが稀であるのとは対照的に、小腸の移植後の患者では食物アレルギーの報告が散見された。腸管の手術は、直接的に腸管粘膜の崩壊を引き起こし腸のバリア機能不全をもたらす。そのバリア機能不全の結果、腸管の透過性が亢進する。バリア障害は腸炎や食物アレルギーを含む消化器疾患の重要な因子として関与している。肝臓や小腸の損傷は、消化酵素、肝細胞の損傷や未消化の食物アレルゲンの侵入の活性化を引き起こすことにより食物アレルゲン特異的 Th2 免疫細胞の活性化を誘導する可能性がある。Th2 細胞活性化は調節性 T 細胞を抑制するタクロリムス投与を受けた患者ではより顕著かもしれない。これまでの研究では、頻回の手術が食物抗原感作を促進することを示唆している。たとえば、短腸症候群の児では、卵と牛乳などの食品に感作されやすいことが報告されている。

タクロリムスの免疫抑制と腸管への効果は食物アレルギー発症に大きな役割を果たしていることが明らかになっている。しかし、それだけではこの現象を説明することは難しい。我々の結果からは、損傷を受けた腸管上皮を介して食物抗原曝露が容易になり、その反応は制御性 T 細胞を抑制するタクロリムスによって過剰になることが考えられる。乳児期早期の腸管手術とタクロリムスの組み合わせは、免疫系に食物抗原の提示を促進する上で重要な役割を果たす可能性があり、経腸管での抗原感作とアレルギー発症につながる可能性がある。

E. 結論

1. 結論として、我々は小児肝移植後の食物アレルギー発症において、既知のリスク因子であるタクロリムスに加えて、追加的なリスク要因を同定した。

2. 本研究の結果からは特別な注意を必要とするような影響を受けやすいサブグループの存在が推察される。
 3. 今後の研究では、そのような集団を明確に区別し早期に対応していくことで、肝移植後の食物アレルギーや消化管アレルギーを予防できないか検証していく必要がある。
9. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 ;107 : 891-6.
 10. Boyle RJ, Hardikar W, Tang MLK. The development of food allergy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005 ; 11 : 326-330.

参考文献

1. Atkins D, Malka-Rais J. Food allergy: transfused and transplanted. *Curr Allergy Asthma Rep.* 10 : 250-7, 2010.
2. Ozbek OY, Ozcay F, Avci Z, Haberal A, Haberal M. Food allergy after liver transplantation in children: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009 ; 20 : 741-747.
3. Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N. Japanese guideline for food allergy. *Allergol Int.* 2011 ; 60 : 221-236.
4. Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: molecular regulation and disease pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009 ;124 : 3-20; 3-20.
5. Eiwegger T, Gruber S, Geiger C, Mayer E, Dehlink E, Bannert C, et al. Impact of systemic immuno-suppression after solid organ transplantation on allergen-specific responses. *Allergy.* 2011 ; 66 : 271-278.
6. Levy Y, Davidovits M, Cleper R, Shapiro R. New-onset post-transplantation food allergy in children--is it attributable only to the immunosuppressive protocol? *Pediatr Transplant.* 2009 ; 13 : 63-69.
7. Maarof G, Krzysiek R, Décline J-L, Cohen J, Habes D, Jacquemin E. Management of post-liver transplant-associated IgE-mediated food allergy in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011 ; 127 : 1296-1298.
8. Kasahara M, Sakamoto S, Shigeta T, Fukuda A, Kosaki R, Nakazawa A, et al. Living-donor liver transplantation for carbamoyl phosphate synthetase 1 deficiency. *Pediatr Transplant.* 2010 ; 14 : 1036-1040.
11. Chehade M, Nowak-Wegrzyn A, Kaufman SS, Fishbein TM, Tschernia A, LeLeiko NS. De novo food allergy after intestinal transplantation: a report of three cases. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2004 ; 38 : 545-547.
12. Perrier C, Corthésy B. Gut permeability and food allergies. *Clin. Exp. Allergy.* 2011 ; 41 : 20-28.
13. Mazon A, Solera E, Alentado N, Oliver F, Pamies R, Caballero L, et al. Frequent IgE sensitization to latex, cow's milk, and egg in children with short bowel syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008 ; 19 : 180-183.

学会発表

- 1) Shoda T et al. Food allergy is a frequent, life-threatening complication in post liver-transplanted children. Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory and Immunology, October, 2011, Fukuoka.
- 2) Shoda T et al. Factors associated with development of food allergy in liver-transplanted children. World Allergy Congress, December 2011, Cancun.
- 3) Shoda T et al. The Acquisition of food allergy in liver-transplanted children. American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March, 2012, Orlando.
- 4) 正田哲雄ほか, 小児生体肝移植後に発症した食物アレルギーの検討 日本小児栄養消化器肝臓病学会, 2011.10.

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

（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, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K.	Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan	Curr Allergy Asthma Rep		In press	2012
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, Maneki 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
Kashiwakura JI, Ando T, Matsumoto K, Kimura M, Kitaura J, Matho MH, Zajonc DM, Ozeki T, Ranc C, Macdonald SM, Siraganian RP, Broide DH, Kawakami Y, Kawakami T.	Histamine-releasing factor has a proinflammatory role in mouse models of asthma and allergy	J Clin Invest	122	218-28	2012
Matsumoto K, Fukuda S, Hashimoto N, Saito H.	Human eosinophils produce and release a novel chemokine, CCL23, in vitro.	Int Arch Allergy Immunol.	155	Suppl 1: 34-9	2011
Iikura K, Katsunuma T, Saika S, Saito S, Ichinohe S, Iida 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, Kajiwarawa 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 an 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 poly I:C-inducible membrane protein that participates in dendritic cell-mediated natural killer cell activation.	J Exp Med	207	2675-2687	2010
Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matsushita I, Hirato J, Hayashi Y.	Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction.	Int Arch Allergy Immunol.	in press		2012
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	155 Suppl	1:40-45	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	155 Suppl	1:117-122	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	155 Suppl	1:77-84	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
I 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 Immunol.	52 (4)	e196-199	2010
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.	152 Suppl 1	62-66	2010

福家辰樹, 大矢幸弘, 野村伊知郎	アトピー性皮膚炎に対するプロアクティブ療法	日本小児皮膚科学会雑誌	30巻	99-106	2011
正田哲雄, 野村伊知郎	新生児期の消化器外科疾患はアレルギー疾患発症のリスク因子か?	周産期医学	41巻	639-644	2011
野村伊知郎	新生児消化管アレルギー 特集、これが大切! 1ヵ月以内の新生児疾患	小児科診療	109	629-37	2011
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギーの概要	アレルギーの臨床	31	1098-110	2011
野村伊知郎	新生児発症の(ミルク)アレルギー性腸炎とは?	小児科診療	74巻	1925-1928	2011
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, 嶋田秀光	消化管における好酸球性炎症	臨床免疫・アレルギー科	57	169-174	2012
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
Yamada Y, Cancelas JA, Rothenberg ME.	Mouse Model of Chronic Eosinophilic Leukemia.	Lee JJ, Rosenberg HF	Eosinophils in Health and Disease.	Elsevier	U.S.A.	2012	in press

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7月1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の症状のみの場合もある。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。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。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10%以上あり、注意が必要である。血便のみが見られ、全身状態が良好な群はFood-protein induced proctocolitisという病名で呼ばれ、緊急性は低い。

Step 2. 検査による他疾患との鑑別；血液検査（血算、血液像、凝固能、血液生化学スクリーニング、血液ガス、補体、CRP、総IgE、牛乳特異的IgE）、便粘液細胞診、便培養、

寄生虫卵検査、画像診断、場合によってはファイバースコープ、腸生検組織診を行い、以下の疾患を鑑別する。

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

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

- 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。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（簡単にいえば30%以上）の高値では単独で強い疑いとするべきである（後述）。

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

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

ように導く必要がある。

Step 5. 確定診断のための負荷試験；症状寛解後 2 週間～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	本症の免疫学的機序
診断と治療の手順	症状
疾患概念	予後
欧米の疾患概念	検査所見
日本における症例集積、病型分類について	特殊検査について
歴史	負荷試験の方法
疫学、発症率	鑑別診断、ワンポイント
発症時期、症状と出現頻度	治療法
10%は重症	保護者への説明
原因アレルゲンについて	参考文献
胎内感作の可能性	

研究会参加施設(順不同)

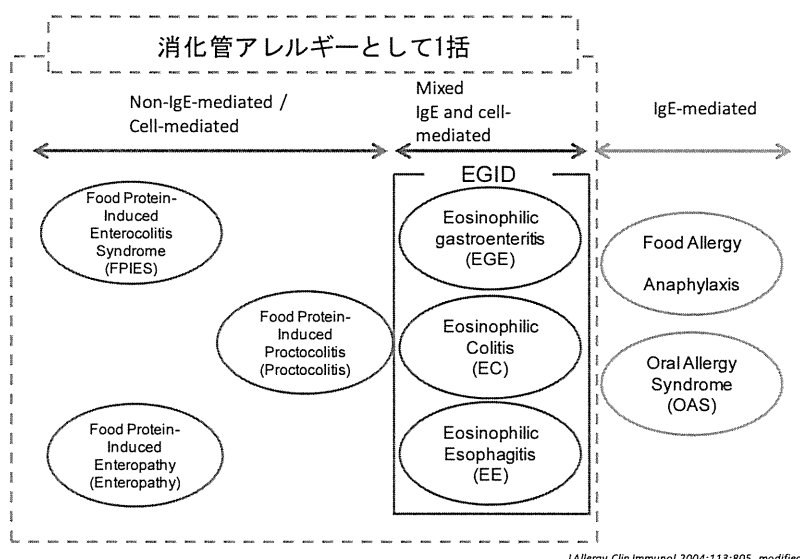
成育医療研究センター アレルギー科、新生児科、消化器科、総合診療部、免疫アレルギー研究部
神奈川県立小児医療センター アレルギー科
大同病院 アレルギー科
てらだアレルギーこどもクリニック
東邦大学医療センター 大森病院小児科
慈恵会医科大学 小児科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
群馬県立小児医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科
杏林大学 小児科
岐阜県総合医療センター 新生児科
静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
春日井市民病院 小児科
順天堂大学 小児科
横浜市立みなと赤十字病院 小児科
名古屋市立大学 小児科
豊橋市民病院
千葉大学 小児科
高知大学医学部 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。

新生児、乳児の疾患^{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 Disease⁷⁾; 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。

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

- 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として、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⁾

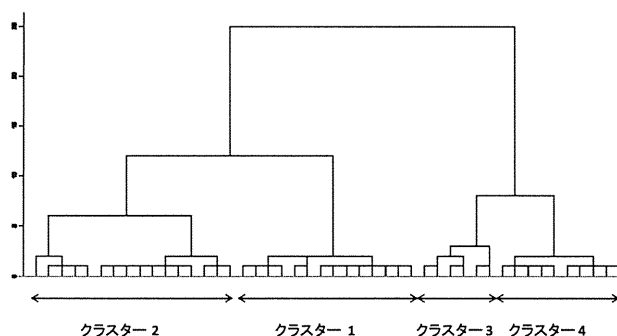
	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	重度	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度～中等度
メトヘモグロビン血症認めることがある		なし	なし	なし
アシドーシス	認めることがある	なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	～50% 陽性
特異的IgE	正常	陰性	正常	正常～上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	～50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐（3-4時間） 下痢（5-8時間）	血便（6-72時間）	嘔吐・下痢（40-72時間）嘔吐・下痢（数時間～数日）	
治療	カゼイン加水分解乳で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳(母の乳除去)	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3-10日で症状消失	除去後3日以内に症状消失	除去後1-3週間で症状消. 除去後2-3週間で症状消失	
予後	牛乳： 60%が2歳までに治癒 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

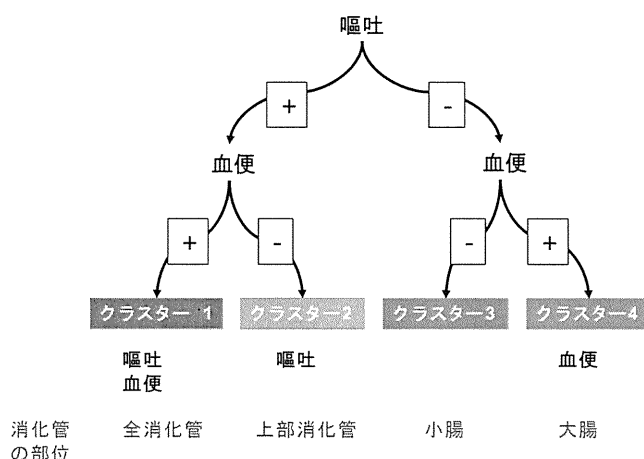
日本における症例集積研究結果、病型分類について⁹⁾

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、確実に重要な情報つまり、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 Academy 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済みの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 もしくは Eosinophilic Gastroenteritis 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、行わない方がよい。治療；症状は気づかれにくいのが、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が多い。

ごく少量の血便のみであれば、母乳血便、リンパ濾胞増殖症など self limited なグループの可能性もある。これらと本症が同じ疾患スペクトラムなのか、別なのか現時点では結論を出すことができない。欧米の 2 つの報告があり参考になる。^{25,26}

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。

※ クラスター分類の注意点；主に 3 か月以下の児が対象である。1 歳以上などでは、症状が変化してくるので、違った分類法が必要となる。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。

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% だった。

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

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(10%)、大豆(5%)、小麦(少数)、魚(少数)、肉(少数)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。

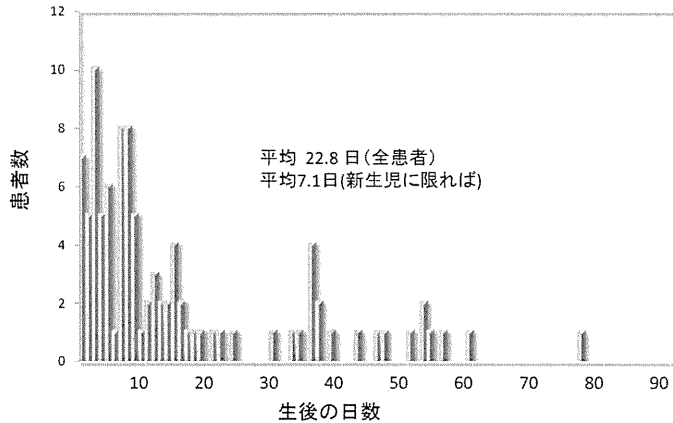


図: 本症の発症時期、全患者の平均は22.8日である。新生児に限れば、平均7.1日となる。これは胎内感作の可能性を示唆する。

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 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。

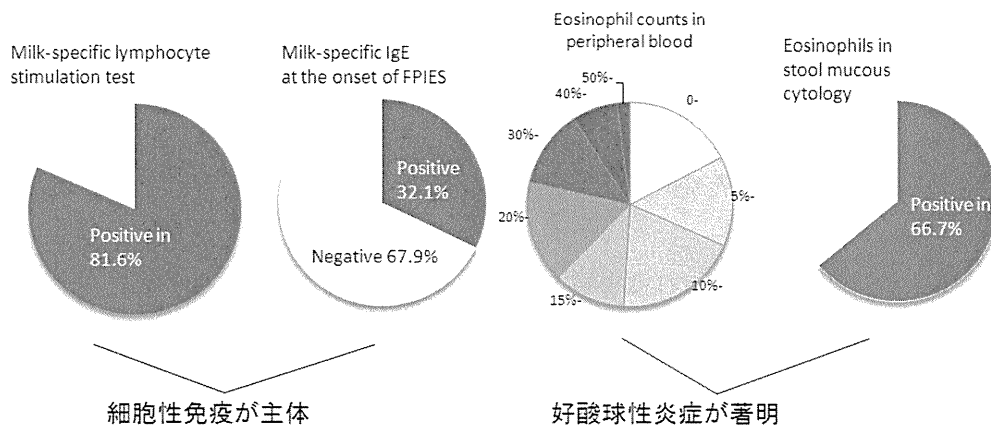


図: 本症の検査結果から。ミルク特異的リンパ球刺激試験の陽性率が高く、ミルク特異的 IgE 抗体の陽性率が低いことから、細胞性免疫主体のアレルギー反応と考えられる。また、末梢血、便粘液中の好酸球が高値を示す患者が多いことから、好酸球性炎症が重要な働きをしている可能性がある¹⁰⁾。

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、食欲不振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。

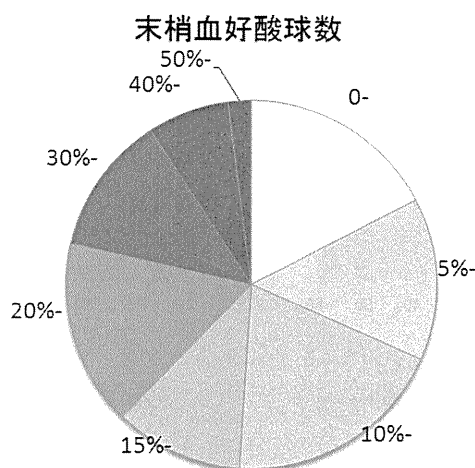


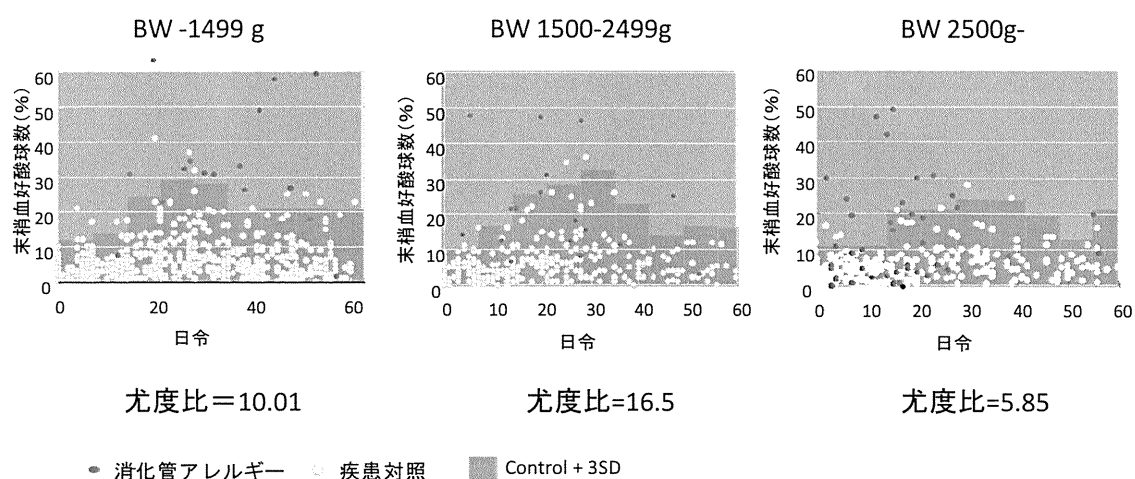
図: 症状があるときの末梢血好酸球数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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

では、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、VLBWI, LBWI, Normal birth weight ではそれぞれ診断への尤度比が、10.0、16.5、5.9 と高かった（尤度比 10 以上は確定診断レベルの価値ありとされる）。

- コントロールの Mean+3SD を超える値をとれば、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、クラスター3に高い傾向があった。

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、