

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）。

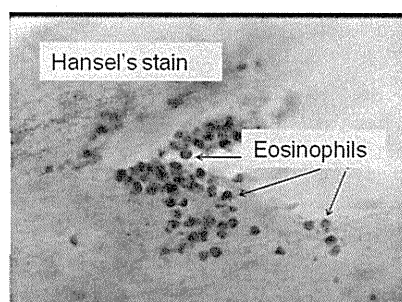


図: 便粘液中の好酸球
66.7%の患者では便中に好酸球の集塊が見られた。しかし、この検査はすべての病院で行えるわけではない、定量性低く、解釈もあいまいになりがち

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）。

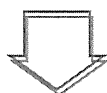
画像所見

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

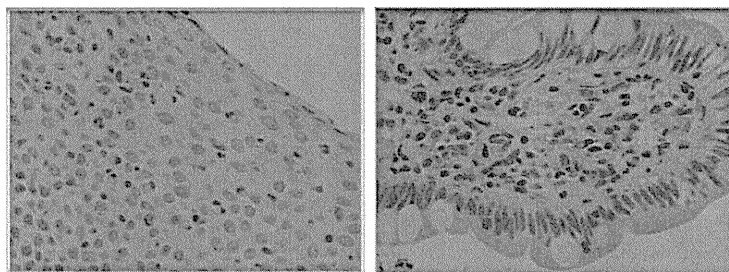
が報告されている。気腹像から緊急開腹され胃破裂と診断された例、ガリウムシンチグラフィによって胃のみに炎症が発見された報告もある。腹部エコーでは患者によって、腸粘膜の浮腫、腸間膜動脈の血流増加、腸間膜リンパ節の腫大が見られることがある。

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、アレルギー科野村伊知郎まで (メール nomura-i@ncchd.go.jp、電話 03-3416-0181)。



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。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

負荷試験の実施時期

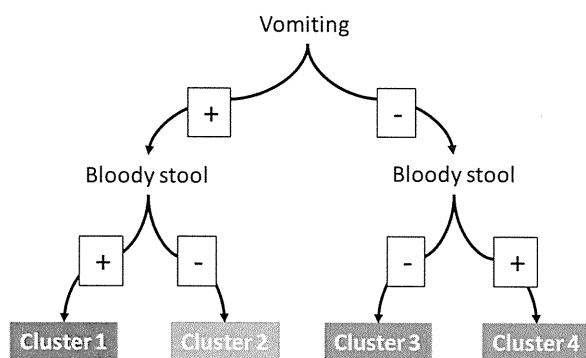
- ・診断のための負荷試験：症状改善後 2 週間～5 か月

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。



負荷試験で 反応が起きた時間 (hours)	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
	6(1.8-12)	10(2-24)	48(24-60)	24(24-48)

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いずれの量で行うかは、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、ここままで症状が出現しなければ、既にほぼ寛解している、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よい。

重症

原則入院とし輸液ラインを留置した上で行う。

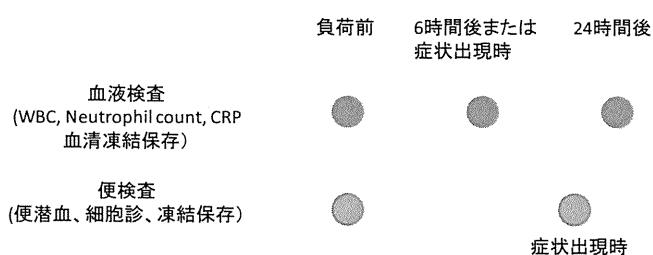
負荷量に関しては、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定する。

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

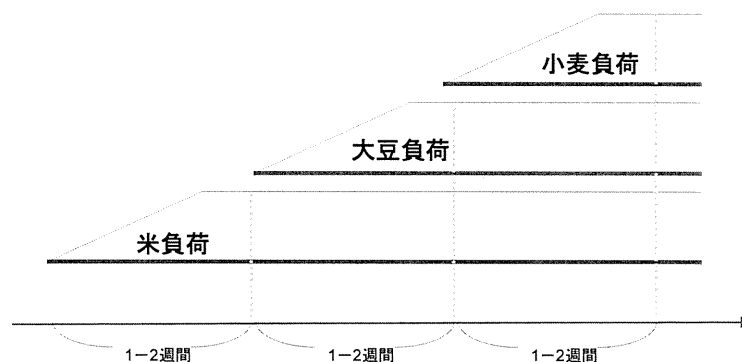
非即時型アレルギーの負荷試験は数日の反応を見る acute tolerance test に加えて、(自宅などで)1-2週間程度摂取し続ける chronic tolerance test を行う必要がある。これで反応が見られなかった場合、本当に陰性と判断できる。

負荷テストで誘発された症状への対応

嘔吐下痢；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、ボラス注射を行う。血圧が回復しなければ、ボ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。腎前性腎不全を起こすこと、生命の危険を伴うこともある。きめ細やかな種々の life support を行う。

血便；おさまるまで観察。貧血に注意。



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、児が食べることのできる量まで増量する。2週間連続摂取して症状が出なければ、その食物はアレルギーを起こさないと考えてよい。

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。

(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)

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。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。

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。それぞれの患者の症状に応じて各局面で最良の治療乳選択というものがある。後述のアルゴリズムも参考にして選択をしていただきたい。

症状がごく少量の血便のみであれば、母乳血便などが考えられ、これを治療すべきかどうかは議論の分かれるところである。治療をせずとも、自然に軽快する場合もある。^{25,26}

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。母乳によって症状が誘発される場合には、母に大まかに乳製品を摂取しないようにしてもらい、3日後からの母乳を与えて、反応を見てみたい。児の症状が誘発されなければ母乳が使用できる。しかし、母の乳製品除去でも反応が出た場合は、母が摂取した米や大豆、その他に反応していると考えられ、この場合いは、母乳は中断するしかないと思われる。母自身が様々な除去を行って、もし栄養不足、疲労、集中力低下をきたすようなことがあれば、児の治療はより困難となる。

② 高度加水分解乳；ニューMA-1、ペプディエットなど。有効であることが多いが、ごく微量の牛乳アレルギーに反応する児については、不適である。また中等度加水分解乳（MA-mi、ミルフィー、E赤ちゃんなど）は反応する児が多く、勧められない。

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。

W/V%で10-13%程度で開始し、症状を見ながら濃くして、最終的に17%程度（簡単には、100mlの微温湯に17gのミルクを溶かす）とする。特にエレンタールPは経管栄養として使用されており、1kcal/mlを100%とする濃度の表現方法が別があり、混乱することがある。十分注意したい。

ごくまれにエレンタールPに含まれる大豆油に反応していると考えられる児が存在する。このときはエレメンタルフォーミュラに変更するとよい。

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、カルニチンを内服させることが望ましい。その他の2つについては、現在検討中。

- ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半；10 μ g/日必要、乳児期後半；15 μ g/日必要といわれている。エレンタールPについては、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。米国NRC (National Research Council) は乳児期前半；35 μ g/日、乳児期後半；50 μ g/日が必要であるとしている。薬としては少量であるため、賦形剤として乳糖もしくはとうもろこしデンプンが必要となる。乳糖はごく微量の乳成分を含むため、デンプンの方が良いとも考えられる。
- セレン 6-8 μ g/日必要。薬物として取り扱われていないため、テゾン（サプリメント）を使用してもよい。
- L-カルニチン（エルカルチン錠剤） 20-30mg/kg/日が望ましい。吸湿性が強いので、服用直前にアルミシートから取り出して、水にとかして飲ませる。
- コリン 検討中
- ヨウ素 検討中

そのほか

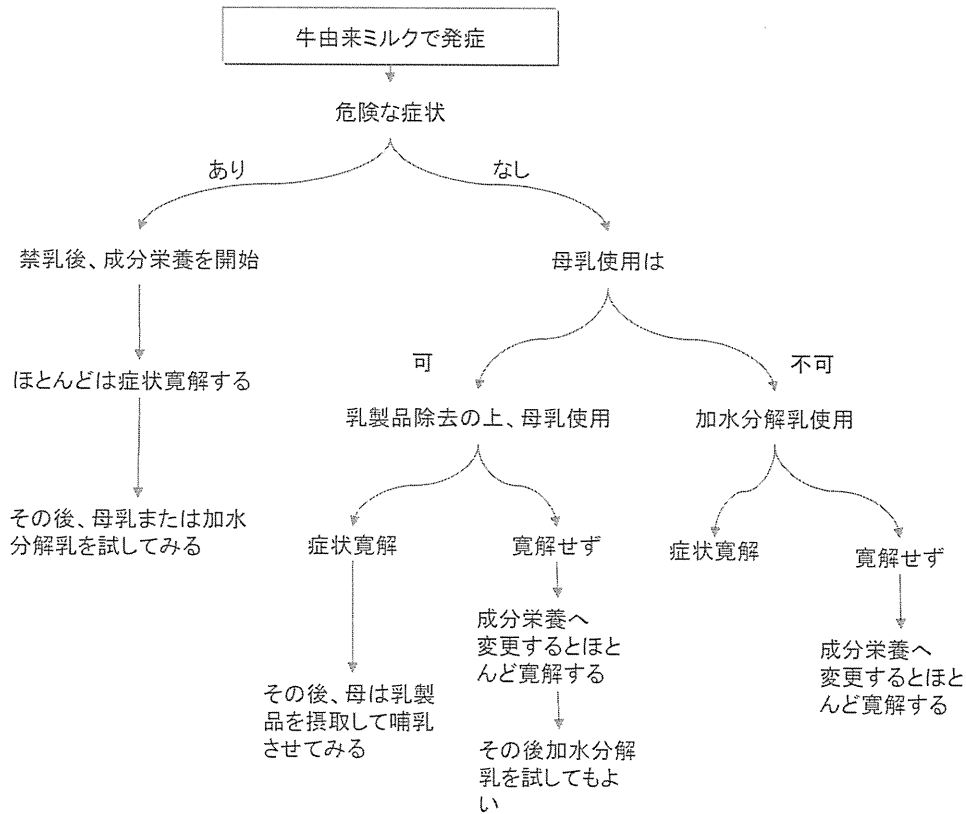
- 脂肪付加について；エレンタールP、エレメンタルフォーミュラは脂肪の付加量が少ない。これが発達や成長に影響する可能性がないとは言えない。MCT オイ

ルなどを毎食 1ml 程度付加してもよい。

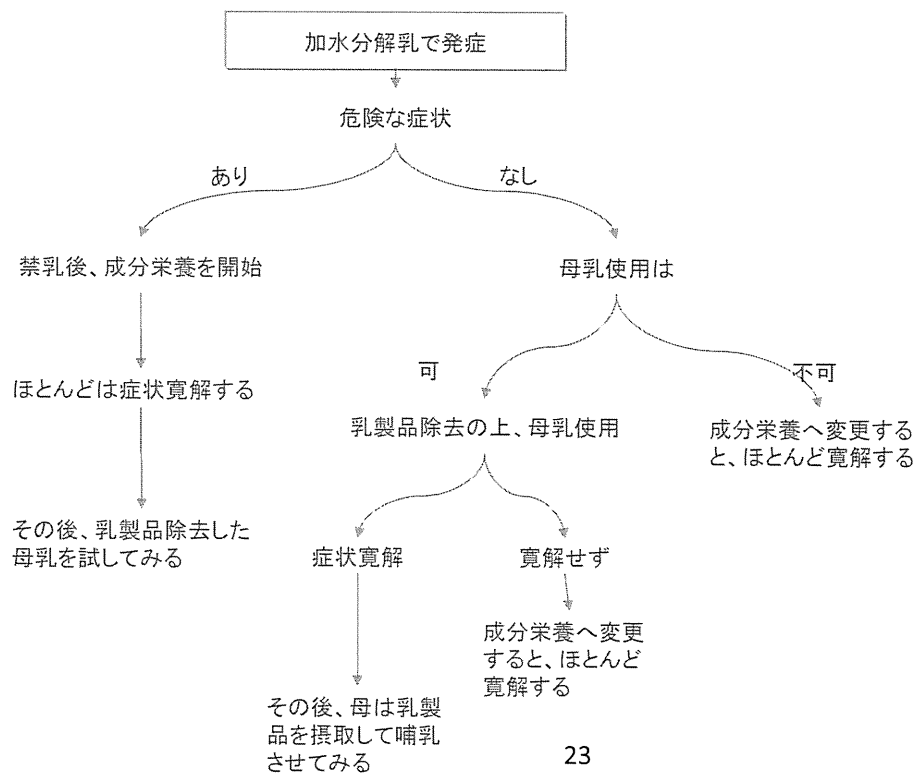
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

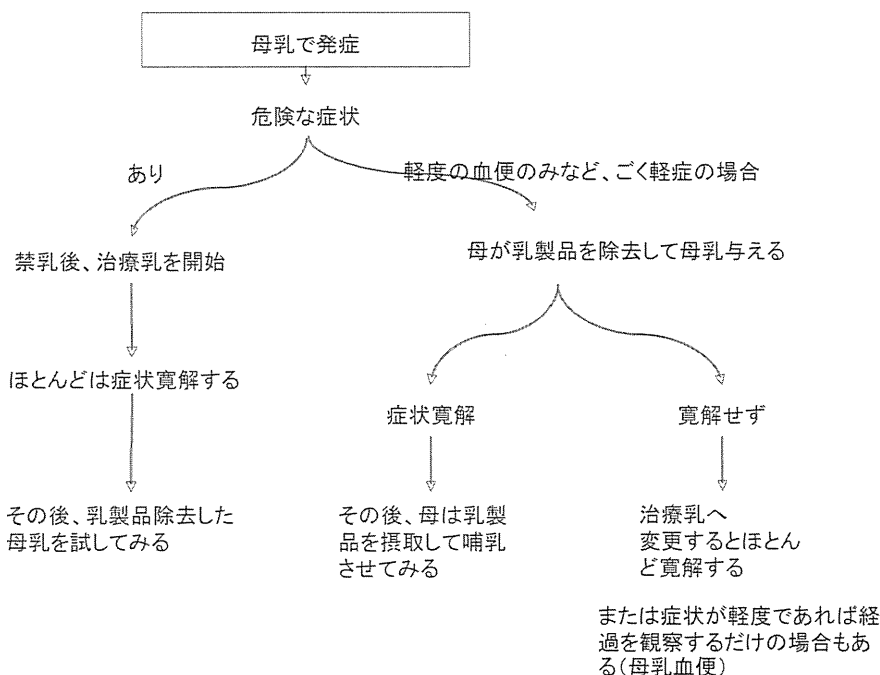
1. 牛由来ミルクで発症した場合



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-Wegrzyn 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-Wegrzyn 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 Sanfrancisco 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
25. Arvola T, Ruuska T, Keränen J, Hyöty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal Bleeding in Infancy: Clinical, Allergological, and Microbiological Examination. *Pediatrics* 2006;117:e760-e768
26. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. Prevalence and Outcome of Allergic Colitis in Healthy Infants with Rectal Bleeding: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005 Jul;41(1):16-22.

特集 **これが大切！ 1カ月以内の新生児疾患**

Ⅱ. 見落としてはならない重症疾患・対応に迷う疾患

新生児消化管アレルギーのむら い ち ろう
野村伊知郎

国立成育医療研究センターアレルギー科, 同・研究所免疫アレルギー研究部

要旨

新生児～乳児の消化管アレルギーは、1990年代後半から症例報告が増加してきた。新生児～乳児期に牛由来ミルク、米、大豆、母乳をはじめ、原因となる食物を摂取することにより発症する。本症は、消化管におけるアレルギー性炎症が本態である。

嘔吐、血便をはじめとするさまざまな消化器症状を呈するが、哺乳力低下、不活発などの非特異的のみの場合もある（このグループの診断がもっともむずかしい）。特異的IgE抗体は検出されないことも多い。急性期に確定診断可能な検査法は未開発である。イレウス、成長発達障害をはじめとする重大な合併症をおこすこともあるため、診断に時間を費やさず、ある程度、鑑別が行えたなら治療的診断へと進むべきである。

Key words

新生児～乳児消化管アレルギー, food protein-induced enterocolitis syndrome, IgE, 好酸球, リンパ球刺激試験

症例呈示

症例 2,600 g, 満期産の女児。

現病歴 日齢1より人工乳（牛由来）を、日齢3から母乳を開始した。日齢5から食欲が減退、日齢10から1日数回の嘔吐と下痢が始まった。翌日には血便も出現した。いったん、絶食としたところ、症状は改善、日齢14からはエレンタール®Pとし、体重は増加に転じた。そのころ、末梢血好酸球が増加し始め、最大25%に達した。日齢26に、母親の乳製品除去のうえで母乳を飲ませたが、嘔吐と下痢が出現したため母乳は使用できなかった。その後、体重は順調に増え、5カ月時点で負荷テストを行った。人工乳、米、大豆にて嘔吐と血便が再現された。しかし、Aカットごはん®, 魚、肉、野菜などをよく食べ、体重増加は良好であった。

米、大豆は1歳時点で食べられるようになり、牛乳は2歳で摂取できるようになった。現在は4歳で、成長発達も正常である（嘔吐と血便が両方

みられたクラスター1の症例）。

欧米における疾患概念（表）

欧米ですでに確立されている疾患概念としては、新生児～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①～④があり、とくに①～③は、わが国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あてはまらない患者も存在し、その場合は欧米の病名に合せなくてもよい。

1. 新生児～乳児の疾患²⁾³⁾

① food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)

新生児～乳児において、原因食物摂取数時間後の嘔吐、下痢を主徴とする。診断のgold standardは診断的治療への反応と負荷試験である⁴⁾⁵⁾。

② food protein-induced proctocolitis syndrome (proctocolitis)⁶⁾

新生児～乳児において、血便のみを主徴とし、

表 欧米において確立された疾患概念のまとめ (文献1) より引用, 一部改変)

	FPIES	proctocolitis	enteropathy	eosinophilic gastroenteritis
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6カ月	～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	間歇的	間歇的
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抗体	正常	正常	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(母親の乳除去)	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週間で症状消失	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カ月までに治癒	2～3歳までに治癒	遷延する

*: FPIESの血便については筆者(注: Nowak-Wegrzyn Aのこ)と同じ施設のドクターに問い合わせたところ, ほとんどないとのことであった。これまでの報告をみても強調されることは少ない

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。

③ food protein-induced enteropathy syndrome (enteropathy)⁷⁾

乳児において, 慢性下痢, 体重増加不良を主徴とする。診断はおもに, 病理組織における炎症細胞浸潤による。

④ celiac disease⁸⁾

前述のenteropathyの類似疾患であり, enteropathyよりも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, とくにグリアジンに反応することが多い。

また, 疾患概念の連続性がある疾患として, 以下の二つも視野に入れておく必要がある。

2. おも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

⑤ allergic eosinophilic esophagitis

幼児～成人において, 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。おも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。

⑥allergic eosinophilic gastroenteritis

幼児～成人において、侵される部位は食道から大腸までさまざまである。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。

わが国における新生児－乳児の消化管アレルギー

わが国でのいくつかの症例集積研究により、その実態は欧米の疾患概念ですべてを説明できないことが指摘されてきた。そこでいったん、本疾患を「新生児－乳児消化管アレルギー」という呼称で包括することにした。現時点での暫定的な呼び名であり、今後、研究が進むにつれて適切な病名に代ることも予想される。

以下、わが国の消化管アレルギーは本症とし、欧米の報告は欧米の疾患名によって区別して述べさせていただく。

1. 病名について

わが国における本症の病像は、前述の欧米での①～③と合致する場合もある。この場合は欧米名をそのまま使用してよいと考える。ただし、症状や検査所見に相違がある場合は欧米名に無理に当てはめるのではなく、新生児－乳児消化管アレルギーという広い範囲を示す病名を使用するのがよいと考える。最終的な病名決定には、大規模な症例集積研究結果や消化管組織の遺伝子発現プロファイル研究などの結果を参考に、疾患グループ間の詳細な特徴について知見を集積し、国際的な研究会で検討を重ねるプロセスが必要であろう。

2. 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。

3. 発症時期、症状と出現頻度

約70%が新生児期に発症するが、生後数カ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。症状についてわが国の三つの報告^{9)～11)}をまとめると、嘔吐(50.9%)、血便(50.2%)、下痢(31.7%)、腹部膨満(24.9%)がよくみられる症状である。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、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鑑別が困難な症例や、多発する口腔潰瘍をおこした症例、また、NTEC (neonatal transient eosinophilic colitis) という、出生直後(哺乳前)から血便を呈する疾患概念もあり、胎内での発症が疑われる場合もある。

そのほか重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、輸血を必要とする大量の下血、消化管閉鎖、消化管破裂、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation, 以下DICと略す) などが報告されている。

4. 病型分類の方法と有用性

本症はいくつかの病型に分れると考えられており、現時点で以下のような分類を使用してもよいと考える¹²⁾。病型を念頭において患者の診断検査を進めることは利益が大きい。この分類はある程度、欧米の疾患概念と対応させることが可能である。ただし今後、詳細な臨床研究が完成するにつれ、より正確な分類へと改良されるであろう。

グループ分けのおもな判別症状として嘔吐と血便を使用しているが、その理由としては、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である。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げられる。負荷試験によって誘発される症状は、初期の症状が再現されることが多い。

1) クラスタ-1 [嘔吐 (+), 血便 (+) の患者グループ]

①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ため^{5)13)~17)}, 同一グループとしてよいか否かについては疑問がある。

②症状

嘔吐が先行し, 血便がそれに引き続いておきることが多い。

③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 抗体が検出されたり末梢血好酸球が高値をとることがある。

④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。

2) クラスタ-2 [嘔吐 (+), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における FPIES に相当するといえるであろう。

②症状

嘔吐, 下痢などを主体とする。

③検査

欧米の FPIES と違って特異的 IgE 抗体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。

④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。

3) クラスタ-3 [嘔吐 (-), 血便 (-) の患者グループ]

①概観

欧米における enteropathy に近い。症状がはっきりとしないため診断がむずかしい。長期にわたる栄養障害から発達遅滞をおこす症例もまれではな

い。

②症状

体重増加不良, 下痢などで発症する。

③検査

末梢血好酸球が非常に高値をとることもあれば正常のこともある。特異的 IgE 抗体も陽性である場合がある。

④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。

⑤治療

症状は気づかれにくいだが, なるべく早く原因食物を推定して除去を行い, 栄養不良や体重増加不良を改善させる。

4) クラスタ-4 [嘔吐 (-), 血便 (+) の患者グループ]

①概観

症状は血便のみで, そのほかの症状がみられなければ proctocolitis と診断できる。体重増加不良, 頻回の下痢などあれば enteropathy, もしくは allergic eosinophilic gastroenteritis に相当する症例もある。欧米の概念に当てはめるのがむずかしい場合も多い。

②症状

血便, 下痢, 体重増加不良など。

③検査

粘血便があるため, 便好酸球検査の陽性率が高い。

④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~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。

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%, 完全母乳栄養 15.2% であった^{9)~11)}。加水分解乳で発症した例もある。

また、離乳食開始時において、米10%、大豆5%のほか、まれに小麦、魚、肉などそのほかの食物での報告がある。多種のアレルゲンで症状が誘発される場合は非常に少なく、除去食に難渋することはほとんどない。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。

治療診断の流れ

急性期に診断確定することは困難であるため、これにこだわらず、ある程度の鑑別診断が行えたら診断的治療に移行する必要がある。次のような診断～治療の流れも参考にできる。

- ①本症を疑う。
- ②検査により他疾患を鑑別除外する。
- ③治療乳に変更、もしくは原因食品を中止し症状消失を確認する。
- ④その後の症状寛解、体重増加を継続的に確認する。
- ⑤負荷試験を行い、診断を確定する。

検査法

1. 特異的IgE検査

欧米の報告では、FPIES, proctocolitis, enteropathyなどの特異的IgE抗体は原則、陰性とされている。しかし、わが国の症例では30%程度の陽性者が存在する^{9)~11)}。症状自体はIgE抗体依存性反応に特徴的なじんま疹、気管支狭窄などの症状はみられず、消化管の炎症症状が主体であることから、特異的IgE抗体が免疫学的な病態の主たる要素とは考えにくい。経過中、陽性化したり陰性化したりと一定しないことが多い。

2. リンパ球刺激試験

リンパ球刺激試験は、アレルゲン特異的な細胞性免疫の活動をみる検査である。ヘパリン加末梢血から単核球分画を採取し、調べたい食物の蛋白質を加えて6日間培養する。培養終了後、細胞を集めDNA合成の程度を測定する。DNA合成のし

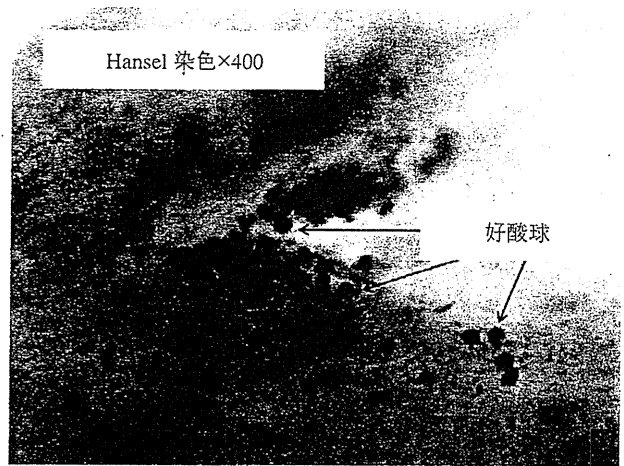


図1 便粘液の好酸球 (文献18) より引用
多数が集塊となっている

やすさに個人差があるため、結果は非刺激サンプルとの比、すなわち刺激指数で表す。非アレルギー対照のデータをもとに正常上限を決め、これを超えた場合を陽性と判定する。本症では80~90%で陽性を示す。

3. 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。わが国における本症患者では、病型にかかわらず60~70%に上昇が認められる点が欧米と異なる^{9)~11)}。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みることが多いため、その評価には注意が必要であるが、1度でも20%以上を示す場合には明らかな増加と考えてよい。また30%を1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(クラスター3)においても本症を強く疑うべきと考える¹¹⁾。原因食物の摂取を中止した後に、さらに好酸球が上昇することが多い(消化管に集積している好酸球が血中に戻るため)。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。

4. 便粘液好酸球

とくに粘液便、粘血便がみられる場合に観察されることが多い。本症では30~70%で陽性となる。便の粘液状となっている部分を採取し、スライドガラス上に薄くスメアを作る。すぐに風乾するか、メタノール液にて固定し細胞染色を行う。

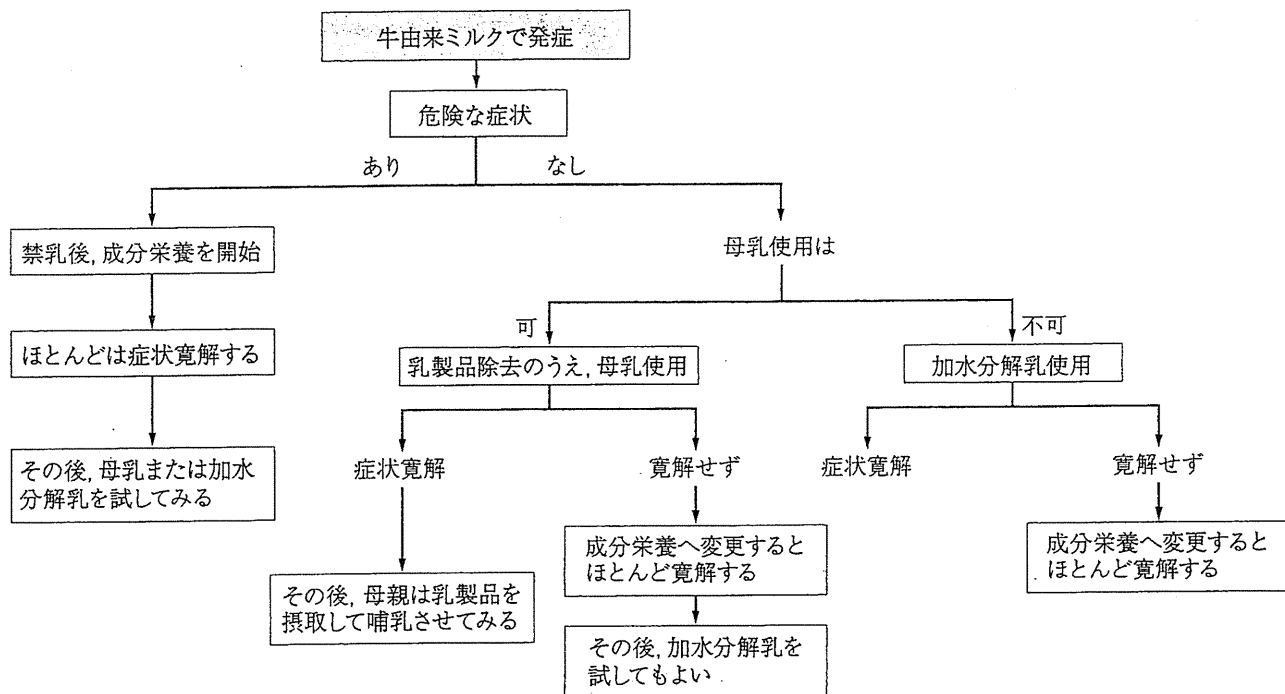


図2 牛由来ミルクで発症した場合の治療アルゴリズム (文献18) より引用)

ヘマトキシリン・エオシン染色, Hansel 染色, Wright 染色などいずれでもよい。図 1¹⁸⁾のような多数の好酸球が検出された場合に本症を疑う¹¹⁾。定量性がないことから, 診断の精度は低い。このため, 厚生労働省研究班では精度の高い eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 定量を行っており, 保険収載をめざしている。

5. 消化管粘膜組織検査

わが国のデータ集積は未発表である。欧米の報告では, FPIES は組織検査の報告は少ないが, 小腸の上皮細胞, 粘膜固有層のリンパ球が TNF (tumor necrosis factor)- α を産生しているとの報告がある¹⁷⁾。enteropathy, proctocolitis, 好酸球性食道炎, 好酸球性胃腸炎では消化管粘膜の好酸球増加を認める。

鑑別診断

下記の疾患を症状, 検査から鑑別する。詳しくはそれぞれの疾患のテキストを参照のこと。

1. 感染症

敗血症, 髄膜炎, 細菌性腸炎, 肺炎などを疑う場合は, 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を疑う場合は, 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を疑う場合には, 凝固能, Apt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, Meckel憩室, Hirschsprung病を疑う場合には, 小児外科との連携のもと, 各種画像診断 (単純X線撮影, 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, 乳糖不耐症などを鑑別する。