

## 治療法

有症状時の確定診断はむずかしいため、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、確定診断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、症状が軽快したのち栄養を開始する。どの治療ミルクを選択するかについてはアルゴリズムを参照のこと(図2)<sup>18)</sup>。なお、本稿では牛由来ミルクで発症した場合のアルゴリズムを掲載するが、加水分解乳や母乳で発症した場合のアルゴリズムについては新生児-乳児アレルギー疾患研究会ホームページ内の診断治療指針を参照のこと(<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>)。

### 1. 加水分解乳

高度加水分解乳(ニューMA-1<sup>®</sup>)、中等度加水分解乳(MA-mi<sup>®</sup>、ミルフィー<sup>®</sup>)などがある。中等度加水分解乳では、本症の治療効果は低い。疑いのある症例では、高度加水分解乳を最初から使用すべきであろう。また、中には高度加水分解乳でも反応する患者が存在する。この場合、アミノ酸乳が有効である。

### 2. アミノ酸乳

アミノ酸などで合成されたミルク(エレンタールP<sup>®</sup>、エレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup>)である。免疫細胞に認識されるようなペプチド、蛋白質を含まないため、ほとんどすべての患者に有効である。ただし、ビオチン(エレンタールP<sup>®</sup>は添加済み)、セレン、カルニチン、コリン、ヨードは添加されていない。母乳も摂取できずアミノ酸乳だけで長期間哺乳する場合は、少なくともビオチンとセレンについては添加したほうがよい。これらの欠乏によると考えられる栄養障害の症例報告がある。

エレメンタルフォーミュラ<sup>®</sup>と違って、エレンタールP<sup>®</sup>はビオチンが添加されている。大豆油を使用しているため、まれではあるが反応する児

も存在すると考えられている。どちらも低分子のため相対的に浸透圧が高く、下痢を誘発することがある。

味は成人の感覚では非常にまずいと感じるが、乳児は味覚の感じかたが異なるため飲んでくれる。このことはよく説明しておかないと、保護者が味に驚いて飲ませないことがある。

### 3. 母乳

母親が原因アレルゲンを除去して与えるとよい。それでも反応をおこす場合は中止とする。可能なら母乳を介して、さまざまなアレルゲンに触れさせることが望ましい。

## 負荷試験について

### 1. 負荷試験の目的と実施時期

負荷試験の目的は確定診断を行うことにある。陽性であれば保護者は確信をもって除去を続けられる。また陰性であれば、不必要な除去を中止できる。しかし、保護者の恐怖心が残っていて心の準備ができていない場合や重症~最重症で重大な危険が予測される場合には、負荷試験を延期もしくは実施しないほうがよいこともある。

負荷試験は、症状が改善し体重が増加するようになってから行うべきであり、症状改善後2週間~5カ月の間に行うことが多い。ただし、体力的に可能であれば2週以前にNICU入院中に行うこともある。

### 2. 重症度、初発症状から負荷試験方法を選択

負荷試験の方法は、初発時の摂取ミルクなどの種類と量、誘発された症状(病型)とその重症度、保護者の気持ちなどを考慮してベストの方法をデザインする必要がある。本稿の限られた紙数ですべてを網羅することはできないため、前述の新生児-乳児アレルギー疾患研究会ホームページ内の診断治療指針を参照していただきたい。

## 予後

本症全体の耐性獲得率は、生後6カ月で約

30%, 1歳では約70%, 2歳では約90%であった<sup>18)</sup>。大豆と米に対する反応がそれぞれ約10%の症例に合併する。約半数の症例にアトピー性皮膚炎や乳児喘息など消化管アレルギー以外のアレルギー疾患が続発する。

## 保護者への説明

①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。

②原因食物を摂取しなければ症状は消失する。

③合併症がおきなかった場合の予後は良好である。

④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。

⑤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。

⑥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きたす可能性もある。

⑦負荷試験が陰性となれば食物制限は解除する。

⑧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。

⑨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、とくに注意する点はない。妊娠中の母親の乳製品摂取については、母親の摂取量にかかわらず本症の発症がみられているので、とくに除去の必要はない。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服事業の一環として行われている。研究班および、ご協力いただいた先生方に深謝申し上げます。

## 文献

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Murano A: Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Immunol* 9:371-377, 2009
- 2) Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113:805-819, 2004
- 3) Sicherer SH, Sampson HA: Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 125:S116-125, 2010
- 4) Powell GK: Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12:28-37, 1986
- 5) Powell GK: Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560, 1978
- 6) Lake AM: Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl.):S58-60, 2000
- 7) Savilahti E: Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl.):S61-66, 2000
- 8) Sollid LM, Thorsby E: HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 105:910-922, 1993
- 9) 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. *日児誌* 112:1287-1293, 2008
- 10) 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—. 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, 19-22, 2009
- 11) 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, 9-15, 2010
- 12) Nomura I, Morita H, Hosokawa S et al.: Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants. *J Allergy Clin Immunol*, 2011 (in press)
- 13) Mehr S, Kakakios A, Frith K et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 123:e459-464, 2009
- 14) 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
- 15) Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA: Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 133:214-219, 1998
- 16) Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome caused

by solid food proteins. Pediatrics 111:829-835, 2003

- 17) Chung HL, Hwang JB, Park JJ et al.: 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 109:150-154, 2002
- 18) 新生児-乳児アレルギー疾患研究会：新生児-

乳児消化管アレルギー診断治療指針. 2010年1月11日改訂 (<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>)

著者連絡先 . . . . .

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
国立成育医療研究センターアレルギー科  
野村伊知郎

## 第20回日本小児泌尿器科学会総会のお知らせ

- 会 期 2011年7月13日(水)～15日(金)  
会 場 秋田キャッスルホテル  
〒010-0001 秋田県秋田市中道1-3-5  
TEL 018-834-1141
- 会 長 近田龍一郎(山本組合総合病院)
- シンポジウム  
1 Hypospadias repair (video symposium)  
2 VUR診断・治療のUpdate: AUA VUR 新guide lineを踏まえて
- 一般演題募集 小児泌尿器科学に関する演題を幅広く募集します。学会に関する問合せは下記の事務局までご連絡ください。
- 学会賞候補演題募集 一般演題とは別に学会賞【基礎・臨床・症例】の三部門について演題を募集します。採択された演題は、プログラム内の学会賞候補演題のセッションに掲載予定です。日本小児泌尿器科学会学会賞応募演題として登録された演題のうち、学会賞候補演題として採択されなかった演題は一般演題として発表していただきます。詳細につきましては、後日ホームページなどで掲載します。
- 学会事務局 山本組合総合病院保険福祉活動室(内線2901)  
〒016-0014 秋田県能代市落合字上前田地内  
TEL 0185-52-3111 FAX 0185-55-0123  
E-mail: [jspu20@yamamoto-hosp.noshiro.akita.jp](mailto:jspu20@yamamoto-hosp.noshiro.akita.jp)  
ホームページ: <http://yamamoto-hosp.noshiro.akita.jp/jspu20/>

## 特集 アレルギー疾患Q &amp; A 2011

## I. 食物アレルギーQ &amp; A

## 新生児発症の(ミルク)アレルギー性腸炎とは？

野村伊知郎 国立成育医療研究センターアレルギー科

**A**nswer...▶ この病気は、新生児・乳児消化管アレルギーともよばれますが、1990年代の終わり頃から急激に増えてきました。それまでにも患者さんはいたのですが、ごく少数であり、一部の医師が診断治療を行っているのみで、医学教育などで十分に扱われることはありませんでした。2000年以降、患者数が非常に増えて、いまや嘔吐、血便、体重増加不良をきたした患者さんを診察するとき鑑別診断の上位にあげなければならないほど、頻度が上昇しています<sup>1)2)</sup>(発症率0.21%)。アレルギーという名前はついているものの、原因食物に対する特異的IgEが検出される場合は30%前後にとどまり、つまり原因が特定しづらく、この病気の特徴をよく知らないという診断ができないというむずかしさがあります。

**Key words** 消化管アレルギー、クラスター分析、FPIES、proctocolitis、enteropathy

## 消化管アレルギーの症状について

嘔吐、下痢、血便、体重増加不良、蛋白漏出胃腸症など、消化管が障害されておきる症状は、すべてみられる可能性がある。症状は軽症から重症までさまざまであるが、患者の10%は重症といえ、閉塞性イレウス、消化管穿孔、脳萎縮を伴う体重増加不良、ショック症状などが見られることがある。発症は、生後1日目から、1歳を超えて初めて発症する場合もある。小児～成人に見られる、やはり増加傾向にある好酸球性胃腸炎は、本症の延長線上にあるのではないかと考えられている。

## 消化管アレルギーにサブグループはあるか

消化管といっても、口腔から直腸まで広い範囲があり、患者によって侵される部位が異なっている。クラスター分析から判明したのであるが<sup>3)</sup>、新生児から生後半年くらいまでの乳児では、嘔吐

と血便という2症状から四つに分けることができる(図1)。すなわち、クラスター1；嘔吐と血便が同時に存在するタイプ、クラスター2；嘔吐＋、血便－、クラスター3；嘔吐－、血便－、クラスター4；嘔吐－、血便＋であり、それぞれ半年後に行われる負荷試験でも同じ症状が再現されることから、疾患の責任免疫細胞は、消化管の同一部位に、長期間存在するのだろうと考えられる。とくにクラスター1は欧米の疾患概念には存在しないタイプで、日本独自のグループではないかと思われる。その他、四つのクラスターごとにさまざまな特徴がある。

## 診断法

診断的治療をうまく行って当たりをつけていくが<sup>4)</sup>、患者によっては非常にむずかしい場合がある。症状がはっきりしていて、食事を変えて、症状変化をとらえられる場合はまだよいが、体重増加不良が主症状のクラスター3などは、変化といっても、数週間単位でしか改善しないため、現

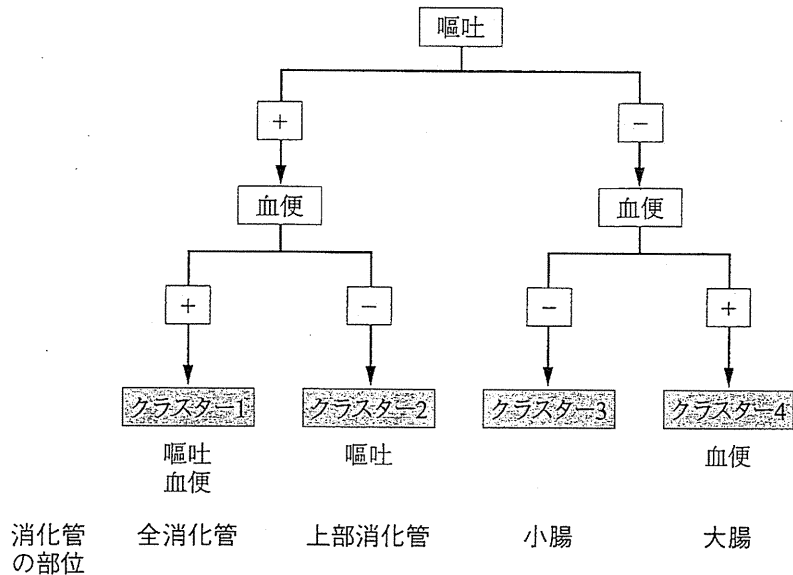


図1 クラスターの四つの分類

負荷試験まで行い確定診断できた患者で、臨床データから変数を選択し、クラスター分析を行ったところ、四つのクラスターが検出された。結果を判別分析にかけたところ、初期症状の嘔吐と血便の有無により、四つに分かれていることが判明した。この四つのクラスターは検査値などもそれぞれ特徴がある。このクラスター分類の運用上の注意点としては、発症後1~2カ月までの臨床症状で判別すること、1歳未満での使用に限ることなどがある

表 消化管アレルギーの診断のステップ

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カ月ごとに体重増加の確認
Step 5	確定診断のための負荷試験

在のところ上部、下部の消化管組織を採取して、病理学的変化を詳細に見なければならぬ状況である。ただし、しっかりと診断して治療を行えば、多くの患者で症状寛解が得られる。

診断のステップを表に示す。Step 2の鑑別の部分がかもともむずかしいところである。末梢血好酸球が30%を超えていたり、たまたま特異的IgEが検出されたり、便の好酸球が、多数認められたりすれば診断のきっかけになるが、それらが見られない場合も多い。診断にこだわって日数を費やすと、危険な場合もある。重大な疾患を鑑別しつつ、診断的治療に移るべきである。

結果が得られるまで数週間かかるが、LPS (lipopolysaccharide) を除去した抗原によるリンパ球刺激試験は、診断的価値が高いといえる<sup>2)5)</sup>(イ

ンターネット <http://www.fpies.jp/> から申し込みができる)。

## 治療法

治療目標は、原因の食物を除去して消化器症状を完全に消し、よい状態を数カ月以上保つことと同時に栄養を十分に確保して、成長発達をさせることである<sup>4)</sup>。原因食物は、多くが次の四つに集中している。牛乳由来の蛋白(ほぼ100%)、母乳(20%)、米(10%)、大豆(5%)である。母乳の場合は、半数は母親が乳製品を除去すれば飲めるようになる。

まずは症状を寛解させて、寛解状態を続けて半年後、1年後に負荷してみるとよい。

原因が牛乳由来蛋白の場合、治療ミルクは、高度加水分解乳もしくはアミノ酸乳を使用する。

よくわかっていないのが、軽い血便の症状がある場合どうするかである。食事を変更しなくても、一部の患者は自然に寛解することがある。ただ、観察を続けないと炎症が持続して、さらに問題がおきてくる可能性もある。利益と不利益を保

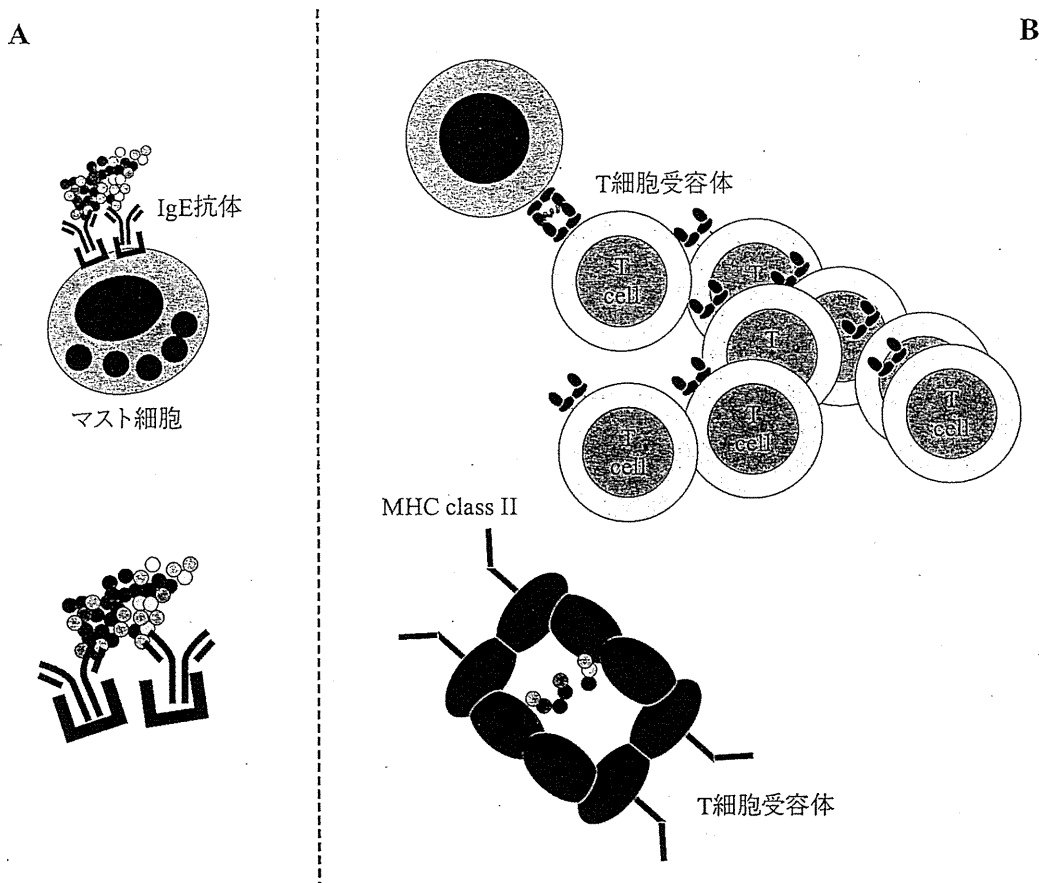


図2 通常の即時型食物アレルギーとは違った除去が必要となる

A: 即時型食物アレルギー. 立体構造を伴う, 比較的大きな蛋白分子  
 B: 消化管アレルギー. アレルゲン断片, 10個程度のアミノ酸分子 (分子量: 1000程度)  
 通常の即時型食物アレルギーは, 図2-Aのように, 比較的大きな蛋白分子がマスト細胞上の二つの特異的IgE分子と同時に結合し, ヒスタミンやロイコトリエンなどを放出することによりスタートする. 一方, 消化管アレルギーは, 図2-Bのように蛋白分子が, 10個程度のペプチドに分解され, 抗原呈示細胞のMHC class II上に表出されたものに, 特異的なメモリーT細胞が結合・増殖し, IL-13などのサイトカインを放出して, 上皮細胞, 好酸球, マスト細胞などと協働して炎症が始まる

護者と十分に議論のうえ, 意思決定をすべきと考  
 える.

### 消化管アレルギーの欧米で確立して いる概念

これまでに確立している概念としては, food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)<sup>6)7)</sup>, food protein-induced proctocolitis syndrome (proctocolitis)<sup>8)</sup>, food protein-induced enteropathy syndrome (enteropathy)<sup>9)</sup>, allergic eosinophilic gastroenteritis (好酸球性胃腸炎)がある. FPIESは, わが国のクラスター2に近く, 摂取後1~24時間以内に嘔吐や下痢, ショック症状などをおこす病態であるが, 好酸球増加や特異的IgEが検出されないことを条件としている点が異なっている.

proctocolitisは, クラスター4に似ているが, 体重増加不良などの全身症状が出ないことが条件となっている. enteropathyと好酸球性胃腸炎は病理学的な診断名である. クラスター3のほとんどが, 好酸球性胃腸炎の範疇に入るが, 病理で好酸球性が証明されたクラスター4も, 好酸球性胃腸炎とよんで差し支えないであろう.

### 消化管アレルギーはなぜ増えている か

2000年頃から急激に増えているが, その理由はまったくわかっていない. おそらく環境中や食事に含まれる何らかの物質が, 発症に影響しているのではないかとされているが, その他のアレルギー疾患, 食物アレルギー, アトピー性皮膚

炎も増えているため、共通の因子が原因になっているかもしれない。

## 即時型食物アレルギーとの免疫学的な相違

通常の即時型食物アレルギーは、図2-Aのように比較的大きな蛋白分子が、マスト細胞上の二つの特異的IgE抗体分子と同時に結合し、ヒスタミンやロイコトリエンなどを放出して症状がスタートする。IgE抗体のシステムは非常に鋭敏で、ごく微量の分子でも、短時間に強力な反応をひきおこす。一方、図2-Bのように、蛋白分子が抗原呈示細胞により10個程度のペプチドに分解され、MHC class II上に表出されたものに、特異的なメモリーT細胞が結合・増殖し、IL-13などのサイトカインを放出して、上皮細胞、好酸球、マスト細胞などと協働して炎症が始まるのが消化管アレルギーである。このため、即時型と違い、10個程度のペプチドを含む高度加水分解乳にも反応してしまうことがある。この場合は、アミノ酸乳を選択する。

### 文 献

1) 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。今井孝成・代表，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，19-22，2009

2) 野村伊知郎：新生児食物蛋白誘発胃腸炎（NFPIES）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，9-15，2010

3) Nomura I, Morita H, Hosokawa S et al.: Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 127:685-688, 2011

4) 新生児-乳児アレルギー疾患研究会：新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針。2011年7月1日改訂  
<http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>

5) 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ゲン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

6) Powell GK: Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 93:553-560, 1978

7) Powell GK: Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 12:28-37, 1986

8) Lake AM: Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl):S58-60, 2000

9) Savilahti E: Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 30 (Suppl):S61-66, 2000

著者連絡先  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1  
国立成育医療研究センターアレルギー科  
野村伊知郎

## **Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction**

Running head: EGID with FD

Yoshiyuki Yamada<sup>1</sup>, Masahiko Kato<sup>1</sup>, Fumiaki Toki<sup>2</sup>, Mio Watanabe<sup>3</sup>, Akira Nishi<sup>2</sup>, Ikue Matsushita<sup>4</sup>, Junko Hirato<sup>5</sup> and Yasuhide Hayashi<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Divisions of Allergy and Immunology, <sup>2</sup>Surgery, <sup>3</sup>Neurology, and <sup>4</sup>Rehabilitation, Gunma Children's Medical Center, Shibukawa, Gunma, Japan, <sup>5</sup>Department of Pathology, Gunma University Hospital, Maebashi Gunma, Japan, <sup>6</sup>Division of Hematology and Oncology, Gunma Children's Medical Center, Shibukawa, Gunma, Japan

Address correspondence to: Dr. Yoshiyuki Yamada  
Division of Allergy and Immunology  
Gunma Children's Medical Center  
779 Shimohakoda Hokkitsu, Shibukawa, Gunma 377-8577, Japan  
Phone: +81-279-52-3551; Fax: +81-279-52-2045  
E-mail: yamaday@gcmc.pref.gunma.jp

**Keywords:** Eosinophilic gastrointestinal disorders, feeding dysfunction, eosinophils



**Established Facts**

- A few recent studies have shown that feeding dysfunction (FD), including maladaptive learned behaviors and physical difficulties in eating mechanics, is a prevalent symptoms complex in young children with EGIDs.
- FD that adversely affects development, feeding, and nutrition in affected children does not respond well to the medical treatments that improve eosinophilic inflammation.

**Novel Insights**

- Not only eosinophilic esophagitis but also other EGID should be considered in the differential diagnosis of an infant with FD.

## **Abstract**

Feeding dysfunction (FD) has recently been considered to comprise a prevalent set of symptoms in eosinophil gastrointestinal disorders (EGIDs) in young children. We report the case of an 8-month-old girl with EGID who visited our hospital due to vomiting, poor weight gain, and feeding difficulties; her condition was discovered during the examination of the symptoms including FD. Tracheal aspiration and reduced esophageal clearance were shown in a barium swallow test and upper gastrointestinal contrast radiography, respectively. Further, delayed clearance from the stomach was detected on gastrointestinal scintigraphy. Gastrointestinal endoscopy and biopsies revealed esophagitis with a few eosinophils and duodenitis with eosinophilic inflammation. She was not likely to be an eosinophilic esophagitis (EoE). On administration of an elemental diet, the patient gained weight. Subsequently, esophageal and stomach clearance improved, although the vomiting and FD persisted to some extent. We concluded that it is important to consider other EGIDs as well as EoE in the differential diagnosis of FD.

## **Introduction**

Eosinophilic gastrointestinal (GI) diseases (EGIDs) are characterized by primary eosinophilic infiltration of the GI tract accompanied by GI symptoms. Clinical studies on EGIDs have demonstrated an obvious association between these conditions and food allergies. Over the past decade, the incidence of primary EGIDs, especially eosinophilic esophagitis (EoE), has increased along with the increase in the incidence of atopic diseases [1]. This may be due to an actual increase in the number of affected patients as well as better disease awareness [2]. EGIDs are classified into 4 groups (EoE, eosinophilic gastritis, eosinophilic gastroenteritis, and eosinophilic colitis) on the basis of the primarily affected GI sites. The symptoms of EGIDs vary by anatomic location and include dysphagia, abdominal pain, cramping, bloating, nausea, vomiting, diarrhea, ascites, and obstruction. In addition to those symptoms, feeding dysfunction (FD), a symptom complex including maladaptive learned behaviors, developmental differences, immature diet selection, dysphagia, oral sensory skills deficits, and oral motor skill deficits, has recently been found to be prevalent in pediatric patients with EGIDs [3]. Significant FD was observed in 16.5% of patients, and not only patients with EoE but also those with other EGID were included in the study. Besides unexplained oral aversion, feeding refusal or difficulty, vomiting, and poor weight gain in patients less than 4 years of age are symptoms of an EGID, EoE [4]. The authors present a case of pediatric EGID that is unlikely to be EoE discovered by the examination of FD including food refusal and exaggerated responses to touch in the mouth or around the face, and poor weight gain.

## Case report

An 8-month-old girl presented at our hospital with vomiting, poor weight gain, and feeding difficulties. She was born with a low birth weight of 1,936 g at 35 weeks of gestation. She had been admitted to another hospital because of poor weight gain at 2 months of age. Her weight gain improved after her mother was educated on how to feed her milk. However, after the initial recovery, the amount of feeding decreased gradually, and she began vomiting frequently, resulting again, in poor weight gain. Finally, the infant started refusing oral intake, and tube feeding was started. Therefore, she was referred to our hospital at age 8 months. At this visit, her body weight was 5,360 g (−3 standard deviation [SD]) and her height was 59.8 cm (−3.8 SD). She had severe food refusal and exaggerated responses to touch in the mouth or around the face. A pediatric neurologist found that her motor development was slightly delayed. Laboratory data showed undetectable C-reactive protein (CRP) levels and marginally elevated levels of total and milk-specific IgE (28.7 IU/ml and 0.41 UA/ml, respectively). The eosinophil count was 456 cells/ $\mu$ l, and anemia, hypoproteinemia, and electrolyte imbalance were not found detected. A barium swallow test showed tracheal aspiration. Tube feeding had been continued with rehabilitations, since she had gained a little weight. However, the vomiting and food refusal did not improve much. At 11 months of age, she was admitted to our hospital for further examination. Reduced esophageal clearance was observed in upper GI contrast radiography. GI scintigraphy showed delayed clearance from the stomach. Upper GI endoscopy showed lymphoid hyperplasia (LH) and mucosal erythema in the duodenum (Figure 1A). Esophageal biopsy showed basal zone hyperplasia and papillary elongation with a few eosinophils (Figure 1B). While LH

(Figure 1C) with eosinophil infiltration (26 eosinophils per high-power field [HPF], Figure 1D) was observed in duodenal biopsy. EGID was suspected on the basis of the findings. Since elemental diet (ED) is sometimes considered as a therapeutic approach for EGID when any causative foods are not found[1], ED was started. The ED caused rapid weight gain (Figure 2). The amount of vomiting each time reduced, but the frequency of vomiting did not reduce much. In addition, the food refusal and exaggerated responses to touch in the mouth or around the face became milder. At 16 months of age, a reevaluation was performed using the barium swallow test, upper GI contrast radiography and upper GI endoscopy. Tracheal aspiration and esophageal clearance were improved as shown by the barium swallow test and upper GI contrast radiography, respectively. However, LH and mucosal erythema in the duodenum were still detected on endoscopy. The eosinophil infiltration in the duodenum also persisted. Currently, ED is being continued since the child's symptoms have been improving.

## Discussion

Widely accepted diagnostic criteria have not been established for EGIDs, but an increase in the number of eosinophils in biopsy specimens from the GI tract is an indicator [5]. A study that evaluated 14 biopsies showed that the mean number of eosinophils in the lamina propria of the duodenum was  $9.6 \pm 5.3$  per HPF [6]. In addition, a previous review article defined duodenal eosinophilia as  $>10$  eosinophils per HPF in 2 or more locations of the duodenum [5]. Therefore, the 26 eosinophils per HPF observed in the present case was considered to indicate significant eosinophilia. The endoscopic findings for the current patient demonstrated duodenal LH with mucosal erythema indicative of duodenitis as well as eosinophilia. LH is mostly a benign condition in children and usually regresses spontaneously, but it is significantly associated with food allergy when seen in the duodenal bulb [7]. On the other hand, although obvious inflammation was observed histologically in this case, only a few eosinophils were found in the esophagus. Thus, the etiology of the esophagitis could not be determined. Collectively, the findings led us to suspect that the patient had an EGID that is not likely to be EoE.

EGIDs are commonly associated with allergies[1,5]. However, it would be sometimes difficult to identify the specific allergens in EGID since EGID have properties that fall between IgE-mediated and cellular-mediated allergy[1]. In fact, the association of food allergy in this patient has been unclear. In addition, the symptoms of FD made it more difficult to perform further examinations such as challenge tests. Once disease remission has been observed by means of ED, the specific food groups will be slowly reintroduced. This food-reintroduction process may be helpful to identify the causative foods.

The symptoms of FD are generally associated with neurologic diseases, developmental delays, and gastroesophageal reflux disease (GERD). The painful swallowing and heartburn observed in GERD cause FD [8]. Recently, EGIDs including not only EoE but also other EGIDs have been considered as a differential diagnosis of FD. In addition, several distinguishable FD characteristics from GERD are observed in young children with EGIDs [3]. Since the symptoms of EGIDs, especially EoE, and GERD are sometimes similar; GERD is the most important differential diagnosis of EGID [9]. Therefore, the difference of FD characteristics may be useful to distinguish EGID from GERD.

A recent report showed the detailed characteristics of FD and defined it in depth [3]. The characteristics include learned maladaptive behaviors, developmental differences, dysphagia, oral sensory skill deficits, and oral motor skill deficits. The current patient had all 6 characteristics. Notably, learned maladaptive behaviors such as food refusal were more remarkable than other characteristics.

Interestingly, in a previous study, almost half the EGID patients with active FD showed GI eosinophilia that fulfilled the required criteria; however, FD can persist even after the eosinophilic inflammation has subsided [3], whereas dysphagia is exclusively correlated with the histological score [10], suggesting that it is difficult to estimate the severity of eosinophilic infiltration in the tissues on the basis of changes in other symptoms except dysphagia, including FD. Indeed, endoscopic reevaluation after confirmation of weight gain showed poor improvements in the eosinophil inflammations in this patient. However, there may be unfixed time lag between reduction of symptoms and histological improvement since, subsequently, the patient's symptoms has been improving by the continuation of ED despite the presence of

duodenal eosinophilia on the re-evaluation.

In summary, the EGID in the current patient was discovered on the basis of FD symptoms. ED was effective for weight gain and improving esophageal clearance as well as symptoms. It is important that not only EoE but also other EGIDs would be considered in the differential diagnosis in the case of infants with FD.



## **Acknowledgements**

This project was supported by Research on Intractable Diseases, Health and Labour Sciences research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan (H22-Nanchi-Ippan-070 for Y.Y. and Y.H. and H22-Nanchi-Ippan-066 for Y.Y.).

## References

- 1 Rothenberg ME: Eosinophilic gastrointestinal disorders (egid). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28; quiz 29.
- 2 Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, Burks AW, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Dohil R, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Katzka DA, Lucendo AJ, Markowitz JE, Noel RJ, Odze RD, Putnam PE, Richter JE, Romero Y, Ruchelli E, Sampson HA, Schoepfer A, Shaheen NJ, Sicherer SH, Spechler S, Spergel JM, Straumann A, Wershil BK, Rothenberg ME, Aceves SS: Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:3-20 e26; quiz 21-22.
- 3 Mukkada VA, Haas A, Maune NC, Capocelli KE, Henry M, Gilman N, Petersburg S, Moore W, Lovell MA, Fleischer DM, Furuta GT, Atkins D: Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics* 2010;126:e672-677.
- 4 Pentiuk SP, Miller CK, Kaul A: Eosinophilic esophagitis in infants and toddlers. *Dysphagia* 2007;22:44-48.
- 5 Liacouras CA: Eosinophilic gastrointestinal disorders. *Practical Gastroenterology* 2007;NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY:53-67.
- 6 DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME: Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol* 2006;9:210-218.
- 7 Kokkonen J, Karttunen TJ: Lymphonodular hyperplasia on the mucosa of the lower gastrointestinal tract in children: An indication of enhanced immune response? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:42-46.
- 8 Hyman PE: Gastroesophageal reflux: One reason why baby won't eat. *J Pediatr* 1994;125:S103-109.
- 9 Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, Shaheen NJ: Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1305-1313; quiz 1261.
- 10 Aceves SS, Newbury RO, Dohil MA, Bastian JF, Dohil R: A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:401-406.

## Figure legends

### Figure 1. **Endoscopic and histological findings**

Panel A shows the endoscopic findings of the duodenum. Histopathologic analyses of the esophagus (B) and duodenum (C and D) were performed using hematoxylin and eosin staining (optical magnifications are X 100 in B and C, and X 200 in D, respectively).

### Figure 2. **Growth charts of the patient plotted on the Japanese sex-matched standard growth curves (0–24 months)**

The dots represent the actual height and weight. From the top, the lines indicate +2 SD, +1 SD, the mean, -1 SD, and -2 SD. The periods for which each mode of nourishment was implemented are indicated. ED indicates elemental diet.

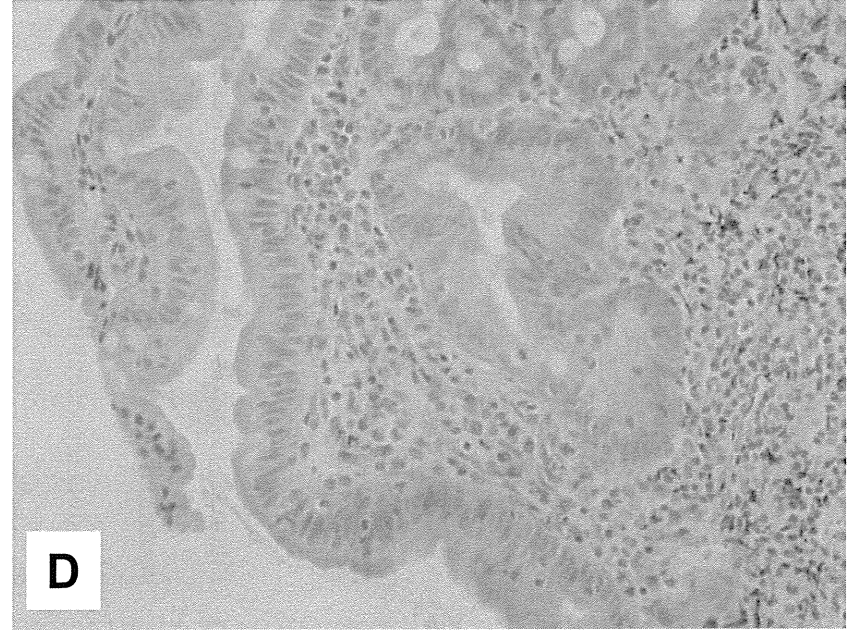
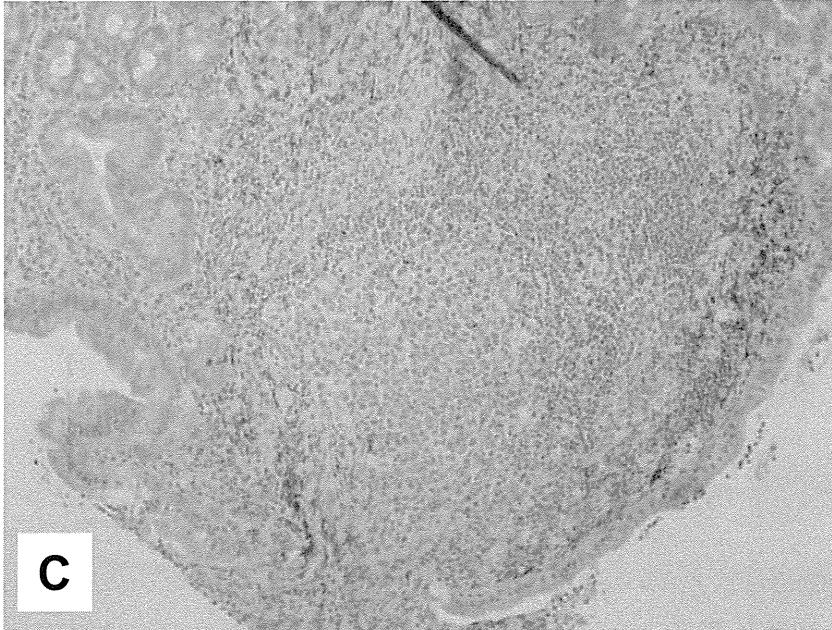
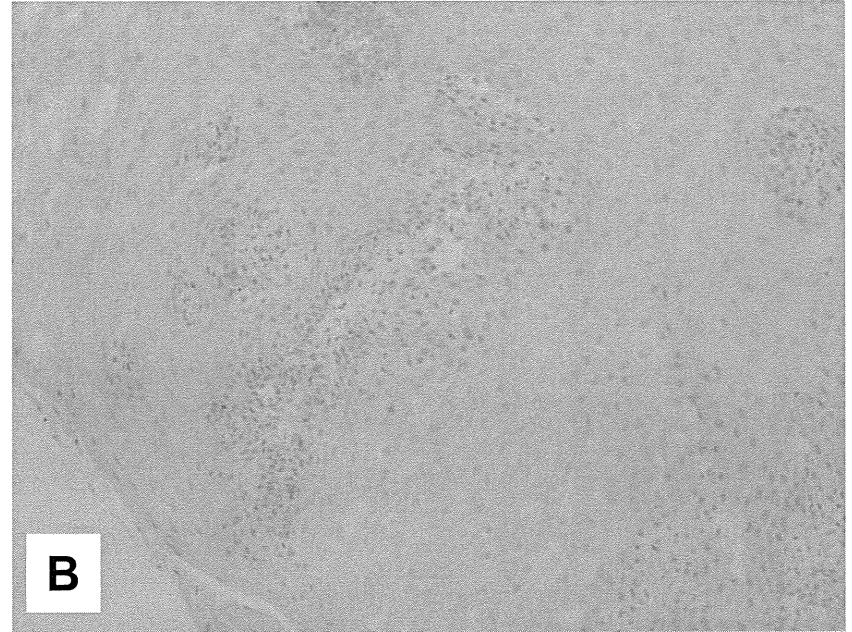
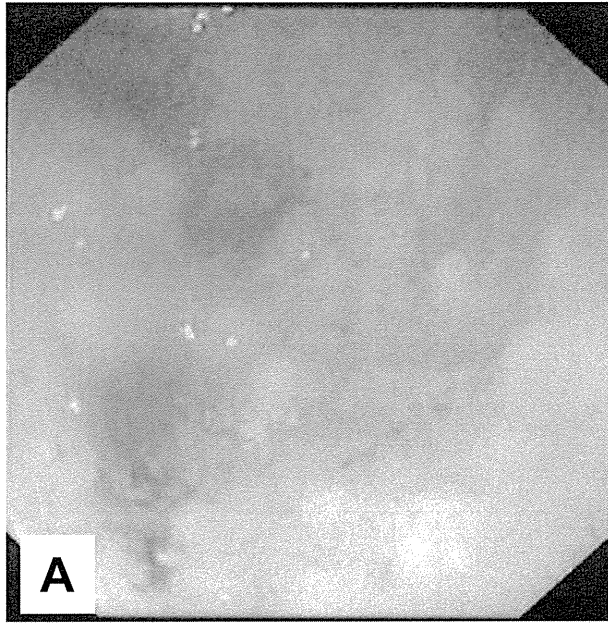


Figure 1