

ある

EGID が食物除去で改善する場合が多いということであれば、今後これに挑戦する医師も増えると思われる。その時に、ひとまず血液の食物特異的 IgE 抗体を検査し、皮膚プリックテストを行うであろう。しかし、これらが陽性の食物を除去しても、改善せず、落胆することが多いことに注意すべきである。もちろん検査することは必要であるが、特異的 IgE 抗体陽性の食物が、直接 EGID の原因ではないことを注意したい。もし検査を行うとすれば、本質をあらわすのは、リンパ球刺激試験であろう。これは現時点では新生児や乳児の消化管アレルギーで診断価値が確かめられている。今後成人にまで適応できるよう、このリンパ球刺激試験を整備すべきと思われる。同感です。40 例あまりの EoE, EGE を対象に特異的 IgE 抗体を調べてみましたが 特徴はなく全体に高めですが健常者とのはっきりした差が見られませんでした。(木下先生) J Gastroenterol Hepatol 2013 に論文として掲載されました。

VII. 保険診療について

VIII. 付録；様々な免疫分子、細胞の豆知識

● EoE のマイクロアレイ研究結果

EoE, EGE 患者では、多くの患者で血清中に食物や花粉などに対する特異的 IgE 抗体が検出される。長い間、これが病態に強く関与しているのではないかと信じられてきた。しかし、2006 年に発表されたマイクロアレイのデータは、我々に大きな示唆を示した。マイクロアレイは同時に数万の mRNA を測定できるが、EoE や胃食道逆流の患者食道組織を採取して、この mRNA の発現パターンを見たところ、胃食道逆流の発現パターンと全く異なる EoE 特異的なパターンが見られた。そして特異的 IgE 抗体が見られる EoE 患者と、見られない EoE 患者の間にはこのパターンの差が見られなかった。

Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis.

J Clin Invest. 2006 Feb;116(2):536-47.

つまり、特異的 IgE 抗体の有無が、炎症の本質とかかわりがない可能性が示唆されたわけである。もちろん、IgE 抗体が炎症の形成に全く関与していないと証明されたわけではないが、少なくとも主体ではないと言える。

● IgE 抗体

IgE 抗体は本来、寄生虫や原虫などのような巨大な感染生物を認識し攻撃するきっかけを作り、人体をこれらから守るために存在している。現在、最も問題となっているのは、マスト細胞や好塩基細胞とともに即時型アレルギーを引き起こすことである。この反応は、これら細胞上の 2 分子の IgE 抗体が 1 つのアレルゲンを結合して速やかに反応が開始され、早ければ数分後には、蕁麻疹、呼吸困難、消化器症状、血圧低下などの症状が出現する。IgE 抗体は人体内で普遍的に存在しており、そのために血液で簡単に測定できるわけだが、かつ、マスト細胞も、多くの組織に存在するため、即時型食物アレルギーでは、皮膚、呼吸器系、消化器系、循環器系などさまざまな器官で反応を起こす。EGID は、消化管に限局した炎症であるため、この点からも、IgE 抗体が主体とは考えにくい。EGID は T 細胞などが主体となった、非即時型アレルギー反応に分類される。また、即時型では反応が速やかに起こるため、原因食物が同定しやすいが、EGID では、原因食物があったとしても、患者自身は気づかないことがほとんどである。

EGID 重症度分類作成 20120610-

難治性疾患研究費による研究班を運営するにあたり、厚労省から、疾患の重症度を明らかにしながら、診断治療研究を行うべきとの通達がありました。当然 EGID の実態がまだ把握されていないわけですから、精度の高いものは作成できないと思いますが、臨床現場でも研究の際も利便性が高く、まずまず実態を反映していると納得できるものを作成したく存じます。先ずタタキ台を作って、より良いものに改変を繰り返したいと思います。最終的には数年後に国際的に認知され得るよう validation を行うことを目標とします。

本邦の EGID はまだ実態が把握されておらず、EGE で EoE を含む症例や、その逆もあり、両者が同一の疾患概念のうちに含まれるかもしれません。その可能性を念頭において EoE と EGE がまだ未分類であるという前提で研究を行い、科学的な手法で両者に差があつて、異なる entity であるとする手法が、フェアであるように思います。そこで EoE と EGE を両方同時に一枚の用紙で記入できるとよいと考えております。

重症度分類の種類としては次の3つがあると思います、それぞれ作成することにします

1. 診断治療スタート前の重症度 (試作 ver.20120922)
2. 現時点での活動性 Disease activity index (試作 ver.20120922)
3. QOL (未作成)

#1 診断治療スタート前の重症度 ver.20120622

重症；以下のいずれかの事象を経験した場合

- ① EGID の合併症を解除するために手術を行った
- ② 低蛋白血症 (TP<5.0, Alb<3.0) を起こしたことがある
- ③ 消化管出血のために、ヘモグロビン 9.0g/dl 以下となったことがある、もしくは定常状態よりも 3.0g/dl 以上の低下を見た
- ④ 消化管穿孔を起こしたことがある
- ⑤ 消化管閉塞（機械的）を起こしたことがある
- ⑥ 低身長<-2.0SD、低体重<-2.0SD であり、原因として EGID が強く疑われる
- ⑦ 脳神経系発達の異常をみとめ、原因として EGID による栄養障害が強く疑われる
- ⑧ Disease activity index が 40 を超えたことがある
- ⑨ ステロイド依存もしくはステロイドの重大な副作用出現

中等症；重症には至らないが、QOL が障害された時期がある、もしくは将来障害される可能性が高いと予想される

軽症；症状は認められるが、無治療でも QOL に問題はなく、生活や成長発達は順調である

#2 現時点での活動性 Disease activity index の作成

Pediatric EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- Persistent type (food suspected:)
- Intermittent type (Season: food suspected:)
- 分類不能、もしくは混合型

治療について

- 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり ()

点 /計 100点 直前の1か月間で判定 40点以上重症 15-39点中等症 14点以下軽症

全身状態 (EGIDによる状態悪化が推定される場合)

- | | |
|----------------------|--------------------|
| 0 調子よく、行動制限なし | 下部消化管を代表する症状(1)下痢 |
| 3 年齢相応の行動が、通常より制限される | 0 0-1 回の水様便まで |
| 6 状態不良でしばしば行動制限あり | 3 2-5 回の水様便 月に4日以上 |
| 10 発達の明らかな遅れあり | 6 6回以上の水様便 1日以上 |
| | 9 脱水を起こし、点滴を必要とした |

体重

- | | |
|---------------|-------------------|
| 0 体重増加、もしくは安定 | 下部消化管を代表する症状(2)血便 |
| 3 体重が増えない | 0 血便なし |
| 6 体重<-2SD | 3 少量の血が混じる程度 1回以上 |
| 9 体重<-3SD | 6 明かな血便 1回以上 |
| | 9 連日、大量の血便 |

身長

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 0 -1SD≤身長 | 検査所見 |
| 3 -2SD≤身長<-1SD
(両親の身長から問題なければカウントしない) | 0 アルブミン(Alb)、ヘモグロビン(Hb)とも異常なし |
| 6 身長<-2SD | 3 3.0≤Alb<3.5, and/or 9.0≤Hb<11.0 |
| 9 身長<-3SD | 6 Alb<3.0 and/or Hb<9.0 |
| | 9 Alb<2.0 and/or Hb<7.0 |

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- | | |
|--------------------|--------------|
| 0 嘔気なし | 末梢血好酸球割合 |
| 3 嘔気あり(嘔吐なし)月に4日以上 | 0 0から5%未満 |
| 5 1回/日の嘔吐 月に4日以上 | 3 5%以上10%未満 |
| 7 2-5回/日の嘔吐 月に4日以上 | 6 10%以上20%未満 |
| 9 6回/日以上嘔吐 月1日以上 | 9 20%< |

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に4日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に4日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

合併症 (点数はつけない)

- アレルギー性鼻炎、結膜炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 気管支喘息
○軽症 ○中等症 ○重症
- アトピー性皮膚炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 食物アレルギー 即時型反応
- 食物アレルギー 重度の反応 (アナフィラキシー)
- クロウン病の合併
- 潰瘍性大腸炎の合併

Adult EGID Activity Index ver.20120922

症状の chronicity について

- Persistent type (food suspected:)
- Intermittent type (Season: food suspected:)
- 分類不能、もしくは混合型

治療について

- 副作用が懸念される抗炎症薬治療あり ()
- 副作用の懸念低い抗炎症薬治療あり()

点 / 総計 100 点 直前の 1 か月間で判定 40 点以上重症 15-39 点中等症 14 点以下軽症

全身状態 (EGID による状態悪化が推定される場合)

- | | |
|-------------------|-------------------|
| 0 調子よく、行動制限なし | 9 脱水を起こし、点滴を必要とした |
| 3 行動が、通常より制限される | 下部消化管を代表する症状(2)血便 |
| 6 状態不良でしばしば行動制限あり | 0 血便なし |
| 10 ほとんど活動できない | 3 少量の血が混じる程度 |
| | 6 明かな血便 |
| | 9 大量の血便 |

体重

- 0 体重増加、もしくは意図的な体重の不变/減少
- 3 意図していない 5%-10%未満の体重減少
- 6 本人の通常体重から 10%以上の体重の減少
- 9 本人の通常体重から 20%以上の体重の減少

検査所見

- 0 アルブミン(Alb)異常なし
- 3 $3.0 \leq \text{Alb} < 3.5$
- 6 $\text{Alb} < 3.0$
- 9 $\text{Alb} < 2.0$

上部消化管を代表する症状(1)嘔吐

- 0 嘔気なし
- 3 嘔気あり (嘔吐なし) 月に 4 日以上
- 5 1 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 7 2-5 回/日の嘔吐 月に 4 日以上
- 9 6 回/日以上嘔吐 月に 1 日以上

検査所見

- 0 ヘモグロビン(Hb) 異常なし
- 3 $8.0 \leq \text{Hb} < 10.0$
- 6 $\text{Hb} < 8.0$
- 9 $\text{Hb} < 6.0$

上部消化管を代表する症状(2)嚥下障害

- 0 普通に食物を飲み込める
- 3 飲み込みにくいことがある 月に 4 日以上
- 6 いつも飲み込みにくく苦勞する
- 9 食物圧入、または内視鏡による摘出を経験した

末梢血好酸球割合

- 0 0 から 5%未満
- 3 5%以上 10%未満
- 6 10%以上 20%未満
- 9 20%<

上部消化管を代表する症状(3)食欲不振

- 0 食欲はある
- 3 食欲がないことがある 月に 4 日以上
- 6 食欲はいつもない
- 9 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする

合併症 (点数はつけない)

- アレルギー性鼻炎、結膜炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 気管支喘息
○軽症 ○中等症 ○重症
- アトピー性皮膚炎
○軽症 ○中等症 ○重症
- 食物アレルギー 即時型反応
- 食物アレルギー 重度の反応 (アナフィラキシー)

腹痛

- 0 腹痛なし
- 3 軽度、短時間で、活動を制限しない
- 6 中等度、連日で長く続いたり、就寝後に起こる
- 9 重度、鎮痛剤の使用を必要とする痛みが常にある

下部消化管を代表する症状(1)下痢

- | | |
|----------------------|------------------------------------|
| 0 0-1 回の水様便 | <input type="checkbox"/> クロウン病の合併 |
| 3 2-5 回の水様便 月に 4 日以上 | <input type="checkbox"/> 潰瘍性大腸炎の合併 |
| 6 6 回以上の水様便 1 日以上 | |

EGID の重症例

難治性疾患研究班は、特に QOL の障害された、つまり苦しみの中にいる患者さんにフォーカスして、彼らを救済するために研究を行っております。そこで重症の患者さんの傾向をつかむために、ユニットリーダーである木下先生と山田先生に、これまでの症例報告の調査をしていただいております。

木下先生作成 20120619

消化管閉塞、閉塞による手術を行った例 成人

59 才	回腸近位部の狭窄で手術	沖縄	沖縄医学会雑誌	41 巻 3 号	p141
72 才	幽門狭窄で手術	三重	日臨外会誌	62 巻 7 号	p1648
35 才	腸閉塞で手術	名古屋	日臨外会誌	63 巻 2 号	p370
33 才	腸閉塞で手術		日消外会誌	38 巻 7 号	p1174
55 才	腸閉塞で手術	東海	外科	68 巻 13 号	p1760
46 才	腸閉塞で手術	山口	日臨外会誌	61 巻 10 号	p2685
25 才	腸閉塞		日本消化器内視鏡学会雑誌	42 巻 Suppl 号	p701

腹膜炎、急性腹症として手術を行った例 成人

38 才	急性腹症で緊急手術		日消外会誌	39 巻 9 号	p1534
64 才	急性腹症		Progress in digestive endoscopy	66 巻 1 号	p79
30 才	急性腹症として緊急手術		日本臨床外科学会雑誌	69 巻増刊号	p457
52 才	穿孔性腹膜炎	静岡	静岡赤十字病院研究報	24 巻 1 号	p56

低蛋白血症を起こした症例 成人

消化管出血から、Hb<9.0g/dl の貧血を起こした症例 成人

ステロイド依存状態またはステロイドの副作用による重大な症状をきたした症例 成人

木下先生から 20120619

EGE は穿孔による腹膜炎、狭窄によるイレウスが重症度が高いです。これは添付しております症例報告でも良く示されていると思います。症例報告にはあたりまえすぎますので出てきませんが ステロイド依存状態となったり免疫抑制薬が必要となった方は 薬剤の副作用が常に問題となりますので重症と考えるべきだろうと思います。

EoE に関しては海外では狭窄を起こしてバルーン拡張が必要になった例が重症として報告されていますが 日本ではそのような患者さんはほとんどないと言おうか EoE 症例の報告がまだあまりないのが現状です。ステロイド依存となっても 局所作用ステロイドが有効ですので副作用の心配はかなり少ないと思います。ただし 胸焼け症状や胸部不快感で困っている人は成人人口の 20%におられ このうち 60%は PPI で軽快しますが 40%は良くなりません。PPI 抵抗性の患者さんの中の 4%程度が EoE となっておりますので 症状が続いて困っている人はたくさんいます。私たちのところで見つかる EoE はほとんどこのような方です。

○

山田先生作成 20120702 小児の EGID 重症例

雑誌名	発生地	年齢	性別	主訴
小児科臨床	東京	13	M	腹痛、下痢
日本小児科学会雑誌	北海道	12	F	急激な成長率の低下
日本消化器病学会雑誌	鹿児島	15	M	腹痛、下痢
日本小児科学会雑誌	東京	6	F	腹痛、下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	広島	10	M	全身性浮腫と腹水
日本小児外科学会雑誌	東京	6	F	食後の腹痛、水様下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	大阪	11	F	腹痛
日本小児科学会雑誌	福岡	7	F	腹痛、体重減少
アレルギー	神奈川	13	M	腹痛、下痢
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	福岡	1	M	蛋白漏出性胃腸症
日本小児アレルギー学会誌	北海道	10	M	腹満
日本小児科学会雑誌	和歌山	10	M	体重減少、腹痛、嘔吐
日本小児科学会雑誌	北海道	13	M	低蛋白血症、眼瞼浮腫
日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌	北海道	3	F	下痢、全身浮腫、腹満
日本小児科学会雑誌	愛知	5	M	腹水、嘔吐、腹痛
		2	M	黒色軟便、貧血、体重増加停止
		8	M	血便、貧血
日本小児科学会雑誌	愛知	2	M	黒色血便、体重増加停止
日本小児外科科学会雑誌	宮城	3	F	腹痛、嘔吐
アレルギー	神奈川	10	M	経口免疫減感作療法中の非即時型副作用

木下先生、山田先生、またお時間あるときに refine していただけますようお願いいたします

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

厚生労働省難治性疾患研究班作成

2014年1月7日 改訂

はじめに

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎（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）は、我が国において1990年代の終わりころから、症例報告数が急増してきた。新生児期もしくは乳児期にミルクまたは母乳を開始した後発症する。嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力減少、不活発などの非特異的症狀のみの場合もある。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。研究班では、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行っている。

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21～25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20%程度あり、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

ーニンゲ、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、場合によっては消化管内視鏡、組織検査を行い、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 | ▼ 早期発症クローン病 |
| ▼ 乳糖不耐症 | ▼ 早期発症潰瘍性大腸炎 |
| ▼ 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。

- 質の高いリンパ球刺激試験で基準値を越える値
- 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- 消化管組織検査で多数の好酸球を認める（400x で 20 個以上）
- 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）
- 牛乳特異的 IgE 抗体（FPIES の初発時陽性率は 32.1% である¹⁰）
- （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。炎症が慢性化している場合（特にクラスター3）は、数週間症状が改善しない場合もある。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	<u>クラスター3、診断治療が困難な場合</u>
胎内感作の可能性	参考文献

研究会参加施設(順不同)

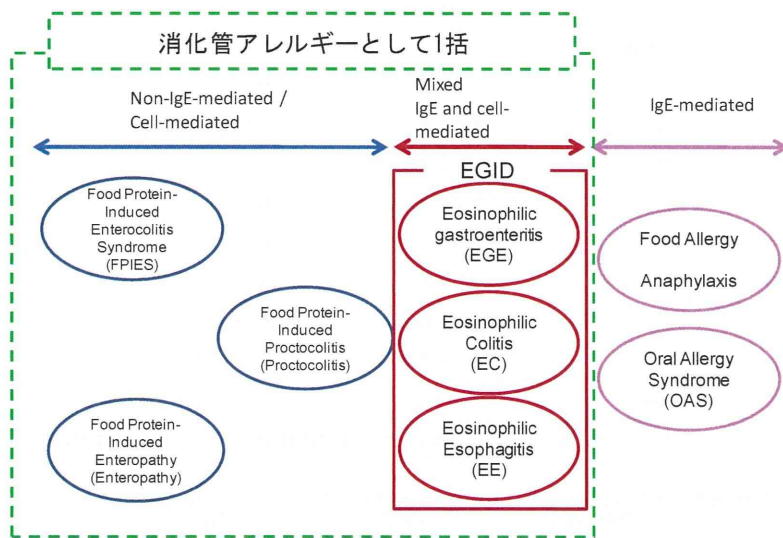
成育医療研究センター アレルギー科、新生児科、消化器科、総合診療部、免疫アレルギー研究部	東京都立小児総合医療センター
神奈川県立小児医療センター アレルギー科	岐阜県総合医療センター 新生児科
大同病院 アレルギー科	静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
てらだアレルギーこどもクリニック	春日井市民病院 小児科
東邦大学医療センター 大森病院小児科	順天堂大学 小児科
慈恵会医科大学 小児科	横浜市立みなと赤十字病院 小児科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科	名古屋市立大学 小児科
群馬県立小児医療センター	豊橋市民病院
大阪府立母子保健総合医療センター	千葉大学 小児科
杏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



J Allergy Clin Immunol 2004;113:805 modified

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. Eosinophilic Esophagitis (EoE) 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. Eosinophilic Gastroenteritis (EGE) ; 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。診断名がつかないことで、診断治療の進行が遅れることはあってはならないと考え、新生児期・乳児期に食物抗原が原因で消化器症状を認める疾患すべての総称し、新生児-乳児消化管アレルギーと呼ぶことにした。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⁾

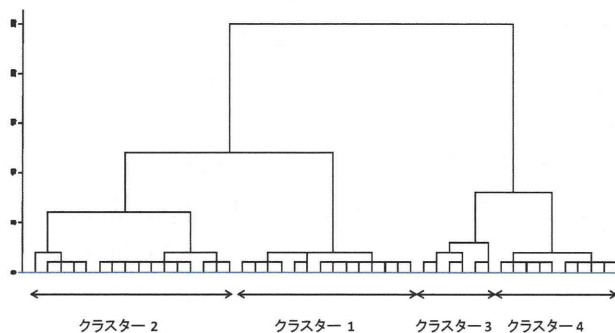
	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	重度	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	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

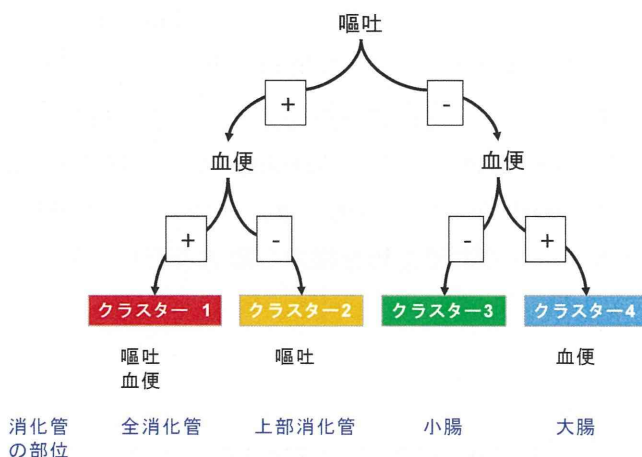
日本における症例集積研究結果、病型分類について⁹⁾

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（巻末に、診断治療困難な場合の記述あり）

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。負荷テスト；症状誘発までに数日～2 週間程度かかることが多い。誘発症状がはっきりしない症例では、行わない方が良い。治療；症状は気づかれにくいのが、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；0 歳児が対象である。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% であった。

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、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。

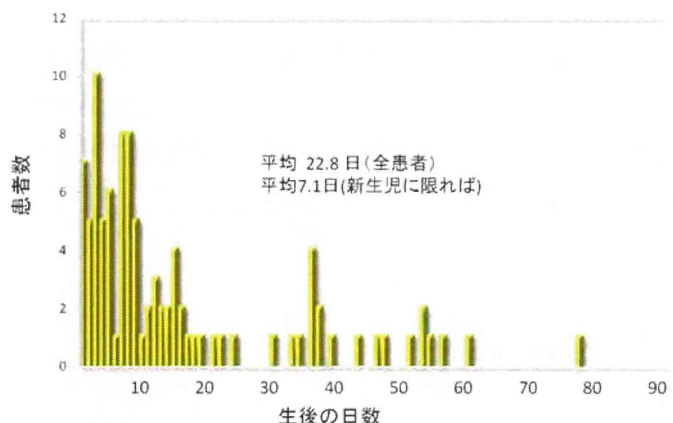
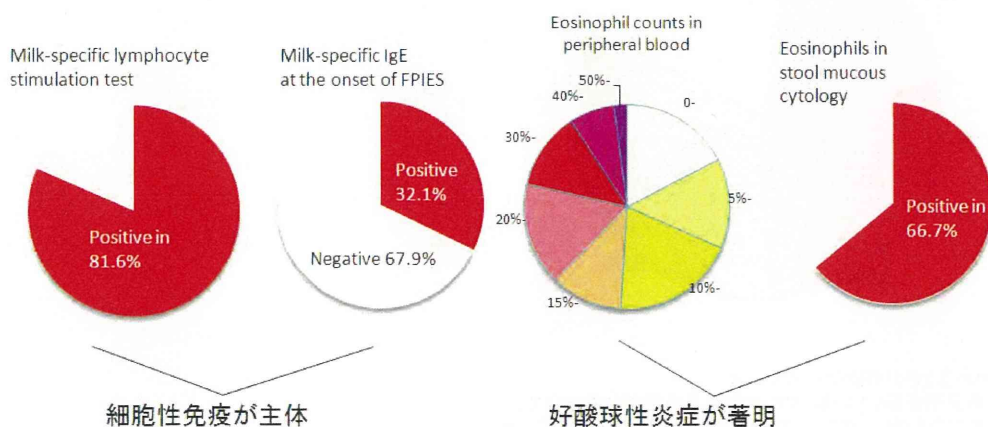


図:本症の発症時期、全患者の平均は22.8日である。新生児に限れば、平均7.1日となる。これは胎内感作の可能性を示唆する。

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おり起るとされている。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まだ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。



細胞性免疫が主体

好酸球性炎症が著明

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続発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。

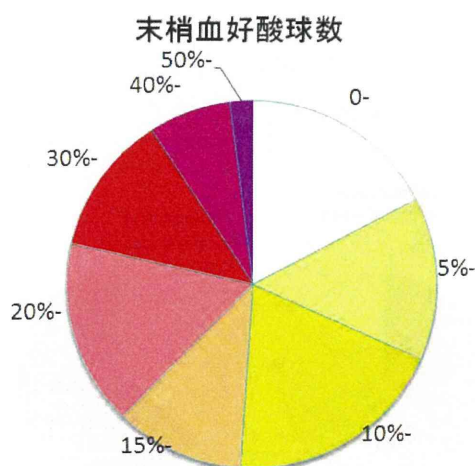
検査所見

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るとよい。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。



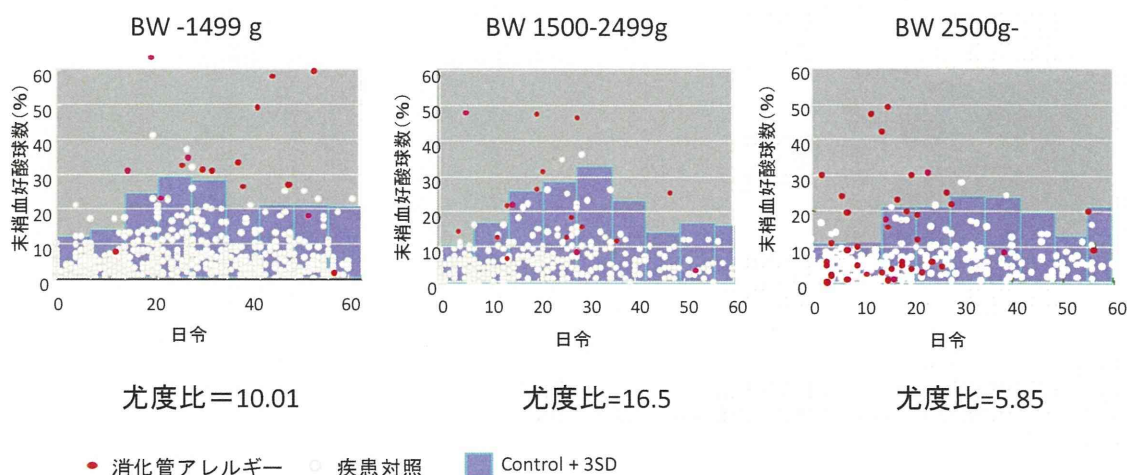
図：症状があるときの末梢血好酸球数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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て

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には、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、