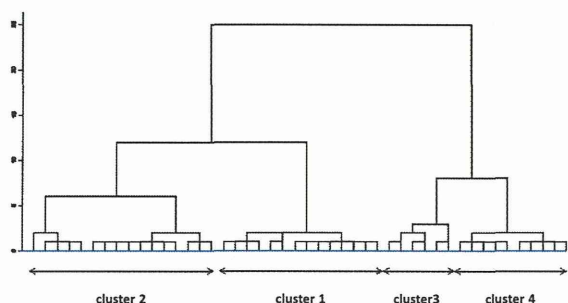
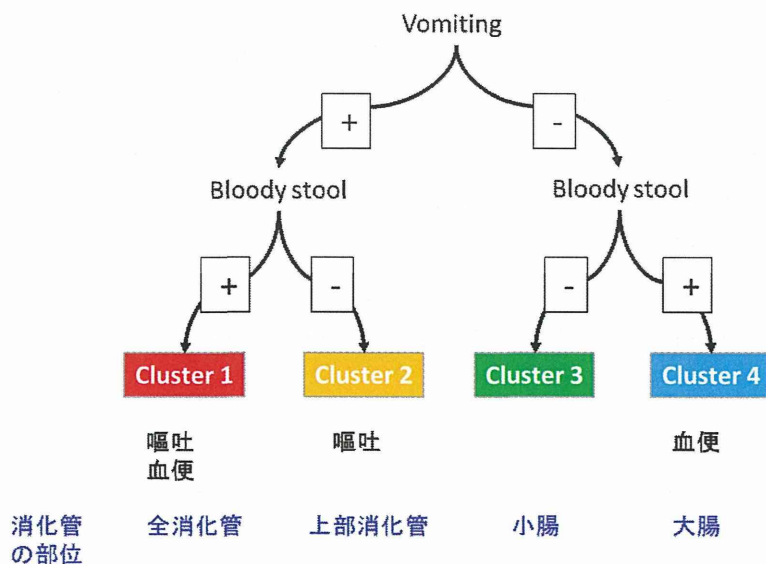


日本における症例集積研究結果、病型分類について<sup>9)</sup>

上記の欧米における疾患概念は、有用でないとは言えないが、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、一定の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 つの変数を使ってクラスター分析を行ったところ、4 つのクラスターが生成された。



図；嘔吐と血便により、4 つのクラスターは分かれていることが判明した。症状からそれぞれのクラスターの責任病変も推定された。

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；病変が全消化管に及んでいる可能性がある。発症時期が新生児期、特に早期に集中している。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<sup>4,10-14</sup>、別グループとして扱うべきであろう。

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、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；体重増加不良、慢性下痢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、上部下部消化管の内視鏡組織検査を行って、好酸球の増加を認め、初めて診断できることが多い。負荷テスト；症状誘発までに数日～3 週間程度かかることが多い。逆に 3 週間連続摂取して無症状なら、寛解したか、もしくは原因ではないといえる。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 Food protein-induced proctocolitis syndrome と呼んでも良いと考えられてきたが、欧米の患者は S 状結腸～直腸に局限する大腸末端炎 (procto-colitis) が多く、我が国の患者は、全結腸型 (pan-colitis)

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はある。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。<sup>25,26</sup>

症状；血便、下痢、体重増加不良など。検査：粘血便があるため、便粘液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<sup>3,4</sup>。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。母乳性血便やリンパ濾胞増殖症とみなされていた症例も多い。

## 疫学、発症率

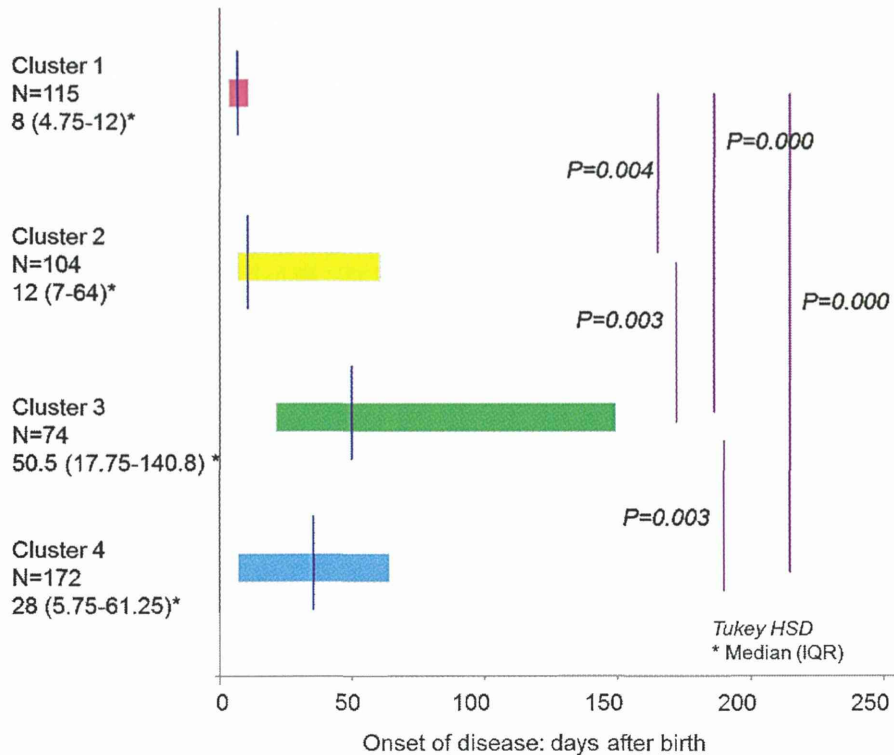
ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、10%は深刻な症状を呈する可能性がある。

## 発症時期、症状と出現頻度

当研究会が行った症例集積研究<sup>17)</sup>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は6.7%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。<sup>18)</sup> 胎内での発症が疑われる場合もある。



図；4つのクラスター、発症日齢の特徴；厚生省難治性疾患研究班、オンライン登録システム解析データから一見して分かるように、嘔吐+、血便+のクラスター1は、その発症が新生児期早期に集中している。体重増加不良や慢性下痢などが主徴のクラスター3は、乳児期全体に広がっている。

発症時期は、クラスターごとに特徴がある。嘔吐+血便+のクラスター1は、図のように新生児期早期に集中していて、胎内感作が示唆される。体重増加不良、慢性下痢、蛋白漏出胃腸症などを起こすクラスター3は、乳児期のいずれの時期にも発症がみられている。このタイプは気づかれなければ容易に遷延し、慢性的な好酸球性胃腸炎に移行するのではないだろうか。

#### 一部の患者は重症であり、深刻な合併症を起こす可能性がある

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<sup>9)</sup>。発達障害をはじめとする不可逆的事象を起こす前に、中心静脈栄養、新生児消化管内視鏡、緊急手術などが可能な施設への転送を念頭において治療する必要がある。

### 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<sup>15-17)</sup>。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

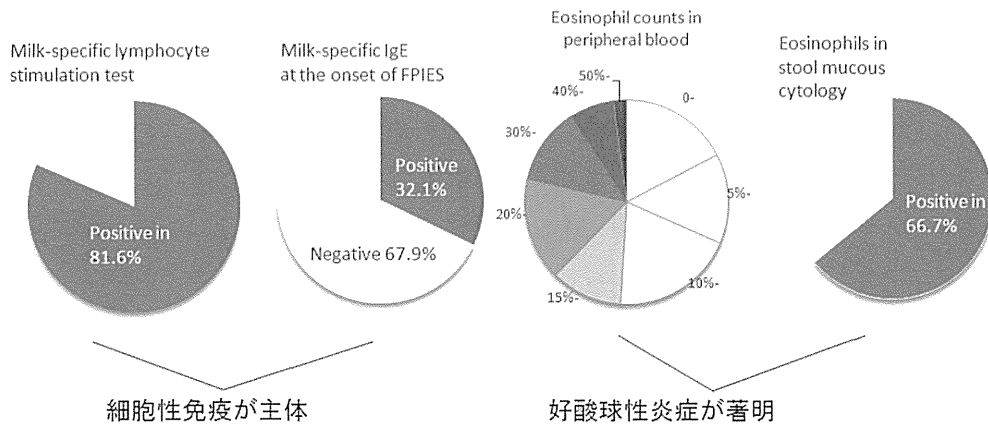
約半数の患者は、生後牛乳由来ミルクを開始して 1-7 日目に症状が出現する<sup>17)</sup>。通常感作が成立するには、最低でも 10 日を要する。そのため、胎内感作が成立していると考えられる。なお、T 細胞は 6 ペプチドあれば異物として認識できるが、この大きさのミルク蛋白の fragment であれば胎盤を通過し、感作が成立する。

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。

### 本症の免疫学的機序<sup>1,2,9)</sup>

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 年の除去治療を経て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、アレルゲン特異的リンパ球、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<sup>10)</sup>。

### 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<sup>9)</sup>。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<sup>15-17)</sup>。国による違いがなぜ生まれるのだろうか。

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<sup>17)</sup>。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。

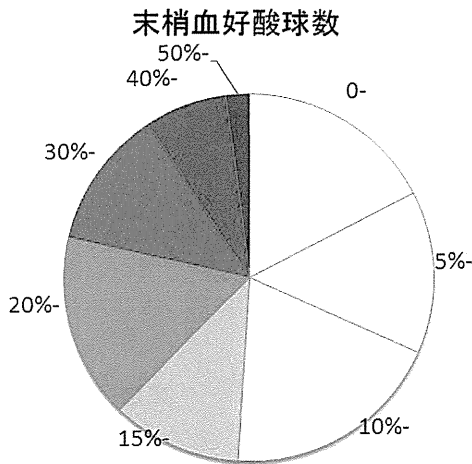
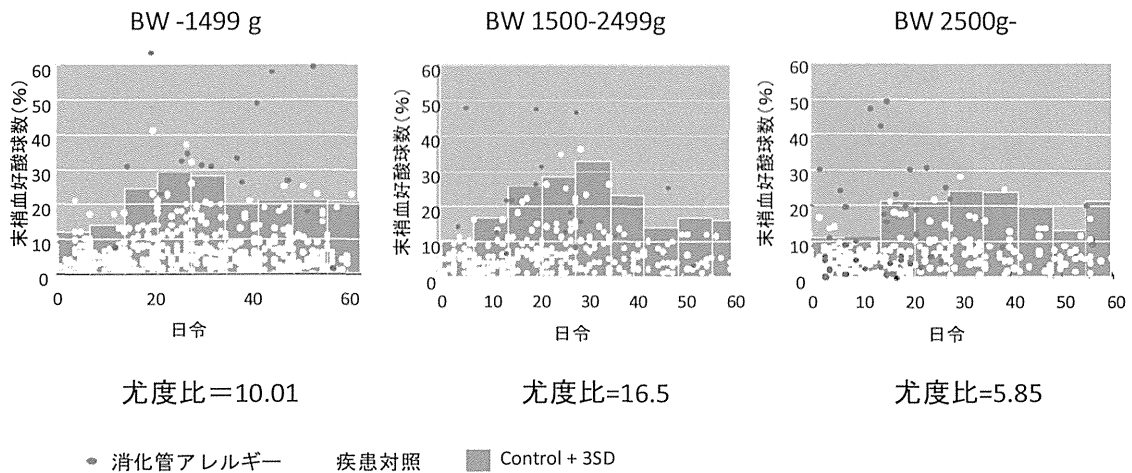


図: 症状があるときの末梢血好酸球数(%)  
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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。下に成育医療研究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。

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 +3 SD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。

### TARC

TARC (CCL17) は、Th2 細胞を組織に呼び寄せる chemokine であり、アトピー性皮膚炎の炎症マーカーとして保険収載されている。アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解状態にあるにもかかわらず、異常高値を示す場合、体内に Th2 炎症が存在することを疑わせる。慢性的に経過した本症が、TARC によって偶然発見されることがある。新生児、乳児期早期は正常でも高値を示すため、解釈が難しい。

### 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

腸から HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>が大量に排出され、深刻な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や、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）にあるように、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プレイ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）。

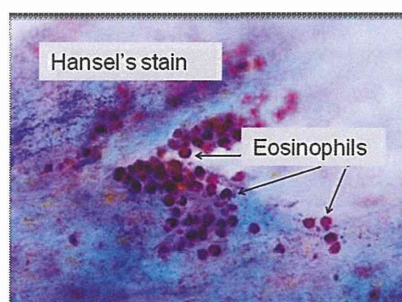


図: 便粘液中の好酸球  
66.7%の患者では便中に好酸球の集塊が見られた。しかし、この検査はすべての病院で行えるわけではない、定量性低く、解釈もあいまいになりがち

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。

### 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、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。

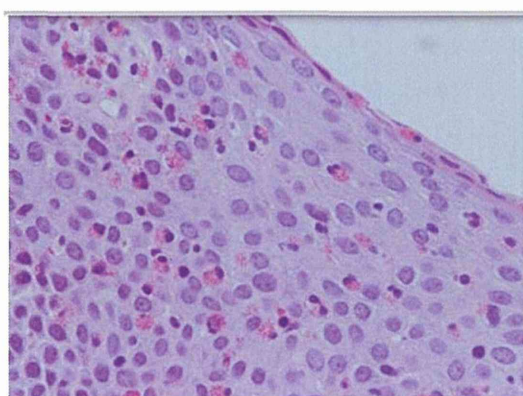
### 消化管内視鏡、組織検査

消化管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）場合、診断的価値を持つ。特に診断の難しい、クラスター3の患者では、小腸粘膜生検が必要である。絨毛萎縮および陰窩過形成などの粘膜障害を確認することが、唯一の診断的価値の高い検査となる場合もある。組織中の好酸球脱顆粒像も参考となる。ただ、好酸球は感染、消化管穿孔など様々な条件で組織から消失してしまうものであり、また治療が既に開始されて数週間経過している場合には、その数を減らしていることも多い。内視鏡のマクロ所見は、クラス

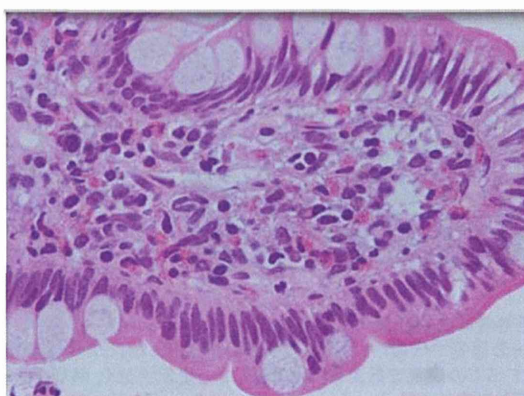
ター1,4 では表面のびらん、出血点を見ることが多いが、クラスター3 は、軽度の炎症やリンパ濾胞が目立つなどの所見にとどまることが多い。これに安心せず、必ず組織を採取して評価すべきである。

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。

成育医療研究センターでの診断治療を希望される先生は、アレルギー科 野村伊知郎までご連絡ください（メール [nomura-i@ncchd.go.jp](mailto: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-IgE<sup>1)</sup>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<sup>17)</sup>、経過中に上昇するものも含めると 90%程度が陽性となる。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、補助的検査の位置にある。

#### 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、<sup>19)</sup>これは正しくない。対照者では陽性になることは少ないため、陽性であれば、診断の助けとなる。ただ、あくまでも補助的診断検査であり、これで確定診断が行えるとするのは誤りである。即時型ミルクアレルギーでも陽性となる。

陽性率はクラスターによって異なり、クラスター1と2が70%程度、クラスター3と4が50%程度である（正田哲雄, AAAAI 2014）。つまり陰性であっても、本症を否定することはできない。

### 負荷試験

#### 負荷試験の実施時期

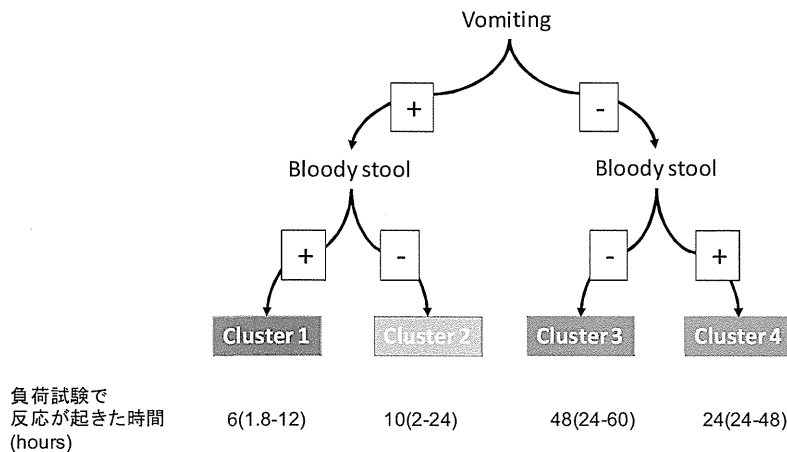
- ・ 診断のための負荷試験：症状改善後2週間～5か月

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。



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、ここまでに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。

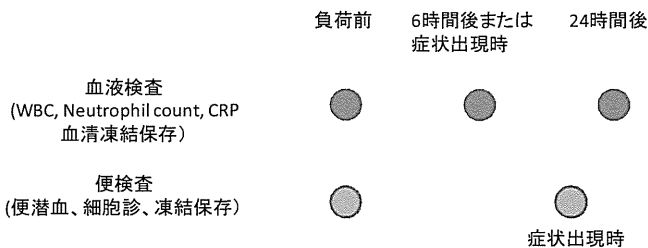
負荷量に関しては、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定する。

### 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) 3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は、即時型アナフィラキシーショックには有効であるが、本症にはそれほど効果を示さない。ステロイドのほうが良い）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。

酸素投与など種々の 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

米、大豆でも症状を認めることがある<sup>2)</sup>。そこで特に米、大豆についてはそれぞれ3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。3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。米と大豆をクリアしたら、そのほかは、原因となることは少ないと考えると、自由に食べてよいことにする。

### 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。

（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<sup>23-24)</sup>

- 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

鑑別診断はもっとも重要なプロセスである。以下の疾患以外にも多くの重要な疾患を鑑別する必要がある。参考とすべき文献は、Up to date、成書（ワーキンググループの先生方に初学者の医師たちのため、重要文献、書籍をご指定おねがい申し上げます）

### 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 (+)。ただ、消化管アレルギーでも、Pneumatosis intestinalis がみられることが報告されており、鑑別は慎重に行う。

### 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。以下の2つにも注意する。

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。

抗菌薬起因性腸炎（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）の同定率は低い。便中のCD毒素検査は乳児では colonization を陽性と判断してしまう場合があるため、臨床像と併せて診断する必要がある。疑う症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。

### 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。

#### 肥厚性幽門狭窄症

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（4mm 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。

#### 逆流性食道炎

消化管アレルギーの診断的治療によっても、嘔吐が改善しない場合に疑う。PHモニター、上部消化管造影、消化管内視鏡などを行う。噴門形成術など手術が必要な場合もまれに存在する。

#### 母乳性血便

#### リンパ濾胞増殖症

#### 好酸球性胃腸炎

病理学的な診断名である。新生児-乳児消化管アレルギーと診断された患者であっても、消化管組織での好酸球の明らかな浸潤を認めた場合には、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎（食道に炎症が限局している場合）の病理診断名が加えられる。



## 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。<sup>25,26</sup>

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。

また、母乳摂取によって、児の症状が持続する場合、一定期間（2 週間～数か月）母乳摂取を止めて、症状改善を見ることがある。このとき母は睡眠中以外、3 時間おきに母乳を搾乳して、乳房を空にしておかないと、母乳分泌が停止することに留意したい。

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。ビオチンが含まれていないので、長期間これのみに頼る場合は添加する必要がある。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。

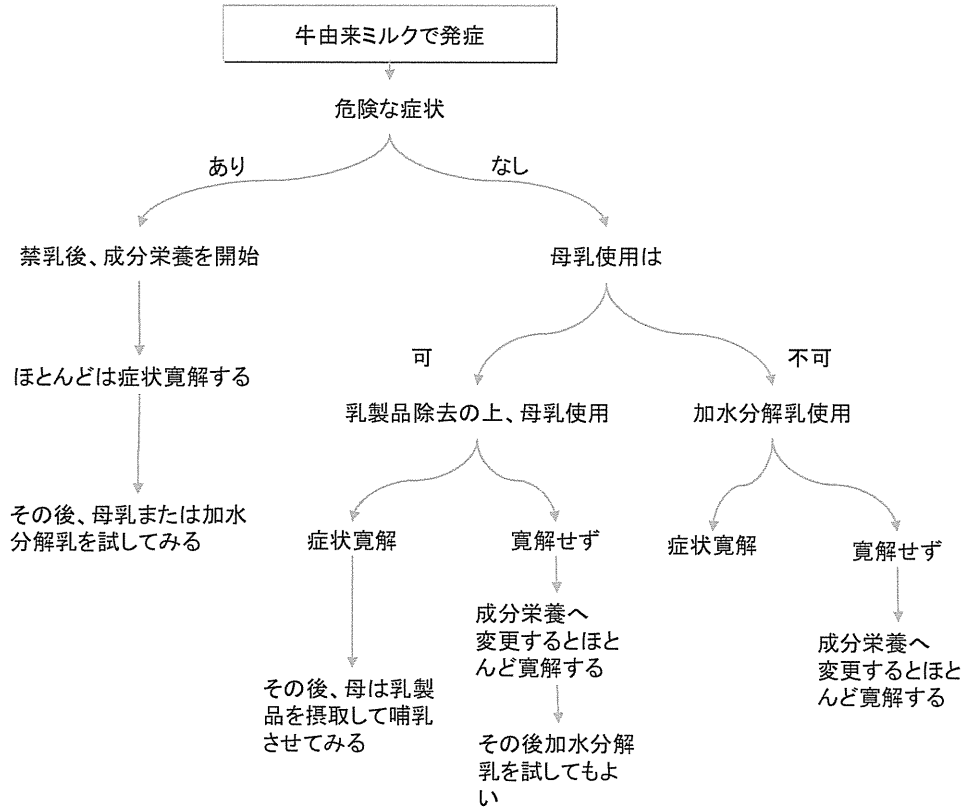
- ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半；10 $\mu$ g/日必要、乳児期後半；15 $\mu$ g/日必要といわれている。エレンタール P については、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。米国 NRC (National Research Council) は乳児期前半；35 $\mu$ g/日、乳児期後半；50 $\mu$ g/日が必要であるとしている。薬としては少量であるため、賦形剤として乳糖もしくはとうもろこしデンプンが必要となる。乳糖はごく微量の乳成分を含むため、デンプンの方が良いと考えられる。
- セレン 6-8 $\mu$ g/日必要。薬物として取り扱われていないため、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

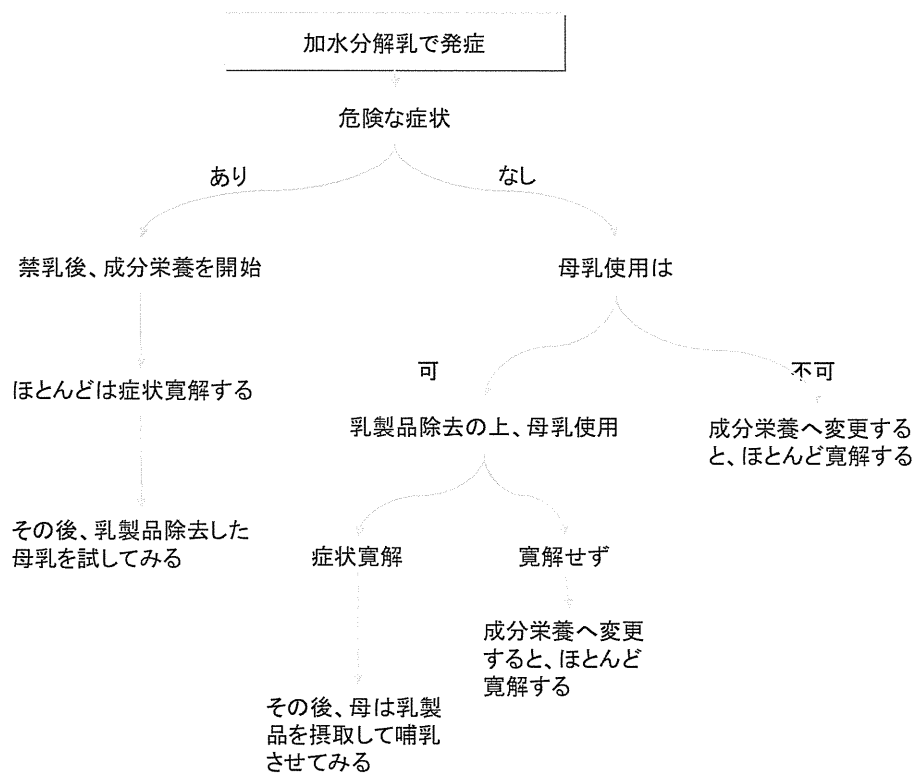
- 脂肪付加について ；エレンタールP、エレメンタルフォーミュラは脂肪の付加量が少ない。これが発達や成長に影響する可能性がないとは言えない。MCT オイルやしそのみオイル（DHA などに変化する）などを1日2回、1ml程度付加してもよい。
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

治療乳選択のアルゴリズム

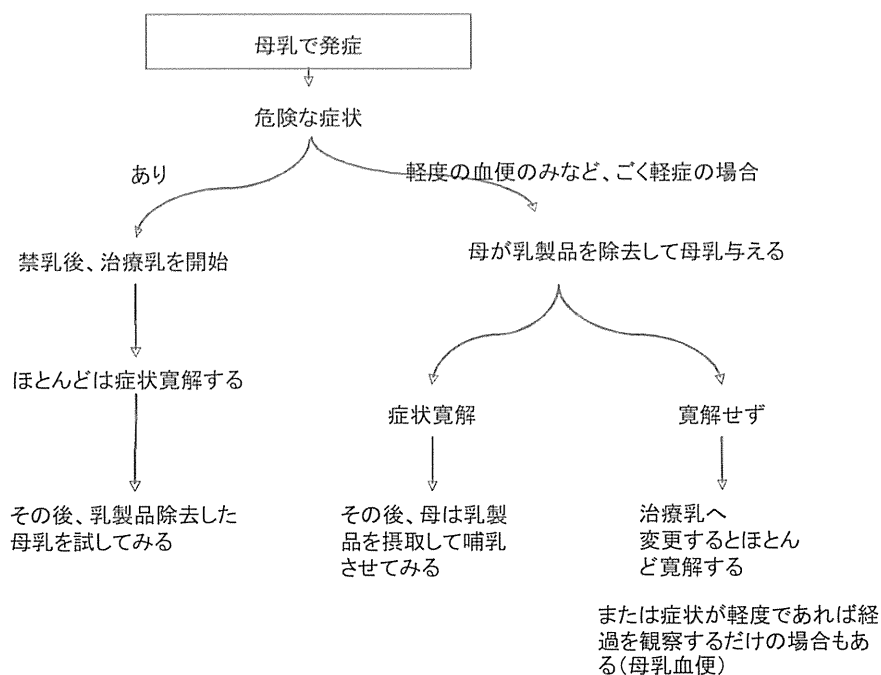
1. 牛由来ミルクで発症した場合



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いるので、特に除去の必要はない。