

### クラスター3、診断治療困難な場合

クラスター3 は、体重増加不良、難治性下痢症、蛋白漏出胃腸症などを起こす。診断治療に難渋する場合が少なくない。消化管アレルギーで、ここまで悪化するのかと思うような患者も存在する。嘔吐や血便がある他のクラスターと違い、治療効果も判断しづらい。栄養障害などにより、深刻な状態となった場合、採るべき手段は限られてくる。タイミングを逃すことなく基幹病院へ転送し、以下の治療、検査を行うべきであろう。

中心静脈栄養；消化管疾患の場合は、経口栄養を一時的に止めたり、減らすなどして、糖、アミノ酸、脂質、ビタミン、微量元素らを十分に経静脈的に投与することが有効である。脳や身体の発達を損なわないよう、必要量を与えたい。肝障害を ALT(GPT)でモニターしながら行うが、我々は ALT 200 IU/mL 程度までの上昇は目をつぶっていることが多い。何よりも栄養によって脳を守ること、次に身体の成長を促すことに集中し、枝葉末節にとらわれないようにしたい。

消化管内視鏡；鑑別診断は、難しいことが多い。特に新生児-乳児期発症の炎症性腸疾患、免疫不全が基にある腸炎、膠原病など、消化管組織検査が必要である。中心静脈カテーテル留置とセットで、全身麻酔時に行うこともある。好酸球が多数認められた場合、クラスター3 の可能性が高まり、同時に好酸球性胃腸炎の病理診断名もつく。

免疫学的検査；鑑別として、免疫不全の先進的な検査を行う必要がある。

待つことの難しさ；食餌治療を開始しても、症状の改善が数週間得られないことはよくある。この間、自信を持って待つことは容易ではない。打つべき手はすべて行った上で待つということが必要であろう。

抗炎症薬の併用；組織診断がクラスター3 に間違いなく、しかも食餌治療のみで改善が困難な場合、ステロイド（プレドニン 0.5-1.0mg/kg）を一時的に併用することがある。

感染の管理；アレルギー炎症に、ロタウイルス、アデノウイルス、ノロウイルスをはじめとする消化管ウイルス感染症を合併すると、深刻な状態となることが多い。20 秒手洗いやうがいなどでウイルス伝播を起こさないことが、先進医療を見事に行うことと同じく重要である。患者家族、医師、看護師、各種スタッフなどで徹底したい。

年余にわたる好酸球性胃腸炎（EGE）への進展を防ぐ；一旦、改善したように見えても、その後何らかの食物に反応して消化管炎症が持続し、年余にわたる EGE に移行することがある。治療が行われなければ、生涯持続する可能性があるため、消化管炎症には常に目を光らせておかねばならない。

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）。

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-entrol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
6. Savilahi E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-entrol 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-Węgrzyn 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-Węgrzyn 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. 厚生労働省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 Achademy of Athma Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21<sup>st</sup>, 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 Achademy of Athma 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.

### Minds 準拠診療ガイドライン作成過程

世界のガイドライン作成の主流となっている GRADE システムを全面的に取り入れた、日本の Minds ガイドラインを作成中である。出版されている論文を集めて SR チーム がシステマティックレビューを行い、それをもとに 作成委員会 が検査や治療の推奨度を決定する。

ガイドラインはベッドサイドで患者、患者保護者、医療者が一緒に読み、共通の理解のもと、重要な意思決定を行えることを目的としている。

## 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

### Minds 準拠診療ガイドライン スコープ (SCOPE)

2014年12月7日野村伊知郎作成、統括委員会にて改訂

#### 臨床的特徴

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、原因となる食物を摂取して、誘発される消化管炎症が本態である。

乳児用ミルク、乳製品が主な原因食物であるが、米、大豆、母乳なども10-20%の患者で原因となり得る。卵、小麦、魚介類、他も稀ではあるが原因となる場合がある。

症状は、嘔吐、血便、下痢、体重増加不良が主である。

よく見られる即時型食物アレルギーと違って、IgE非依存型反応が病態の中心である。このためIgE検査によって診断が行えない。重症者や、診断治療が遅れた場合、腸閉塞、腸管穿孔、栄養障害からの発達遅滞などが起こる可能性がある。

#### 疫学的特徴

2000年ころから、我が国で急激な増加を見ている。2009年に行われた東京都の全数調査では、発症率0.21%であった。

#### 診療の全体的な流れ

診断治療の定型的な方法を述べる。これに迷う件について、CQを作成する。

##### 診断の定型的な方法

1. 症状から消化管アレルギーを疑う
2. 鑑別診断、他の重大な疾患、代表的な疾患を鑑別除外する
3. 本症に有用な検査方法 末梢血好酸球、リンパ球刺激試験、消化管内視鏡組織検査、便粘液好酸球細胞診、特異的IgE抗体検出のうち、実施可能なものを行う
4. 治療的診断開始
5. 負荷試験による確定診断

##### 治療の定型的な方法

1. 重症～劇症；中心静脈栄養、アミノ酸乳を基本とする栄養、場合によってはステロイド全身投与
2. 重症；絶食、アミノ酸乳を基本とする栄養
3. 中等症；加水分解乳を中心とした栄養
4. 軽症；加水分解乳を中心とした栄養

#### 【3-3 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	正式名称; 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 (新生児-乳児消化管アレルギー) 診療ガイドライン 簡略タイトル; 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎ガイドライン 英語タイトル; Guideline of Non-IgE mediated gastrointestinal allergy in neonates and infants
(2) 目的	<u>外来やベッドサイドなど、現場で医師と患者が読むことで容易に理解、相談でき、意思決定がスムーズに行える。その結果、適切な診断治療へと導くことができる GL を作成する。</u> 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、2000 年前後から急激に増加していると考えられている。いまだ不明な点も多いが、適切な診断と治療を受けることで、症状寛解が得られるため、医療者の果たす役割は大きい。また、初期の確定診断が困難であるため、診断的治療を適切に行う必要がある。診断治療法の進歩を十分に加味して、患者の成長発達に最も有益かつ妥当な診断治療を行うことを目的とする。
(3) 疾患トピックの説明	
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場: 一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者: 新生児科医、一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師 医療者以外適用が想定される者: 患者および患者保護者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、厚生労働省難治性疾患; 好酸球性消化管疾患研究班、日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本栄養消化器肝臓病学会が主体となって組織された、好酸球性消化管疾患ガイドラインワーキンググループによって作成された。既存の新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針や、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドラインを参考にするとともに、この分野で初めて Minds に準拠した作成を行った。

(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	<p>背景</p> <p>① 急激に患者数が増加している(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>② 欧米と臨床症状、検査所見が異なる患者が多い(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>③ 見逃すと、重大な合併症を引き起こす場合がある</p> <p>④ いくつかの病型に分かれる、臨床像、検査所見が異なる (疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑤ 特に、嘔吐と血便のない病型は診断治療が困難である(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑥ 負荷試験の判定が難しい場合がある(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑦ 診断が難しいため、診断治療のステップを定めるとともに、治療的診断を行う必要あり(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑧ 急性期の診断検査にはいくつかあり、どれも完璧とは言えないので組み合わせて判断する</p> <p>⑨ 栄養障害に対して、強力な治療を必要とする場合がある</p> <p>⑩ 重症度がさまざまであり、これに応じた診断治療を行う(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑪ いつ負荷試験をすべきか いつまで除去を行うべきか 食物の除去深度はどこまで行うべきか</p> <p>⑫ 合併症にはどのようなものがあるか(疾患トピックまとめに記載)</p> <p>⑬ 第一線の開業医師たちが、本症を疑わなければならない患者の線引きを行えるようにしてほしい(友政先生)</p> <p>内視鏡を行うべき場面、時期について</p>
-----------	---------	--

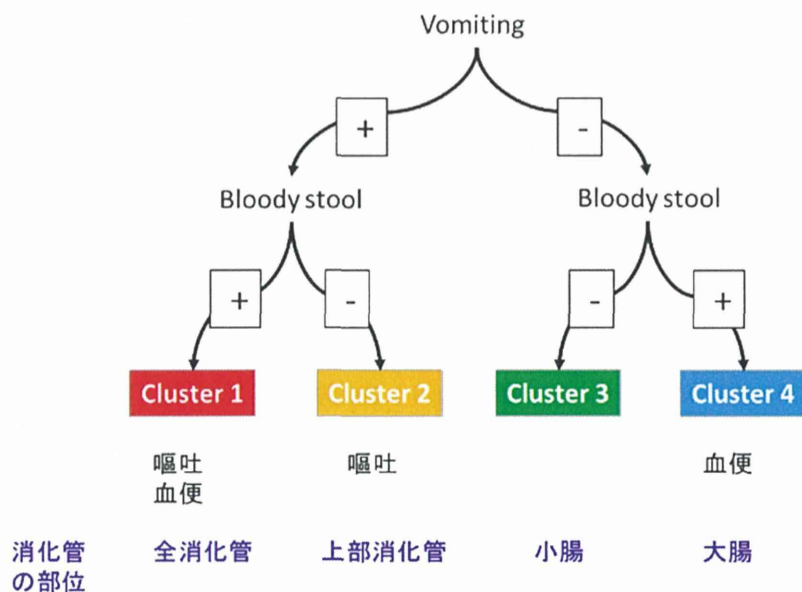
	重要臨床課題2	我が国における、新生児-乳児消化管アレルギーは、診断治療指針の普及などがあり、正しい知識は広まりつつある。新生児集中治療施設、病院小児科などで、適切な診療が行われている場合が多い。しかし、未だ不明の点が多く、有力な診断治療バイオマーカーもないため、判断に迷うことが多い。そこで、過去に報告された症例報告、症例集積研究をもとに、Minds に準拠したシステムティックなガイドライン作成を行うことは、この判断をサポートする可能性があると考えた。
(7)ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲; 新生児期、乳児期発症の消化管アレルギー 本ガイドラインがカバーしない範囲; 鑑別診断の詳細について 稀少疾患まで含めると膨大となる	本ガイドラインがカバーする臨床管理 消化管内視鏡検査 薬物療法 食事療法 本ガイドラインがカバーしない臨床管理 外科治療
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	本症の適切な診断検査の方法とは何か (吉田先生の案)
	CQ2	本症の適切な治療法とは (吉田先生の案)
	CQ3	負荷試験の時期と方法はどうすればよいのか(吉田先生の案)
	specificなCQ	下に、より specific な CQ を列挙する。作成委員会で更に CQ の募集をかけて、最終決定する。  CQ1. 体重増加不良の患者で、早期診断をするには、消化管内視鏡検査が必要か? 他の検査だけで行う場合と比べて、得失はどうか? CQ2. 重症者で体重が低下している場合、診断検査の最適な手順は何か? 早急に負荷試験を行うべきか? CQ3. 血便があった場合の鑑別、診断検査としては、便粘液好酸球の観察が最良か? CQ4. 重症の場合、経口栄養は加水分解乳で開始すべきか、それともアミノ酸乳で開始すべきか?

		<p>CQ5.低栄養をきたしている場合、中心静脈栄養を開始すべきか否か?</p> <p>CQ6.重症者で食餌治療のみで改善が得られない場合、全身ステロイド治療を行うべきか?</p> <p>CQ7.外来診療で体重増加が思うように得られない場合、入院による摂食状況の観察を行うべきか?</p> <p>CQ8. 次子を妊娠中の母親は、牛乳、乳製品の摂取を控えるべきか?</p> <p>CQ9.少量の血便が持続している患者で、除去治療は必要か否か?</p> <p>CQ10. 負荷試験を行い、ショック状態となった。この治療として、下肢挙上、細胞外液急速輸注、酸素投与に加えて、ステロイドを静脈投与すべきか? それともエピネフリン筋肉注射が良いか?</p> <p>CQ11. 原因食物同定のための食物負荷試験は、1回摂取法と、3週間連続摂取する chronic tolerance test とどちらを行うべきか?</p> <p>上記 CQ1~11 は specific に過ぎ、論文が集まらない可能性がある。このため、まずは吉田先生の案を実行する。</p>
<p>2. システマティックレビューに関する事項</p>		
<p>(1)実施スケジュール</p>	<p>2015年4月*日から2016年3月*日</p>	
<p>(2)エビデンスの検索</p>	<p>エビデンスタイプ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>既存のガイドライン、システマティックレビュー (SR) /メタアナリシス (MA) 論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。</li> <li>個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、論文、会議録まで検索対象とする</li> </ul>	



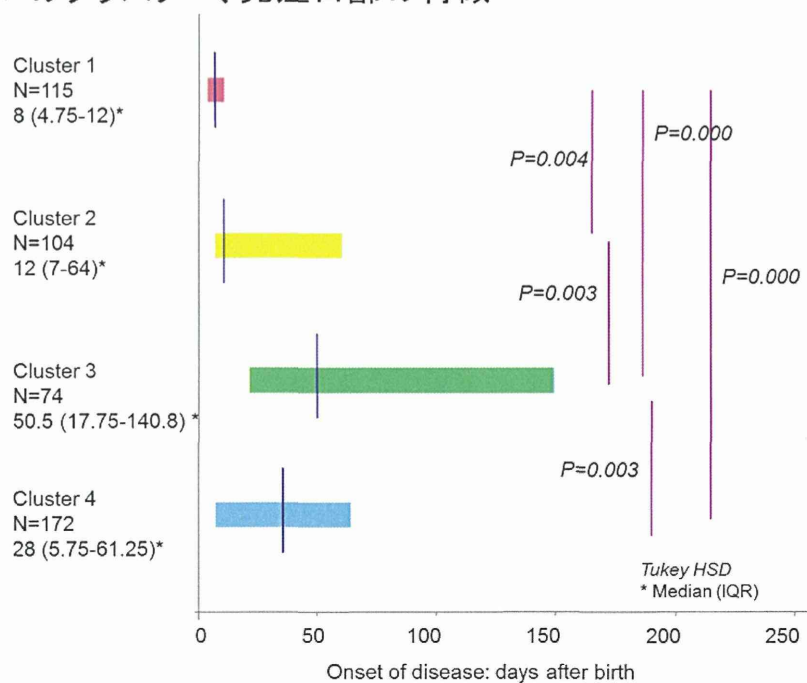
	<p>データベース</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌</li> <li>• SR/MA については、英文は Pub Med と Cochrane Review、和文は医中誌</li> <li>• 既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)</li> </ul> <p>検索の基本方針</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① CQ からの検索ワードの抽出と検索式の作成</li> <li>② 系統的文献検索</li> <li>③ 検索文献のタイトルと抄録からの1次選択</li> <li>④ 1次選択論文をすべて読んで2次選択</li> <li>⑤ 2次選択論文の構造化抄録の作成と RCT 論文でのバイアスリスク表の作成</li> </ol> <p>検索対象期間</p>
(3)文献の選択基準、除外基準	
(4)エビデンスの評価と統合の方法	Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。
<b>3. 推奨作成から最終化、公開までに関する事項</b>	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>• 方法の詳細は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年に基づく。</li> </ul>
(2)最終化	
(3)外部評価の具体的方法	AGREEII
(4)公開の予定	2017/3/1

参考；クラスター分類 嘔吐と血便の有無により 4 つのグループに分かれる、これらは発症日齢に差があり、かつ検査所見や負荷試験誘発症状にも差がある。



Nomura I, Morita H et al. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:685-688

#### 4つのクラスター、発症日齢の特徴



診療アルゴリズム 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎

Step 1. 消化器症状や体重増加不良をきたした症例を本症疑いとして診療開始

Step 2. 治療的診断、鑑別診断

- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
  2. 末梢血好酸球
  3. 便好酸球
  4. 消化管内視鏡

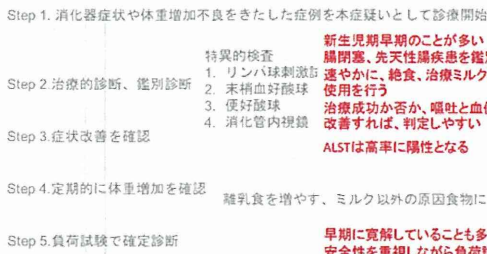
Step 3. 症状改善を確認

Step 4. 定期的に体重増加を確認

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

Step 5. 負荷試験で確定診断

診療アルゴリズム Cluster 1 嘔吐あり血便あり

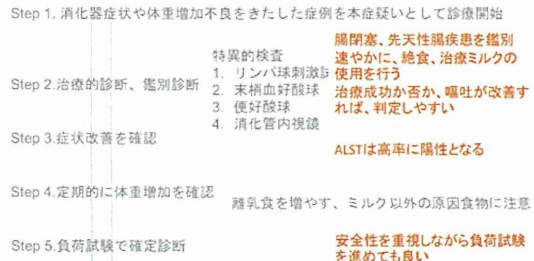


- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
  2. 末梢血好酸球
  3. 便好酸球
  4. 消化管内視鏡
- 新生児期早期のことが多い  
腸閉塞、先天性腸疾患を鑑別  
速やかに、絶食、治療ミルクの  
使用を行う  
治療成功が否か、嘔吐と血便が  
改善すれば、判定しやすい  
ALSTは高率に陽性となる

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

早期に寛解していることも多い  
安全性を重視しながら負荷試験  
を進めても良い

診療アルゴリズム Cluster 2 嘔吐あり血便なし

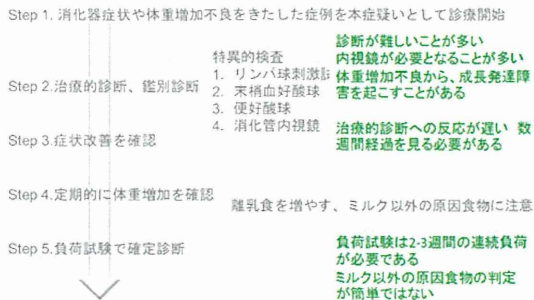


- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
  2. 末梢血好酸球
  3. 便好酸球
  4. 消化管内視鏡
- 腸閉塞、先天性腸疾患を鑑別  
速やかに、絶食、治療ミルクの  
使用を行う  
治療成功が否か、嘔吐が改善す  
れば、判定しやすい  
ALSTは高率に陽性となる

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

安全性を重視しながら負荷試験  
を進めても良い

診療アルゴリズム Cluster 3 嘔吐なし血便なし

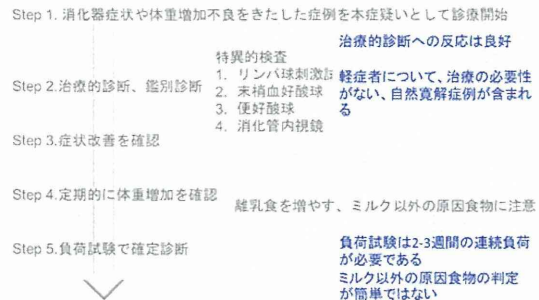


- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
  2. 末梢血好酸球
  3. 便好酸球
  4. 消化管内視鏡
- 診断が難しいことが多い  
内視鏡が必要となることが多い  
体重増加不良から、成長発達障  
害を起こすことがある  
治療的診断への反応が遅い 数  
週間経過を見る必要がある

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

負荷試験は2-3週間の連続負荷  
が必要である  
ミルク以外の原因食物の判定  
が簡単ではない

診療アルゴリズム Cluster 4 嘔吐なし血便あり



- 特異的検査
1. リンパ球刺激試験
  2. 末梢血好酸球
  3. 便好酸球
  4. 消化管内視鏡
- 治療的診断への反応は良好  
軽症者について、治療の必要性  
がない、自然寛解症例が含まれ  
る

離乳食を増やす、ミルク以外の原因食物に注意

負荷試験は2-3週間の連続負荷  
が必要である  
ミルク以外の原因食物の判定  
が簡単ではない

## 小児—成人の好酸球性消化管疾患

### Minds 準拠診療ガイドライン スコープ (SCOPE)

山田佳之先生作成、木下芳一先生改訂 20141208

#### 【3-1 疾患トピックの基本的特徴】

##### 臨床的特徴

好酸球性食道炎 (EoE) は、米国で American Gastroenterological Association (AGA)、American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI)、American College of Gastroenterology (ACG) から 2007、2011、2013 年にガイドラインが発表された。好酸球性胃腸炎 (EGE) に関して出版されたガイドラインはない。1990 年に Talley NJ らの基準がしばしば用いられる。また厚労省の研究班で作成された成人の診断治療指針がしばしば引用されているが新しい研究成績に基づき改訂が必要と考えられる。

好酸球性消化管疾患 (EGID) はその部位により好酸球性食道炎 (EoE)、胃腸炎 (EGE)、大腸炎 (EC) に大別される。EGE と EC の厳密な区別は困難であり、EGE に包括する。原因によって一次性と続発性 (二次性) に分類される。また一次性の食道好酸球増多 (広義の一次性 EoE) は狭義の EoE と PPI-responsive esophageal eosinophilia (PPI-REE) にわけられる。二次性は基礎疾患の治療が主であり、主として一次性についてガイドラインが必要である。一次性の病態は IgE 型と非 IgE 型の混合型アレルギーとされているが非 IgE 型が主であると考えられている。しばしば複数の抗原が原因となる。小児 EoE に関しては患者数の多い欧米でのガイドラインを参考に本邦の診療の特徴を加味することも考えられる。それに対して EGE は本邦で患者数が多く、欧米のガイドラインも存在しないことから新規にガイドライン作成が必要である。(図 1)

##### 疫学的特徴

EoE は欧米で、1990 年代後半から患者数が急増し、米国での有病率は 52 人/100,000 人とされており、75%が男性で、小児に多い。一方、本邦成人での有病率は、17.1 人/100,000 人との報告されており、報告数は増加している。一方、本邦小児の典型的な EoE は研究班開始時より報告が増えたが、未だ数例しか確認出来ていない。アジア諸国でも報告はまだ少ない

小児 EGE に関しては医学中央雑誌を中心とした検索で 2005 年以降に本邦で 100 例近くの報告があった。また本邦成人では EGE は平均 24 人/年であった。一方、欧米では小児 8.9 人/年、成人 5.9 人/年との報告がある。現時点では EGE の方が本邦の小児では頻度の高い疾患と考える。

##### 診療の全体的な流れ

臨床症状で疑い、内視鏡的に消化管組織を生検して病理所見で著明な好酸球性炎症を確認することで診断される。しかし小児では消化管内視鏡検査が可能な施設が限られていることもあり、最初から EGID を疑い生検される症例は少ないと考える。このため小児の EGE では末梢血好酸球増多が著明で消化器症状が強い場合や蛋白漏出性胃腸症を認めているような症例が中心となる。一方成人では下痢、腹痛を主訴として内視鏡検査を受け内視鏡生検で粘膜固有層に好酸球の浸潤が多いことが診断のきっかけとなる例が多いと考えられる。小児の EoE では患者数が少ないこと末梢血好酸球増多はあっても著明ではないことから、臨床では食事摂取がすすまない患者で、心因性を否定する目的もあり精査される場合などが多いのではないかと考えられる。一方成人では胸のつかえ感や胸焼け症状などで内視鏡検査を受ける例に加えて、自覚症状は軽度であるが検診目的に内視鏡検査を受検し内視鏡像の異常で疑われる例も多いことが分かっている（診断の流れは図 1 参照）。

### 【3-3 スコープ】

1. 診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項	
(1) タイトル	正式名称: 好酸球性消化管疾患ガイドライン 簡略タイトル: 好酸球性消化管疾患(EGID) 英語タイトル: Guideline of Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)
(2) 目的	好酸球性消化管疾患が適正に診断・治療されることを目的とする。
(3) トピック	EGIDの診断と治療
(4) 想定される利用者、利用施設	適用が想定される臨床現場: 一次、二次、三次医療機関 適用が想定される医療者: 一般小児内科医、小児消化器科医、小児アレルギー科医、小児外科医、小児血液科医、一般内科医、消化器科医、アレルギー科医、血液免疫科医、看護師、薬剤師、検査技師  医療者以外適用が想定される者: 患者および患者保護者
(5) 既存ガイドラインとの関係	本ガイドラインは、これまでの厚生労働省難治性疾患研究班で提案された診療指針および指針案、日本小児アレルギー学会食物アレルギー診療ガイドライン、2007年、2011年、2013年に発表された欧米での好酸球性食道炎ガイドライン、最も引用されてきた1990年のTalley NJらの好酸球性胃腸炎の基準、好酸球性食道炎研究が推進された後に提案された2011年のLwin Tらの好酸球性胃炎の基準、2013年のXanthakos SAらの好酸球性大腸炎のスクリーニング基準、2006年のDeBrosse CWらの小児の消化管好酸球数の基準値を参考にするとともに、文献エビデンスに基づき、さらに本邦での本疾患群の特徴を加味し、Mindsガイドライン2014に準拠して作成する。

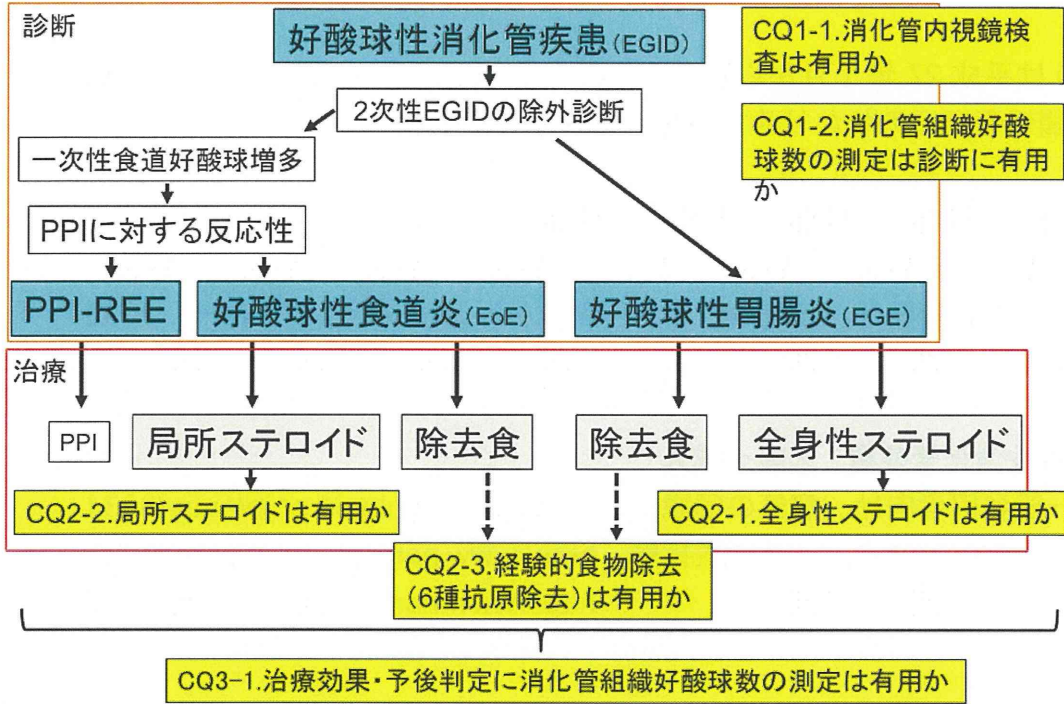
(6)重要臨床課題	重要臨床課題1	<p>重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」</p> <p>EoE:内視鏡検査所見は疾患特異性が高く、診断に有用だが、小児ではより侵襲的であり内視鏡検査の適応がはっきりしていない、また一方では無症候性食道好酸球増多、食道好酸球増多を伴う胃食道逆流症、PPI-REEが存在し、これらが単一疾患か否かが明らかでない。</p> <p>EGE:内視鏡所見が非特異的である。病理診断においては健常者でも生理的な消化管の好酸球浸潤が存在し、部位により数が異なるため、好酸球増多の基準が曖昧である。小腸の検索が困難であり、検索の適応もはっきりしない。</p> <p>典型的なEoEの内視鏡所見、</p>
	重要臨床課題2	<p>「治療-副腎皮質ステロイド薬と食事(除去食)療法」</p> <p>EoE:小児では局所ステロイド嚥下と除去食は同等の効果とも言われている。QOLは局所ステロイドが勝り、しかし食事療法には根治の可能性がある。小児では多くの疾患に長期ステロイドを使用するので、全身性ステロイドは使用しやすく、中等症以下でも考慮しても良いかもしれない。原因抗原同定が困難であるが、6種抗原除去・成分栄養はQOLが悪く、全身状態が比較的良いことの多いEoEでの適応は熟慮すべきか。PPI-REEの治療方針はどうすべきか。</p> <p>EGE:全身性ステロイドがしばしば用いられ有用であるが、しばしば再燃し投与量が多くなる。局所ステロイドも存在するが限定的。EoEに比べ部位が広範で内視鏡・病理所見での治療効果判定も困難である。食事療法は原因抗原同定が困難であり、前述のような効果判定の困難さもある。故に適応をどうすべきか。6種抗原除去・成分栄養が必要か。</p>
(7)ガイドラインがカバーする範囲	<p>本ガイドラインがカバーする範囲</p> <p>小児(2歳以上)から成人まで</p> <p>乳児(2歳未満)でもEGIDとして扱う方がよい患者(乳児EoEなど)</p> <p>本ガイドラインがカバーしない範囲</p> <p>2歳未満</p> <p>2次性EGID</p> <p>本ガイドラインがカバーする臨床管理</p> <p>消化管内視鏡検査</p> <p>薬物療法</p> <p>食事療法</p> <p>本ガイドラインがカバーしない臨床管理</p> <p>外科治療</p>	
(8)クリニカルクエスチョン(CQ)リスト	CQ1	<p>重要臨床課題1:「内視鏡検査と病理所見」のCQ</p> <p>CQ1-1.消化管内視鏡検査は有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ1-2.消化管組織好酸球数の測定は診断に有用か(EoEとEGE共通)</p>
	CQ2	<p>重要臨床課題2:「治療-副腎皮質ステロイド薬と食事(除去食)療法」のCQ</p> <p>CQ2-1.EoEの一部の例にはPPI治療が有用か</p> <p>CQ2-2.経口ステロイドは有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ2-3.局所ステロイドは有用か(EoEとEGE共通)</p> <p>CQ2-4.経験的食物除去(6種抗原除去)は有用か(EoEとEGE共通)</p>

	CQ3	重要臨床課題1と2両方のCQ CQ3-1.治療効果・予後判定に消化管組織好酸球数の測定は有用か
2. システマティックレビューに関する事項		
(1)実施スケジュール	2015年4月*日から2016年3月*日	
(2)エビデンスの検索	<p>エビデンスタイプ</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>既存のガイドライン、システマティックレビュー (SR) /メタアナリシス (MA) 論文、個別研究論文、症例報告、エキスパートオピニオンをこの優先順位で検索する。優先順位の高いエビデンスタイプで十分なエビデンスが見いだされた場合は、そこで検索を終了して、エビデンスの評価と統合に進む。</li> <li>個別研究論文としては、ランダム化比較試験(RCT)、非ランダム化試験(CCT)、観察研究を検索の対象とする。偶発症など症例報告の検索が必要なものについては、論文、会議録まで検索対象とする</li> </ul> <p>データベース</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>個別研究については、英文は Pub Med、和文は医中誌</li> <li>SR/MA については、英文は Pub Med と Cochrane Review、和文は医中誌</li> <li>既存の診療ガイドラインについては、英文は Guideline International Network の International Guideline Library、和文は日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)</li> </ul> <p>検索の基本方針</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>CQ からの検索ワードの抽出と検索式の作成</li> <li>系統的文献検索</li> <li>検索文献のタイトルと抄録からの1次選択</li> <li>1次選択論文をすべて読んで2次選択</li> <li>2次選択論文の構造化抄録の作成と RCT 論文でのバイアスリスク表の作成</li> </ol> <p>検索対象期間</p>	
(3)文献の選択基準、除外基準		

(4)エビデンスの評価と統合の方法	Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014に基づき、エビデンス総体の評価と統合を行う。
<b>3. 推奨作成から最終化、公開までにに関する事項</b>	
(1)推奨作成の基本方針	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 推奨の決定は、作成グループの審議に基づく。意見の一致をみない場合には、投票を行って決定する。</li> <li>• 方法の詳細は、Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014 年に基づく。</li> </ul>
(2)最終化	
(3)外部評価の具体的方法	AGREEII
(4)公開の予定	2017/3/1



## pEGID疾患アルゴリズム



## 難病情報センター、Web 公開資料

EGID は平成 27 年 1 月から難病の指定を受けた。それに伴い、一般の方および医療関係者向けのわかりやすい資料を公開している。

### 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、0～1 歳

- 一般利用者向け、病気の解説 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3931>
- 医療従事者向け、診断治療指針 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3932>
- よくある質問と回答 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3933>

### 好酸球性消化管疾患、2 歳～成人

- 一般利用者向け、病気の解説 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3934>
- 医療従事者向け、診断治療指針 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3935>
- よくある質問と回答 <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3936>

・ 国の難病対策 ・ 病気の解説 ・ お知らせ ・ 患者団体一覧 ・ お問い合わせ

HOME >> 病気の解説(一般利用者向け) >> 好酸球性消化管疾患(新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎)

## 好酸球性消化管疾患(新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎)

しんせいじにゆうじしよくもつたんぱくゆうはついちょうえん

病気の解説  
(一般利用者向け)

診断・治療指針  
(医療従事者向け)

FAQ  
(よくある質問と回答)

この病気は、平成27年1月1日から医療費助成対象疾病(指定難病)となります。

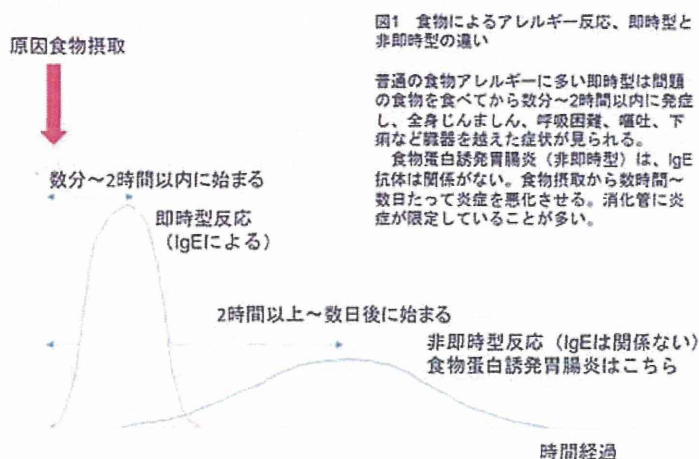
➡ (指定難病一覧(概要、診断基準等・臨床調査個人票))

### 1. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎とは

新生児期、乳児期に、ミルク、母乳をはじめとする原因となる食物をとりはじめてから、何度も吐く、血便が出る、体重が増えなくなる、下痢が長くつづくなどの症状が出る病気です。以前はほとんど知られていなかった病気なのですが、西暦2000年前後から急に増えてきました。診断がむつかしいので、なかなか原因がこの病気だと分からないことも多いのが現状です。

医学会で正式につけられた病名は、“新生児-乳児消化管アレルギー”と言いますが、よく見られる食物アレルギーとの混同を防ぐために、厚生労働省難治性疾患克服事業においては、“新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎”と呼ぶことにしています。

普通食物アレルギーは、血液の食物IgE検査や皮膚テストで原因食物を特定しやすいのですが、この病気は、IgEが関係のない全く別の病気であり(図1)、原因を見つけるには、原因を一旦除去して症状が消えるのをみて、その後また食べてみて症状が再度出現するところを確認する方法が最も確実です。



### 2. この病気の患者さんはどのくらいいるのですか？

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、年間2000名以上が発症しています。

### 3. この病気はどのような人に多いのですか？

発症は乳児期のいつでも起こり得ますが、嘔吐と血便が同時に起きるタイプは、生まれてすぐのころに多いです。逆に嘔吐や血便はないけれど、体重が増えないタイプは乳児期全般に発症時期があります。特にこのような人が起こりやすいという特徴は今のところはっきりしていません。

#### 4. この病気の原因はわかっているのですか？

原因の食物は、牛乳や乳製品、牛乳由来ミルクが、95%と最も多く、母乳が20%、米、大豆が10%、卵が数%、それ以外の食物は1%以下です(図2)。



図2. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の原因食物：  
牛由来ミルクが多く95%、続いて母乳20%、米と大豆が10%、卵数%であり、その他は1%未満です。母乳に反応した場合でも、母が乳製品除去を行うと、半数の方は飲めるようになります。その時は、母はカルシウムサプリメントを摂取する必要があります。

図はすべて無料使用可のものを転用させていただきました

原因を特定するのは、なかなかむづかしいこともあります。原因を取り除いても長いと数週間症状が消えないこともあります。原因を毎日摂取していても2週間程度無症状で、その後症状が出ることもめずらしくありません。これはこの病気が、即時型の食物アレルギーと全く違って、ゆっくりした反応である、非即時型の免疫反応によって起きるからです(図1)。

急に増えてきた原因ですが、これまではほとんどなかった病気が、急に増えたことを考えると、環境の要因が大きいのと思いますが、いったい何が原因で増えているのかは、分かっておりません。

#### 5. この病気は遺伝するのですか？

普通の食物アレルギーと違って、ご両親や兄弟にアレルギー体質があることは多くありません。

#### 6. この病気ではどのような症状がおきますか？

特に多いのが、反復する嘔吐、赤い血便、体重が増えない、下痢などです。嘔吐と言え、赤ちゃんはよく吐くわけですが、この病気では何度も強く吐くこと、体重が増えなくなることが特徴です。血便は赤い血液が、粘液と混じっています。

消化管は、食道から直腸まであるわけですが、どこに炎症を起こすかによって、この病気は大きく4つのグループに分けられるのではないかと考えられています。

グループ1:嘔吐と血便があるタイプ;広く消化管全体に炎症がある。生まれてすぐに(1-2週)で発症することが多い。

グループ2:嘔吐があり、血便はないタイプ;上部消化管に炎症がある。

グループ3:嘔吐なく、血便ないが、体重が増えないタイプ;広く消化管全体に炎症があるが、特に栄養吸収を行う小腸の障害が重要。

グループ4:嘔吐なく、血便があるタイプ。下部消化管の炎症が強い。このタイプの中でも、少量の血便持続のみで体重増加が良好な方は、緊急性は高くありません。

#### 7. この病気にはどのような治療法がありますか？

原因と思われる食物を除去することで、症状が良くなります。牛乳由来ミルクが原因であれば、治療ミルク(高度加水分解乳やアミノ酸乳)や母乳で栄養を行うのがよいでしょう。米、大豆、卵などが原因の場合、離乳食が始まってから、症状を起こします。

体重減少が深刻な時は、消化管を休めて、“中心静脈栄養”を行う場合もあります。十分な栄養を行い、赤ちゃんの成長発達が遅れることのないようにしたいものです。

#### 8. この病気はどのような経過をたどるのですか？

診断治療がすみやかに進められ、長期にわたる適切な除去を行うことであれば、消化管の炎症は消失します。

診断自体がむづかしいことも少なくありません、診断が行われず、除去もできなければ炎症は続いてしまいます。

#### 9. この病気は日常生活でどのような注意が必要ですか？

食物除去治療中は、6大栄養素(炭水化物、タンパク質、脂質、ミネラル、ビタミンAを多く含む野菜、ビタミンCを多く含む野菜)の十分な摂取と、特に欠乏しやすいカルシウム、鉄に気を付けてください。脂質は中年期以降、肥満を改善するために制限をする必要がありますが、小児期には脳の成長に非常に重要です。脳の機能を決定する脳回路(インターネットのケーブルのようなもの)は、脂質からできています。その脂質の中でも特に良いのが、海洋生物に含まれるDHAやEPAです。