

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Ohtsuka Y. Food intolerance and mucosal inflammation. *Pediatr Int.* 2015; 57:22-9.
2. Obayashi N, Suzuki M, Ohtsuka Y., et al. Management of tacrolimus-associated food allergy after liver transplantation. *Pediatr Int.* 2015; 57: 1205-7.
3. Yamazaki S, Endo A, Ohtsuka Y., et al. Cytomegalovirus as a potential trigger for systemic lupus erythematosus: a case report. *BMC Res Notes.* 2015; 28; 8: 487.
4. Yamazaki S, Nakano N, Ohtsuka Y., et al. The transcription factor Ehf is involved in TGF- $\beta$ -induced suppression of Fc $\epsilon$ RI and c-Kit expression and Fc $\epsilon$ RI-mediated activation in mast cells. *J Immunol.* 2015; 195: 3427-35.
5. Obayashi N, Ohtsuka Y., Hosoi K, et al. Comparison of gene expression between pediatric and adult gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2015 Jul 3. doi: 10.1111/hel.12245. [Epub ahead of print]
6. Jimbo K, Suzuki M, Ohtsuka Y., et al. Usefulness of magnetic resonance angiography for the evaluation of varices at hepaticojejunostomy after liver transplantation. *Acta Radiol Open.* 2015; 27;4:2058460115578600.
7. Jimbo K, Aoyagi Y, Ohtsuka Y., et al. Collagenous sprue in a 3-month-old infant. *Pediatr Int.* 2015; 57: e18-22.
8. Suzuki M, Saito N, Ohtsuka Y., et al. Scoring system for the prediction of severe acute pancreatitis in children. *Pediatr Int.* 2015; 57: 113-8.
9. Jimbo K, Arai K, Ohtsuka Y., et al. Isolated autoimmune enteropathy associated with

autoantibodies to a novel 28-kDa duodenal antigen. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60: e17-9.

### 2. 学会発表

1. 大塚宜一. 新生児・乳児消化管アレルギーの鑑別疾患. 第 64 回日本アレルギー学会学術大会シンポジウム 15, 非 IgE 依存性消化管アレルギー最新の知見. 東京. 2015.5.28
  2. 大塚宜一. 消化管から見た食物アレルギーについて. 第 52 回日本小児アレルギー学会 シンポジウム. 奈良. 2015.10.28
  3. 米山俊之, 工藤孝広, 大塚宜一., 他. ロイコトリエン受容体拮抗薬が奏功した好酸球性胃炎の 14 歳女子例. 第 118 回日本小児科学会学術集会, 大阪. 2015.4.19
  4. 長谷川琴葉, 馬場洋介, 大塚宜一., 他. 食物アレルギー児を対象とした栄養評価の検討. 第 25 回台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19
  5. 米山俊之, 森真理, 大塚宜一., 他. 最近経験した血便例における母乳栄養の検討. 第 30 回日本母乳哺育学会・学術集会, 東京. 2015.10.4.
- ### 3. 講演
1. Ohtsuka Y. Symposium I “Malnutrition in Asia”. ASPR 2015, Osaka. 2015.4.15
  2. 大塚宜一. 小児の下痢・血便・腹痛 食物アレルギーから IBD まで. 第 112 回 江戸川区小児科医会学術講演会, 東京. 2015.3.18
  3. 大塚宜一. 消化と消化管アレルギー. 第 52 回台東区小児科医会. 東京. 2015.6.19

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症

### Minds 準拠診療ガイドライン スコープ案

2016年2月11日作成

## 新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症の臨床的特徴

### 1. はじめに

「食物によって引き起こされる抗原特異的な免疫学的機序を介して生体にとって不利益な症状が惹起される現象」が食物アレルギーである<sup>1</sup>。そのうち消化器症状を呈するものが消化管アレルギーと呼ばれている。消化管アレルギーは抗原特異的 IgE の有無で IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の3つに大別される。そのうち、本ガイドラインでとりあげる新生児期から乳児期に嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの消化器症状を呈するものは非 IgE 依存性で細胞性免疫に関わるものが多いとされ、新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症 (non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy) と呼ばれる<sup>2</sup>。しかし、「新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症」の名称は複雑であり、広く周知することが望まれることから日本アレルギー学会、日本小児アレルギー学会を中心に「新生児・乳児消化管アレルギー」と呼称されている一方、日本小児栄養消化器肝臓学会では「食物過敏性腸症」と呼ばれていた時期もある。本ガイドラインでは「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症」で統一した。

病変部は食道から大腸まで認められ、内視鏡的には好酸球性食道炎・胃腸炎やリンパ濾胞過形成を呈し、病理学的には著明な好酸球浸潤を認めるものもある。特に嘔吐を呈し食道粘膜に好酸球性浸潤を伴う病型では IL-5、IL-13、CCL26 (eotaxin-3) 等の発現亢進を認める一方<sup>3,4</sup>、下血を主体とする直腸大腸炎型の粘膜では IL-6、CCL11 (eotaxin-1) や CXCL-13 などの発現亢進が認められる<sup>5</sup>。好酸球浸潤を伴う炎症性病変を認めるものが多いが、病変の主座により、それぞれの成因に違いがある。従って、その診断にあたっては、まず、消化器症状に対する鑑別をしっかりと行わなければならない。その上で、消化管アレルギーとしての IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の鑑別を行い、さらに非 IgE 依存性の中でも、food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enteropathy (FPE) などの分類を行っていく必要がある<sup>6</sup>。いずれの病態においても重症者に継続して食物抗原を投与された場合、腸閉塞、腸管穿孔、栄養障害からの成長・発達障害に至ることがあるので注意が必要である。

### 2. 疫学的特徴

2000年頃から、報告数の急激な増加を認める。2009年に行われた東京都の全数調査では、総出生数に対し発症率は凡そ0.21%であった。それ以前は、新生児・乳児期に認められる嘔吐や血便を来す疾患に含まれていたものとする。

### 3. 診療の全体的な流れ

#### a) 定義

新生児期、乳児期に発症する非 IgE 依存型の食物蛋白誘発胃腸症を対象とする。細胞性免疫の関与が指摘されている。

#### b) 分類

FPIES, FPIAP, FPE などが代表的な疾患である<sup>6</sup>。

- ① food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)：食物蛋白誘発胃腸炎
- ② food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP)：食物蛋白誘発直腸大腸炎
- ③ food protein-induced enteropathy (FPE)：食物蛋白誘発胃腸症

① FPIES は、食物抗原摂取後に嘔吐、下痢、下血などを来たす比較的急性期の疾患で、病変部は全消化管に及ぶ。乳児期早期まではミルクに対するものが、その他の食物に対する反応は離乳食開始後から認められることが多い。摂取後早期にアナフィラキシー様症状を呈するものも含まれる一方、慢性化すると FPE に移行し難治性の下痢症を呈し体重増加不良を来たすこともある。

② FPIAP は粘血便を主症状とし、新生児期から乳児期全般に認められる。全身所見は比較的良好で体重増加不良などを呈することはまれである。FPIAP は病理学的には新生児・乳児期に認められる好酸球性大腸炎と考えられる。

③ FPE は、食物抗原摂取後に2週間以上続く下痢、体重増加不良などを来たす慢性疾患である。小腸病変を主体とし、2次性乳糖不耐症などを伴う。ウイルス性腸炎後に腸炎後症候群 (post-enterocolitis syndrome) として FPE を呈することもある。

\*本邦の症例を対象に独自でクラスター分類がなされ、クラスター1: FPIES の嘔吐と血便を呈する群、クラスター2: FPIES で血便を示さない群、クラスター3: FPE、クラスター4: FPIAC とすることが提唱されている<sup>7</sup>。

これらの疾患のうち FPIES と FPE は、原因となる食物を摂取して誘発される消化管の炎症性病変が本態と考えられる。特に FPE で認められる粘膜障害は、小腸粘膜の絨毛萎縮や陰窩過形成を呈し、上皮間リンパ球および粘膜固有層内リンパ球の浸潤が観察される<sup>8,9</sup>。GvHD で認められる小腸粘膜障害と同じ変化であることからその病因として細胞性免疫反応の関与が示唆される。しかし、FPIES と FPE の両者が同じような機序、すなわち消化管粘膜局所のリンパ球が抗原特異的に反応して病態を形成しているかどうか十分な検証はなされていない。一方、FPIAP で認められる好酸球や好中球の粘膜浸潤も、抗原特異的な反応

かどうか十分な証明はなされておらず、抗原非特異的な反応（不耐症）が含まれる可能性も否定できない。細胞性免疫反応を示唆する手段として抗原特異的リンパ球刺激試験（ALST）が用いられている。病因を検討する上でも有効な手段である<sup>10</sup>。一方、末梢血を用いたALSTの結果と除去試験をもって本症と診断し、抗原除去が指導されていた症例が少なくない。ALSTの本疾患に対する特異度は必ずしも100%ではなく、基礎疾患として消化器疾患が見逃されている可能性がある。また、哺乳しかしていない乳児期早期までの児においては抗原特異性を証明することが難しく、結果、アレルギー反応と不耐症を区別し難い。

### c) 診断

#### 診断の定型的方法

Step 1. 哺乳後の嘔吐・下痢・下血・体重増加不良などの症状および病歴から食物不耐症を疑う。

Step 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。

Step 3. 検査：一般血液検査、末梢血好酸球、特異的IgE抗体検出、超音波検査、胸腹部単純X線検査、抗原特異的リンパ球刺激試験、便粘液好酸球細胞診などを行う。

嘔吐：通過障害（狭窄、閉塞、うっ滞性病変など）の原因検索には造影検査や超音波検査が有用である。また、内視鏡・組織検査を行うことで組織の状態を確認できる。

下痢：難治性の下痢や成長障害を伴う場合は、小腸を含めた内視鏡・組織検査を行うことが必須。（FPEと蛋白漏出性胃腸症など、鑑別が必要）

下血：造影検査を行うことで外科的疾患の鑑別を行う。内視鏡・組織検査を行うことで粘膜の性状や組織の状態を確認できる。超音波検査でも粘膜の炎症所見が確認できる。

Step 4. 治療的診断：治療乳へ変更し症状消失を確認。除去試験は、造影や内視鏡など侵襲的検査の前に行っても良い。

Step 5. 負荷試験：確定診断および離乳食開始のための負荷試験。確定診断の前に、消化器疾患や内分泌疾患が十分否定されていることが必須。

新生児・乳児期早期、特に哺乳開始後に不活発、腹部膨満、嘔吐、胆汁性嘔吐、哺乳力低下、粘液便、下痢、下血、体重増加不良などの消化器症状を認めた場合に疑う。その上で、それぞれの消化器症状に即した鑑別診断を進めていく。

比較的全身状態が良好で、好中球や好酸球血症を認める場合は可能性が高い。さらにALST、便粘液細胞診による好酸球塊の確認、牛乳特異的IgE抗体（初発時陽性率は33.8%）、また、可能であれば腸粘膜組織検査を行い好酸球浸潤（400倍で1視野20個以上）の有無を確認する。特にアレルギー反応の存在に関しては、抗原特異性があることが重要で、ミルクでは下血するが加水分解乳や大豆乳もしくは糖水では下血しないなどの所見が大切である。ALSTは、ミルク由来の蛋白のみならず他の食物由来の蛋白に対する反応も評価したい。い

ずれも陰性もしくは陽性であれば、抗原非特異的な反応として好酸球性胃腸炎などとの鑑別が必要である。

本症の診断には、まず肥厚性幽門狭窄症、腸回転異常症、中腸軸捻転症、Hirschsprung 病、壊死性腸炎、消化管閉鎖などの小児外科疾患を鑑別する必要がある。消化器症状の鑑別に際しては、問診、診察所見、血液検査、単純X線検査の他、超音波検査、造影検査や内視鏡検査などの専門的な検査が診断を進める上で必要であり、その都度、消化器病専門医と相談すべきである。特に、ALST の陽性所見だけで新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と診断されるものではない。ALST が陽性でもミルクを哺乳できるもの、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症以外の疾患でも ALST が陽性なもの、ALST が陰性でも本症と診断されるべきものも多い。

\*加水分解乳は、母乳やミルクに比べ、より胃停滞時間が短く消化しやすい<sup>11</sup>。ミルクを加水分解乳に変更し嘔吐が無くなったからといってミルクアレルギーとは診断できない。

\*また、消化器疾患は、食べないことで、自ずと症状が改善することを忘れてはならない。

#### 重要臨床仮題 1 「適切な診断・検査法とは何か？」の CQ

CQ1-1. 適切な除去試験、ALST、負荷試験とは？（適応や行うタイミングなどにも言及）

CQ1-2. 便粘液好酸球の観察、超音波、造影、内視鏡、生検などの消化器検査は有用か？

CQ1-3. 臨床像と病型分類は？

#### d) 鑑別

以下に、反復する嘔吐、下痢、体重増加不良、下血、便秘などの消化器症状を示す疾患を鑑別した。

##### (1) 反復する嘔吐

鑑別疾患を表1にまとめた。小児胃食道逆流症診断治療指針などを参考に鑑別を進める<sup>12</sup>。指針にも記載されているよう、6か月以内の乳児では、生理的に溢乳が頻繁にみられ、それらには病的意義は乏しい。哺乳不良、体重増加不良、呼吸器症状がみられず、溢乳のみの児には、過剰な検査が行われないようにする。一方、反復・持続する嘔吐を呈し体重増加不良等の合併症を認める場合は、問診、診察所見、胸腹部単純X線検査などから鑑別疾患を絞る。上部消化管の造影検査を行うことで、狭窄、閉塞、うっ滞性病変など、通過障害を来している部位を確認する。さらに、内視鏡にて病理所見を確認することで最終診断となる。好酸球浸潤を確認した場合は、好酸球性食道炎、消化管アレルギー、逆流性食道炎、二次性好酸球性食道炎などの鑑別を進める必要がある。アレルギーが原因であれば、抗原の除去療法が有効であるが、吸入ステロイド薬を用いた局所療法も有効である<sup>13</sup>。これらの疾患の合併症である食道狭窄病変の診断・評価の為に上部消化管の造影検査が必要であるとする報告もある<sup>14</sup>。

表 1 反復する嘔吐の鑑別疾患

食道疾患	胃疾患	十二指腸病変
先天性食道閉鎖症	胃十二指腸炎	先天性十二指腸閉鎖症
先天性食道狭窄症	胃十二指腸潰瘍	先天性十二指腸狭窄症
後天性食道狭窄症	好酸球性胃腸炎	腸回転異常症
食道裂孔ヘルニア	胃食道逆流症	腸管重複症
食道アカラシア	胃軸捻転	
好酸球性食道炎	肥厚性幽門狭窄症	
	幽門閉鎖症	
小腸・大腸疾患	横隔膜・肝胆膵疾患	その他の病変
先天性小腸閉鎖症	先天性横隔膜ヘルニア	ミルクアレルギー
先天性小腸狭窄症	横隔膜弛緩症	単径ヘルニア嵌頓
腸重積症	肝炎	頭蓋内圧亢進状態
腸管重複症	先天性胆道拡張症	内分泌疾患
急性虫垂炎	膵炎	代謝疾患
腸閉塞症		空気嚥下症・哺乳過量
便秘症		腎疾患
<b>Hirschsprung</b> 病		腹腔内腫瘍
<b>Hirschsprung</b> 病類縁疾患		薬物
鎖肛		感染症

## (2) 下痢・体重増加不良

慢性下痢症の分類および代表的疾患を表 2 にまとめた。主な原因として、腸管において 1) 炭水化物、蛋白質そして脂肪などの栄養素の消化が出来ない (浸透圧性下痢)、2) 栄養素の漏出、3) 水分 (水、電解質) の吸収が出来ない、あるいは水分の分泌が著しく亢進している (分泌性下痢)、4) 腸蠕動が著しく亢進している、5) 粘膜の慢性炎症などがある。特に FPIES や FPE は、微絨毛の萎縮に伴う刷子縁酵素欠乏症から浸透圧性下痢を来す。さらに FPE は、絨毛萎縮、陰窩過形成、粘膜内および上皮間リンパ球浸潤などを呈するのが特徴である<sup>8,9</sup>。一方、好酸球性炎症が強いと、血管や消化管粘膜の透過性の亢進から蛋白漏出性胃腸症を来す。

特に体重増加不良を伴う難治性下痢症においては、小腸の粘膜障害を伴う FPE であることもあれば好酸球などの炎症細胞浸潤による蛋白漏出性胃腸症であることもある。この 2 つは、病態が全く異なることに留意する必要がある。FPE は、GvHD やセリアック病の病態と類似しており、浸潤したリンパ球が IFN- $\gamma$  や TNF- $\alpha$  などを産生し粘膜障害を来すことが知られている<sup>15</sup>。一方、好酸球性炎症に伴う蛋白漏出性胃腸症では、好酸球やマスト細胞が

産生するケミカルメディエーター (IL4, IL5, IL-13, ECP) などの影響を受け、血管や粘膜における透過性の亢進が蛋白漏出の原因となる<sup>16</sup>。ちなみに、IL4, IL5, IL-13, ECP を消化管粘膜を培養する系に加えても、絨毛の萎縮や陰窩の過形成といった粘膜障害は発症しない。従って、FPE の診断には、小腸の粘膜生検が必要である。

表 2 慢性下痢症の主な原因

- 
- 1) 炭水化物、蛋白質、脂肪などの栄養素の消化・吸収障害 (浸透圧性下痢)
- ①先天性：吸収不良症候群：微絨毛萎縮症など
    - 炭水化物：乳糖分解酵素欠損症、グルコース・ガラクトース吸収不全
    - 蛋白質：蛋白分解酵素欠損症
    - 脂肪：Shwachman-Diamond 症候群
  - ②後天性：食物過敏性腸症、慢性膵炎、胆道閉鎖症、短腸症候群など
  - ③その他：Hirschsprung 病など
- 2) 栄養素の漏出
- ①リンパ管のうっ滞・形成異常：腸リンパ管拡張症、Menetrier 病など
  - ②血管における透過性の亢進：低栄養状態、肝不全など
  - ③消化管粘膜の炎症や損傷：好酸球性胃腸炎など
- 3) 水分 (水、電解質) の吸収不良および分泌亢進 (分泌性下痢)
- ①先天異常：先天性クロール下痢症、副腎生殖器症候群など
  - ②腫瘍：VIP ホルモン産生腫瘍など
  - ③感染症：毒素原生大腸菌感染性腸炎、コレラなど
- 4) 腸蠕動の亢進
- ①甲状腺機能亢進症、過敏性腸症候群など
- 5) 慢性の炎症性変化
- ①自己免疫性：クローン病、潰瘍性大腸炎、免疫不全症、消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎など
  - ②感染症：サイトメガロウイルス腸炎、クリプトスポリジウム、ジアルジア症、アメーバなど
- 6) その他
- ①Toddler's diarrhea
  - ②微量元素欠乏症
  - ③薬剤：カフェイン、アルコールなど
- 

### (3) 下血

腸回転異常症、新生児壊死性腸炎、Hirschsprung 病などの外科的疾患、血性羊水、新生児メレナ、消化管感染症、母乳性血便、好酸球性胃腸炎、新生児一過性好酸球性腸炎(NTEC)<sup>17</sup>、炎症性腸疾患などが鑑別となる。本疾患群で下血を呈するものは FPIES と FPIAP である。特に FPIAP の多くは、内視鏡検査で下部結腸にリンパ濾胞過形成を伴っており、病理所見は

好酸球性腸炎の像を呈することが多い。

#### \* 新生児一過性好酸球性腸炎 (Neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC)

特に哺乳前の新生児で、好中球や好酸球の増加を伴い下血や嘔吐を来たすが全身状態が比較的良好な一群がある。直腸粘膜を観察すると粘膜の充血、発赤、出血、リンパ濾胞の結節性増殖が確認され、血清中には好酸球の関与を示唆する eosinophilic cationic protein (ECP) の著明な増加が確認される。組織検査では FPIAP と同様、著明な好中球および好酸球浸潤、上皮内への好酸球浸潤および上皮層の破壊像、杯細胞の増加、陰窩炎などを認める。これらの患児では消化管を休めることで下血および粘膜の炎症所見は自然に軽快し、その後、経時的に好酸球数も正常化して行く。一般的に好酸球性胃腸炎は、長期にわたり消化管粘膜に好酸球浸潤が持続しており、新生児期に一過性の経過をたどる本疾患とは異なっている。以上の変化は、抗原摂取とは関係なく、アレルギーとは別の病態である可能性を考慮し、新生児一過性好酸球性腸炎 (Neonatal transient eosinophilic colitis : NTEC) とした<sup>17</sup>。一方、新生児期に下血を来たす NTEC および FPIAP は似通った点が多い。いずれの消化管でもリンパ濾胞の過形成および好酸球浸潤を認め、IgA の産生亢進が確認出来る。その粘膜では、アレルギー関連分子よりも IL-6、CCL11、CXCL13 などがより強く発現しており、その他の病因の存在も示唆される<sup>18</sup>。出生時に NTEC の状態であったものが、初回哺乳後に下血した為、FPIAP と診断されているものもある。特にアレルギーの関与がはっきりしない FPIAP は、NTEC に近い関係にあるものと考えられる。

#### (4) 便秘

本疾患群における便秘の原因として、粘膜筋板から外側の筋層を中心とした好酸球浸潤が挙げられる。好酸球から分泌された化学物質により蠕動運動が抑制されると考えられる。鑑別疾患としては、Hirschsprung 病、鎖肛などの外科的疾患の他、単純な肛門狭窄なども挙げられる。従って、腹部膨満などの理学的所見、腹部単純 X 線もしくは造影検査による腸管の拡張（および狭窄）所見などの他、直腸診にて肛門の性状を確認することが大切である。

#### (5) 他の消化管アレルギーとの鑑別

消化管アレルギーの病態は抗原特異的 IgE の有無で、IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の 3 つに大別される (表 3)<sup>19</sup>。IgE 依存性は、抗原特異的な IgE とそのレセプターを有する組織中の肥満細胞 (即時型反応初期相) および好酸球 (即時型反応遅発相) の関与する病態で、抗原となる食物を摂取した直後から 9 時間前後までの比較的早期に口腔粘膜の腫脹、痒み、嘔吐、下痢、下血、発疹、呼吸障害などのアレルギー症状を呈する。出生後早期には母体からの移行 IgE 抗体の関与が示唆されているが<sup>20</sup>、自らの IgE 産生を認めるのは新生児期以降であり、新生児期・乳児期早期に IgE 依存性の反応を認めることは少ない。混合性は IgE および細胞性免疫が混在した状態であるが、好酸球の影響を強く受けている疾患群も含まれており、病理学的には好酸球性胃腸炎との鑑別が必要である。また、非 IgE 依存性でも経口



摂取直後にアナフィラキシー様症状を呈する症例や、当初は、非 IgE 依存性と診断されたものが、後に混合性、IgE 依存性に移行することもある。

IgE 依存性の診断には、局所における IgE の関与が証明されるべきである。血中 IgE 抗体、スクラッチテスト、免疫組織染色法による粘膜局所の IgE の確認などが参考となる。また、抗原摂取後から症状が出現するまでの反応時間からその可能性を考慮すべきである。ただし、肥満細胞や好酸球は物理的・化学的刺激にも容易に反応する不安定な細胞であり、抗原特異的な反応（アレルギー）なのか非特異的な反応（不耐症）なのか、診断は慎重になされるべきである。

表3 消化管アレルギーの分類

<b>IgE-dependent (IgE 依存性)</b>	
Oral allergy syndrome	口腔粘膜の腫脹、痒みなど
Gastrointestinal anaphylaxis	下痢、発疹、呼吸障害など
<b>IgE and Cell Mediated (混合性)</b>	
Allergic eosinophilic esophagitis	嘔吐など
Allergic eosinophilic gastroenteritis	下血、下痢など
<b>IgE-independent/cell-mediated (非 IgE 依存性)</b>	
Food-protein induced allergic proctocolitis (FPIAP)	下血、下痢など
Food-protein induced enterocolitis syndrome (FPIES)	嘔吐、下痢など
Food-protein induced enteropathy (FPE)	遷延する下痢、体重増加不良など
Coeliac disease	遷延する下痢、体重増加不良など

(Sampson HA. 2004 より改編)<sup>19</sup>

#### e) 重症度

●N-FPIES 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類 中等症以上を対象とする。

I.重症；以下に挙げる重度の症状を伴う場合 ・腸穿孔 ・腸閉塞 ・外科手術が必要となった ・重度のショック ・成長障害 ・低蛋白血症

II.中等症；体重増加不良を認め、疾患最盛期の症状スコア（別表）が 20 点以上の場合

III.軽症；体重増加不良認めず、QOL の低下を伴わない場合 少量の血便が持続しているなど

#### N-FPIES 症状スコア表

40 点以上重症 20-39 点中等症 19 点以下軽症

\*ただし、体重増加不良を認めれば中等症以上とする

全身状態	<input type="checkbox"/> 調子良く、活動制限なし	0 (点)
	<input type="checkbox"/> 月齢相応の活動が、通常より制限される	6
	<input type="checkbox"/> 状態不良でしばしば活動制限あり	12

	<input type="checkbox"/> 発達の明らかな遅れあり	18
体重、SD	<input type="checkbox"/> -1SD 以上	0
	<input type="checkbox"/> -1SD 未満	6
	<input type="checkbox"/> -2SD 未満	12
	<input type="checkbox"/> -3SD 未満	18
嘔吐	<input type="checkbox"/> 嘔気なし	0
	<input type="checkbox"/> 1-2回/日の嘔吐	3
	<input type="checkbox"/> 3-5回/日の嘔吐	12
	<input type="checkbox"/> 6回/日以上嘔吐	16
食欲不振	<input type="checkbox"/> 食欲はある	0
	<input type="checkbox"/> 食欲がないことがある	6
	<input type="checkbox"/> 食欲はいつもない	12
	<input type="checkbox"/> 食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする	16
下痢	<input type="checkbox"/> 0-1回/日の水様便まで	0
	<input type="checkbox"/> 2-5回/日の水様便。月に7日以上	3
	<input type="checkbox"/> 6回以上/日の水様便。1日以上	12
	<input type="checkbox"/> 脱水を起こし、点滴を必要とした	16
血便	<input type="checkbox"/> 血便なし	0
	<input type="checkbox"/> 少量の血が混じる程度。月に4日以上	3
	<input type="checkbox"/> 明らかな血便。月に4日以上	12
	<input type="checkbox"/> 大量の血便。月に4日以上	16

## f) 治療

診断後の治療の定型的方法

Step 1. ミルクもしくは母乳の哺乳中止

Step 2 (軽症). 母の食事を制限した母乳もしくは加水分解乳を中心とした栄養

Step 3 (中等症). 加水分解乳を中心とした栄養、抗アレルギー薬の投与

Step 4 (重症). 絶食、アミノ酸乳を基本とする栄養

Step 5 (重症～劇症). 中心静脈栄養、成分栄養剤を基本とする栄養、場合によってはステロイド全身投与

治療は、食物アレルギーのそれに準じる。軽症では、母の食事制限を指導しながら母乳投与もしくは加水分解乳を使用することから開始する。症状が改善しない場合は成分栄養剤も考慮し、下血や嘔吐などを来さない栄養法を探す。好酸球性炎症が強い場合は、抗アレルギー薬が有効なこともある。低栄養状態にある場合は、組織の回復にも時間が掛かることを考

慮し、栄養状態の改善ならびに体重増加に努める。

急性期は、消化器症状および全身状態の改善が急務となる。抗原の連続投与はさらなる反応が誘導されることから、治療の基本は抗原(ミルク)を摂取しないことである。特に大量の下血やバイタルサインに変化をきたすような重症～劇症の場合は、経腸栄養を中止し、経静脈栄養で全身管理する必要性も考慮する。一般的には、障害された粘膜上皮細胞が再生する3～5日間は抗原性のないものを、また、粘膜全体が再構築する2～3週間は、抗原性の強い蛋白質の摂取は避けるべきである。

重要臨床仮題2「適切な初期治療法は？」

CQ2-1. 適切な抗原除去療法は？

加水分解乳、アミノ酸製剤、母親の食事指導、6種抗原除去などに言及

CQ2-2. 薬物療法は有用か？

ステロイド薬、抗アレルギー薬、免疫調節薬にも言及

## f) 予防

新生児期から乳児期は、経口的に摂取した食物に対して、免疫寛容を誘導する大切な時期である<sup>21</sup>。急性期は、症状改善の目的で抗原摂取を中止しなくてはならない一方、局所の炎症が治まり、消化機能やバリアー機能が回復した後は、寛容誘導の為に食物を摂取することが必要である。特に母乳には、食物由来のペプチドのみならずTGF- $\beta$ などのサイトカインが含まれており、児がそれら食物に対して寛容を誘導するのに適している。妊娠中や授乳中の母親は、万遍なく色々な食物を摂取することがアレルギー発症の予防に大切であると考えられる。

重要臨床仮題2「適切な維持療法は？」

CQ3-1. 抗原除去はいつまで必要か？（経口減感作療法にも言及）

CQ3-2. 次子への対応は必要か？（妊娠中・授乳中の栄養指導法も言及）

## おわりに

「母乳やミルクを飲んで、抗原特異的に免疫学的反応を介して嘔吐・下痢・血便・体重増加不良などの消化器症状を来す疾患」すなわちFPIES, FPIAP, FPEを総称し「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症」として診断・治療のガイドラインをまとめた。これらの多くの症例で乳児期後期までに寛容が誘導され、食物制限が不要となっていることを考慮すると、本疾患は単なるアレルギー疾患ではなく、寛容が誘導される過程を見ている可能性も十分に念頭に入れ診断・治療にあたられる事を切望する。

## 文献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会. 食物アレルギー診療ガイドライン 2012. 協和企画. 東京, 2011.
- 2) 新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針 (Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Non-IgE mediated Gastrointestinal Food Allergy in neonates and infants). 厚生労働省難治性疾患研究班、新生児-乳児アレルギー疾患研究会、日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループ. 2014年1月7日改訂. <http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
- 3) Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014; 46: 895-900.
- 4) Shoda T, Morita H, Nomura I, et al. Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries. *Allergol Int* 2015; 64:260-5.
- 5) Ohtsuka Y, Jimbo K, Inage E, et al. Microarray analysis of mucosal biopsy specimens in neonates with rectal bleeding: Is it really an allergic disease? *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1676-8.
- 6) Nowak-Wegrzyn A, Katz A, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
- 7) 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* 2011; 127:685-688.e8.
- 8) Maluenda C, Phillips AD, Briddon A, et al: Quantitative analysis of small intestinal mucosa in cow's milk-sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3:349-356.
- 9) Nagata S, Yamashiro Y, Ohtsuka Y, et al: Quantitative analysis and immunohistochemical studies on small intestinal mucosa of food sensitive enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 20: 44-48.
- 10) Morita H, Nomura I, Orihara K, et al. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131: 590-2.e1-6.
- 11) Staelens S, Van den Driessche M, Barclay D, et al. Gastric emptying in healthy newborns fed an intact protein formula, a partially and an extensively hydrolysed formula. *Clin Nutr* 2008; 27: 264-8.
- 12) 友政 剛, 大浜 用克, 日本小児消化管機能研究会ワーキンググループ, 他. 小児胃食道逆流症診断治療指針の報告(解説). *日児誌* 2006; 110:86-94.
- 13) Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 388-97.
- 14) Menard-Katcher C1, Swerdlow MP, Mehta P, et al. Contribution of Esophagram to the Evaluation of Complicated Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;

61: 541-6.

15) MacDonald TT, Ferguson A. Hypersensitivity reactions in the small intestine. 2. Effects of allograft rejection on mucosal architecture and lymphoid cell infiltrate. *Gut* 1976; 17: 81–91.

16) DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008; 20: 703-8.

17) Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, et al: Neonatal transient eosinophilic colitis causes rectal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastro Hepato Nutr* 2007; 44: 501-505.

18) Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, et al. Outcome of infants presenting rectal bleeding: A retrospective study in a single institution. *Pediatr Int* 2014; 56: 884-890.

19) Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19.

20) Bønnelykke K1, Pipper CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 646-51.

21) Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 623-30.

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎、全国Web登録症例の臨床情報検討

研究協力者 鈴木 啓子 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部

---

## 研究要旨

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、近年急激に患者数が増えているが、その病態についてはまだ不明な点が多く、臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。新生児-乳児消化管アレルギーAサイトに登録頂いた症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類に基づき、検討を行った。その結果、クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

2015年度は、問題となっていた欠損値を減らすため、各主治医にrewriteを促し、論文化可能なレベルまで、データクリーニングを行うことができた。

---

### A. 研究目的

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎は、近年急激に患者数が増加しているが、IgE依存性食物アレルギーの1/30程度の発症率であるため、その病態には不明な点が多い。臨床的特徴を明らかにする目的で患者の医療情報登録システムをWeb上に構築し全国から患者情報を募った。

さらに、欧米において確立された疾患概念と、日本の患者の臨床的特徴が異なる点があるため、日本の患者の詳細な臨床的特徴を明らかにし、疾患概念構築を目指した。

### B. 研究方法

オンラインシステムAサイトに登録頂いた718症例のうち、Miceli Sopoの診断基準を満たす1歳未満発症362症例について、クラスター分類（嘔吐、血便の有無により4グループに分類；J Allergy Clin Immunol 2011）に基づき、臨床像・検査結果・食物負荷試験の結果・治療・合併症等について検討を行った。

2015年度は、欠損値を減らすため、各主治医にrewriteを促し、論文化可能なレベルまで、データクリーニングを行った。

### C. 研究結果

発症日令は、クラスター1（嘔吐+、血便+）は有意に早かった（中央値 CL2 12.5日、CL3 34日、CL4 29日に対してCL1 7日）。イレウス、消化管穿孔などの重症合併症は、6.4%に見られ、クラスター1に多かった。各種検査においては、クラスター3ではCRPが有意に高値であった（中央値 CL1 0.49mg/dl、CL2 0.46mg/dl、CL4 0.11mg/dlに対してCL3 3.79mg/dl）。milk-specific IgEはクラスター4では他と比較して、陽性率が低かった

（CL1 17%、CL2 24.2%、CL3 19.1%に対してCL4 5.0%）。ALSTでは、クラスター1とクラスター2において陽性率が高かった（CL3 41.2%、CL4 57.1%に対してCL1 74.6%、CL2 77.3%）。病理所見ではクラスター4での好酸球の増多の陽性率が高い傾向にあった（CL1 71.4%、CL2 77.8%、CL3 66.7%に対してCL4 93.3%）。また、早期寛解例がクラスター1に多いことが判明した。治療では、アミノ酸乳による治療が高度加水分解乳・母乳に比して症状再燃率が低かった（症状再燃率はアミノ酸乳13.9%、加水分解乳28.2%、母乳24.4%）。

### D. 考察

クラスターごとの臨床的特徴が明らかとなった。特に、海外でほとんど報告のない、クラスター1については、重症合併症を合併する症例が多く、早期の診断治療の重要性が明らかとなった。

診断治療指針公開後開始した患者登録であり、早期の適切な治療的診断が行えているためか、これまでの報告と比較し合併症が少ない印象であった。

統計学専門家の参画の元、十分な検討が行えたと考えられるため、論文化を進める。

現在、好酸球性消化管疾患および新生児-乳児消化管アレルギーオンラインシートBサイトを稼働しており、今後新たな情報を分析することでさらなる病態の解明に努めていく予定である。

### E. 結論

今回の検討で、各クラスターの臨床的特徴を明らかにすることができた。これからの新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の診断・治療の確立に貢献することができたと考えられた。

## F. 研究発表

1. 鈴木 啓子, 野村 伊知郎, 正田 哲雄, 森田 英明, 折原 芳波, 大矢 幸弘, 松本 健治, 消化管アレルギー-新生児-乳児消化管アレルギー全国 Web 登録症例の臨床情報検討, 第 64 回日本アレルギー学会、2015 年 5 月 26-28 日、高輪 東京.
2. Ichiro Nomura, Hiroko Suzuki, Tetsuo Shoda, Hideaki Morita, Kanami Orihara, Yukihiro Ohya, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto, Clinical Characteristics of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy: Analysis of Nation-Wide Web-Based Online Patient Registry, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Annual Meeting, March 4-7, 2016.

2016/1/12

## 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

### Consensus Recommendations for diagnosis and treatment of Non-IgE mediated Gastrointestinal Food Allergy in Neonates and Infants

厚生労働省難治性疾患研究班、新生児-乳児アレルギー疾患研究会、日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループ

2016年1月12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、新生児-乳児消化管アレルギーと同義）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、体重増加不良などの非特異的症候のみの場合もある。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抗体は検査としての価値は低く、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21～28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。

本症の確定診断の方法は、次の2つである。いずれか一つを満たせばよい。

① 原因食物の負荷試験による症状誘発

② 消化管組織検査による他疾患の除外および好酸球増加の証明

しかし、これらが行えない場合もある。以下の手順を踏んで診療を行うと良い。

**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（体重曲線を描くこと）

Step 5. 確定診断および離乳食開始のための負荷試験



## 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

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。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が 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グ、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	✦	リンパ濾胞増殖症
✦	消化管閉鎖	✦	メッケル憩室症
✦	細菌性腸炎	✦	中腸軸捻転
✦	偽膜性腸炎	✦	腸重積
✦	溶血性尿毒症症候群	✦	幽門狭窄症
✦	寄生虫疾患	✦	ヒルシウスプルング病
✦	乳糖不耐症	✦	早期発症クローン病
✦	新生児メレナ	✦	早期発症潰瘍性大腸炎
✦	母乳性血便		
✦	Cytomegalovirus 腸炎		

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。

- 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；30%以上では診断価値が高い）
- 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる
- 質の高い（食物抗原が LPS 除去されている）リンパ球刺激試験で基準値を越える値
- 血清 TARC 高値（アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解中に限る）
- 牛乳特異的 IgE 抗体（初発時陽性率 32.1%<sup>10</sup>）
- （パッチテスト、プリックテストは有効性不明）

a) の場合は単独で“確定診断”とする。この場合、正確には好酸球性胃腸炎との病理学的診断名となる。b, c) のいずれかが陽性的の場合“強い疑い症例”とする。d, e, f) のいずれかひとつが陽性的の場合“疑い症例”とする。a~f) すべてが陰性であっても本症を否定す

## 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

ることはできない。このような場合、負荷試験で確定診断が可能である。

**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。体重減少が長期にわたり、かつ著しい場合には経口の栄養摂取が難しい場合がある。中心静脈栄養を積極的に行う。

**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。症状出現直後の負荷試験は、消化管粘膜の炎症が持続しているため偽陽性を呈する可能性が高く、診断的価値が低い。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、または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。

患者への難治性疾患医療費助成の方法があり（<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3740> 参照）新生児-乳児の患者では Step 1-4 を満たしていれば、認可されることが多い。即時型食物アレルギーと明確に分けるために、“新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎”の病名を使用する。

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

## 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

### 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

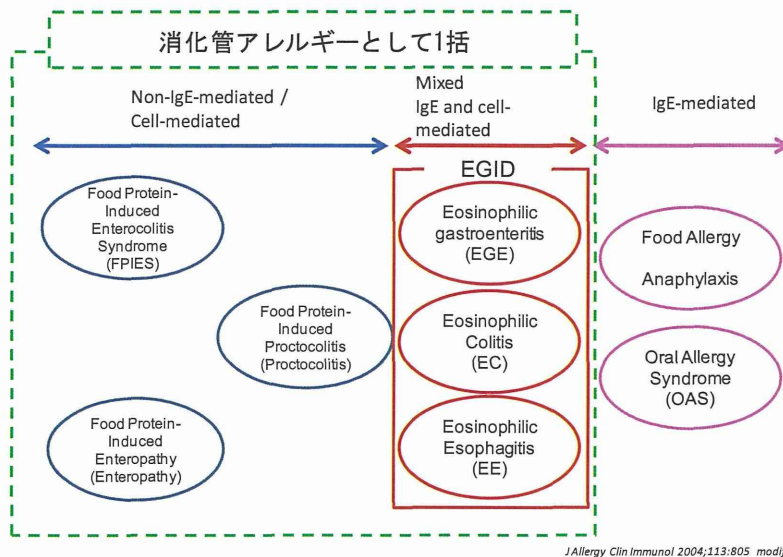
### 欧米における疾患概念

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、乳児期の非 IgE 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ものが少なくない。一方、これらの概念に厳密には当てはまらない患者も多く存在し、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<sup>1,2)</sup>

- 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<sup>3,4)</sup>。
- II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis)<sup>5)</sup>; 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)<sup>6)</sup>; 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。欧米には組織好酸球増加の報告はない点が特徴であり、不思議に思われる。
- IV. Celiac Disease<sup>7)</sup>; 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。白人に多く、日本人にはほとんど見られない。

I~III を一括して Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy と呼ぶ。



*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) 乳児から成人、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)； 乳児から成人、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を総称し、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が、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多いことに注意。

表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴<sup>8)</sup>（欧米の疾患概念と、本邦で差があることを示すために掲載した）