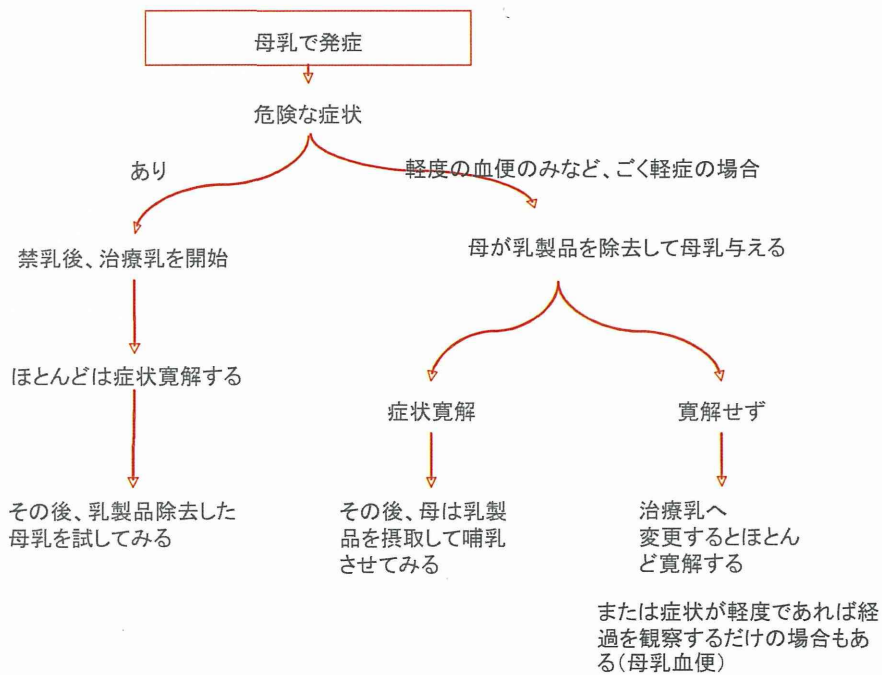


3. 母乳で発症した場合



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。

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もしれないと思える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、電話 03-3416-0181）。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

成育医療研究センター、アレルギー科入院患者のある日の IVH 組成

4 か月女児 体重 6kg のとき、一時は-3.5SD まで体重減少

エレメンタルフォーミュラ経口摂取しながら

ガスター、ビオラクティス、ビオフィェルミン R を内服

リハビックス K1 号	400 mL
プレアミン P	100 mL
塩化ナトリウム(10% 20mL/管)注	15mL
KCL 注(1mEq/mL 20mL/管)	10mL
硫酸 Mg 補正液	5mL
オーツカ MV 注	0.5 組
ノボヘパリン 1000(5000U/5mL/瓶)注	0.5mL
50%ブドウ糖注(200mL/袋)	100mL
ボルビックス(2mL/管) 注	1mL

18mL/hr で中心静脈投与

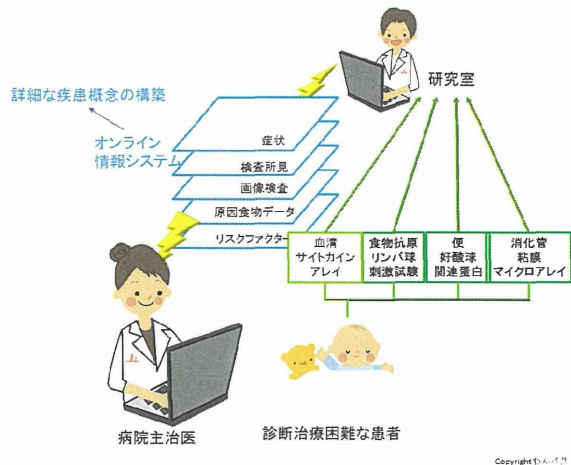
イントラリポスをボルビックスのない日に投与

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

診断検査開発コホート

2015年6月に開始されました。

リンパ球刺激試験、血清サイトカイン、便EDNを同一患者さんで測定する、診断検査開発コホートが開始されました。以下をお読みになって、参加して下さる場合、メールお願いいたします。



診断検査開発コホート行う理由

EGIDは決定的な診断検査がないことから、診断が遅れ治療時期を逸する、重大な合併症を起こしてしまう、などの事象が起きております。現在有望と考えられている研究室レベルの検査法を、前向きのコホート内で、有用性を明らかにすることにより、保険収載を求めること。そして全国の病院で検査結果を得ることができ、速やかな診断治療につながり、患者の健康に資することが目的です。

各検査の意味

① サイトカイン、ケモカインアレイ

疾患活動期の微量血清を用いて、36種類のサイトカイン、ケモカインを同時に測定いたします。これまでに、新生児-乳児消化管アレルギークラスター3に特異的なサイトカインが2つ発見されました。EGIDすべてのサブグループで見つきたいと希望しております。

② リンパ球刺激試験

新生児-乳児で有用な検査です。5種の牛乳蛋白で刺激を行いますが、LPSを高度に除去しているため、疑陽性が非常に少なくなっています。この検査は疾患が改善した後も、しばらくは有効です。

③ 便 Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)

血便や下痢便の中にある好酸球を定量的に測定するために、EDN定量を採用しました。これまでの便粘液好酸球と違って、正常値が決まっています。特にNICUなどで早期診断に使用できるのではないかと期待されています。

④ 消化管組織マイクロアレイ

内視鏡で採取した炎症部位の粘膜から、RNAを抽出し、数万種類のmRNAの発現レベルを測定します。Rothenbergらが、好酸球性食道炎でlandmark paper (JCI 2006)を著した方法です。RNA用の容器、保存液が必要です。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

コホートへの編入の仕方

急性期、慢性期の炎症がある患者さんがいらっしゃって、コホートに編入しても良いと思われたら、メールアドレス nomura-i@ncchd.go.jpまで、患者さんの数行の経過とともに、EGID 診断検査開発コホート参加する旨、提出可能な検査を書いて、お送りください。

手順の概略

1. EGID オンラインシート B サイトに患者さんの初期の医療情報を登録いただき
2. 患者さんから同意書をいただいて
検査検体を提出 (①サイトカインアレイ用 疾患活動期の血清、②リンパ球刺激試験、
③疾患活動期の便 EDN、④疾患活動期消化管組織マイクロアレイ用検体)。
新生児-乳児は①-③をなるべく、幼児-成人は①をお願いします。そして可能な施設は
④もお願いします。
3. 結果は B サイト、各患者さんデータの規定の場所に記入いたします。
4. 後日、患者さんの最終診断名、原因の食物と判定されたもの、寛解の時期などのアウトカムを再度オンラインシート B サイトにご記入いただく

という手順になっております。

アウトカムまで完成できた患者さんの数が多い施設 (または医師) は、論文投稿の際に、共著者に加えさせていただきます。

オンラインシステム B サイト登録

<https://www.egid.jp/> にアクセス

ログイン画面の ID 発行方法をクリック 利用申請フォームに記入して下さい。

少なくとも患者さんの“基本情報”だけは、初期段階でご記入ください。

匿名化番号が、左枠に表示されます。“施設名 B-XXX”のように。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

指定難病

本症は、2015年4月から厚生労働省の指定難病になりました。

<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3931>

好酸球性消化管疾患の1つである新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の病名を使用します。

患者保護者の方が区市町村の役所から申請書をもらい、主治医に書類作成してもらいます。
条件を満たしていた場合、医療費が助成されます。

負荷試験または、病理検査で陽性であれば確実ですが、診断治療のステップ4までを満たしていれば受理される可能性が高いかと思います。

新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎 診断治療指針

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-enterol Nutr* 2000;30(suppl):S58-60.
6. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol 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 21th, 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.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
木下芳一, 石村典久.	好酸球性食道炎.	小澤壯治, 木下芳一編	臨床食道学	南江堂	東京	2015	118-123

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u>	Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations.	J. Gastroenterol Hepatol	30(Suppl1)	71-77	2015
Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, <u>Kinoshita Y</u>	The number and distribution of eosinophils in the adult human gastrointestinal tract: a study and comparison of racial and environmental factors.	Am J. Surg Pathol	39(4)	521-527	2015
Ishimura N, Owada Y, Aimi M, Oshima T, kawada T, Inoue K, Mikami H, Takeuchi T, Miwa H, Higuchi K, <u>Kinoshita Y</u> .	No increase in gastric acid secretion in healthy Japanese over past two decades.	J. Gastroenterol.	50	844-852	2015
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Oshima N, Ishihara S.	Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries.	World J Gastroenterology.	21	8433-8440	2015
Shoda T, Morita H, <u>Nomura I</u> , Ishimura N, Ishihara S, Matsuda A, Matsumoto K, <u>Kinoshita Y</u> .	Comparison of gene expression profiles in eosinophilic esophagitis (EoE) between Japan and Western countries.	Allergology International.	64	260-265	2015

Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, <u>Kinoshita Y.</u>	Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases.	Digestive Endoscopy.		Epub ahead of print]	
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Oshima N, Mikami H, Okimoto E, Jiao DJ, Ishihara S.	Recent progress in research of eosinophilic esophagitis and gastroenteritis: review.	Digestion	93	7-12	2016
Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, <u>Kinoshita Y.</u>	Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation.	PLoS One.	11(1)	E0146191	2016
Suzuki Y, <u>Matsui T</u> , Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.	Circulating interleukin 6 and albumin, and infliximab levels are good predictors of recovering efficacy after dose escalation infliximab therapy in patients with loss of response to treatment for Crohn's disease: A prospective clinical trial.	Inflamm Bowel Dis.	29(1)	2114-2122	2015
Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, <u>Matsui T</u> , Ota A, Iwashita A.	Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.	Pancreas	44	434-440	2015
Hirai F, <u>Matsui T.</u>	Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease	Integr Food Nutr Metab	2	148-150	2015

Beppu T, Ono Y, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Yano Y, Takatsu N, Ninomiya K, Tsurumi K, Sato Y, Takahashi H, Ookado Y, Koga A, Kinjo K, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Yao K.	Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.	Dig Endosc.	27	73-81	2015
Sato Y, <u>Matsui T</u> , Yano Y, Tsurumi K, Okado Y, Matsushima Y, Koga A, Takahashi H, Ninomiya K, Ono Y, Takatsu N, Beppu T, Nagahama T, Hisabe T, Takaki Y, Hirai F, Yao K, Higashi D, Futami K, Washio M.	Long-term course of Crohn's disease in Japan: Incidence of complications, cumulative rate of initial surgery, and risk factors at diagnosis for initial surgery.	J Gastroenterol Hepatol.	30	1713-1719	2015
Hirai F, Watanabe K, Matsumoto T, Iimuro M, Kamata N, Kubokura N, Esaki M, Yamagami H, Yano Y, Hida N, Nakamura S, <u>Matsui T</u> .	Patients' assessment of adalimumab self-injection for Crohn's disease: a multicenter questionnaire survey (The PEARL survey)	Hepatogastroenterology	61	1654-1660	2014
Mitsuyama K, Niwa M, Masuda J, Yamasaki H, Kuwaki K, Takadatsu H, Kobayashi T, Kinjo F, Kishimoto K, <u>Matsui T</u> , Hirai F, Makiyama K, Ohba K, Abe H, Tsubouchi H, Fujita H, Maekawa R, Yoshida H, Sata M, The Kyushu ACP group	Possible diagnostic role of antibodies to Crohn's disease peptide (ACP): results of a multicenter study in a Japanese cohort.	J Gastroenterol	49	683-691	2014
<u>Yamada Y</u> , Toki F, Yamamoto H, Nishi A, and Kato M	Proton pump inhibitor treatment decreased duodenal and esophageal eosinophilia in a case of eosinophilic gastroenteritis	Allergol Int.	64 Suppl	S83-S85	2015

Kato M, Suzuki K, <u>Yamada Y</u> , Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H	Virus detection and cytokine profile in relation to age among acute exacerbations of childhood asthma	Allergol Int.	64 Suppl	S64-70	2015
Moriyama K, Watanabe M, <u>Yamada Y</u> , Shihara T.	Protein-losing enteropathy as a rare complication of the ketogenic diet	Pediatric Neurology	volume 52, Issue 5	526-528	2015
Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, <u>Nomura I</u>	Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33	J Allergy Clin Immunol		in press	2016
Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I	Racial differences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian	Allergol Int		64:253-9	2015
大嶋直樹, <u>木下芳一</u> .	好酸球性消化管障害－好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎－	アレルギーの臨床	35	742-746	2015
<u>木下芳一</u> , 石原俊治.	好酸球浸潤と消化管疾患	成人病と生活習慣病	45(7)	841-847	2015
大嶋直樹, 石原俊治, <u>木下芳一</u> .	好酸球性胃腸炎	診断と治療	103	665-669	2015
宮岡洋一, 塚野航介, 上野さや香, 山之内智志, 楠 龍策, 伊藤聡子, 藤代浩史, 高下成明, 大沼秀行, <u>木下芳一</u>	クローン病に合併した好酸球性食道炎の1例	Gastroenterological Endoscopy	57	128-133	2015
<u>木下芳一</u> , 石村典久, 石原俊治	好酸球性食道炎を惹起する誘因を特定できるか？	分子消化器病	12	13-18	2015
<u>木下芳一</u>	好酸球性消化管疾患診療ガイド	消化器内視鏡	27	479-482	2015

木下芳一, 石村典久, 石原俊治	好酸球性食道炎と 好酸球性胃腸炎の 診断と治療を知る	内科	116	1150-1154	2015
<u>木下芳一</u>	好酸球性胃腸炎	Medical Practice.	32	1373	2015
<u>木下芳一</u> , 沖本英子, 石村典久	好酸球増加症候群, 好酸球性食道炎— 小児と成人を含め て—	別冊日本臨牀 免疫 症候群 (第2版)	35	203-207	2016
<u>山田佳之</u>	【腸をもっと知る】 好酸球性胃腸症	小児外科 (0385-6313)	47巻4号	353-357	2015
正田 哲雄, <u>野村 伊 知郎</u>	腸とアレルギー疾 患における腸の役 割	小児外科	47巻	P341-344	2015
<u>野村 伊知郎</u>	新生児-乳児消化管 アレルギー	小児科診療	78巻9号	p1247-1253	2015

IV. 研究成果の刊行物・別刷

別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No.35 (2016年1月20日発行) 別刷

免疫症候群(第2版)

—その他の免疫疾患を含めて—

II

V. アレルギー性疾患

食物アレルギー

新生児-乳児消化管アレルギー

野村伊知郎

V アレルギー性疾患

食物アレルギー

新生児-乳児消化管アレルギー

Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy

野村伊知郎

V

アレルギー性疾患

Key words : 新生児-乳児消化管アレルギー, 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎, 非IgE依存性, food-protein-induced enterocolitis syndrome(FPIES)

1. 概念・定義

1) 2000 年前後から急激に増加

新生児期～乳児期に発症した, 消化管の非即時型食物アレルギーを一括して新生児-乳児消化管アレルギーと呼ぶ^{1,2)}. ただし, 消化管内視鏡組織検査にて好酸球の増加を認めた場合は, 好酸球性胃腸炎と呼んでも差し支えない.

消化管の非即時型食物アレルギーは, ミルクアレルギーの消化器症状, 食物蛋白誘発胃腸炎など様々な名称で呼ばれていて, 学会会議や論文において, 年に1報程度あるかないかの報告数であったものが, 1990年代終わり頃から急激に増加し, 年に数十報を数えるようになった(図1). 何よりも, 消化管穿孔, 腸閉塞, ショック, 低栄養による発達障害などの症状が10

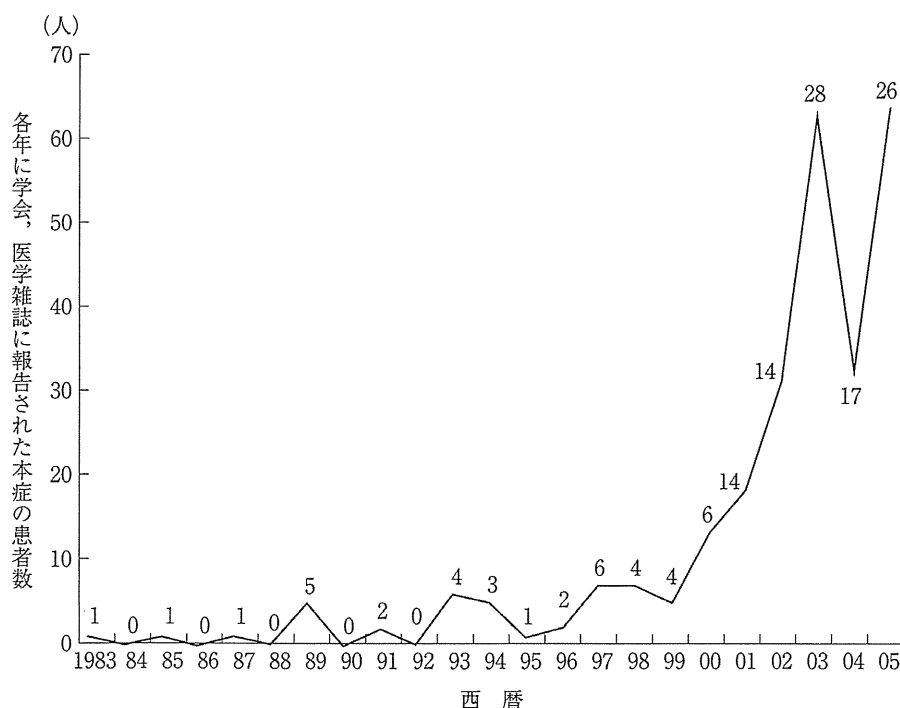


図1 報告数の急激な増加

本症の報告数は1990年代後半から急激に増加してきた。2009年の調査では, 発症率0.21%。グラフ内の数字は報告論文または学会発表の数を示している。

Ichiro Nomura: National Research Institute for Child Health and Development, Department of Allergy and Clinical Immunology 国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部および病院アレルギー科

0047-1852/16/¥60/頁/JCOPY

%程度に起きることがわかり¹⁾、これを可能なかぎり防ぐことが必要であった。一方、検査や治療を丁寧に行えば、ほとんどの患者が症状寛解を期待できることも判明してきた。

本症は鑑別疾患が多く、かつ精度の高い診断バイオマーカーが存在しないため、診断は次のような5つのステップを用いた臨床的診断を行う。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 治療食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(成長曲線を描く)、Step 5 確定診断のための負荷試験。この方法で診断できるものを、新生児-乳児消化管アレルギーと呼ぶわけだが、この病名は、2006年に混乱する病名や定義、診断治療の遅れを憂慮した医師が小児アレルギー学会で集まって討議を開始し、翌年班会議にて決定したものである。2012年には日本小児アレルギー学会食物アレルギーガイドライン委員会にて正式に使用が認められた。本病名に込められた意味は、‘アレルギー’という文言で、治療を行えば治るイメージをもたせること、‘新生児・乳児’から出生直後の新生児から罹患しうることを、‘消化管’から炎症部位がいずれの部分であろうとも診断可能であること、全体から一人の患者も診断不能となる事態を起こさないという意味が込められている。

2) 欧米の疾患概念²⁾

欧米の疾患概念としては、急性反復性嘔吐または下痢が中心の food-protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)、体重増加不良、慢性下痢を主徴とする food-protein-induced enteropathy syndrome (FPE)、体重増加不良はなく、血便のみの症状の food-protein-induced allergic proctocolitis syndrome (FPIAP) がある。

これらの疾患群を総称して non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy と呼ぶが、これは新生児-乳児消化管アレルギーと同義といえる。

3) 指定難病としての病名

また、厚生労働省の難治性疾患克服研究においては、指定難病となるにあたり、通常食物アレルギーとの混同を防ぐ意味から、‘新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎’を使用している。つ

まり、‘新生児-乳児消化管アレルギー’‘新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎’‘non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy’の3つの病名は、同義である。

2. 疫 学

新生児-乳児消化管アレルギーは、1990年代の終わり頃から急激に増加してきた。2009年の東京都全数調査によると、発症率は0.21%であり、毎年2,000人以上が本症に罹患している。男女差はほとんどない。

3. 病 因

本症の病因は、未解明である。ただ2000年頃から突然発症頻度の増加傾向がみられたことを考えると、食餌や環境からの刺激がアレルギー感作を促進しているのではないかと考えられる。

原因食物は、牛由来ミルク95%、母乳20%、米10%、大豆10%である。このほか、卵も数%存在する。これ以外の食物は1%以下である。治療乳にも反応することがあり、高度加水分解乳であっても10-20%、アミノ酸乳にも少数の患者は反応する。

嘔吐と血便が同時にみられる phenotype (クラスター1、後述)は、発症の中間値が日齢7と非常に早く、日齢0から症状がみられることもある。このため、胎内で既に非即時型アレルギーが成立していると考えられる。嘔吐、血便がみられず、体重増加不良が前面に立つ phenotype (クラスター3)は乳児期全般に発症時期が分布しており、生後の感作と考えられる。

4. 病 態

1) 即時型食物アレルギーと非即時型食物アレルギーの違い

食物アレルギーは、原因食物摂取からの時間経過で大きく2つに分類される。摂取後、数分~2時間以内に症状が始まる即時型アレルギーと、摂取後1時間以上~数日を経て始まる、非即時型アレルギーである(図2)。消化管アレルギーは非即時型アレルギーに分類され、恐らく

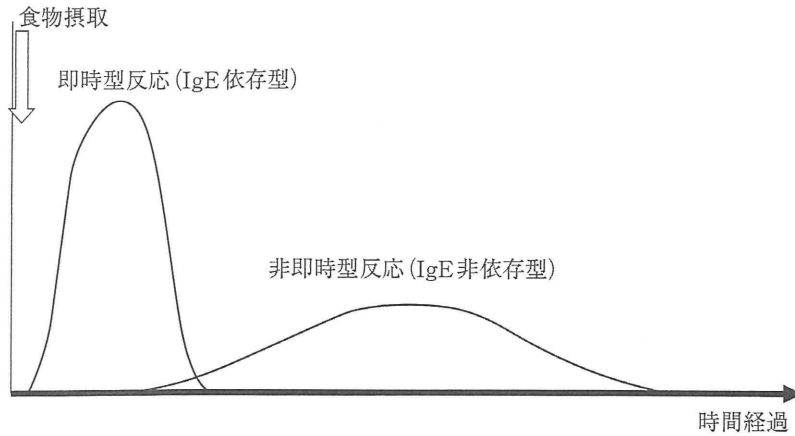


図2 食物アレルギーの時間経過

即時型反応は、摂取後数分～2時間以内に起きることが多く、その機序は、組織に定住しているマスト細胞上の食物特異的IgE抗体2分子と高分子の食物アレルギーが結合することによって起きる。非即時型反応は、それと比して複雑であり、多種の免疫細胞が参画している。

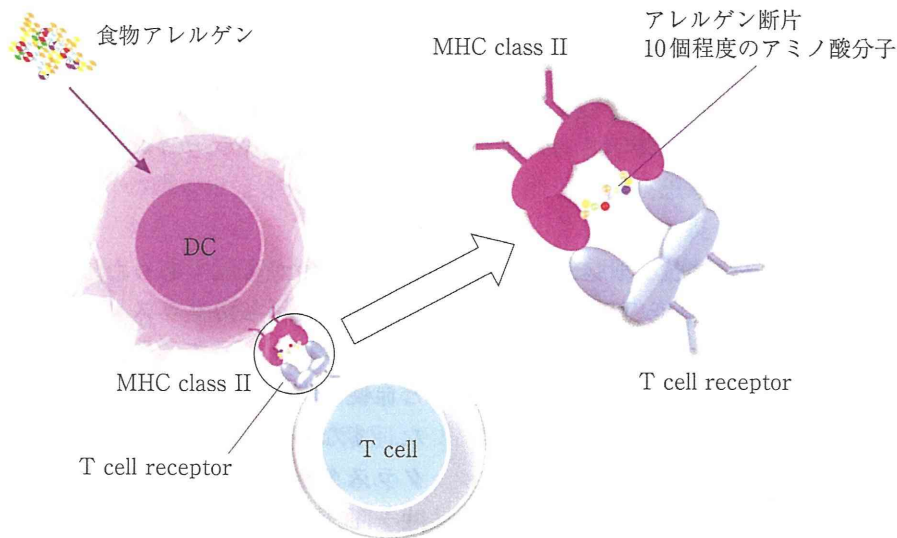


図3 非IgE依存性アレルギーの原因アレルギーの認識

抗原提示細胞(dendritic cell)が、そのMHC class II上に10個程度に切られたアミノ酸鎖を提示し、そのペプチドに特異的なT cell receptorをもつT細胞が活性化されることで反応が始まる。

T細胞がアレルギー認識の中心であり(図3)、抗原提示細胞、上皮細胞、マスト細胞、好酸球そのほかの免疫細胞が協同して炎症を形作っていると予想される。

2) 消化管アレルギーの炎症メカニズム (仮説)

病原体を排除する免疫機構は、大きく3つに分類される。ウイルスや細胞内寄生細菌を制圧する1型免疫(Th1免疫ともいう)、寄生虫や生物が産生する毒物など大型の敵に対する2型免

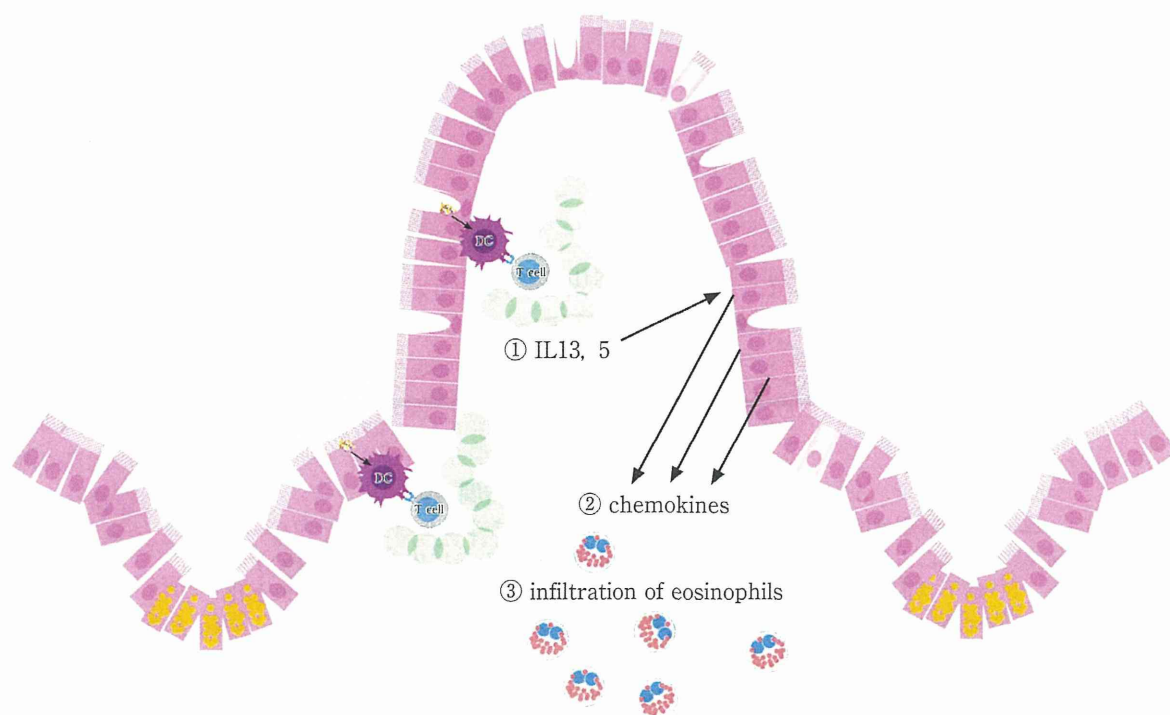


図4 小腸粘膜での好酸球性炎症の成立過程(仮説)

小腸粘膜におけるメカニズムの想像図であるが、①食物抗原が消化管内腔から入り、抗原提示細胞が取り込み、提示する。これを食物特異的T細胞が認識し、IL13をはじめとするサイトカインを放出、周辺組織を2型免疫優位にさせる。②上皮細胞などは、その影響を受けて、ケモカインなどを放出する。③ケモカインによって、好酸球らが組織に引き寄せられる。

疫(Th2免疫, アレルギー免疫), 細胞外寄生細菌, 真菌などに対する3型免疫(Th17免疫)である。我が国の新生児-乳児消化管アレルギーが、長期に原因食物の摂取を続けて、慢性炎症を形作った場合、2型免疫の炎症を示す報告が多い。その病態は明らかとはなっていない³⁾が、図4に予想図を示す。好酸球は組織に集結していると確認しやすいため注目されるが、必須の細胞か否かは現時点ではわからない。一方で負荷試験後の発熱、好中球左方移動や、CRPの陽性化をみる場合もあることなどから、3型免疫、場合によっては1型免疫の発動も示唆される。

3) 4つのサブタイプ(クラスター)について

消化管は、食道から直腸に至る長い腔を形成しているが、そのいずれかの部位が、非即時型アレルギー炎症により、ダメージを受け、本来の機能を狂わされることで症状が発現する。そして、障害部位は、ただランダムに起こるのではなく、ある法則をもっている。負荷試験によ

る確定診断が可能であった患者の臨床症状、検査所見を使用したクラスター分析およびその後の判別分析によって、発症後1カ月以内の嘔吐と血便の有無から4つのクラスターが生成された。すなわち、クラスター1(嘔吐+血便+), 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+)である。それぞれ発症時期、出生体重などに差があり、炎症部位が推定されている(図5)。クラスター1は発症の中間値が日齢7と早く、腸閉塞などの重症者が多い。NICUでの早期発見が鍵となる。また、クラスター3は体重増加不良が唯一の症状であることも多く、診断が遅れやすい。発達障害に注意が必要である。

4) 4つのクラスターとENDOTYPE

この4つのクラスターは、発症時期の差、負荷試験の誘発症状が異なる、リンパ球刺激試験、血清サイトカインアレイ、便 eosinophil-derived neurotoxin など検査所見にクラスター

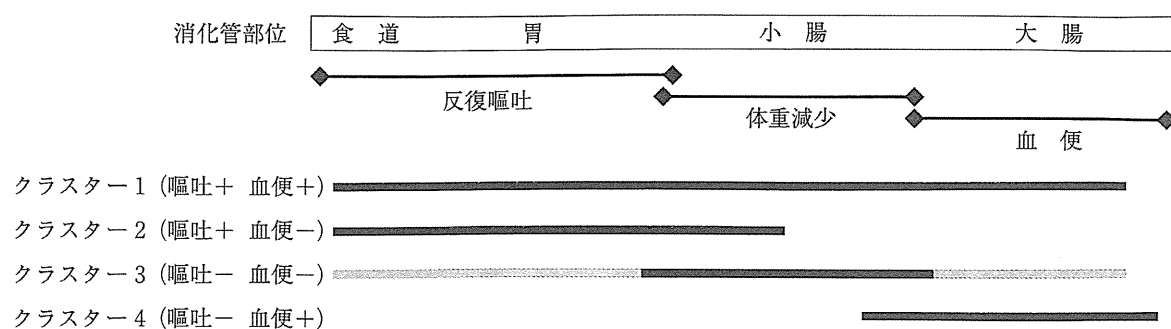


図5 4つのクラスターの症状と消化管障害部位の関係

クラスターごとにみられる症状と、症状から想像される、消化管の炎症部位との関係を図にしたもの。

ごとの特徴があることなどから、単なる phenotypeにとどまらず、ENDOTYPEとなる可能性がある。

5) クラスター分類と欧米の症候群との異同
4つのクラスターは、欧米の疾患概念に照らし合わせると、クラスター2はFPIESに、クラスター3はFPEに近い。クラスター4は欧米のFPIAPがS状結腸以下に限局するのに対し、全結腸に炎症があることから、food-protein-induced colitisとでも呼ぶべきであろうか。クラスター1は、欧米からの報告はほとんどないが、FPIES+血便のグループといえる。

5. 診断と鑑別診断

1) 診断治療の流れ

診断治療の流れは、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(成長曲線を描く)、Step 5 確定診断のための負荷試験、で行うとよい。確定診断は負荷試験によるが、近年は、その誘発症状が重いことが問題となっている。重症者や、保護者が望まない場合には行わず、2-3歳まで寛解状態を続ける方法もある。負荷試験はクラスターごとにデザインが異なる。詳細は関連ウェブサイト1), 2)をご覧ください。

2) 鑑別診断の難しさ

多くの疾患を鑑別する必要がある(関連ウェブサイト1), 2))。しかし、本疾患であれば、診断的治療によって消化管の炎症症状は消失する

はずである。消失しない場合は、もう一度鑑別診断を行うべきであり、消化管全体の内視鏡組織検査などが必要となる。本症の診断治療に慣れた医療機関に転送することも重要である。

3) 検査

以下特に診断治療のステップ2において行われる検査を挙げる。

a. 末梢血好酸球

20%以上の高値であれば、診断的価値は高い。特に30%以上あり、重症アトピー性皮膚炎、血液腫瘍疾患などがなければ、本症を強く疑う。アレルギー炎症が強くなるとむしろ組織に動員されて、血中から消えることがあり注意が必要である。

b. C-reactive protein(CRP)

炎症反応が陽性となることも少なくない。細菌感染と鑑別が難しいことがある。

c. 血清総タンパク、アルブミン

消化管の吸収障害やタンパク漏出性胃腸症、低栄養状態がある場合に低値となる。

d. リンパ球刺激試験

牛乳タンパクがアレルゲンとなっている場合に有用である^{4,5)}。ただし、感度は高いとはいえず、クラスター1と2で70%程度、クラスター3, 4が50%前後である(正田ら, American Academy of Asthma, Allergy and Immunology 2014)。また疑陽性が少なくないことに注意しなければならない。陽性であっても、他疾患が除外されるわけではない。