

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¹。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²。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^{3,4}、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⁵。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⁶。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⁶。

food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) : 食物蛋白誘発胃腸炎

food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP) : 食物蛋白誘発直腸大腸炎

food protein-induced enteropathy (FPE) : 食物蛋白誘発胃腸症

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。

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。

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: FPIAP とすることが提唱されている⁷。

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^{8,9}。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¹⁰。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¹¹。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¹²。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¹³。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¹⁴。

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	兪径ヘルニア嵌頓
腸重複症	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
Hirschsprung 病		腹腔内腫瘍
Hirschsprung 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^{8,9}。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- γ や TNF- α などを産生し粘膜障害を来すことが知られている¹⁵。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¹⁶。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）

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

後天性：食物過敏性腸症、慢性痔瘻、胆道閉鎖症、短腸症候群など

その他：Hirschsprung 病など

2) 栄養素の漏出

リンパ管のうっ滞・形成異常：腸リンパ管拡張症、Menetrier 病など

血管における透過性の亢進：低栄養状態、肝不全など

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）

先天異常：先天性クロール下痢症、副腎生殖器症候群など

腫瘍：VIP ホルモン産生腫瘍など

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

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

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

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

Toddler's diarrhea

微量元素欠乏症

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)¹⁷、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¹⁷。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¹⁸。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える。

(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)¹⁹。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²⁰、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

IgE-dependent (IgE 依存性)	
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
IgE and Cell Mediated (混合性)	
Allergic eosinophilic esophagitis	嘔吐など
Allergic eosinophilic gastroenteritis	下血、下痢など
IgE-independent/cell-mediated (非 IgE 依存性)	
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)¹⁹

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	調子良く、活動制限なし	0 (点)
	月齢相応の活動が、通常より制限される	6
	状態不良でしばしば活動制限あり	12

	発達の明らかな遅れあり	18
体重、SD	-1SD 以上	0
	-1SD 未満	6
	-2SD 未満	12
	-3SD 未満	18
嘔吐	嘔気なし	0
	1 - 2 回 / 日の嘔吐	3
	3 - 5 回 / 日の嘔吐	12
	6 回 / 日以上の嘔吐	16
食欲不振	食欲はある	0
	食欲がないことがある	6
	食欲はいつもない	12
	食欲はほとんどなく、経管栄養などを必要とする	16
下痢	0 - 1 回 / 日の水様便まで	0
	2 - 5 回 / 日の水様便。月に 7 日以上	3
	6 回以上 / 日の水様便。1 日以上	12
	脱水を起こし、点滴を必要とした	16
血便	血便なし	0
	少量の血が混じる程度。月に 4 日以上	3
	明らかな血便。月に 4 日以上	12
	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²¹。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、寛容誘導の為にも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-β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

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://nrichd.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, Pippert 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.