

新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 Minds 準拠診療ガイドライン

注 Minds センター承認前につき公開不可

2017 年 5 月 28 日

診療ガイドライン作成主体

厚生省好酸球性消化管疾患研究班

日本小児アレルギー学会

日本小児栄養消化器肝臓学会

日本消化器病学会

目次・クリニカルクエスチョン

I .	本ガイドライン作成にあたって	2
	統括委員長 野村伊知郎.....	2
	作成委員長 山田 佳之.....	3
	作成チームリーダー 大塚 宜一	4
II .	診療ガイドライン作成組織	5
III .	ガイドライン作成方法	8
IV .	利益相反に関して	12
1 .	はじめに	13
2 .	疫学的特徴.....	13
3 .	診療の全体的な流れ.....	13
	a) 定 義.....	13
	b) 分 類.....	14
	c) 診 断	15
CQ 1-1	適切な診断・検査法とは何か？	53
CQ 1-2	消化器検査は有用か？.....	54
CQ 2-1	抗原除去が必要か？	60
CQ 2-2	薬物療法が有用か？	61
CQ 3-1	抗原除去はいつまで必要か？	62
CQ 3-2	次子への対応は必要か？	62

－ 1. 本ガイドライン作成にあたって －

統括委員長 野村 伊知郎

(編集中)

－ 1. 本ガイドライン作成にあたって －

作成委員長 山田 佳之

(編集中)

－ 1. 本ガイドライン作成にあたって －

本ガイドラインは、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新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症(non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy)を対象に作成した。本ガイドライン作成にあたっては、「新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症」の名称が複雑であり、様々な名称が学会ごとに用いられて来たこと、新生児・乳児が対象の為、その病態がいまだ不明な点が多いこと、その診断・治療法も確立されておらず、ガイドラインを作成するには十分なエビデンスに乏しいこと、などの問題点が指摘された。しかし、その患者数は増加傾向にあり、臨床の場では診断の遅れにより重篤化する症例や他疾患との鑑別が不十分であった症例なども少なからず存在しており、ガイドライン更新の必要性が高まっていた。そこで、これまで作成された「新生児・乳児消化管アレルギー」のガイドラインに、今まで以上に消化器病専門医の意見を加えることで、より完成度の高いガイドラインを作成することを目指した。

今回のガイドライン作成に際しては、厚生省好酸球性消化管疾患研究班を主体とし、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本消化器病学会の協力で、本症のガイドラインを「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014」に準拠し作成した。前述の通り、現状では、十分なエビデンスのある臨床検討はなされておらず、総論は作成委員によるエキ

スパートオピニオンの形でまとめ、検査・診断・治療・予防に関しては今まで学術誌に掲載されたレビュー・論文・症例報告などをシステマティックレビューチームにまとめて頂き、作成委員でその内容を検証した。本ガイドラインの作成に際しては、アレルギー病専門医と消化器病専門医がそれぞれの立場から十分に意見交換することができ、より公平な立場でガイドラインを作成することが出来たことを申し添えたい。

最後に本ガイドラインの作成の機会を設けて頂いた統括委員長の野村伊知郎先生と作成委員長の山田佳之先生ならびに作成にご尽力いただいた、関係各位に心から御礼申し上げる。

新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症ガイドライン 作成チームリーダー
大塚 宜一

- II. ガイドライン作成委員 -

統括委員（五十音順敬称略）

統括委員長 委員	国立成育医療研究センター アレルギー/免疫アレルギー研究部 東北労災病院 消化器内科 島根大学医学部第二内科 福井大学医学部小児科 昭和大学医学部小児科 大阪医科大学小児科 パルこどもクリニック 国際医療福祉大学 化学療法研究所附属病院 外科 祐天寺ファミリークリニック 患者さんお母様 京都大学医学部消化器内科 福岡大学筑紫病院消化器内科 福岡大学筑紫病院内視鏡部 順天堂大学医学部小児科 国立成育医療研究センター研究所 国立成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー研究部 国立成育医療研究センター アレルギー科 国立成育医療研究センター消化器科 群馬県立小児医療センターアレルギー・感染免疫・呼吸器科 順天堂大学医学部小児科	野村 伊知郎 大原 秀一 木下 芳一 大嶋 勇成 今井 孝成 玉井 浩 友政 剛 吉田 雅博 西 凜 篠島 沙織 千葉 勉 松井 敏幸 八尾 建史 工藤 孝広 斎藤 博久 松本 健治 大矢 幸弘 新井 勝大 山田 佳之 大塚 宜一
-------------	--	--

作成委員（五十音順敬称略）

作成委員長	群馬県立小児医療センター アレルギー・感染免疫・呼吸器科	山田 佳之
	【新生児-乳児グループ】	
グループリーダー 委員	順天堂大学小児科 トロント小児病院 (SickKids Hospital) 消化器科 大阪府立母子保健総合医療センター総合小児科/呼吸器・アレルギー科 東千葉メディカルセンター 小児科 宮城県立こども病院 総合診療科 静岡県立こども病院 免疫アレルギー科 順天堂大学医学部小児科 神奈川県立こども医療センターアレルギー科	大塚 宜一 石毛 崇 位田 忍 井上 祐三朗 角田 文彦 木村 光明 工藤 孝広 高増 哲也

信州大学医学部小児医学教室	中山 佳子
国立成育医療研究センター アレルギー/免疫アレルギー研究部	野村 伊知郎
昭和大学医学部小児科	宮沢 篤生
群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之

【幼児-成人グループ】

グループリーダー	群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	山田 佳之
委員	秋田大学消化管内科学	飯島 克則
	福岡大学筑紫病院消化器内科	石川 智士
	島根大学医学部第二内科	石村 典久
	順天堂大学医学部小児科	大塚 宜一
	順天堂大学医学部小児科	工藤 孝広
	埼玉医科大学病院 総合診療内科/アレルギーセンター	小林 威仁
	信州大学医学部小児医学教室	中山 佳子
	国立成育医療研究センター アレルギー/免疫アレルギー研究部	野村 伊知郎
	大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学	藤原 靖弘
	岩手医科大学消化器内科	松本 主之
	近畿大学医学部奈良病院 小児科	虫明 聡太郎
	大阪医科大学小児科	余田 篤

システマティックレビュー（五十音順敬称略）

【新生児-乳児グループ】

大阪医科大学 小児科教室	青松 友槻
沖縄県立中部病院小児科	岩間 達
群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	鎌 裕一
昭和大学医学部小児科	清水 麻由
群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫・呼吸器科	清水 真理子
順天堂大学医学部小児科	神保 圭佑
戸田中央総合病院小児科/成育医療研究センター研究所 免疫アレルギー・感染研究部	鈴木 啓子
済生会横浜市東部病院小児肝臓消化器科	十河 剛
国立成育医療研究センター 総合診療部	田中 雄一郎
さいたま市民医療センター小児科	西本 創
秋田大学医学部小児科	野口 篤子
国立成育医療研究センター	福家 辰樹
名古屋医療センターアレルギー科	二村 昌樹

福井大学医学部小児科学教室	村井 宏生
順天堂大学医学部小児科	森 真理
国立病院機構相模原病院 小児科	柳田 紀之
市立貝塚病院	山崎 晃嗣
東京都立小児総合医療センターアレルギー科	吉田 幸一

【幼児-成人グループ】

順天堂大学医学部小児科	青柳 陽
東部地域病院小児科	稲毛 英介
秋田大学大学院医学系研究科 総合診療・検査診断学講座	植木 重治
島根大学医学部第二内科	大嶋 直樹
仙台オープン病院 消化器内科	楠瀬 寛顕
国立成育医療研究センター アレルギー科	佐藤 未織
大阪市立大学消化器内科学	須川 貴史
筑波大学小児科	田川 学
順天堂大学医学部小児科	細井 賢二
九州大学大学院病態機能内科学 消化器研究室	森山 智彦
久留米大学小児科	柳 忠宏
国立成育医療研究センター アレルギー科	吉田 明生

オブザーバー

パルこどもクリニック	友政 剛
福井大学医学部小児科	大嶋 勇成
昭和大学医学部小児科	今井 孝成
祐天寺ファミリークリニック	西 凜
済生会横浜市東部病院 小児肝臓消化器科	十河 剛
筑波大学小児科	田川 学

－ III. ガイドライン作成方法 －

1. 本ガイドラインの目的

本ガイドラインは、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新生児・乳児を対象に、鑑別および検査を適切に進め、本症と正しく診断し、適正な治療・栄養管理すること、また、次子への過剰な管理がなされないようにすることを目的とした。

2. 本ガイドラインの利用者

一次医療、二次医療および三次医療の現場で対象患者の診療に関係する小児科医、アレルギー科医、小児消化器病医とその医療に携わるすべての看護師、栄養士、薬剤師などの医療者および患者家族を対象とした。

3. 本ガイドラインを使用する場合の注意事項

本ガイドラインの推奨は臨床的・科学的に満たすべき標準的な指針を示し、本ガイドラインの記述や内容に関しては学会が責任を負うものとする。一方で個々の患者への適用は対象となる患者の個別性に十分配慮し、医療チームが責任をもって決定すべきものである。診療結果に対する責任は直接の診療担当者に帰属すべきものであり、学会が責任を負うものではない。

4. ガイドラインの作成方法

本ガイドラインは Evidence-based Medicine の考え方に準じて、「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014」¹⁾を参考に作成した。診療の現場で影響が大きいと考えられる重要臨床課題について、臨床アルゴリズムに基づきクリニカルクエスチョン（Clinical question:CQ）を設定し、CQ 毎に システマティックに文献を検索し、一部はハンドサーチを行い、信頼性の高い根拠を中心に知見を評価し推奨文を作成した。エビデンスが乏しい CQ については、作成委員間で議論し、日本の医療状況等を加味して推奨度を示した。

ガイドライン案は内部および外部評価委員によって専門的な立場から評価を受け、さらに学会ホームページに公開しパブリックコメントを募集した。外部評価委員の3名の先生はそれぞれ消化器内科、小児科、作成方法論的な立場からご評価いただき、ご指摘を受けた項目を加筆修正した。学会のガイドライン委員会によって組織された内部評価委員からも評価を受け、修正を加えた。これらの幅広い意見に基づき変更の後に公表にいたった。

5. 文献検索法、エビデンスレベル、推奨の強さ

1) 文献検索法

エビデンス収集はそれぞれの CQ からキーワードを抽出し、学術論文を網羅的に収集した。データベースは、英語論文は MEDLINE、Cochrane Library、日本語論文は医学中央雑誌を用いた。本疾患が新生児・乳児を対象とした稀少な疾患であることから、その診断や治療法に関して十分なエビデンスに乏しいことを考慮し、検索期間の制限を設けず検索日までを検索期間とした。さらに必要と思われる文献はハンドサーチで追加した。検索式、検索日、対象となった論文数を本ガイドラインの最終章「資料」に記載した。

2) 文献のエビデンスレベルの分類法

網羅的に抽出された論文をタイトルと抄録から一次スクリーニングし、その後論文の本文から二次スクリーニングを行い、エビデンス総体を作成した。エビデンスの選択基準は、日本語、および英語論文で、人に関する臨床研究を対象とした。研究デザイン（表 1）や内容の評価を行い、設定された患者アウトカムごとにエビデンスが強いものを採用した。除外基準として、遺伝子研究や動物実験は除外した。エビデンス総体の評価に際して、各論文に対して研究デザインを含め、論文情報を要約した構造化抄録を作成した。各研究の初期評価は、メタ群、ランダム群を「初期評価 A」、非ランダム群、コホート群、ケースコントロール群、横断群を「初期評価 C」、ケースシリーズ群を「初期評価 D」とした（表 1,2）。各研究のバイアスリスク、非直接性の評価と効果指標に関連するデータを抽出し、エビデンスを下げる要因として、研究の質にバイアスリスクがある、結果に非一貫性がある、エビデンスの非直接性がある、データが不正確である、出版（報告）バイアスの 5 項目、エビデンスレベルを上げる要因として、大きな効果があり交絡因子がない、可能性のある交絡因子が真の結果をより弱めているの 2 項目を評価した。エビデンス総体の統合は、今回の CQ の特性から定性的システマティックレビューを中心とし、エビデンス総体の強さを A、B、C、D で評価判定した（表 2）。

3) 推奨度分類

各 CQ の重要なアウトカムに対するエビデンス総体の質に加えて、益と害のバランス、患者・保護者の希望、コスト、日本の保険診療制度などの医療状況を考慮するためのコンセンサス会議を開催した。コンセンサスの形成方法は推奨の強さ（表 3）を Delphi 変法に準じて投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。投票結果は「合意率」として推奨の強さの下段に記載した。1 回目の投票で推奨の強さが集約できないときには、各結果を公表し、コンセンサス会議で協議の上、投票を 3 回まで繰り返した。3 回目までに集約できない推奨文については、推奨の強さ「なし」と記載し、合意に至らなかった理由を解説文に述べることにした。CQ およびステートメント内容が推奨文章でない場合は、推奨の強さを未記載とした。

推奨の強さは、「1: 強い推奨（推奨する）」、「2: 弱い推奨（提案する）」、「3: 推奨しない（できない）」の3通りである。推奨度はあくまでも現時点での標準的な医療の指標であり、診療を強制するものではなく、施設の状況（医療スタッフ、経験、機器等）や個々の患者の個別性を加味して最終的な対処法を決定すべきである。

6. 改訂について

今後も医学の進歩とともに本疾患に関連する診療内容は変化しうることが想定され、このガイドラインの内容は定期的な再検討を要する。日本小児アレルギー学会および日本小児栄養消化器肝臓学会ガイドライン委員会による検証を繰り返しながら、重大な変更が必要な場合には適宜変更を周知し、原則として5年後を目安に関連学会を主体として継続的な改訂を行うものとする。

7. 作成資金

本ガイドラインの作成は厚労省好酸球性消化管疾患研究班が費用を負担しており、他の組織または企業からの資金提供はない。

8. 本ガイドライン普及促進の工夫

- 1) インターネット掲載を行う予定である。
- 2) 実際の診療において本ガイドラインがどのように有用であったかを、次回の改訂前にアンケート調査を行い評価する予定である。

9. 利益相反

ガイドライン作成委員、協力者、評価委員と企業との経済的な関係について、ガイドライン作成組織の編成前と公表前に各委員から利益相反(conflict of interest:COI)の申告を得た。編成前のCOIについては、診療ガイドラインの内容と関連するかを事前に吟味し、役割の決定の参考にした。経済的COIの詳細は「利益相反に関して」に記した。

アカデミックCOIへの対応として、複数の学会・研究会に作成委員の推薦を要請し、組織的COIによる意見の偏りを防ぐよう努めた。また、パブリックコメントを募集し幅広い意見を収集した。

表1 研究デザイン

1) メタ	システマティックレビュー、ランダム化比較試験のメタアナリシス
2) ランダム	ランダム化比較試験
3) 非ランダム	非ランダム化比較試験
4) コホート	分析疫学的研究：コホート研究
5) ケースコントロール	分析疫学的研究：症例対照研究
6) 横断	分析疫学的研究：横断研究
7) ケースシリーズ	記述研究：症例報告やケースシリーズ
8) ガイドライン	診療ガイドライン
9) 記載なし	患者データに基づかない専門医の個人の意見は参考にするがエビデンスとしては用いない

表2 エビデンスの質

- A : **質の高いエビデンス (High)**
- B : **中等度の質のエビデンス (Moderate)**
- C : **質の弱いエビデンス (Low)**
- D : **非常に質の低いエビデンス (Very Low)**

表3 推奨の強さ

推奨度	
1 強い推奨	“実施すること”を推奨する
	“実施しないこと”を推奨する
2 弱い推奨	“実施すること”を提案する
	“実施しないこと”を提案する

文献

- 1) 福井次矢, 山口直人(監修). Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 医学書院, 東京, 2014.

- IV. 利益相反に関して -

ガイドライン作成委員、協力者および評価委員は、診療ガイドラインに関連する企業との経済的な関係について、下記の基準で利益相反状況の申告を得た。

申告の対象期間は、2012年4月1日から2013年12月31日が作成組織編成前、2014年1月から2016年6月が公表時である（表1）。企業名は2016年3月現在の名称とした。

基準

1. 委員または委員の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者が個人として何らかの報酬を得た企業・団体。
役員・顧問職 100万円以上/年、株 100万円以上/年、特許権使用料 100万円以上/年。
2. 委員が個人として何らかの報酬を得た企業・団体。
講演料 50万円以上/年、原稿料 50万円以上/年、その他（旅行、贈答品等）5万円以上/年。
3. 委員の所属部門と産学連携を行っている企業・団体。
研究費（受託・共同研究費・臨床研究）200万円以上/年、奨学（奨励）寄付金 200万円以上/年、寄附講座。

表1 経済的COI

1	なし
2	
3	

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。そのうち主に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。特に上部消化管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 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食物抗原を継続して投与された場合、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: FPIAC 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 (antigen-specific lymphocyte stimulation test: ALST) (リンパ球増殖能: lymphocyte proliferation assay と同義) 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広義の食物不耐症を疑う。
- 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：末梢血・生化学検査、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、好酸球増多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、牛乳由来の標準調整粉乳（以下、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、小児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。

CQ 1-1 適切な診断・検査法とは何か？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
本症が疑われる時にALSTを行うことを推奨する。	2 (弱い推奨) (100%)	C
本症が疑われる時にパッチテストを行うことは推奨できない。	3 (推奨できない) (82%)	D
本症が疑われる時に除去試験を行うことを推奨する。	1 (強い推奨) (91%)	C
本症が疑われる時に、安全性を考慮しながら、負荷試験を行うことを推奨する。	2 (弱い推奨) (100%)	C

抗原特異的リンパ球刺激試験 (antigen-specific lymphocyte stimulation test: ALST) (リンパ球増殖能検査: lymphocyte proliferation assay と同義) が本症の診断に有用であったとの症例報告が本邦を中心に多く認められる。抗原に対する細胞性免疫反応を証明する手段として有用であるが^{10,12-15}、乳抗原以外の抗原に対する検査法が十分には確立しておらず、現状では抗原特異性を証明するに至っていない。陽性率は70-80%程度である一方、健常者や他疾患でも陽性になる例があることを忘れてはならない¹⁶。ALSTは原因抗原の可能性をより強く示す手段としては非常に有用な検査であるが、ALST陽性所見のみをもって本症と診断することは出来ない。

ALSTと同様に、細胞性免疫反応の関与を証明する手段としてパッチテストがある¹⁷。いずれの試験も細胞性免疫反応の存在を示唆させるが、消化管を介した検討でないため、陽性でも「食べられる」ことは多々ある¹⁸⁻²¹。また、新生児など肌の弱い症例では、パッチテストの偽陽性率が上がることも指摘されており、本症の診断にパッチテストは必ずしも有用とはいえず、さらなる検討が期待される。

除去試験と負荷試験もしくはALSTを比較した検討はないが、除去試験の結果に、再現性

を確認できれば本症である可能性が高くなる²²⁻²⁶。(新生児・乳児例では加水分解乳などを用いた結果、症状が無くなる場合も除去試験に含む。)46論文、546症例の報告があり、有用性を示唆させるが、除去試験の結果のみでは、他疾患を完全には否定できない。

本症と慢性下痢症を比較した対照試験では、負荷試験が有用であったとする報告もあり²⁷、他疾患との鑑別には負荷試験が有用である²⁸。但し、新生児や急性期の重症例など、全身状態が悪く積極的な介入が難しい場合、負荷試験の結果、患児の状態悪化が予想されるような場合には、負荷試験を行うことは避けなければならない。症例毎に負荷試験を行う適応を十分検討する必要がある。体重増加など全身状態の改善を確認してから行う方がより安全である。負荷試験は、アレルギー疾患の診断においては Gold standard であるものの²⁹、負荷試験が陽性であるからと言って、必ずしもアレルギー疾患でないこともある。特に消化器疾患は食べることで症状が出現し、絶食することで症状が消失するものが多い。

CQ 1-2 消化器検査は有用か？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
本症が疑われる時に便粘液好酸球検査を行うことを推奨する。	2 (弱い推奨) (100%)	C
本症が疑われる時に内視鏡検査を行うことを推奨する。	2 (弱い推奨) (91%)	D
本症が疑われる時に消化管粘膜生検を行うことを推奨する。	2 (弱い推奨) (91%)	D

本症(特に FPIAP)を疑った場合、便粘液好酸球の観察が有用であり推奨される³⁰。但し、検体の採取法や検査手技によって好酸球数が大きく変化する。便粘液好酸球数が多い場合、より重篤であることが予想されるが、必ずしも重症度や治療効果を予測できるものではない。また、好酸球を認めないからといって本症が否定されるものでもない。本検査は、病態に好酸球が関わっていることの手掛りとなるが、他の疾患との鑑別に有用とは言えない。

本症を疑った場合は、炎症性腸疾患や外科疾患など各種消化器疾患との鑑別が必要になる。その際、内視鏡検査は他疾患との鑑別に有用で診断の正確度を増す。内視鏡検査は、FPIAP など好酸球性炎症が強く、浮腫、出血、びらん、潰瘍などの粘膜病変を伴うものでは診断精度を上げる³¹⁻³⁴。一方、体重増加不良を伴ういわゆる FPE では直視下で粘膜所見が正常でも絨毛の萎縮、陰窩の過形成、上皮内及び粘膜固有層内のリンパ球浸潤などの粘膜障害が存在しており、生検所見をもって最終診断となる^{8,9}。好酸球浸潤や粘膜障害が強い症例ほど、治療により時間が掛かることが予想されるが、治療効果を予測できるものではない^{35,36}。

ただし、患児の負担や検査による合併症を考慮すると本症の診断において、内視鏡検査と生検をすべての症例に行う必要はない。特に症例が新生児や乳児期早期で重篤な症例などは

無理すべきではない。内視鏡検査などの侵襲的な検査については、経験のある専門の施設で、患児および/もしくは保護者の了解のもと行わなければならない。

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³⁷。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、抗原の除去療法が第一選択であるが、吸入ステロイド薬を用いた局所療法の報告もある³⁸。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³⁹。

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	鼠径ヘルニア嵌頓
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

Hirschsprung 病

Hirschsprung 病類縁疾患

鎖肛

腎疾患

腹腔内腫瘍

薬物

感染症

Münchhausen syndrome by proxy

(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⁴⁰。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 IL-4, IL-5, 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⁴¹。ちなみに、IL-4, IL-5, 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、慢性膵炎、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

Münchhausen syndrome by proxy

(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)³⁴、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³⁴。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

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⁴²。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）⁴³。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⁴⁴、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、プリックテスト、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)⁴³

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；消化管穿孔、消化管閉塞、外科手術を必要とした、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

表4 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、成分栄養剤を基本とする栄養

Step 5 (重症～劇症). 絶食、中心静脈栄養を基本とする栄養、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。

CQ 2-1 抗原除去が必要か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンス レベル
---------	----------------	--------------

本症の初期治療として、加水分解乳を与えることを推奨する。	1 (強い推奨) (100%)	B
本症の初期治療として、アミノ酸製剤を与えることを推奨する。	1 (強い推奨) (82%)	C
本症の初期治療として、母親の食事制限による抗原除去をすることを推奨する。	1 (強い推奨) (73%)	B
一般の医療施設では6種抗原除去療法は推奨できない。	3 (推奨できない) (73%)	D

ミルクアレルギー児に対して加水分解乳を用いた検討は、SR や RCT も含めエビデンスレベルも高く推奨される⁴⁵⁻⁴⁸。但し、中等度加水分解乳の治療効果は決して高くなく、治療効果を優先するのであれば高度加水分解乳から使用すべきである。アミノ酸製剤(アミノ酸乳、成分栄養剤)に関しては、症例集積レベルで、加水分解乳よりはエビデンスレベルが劣る⁴⁷⁻⁵⁰。高度加水分解乳で改善しない症例に対しアミノ酸製剤の使用を考慮する。いずれも、長期間に及ぶ使用に関しては、セレンや亜鉛などの微量元素の欠乏症に十分留意する必要がある。但し、欠乏症を来す投与期間や投与量の目安など具体的な指標は確立されていない。

母乳栄養児については、母親の食事制限(牛乳および乳製品などの摂取制限)により症状が改善したとする報告も多い^{45,48,51,52}。しかし、その効果は加水分解乳ほど確実ではない。母の乳製品摂取制限に関しては、母体のカルシウム不足に留意する。

6種抗原除去に関しては、本症を改善するとした報告があるが、比較対照がなく、短期的治療に留まっており、今後の更なる検討が望まれる^{47,53}。初期治療としては推奨されないが、重症難治例の治療として考慮される。一方、長期間の多食材におよぶ過剰な除去は推奨されるものではない。患児の栄養評価、成長管理や QOL の評価を含め、専門の管理栄養士などと協力している経験のある専門施設で行われるべき治療である。

急性期の重症難治例については、いずれも単独での治療は困難であり、絶食、中心静脈栄養、アミノ酸製剤などの使用を検討する。

CQ 2-2 薬物療法が有用か？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
急性期の重症難治例の治療としてステロイド薬を投与することを推奨する。維持療法として使用することは推奨しない。	2 (弱い推奨) (100%)	D
本症の治療としてロイコトリエン受容体拮抗薬を投与することを推奨する。	2 (弱い推奨) (91%)	C

全身性ステロイド薬は、急性期の重症例やショック状態などに推奨される治療である^{47,48}。一度寛解した症例の維持療法として用いることは、その副作用などを考慮し推奨できない。本症に対する抗アレルギー薬の効果についてはエビデンスレベルが低いものの、症例報告

レベルで効果を認めたとする報告が散見される^{54,55}。一方、好酸球性胃腸炎では、ロイコトリエン受容体拮抗薬の有効性が RCT で報告されており⁵⁶、好酸球浸潤を伴う FPIAP などでは、症例の状態が許せば、ステロイド薬の前に試みたい治療法と考える。ただし、使用するタイミングについては、「まず試みる」とする意見と「加水分解乳や母の食事制限乳を試みても改善しない場合に試みる」とする意見に分かれた。

以上で全身管理が難しい症例やステロイド薬の継続投与が必要と思われる症例は、専門施設でのさらなる治療が望まれる。維持療法でステロイド薬の長期使用が必要な症例においては、炎症性腸疾患などに準じた免疫調節薬などの使用も考慮される。

但し、以上の薬物療法は、いずれも本症の治療に対し保険診療の適応はない。その使用に関しては、患児および/もしくは保護者の了解のもと行わなければならない。

g) 予後と予防

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らる。

CQ 3-1 抗原除去はいつまで必要か？		
ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
抗原の種類、最終誘発年齢、症状の重症度、全身状態を考慮し、寛解確認目的の経口負荷試験を行うことを推奨する。	1 (強い推奨) (100 %)	C

抗原除去を終了する時期に関しては、抗原の種類、最終誘発年齢、症状の重症度、全身状態、などを考慮し、安全と判断された際に、負荷試験を行い決定する。当初、負荷試験で陽性であっても耐性獲得まで半年から1年毎の負荷試験による判定を試みる^{47,48,58}。FPIAPの予後は、FPIESやFPEよりも良く、1歳までに8割以上が耐性を獲得する^{52,59,60}。負荷試験を行う時期は、体重や身長増加などを指標に、消化管の消化機能およびバリアー機能が回復および成熟していることを確認し決定する。そうすることで、より多くの症例で、より安全に耐性獲得を確認できる。

CQ 3-2 次子への対応は必要か？

ステートメント	推奨の強さ (合意率)	エビデンスレベル
次子の発症予防を目的とした、母の妊娠・授乳中の抗原食物の制限・除去は推奨できない。	3 (推奨できない)(82%)	D

本症患者の次子発症予防に関し、妊娠中ならびに授乳中の母親の食事からの抗原除去もしくは積極的摂取などに関し、次子の発症が予防できるかどうかについてエビデンスのある研究は無い。今後の更なる検討を待ちたい。しかし、通常手に入り得る食材を、常識的に満遍なく摂取すべきであると考えられ、過度な抗原食物の制限・除去もしくは過剰摂取は避けるべきと考える。このことは、児の栄養障害を引き起こし、ひいては成長・発達障害を来しかねない。

4 . 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。

5 . 文献一覧

- 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 2016. 協和企画. 東京, 2016.
- 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; 685-8.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; 349-56
- 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; 44-8
- 10) Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, Ohtsuka Y, Namai Y, Futamura M, Shoda T, Matsuda A, Kamemura N, Kido H, Takahashi T, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. 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 CC 65
- 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) Kimura M, Oh S, Narabayashi S, Taguchi T. Usefulness of lymphocyte stimulation test for the diagnosis of intestinal cow's milk allergy in infants. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012, 157; 58-64 CC
- 13) Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates. *Allergol Int.* 2013, 62; 85-90 CA
- 14) Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk- and soy protein-induced

- enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology*. 1985, 88; 1915-21 CR
- 15) Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (MA-mi) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. *Allergol Int*. 2007, 56; 473-6 CR
- 16) 小口 学, 山城 雄一郎, 大塚 宜一, 他. 経母乳感作(あるいは胎内感作)が考えられた食物アレルギーの乳児例の検討 特に小腸粘膜組織所見について. *日本小児科学会雑誌*. 1992, 96; 91-98 CR
- 17) Cudowska B, Kaczmarek M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. *Adv Med Sci*. 2010, 55; 153-60 CA
- 18) Kalach N, Kapel N, Waligora-Dupriet AJ, Castelain MC, Cousin MO, Sauvage C, Ba F, Nicolis I, Campeotto F, Butel MJ, Dupont C. Intestinal permeability and fecal eosinophil-derived neurotoxin are the best diagnosis tools for digestive non-IgE-mediated cow's milk allergy in toddlers. *Clin Chem Lab Med*. 2013, 51; 351-61 CC
- 19) Alves FA, Cheik MF, de Napolis AC, Rezende ER, Barros CP, Segundo GR. Poor utility of the atopy patch test in infants with fresh rectal bleeding. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015, 115; 161-2 CC
- 20) Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013, 1; 317-22 SR
- 21) Nocerino R, Granata V, Di Costanzo M, Pezzella V, Leone L, Passariello A, Terrin G, Troncone R, Berni Canani R. Atopy patch tests are useful to predict oral tolerance in children with gastrointestinal symptoms related to non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy*. 2013, 68; 246-8 CA
- 22) 柴田 明子, 佐藤 研, 森 史子, 小田 洋一郎. 新生児・乳児消化管アレルギー23例の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 2012, 48; 669-72 CA
- 23) Kubota A, Kawahara H, Okuyama H, Shimizu Y, Nakacho M, Ida S, Nakayama M, Okada A. Cow's milk protein allergy presenting with Hirschsprung's disease-mimicking symptoms. *J Pediatr Surg*. 2006, 41; 571-3 症例集積
- 24) de Boissieu D, Dupont C, Badoual J. Allergy to nondairy proteins in mother's milk as assessed by intestinal permeability tests. *Allergy*. 1994, 49; 882-4 CR
- 25) Vitoria JC, Sojo A, Camarero C. Combined cow's milk protein and gluten induced enteropathy. *Gut*. 1984, 25; 103-4 CR
- 26) Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Uysal Soyer O, Sackesen C. Egg yolk: an unusual trigger of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014, 25; 296-7 CR
- 27) Geraldine K. Powell. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. *J Pediatr*. 1978, 93; 553-60 CC

- 28) Firer MA, Hosking CS, Hill DJ. Possible role for rotavirus in the development of cows' milk enteropathy in infants. *Clin Allergy*. 1988, 18; 53-61 CC
- 29) Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics*. 2003, 111; 829-35 CA
- 30) Chang JW, Wu TC, Wang KS, Huang IF, Huang B, Yu IT. Colon mucosal pathology in infants under three months of age with diarrhea disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002, 35; 387-90CA
- 31) D'Netto MA, Herson VC, Hussain N, Ricci A Jr, Brown RT, Hyams JS, Justinich CJ. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr*. 2000, 137; 480-6 症例集積 25
- 32) Jang HJ, Kim AS, Hwang JB. The etiology of small and fresh rectal bleeding in not-sick neonates: should we initially suspect food protein-induced proctocolitis? *Eur J Pediatr*. 2012, 171; 1845-9 症例集積 16
- 33) Molnar K, Pinter P, Gyorffy H, Cseh A, Muller KE, Arato A, Veres G. Characteristics of allergic colitis in breast-fed infants in the absence of cow's milk allergy. *World J Gastroenterol*. 2013, 19; 3824-30 CA 30
- 34) Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, Sato H, Aoyagi Y, Haruna H, Nagata S, Yamashiro Y. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007, 44; 501-5 CR
- 35) D'Netto MA, Herson VC, Hussain N, Ricci A Jr, Brown RT, Hyams JS, Justinich CJ. Allergic gastroenteropathy in preterm infants. *J Pediatr*. 2000, 137; 480-6 症例集積
- 36) 鹿野 高明, 崎山 幸雄. 中心静脈栄養管理を要した消化管アレルギーと思われる乳児例. アレルギーの領域. 1994, 2; 96-99 CR
- 37) 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
- 38) Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015, 38; 388-97
- 39) 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
- 40) 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
- 41) DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol* 2008, 20; 703-8
- 42) 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; 884-90
- 43) Sampson HA: Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 113; 805-19

- 44) Bønnelykke K1, Phipper CB, Bisgaard H. Sensitization does not develop in utero. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 121; 646-51
- 45) Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *The Journal of pediatrics*. 2010, 156; 397-401 RCT
- 46) Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2007, 37; 808-22 SR 22+
- 47) Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2014, 134; 382-9 OT 160
- 48) Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013. 1; 343-9 SR 148
- 49) Hill DJ, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW, Francis DE, Hosking CS. Role of food protein intolerance in infants with persistent distress attributed to reflux esophagitis. *J Pediatr*. 2000, 136; 641-7 RCT · CCT 19
- 50) 木村 光明, 田口 智英, 榎林 成之, 王 茂治. 牛乳蛋白による消化管アレルギー患者の予後についての研究. *日本小児科学会雑誌*. 2011, 115; 1301-6 CS 28
- 51) Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, Katz Y. Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012, 23; 766-70 CO 21
- 52) Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. *Pediatrics*. 2006, 117; e760-8 RCT · CCT 40
- 53) Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, Troncone R. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, 129; 580-2, 582.e1-5 RCT · CCT 34
- 54) 井田 孔明, 山中 竜宏, 内田 章, 他. 4例のミルクアレルギーの臨床的検討 小児科診療. 1993, 56; 1440-5 症例報告 4
- 55) 佐藤 洋明, 大塚 宜一, 森 真理, 佐藤 圭子, 東海林 宏道, 清水 俊明. プランルカストを投与した新生児一過性好酸球性大腸炎の1例. *小児科*. 2009, 50; 1521-4 CR 1
- 56) Friesen CA. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004, 38; 343-51 RCT · CCT 40

- 57) Verhasselt V. Neonatal tolerance under breastfeeding influence. *Curr Opin Immunol* 2010, 22; 623-30
- 58) Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 69 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012, 42; 1257-65 CC 66
- 59) Mori M, Ohtsuka Y, Ishida A, Yamazaki S, Jimbo K, Inage E, Aoyagi Y, Kudo T, Suzuki R, Shimizu T. Outcome of infants presenting rectal bleeding: a retrospective study in a single institution. *Pediatr Int*. 2014, 56; 884-90 Case-series 13+9+4
- 60) 野上 勝司. 新生児・乳児消化管アレルギーの臨床と病態 早産児および低出生体重児における新生児・乳児消化管アレルギーについて. *日本小児アレルギー学会誌*. 2009, 23; 7-12
CA 16