

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

(難治性疾患政策研究事業)

**新生児期から高年期まで対応した、好酸球性
消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の
診断治療指針、検査治療法開発に関する研究**

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 野村 伊知郎

平成 29 (2017) 年 5 月

目 次

Ⅰ. 総括研究報告	
新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究-----1	
国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 野村伊知郎	
Ⅱ. 分担研究報告	
1. 新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究-----12	
島根大学医学部内科学講座（内科学第二） 木下芳一	
2. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究-----18	
福岡大学筑紫病院 内視鏡部 八尾建史	
3. 新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究-----23	
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	
Ⅲ. 資料	
1. Minds 準拠診療ガイドライン(Minds ガイドラインセンター承認前)--- 27	
2. 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎(新生児-乳児消化管アレルギー)診断治療指針----- 58	
3. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary - Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (欧米の FPIES 診療ガイドライン)----- 91	
Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表(別紙 4) -----111	
Ⅴ. 研究班名簿-----117	

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
総括研究報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および
稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究代表者	野村 伊知郎	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部
研究分担者	木下 芳一	島根大学医学部内科学第二
	八尾 建史	福岡大学筑紫病院 内視鏡部
	山田 佳之	群馬県立小児医療センター アレルギー感染免疫科
	大塚 宜一	順天堂大医学部 小児科学講座
	工藤 孝広	順天堂大医学部 小児科学講座
	藤原 武男	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 国際健康推進医学分野
	新井 勝大	国立成育医療研究センター 消化器科
	大矢 幸弘	国立成育医療研究センター アレルギー科
	松本 健治	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部
研究協力者	別紙	

研究要旨

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の持続炎症性疾患であり、新生児-乳児における、食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES）、幼児から高年期（高齢者）まで罹患する、好酸球性食道炎（EoE）、好酸球性胃腸炎（EGE）の総称である。N-FPIESは急激に増加しつつあり、現在の発症率は0.21%である。EGIDは診断治療が困難であり、10%は重症となる。治療寛解不能の場合、N-FPIESはEGEに移行する。このため将来はEGID全体の増加が予想される。新生児から高年期まで対応する、診断検査、治療法開発が必要である。

また、日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有である。これらの患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

問題の解決のために、次の6つのプロジェクトを行った。1) 正確な疾患概念を確立するためにオンライン登録システムを完成させ、これまでに1250名の登録を得、新たな重要概念を付与することができた。2) 診断治療指針開発について、N-FPIES、EoE、EGEそれぞれ作成し高い検索数を維持している。Minds準拠ガイドライン作成のために統括委員、作成委員、SRチーム編成、Scopeの設定、文献検索、システムティックレビューを行い、ガイドラインを完成させた。3) 診断検査開発；正常の消化管粘膜好酸球数を調査し、正常値を明らかにした。4) 6種食物除去と種々の薬物と組み合わせ、最適な治療法を開発した。5) 発症原因、発症リスクファクターの同定を調査中であり、遺伝的背景（別研究計画）の探索を行っている。6) 世界の症例のシステムティックレビューを論文化した。以上の研究について、患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行した。

A. 研究目的

日本で増加しつつある EGID

好酸球性消化管疾患（以下Eosinophilic Gastro-intestinal Disorder：EGIDとする）は、消化管の炎症性疾患であり以下に挙げる3疾患の総称である。

新生児-乳児における

食物蛋白誘発胃腸炎（N-FPIES; 日本の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome の意）

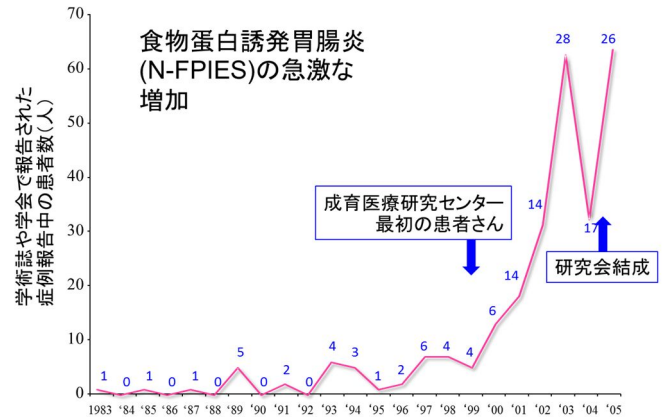
幼児から高年期（高齢者）まで罹患する

好酸球性食道炎（EoE; Eosinophilic Esophagitis） 食道に炎症が限局

好酸球性胃腸炎（EGE; Eosinophilic Gastroenteritis） 消化管の広い範囲に炎症あり

図；以前はほとんど認識されていなかったN-FPIESが、急激に増加しつつあることを示している。本研究班の調査で、発症率は0.21%と判明した。

N-FPIES~EGEは一連の疾患であり、治療寛解できない場合、N-FPIESはEGEに移行する。N-FPIESの治療困難症例は、生涯消化管炎症が持続する可能性が高い。現在、N-FPIESの急激な増加を見ている以上、将来はEGID全体の増加が予想される。新生児～高年期まで対応する、診断検査開発、治療法開発が必要である。



EGIDは診断治療が困難であり、6%は重症者である。N-FPIESは重大な低栄養、消化管穿孔、イレウス、ショック、吐下血からの貧血などの事象を6%に見る。EGEも腸閉塞や穿孔性腹膜炎、低蛋白血症、消化管出血が見られ、中等症以上では、ステロイド内服依存症となり、さまざまな副作用に苦しむことが多い。

N-FPIES重症者の報告、ごく一部を次表に示す。

要件	発生地	雑誌名
死亡例		
胃破裂、DICをきたし死亡	埼玉県	日本小児科学会雑誌 107巻11号 Page1572
壊死性腸炎 (Necrotizing Enterocolitis; NEC) をきたした症例		
壊死性腸炎で発症した症例	大阪府	小児科臨床、49巻8号 P1839-1842
成熟児壊死性腸炎の1例	沖縄県	日本未熟児新生児学会雑誌 7巻3号 P482
FPIESからのNECと考えられた1例	愛知県	日本小児外科学会雑誌 44巻2号 P195
壊死性腸炎の1新生児例	奈良県	奈良県立奈良病院医学雑誌 8巻1号 P79-82
壊死性腸炎を呈する症例の検討	福井県	小児科臨床 57巻2号 P273-276
消化管閉鎖、もしくはそれに近い症例		
胎生期からの消化管閉鎖	東京都	日本周産期・新生児医学会雑誌 42巻2号 P503
腸軸捻転を疑われ開腹術	福島県	小児外科 37巻5号 P604-607
早期消化管通過障害を示した2例	佐賀県	日本小児外科学会雑誌 39巻6号 P806
心疾患術後に腸管狭窄を示した2例	千葉県	日本未熟児新生児学会雑誌 20巻3号 P677
試験開腹術を余儀なくされた1例	大阪府	日本新生児学会雑誌 38巻2号 P240
敗血症同様の検査所見で診断に苦しんだ症例		
重症細菌感染症との鑑別を要した2例	静岡県	日本小児科学会雑誌 112巻5号 P885
敗血症を疑った新生児例	広島県	広島医学 60巻1号 P39

日本のEGIDはphenotypeが欧米と大きく異なる。特にN-FPIESとEGEは日本特有。幼児-高年期においては、欧米では、食道のみに限局したEoEが90%を占め、日本では逆に90%がEGEである。消化管が広範囲に障害されるEGEは、EoEよりはるかに苦しみが大きい。EGE患者を多く擁する日本の医学研究者に本症解明の責任が課せられている。

以上の問題点を解決するために、次の6つの課題を設定し、研究を行う。

1. EGID症例集積により正確な疾患概念を確立する
最も重要なミッションである。新規オンライン登録システムBサイトを完成させた。登録データを解析し、疾患概念をより詳細に構築する。
2. 医学情報公開により患者を救う、診断治療指針とMinds準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする
既に診断治療指針はN-FPIES, EoE, EGEそれぞれに研究班で作成し高い検索数を維持している。改訂版について現在、学会審議を重ねており、2015年度の成果をもとに、新版を完成している。今後より簡明で役に立つ指針へと進化させる。これと別にMindsに準拠し、Evidence levelを明らかにした指針を作成中である。
3. 精度の高い診断法を開発する（血液、消化管組織、便を利用して）
診断が非常に難しい本症について、研究班では、これまでリンパ球刺激試験 (JACI 2013)、便 EDN測定において成果をあげるとともに、30種類の血清サイトカインを測定し、N-FPIESのクラスター3および、成人のEGEにおいて、それぞれ血清診断検査として有望な分子の同定に成功、また、消化管組織のマイクロアレイを行い、疾患特異的発現パターンの同定に成功しつつある（これらについては他の研究計画にて行っている）。

2015年6月本研究計画で運営しているオンライン登録システムBサイトを利用して、患者医療情報を登録することにより、患者phenotypeを明らかにし、同時に以上の検査を行う、検査法開発コホートを開始した。下図に示すように、主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。

図；診断検査開発コホートの概要；主治医と研究者がオンラインシステムを通じて双方向に連絡を行うことにより、正確なデータを構築している。

また本研究課題では、消化管組織における、好酸球数の正常値作成を行い、診断法を向上させる。

4.治療法を開発する

6種食物除去を、EGE重症患者で行い、70%が寛解導入可能であった。原因食物の同定も行えつつある。種々の薬物と組み合わせて、最適な治療法を開発する。

5.発症原因、発症リスクファクターの同定、遺伝的背景の探索

発症原因を探索するために、N-FPIES と対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、聞き取り調査を行っている。

GWAS, 腸内細菌 microbiome
これは他の研究申請で行う。

6.世界のEGIDとの比較を、科学的手法で行う

世界の症例のシステマティックレビューを行い、論文が完成した。今後はこの結果をもとに国際シンポジウムで議論を重ねる。

以上の研究について、倫理審査を受け患者の人権、健康に最大の注意を払いながら遂行する。

B. 研究方法

本研究班は、病態把握、診断法開発、治療法開発など多方面にわたる研究を行う。特徴の一つとして、患者登録システムで詳細な患者の医療情報を載せ、phenotype決めを行い、これとリンクさせて検査開発が行われている点がある。

すべての項目について倫理委員会の審議を受け、承認済みである。

1.EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

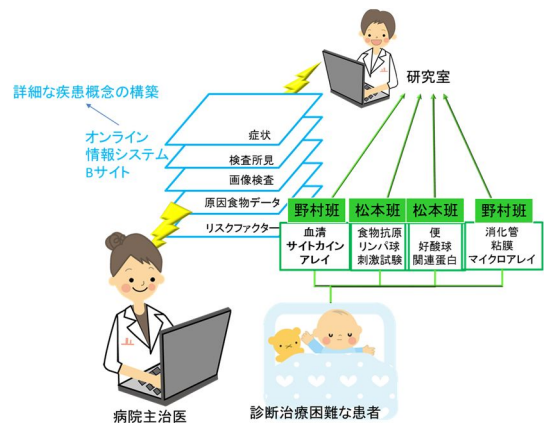
概要、目的；全国の患者を各主治医からオンライン登録を行ってもらい、臨床データを蓄積、解析を行う。基本デザイン；症例集積研究、疾患コホート研究
研究環境の状況；新生児-乳児期、幼児期-思春期、青年期-高年期のオンラインシステムが完成、1250名の患者情報登録済み。
評価方法；臨床症状、検査所見、組織所見、予後、発症因子など
担当；班員全員で行う。
年次計画；毎年rewriteを促して解析する。

2.医学情報公開により患者を救う、診断治療指針と Minds 準拠ガイドラインを公開し、日本全国で正しい診療が行われるようにする

概要、目的；各疾患の簡明、親切な診断治療指針を作成して、インターネットで無料公開し、日本全国で、正しい診断治療が可能になることを期する。Minds 準拠の指針も作成する。

研究環境の状況；既に EGID 診断治療指針を無料公開中。新たな診断治療指針完成し、学会にて審議中。重症度分類を完成させ使用中。

Minds準拠ガイドライン作成；各学会から選定された統括委員により、ガイドライン作成委員およびシステマティックレビューチームを指名、選出した。新生児-乳児、幼児-成人の2つのグループに分かれて、論文検索、各論文の構造化抄録を作成、エビデンスレベル



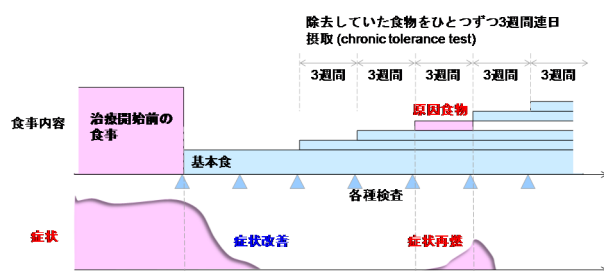
と推奨度を決定する。MindsガイドラインセンターのAGREE IIにのっとり評価を受ける。担当；班員全員。Minds 作成委員は別ページに記載。

3.診断検査開発、消化管組織好酸球数正常値の決定

概要、目的；消化管では生理的に好酸球が存在するが、この正常値は世界に報告がない。研究環境の状況；成人について完成。論文発表を行った。
評価測定方法；EGIDのない患者の消化管組織好酸球を計測、正常値を決定。
担当；島根医大；木下、信州大；中山

4.治療法について評価する

概要、目的；N-FPIESの1/5程度、EGEのほとんどは、治療が困難である。重症患者について、治療結果を評価する。特に有望な6種食物除去と薬物の併用について評価する。
基本デザイン；症例集積研究
研究環境の状況；研究分担病院では、栄養士の参画を得て、患者のQOLを落とさない6種食物除去及び、その後の原因食物同定、解除が可能となっている。重症EGEについて本方法を実施し、寛解導入とその後の原因食物同定を行った。
参加者；中等症～重症のEGID。



図；EGEの食餌療法（6種食物群除去治療）

6種食物群を除去した基本食で症状が改善した場合、その状態を2-3か月持続させ、消化管の慢性炎症を改善させる。続いて食物ひとつあたり3週間連続摂取させる(chronic tolerance test)。原因食物であれば、症状、検査所見の増悪を見る。この方法で1-5程度存在する原因食物を同定することができる。この方法は本研究班が独自に開発したものであり、国際学会などで注目されている。

発症原因、発症リスクファクターの同定、遺伝的背景の探索

発症原因を探索するために、N-FPIES と対照における、妊娠中の母の食物摂取状況など、質問紙を作成し、聞き取り調査を行っている。

GWAS, 腸内細菌 microbiome

これは他の研究申請で行う。

5.システマティックレビューにより国際比較を行う

概要、目的；EGIDは、日本と欧米で、症状や炎症が起きる部位が異なることから、システマティックレビューを作成する。
研究環境の状況；600の世界からの報告を調査、欧米と日本の差についてレビューを完成、国際誌に論文発表を行った。
評価測定方法；EGIDの症例報告で、病理所見記載があるものを選定し、人種、国、症状、発症年令、消化管炎症部位についてレビューを行う。

（倫理面への配慮）

1. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への人権の擁護

検査、各種データおよび評価結果などは個人情報である。この情報によって個人への不利益が派生することがないように、取り扱いと管理を厳重に行う。検査、各種データならびに評価結果は、解析する前に無作為に4桁からなるコード番号をつけ、その番号によって管理し、氏名、生年月日などは削除され、診断名に関してもコード化する。個人とこの符号を結び付ける対応表は、個人情報識別管理者（指定医師）において厳重に保管し個人情報を特定不可能な形式をとり、プライバシーの保護を確実に遂行する。このような管理を厳重に遂行することにより個人の解析結果は、分析を行う研究者にも誰のものか特定できなくなる。

2. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

今回の研究は通常の治療、診断でおこなっているものであり、これに伴う新たな苦痛、危険はない。その他の調査に関しても患者への時間制限もないため、不利益はないと思われる。利益についても発生しない。

また、結果は集計結果として解析、公表することを予定しており、個人データとしての公表することはないため、個人の不利益になることはない。しかしながら、研究者と対象者が治療をする側とされる側という特殊性から治療、診療に対する理解と共に結果の解析への利用と公表への同意は自由意志でおこなう。協力、同意をしないからといって不利益な扱いを受けないことなど十分なインフォームド・コンセントを行い、強要にあたらぬよう十分な配慮をおこなう。

3. 医学的研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

本研究の対象患者が新生児、乳児も含むことから、被験者本人が十分な判断能力又は判断が困難であるため、近親者（両親）に対して以下の説明、同意（代諾）を頂く。対象者となる実施医師には、本研究の代表者および研究協力者が、本研究の目的と概要、プライバシーの保護と人権の尊重を患者説明文書などに従って詳細に説明する。同意（代諾）も同様に、同意（代諾）文書に署名をして頂くことで同意を得る。

C. 研究結果

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

全国からのオンライン登録により、新登録サイト（Bサイト）500名の新たな登録を得た。これまでのAサイトの750名と合わせて、1250名に到達している。

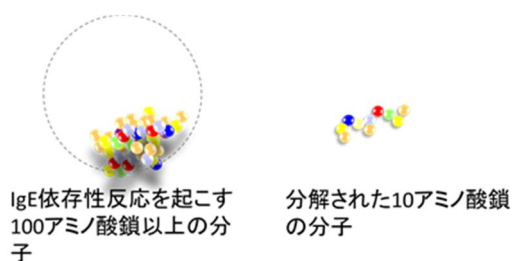
A サイトの 750 名のうち、新生児-乳児 N-FPIES の診断が確実と思われる 350 名について解析（鈴木啓子医師）が行われ、rewrite を促すなど、データのクリーニングによって欠損値の少ない、信頼できるデータが完成した。

発症日がクラスター1（嘔吐有、血便有）のグループが有意に早く、寛解も早期である。このタイプは欧米からは報告がなく日本特有と考えられる。また、東アジアの医師たちが会した国際シンポジウムでは、韓国、香港の医師から、同様の患者の存在を指摘された。

クラスター1で、消化管穿孔、消化管閉鎖の頻度が高く、特に一刻も早い治療が必要である。このような患者は、牛由来ミルクが原因となっていることが多く、クラスター1であっても母乳が原因の患者は発症が有意に遅かった。

その他、クラスター1と2では経膈分娩が70%前後であるのに対し、クラスター3、4では55%前後と有意に少なく、クラスター3,4では出生後の腸内細菌形成の異常が発症に関わっている可能性が示唆された。

治療乳の解析によりあらたな疾患概念が付与されようとしている。治療乳の最長残留アミノ酸鎖長は、中等度加水分解乳（20-50 アミノ酸鎖）、高度加水分解乳（10 アミノ酸鎖）アミノ酸乳はもちろんアミノ酸一分子のみが含まれている。寛解率をみると、乳製品除去母乳は寛解率が80%程度、アミノ酸乳は90%、高度加水分解乳80%、中等度加水分解乳55%であった。つまり、10アミノ酸鎖程度の小分子が炎症のトリガーとなることが初めて証明された。10アミノ酸鎖は丁度抗原特異的T細胞が、抗原提示細胞のMHCクラスII分子に提示されて認識する長さに相当する。



図；IgE依存性食物アレルギーとN-FPIESやEGEでは問題となる分子の大きさが異なる。例として、牛乳の主要蛋白であるカゼインは200アミノ酸鎖である。食物アレルギーは100アミノ酸鎖以上の大きさの分子を認識して反応が起きることが多いが（図左）、N-FPIESやEGEでは10アミノ酸鎖のような小分子が炎症のトリガーとなる。除去ははるかに慎重におこなわなければ成功はおぼつかない。

この寛解率は、4つのサブグループ（クラスター）において、結果に差が見られず、これまで病態の共通部分は小さいと思われていたが、アレルギー蛋白質の認識メカニズムが共通などではないかという仮説が生まれた。

2. 医学情報公開により、患者を救う

Minds準拠ガイドラインについて；2016年度は2回の作成委員会と、数回の責任者会議が

開かれ、山田作成委員長のもと、システマティックレビューが行われ、作成委員の評価も得て、Minds準拠ガイドラインが完成した。

N-FPIES, EoE, EGEのMinds準拠ではない以前からの診断治療指針の改良を行い、発行している。

2017年4月号のJ Allergy Clin Immunolに、FPIESについて、欧米の初めてのInternational consensus guidelineが発表された。研究代表者はこの作成に携わり、欧米よりも重症な日本の患者が経験している事象についてページを割いてもらった。

3. 診断検査開発

2015年6月診断検査開発コホートを発足させた。本研究計画の患者登録システムBサイトにて、患者医療情報と開発中の診断検査（血清サイトカイン、リンパ球刺激試験、便EDN；別研究計画による）を登録し、全国の主治医と研究者が双方向に連絡を取り合って進行している。これまでに200名の登録がなされている。

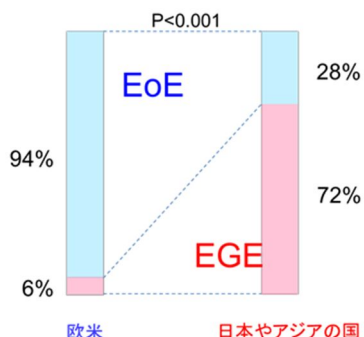
4. 治療法を開発する

Inclusion criteriaを満たした年長児、および成人のEGE10名について、6種除去を行い、9名で症状寛解を得た。その後のchronic tolerance testにより、原因食物同定が行えており、国際学会での発表と論文も行った (Sato M et al. AAAAI 2017, Yamada et al. Allergology International 2014)。ただし、その実行は年少児と比してはるかに難度が高かった。特に問題となるのが、非IgE依存性反応に共通と考えられる現象、すなわち10ペプチド程度のアミノ酸鎖によって炎症が起きることである。例えば豚肉が原因食物であった場合、豚肉の蛋白質が分解されたブイヨンなどでも反応がおきてしまう。これはIgE依存性反応ではまず見られない現象である。

栄養士が考案したレシピは、患者からの受け入れ良好であり、数か月に及ぶ6種除去に耐えることが可能であった。栄養低下は起こらなかった。

5. GWAS, 消化管マイクロビーム；他の研究費申請で行う

6. システマティックレビューにより国際比較を行う



図；2,621名の症例報告のシステマティックレビューを行い、欧米の報告では全EGID中、94%をEoE（食道のみの炎症）が占め、日本などでは逆に72%がEGE（消化管の広範囲に炎症）であった。人種によって大きな差があった（Ito J et al, Allergol Int 2015）。

2つの論文が既に完成しており（Ito et al, Allergology International 2015, Ishimura et al J Gastroenterol Hepatol 2015）、この結果をもとに、諸外国の専門医と国際シンポジウムなどで議論を重ねた。いずれの会においても白人がほとんどを占めるEoEと日本人に多いEGEという事実が驚かれることが多かった。

D. 考察

1. 日本に特有の phenotype である N-FPIES, EGE の疾患概念確立

これまで、散発的な症例報告しか存在しなかった本症について、初期の疾患概念として、N-FPIESについて、J Allergy Clin Immunol 2011, Curr Asthma Allergy Rep 2012で、EGEはJ Gastroenterol 2013において特徴を明らかにしてきたが、更に詳細な疾患概念構築を行うことができた。

特にN-FPIESにおいては、10アミノ酸鎖が病原アレルゲンとして認識されること、これが4つのクラスター間で差がなく、認識システムが共通である可能性があること、

嘔吐、血便が同時に見られるクラスター1は、消化管穿孔などを起こす最重症例が多く、特に牛乳由来ミルクによる例が多かった。様々な発症リスクファクターが発見された。胎内感作、胎内発症であることが証明された。これらについてほぼ論文化が終了し、投稿を行う。

EGEについては、その炎症部位の広がりから、全消化管タイプ、上部消化管タイプ、下部消化管タイプの3種類に分けられる。原因食物が新生児-乳児の原因食物や欧米のEoEと全く異なっており、豚肉、牛肉、鶏肉などが上位を占めていた。90%の患者が多種食物除去によって寛解した。豚ブイヨンなど、短いペプチドが原因となって炎症が起きることがわかった。

B サイトは 500 名の登録がなされている。A サイトと比して、乳児期のみならず、年長児、成人に対象を拡大したこともあり、多岐にわたる食物の何に、どのように反応するのか、食道、胃、十二指腸、空腸、回腸、結腸、S 状結腸、直腸のうち病変がどの部位に広がっているのかを記載することが可能である。この分、主治医の負担が大きく、欠損値が生まれやすい。このため、他の研究申請で行われる血清 TSLP/IL33 測定、リンパ球刺激試験、便好酸球関連物質などの検査を請け負うことにより、主治医の動機を高め、オンライン記載が苦痛でないと感じられるよう注意した。

また、欧米でも、これまで日本にしか存在しないと考えられていた N-FPIES のクラスター1 が多数存在する可能性が出てきた。おそらく診断治療に困難をきたしており、一部は脳発達障害を起こしていると予想される。我々の最新の診断治療指針を英訳してホームページに掲載することにより、国際貢献を行うべきである。また、開発中の診断バイオマーカーの確立が、国際的にも大きな意味を持ち始めている。

Minds 準拠ガイドラインが、作成委員長である山田佳之分担研究者を中心に全国の医師の努力が結集され完成した。

2.医学情報公開により患者を救う

診断治療指針の疾患別サイト検索数は、すべての医学的疾患のなかで、一位を維持するなど、研究班の発信した情報が全国の施設で利用され、患者の診療に役立てたと考える。N-FPIES, EGEともに、研究班作成指針は、内容の質、情報量ともに日本の先端に位置していると考えられる。

3.診断法を開発する

結果に記した通りである。

4.治療法を開発、評価する

研究班施設では、N-FPIESや3歳以下のEGEでは、高い確率で食餌療法などにより、寛解導入できた。

年長児～成人のEGEでは、6種除去が90%で成功したが、これは欧米におけるEoEで、同治療が70%に成功するとしたことと合致する。EoEよりもはるかに広範囲が障害されるEGEにおいて、適用可能である可能性が高まってきた。EGEの症状寛解に成功し、その後の1食物1か月間連続摂取するchronic tolerance testによって各患者がそれぞれ1-3種類持つ原因食物の同定も行え、QOLの大幅な改善が見られた。EGEは、これまで食物抗原の関与は疑問視されていたが、大きな転換点となりつつある。

ただ、実行は多大な労力と、患者および患者保護者の忍耐が必要である。また、10アミノ酸鎖などの小分子が炎症の原因となるため、栄養には特に注意が必要である。ほとんどの施設ではまだ実施困難である。現時点では小児～青年期は国立成育医療研究センター、高年期を含む成人は島根大学第2内科に患者を集中させるべきであろう。多くの工夫を重ねることによって、初めて標準治療となりうると考えられる。

5.GWAS, 腸内細菌microbiome

他の研究費で行っている。

6.国際比較研究、システマティックレビュー作成

アジア人と白人の間で好酸球性消化管疾患の症状や好酸球浸潤部位に有意差があることが明らかになった。この発表によって、世界の研究者の認知が進むと考えられた。

E. 結論

6 つの各プロジェクトについて、それぞれ、達成度、学術国際社会的意義、今後の展望、

効率性について述べることにする。

1. EGID 症例集積により正確な疾患概念を確立する

達成度；オンラインシステムを運営し、1250 名の情報が集積されている。N-FPIES, EGE とともに新たな解析からより深い事実が明らかになりつつあり、論文化を行っている。日本の Evidence 作成に成功しており、目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；N-FPIES, EGE は、日本特有の疾患であり、かつ、今後はアジアなどでも増加する可能性がある。世界で最も早くこれらの疾患について苦汁を経験した日本の医学者が、疾患を解析し、本態を明らかにすることで、医学の進歩、国外の患者、主治医に対しても、援助となると思われる。

今後の展望；正確な患者情報登録を続けて、強力な Evidence を形成する。

2. 医学情報公開により、患者を救う

達成度；ホームページは全医学的疾患の診断治療指針のうち、最上位の検索回数を得ている（平成29年2月27日現在）。EGEの新たな診断治療指針、重症度分類、重症度スコアも完成し、目的を達成した。

また、Minds準拠のガイドラインを完成した。

学術、国際、社会的意義；本研究班の診断治療指針は、一人の医師が、EGIDを診断治療する上で、必要な概念、診断のしかた、治療寛解を目指す方法について、明快かつ丁寧に表現している。たとえ初学者であっても、患者についての深い考察が可能になることを目指している。米国主導で作成された国際ガイドラインにも日本の実態を盛り込むことができた。

今後の展望；特にN-FPIES, EGEら日本特有の疾患については、指針を英訳し、これらを新たに経験する国の患者、医療関係者への貢献としたい。

Mindsの評価を得次第、Mindsガイドラインを公開予定である。

効率性；ホームページによる公開は、即時性があり、かつ運営費用も少なく済む。非常に効率が良いと考える。

3. 精度の高い診断検査開発

達成度；すべての検査法について、十分な検体数を得、正確な測定を行うことができていた（他の研究計画で行った）。本研究では、消化管各組織の好酸球正常値の作成を行い、publishされた。

学術、国際、社会的意義；最先端の研究方法で、他国では得られない、しかもphenotypeのはっきりした患者検体を用いたデータが蓄積、解析されており、この分野の世界先端を形成可能になりつつある。

今後の展望；診断が困難であるEGIDを、血液、消化管組織、便などから簡単に診断、治療効果判定ができるように、いくつかの有望な検査法について、保険収載を求め、実現してゆく。

4. 治療法を開発する

達成度；研究班ではN-FPIES, EGE, EoEの治療困難症例を多数紹介されて治療を行っている。個々の細かい治療法の進歩は枚挙にいとまがない。特にこれまでステロイド漬けとなつて、副作用に苦しむしかなかった、中等症以上の持続型EGE症例に6種食物除去（6FED）を試行し、90%に寛解を得た。目的を達成している。

学術、国際、社会的意義；EGEの治療は、患者のほとんどが、日本に存在し、6FEDの成果は、医学界の先端に位置する。

今後の展望；6FEDについては、厚労省難治性疾患克服研究事業及びAMED難治性疾患実用化研究事業においてその有用性と問題点を明らかにする研究を2017-2019年度に行う。また原因食物が5種を超えるような重症持続型EGE患者においては6FEDさえも、長期寛解維持は困難である。そうなるとアザチオプリンなどの免疫抑制剤に頼らざるを得ないが、副作用が生じることも少なくない。このため次の治療オプションを考案する必要がある。

効率性；重症患者が集中して紹介されるため、治療技術を向上させやすい。効率は良いと考える。

5. 全ゲノム関連解析（GWAS）を行い、遺伝的素因の検索を行う 他研究計画で行っている。

6. システマティックレビューにより国際比較を行う

達成度；国際学会でその成果を発表、学術誌にアクセプトされた。

学術、国際、社会的意義；近年増加傾向にある本疾患は世界的にも注目されているが、まだ病因が解明されていない状況にある。人種差があることを明らかにしたことで、遺伝素因や食生活習慣などの面から今後の研究がすすめられ、病因解明につながる可能性がある。

総括

オンライン症例登録システムに支えられた詳細な臨床データと、それにリンクした免疫学的なデータが支えあって、高いレベルの事実が明らかになってきたと言える。通常の診断治療指針のブラッシュアップが進み、かつMinds準拠のガイドラインが完成した。欧米のFPIES診断治療指針作成グループにも編入され、国際的にも実力をもった研究グループとして認められつつある。

研究を続けて、世界を代表する臨床研究グループへと発展させ、世界中に存在し、苦しんでいる患者を救う方策を行ってゆきたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1) 日本語

論文発表

1. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー、日本医師会雑誌 第 145 号、特別号 (1) アレルギー疾患のすべて 2016年6月15日発行 p248-250.
2. 野村伊知郎. 新生児-乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方. 小児科. 2016;57(11):1369-75.
3. 野村伊知郎. 【新たな指定難病としてのアレルギー関連疾患】 好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科. 2016;65(1):35-40.
4. 野村伊知郎、シンポジウム 3、新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類～有効性と有用性～、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について、日本小児アレルギー学会雑誌、第 30 巻第 1 号 (平成 28 年 3 月発行) p27-32.
5. 野村伊知郎、アレルギー用語解説シリーズ、新生児-乳児消化管アレルギー、アレルギー Vol. 65 (2016), p77-78.
6. 野村伊知郎. 【特集アレルギーNext Stage】消化管アレルギー；新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎. 小児内科 2017;49(1):35-40.89-93.

厚労省難治性疾患、厚労省ホームページ掲載用説明文、患者用、医療者用を厚労省に提出

- ・ 好酸球性消化管疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)
 - ・ 好酸球性消化管疾患-2 幼児～成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎
- 野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

厚労省難治性疾患、難病指定医研修テキスト原稿を厚労省に提出

- ・ 好酸球性消化管疾患-1 新生児-乳児の食物蛋白誘発胃腸炎 (N-FPIES)
 - ・ 好酸球性消化管疾患-2 幼児～成人の好酸球性食道炎、好酸球性胃腸炎
- 野村伊知郎、木下芳一、山田佳之

学会発表

1. 佐藤真教, 正田哲雄, 清水泰岳, 野村伊知郎, 竹内一朗, 清水俊明, et al. 小児の好酸球性胃腸炎における内視鏡所見とマイクロアレイ解析の検討. 第 43 回日本小児栄養消化器肝臓学会 2016 年 9 月 16-18 日、茨城県つくば市.
2. 佐藤未織, 野村伊知郎, 吉田明生, 清水愛, 宮田真貴子, 三井元子, et al. 好酸球性胃腸炎に対する 6 種食物群除去を含めた治療効果の検討. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
3. 三井元子, 成田雅美, 福家辰樹, 清水愛, 宮田真貴子, 佐藤未織, et al. 鶏卵末摂取児に対する加熱卵白経口負荷試験の負荷量の検討. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
4. 森田英明, 正田哲雄, 野村伊知郎, 松本健治. 新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ 消化管アレルギーの分子病態. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.
5. 成田雅美, 堀向健太, 森田久美子, 福家辰樹, 野村伊知郎, 松本健治, et al. アトピー

性皮膚炎の難治化と対策 皮膚バリア機能障害とプロアクティブ療法. 第 53 回日本小児アレルギー学会 2016 年 10 月 8-9 日、群馬県前橋市.

6. 野村伊知郎、新生児-乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～、第 33 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、2016 年 7 月 16 日、仙台国際センター

2) 英語

英文論文発表

1. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Nomura I et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 In Press.
2. Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Eosinophilic esophagitis versus proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Transcriptome analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017, In Press.
3. Masamichi Sato, Tetsuo Shoda, Hirotaka Shimizu, Kanami Orihara, Kyoko Futamura, Akio Matsuda, Yoshiyuki Yamada, Rie Irie, Takako Yoshioka, , Toshiaki Shimizu, Yukihiko Ohya, Ichiro Nomura, Kenji Matsumoto, Katsuhiko Arai, Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. *J Allergy Clin Immunol In Practice* 2017, In Press.
4. Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y. Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol.* 2016 Nov; 43(11):1283-1292.
5. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I. Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33. *J Allergy Clin Immunol.* 2016, in press.
6. Shimura S, Ishimura N, Tanimura T, Yuki T, Miyake T, Kushiyama Y, Sato S, Fujishiro H, Ishihara S, Komatsu T, Kaneto E, Izumi A, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Reliability of symptoms and endoscopic findings for diagnosis of esophageal eosinophilia in a Japanese population. *Digestion.* 2014; 90(1): 49-57.
7. Ishimura N, Shimura S, Jiao DJ, Mikami H, Okimoto E, Uno G, Aimi M, Oshima N, Ishihara S, Kinoshita Y. Clinical features of eosinophilic esophagitis: Differences between Asian and Western populations. *J. Gastroenterol Hepatol.* in press.
8. Matsushita T, Maruyama R, Ishikawa N, Harada Y, Araki A, Chen D, Tauchi-Nishi P, Yuki T, Kinoshita Y. 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.* in press.
9. Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. *Allergology International.* 63(Suppl 1):p53-56, 2014.
10. Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained Acid Suppression by Potassium-Competitive Acid Blocker (P-CAB) May Be An Attractive Treatment Candidate for Patients with Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2016 Aug;111(8):1203-4.
11. Yamada Y, Kato M, Isoda Y, Nishi A, Jinbo Y, Hayashi Y. Eosinophilic Gastroenteritis is Treated with a Multiple-Food Elimination Diet. *Allergology International.* 63(Suppl 1):p53-56, 2014.
12. Yamazaki S, Ohtsuka Y, Yokokura T, Yokota R, Honjo A, Inage E, Baba Y, Mori M, Suzuki R, Iwata T, Shimizu T. Eosinophilic gastroenteritis in a patient with Bruton's tyrosine kinase deficiency. *Pediatr Int.* 2016 May;58(5):417-419.
13. Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y. Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2017 Jan 6.
14. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y; PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017 Jan 21;389(10066):276-286.
15. Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y. Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study. *J Dermatol Sci.* 2016 Nov;84(2):144-148.

16. Aoki S, Hashimoto K, Ikeda N, Takekoh M, Fujiwara T, Morisaki N, Mezawa H, Tachibana Y, Ohya Y. Comparison of the Kyoto Scale of Psychological Development 2001 with the parent-rated Kinder Infant Development Scale (KIDS). *Brain Dev.* 2016 May;38(5):481-90.
17. Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Kawakami Y, Nakasaki T, Nakasaki M, Matsumoto K, Choi YS, Kawakami T. Defective natural killer cell activity in a mouse model of eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul 29.
18. Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, Shoda T, Okada N, Igarashi A, Inoue E, Kitazawa H, Nakae S, Saito H, Matsumoto K, Matsuda A. Platelets constitutively express IL-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Nov;138(5):1395-1403.e6.
19. Fujishima H, Okada N, Matsumoto K, Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, Izuhara K. The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Aug;138(2):459-467.e2.

英語学会発表

1. Motoko Mitsui, Tetsuo Shoda, Osamu Natsume, Miori Sato, Akio Yoshida, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Ichiro Nomura, Masami Narita, Akinari Fukuda, Seisuke Sakamoto, Mureo Kasahara, Yukihiko Ohya, Eczema in Younger Childhood Is a Risk Factor for Development of Food Allergy after Liver Transplantation, 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
2. Kanami Orihara, Ichiro Nomura, Tetsuo Shoda, Hiroko Suzuki, Hideaki Morita, Akio Matsuda, Hirohisa Saito, Kenji Matsumoto. Stool Edn Levels in Different Clusters of Non-IgE-Mediated Gastrointestinal Food Allergy. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
3. Miori Sato, Akio Yoshida, Motoko Mitsui, Miyuki Ohta, Yumiko Miyaji, Shinichiro Inagaki, Tatsuki Fukuie, Masami Narita, Katsuhiko Arai, Kenji Matsumoto, Yukihiko Ohya, Ichiro Nomura. Effectiveness of Elimination Diets in Treating Eosinophilic Gastroenteritis. 2017 Annual meeting of American Academy of Asthma, Allergy and Immunology, March 3-6, Atlanta USA.
4. Ichiro Nomura, Invited lecture, Concurrent session V; Non-IgE mediated GI food allergy: clinical features and biomarkers. 5th World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, October 5-8, 2016, Montreal Canada.

運営中のホームページ

1. 診断治療指針和文 <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
2. 診断治療指針英文 http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/FPIES_eng.htm
3. オンライン登録システム A サイト <http://www.fpies.jp/>
4. オンライン登録システム B サイト <https://www.egid.jp/>

H. 知的所有権の出願・登録状況

- 1 特許取得特願 2016-171207 好酸球性消化管疾患または食物蛋白誘発腸症の検査方法および検査キットについて
- 2 実用新案登録 なし
- 3 その他 なし

新生児期から高齢期まで対応した、好酸球性消化管疾患および希少消化管持続炎症症候群の 診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究分担者 木下芳一 島根大学医学部内科学講座（内科学第二）教授

研究要旨

本研究では好酸球性食道炎と好酸球性胃腸炎の診断の指針と検査治療法を開発することを目的としている。本年度も昨年度に引き続いて診断の指針の作成に必要な臨床情報を収集するとともに新たな診断法と治療法を開発を好酸球性食道炎を主な対象疾患として行った。まず、好酸球性食道炎の内視鏡診断に有用な所見の特徴を明らかとした。続いて、確定診断を行うための生検を行うべき部位の検討を行い、生検を食道縦走襞の谷の部分で下部食道から行う必要があることを明らかとした。さらに、生検を行わずに消化管粘膜に浸潤している好酸球を同定するために好酸球の顆粒蛋白の1つである好酸球ペルオキシダーゼをターゲットとしたラマン分光分析による好酸球の同定法を開発した。治療に関してはプロトンポンプ阻害薬(PPI)が一部の好酸球性食道炎患者に有効であるが、PPIが有効な例と有効ではない例をPPI投薬を行う前に予測することができるか否かの検討を行った。その結果予測は困難であること、PPIが有効でなくてもより胃酸分泌抑制が強いボノプラザンを用いると効果が得られる例が増加することが明らかとなった。これらの研究成果は診療指針や診療ガイドラインの作成において重要な情報となると考えられる。

A・研究目的

好酸球性消化管疾患はその患者数が増加している疾患で、最近では好酸球性食道炎は数百例の内視鏡検査において1例は発見される炎症性食道疾患の中では逆流性食道炎に次いで多い疾患となっている。好酸球性消化管疾患のうち好酸球性食道炎は治療せずに放置すると食道の狭窄などの合併症を発症し難治となる疾患である。実際、最近私たちは好酸球性食道炎の早期確定診断と治療が行われなかったために食道の穿孔を発症した例を経験している。一方、好酸球性胃腸炎は難治であり、現在一般的に治療に用いられているステロイドではわずかに3分の1程度の例にしか治癒を得ることができず、残りの

例においては再燃や再発が大きな問題となっている。このため診療の指針を明記した好酸球性消化管疾患の診療ガイドラインの作成は非常に重要であると考えられる。ただし、診療ガイドラインの中でエビデンスに基づいた推奨をするためには好酸球性消化管疾患に関する臨床エビデンスのさらなる構築が必要である。そこで、本研究ではガイドライン作成のための十分な臨床エビデンスを得ることを目的として研究を行う。

B. 研究方法

1.好酸球性食道炎の診断に特異性の高い内視鏡検査所見の検討

昨年度までの検討で好酸球性食道炎の診断には自覚症状や血液検査では診断感度と特異度が十分には高くなく確定診断のために内視鏡検査と内視鏡検査時の生検が重要であることが明らかとなった。内視鏡検査所見では各種の異常所見の中で食道縦走溝が感度と特異性が高いことが明らかとなっていた。ただし、縦走溝は逆流性食道炎の縦走する粘膜傷害との鑑別が問題となるため、好酸球性食道炎例と逆流性食道炎の食道内視鏡写真を比較し縦走溝と逆流性食道炎の粘膜傷害の差異を明らかとする。

2. 好酸球性食道炎の診断感度を高めることができる内視鏡下の生検部位を明らかとするための検討

好酸球性消化管疾患の粘膜における好酸球の分布は不均一で1部位に集積しているため感度を高く診断を行おうとすると最低5個の生検組織を採取することが必要であると報告されてきた。生検個数を少なくすることができれば、抗血栓療法治療下の患者でも安全に診断を行うことができるとともに、病理診断部門への負荷を減らすことも可能となる。この目的のために2つの研究を行った。まず、第一点は好酸球の浸潤が多い部位の同定が内視鏡検査で可能かどうかの検討であり、内視鏡検査で観察される縦走溝部分に他部位と比較して好酸球の浸潤密度が高いかどうかの検討を行った。第二点は好酸球の浸潤部位を内視鏡下でリアルタイムに診断できる特殊光内視鏡の開発を目指した研究でありラマン分光分析を応用した検討を行った。

3. プロトンポンプ阻害薬(PPI)が治療法として有効な好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎を治療開始前に鑑別する方法の検討

好酸球性食道炎のうち約半数の例はPPIを用いた治療に反応し、自覚症状、内視鏡所見、組織学的な異常の改善を認めることが知られている。ところが、どのような特徴を有する例がPPI治療に反応し、どのような例が反応しないかは明確にはなっていない。この点を明確にするこ

とができれば、ガイドラインの中での治療法の推奨を明確に示すことができると考えられる。そこで、多数のPPI治療を受けた好酸球性食道炎例を後ろ向きに解析し、患者の臨床像、自覚症状、末梢血血液所見、内視鏡所見、生検組織所見の比較検討、食道粘膜のマイクロアレイ解析をおこなってmRNA発現パターンの検討を行って、これらのいずれがPPI治療効果予測因子となりうるかを検討した。

4. PPI治療困難例に対するカリウムイオン拮抗型胃酸分泌阻害薬であるボノプラザンの有効性に関する検討

PPI治療が有効でなかった好酸球性食道炎例に対しては従来はステロイドを用いた治療が行われていた。ところがステロイドを用いた治療は副作用も多く、治療法の改善が求められている。そこでPPI治療抵抗性の好酸球性食道炎例に対して、より胃酸分泌抑制力が強力であるボノプラザンを投薬して自覚症状、内視鏡所見、病理組織学的な異常が改善するか否かを検討した。

上記1-4の研究の実施に当たっては研究協力者保護と個人情報保護の観点から島根大学医学部の医の倫理委員会においてプロトコールの評価を受けた後に行った。

C. 研究結果

1. 好酸球性食道炎の診断に特異性の高い内視鏡検査所見の検討

好酸球性食道炎多数例での検討を行い、縦走溝は食道の下部から中部にかけて多く観察されること。また、特有の周在存在部位はなく全周に同じように観察されること。さらに、縦走溝は食道の縦走する粘膜襞と襞の間の谷の部分に形成されやすいことも明らかとなった。これらの好酸球性食道炎の縦走溝の特徴は、逆流性食道炎の粘膜傷害の特徴とは大きく異なっていた。

逆流性食道炎の粘膜傷害は食道下端部に多く、周在性を検討すると食度の右前の壁に多かった。さらに、逆流性食道炎の粘膜傷害は縦走食道粘膜襞の頂上部に一致して形成されるものが大部分であり、好酸球性食道炎の縦走溝の特徴とは大きく異なっていた。これらの特徴に注目すれば好酸球性食道炎の経験数の少ない医師でも好酸球性食道炎の内視鏡診断で困難を感じるものが少なくなると考えられた。この研究結果は論文として報告した (Okimoto E et al. Dig Endoscopy 2017)。

2. 好酸球性食道炎の診断感度を高めることができる内視鏡下の生検部位を明らかとするための検討

好酸球性食道炎患者に観察される縦走溝の部分の生検組織と異常がないと判断される食道粘膜生検組織の比較を行うと縦走溝部分から採取した組織により多くの好酸球浸潤がみられることが明らかとなった。また食道の上部と下部の生検を行って比較すると食道下部粘膜は上部の粘膜と比較して好酸球の浸潤数が多いことも明らかとなった。このため、従来から報告されてきた、食道粘膜上の白斑部分の生検の有用性を合わせて、生検を行うときには下部食道を中心として縦走溝の部分を中心として生検を行うと異常好酸球浸潤を検出することができる可能性が高くなり、診断の感度を高めることができることが明らかとなった。この成績は論文として報告した (Adachi K et al. Dig Endoscopy 2016; Okimoto E et al. Dig Endoscopy 2017)。

また、ラマン分光分析の技術を応用すると細胞内の分子を特異性高く検出することができることが分かっている。本研究では好酸球の顆粒内蛋白の一つで好酸球に特異性の高いマーカーである好酸球ペルオキシダーゼをターゲットとしてこの蛋白をラマン分光分析で検出する方法を開発した。さらに、この方法を用いて顕微鏡下で好酸球を含む様々な血液細胞、食道粘膜上皮細胞を観察し、好酸球が特異的に検出できる

ことを示すことができた。さらに、ラットで好酸球性食道炎のモデルを作成し、ラットの食道粘膜に浸潤する好酸球を顕微鏡下に同定することもできた。この研究成果も論文として報告した (Noothalapati H et al. Vibrational Spectroscopy 2016)。

3. プロトンポンプ阻害薬(PPI)が治療法として有効な好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎を治療開始前に鑑別する方法の検討

PPI が有効である好酸球性食道炎と有効ではない好酸球性食道炎の比較を行うと、年齢、性別、体重などの患者背景、アトピー性素因の有無、自覚症状、末梢血血液中の好酸球数、IgE値、サイトカイン・ケモカイン、内視鏡所見、病理組織像、マイクロアレイ解析による食道粘膜での mRNA の発現パターンのいずれにも差異は認められなかった。このため好酸球性食道炎に対する PPI の有効性は治療を行う前に判定することは現時点では困難であると考えられた。このことは、治療のフローチャート作成時に好酸球性食道炎と診断された全例が原則として、まずは PPI 治療を受けることが望ましいことを示しており、ガイドライン作成においてはきわめて重要な研究成績であると考えられる。本研究の結果は論文として報告した (Jiao DJ et al. J Gastroenterol 2017, Shoda T et al. J Allergy Clin Immun in press)。

4. PPI 治療困難例に対するカリウムイオン拮抗型胃酸分泌阻害薬であるボノプラザンの有効性に関する検討

PPI 治療に抵抗する例に対してより酸分泌抑制力の強いボノプラザンの標準用量の投薬を行うと半数以上の例において緩解が得られることが明らかとなった。この成績は PPI の効果が胃酸分泌抑制を介したものであり、PPI の分子そのものが持つ可能性が指摘されている免疫抑制力が食道炎に対して治療効果を示している可能性は高いものではないことを示唆している。また、

PPI 治療抵抗例がボノプラザンを用いて治療できる可能性を示しており、ステロイドの使用をできるだけ避けた副作用の少ない治療ストラテジーをガイドラインで推奨するときに重要な成績になると考えられる。本研究成績もすでに論文として発表した (Ishimura N et al. Am J Gastroenterol 2016)。

これらの検討結果以外に腸管粘膜における B 細胞の機能に関する研究、食道粘膜における粘膜の透過性に関する epidermal differentiation complex の発現に関する検討を行った (Mishima Y et al. PLOS ONE 2016, Oshima N et al. Esophagus in press)。

D. 考察

本研究は好酸球性消化管疾患のガイドラインを作成することを目的に行われている。本年度の研究より、好酸球性食道炎の診断のために食道粘膜縦走溝を診断するための内視鏡所見の特徴を明らかとすることができた。また、この内視鏡所見に基づいて生検診断のための組織を採取すれば病理診断の感度を高めることができることも明らかとすることができた。これらの情報はガイドラインの作成に直ちに利用できる情報であると考えられる。一方、現在も研究を続けているラマン分光分析を利用した特殊光内視鏡の開発は有望な診療方法となる可能性があるため、今後も検討を重ねるとともに、実際の内視鏡装置に組み込み、臨床実証研究へ進めたいと考えている。

診断が確定した好酸球性食道炎例のうち PPI が有効な例が半数あるため、PPI が有効な例に対しては PPI 治療を行うことが推奨される。そこで、治療を行う前から PPI 治療の効果を予測することができないか、様々な検討を行ったが有用な治療結果の予測因子は得られなかった。そこで診療ガイドラインのフローチャートとして

は確定診断された好酸球性食道炎は 1 度は PPI を用いた治療を受けることが望ましく、そのように推奨されるべきであろうと考えられる。

さらに、PPI が有効でない場合にも半数程度の例はさらに胃酸分泌抑制力が強いボノプラザン治療に反応することが本研究から明らかとなっており、ステロイド治療を選択する前に行うべき治療として推奨されるべきであろうと考えている。

本年度の研究成績より診断指針の作成、治療フローチャートの作成に必要な多くの情報が創出されたと考えている。

E. 結論

本年度の研究から好酸球性消化管疾患のガイドライン作成に必要な多くの情報が明らかとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Adachi K, Mishiro T, Tanaka S, Kinoshita Y. Suitable biopsy site for detection of esophageal eosinophilia in eosinophilic esophagitis suspected cases. Digestive Endoscopy 28: 139-144, 2016.
- 2) Kinoshita Y, 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.
- 3) Mishima Y, Ishihara S, Oka A, Fukuba N, Oshima N, Sonoyama H, Yamashita N, Tada Y, Kusunoki R, Moriyama I, Yuki T, Kawashima K, Kinoshita Y. Decreased Frequency of Intestinal Regulatory CD5+ B Cells in Colonic Inflammation. PLoS One 11(1): e0146191, 2016.
- 4) Noothalapati H, Uemura S, Oshima N,

- Kinoshita Y, Ando M, Hamaguchi H, Yamamoto T. Towards the development of non-bioptic diagnostic technique for eosinophilic esophagitis using Raman spectroscopy. *Vibrational Spectroscopy* 85: 7-10, 2016.
- 5) Ishimura N, Ishihara S, Kinoshita Y. Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker(P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis. *Am J gastroenterol* 111: 1203-1204, 2016.
 - 6) Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, Kinoshita Y. Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients. *J. Gastroenterol.* 52: 203-210, 2017.
 - 7) Kinoshita Y, Ishimura N, Mishiro T, Ishihara S, Adachi K. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan. *Esophagus* 14: 66-75, 2017.
 - 8) Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, Kinoshita Y. Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia. *Dig Endoscopy* 29: 49-56, 2017.
 - 9) Shoda T, Matsuda A, Nomura I, Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, Kinoshita Y. Genome-wide transcriptome analysis of mucosal biopsy specimens showed no major differences between eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia. *J. Allergy Clin Immunol* in press
 - 10) Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, Kinoshita Y. Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis. *Esophagus* in press
 - 11) 木下芳一, 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 .
 - 12) 木下芳一. 好酸球と消化管障害 - その分子機構にせまる : 序. *GI Research* 24: 145-146, 2016.
 - 13) 石原俊治, 木下芳一. *Helicobacter pylori* 感染陰性時代の消化管疾患 : 好酸球性消化管疾患 .*日本内科学会雑誌* 106:58 - 63 ,2017 .
 - 14) 木下芳一. 好酸球性消化管疾患 .In : 消化器疾患最新の治療 (小池和彦, 山本博徳, 瀬戸泰之編),南江堂 ,東京 ,2017 ,pp285-288 .
- ## 2. 学会発表
- 1) 沖本英子, 石村典久, 岡田真由美, 泉 大輔, 三上博信, 谷村隆志, 大嶋直樹, 石原俊治, 足立経一, 木下芳一. ワークショップ5 : 日本における消化管希少疾患の実態; PPI 反応性食道好酸球浸潤 (PPI-REE) に対する PPI の長期効果に関する検討 .第13回日本消化管学会総会学術集会, 名古屋, 2017.02.17 .
 - 2) 岡田真由美, 石村典久, 三上博信, 沖本英子, 大嶋直樹, 宮岡洋一, 藤代浩史, 石原俊治, 木下芳一. ワークショップ8 : 食道胃接合部癌の診断と治療の最先端 ; 下部食道に発生する食道癌の周在性と臨床的特徴に関する検討 .第13回日本消化管学会総会学術集会 ,名古屋 ,2017.02.17 .
 - 3) 三代 剛, 石村典久, 石原俊治, 木下芳一. シンポジウム: 消化器疾患の Up-to-date: 発癌メカ

ニズムから最新の治療戦略まで；好酸球性消化
管障害の診断と治療 第90回日本薬理学会年会，
長崎，2017.03.16.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

2016 年度報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療開発に関する研究

研究分担者 八尾 建史 (福岡大学筑紫病院 内視鏡部)
共同研究者 石川 智士 二宮 風夫 (福岡大学筑紫病院 消化器内科)
松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院 臨床医学研究センター)

研究要旨

Eosinophilic gastrointestinal disorder (EGID) の呼称が好酸球性消化管疾患と統一され、また本疾患の診断基準も定まった。医療従事者の間でも本疾患の認知度は高まり、診断される機会が増えている。診療ガイドライン作成を開始し、Clinical question (CQ) が確定され、推奨文案や解説案の内容について討議が進んでいる。また EGID に対する関連性遺伝子および統合オミックス解析のため、京都大学へ継続して症例を登録している。

A、研究目的

当院ではこれまで炎症性腸疾患の診断基準、鑑別診断に関する研究を継続している。その成果は我が国の IBD 診断基準の作成にもつながり改定、公表を行ってきた。その内容は我が国におけるガイドラインとしても取り上げられてきた。好酸球性消化管疾患 (EGID) と IBD の鑑別に関しても進めてきている。しかし、臨床における課題は残されており、今後も継続した臨床例の蓄積、診療ガイドライン作成のための診断や治療に関する方針の統一性が求められる。

B、研究方法

(1) 診断基準が作成され、厚生労働省の特定疾患にも認定された。重症度分類も決定し、症例の蓄積により臨床的特徴や病理組織学的特徴などを明らかにする必要がある。

(2) 医療従事者間の認知度は急速に高まっている。近医や関連施設での診断、紹介症例も増えている。当院診断症例、紹介症例に対して本人へ説明、同意のうえ可能な限り京都大学へ遺伝子や統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) 好酸球性消化管疾患の診療ガイドライン作成における作成委員としての作業が始まり CQ が決定され、推奨文案や解説案の内容についての検討が行われて

いる。

(倫理面への配慮)

説明、同意を得ており倫理面への配慮は十分に行った。

C、研究結果

(1) 好酸球性食道炎症例では縦走溝や気管様狭窄、微小白斑といった特徴的画像所見が明らかとなり、以前診断されていなかった症例も含め生検により診断される機会は増加している。また食道内には生理的に好酸球が存在しないが、その他の消化管には好酸球が健常者でも存在することが問題となっており、健常人での好酸球は終末回腸、右側結腸では 20/HPF 以上の好酸球浸潤を見ることがあるため注意勧告がある。臨床的には成人では軽症の症例が比較的多く、無症状症例、自然寛解症例もある。また治療後には粘膜病変や組織学的好酸球浸潤ともに改善を得られる。

(2) EGID に対する医療従事者の認知度が増していることが重要と思われる。特に好酸球性食道炎に関しては特徴的な内視鏡像が明らかとなったため、以前より確信を持って積極的に好酸球性食道炎を疑い、生検が行われている。結果として好酸球性食道炎と診断される症例の増加、紹介が増えつつあり、これらの症例を継続して倫理面に配慮しながら遺伝子、統合オミックス解析のため症例を登録、血液検体を郵送している。

(3) Minds 準拠ガイドラインにおいてシステマティックレビュー (SR) をすすめるための診断、治療法などにおいての Clinical question (CQ) を選定し確定された。各種治療法などエビデンスレベルも決まりつつあり、診療ガイドラインが作成される予定である。

D、考察

以前と比較し近年 EGID 症例が増えているが、好酸球性胃腸炎症例と比較し、好酸球性食道炎症例の増加が著しい。好酸球性食道炎では欧米と同様に PPI にて症状の改善を認めるものは PPI 反応性好酸球浸潤 (PPI responsive esophageal eosinophilia; PPI-REE) とし、区別して扱う機会も増えている。症例の増加に伴い、その実態が判明してくると思われる。臨床データの蓄積、論文等での報告数の増加から診断や治療法など診療ガイドラインの作成に有用な情報も増えてきた。抗アレルギー薬の位置づけ、また局所ステロイド、全身ステロイドの使用についての議論も決まりつつある。現在では診療医が各々のさじ加減で行っている治療法も、今後ガイドラインが作成され、治療体制が確立されるものとする。しかし、比較的稀な疾患である EGID 症例はさらなる蓄積を要すると

おもわれ、また遺伝子や統合オミックス解析による病態解明も期待される。

E、結論

EGID の診断症例は増えており、診断基準も改定を加えつつ定まった。症例増加により病態解明とともに治療法の確立が進められている。診療ガイドライン作成も開始され、Clinical question (CQ) の設定、PICO もすでに確定され、今後診療ガイドラインが作成される予定である。

F、健康危険情報

なし

G、研究発表

論文・著書

1、著者名：Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, Matsui T, Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y.

論文名：Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan.

雑誌名：J Gastroenterol. 52: 185-193, 2017

2、著者名：Yano Y, Matsui T, Matsushima Y, Takada Y, Kinjo K, Shinagawa T, Yasukawa S, Yamasaki K, Okado Y, Sato Y, Koga A, Ishihara H, Takatsu N, Hirai F, Hirano Y, Higashi D, Futami K.

論文名：Time trend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan.

雑誌名：J Colitis Diverticulitis. 1(2): 1000107, 2016

3、著者名：Ogata H, Watanabe M, Matsui T, Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T.

論文名：Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.

雑誌名：J Crohns Colitis. 10: 1-9, 2016

4、著者名：Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, Esaki M, Kawaguchi T, Takazoe M, Matsumoto T, Matsui T, Tanaka H, Motoya S, Suzuki Y, Kiyohara Y, Kitazono T, Kudo M.

論文名：Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.

雑誌名：J Gastroenterol. 51: 672-681, 2016

5、著者名：Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, Matsui T, Kunisaki R, Matsuoka

K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for Pregnant women with IBD.
論文名 : Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.
雑誌名 : Intest Res. 14(2): 139-145, 2016

6, 著者名 : Suzuki Y, Matsui T, Ito H, Ashida T, Nakamura S, Motoya S, Matsumoto T, Sato N, Ozaki K, Watanabe M, Hibi T.
論文名 : 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.
雑誌名 : Inflamm Bowel Dis. 21(9): 2114-2122, 2015

7, 著者名 : Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, Noma E, Mitsuyasu T, Otani K, Aomi Y, Yano Y, Hisabe T, Matsui T, Ota A, Iwashita A.
論文名 : Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease.
雑誌名 : Pancreas. 44 (3): 434-440 , 2015.

8, 著者名 : Hirai F, Matsui T.
論文名 : Status of food intake and elemental nutrition in patients with Crohn's disease.
雑誌名 : Integr Food Nutr Metab 2(2): 148-150, 2015.

9, 著者名 : Matsui T.
論文名 : Malignancies: colitic cancer and small bowel cancer (intestinal cancer) in IBD.
書籍名 : Atlas of inflammatory bowel diseases. Springer, 187-199, 2015.

10, 著者名 : Hirai F, Matsui T.
論文名 : Small bowel endoscopy.
書籍名 : Atlas of inflammatory bowel diseases, Springer, 97-118, 2015.

11, 著者名 : Beppu T, Ono Y, Matsui T, 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.
論文名 : Mucosal healing of ileal lesions is associated with long-term clinical remission after infliximab maintenance treatment in patients with Crohn's disease.

雑誌名 : Dig Endosc.27: 73-81, 2015

12. 著者名 : Sato Y, Matsui T, 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.

論文名 : 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.

雑誌名 : J Gastroenterol Hepatol.30 (12): 1713-9, 2015

13. 著者名 : 石川智士, 二宮風夫, 平井郁仁.

論文名 : 好酸球性胃腸炎.

書籍名 : 炎症性腸疾患 Imaging Atlas , 日本メディカルセンター . 2016; p212-213

学会発表

1. 石川智士, 二宮風夫, 小野陽一郎, 八尾建史, 松井敏幸, 植木敏晴. 胸痛を主訴に発見された好酸球性食道炎の 1 例. 第 101 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会, 2016 年 6 月 25 日. ホテルグランデはがくれ

本研究に関する論文・刊行物の PDF file または別刷

H、知的財産権の出願、登録状況

特になし

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))
分担研究報告書

新生児期から高年期まで対応した、好酸球性消化管疾患および
稀少消化管持続炎症症候群の診断治療指針、検査治療法開発に関する研究

研究分担者 山田 佳之 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 部長

研究要旨：本研究は新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（以下、新生児・乳児GFA）と好酸球性消化管疾患（EGIDs）に関する診療ガイドラインの作成を目的とした。本年度は文献検索からシステマティックレビュー（SR）、推奨の作成を行った。SR・作成それぞれの委員がSRと推奨作成を担当した。本研究分担者は作成委員長および幼児・成人のグループリーダーを担当した。日本医学図書館協会による文献検索は2歳未満の新生児・乳児GFA（新生児・乳児グループ）、2歳以上のEGIDs（幼児・成人グループ）について（なお以降は好酸球性胃腸炎[EGE]を中心に）を行った。1次スクリーニングの後、SR委員が文献から各CQ（PICOのすべての組み合わせに分け小CQとした）に該当する情報を詳細に抽出し、PICO形式でまとめた（構造化抄録）。小CQ毎に構造化抄録の情報を分け、SR委員が分担して、2次スクリーニング、エビデンスの評価、SRのまとめを行った。このSRの結果をもとに、作成委員が推奨の強さとエビデンスレベル（案）を決定した。その後、推奨文、解説（案）を作成し、現在、最終化作業にむけて進めている。エビデンスレベルの高い文献は新生児・乳児GFA、EGEともに少なく、多くは症例報告であった。推奨の作成においては特にSRの結果を重視しながらも、実臨床への影響を十分に考慮して検討した。本班研究により新生児・乳児GFA、EGIDsの診療ガイドライン（案）を作成した。また副次的な効果として本研究は年齢枠、複数の専門分野、エビデンスレベルの高い文献が少ないなどといった問題のある疾患でのガイドライン作成についての汎用性のある方法論として今後も役立つものと考えられた。

A．研究目的

好酸球性消化管疾患（EGIDs）は指定難病となり、本邦で増加している新生児・乳児消化管アレルギーと欧米や本邦成人で増加傾向にある好酸球性食道炎（EoE）を含んでおり、国内外で注目が集まっている疾患である。本研究ではEGIDsに関する診療の向上を目指して、より臨床課題に則し、客観的な専門家の意見も反映されるガイドラインにするために、Mindsに準拠して作成をすすめた。これまでにクリニカルクエスチョン（CQ）やSCOPEが決定しており、最終年度である本年度は文献検索、システマティックレビュー（SR）、推奨の作成を行った。

B．研究方法

本研究班のメンバー、関連する学会（日本消化器病学会、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓病学会）、および患者、患者家族で構成されるSR・作成の

それぞれの委員がSRと推奨の作成を担当した。本研究分担者は作成委員長および幼児・成人のグループリーダーを担当した。新生児・乳児グループと幼児・成人グループにわかれ作業をすすめた（別添1）。まず日本医学図書館協会に依頼し、文献検索を行った。検索で抽出された文献をコアメンバーによる一次スクリーニングの後、SR委員による構造化抄録形式のSR、2次スクリーニングを経て、CQ毎に関連文献とその中の当該CQに関連する内容をエクセルシートに抽出し、さらにSR委員がCQ毎にまとめを行った。その後、班会議にてエビデンスレベルと推奨度を決定し（一部はその後、メール配信で確認）、推奨と解説文（案）を作成した。今後、研究班全体からのコメントとその後の各学会でのパブリックコメント依頼をおこなう予定である。

（倫理面への配慮）

本年度は文献検索によるガイドライン作成

が中心であり患者情報が扱われることはなかったが、消化管検体や血液を使用する検査等、および臨床情報の2次利用に関しては、群馬県立小児医療センター倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 文献検索

まず文献検索を依頼した。日本医学図書館協会に依頼し、同協会の河合氏、吉野氏により検索が行われた。検索データベース（PubMed, 医中誌, The Cochrane Library）を用い1970年以降の文献について検索を行った。新生児-乳児グループは2歳未満の新生児・乳児IgE非依存性食物蛋白誘発胃腸症（新生児・乳児消化管アレルギー、以下、新生児・乳児GFA）をあらゆる病名・病態（別添2-1,2）すべてについて網羅的に検索を行い、幼児-成人については2歳以上のEGIDs（別添2-3,4）について好酸球性胃腸炎（EGE）とEoEに分けて行った。EoEについては海外でガイドラインも存在し、エビデンスレベルの高い論文も多数存在するため、SRやメタアナリシス、RCTに限定して検索を行った。EGEに関しては新生児・乳児と同様にEGEをあらゆる病名・病態すべてについて網羅的に検索を行った。検索結果を（図1-1,2）に示した。なお以降の作業について幼児・成人グループでは、これまで海外でもガイドラインが存在しておらず、本邦で多いEGEについてより詳細に検討した。

2. 1次スクリーニング

1次スクリーニングは野村、大塚、山田、田川、工藤、井上の6名の委員で行った。各文献に対して2名でスクリーニングし、不一致のあった場合には、さらに別の委員が判断し、文献を絞り込んだ（図1-1,2）

3. 構造化抄録（エクセルシート）の作成
1次スクリーニングで抽出された新生児-乳児と幼児-成人それぞれの文献をそれぞれのSR委員で分担し、文献（Full text）を収集し、その中から各CQに該当する内容をすべて詳細に抽出し、情報毎にPICO形式にまとめエクセルシートの一行として記載した（構造化抄録）。なお本作業については班会議（平成28年6月15日）を開き、その中で例題となる論文を設定し、予め講習・演習を行った後にSR委員にすべての文献について行い、エクセルシートが完成した後にCQ毎に分類した。なおCQはクリニ

カルクエスチョンの設定（Mindsの様式3-4）の形式で示していた内容をさらにPICOのすべての組み合わせで分け、小CQ（表1, 2）とし、作成委員により必要な小CQを選定した後に構造化抄録の情報を割りつけた。

4. 2次スクリーニングと小CQのまとめ

小CQ毎に割りつけられた構造化抄録の情報をSR委員で分担し、2次スクリーニングとして各小CQにふさわしい情報かどうかを判断し、さらに小CQ毎に「CQに対する文献リスト」として、該当する疾患名、病態一つ一つについて研究デザイン毎に文献を分けて記載し、「定性的システマティックレビュー」を行い、さらにその内容をSRのまとめとして記載した（「CQに対する文献リスト」、「定性的システマティックレビュー」、「SRのまとめ」の3つのプロダクトを小CQ毎に作成した（SRのまとめの総括のみ表3,4として添付）。

5. CQ毎の推奨の作成

班会議（平成29年1月8日）を行い、SR委員が作成した「SRのまとめ」を中心としたエビデンスに基づいて推奨の強さとエビデンスレベル（案）を決定した。その後、各グループリーダーが会議を受けて推奨の強さとエビデンスレベル、推奨文、解説（案）を作成し（推奨の強さとエビデンスレベル、推奨文（案）のみ表5,6として添付）、現在、作成委員からのコメントを集約し、研究代表者と各グループリーダー（本研究分担者と新生児・乳児は大塚委員）で、最終化作業を進めている。

D. 考察

新生児・乳児GFAは多くの病名、病態を包含しており、文献検索においても漏れのないようにすすめることに特に主眼をおいた。幼児-成人のEGEでは類似の病名（好酸球性胃腸症など）、消化管の各部位について限定した病名（例えば好酸球性十二指腸炎など）、続発性のものが存在し注意が必要であった。そのため1次スクリーニングで多くの文献を除外した。SRにおいては文献の収集にも時間を要した。エビデンスレベルの高い文献は新生児・乳児GFA、EGEともに少なく、多くは症例報告であった。また発表年代ごとに疾患概念の捉え方にも差異があり慎重な判断を必要とした。症例報告からも各CQに関連している情報をPICOに分けて丁寧に情報を取り出した。実際には本来のSRにはならないが、一つ一つ

は一例からの情報であってもその集積は有用なエビデンスとして考えられるものも存在した。また定性的SRでの評価も本来はエビデンスレベルの高い文献に対する考えが中心ではあるが、文献を評価するポイントとしては参考になったと考えている。SRのまとめの作業では各委員にまとめ方を委ねる部分が大きかったが、各委員は本分野の専門家から構成されており、疾患概念やその背景も理解した上での評価であり、研究組織が機能したと考えられた。推奨の作成においては特にSRの結果を重視しながらも、実臨床への影響を十分に考慮して検討した。いわゆるパラシュート効果の理論に該当する項目についてはエビデンスレベルを高く設定することや危険性の高い検査が安易に施行されない様にするための配慮に重点をおいた。

E . 結論

本年度の研究ではSR・作成の両委員が中心となり新生児・乳児GFA、EGIDsのSRから推奨までの作成を行った。多面的な視点から検討した事により、より実際の診療に役立てることのできる内容となった。また加えて本ガイドラインの作成過程はより汎用性のある副次的な効果を認めた。つまり①新生児から高齢者までを考慮し作成した。②消化器とアレルギー両方の分野の専門家の意見を集約した。③エビデンスレベルの高い文献が少ない疾患でのエビデンスの集積を行った。この3点において、より汎用性のある方法論として今後も役立つものと考えている。

F . 健康危険情報

分担研究報告書にて記載せず。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Kato M, Matsuda S, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. IP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma. Tokai J Exp Clin Med. 41 (4):210-217. 2016.
- 2) Sato M, Shoda T, Shimizu S, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshioka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K. Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017 in press.

- 3) 山田佳之 . 【消化管アレルギー】消化管アレルギーの分類と鑑別 好酸球性食道炎 . 小児内科 48巻9号 1292-1296, 2016.
- 4) 山田佳之 . 【好酸球と消化管障害-その分子機構にせまる】 幼児・小児の好酸球性消化管疾患の分子機構 . G.I. Research 24巻3号 187-192, 2016.
- 5) 山田佳之 . 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-1 . 日本小児アレルギー学会誌 30巻2号 212-213, 2016.
- 6) 山田佳之 . 知っておきたい最新のアレルギー・免疫学用語 Eotaxin-3 . 日本小児アレルギー学会誌 30巻2号 214-215, 2016.
- 7) 山田佳之 . 消化管アレルギーとその関連疾患 . 食物アレルギー診療ガイドライン 2016 156-165, 2016.
- 8) 山田佳之 . その他の食物アレルギー関連疾患(消化管アレルギーを含む) . 食物アレルギー研究会会誌 Vol.16 No.2 79-85, 2016.
- 9) 山田佳之 . IgE に依存しない新生児・乳児の消化管アレルギー . Medical Tribune Vol.49 No.19 7, 2016.

2. 学会発表

- 1) Watanabe S, Yamada Y, Murakami H. Th2-related chemokine receptors do not always reflect Th2 cells under physiological conditions. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.5.
- 2) Kato M, Matsuda S, Suzuki K, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H. Viral detection and cytokine profile in early transient wheeze and childhood asthma. AAAAI 2017 Annual Meeting, Atlanta (USA), 2017.3.6.
- 3) 山田佳之, 加藤政彦 . 好酸球性胃腸炎の経験的主要抗原除去療法での原因抗原の推定 . 第119回日本小児科学会学術集会、札幌、2016.5.14.
- 4) 山田佳之, 加藤政彦, 磯田有香, 西明, 山本英輝, 鈴木完, 神保裕子 . 好酸球性胃腸炎の初発時と寛解後での原因食物の検討 . 第65回日本アレルギー学会学術大会(ミニシンポジウム)、東京、2016.6.17.
- 5) 鈴木一雄, 加藤政彦, 山田佳之, 額賀真理子, 煙石真弓, 田端秀之, 平井康太, 望月博之 . IP-10 は非アレルギー感作の小児ウイルス感染喘息発作時において特異的に亢進する(ミニシンポジウム) . 第65回日本アレルギー学会学術大会 . 東京、2016.6.19.
- 6) 山田佳之, 渡部 悟 . 小児好酸球性胃腸炎での治療効果判定指標の検討 . 第63回日本臨床

- 検査医学会学術集会、神戸、2016.9.3.
- 7) 関根和彦、羽鳥麗子、山田佳之、西明、龍城真衣子、五十嵐淑子、石毛崇、友政剛、荒川浩一、本邦小児における好酸球性消化管疾患と好酸球性食道炎の臨床的特徴、第43回日本小児栄養消化器肝臓学会、つくば、2016.9.18.
 - 8) 佐藤絵里子、山田佳之、鎌裕一、清水真理子、加藤政彦、新生児・乳児の非IgE型消化管アレルギーに対する負荷試験の検討、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.
 - 9) 五十嵐淑子、羽鳥麗子、小泉武宣、石毛崇、関根和彦、龍城真衣子、西明、山田佳之、友政剛、荒川浩一、胃食道逆流症を合併し、診断に難渋した好酸球性食道炎の1例、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.9.
3. 講演
- 1) 山田佳之、「小児アレルギーの実際と検査」(教育講演)、第23回関東甲信支部・首都圏支部免疫血清検査研修会、軽井沢、2016.6.12.
 - 2) 山田佳之、「新生児・乳児消化管アレルギー～診断・分類・治療～」(教育講演座長)、第33回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会、仙台、2016.7.16.
 - 3) 山田佳之、「新生児・乳児消化管アレルギーの病態解明へのアプローチ」(シンポジウム座長)、第53回日本小児アレルギー学会、前橋、2016.10.8.
- H. 知的所有権の出願・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？	42
CQ 1-2	消化器検査は有用か？.....	43
CQ 2-1	抗原除去が必要か？	49
CQ 2-2	薬物療法が有用か？	50
CQ 3-1	抗原除去はいつまで必要か？	51
CQ 3-2	次子への対応は必要か？	51

－ 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ます。

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）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、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れる。

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

2017/1/12 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎(新生児-乳児消化管アレルギー) 診断治療指針

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、2017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状のみの場合もある。6%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。通常食物アレルギー（IgE依存性）と違って、発症にIgEを必ずしも必要としない（非IgE依存性）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。

— 原因食物の負荷試験による症状誘発

— 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（この場合は好酸球性胃腸炎の病理診断名となる）

通常、以下の手順を踏んで診療を行う。

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

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、鑑別診断を行う（以下に代表的疾患を挙げるが、他にも数百の疾患がある）

➤ 中腸軸捻転	➤ CMV 腸炎
➤ 壊死性腸炎	➤ リンパ濾胞増殖症
➤ 消化管閉鎖	➤ リンパ管拡張症
➤ 細菌性腸炎	➤ メッケル憩室症
➤ 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	➤ ヒルシュスプルング病
➤ 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	

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検査による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。

- a) 消化管組織検査で多数の好酸球を認める（400x で 20 個以上；詳細は後述）
- b) 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）
- c) 便粘液細胞診にて、好酸球が石垣状に見られる（新生児期は正常でも少数見られる）
- d) 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
- e) 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）
- f) 牛乳特異的 IgE 抗体（初発時陽性率 32.1%^{10）}

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

することはできない。このような場合でも、負荷試験によって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。本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。乳製品除去母乳や高度加水分解乳においてもアレルギー症状を示す症例が 20%程度存在する。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、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
6%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

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
神奈川県立小児医療センター アレルギー科
大同病院 アレルギー科
てらだアレルギーこどもクリニック
東邦大学医療センター 大森病院小児科
慈恵会医科大学 小児科
あいち小児保健医療総合センター アレルギー科
群馬県立小児医療センター
大阪府立母子保健総合医療センター
杏林大学 小児科

東京都立小児総合医療センター
岐阜県総合医療センター 新生児科
静岡県立こども病院 感染免疫アレルギー科
春日井市民病院 小児科
順天堂大学 小児科
横浜市立みなと赤十字病院 小児科
名古屋市立大学 小児科
豊橋市民病院
千葉大学 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

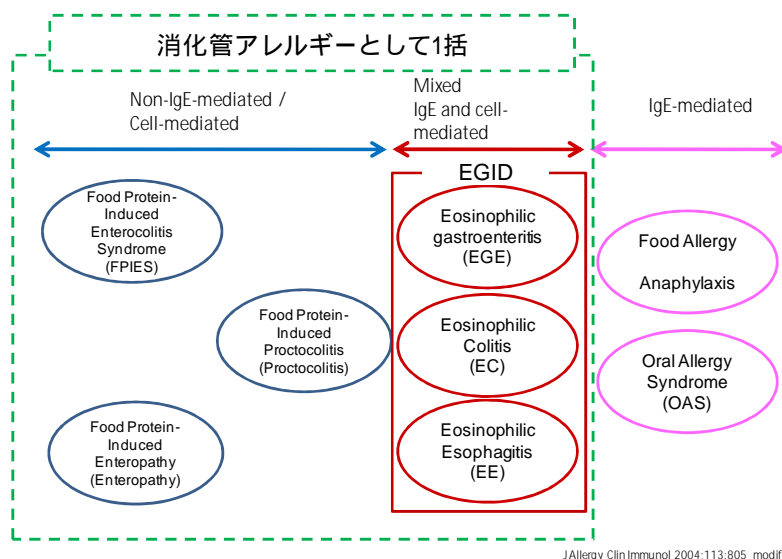
欧米における疾患概念

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^{1,2)}

- 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^{3,4)}。
- II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis)⁵⁾; 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)⁶⁾; 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 Disease⁷⁾; 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。



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ていた疾患

欧米で行われた好酸球性食道炎 (EoE) の抗 IgE 抗体治療を行った RCT の研究から、これが無効であることが判明し、EoE においても、IgE は病態の主体ではないと考えられるようになった。このグループも Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy に含まれると言って良い。

V. Eosinophilic Esophagitis (EoE) 好酸球性食道炎；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) 好酸球性胃腸炎；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。

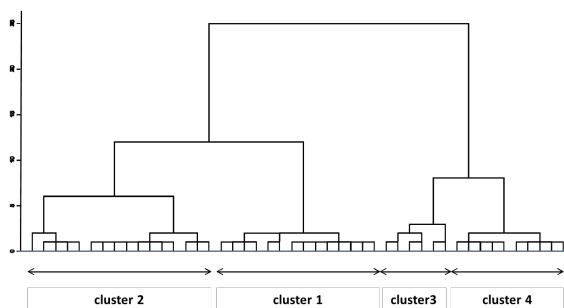
表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴⁸⁾（欧米の疾患概念と、本邦で差があることを示すために掲載した）

	FPIES	Proctocolitis	Enteropathy	Eosinophilic gastroenteropathies
発症時期	生後1日～1歳	生後1日～6か月	～2歳	乳児期～学童期
原因抗原（主要）	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆	牛乳・大豆・卵白・小麦・ピーナツ
発症時の栄養法	人工乳	50%以上が母乳	人工乳	人工乳
アレルギーの家族歴	40-70%	25%	不明	～50%
アレルギーの既往歴	30%	22%	22%	～50%
嘔吐	顕著	なし	間欠的	間欠的
下痢	重度	なし	中等度	中等度
血便	重度	中等度	まれ	中等度
浮腫	急性期のみ	なし	中等度	中等度
ショック症状	15%	なし	なし	なし
体重増加不良	中等度	なし	中等度	中等度
貧血	中等度	軽度	中等度	軽度～中等度
メトヘモグロビン血症認めることがある		なし	なし	なし
アシドーシス	認めることがある	なし	なし	なし
ブリックテスト	陰性	陰性	陰性	～50% 陽性
特異的IgE	正常	陰性	正常	正常～上昇
末梢血好酸球増加	なし	時折	なし	～50% あり
負荷試験時の症状	嘔吐（3-4時間） 下痢（5-8時間）	血便（6-72時間）	嘔吐・下痢（40-72時間）	嘔吐・下痢（数時間～数日）
治療	カゼイン加水分解乳で80%改善	カゼイン加水分解乳 母乳（母の乳除去）	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳	カゼイン加水分解乳 アミノ酸乳
症状消失	除去後3-10日で症状消失	除去後3日以内に症状消失	除去後1-3週間で症状消 除去後2-3週間で症状消失	
予後	牛乳： 60%が2歳までに治癒 大豆： 25%が2歳までに治癒	9-12ヶ月までに治癒	2-3歳までに治癒	遷延する

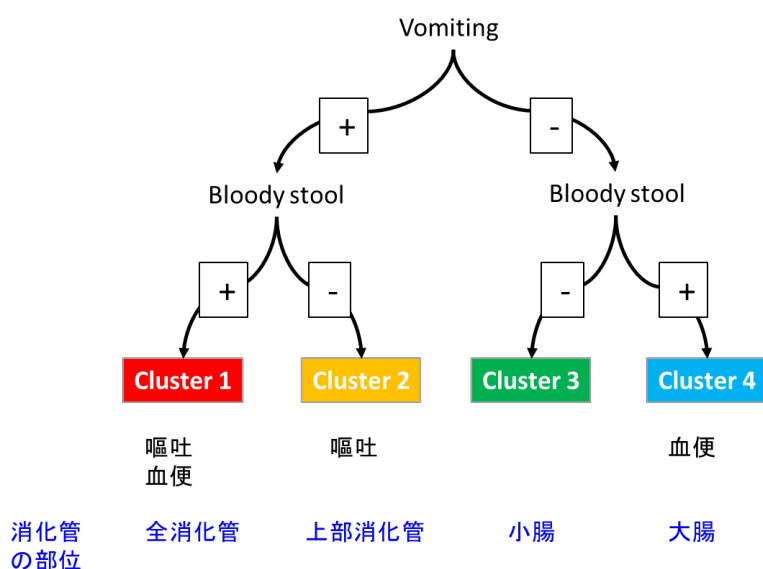
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改編

日本における症例集積研究結果、病型分類について⁹⁾

上記の欧米における疾患概念は、有用でないとは言えないが、それぞれの概念や診断基準は少しきゆうくつな縛りがあり、実際の患者を診てみると、どれにもあてはめることができず、そのために診断や治療に支障をきたす場合がある。そこで我々は新生児期、乳児期の消化管アレルギー患者を一旦すべて新生児乳児消化管アレルギーと診断しておき、ひきつづき症状や検査所見から、サブグループに分けていくのが良いと考えた。負荷試験で確定診断された患者において、確実に重要な情報つまり、出生体重、発症日令、嘔吐の重症度、血便の重症度、特異的 IgE の値の 5 つの変数でクラスター分析を行った。すると図のように、嘔吐と血便の有無によって 4 つの患者グループ（クラスター）に分かれることがわかった。このクラスター分類は、2011 年米国アレルギー学会雑誌（Journal of Allergy and Clinical Immunology）に掲載された。



図；5つの変数を使ってクラスター分析を行ったところ、4つのクラスターが生成された。



図；嘔吐と血便により、4つのクラスターは分かれていることが判明した。症状からそれぞれのクラスターの責任病変も推定された。

嘔吐と血便をグループ分けの主な判別症状として使用する利点としては、それ以外の症状、つまり下痢、腹部膨満、ショック、発熱、体重増加不良などと比して、出現頻度が高いこと。しかも明白な症状であるために、見逃されることがないこと。上部消化管（食道、胃、十二指腸など）、下部消化管（小腸下部、大腸）の症状をそれぞれ代表していることなどがある。負荷試験によって誘発される症状も、これらが再現されることが多い。

クラスター1；嘔吐と血便を起こすグループ

概観；病変が全消化管に及んでいる可能性がある。発症時期が新生児期、特に早期に集中している。欧米における FPIES に相当する可能性があるが、FPIES においては血便の頻度は高くないとされているため^{4, 10-14}、別グループとして扱うべきであろう。症状；嘔吐が先行し、血便がそれに引き続いて起きることが多い。検査；粘血便があるため、便好酸球検査の陽性率は高い。欧米の FPIES と違って、末梢血好酸球が高い

値をとることがある。内視鏡組織検査による好酸球増多を認めることが多い。負荷テスト；原因食物負荷後、早ければ0.5～3時間後に嘔吐が始まる。血便まで再現されることもある。

クラスター2；嘔吐を主体とするグループ

概観；欧米における FPIES に相当するといえよう。症状；嘔吐、下痢などを主徴とする。検査；欧米の FPIES と違って、本邦の患者は末梢血好酸球が高値をとることがある。消化管内視鏡組織検査の有用性は明らかとなっていない。負荷テスト；原因食物を負荷後、早ければ0.5～3時間後に嘔吐が始まる。

クラスター3；体重増加不良、慢性下痢を主体とするグループ（巻末に、診断治療困難な場合の記述あり）

概観；欧米における、Enteropathy もしくは Eosinophilic Gastroenteritis に相当する。症状；体重増加不良、下痢、腹部膨満などで発症する。検査；末梢血好酸球の著明な増加が見られることがある。症状や検査から診断が難しく、上部下部消化管内視鏡組織検査を行って、好酸球の増加を認め、初めて診断できることも多い。負荷テスト；症状誘発までに数日～3週間程度かかることが多い。逆に3週間連続摂取して無症状なら、寛解したか、もしくはその食物は原因ではないといえる。治療；症状は気づかれにくい、なるべく早く原因食物を推定し除去を行い、栄養不良や体重増加不良を改善させる。重症であれば中心静脈栄養も積極的に行う。

クラスター4；血便が主体のグループ

概観；欧米における、Enteropathy、もしくは Eosinophilic Gastroenteritis に相当する症例もある。血便のみの症状で、そのほかの症状がなければ Food protein-induced proctocolitis syndrome と呼んでも良いと考えられてきたが、欧米の患者はS状結腸～直腸に限局する大腸末端炎(procto-colitis)が多く、我が国の患者は、全結腸型(pan-colitis)が多い。大腸のみならず、小腸も広範囲に障害される患者も存在する。この場合、クラスター3に準じたIVHなどの栄養法を選ぶ必要がある。

ごく少量の血便のみであれば、母乳血便、リンパ濾胞増殖症など self limited なグループの可能性もある。これらと本症が同じ疾患スペクトラムなのか、別なのか現時点では結論を出すことができない。欧米の2つの報告があり参考になる。^{25,26}

症状；血便、下痢、体重増加不良など。検査；粘血便があるため、便粘液好酸球検査の陽性率が高い。消化管内視鏡組織検査が有用である。負荷テスト；嘔吐をおこすグループと違って、症状誘発までに24時間から数日、最長2週間程度かかる場合もある。やはり初期症状である血便が誘発されることが多い。

クラスター分類の注意点

0歳児が対象である。1歳以上は、適応とならない。たとえ嘔吐や血便が初期に見られないクラスター3の患者であっても、治療までに数か月が経過していた場合、嘔吐や血便が途中から見られることがある。このときは、発症初期1か月の症状から判定すべきと思われる。

各クラスター群は、完全に分離することができず、連続している場合がある。患者によっては複数のクラスターの特徴を示す。例えば普通ミルクでは頻回嘔吐が主でクラスター2に分類されるが、米では体重増加不良が主でクラスター3に分類されることもある。

非IgE依存性消化管食物アレルギーの歴史

牛乳由来ミルクを摂取して血便が出現し、ミルクを中止した後、症状消失した乳児の症例が初めて報告されたのは1949年のことである。その後、Gryboskiによって21症例のまとめが報告された。1970 - 80年代にGeraldine K Powellらにより嘔吐や下痢が著明なグループがFood protein-induced enterocolitis of infancy (FPIES)と命名された^{3,4)}。Powellらはミルク負荷試験により、末梢血の好中球が増加することを発見し、これをもとに診断基準を作成した。

日本では、1990年台終わり頃から症例報告が急増しており、医学部教育でも教えられることは少なく、診断治療法について有力な指針がないことから、各施設がそれぞれにおいて対応を迫られていた。母乳性血便やリンパ濾胞増殖症とみなされていた症例も多い。

疫学、発症率

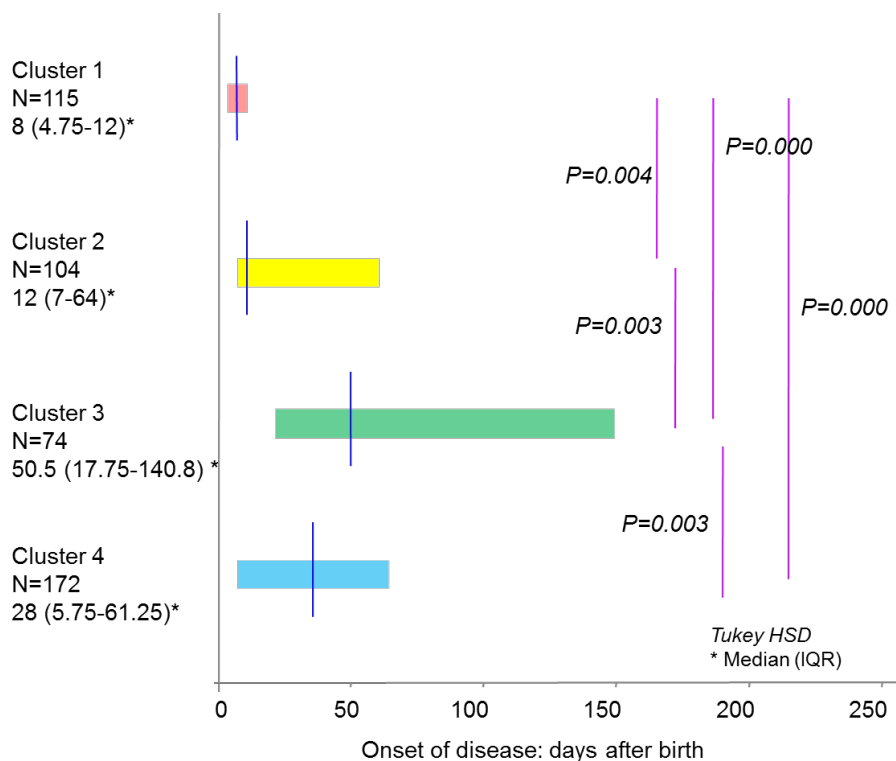
ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、6%は深刻な症状を呈する可能性がある。

発症時期、症状と出現頻度

当研究会が行った症例集積研究¹⁷⁾によると、嘔吐、血便のいずれかが見られた患者は82.7%であった。一方、体重増加不良、不活発など非特異的な症状が主の患者は17.4%であった。それぞれの症状の出現頻度は、嘔吐58.4%、胆汁性嘔吐24.7%、血便51.7%、下痢27.0%、腹部膨満36%、体重増加不良24.7%、無呼吸発作4.5%、発熱5.6%、発疹10.1%であった。

血便のみが見られ、全身状態が良好な群は6.7%あった。

注意すべきそれ以外の症状としては、以下の報告がある。発熱、CRP陽性がみられ、細菌性腸炎など重症感染症と見まがう症例。多発する口腔潰瘍を起こした症例。NTEC (Neonatal transient eosinophilic colitis) という、出生直後(哺乳前)からの血便を起こす疾患概念もある。¹⁸⁾ 胎内での発症が疑われることも多い。



図；4つのクラスター、発症日齢の特徴；厚生労働省難治性疾患研究班、オンライン登録システム解析データから一見して分かるように、嘔吐+、血便+のクラスター1は、その発症が新生児期早期に集中している。体重増加不良や慢性下痢などが主徴のクラスター3は、乳児期全体に広がっている。

発症時期は、クラスターごとに特徴がある。嘔吐+血便+のクラスター1は、図のように新生児期早期に集中していて、胎内感作が示唆される。体重増加不良、慢性下痢、蛋白漏出胃腸症などを起こすクラスター3は、乳児期のいずれの時期にも発症がみられている。このタイプは気づかれなければ遷延し、慢性的な好酸球性胃腸炎に移行するのではないだろうか。

一部の患者は重症であり、深刻な合併症を起こす可能性がある

重大な症状、合併症としては、壊死性腸炎、大量の下血、消化管閉鎖、消化管破裂、DICなどが報告されている。厚生労働省研究班のコホートでも、総数176名中、15名でイレウス、ショック、輸血を必要とする下血、DIC、深刻な体重増加不良などが見られており、注意を要する⁹⁾。発達障害をはじめとする不可逆的事象を起こす前に、中心静脈栄養、新生児消化管内視鏡、緊急手術などが可能な施設への転送を念頭において治療する必要がある。

原因アレルゲンについて

発症時の栄養法については、牛由来ミルク 41.8%、混合栄養 40.7%、母乳のみ 15.2%であった¹⁵⁻¹⁷⁾。加水分解乳で発症した例もある。また、離乳食開始後における、米(10%)、大豆(5%)、小麦(少数)、魚(少数)、肉(少数)などの報告がある。1人の患者が多種の

アレルギーで症状が誘発される場合は少なく、除去食に難渋することは少ない。一部の複数のアレルギーに反応する患者でも、代替食を工夫すれば完全な栄養、成長発達が期待できる。

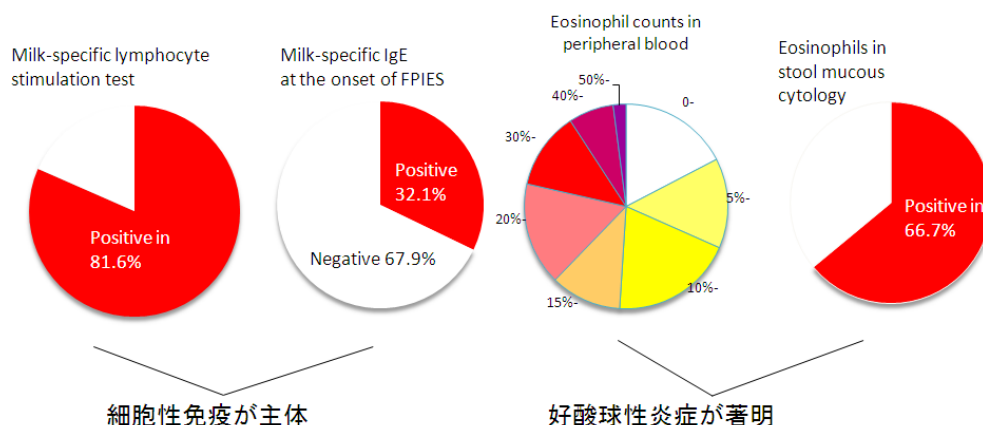
胎内感作の可能性

約半数の患者は、生後牛乳由来ミルクを開始して1-7日目に症状が出現する¹⁷⁾。通常感作が成立するには、最低でも10日を要する。そのため、胎内感作が成立していると考えられる。なお、T細胞は6ペプチドあれば異物として認識できるが、この大きさのミルク蛋白のfragmentであれば胎盤を通過し、感作が成立する。

このことから、妊娠中に母が牛乳製品を制限しておけば良いという考えが生まれるであろうが、これは正しくない。妊娠中の牛乳製品摂取量を制限していたにもかかわらず発症する児も多く存在し、制限をしたから発症が防げるとは言えない。また、近年その重要性がはっきりとしてきた免疫寛容が誘導されないため、むしろ不利となる可能性がある。もちろん出生後に初めて感作される患者も存在する。

本症の免疫学的機序^{1,2,9)}

一般的にアレルギーの起こる機序としては、特異的IgE抗体を介する即時型反応と、IgEを介さない非即時型反応とがある。良く知られている食物アレルギーとしてはIgEを介する即時型反応（蕁麻疹、呼吸困難、嘔吐など）を起こすタイプと、即時型と非即時型が混合して起きると考えられている湿疹を起こすタイプがある。そして本症は、非即時型アレルギー反応が主体となって起きると考えられている。その証拠に、生後半年から1年の除去治療を経て行った負荷試験においても、即時型アレルギーに特有な蕁麻疹や喘鳴は見られず、初期症状と同じ消化管症状が見られるのみである（一部では湿疹、紅斑、ショックを見る）。本症の非即時型アレルギーの機序はいまだ明らかになっていないが、細胞性免疫、すなわち抗原提示細胞、アレルギー特異的リンパ球、マスト細胞、好酸球、患部の上皮細胞らが関与して成立すると考えられている。



図；本症の検査結果から。ミルク特異的リンパ球刺激試験の陽性率が高く、ミルク特異的 IgE 抗体の陽性率が低いことから、細胞性免疫主体のアレルギー反応と考えられる。また、末梢血、便粘液中の好酸球が高値を示す患者が多いことから、好酸球性炎症が重要な働きをしている可能性がある¹⁰。

予後

成長障害や重篤な合併症を起こさなければ予後はよい。2歳までに寛解することが多い。一部3歳まで持続した患者も存在する。研究班のコホート調査では、1歳までに52%が寛解、2歳までに88%、3歳までに94%が寛解していた⁹⁾。ただ、アトピー性皮膚炎や気管支喘息が続発する可能性は一般人口よりも高く、発症したならこれらの治療も行う。

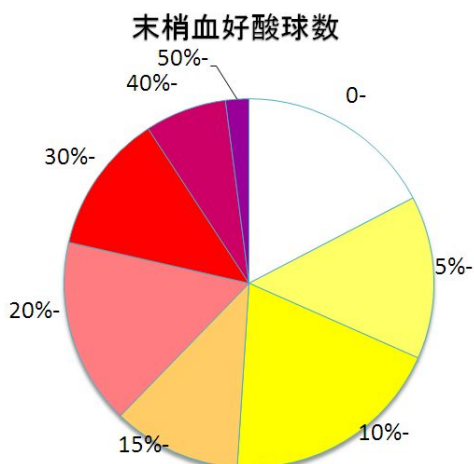
検査所見

嘔吐、血便、食欲不振など症状があるときに有効な検査

末梢血好酸球

欧米の報告では、Proctocolitis 以外では上昇しないとされている。本邦の症例では病型にかかわらず、約30%の患者で上昇が見られ、しかも一部の患者では、好酸球30%という異常高値をとる点が大きく異なる¹⁵⁻¹⁷⁾。国による違いがなぜ生まれるのだろうか。

ただし、新生児期は、本症でなくとも生後3-5週をピークに増加を見ることが多いため、その評価には注意が必要であるが、好酸球20%以上を一度でも示す場合には明らかな増加と考えてよい。また30%を一度でも超えるような場合は、消化管症状がはっきりしない症例においても、本症を疑うべきと考える¹⁷⁾。原因食物の摂取を中止した後に、さらに上昇することが多い。もちろん他の高好酸球血症を示す疾患の鑑別は必要である。

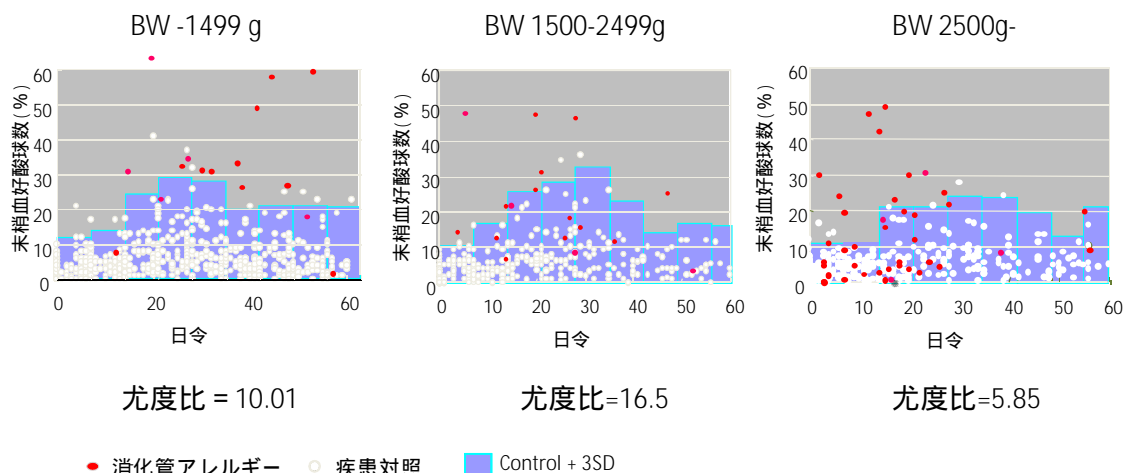


図; 症状があるときの末梢血好酸球数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

末梢血好酸球は、新生児において、正常であっても生後 3-5 週に高値を示すことがある。特に、低出生体重児では高いことが多い、このため、好酸球数が異常であるか否かについては、出生体重と生後日令を念頭に慎重に判断する必要がある。下に成育医療研究センター新生児科の消化管アレルギーを持たない新生児コントロール患者の値を白丸で、消化管アレルギー患者を赤丸であらわした。やはり低出生体重児では、生後 3-5 週に高値を示していた。青色のバーでコントロールの平均+3SD を示したが、これを一度でも超える患者は消化管アレルギーである可能性が高く、VLBWI, LBWI, Normal birth weight ではそれぞれ診断への尤度比が、10.0、16.5、5.9 と高かった（尤度比 10 以上は確定診断レベルの価値ありとされる）。

- コントロールの Mean+3SD を超える値をとれば、消化管アレルギーの診断的価値は非常に高い。
- 好酸球高値を示すまでに少なくとも数日間を必要とする。つまり、早期に発見された場合、上昇がみられないことが多い。
- ミルク中止後しばらくしてから最大値をとる場合もある（消化管の炎症部位の好酸球消費がなくなるが、骨髓からの供給はしばらく続くためであろう）。
- VLBWI, 非特異的な症状のみの患者では、発見までに時間がかかることが多いため、炎症が持続し、特に高値を示すことが多い。

下の図に、出生体重別に日令と好酸球数をプロットした。診断に役立てていただきたい。



図；出生体重別に、3つの図を作成した。消化管アレルギー患者を赤丸で、300名（延べ2000回の検査結果）の疾患対照新生児の好酸球数を白丸でプロットし、Control+3 SDをカットオフポイントとした。低出生体重児において、カットオフポイント以上の値をとった場合は、尤度比10以上と確定診断レベルの値が得られた。

TARC

TARC (CCL17) は、Th2 細胞を組織に呼び寄せる chemokine であり、アトピー性皮膚炎の炎症マーカーとして保険収載されている。アトピー性皮膚炎がない、もしくは寛解状態にあるにもかかわらず、異常高値を示す場合、体内に Th2 炎症が存在することを疑わせる。慢性的に経過した本症が、TARC によって偶然発見されることがある。新生児、乳児期早期は正常でも高値を示すため、解釈が難しい。感度は 30%程度である。

CRP

CRP 5 以上の強陽性となる場合が 6.7%にあり、CRP0.5 以上の陽性者は 37.1%に見られ、細菌感染症と間違えられやすい。このことが通常のアレルギー疾患と一線を画す部分である。腸の炎症組織は TNF-alpha を強く発現しているが、これが原因かもしれない。一方、58.4%で陰性を示す。

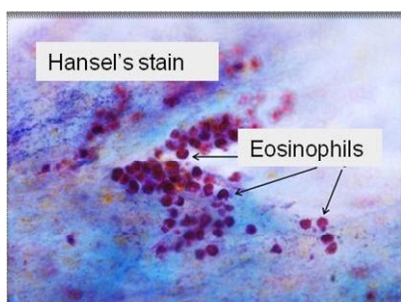
アシドーシス

腸から HCO₃⁻が大量に排出され、深刻なアシドーシスを呈することがある。

便粘液の好酸球

便の粘液細胞診にて石垣状に集まった多数の好酸球や、シャルコ-ライデン結晶を認める。診断的価値が高いが、手技に影響されやすく報告により陽性率が異なる。便の粘液部分を採取することが最も重要なポイントである。特に血便の見られるクラスター1 と 4 で診断的価値が高い。

千葉大学の報告（アレルギー学会雑誌, 46(7), 594-601, 1997）にあるように、生後一ヶ月以内は、正常でもある程度の好酸球を認めることから、診断にはあくまでも石垣状に多数認められることが必要である。便のなるべく粘液状の部分をディスポーザブル舌圧子などで採取し、スライドガラスに薄く塗抹する。速やかに乾かして、ハンセル染色（エオジノステインとしても知られている）ライト染色、ギムザ染色などを行う。顕微鏡で好酸球を観察する。染色までに時間がかかる場合は塗抹したスライドガラスを、そのままメタノール液の入ったボトルに浸して保存してもよい。



図; 便粘液中の好酸球
66.7%の患者では便中に好酸球の集塊が見られた。しかし、この検査はすべての病院で行えるわけではない、定量性低く、解釈もあいまいになりがち

どの施設でも行える検査ではないため、現在便粘液の好酸球に代わる検査として、定量的に評価できる好酸球由来タンパク質（Eosinophil-Derived Neurotoxin:EDN）の測定を研究班で行っている。

画像診断

腹部単純、エコー、CT、上部下部造影、シンチグラフィーなど。重症例では様々な画像所見が報告されている。気腹像から緊急開腹され胃破裂と診断された例、ガリウムシンチグラフィーによって胃のみに炎症が発見された報告もある。腹部エコーでは、腸粘膜の浮腫、腸間膜動脈の血流増加、腸間膜リンパ節の腫大が見られることがある。神保らは負荷試験時の変化を詳細に報告している。

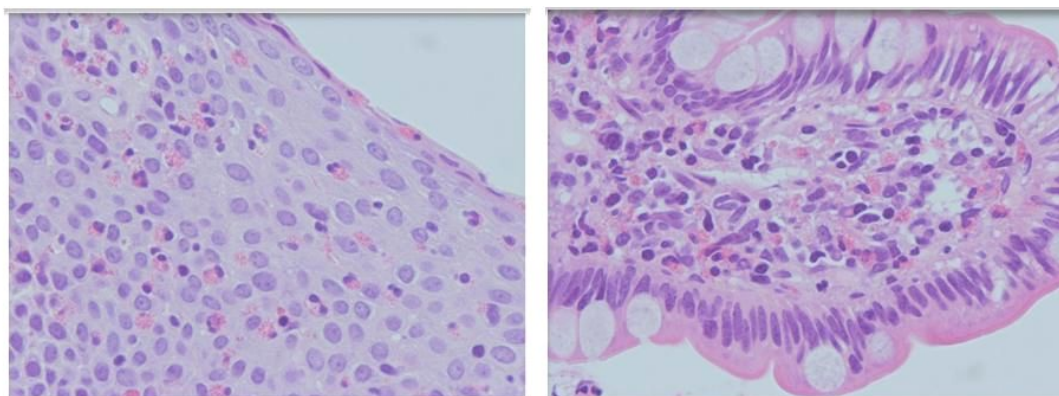
消化管内視鏡、組織検査

消化管粘膜に多数の好酸球が認められる（400xで一視野に20個以上）場合、診断的価値を持つ。特に診断の難しい、クラスター3の患者では、小腸粘膜生検が必要である。絨毛萎縮および陰窩過形成などの粘膜障害を確認することが、唯一の診断的価値の高い検査となる場合もある。組織中の好酸球脱顆粒像も参考となる。ただ、好酸球は感染、消化管穿孔など様々な条件で組織から消失してしまうものであり、また治療が既に開始されて2週間以上経過している場合には、その数を減らしていることも多い。内視鏡のマクロ所見は、ク

クラスター1,4 では表面のびらん、出血点を見ることが多いが、クラスター3 は、軽度の炎症やリンパ濾胞が目立つなどの所見にとどまることが多い。これに安心せず、必ず組織を採取して評価すべきである。

未熟児、新生児の消化管内視鏡検査に習熟した小児消化器病医師や外科医、麻酔科医の参加が必須と思われる。

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)。



Esophagus, stratified squamous layer

Duodenum, mucosa

図； 本症患者の、食道（左）及び、十二指腸（右）粘膜所見。食道の重層扁平上皮内に、多数の好酸球浸潤が見られる。また、十二指腸固有粘膜層に多彩な炎症細胞の浸潤が見られる。

症状消失後も有効な検査

牛乳特異的 IgE 抗体

本症は cell-mediated immunity, non-IgE¹⁾によって起こるとされ、牛乳特異的 IgE が存在しなくても疾患を否定することはできないことに注意すべきである。しかし、33.8%は初発時に陽性(クラス 1 以上)であり¹⁷⁾、経過中に上昇するものも含めると 90%程度が陽性となる。正常新生児や即時型ミルクアレルギーでもミルク IgE が検出される可能性があるため、補助的検査の位置にある。

ミルク特異的リンパ球刺激試験

欧米の報告には診断検査としての有用性に否定的結論のものもあるが、¹⁹⁾これは正しくない。対照者では陽性になることは少ないため、陽性であれば、診断の助けとなる。ただ、疑陽性、偽陰性の多い検査であり、これで確定診断が行えるとするのは誤りである。即時型牛乳アレルギーでも陽性となる。

陽性率はクラスターによって異なり、クラスター1と2が70%程度、クラスター3と4が50%程度である（正田哲雄, AAAAI 2014）。つまり陰性であっても、本症を否定することはできない。また、疑陽性も少なくない。つまり陽性であっても本症と決めつけることはできない。くれぐれも他疾患を見逃さないよう注意してほしい。

負荷試験

負荷試験の実施時期

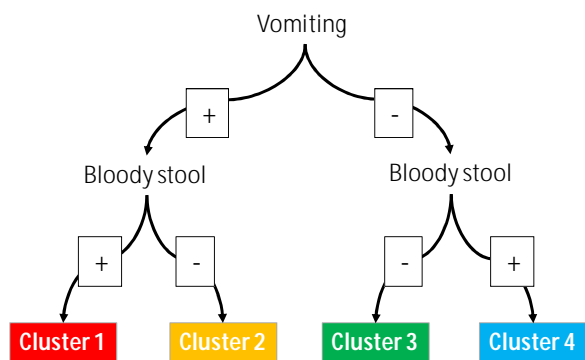
- ・ 診断のための負荷試験：症状改善後2週間～5か月

診断のための負荷試験は症状が改善し体重増加が得られてから行うことが理想である。できれば-1.5SDまで体重が回復してからにしたい。症状改善から最低2週間は間隔をあけ2週間～5ヶ月の間に行うことが望ましい。状況によってそれ以上間隔をおくことも考慮する。重症例や呼吸、循環器系の合併疾患を持つ患者に関しては、負荷テストによるリスクもあるため、これを実施せず、2-3歳まで自然寛解を待つことも選択肢とする。

- ・ 耐性獲得確認のための負荷試験：生後5か月以降に、半年から一年ごとに行って、寛解を確認してもよいと考える。

負荷試験方法の選択

病型によって、負荷試験への反応が異なる。初期の症状から、病型を推定し、負荷試験方法をデザインする。



負荷試験で反応が起きた時間 (hours)	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4
	6(1.8-12)	10(2-24)	48(24-60)	24(24-48)

数値は、中央値(25パーセンタイル-75パーセンタイル)をあらわしている

図; 病型によって、誘発時間が異なっている。症状は発症時の症状が再現されることが多い。病型と最初のエピソードから摂取量、入院か外来かなどを決定する。

クラスター1と2は比較的早期に（中央値 6、10時間）嘔吐の症状が誘発されるため、入院で厳重に監視しながら行う負荷試験が適している。クラスター3は、嘔吐や血便などが見られないため、症状から陽性を判定することが難しい。2週間程度入院し、毎朝食物負荷を

行って、症状、血液検査所見の変化を総合して判定する。クラスター4は血便が主な症状である。クラスター4には、血便のみが見られ、下痢や体重増加不良がないタイプと、下痢や体重増加不良を伴うタイプとに分けられる。下痢や体重増加不良がなく、大出血の危険が少ないタイプであれば、自宅で行う場合もある。その時は、症状が出現して、不測の事態が起きた時に、主治医に連絡がつながるようにしておく必要がある。下痢や体重増加不良を伴うタイプであれば、入院の方が安全であろう。

自宅を開始する場合は初期量を極端に少なくして、徐々に増やすのも良策である。

負荷試験の具体的手順

- 負荷試験の同意書を取得しカルテに貼付する。もしくは主治医が厳重に保管する。
- 先行してIgE CAP-RASTを測定もしくはブリックテストを行い、即時型反応の危険性を評価する。負荷は原則として表記の量を1日1回摂取とするが、IgE陽性等即時型反応が予測される場合は、3分割し15分毎に摂取する。

表;ミルクなどの負荷スケジュール案

	月	火	水	木	金	土	日
1週目	0.5ml/kg	1ml/kg	2ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg	4ml/kg
2週目	8ml/kg	16ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	20ml/kg

- 表は初回量を0.5ml/kgとしているが、0.5~4ml/kgいずれの量で行うかは、初発症状があったときの摂取量から決定する。これよりも少量で誘発されたのであれば、もちろんその量を選択すべきである。
- 表は負荷後14日間までの記載となっているが、ここまでで症状が出現しなければ、既にほぼ寛解している、もしくは消化管アレルギーではなかったと考えて、14日目以降も量を増やしてゆき、通常摂取量まで増量する。
- 酸素飽和度モニターによる観察が望ましい。
- 症状については嘔吐、下痢、血便、活気、体温、血圧、発疹、四肢の動きなどに注目して記載を行う。摂取後6時間は特に注意して観察する。
- 症状が夜間や休日に起きることをなるべく避けるため、負荷は週の前半に開始し、朝に負荷することが望ましい。週末は増量しない方がよい。

重症

原則入院とする。負荷量は、初発時に摂取していた量等を考慮し主治医が適切な量を決定する。我々は、2週間毎朝連日負荷を行っている。

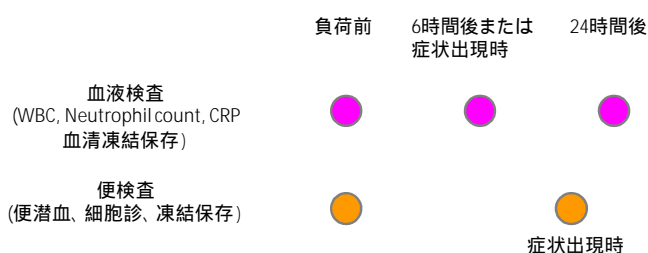
中等症

最初の4日間程度は入院、症状を観察することが望ましい。

5日目以降は自宅で行っても良い。

軽症

自宅で開始する場合は少量から（例：0.1ml から）開始しゆっくりと増量して2週間程度かけて行う。そのときも急変時に対応できるよう、主治医への連絡方法を決めておく必要がある。



図；負荷試験時の検査

負荷試験陽性の判定基準

病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下等の症状が再現された場合陽性とする。

欧米の Food-Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)の診断基準は以下の通りである。

1. 嘔吐・下痢
2. 便潜血（負荷前陰性 負荷後陽性）
3. 便中好酸球（負荷前陰性 負荷後陽性）
4. 便中好中球（負荷前陰性 負荷後陽性）
5. 多核白血球数（好中球+好酸球+好塩基球）が負荷前より 3500/uI 以上増加

以上5項目の内、3項目以上を満たすものを FPIES と定義しているが、この基準にこだわることなく、症状が出たか否かで判定すべきであろう。

Acute tolerance test と chronic tolerance test

非即時型アレルギーの負荷試験は数日の反応を見る acute tolerance test に加えて、(自宅などで) 3週間程度摂取し続ける chronic tolerance test を行う必要がある。これで反応が見られなかった場合、本当に陰性と判断できる。

負荷テストで誘発された症状への対応

嘔吐下痢；絶飲食とし、細胞外液補充液の輸液を行う。

ショック、血圧低下；細胞外液補充液を 15ml/kg、ボラス注射を行う。血圧が回復しなければ、ボラスの繰り返しとステロイド静脈注射（エピネフリン筋肉注射は、即時型アナフィラキシーショックには有効であるが、本症にはそれほど効果を示さない。ステロイドのほうが良い）などを行う。腎前性腎不全を起こすこと、生命の危険を伴うこともある。酸素投与など種々の life support を行う。
血便；おさまるまで観察。貧血に注意。

離乳食開始に際する負荷試験

米、大豆でも症状を認めることがある²⁾。そこで特に米、大豆についてはそれぞれ3週間程度かけて、症状出現がないかどうかを確認する。最初はごく少量から開始し、徐々に増やして、児が食べることのできる量まで増量する。3週間連続摂取して症状が出なければ、その食物はアレルギーを起こさないと考えてよい。米と大豆をクリアしたら、そのほかは、原因となることは少ないと考えると、自由に食べてよいことにする。

鑑別診断；鑑別のワンポイント²³⁻²⁴⁾

感染症；敗血症、髄膜炎、細菌性腸炎、肺炎など：各種培養、画像検査、血液、髄液検査を行う。

代謝性疾患；先天性代謝異常症、糖原病、ミトコンドリア異常症など：血糖、乳酸、ピルビン酸、タンデムマススクリーニング、アンモニア、血液ガス、アミノ酸分析、有機酸分析、などを行う。

凝固異常症；新生児メレナ（ビタミンK欠乏症）、DIC：凝固能、アプトテストなどを行う。

外科的疾患；腸重積、中腸軸捻転、肥厚性幽門狭窄症、メッケル憩室、ヒルシュスプルング病：小児外科との連携、各種画像診断、単純撮影、造影検査、内視鏡検査、シンチグラフィを行う。

その他；壊死性腸炎、炎症性腸疾患の初期、溶血性尿毒症症候群、消化性潰瘍、偽膜性腸炎、乳糖不耐症らを鑑別する。

鑑別疾患

鑑別診断はもっとも重要なプロセスである。以下の疾患以外にも多くの重要な疾患を鑑別する必要がある。稀少なものも含めると数百はある。

中腸軸捻転

最も重要な鑑別疾患である。胆汁性嘔吐を伴う全身状態不良の乳児にて鑑別を要する。腹部エコー、消化管造影、腹部 CT が診断に有用である。治療は一刻を争う。外科にコンサルトする。

壊死性腸炎

主に低出生体重児に発症。全身状態不良で血便、腹部膨満を伴うことが多い。腹部レントゲンにて腸管壁気腫 (Pneumatosis intestinalis) が見られる。ただ、消化管アレルギーでも、腸管壁気腫がみられることが報告されており、鑑別は慎重に行う。

細菌性腸炎

発熱、血性下痢を伴い、全身状態も不良なことが多い。血液検査にて炎症所見が有意。便培養による菌の同定が必要。以下の2つにも注意する。

溶血性尿毒症症候群；細菌性腸炎後の、溶血性貧血、血小板減少、腎機能障害を特徴とする。便培養にて大腸菌 O-157、シゲラ等の病原菌が同定されることが多い。

抗菌薬起因性腸炎 (偽膜性腸炎)；抗生剤により誘発される大腸炎で、水様下痢もしくは血性下痢を伴う。過去3ヶ月以内に抗生剤が投与されたかを確認する。全身状態は不良で、白血球やCRPが高値であることが多い。便培養によるクロストリジウム・ディフィシル菌 (CD) の同定率は低い。便中のCD毒素検査は乳児では colonization を陽性と判断してしまう場合があるため、臨床像と併せて診断する必要がある。疑う症例では内視鏡が有用である。

乳糖不耐症

乳糖分解酵素の欠乏のため、乳糖摂取時に下痢、嘔吐、腹部膨満などの症状をきたす。血便は伴わない。胃腸炎などによる小腸絨毛のダメージにより一過性に生じることが多い。病歴の聴取が診断に有用。乳糖摂取後の呼気試験も確定診断に役立つ。乳糖除去食・乳による症状の改善がみられる。

新生児メレナ

上部消化管出血であり、吐血、タール便を呈することがある。ビタミン K 欠乏症をはじめとする凝固能異常や易出血性の評価が必要。新生児の胃十二指腸の消化性疾患の報告も少なくない。NGチューブの留置にて、出血部位の特定ができることもある。

メッケル憩室症

無痛性で赤褐色からえび茶色の比較的大量の血便を特徴とする。診断にはメッケルシンチが有用である。

腸重積症

間欠的腹痛、嘔吐、いちごゼリー様粘血便を特徴とするが、すべてを伴うことは少ない。診断にはエコーが有用でターゲットサインを有する。診断的治療として注腸造影が行われることもある。

肥厚性幽門狭窄症

進行性の非胆汁性嘔吐症で、血液ガスにて低クロール代謝性アルカローシスを呈する。エコーにて幽門筋の肥厚（4mm 以上）が特徴的である。

ヒルシュスプルング病

嘔吐と腸炎による血性下痢を伴うことがある。腸炎合併例は予後が悪く、早期の抗生剤投与が望まれる（クロストリジウム・ディフィシルもカバーする）。新生児期の排便困難の有無に関する病歴聴取が重要。確定診断には直腸生検による神経節細胞の欠損を確認する必要があるが、腹部レントゲン、注腸造影が鑑別に有用である。

逆流性食道炎

消化管アレルギーの診断的治療によっても、嘔吐が改善しない場合に疑う。PH モニター、上部消化管造影、消化管内視鏡などを行う。噴門形成術など手術が必要な場合もまれに存在する。

母乳性血便

リンパ濾胞増殖症

リンパ管拡張症

先天性または後天性の小腸付属リンパ管閉塞が原因。脂質とタンパク質の吸収障害が起きる。末梢血のリンパ球が減少する。小腸の内視鏡マクロ所見で多数の白斑（リンパ管拡張像）を認める。

IPEX 症候群をはじめとする自己免疫性腸症、免疫不全症候群

食餌療法や中心静脈栄養をしっかりと行っているにも関わらず、体重増加が得られない、慢性下痢が続く場合は、IPEX 症候群などの重大な遺伝子異常、免疫不全が存在する 경우가多い。免疫不全の専門医に相談したい。

好酸球性胃腸炎

病理学的診断名である。新生児-乳児消化管アレルギーと診断された患者であっても、消化管組織での好酸球の明らかな浸潤を認めた場合には、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎(食道に炎症が限局している場合)の病理診断名が加えられる。

治療法

有症状時の確定診断は難しいため、まず治療を開始し症状の変化を観察する。症状が消失し、体重増加が得られた後に確定のための負荷テストを行う。

症状が重症であれば絶食、輸液で治療開始し、症状がおさまってから栄養を開始する。

治療乳には 3 種類ある。それぞれの患者の症状に応じて各局面で最良の治療乳選択というものがある。後述のアルゴリズムも参考にして選択をしていただきたい。

症状がごく少量の血便のみであれば、母乳血便などが考えられ、これを治療すべきかどうかは議論の分かれるところである。治療をせずとも、自然に軽快する場合もある。^{25,26}

母乳；最も好ましい。タウリンを始めとする栄養成分に富み、母が摂取した様々な蛋白質を微量に摂取でき、児の小腸パイエル板が免疫寛容を生じる機構があるため、以後の食物アレルギーの発症を予防する可能性もある。母乳によって症状が誘発される場合には、母に大まかに乳製品を摂取しないようにしてもらい(牛乳、ヨーグルト、バター、チーズ、生クリームだけは食べない)、3 日後からの母乳を与えて、反応を見てみたい。児の症状が誘発されなければ母乳が使用できる。このとき、母体がカルシウム不足となるため、かならずカルシウムサプリメントを自分で買って摂取してもらう。しかし、母の乳製品除去でも反応が出た場合は、母が摂取した米や大豆、その他に反応していると考えられ、この場合は、母乳を中断するしかないと思われる。母自身が様々な除去を行って、もし栄養不足、疲労、集中力低下をきたすようなことがあれば、児の治療はより困難となる。

また、母乳摂取によって、児の症状が持続する場合、一定期間(2 週間～数か月)母乳摂取を止めて、症状改善を見ることがある。このとき母は睡眠中以外、3 時間おきに母乳を搾乳して、乳房を空にすると、乳汁分泌が保たれるか、または増加する。母は十分睡眠をとること、お風呂などでリラックスすることが重要である。

高度加水分解乳；ニューMA-1、ペプディエットなど。有効であることが多いが、ごく微量の牛乳アレルギーに反応する児については、不適である。ビオチンが含まれていないので、長期間これのみに頼る場合は添加する必要がある。また中等度加水分解乳(MA-mi、ミルフィー、E 赤ちゃんなど)は半数が炎症再燃するため勧められない。

アミノ酸乳；エレンタールP、エレメンタルフォーミュラなど。ほとんどすべての児において有効と思われる。反面、栄養的に不足している成分があり、児の発達成長にと

り、完全とは言えない。W/V%の 10-13%程度で開始し、症状を見ながら濃くして、最終的に 17%程度（簡単には、100mL の微温湯に 17g のミルクを溶かす）とする。特にエレンタール P は経管栄養として使用されており、1kcal/ml を 100%とする濃度の表現方法が別があり、混乱することがある。十分注意したい。

アミノ酸乳は年長児や大人が飲むと、まずいと感ずることが多い。しかし乳児はほぼ 100%好きであることに注意してほしい。乳児の味覚は大人とは違っていて、栄養のあるものは大好きである。甘すぎるものは嫌いで、少し苦みがあるものが好きであったりする。乳児がアミノ酸乳を飲まない場合はほぼ 100%が non-organic failure to thrive (non-organic FTT; NOFT) とされるメカニズムによる。

ごくまれにエレンタール P に含まれる大豆油に反応していると考えられる児が存在する。このときはエレメンタルフォーミュラに変更するとよい。ごく一部であるが、エレンタール P、エレメンタルフォーミュラともに反応する患者がいる。我々は、そのような患者を IVH と離乳食によって乗り切ったことがある。

アミノ酸乳のみで哺乳を行う場合、ビオチン、セレン、カルニチン、コリン、ヨウ素、脂質が必要添加量添加されておらず注意が必要である。ビオチン、セレン、カルニチン、脂質を内服させることが望ましい。コリン、ヨウ素については、現在検討中。

- ビオチン 我国では暫定的に乳児期前半；10 μ g/日必要、乳児期後半；15 μ g /日必要といわれている。エレンタール P については、ビオチンは添加され、追加する必要はなくなった。米国 NRC (National Research Council) は乳児期前半；35 μ g /日、乳児期後半；50 μ g /日が必要であるとしている。薬としては少量であるため、賦形剤として乳糖もしくはとうもろこしデンプンが必要となる。乳糖はごく微量の乳成分を含むため、デンプンの方が良いと考えられる。
- セレン 6~8 μ g /日必要。薬物として取り扱われていないため、テゾン（サプリメント）を使用してもよい。
- L-カルニチン(エルカルチン錠剤) 20-30mg/kg/日が望ましい。吸湿性が強いので、服用直前にアルミシートから取り出して、水にとかして飲ませる。
- コリン 検討中
- ヨウ素 検討中

そのほか

- 脂肪付加について ；エレンタール P、エレメンタルフォーミュラは脂肪の付加量が少ない。これが発達や成長に影響する可能性がないとは言えない。MCT オイルや しそのみオイル(DHA などに变化する)などを 1日 2回、1-2mL 程度付加してもよい。
- 食物繊維について 検討中
- 乳酸菌について 検討中

原因食物

原因食物は、牛由来ミルク 95%、母乳 20%、米 10%、大豆 10%である。この他、鶏卵も数%存在する。これ以外の食物は 1%以下である。1 歳までに原因である 1-3 個の食物以外はすべて食べられるようにしたい。ピーナッツ乳成分を含まないピーナッツバターで摂取する（誤嚥した場合外科手術が必要になるため）。

6 大栄養素の摂取；除去食を行う場合、気を配るべきは、6 大栄養素の十分な摂取である。すなわち、炭水化物、脂肪、タンパク質、ミネラルおよび微量元素、ビタミン A を含む濃緑色野菜、ビタミン C を含む淡緑色野菜である。栄養士とも相談し、不足のないようにしたい。

体重の成長曲線

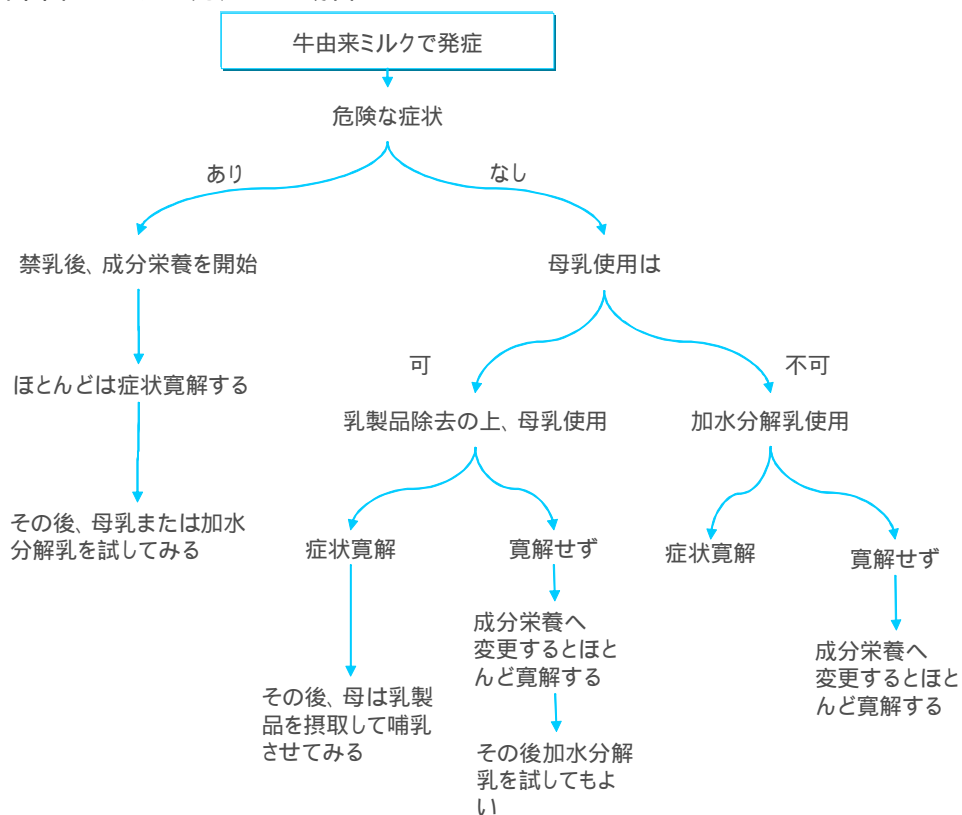
治療で何よりも重要なのは、十分な栄養を摂取させて、成長発達を図ることである。体重増加曲線を書いて、予後を推定しながら栄養を行う。

-2SD； 健康体重下限、なるべく早くここまで増やす

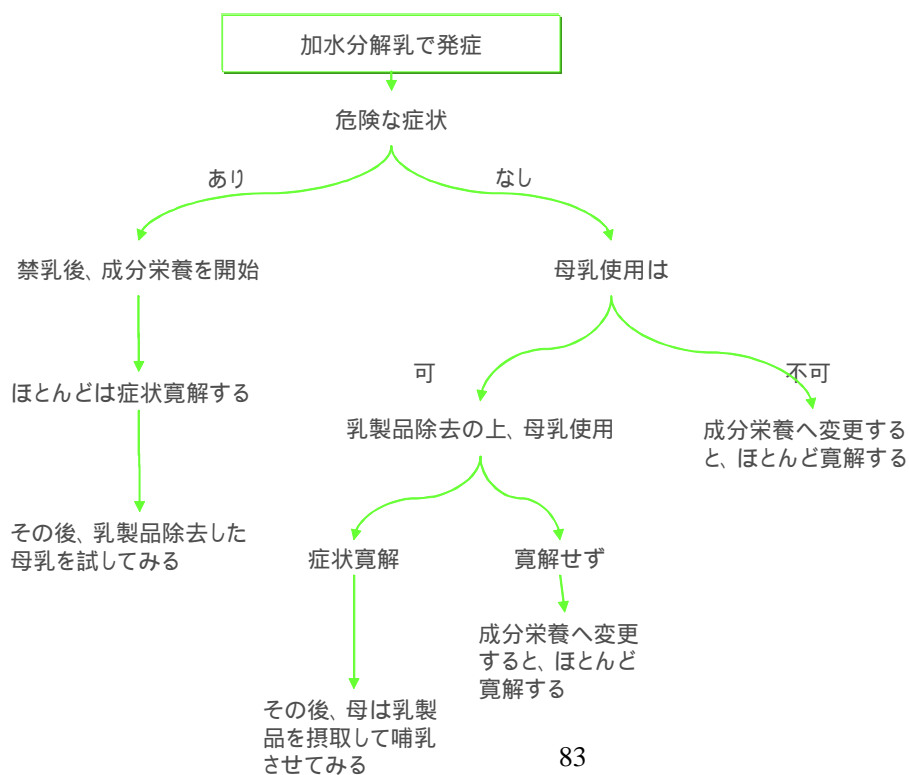
-3SD； 発達は一時的に遅れる。1-2 割の患者は非可逆的障害を残す可能性がある

治療乳選択のアルゴリズム

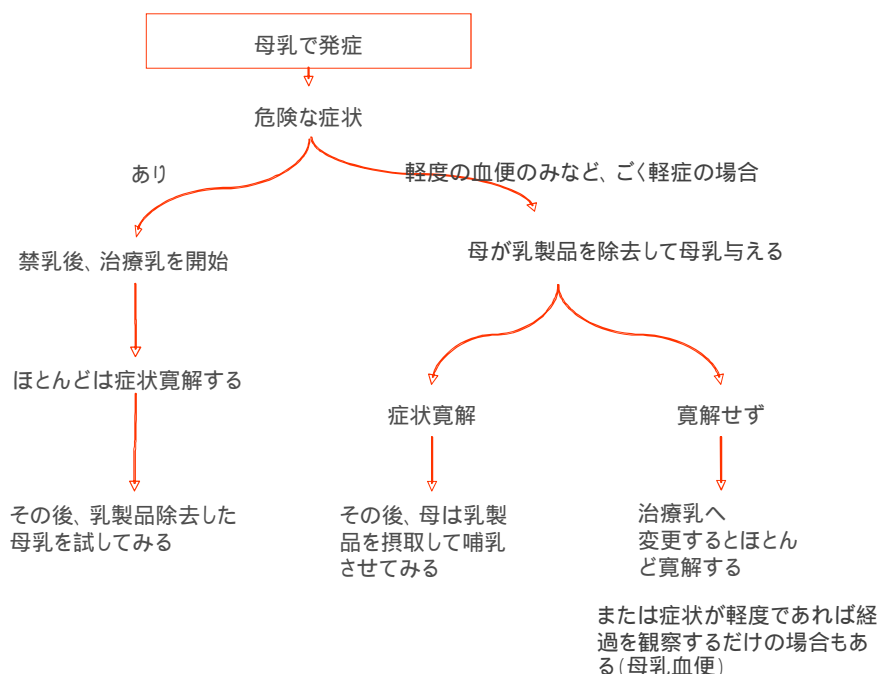
1. 牛由来ミルクで発症した場合



2. 加水分解乳で発症した場合



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と思うような患者も存在する。嘔吐や血便がある他のクラスターと違い、治療効果も判断しづらい。栄養障害などにより、深刻な状態となった場合、採るべき手段は限られてくる。タイミングを逃すことなく基幹病院へ転送し、以下の治療、検査を行うべきであろう。

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

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

免疫学的検査；鑑別として、免疫不全の先進的な検査を行う必要がある。

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

抗炎症薬の併用；組織診断がクラスター3に間違いなく、しかも食餌治療のみで改善が困難な場合、ステロイド（プレドニン 0.5-1.0 mg/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秒手洗いでウイルス伝播させないことが、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）。

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

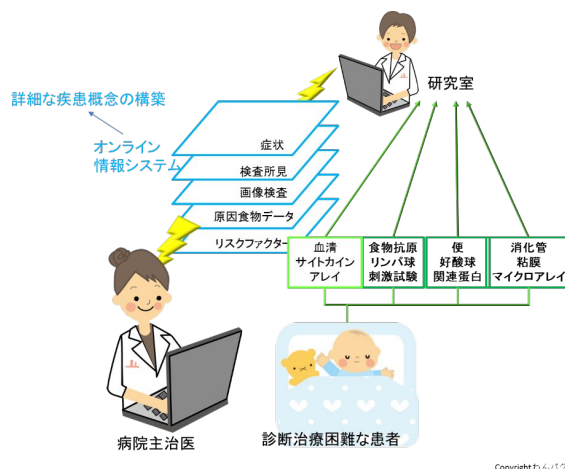
18mL/hr で中心静脈投与

イントラリポスをボルビックスのない日に投与

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。



Copyright 丸の内

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

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。

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。

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。

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。

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やって、コホートに編入しても良いと思われたら、国立成育医療研究センター、野村伊知郎 [メールアドレス nomura-i@ncchd.go.jp](mailto: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(サイトカインアレイ用 疾患活動期の血清、 リンパ球刺激試験、
疾患活動期の便 EDN、 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 - をなるべく、幼児-成人は をお願いします。そして可能な施設は
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。

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えます。

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. Savilahi 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 Academy of Allergy and Immunology, Annual meeting, March 21st, 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 Academy of 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.



International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein–induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology

Anna Nowak-Węgrzyn, MD, Mirna Chehade, MD, Marion E. Groetch, MS, RDN, Jonathan M. Spergel, MD, PhD, Robert A. Wood, MD, Katrina Allen, MD, PhD, Dan Atkins, MD, Sami Bahna, MD, PhD, Ashis V. Barad, MD, Cecilia Berin, PhD, Terri Brown Whitehorn, MD, A. Wesley Burks, MD, Jean-Christoph Caubet, MD, Antonella Cianferoni, MD, PhD, Marisa Conte, MLIS, Carla Davis, MD, Alessandro Fiocchi, MD, Kate Grimshaw, PhD, RD, RNutr, Ruchi Gupta, MD, Brittany Hofmeister, RD, J. B. Hwang, MD, Yitzhak Katz, MD, George N. Konstantinou, MD, PhD, MSc, Stephanie A. Leonard, MD, Jennifer Lightdale, MD, Sean McGhee, MD, Sami Mehr, MD, FRACP, Stefano Miceli Sopo, MD, Giovanni Monti, MD, PhD, Antonella Muraro, MD, PhD, Stacey Katherine Noel, MD, Ichiro Nomura, MD, Sally Noone, RN, MSN, Hugh A. Sampson, MD, Fallon Schultz, MSW, LCSW, CAM, Scott H. Sicherer, MD, Cecilia C. Thompson, MD, Paul J. Turner, MD, Carina Venter, RD, PhD, A. Amity Westcott-Chavez, MA, MFA, and Matthew Greenhawt, MD, MBA, MSc

Food protein–induced enterocolitis (FPIES) is a non-IgE cell-mediated food allergy that can be severe and lead to shock. Despite the potential seriousness of reactions, awareness of FPIES is low; high-quality studies providing insight into the pathophysiology, diagnosis, and management are lacking; and clinical outcomes are poorly established. This consensus document is the result of work done by an international workgroup convened through the Adverse Reactions to Foods Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the International FPIES Association advocacy group. These are the first international evidence-based guidelines to improve the diagnosis and management of patients with FPIES. Research on prevalence, pathophysiology, diagnostic markers, and future treatments is necessary to improve the care of patients with FPIES. These guidelines will be updated periodically as more evidence becomes available. (*J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26.)

Key words: Food protein–induced enterocolitis syndrome, guidelines, non–IgE-mediated food allergy

WORKGROUP MEMBERS

Anna Nowak-Węgrzyn, MD, PhD
Associate Professor of Pediatrics
Division of Allergy and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Mirna Chehade, MD, MPH
Associate Professor of Pediatrics and Medicine
Director, Eosinophilic Disorders Center
Division of Allergy and Immunology

Abbreviations used

AAF: Amino acid–based formula
CBC: Complete blood cell count
CM: Cow’s milk
FPIES: Food protein–induced enterocolitis syndrome
FTT: Failure to thrive
OFC: Oral food challenge
sIgE: Specific IgE
SPT: Skin prick test
TD: Threshold dose

Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Marion E. Groetch, MS, RDN

Director of Nutrition Service, Jaffe Food Allergy Institute
Division of Allergy and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Jonathan M. Spergel, MD, PhD

Professor of Pediatrics
Division of Allergy and Immunology
The Children’s Hospital of Philadelphia
Perelman School of Medicine at University of Pennsylvania
Philadelphia, Pa

Robert A. Wood, MD

Professor of Pediatrics and International Health
Director, Division of Pediatric Allergy and Immunology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Md

Katrina J. Allen, MD, PhD

University of Melbourne Department of Paediatrics
Murdoch Children's Research Institute
Royal Children's Hospital Melbourne, Australia
Institute of Inflammation and Repair
University of Manchester
Manchester, United Kingdom

Dan Atkins, MD

Chief, Allergy and Immunology Section
Co-Director, Gastrointestinal Eosinophilic Diseases Program
Children's Hospital Colorado
Associate Professor of Pediatrics
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colo

Sami Bahna, MD, DrPH

Professor of Pediatrics & Medicine
Chief of Allergy & Immunology Section
Louisiana State University Health Sciences Center
Shreveport, La

Ashis Barad, MD

Section Chief, Division of Pediatric Gastroenterology,
Hepatology and Nutrition Baylor Scott & White McLane
Children's Medical Center

Assistant Professor of Pediatrics Texas A&M Health Sciences
Center College of Medicine

Temple, Tex

Cecilia Berin, PhD

Associate Professor of Pediatrics
Division of Allergy and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Terri Brown Whitehorn, MD

Division of Allergy and Immunology
The Children's Hospital of Philadelphia
Associate Professor of Clinical Pediatrics
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
Philadelphia, Pa

A. Wesley Burks, MD

Curnen Distinguished Professor of Pediatrics
Executive Dean and Chair Pediatrics
University of North Carolina
Chapel Hill, NC

Jean-Christoph Caubet

University Hospitals of Geneva
Pediatric Allergy Unit, Department of Child and Adolescent
Geneva, Switzerland

This project has been sponsored by The International FPIES Association.

Disclosure of potential conflict of interest: A. Nowak-Węgrzyn has a board membership with Merck; has consultant arrangements with Aimmune and Nestle; is employed by the Icahn School of Medicine; has received grants from DBV, Food Allergy Research and Education (FARE), the National Institutes of Health (NIH), and Thermo Fisher; has received payment for lectures from Nestle; has received payment for manuscript preparation from Nestle; has received royalties from UpToDate; has received payment for development of educational presentations from Annenberg Center; and is the chair of the Medical Advisory Board for the International FPIES Organization. M. Chehade is a member of the Medical Advisory Board for the International FPIES Association; is a member of the Medical Advisory Panel for the American Partnership for Eosinophilic Disorders; has consultant arrangements with Actelion, Receptos, and Shire; and has received grants from Nutricia and Regeneron. M. Groetch has received payment for lectures from Nutricia North American and has received royalties from UpToDate. J. M. Spergel is on the Scientific Advisory Boards for DBV Technology and Danone Nutricia; has consultant arrangements with GLG; has received grants from the NIH, Aimmune Therapeutics, and DBV Technology; has received payment for lectures from MEI; has received royalties from UpToDate; and has received stock/stock options from DBV Technology. R. A. Wood is employed by Johns Hopkins University; has received grants from the NIH, Astellas, DBV, and Aimmune; and has received royalties from UpToDate. K. Allen has consultant arrangements with Nestle, Thermo Fisher, AspenCare, and Nutricia. D. Atkins is on the Medical Advisory Board for the American Partnership for Eosinophilic Disorders, is on the Data Monitoring Safety Board for MILES study for DBV Technologies, has received payment for lectures from Regeneron, and has received travel support from Monsanto. A. Barad has received payment for lectures from Abbott Nutrition. C. Berin has received grants from the NIH. A. W. Burks has received grants from the Food Allergy & Anaphylaxis Network, the NIH, and the Wallace Research Foundation; has received personal fees from FARE, the NIH AITC Review Panel, the NIH HAI Study Section, World Allergy Organization, Aimmune Therapeutics, Epiva Biosciences, Genentech, Merck, Stalergenes, Valeant Pharmaceuticals North America, PPD Development, Allertein, and Sanofi US Services; and has received nonfinancial support from Regeneron Pharmaceuticals. J.-C. Caubet is employed by Geneva University Hospitals and has received payment for lectures from Thermo Fisher. A. Fiocchi has received a grant from the International FPIES Association, has a board membership with Ferrero, and is employed by Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. K. Grimshaw has consultant arrangements with Reacta Biotech, has received payment for lectures from Danone and Abbott, and has received travel support from Abbott. R. Gupta has consultant arrangements with Kaleo and BEFORE Brands and has received grants from Mylan Specialty, Aimmune, and United Healthcare Group. S. A. Leonard is on the Medical Advisory Board for FARE, has received a grant from the FARE Clinical Network, has received payment for lectures from Allergy and Asthma Medical Group and Research Center, and has received travel support from the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J. Lightdale has consultant arrangements with Perrigo Nutritionals, Norgine, and Medtronic; has received grants from Abbvie; has received payment for lectures from Mead-Johnson; has received royalties from 5-Min Pediatric Consult; and has received payment for development of educational presentations from Mead-Johnson and Perrigo Nutritionals. S. Mehr has received grants from the Allergy

and Immunology Foundation of Australasia and has received payment for lectures from the Immune Deficiency Lecture Series. A. Muraro has consultant arrangements with MEDA, Novartis, and Menarini; is employed by Padua University Hospital; and has received payment for lectures from MEDA and Menarini. S. Noone has consultant arrangements with Aimmune, is employed by Icahn School of Medicine at Mount Sinai, and has received royalties from Up To Date. H. A. Sampson has received royalties from UpToDate and was employed 60% of his time as a Professor of Pediatrics and Director of the Jaffe Food Allergy Institute by the Icahn School of Medicine at Mount Sinai and 40% of his time as the Chief Scientific Officer at DBV Technologies. S. H. Sicherer has received grants from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and Food Allergy Research and Education and has received royalties from UpToDate. P. J. Turner has consultant arrangements with Reacta Biotech and the UK Food Standards Agency; is employed by Public Health England and Imperial College London; has received grants from the Medical Research Council, NIHR/Imperial BRC, EU FP7 Programme, and UK Department of Health; and has received travel support from the National Institute for Health and Care Excellence. C. Venter has consultant arrangements with Danone and Mead Johnson and has received payment for lectures from Nestle. A. Westcott-Chavez is a board member for the International FPIES Association. M. Greenhawt has received a grant from the Agency for Healthcare Research and Quality (1K08HS024599-01, Career Development Award); has received travel support from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and the Joint Taskforce on Allergy Practice Parameters; is on the scientific advisory council for the National Peanut Board; has consultant arrangements with the Canadian Transportation Agency, Nutricia, Nestle, Aimmune, Kaleo Pharmaceutical, Monsanto, and Intromune Pharmaceutical; is an Associate Editor for the *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* for the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and has received payment for lectures from Reach MD, Thermo Fisher Scientific, New York Allergy and Asthma Society, UCLA/Harbor Heiner Lectureship, Medscape, the Aspen Allergy Society, the European Academy of Allergy and Clinical Immunology, the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology, the Pennsylvania Society for Allergy and Immunology, and American College of Allergy, Asthma & Immunology. The rest of the authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

Received for publication September 2, 2016; revised December 7, 2016; accepted for publication December 21, 2016.

Available online February 4, 2017.

Corresponding author: Anna Nowak-Węgrzyn, MD, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Jaffe Food Allergy Institute One Gustave Levy Place, Box 1198, New York, NY 10029. E-mail: anna.nowak-wegrzyn@mssm.edu.

① The CrossMark symbol notifies online readers when updates have been made to the article such as errata or minor corrections
0091-6749

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. on behalf of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.966>

Antonella Cianferoni, MD, PhD

Assistant Professor of Pediatrics
Allergy and Immunology Division, Children's Hospital of
Philadelphia
Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania
Philadelphia, Pa

Marisa L. Conte, MLIS

Taubman Health Services Library
The University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Mich

Carla Davis, MD

Associate Professor of Pediatrics
Baylor College of Medicine
Houston, Tex

Alessandro Fiocchi, MD

Director, Division of Allergy
Pediatric Hospital Bambino Gesù
Rome, Vatican City, Italy

Matthew Greenhawt, MD, MBA, MSc

Assistant Professor of Pediatrics
Pediatric Allergy Section
Children's Hospital Colorado
University of Colorado Denver School of Medicine
Denver, Colo

Kate Grimshaw, PhD, RD, RNutr

Clinical and Experimental Sciences and Human Development
in Health Academic Unit
University of Southampton Faculty of Medicine
Department of Nutrition & Dietetics, Southampton's
Children's Hospital
Southampton, United Kingdom

Ruchi S. Gupta, MD, MPH

Northwestern Medicine, Chicago, IL
Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago
Chicago, Ill

Brittany Hofmeister, RD

Medical Advisory Board
International FPIES Association (I-FPIES)
Point Pleasant Beach, NJ

Jin-Bok Hwang, MD

Department of Pediatrics
Keimyung University Dongsan Medical Center
Daegu, Korea

Yitzhak Katz, MD

Professor of Pediatrics
Sackler School of Medicine
Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel
Director, Institute of Allergy Asthma and Immunology and
Food Allergy Center
"Assaf Harofeh" Medical Center
Zerifin, Israel

George N. Konstantinou, MD, PhD, MSc

Department of Allergy and Clinical Immunology
424 General Military Training Hospital
Thessaloniki, Greece
Division of Allergy and Immunology
Jaffe Food Allergy Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Stephanie A. Leonard, MD

Division of Pediatric Allergy & Immunology

Rady Children's Hospital San Diego
University of California
San Diego, Calif

Jenifer R. Lightdale, MD, MPH, FAAP, AGAF

Chief of Pediatric Gastroenterology and Nutrition
UMass Memorial Children's Medical Center
Professor of Pediatrics
University of Massachusetts Medical School
Worcester, Mass

Sean McGhee, MD

Clinical Associate Professor of Pediatrics
Division of Immunology and Allergy
Stanford University School of Medicine
Palo Alto, Calif

Sam Mehr, MD, FRACP

Department of Allergy and Immunology
Children's Hospital at Westmead
Sydney, Australia

Stefano Miceli Sopo, MD

Pediatric Allergy Unit
Department of Women and Child Health
Catholic University of Sacred Heart
Agostino Gemelli Hospital
Rome, Italy

Monti Giovanna, MD, PhD

Department of Paediatric and Adolescence Science
Regina Margherita Children's Hospital A.O.U.
Città della Salute e della Scienza
Turin, Italy

Antonella Muraro, MD, PhD

Food Allergy Referral Centre Veneto Region
Department of Women and Child Health Padua General
University Hospital
Padua, Italy

Stacey Katherine Noel, MD

Assistant Professor, Emergency Medicine
University of Michigan School of Medicine
Ann Arbor, Mich

Ichiro Nomura, MD, PhD

Department of Allergy and Clinical Immunology
National Center for Child Health and Development
Tokyo, Japan

Sally A. Noone, RN, MSN

Clinical Research Manager
Pediatric Allergy and Immunology
Jaffe Food Allergy Institute
New York, NY

Hugh A. Sampson, MD

Kurt Hirschnorn Professor of Pediatrics
Director, Jaffe Food Allergy Institute
Department of Pediatric
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Fallon Schultz, MSW, LCSW, CAM

President and Founder
International FPIES Association (I-FPIES)
Point Pleasant Beach, NJ

Scott H. Sicherer, MD

Clinical Professor of Pediatrics
Division Chief, Pediatric Allergy and Immunology
Icahn School of Medicine at Mount Sinai

Jaffe Food Allergy Institute
New York, NY

Cecilia C. Thompson, MD

Division of Critical Care Medicine
Department of Pediatrics
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, NY

Paul J. Turner, MD

MRC Clinician Scientist and Clinical Senior Lecturer, Imperial
College London

Honorary Consultant in Paediatric Allergy & Immunology
Imperial College Healthcare NHS Trust
London, United Kingdom

Clinical Associate Professor in Paediatrics
University of Sydney
Sydney, Australia

Carina Venter, RD, PhD

Research Associate/Dietitian, Division of Allergy &
Immunology

Cincinnati Children's Hospital Medical Center
Cincinnati, Ohio

Amity Westcott-Chavez, MA, MFA

International FPIES Association (I-FPIES)
Point Pleasant Beach, NJ

Food protein–induced enterocolitis (FPIES) is a non-IgE cell-mediated food allergy that can be severe and lead to shock.¹ Despite the potential seriousness of reactions, awareness of FPIES is low; high-quality studies providing insight into pathophysiology, diagnosis, and management are lacking; and clinical outcomes are poorly established. Unmet needs in the field include identification of noninvasive biomarkers, understanding of the pathophysiology and prevalence, and having uniform approaches to diagnosis and management. This document presents an executive summary of the first international consensus based on available evidence and aims to assist practitioners in their care of patients with FPIES. The full report is available online as open access in this article's Online Repository at www.jacionline.org.

An international workgroup was convened through the Adverse Reactions to Foods Committee of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology and the International FPIES Association advocacy group.

A comprehensive literature review was performed with the assistance of a research librarian, with searches run in PubMed/Medline, Web of Science, and Embase. Excluding abstracts, a total of 879 citations were identified through February 2014; of these, 110 were included. Individual sections were written by using subgroup teams, critiqued, and revised based on feedback from all authors until consensus was achieved. Evidence was graded according to the previously established grading system for clinical practice guidelines used by the Joint Task Force on Allergy Practice Parameters.²

SECTION I: DEFINITION AND CLINICAL MANIFESTATIONS

Summary Statement 1: Recognize FPIES as a potential medical emergency, which presents as delayed onset of protracted emesis and/or watery/bloody diarrhea, culminating

in hemodynamic instability and hypotension in at least 15% of reactions. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIa/IIb; Evidence grade: B]

FPIES is a non-IgE-mediated food allergy that typically presents in infancy, with repetitive protracted vomiting that begins approximately 1 to 4 hours after food ingestion. Vomiting is often accompanied by lethargy and pallor and can be followed by diarrhea. Delayed onset and absence of cutaneous and respiratory symptoms suggest a systemic reaction different from anaphylaxis.^{1,3} Severe cases can progress to hypothermia, methemoglobinemia, acidemia, and hypotension, mimicking sepsis.³⁻⁵ The FPIES clinical phenotype is influenced by the age of onset, nationality, timing, and duration of symptoms and associated IgE-mediated food allergy (Table I).

Summary Statement 2: Recognize that the symptom phenotype in patients with FPIES is determined by the frequency of food ingestion. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIa; Evidence grade: B]

The manifestations and severity of FPIES depend on the frequency and dose of the trigger food, as well as the phenotype and age of an individual patient.⁶⁻⁹ The distinct pattern of emesis starting within 1 to 4 hours after food ingestion (acute FPIES) occurs when the food is ingested intermittently or after a period of avoidance (Tables I and II). Watery diarrhea (occasionally with blood and mucous) develops in some cases within 5 to 10 hours of ingestion and can be present for up to 24 hours.^{4,9-13} Symptoms of acute FPIES usually resolve within 24 hours after food ingestion. In most children with acute FPIES, they are well between episodes with normal growth.

Chronic FPIES is less well characterized compared with acute FPIES and only reported in infants younger than 4 months of age fed with cow's milk (CM) or soy infant formula. Chronic FPIES develops on regular/repeated ingestion of the triggering food, presenting as chronic/intermittent emesis, watery diarrhea, and failure to thrive (FTT; Table I). Severe chronic FPIES can lead to dehydration and shock.^{6,14} Hypoalbuminemia and poor weight gain can predict chronic CM-induced FPIES in young infants with chronic gastrointestinal symptoms.¹⁰ With elimination of the chronic FPIES food trigger or triggers, symptoms resolve, but subsequent feeding (accidental exposure or oral food challenge [OFC]) induces an acute FPIES reaction within 1 to 4 hours of food ingestion (Table I). The acute symptomatology after food avoidance distinguishes chronic FPIES from food protein–induced enteropathy, eosinophilic gastroenteritis, or celiac disease. Chronic FPIES is uncommon but appears to be diagnosed more frequently in Japan and Korea.^{10,13,15}

SECTION II: EPIDEMIOLOGY

There is limited, wide-scale epidemiologic information regarding FPIES.¹⁶ FPIES was recognized and formally defined in the mid-1970s.⁶ A 10th revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems code for FPIES (K52.2) was implemented in October 2015. Before this, no uniform International Classification of Diseases code existed.

FPIES prevalence estimates vary greatly. Katz et al¹² presented the only published prospective birth cohort noting a cumulative incidence of infants with CM-induced FPIES of 3 per 1000 newborns born at a single hospital over 2 years (0.34%).

Summary Statement 3: Recognize that onset of FPIES to CM and soy can occur at younger ages compared with FPIES

TABLE I. Proposed defining features for clinical phenotyping of FPIES

FPIES subtypes	Defining features
Age of onset	
Early	Younger than age 9 mo
Late	Older than age 9 mo
Severity	
Mild-to-moderate	Repetitive emesis with or without diarrhea, pallor, mild lethargy
Severe	Repetitive projectile emesis with or without diarrhea, pallor, lethargy, dehydration, hypotension, shock, methemoglobinemia, metabolic acidosis
Timing and duration of symptoms	
Acute	Occurs with intermittent food exposures, emesis starts usually within 1-4 h, accompanied by lethargy and pallor; diarrhea can follow within 24 hours, with usual onset of 5-10 h. Usual resolution of symptoms within 24 h after elimination of the food from the diet. Growth is normal, and child is asymptomatic during food trigger elimination.
Chronic	Occurs with daily ingestion of the food (eg, feeding with CM- or soy-based formula in an infant); symptoms include intermittent emesis, chronic diarrhea, poor weight gain, or FTT. Infants with chronic FPIES usually return to their usual state of health within 3-10 d of switching to a hypoallergenic formula, although in severe cases temporary bowel rest and intravenous fluids might be necessary. Subsequent feeding of the offending food after a period of avoidance results in acute symptoms.
IgE positivity	
Classic	Food specific, IgE negative
Atypical	Food specific, IgE positive

TABLE II. Proposed defining features of mild and severe acute FPIES

	Mild-to-moderate acute FPIES	Severe acute FPIES
Clinical features	<p>Required</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vomiting (onset usually 1-4 h, can range from 30 min to 6 h): few episodes of intermittent vomiting (1-3), can be bilious ● Decreased activity level ● Pallor ● Self-resolving; the child is able to tolerate oral rehydration at home <p>Optional</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Mild watery diarrhea, onset usually within 24 hours, can be bloody (occasionally) 	<p>Required</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Vomiting (onset usually at 1-4 h, can range from 30 min to 6 h): projectile (forceful), repetitive (≥4), bilious and dry heaving ● Altered behavior ranging from decreased activity to lethargy ● Pallor ● Dehydration ● Requires intravenous hydration <p>Optional</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hypotension ● Abdominal distention ● Hypothermia ● Diarrhea, onset usually within 24 hours, can be bloody ● Hospitalization
Laboratory features (optional, when available)	<ul style="list-style-type: none"> ● Increased white blood cell count with neutrophilia ● Thrombocytosis ● Stool might be positive for leukocytes, eosinophils, or increased carbohydrate content 	<ul style="list-style-type: none"> ● Increased white blood cell count with neutrophilia ● Thrombocytosis ● Metabolic acidosis ● Methemoglobinemia ● Stool might be positive for leukocytes, eosinophils, or increased carbohydrate content

to solid foods. Patients can have a single trigger or multiple triggers. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIb-III; Evidence grade: C]

The most commonly reported FPIES triggers are CM, soy, and grains.^{11,12,17} Soy-induced FPIES and combined soy/CM-induced FPIES are common in the United States (approximately 25% to 50% in reported case series) but uncommon in Australia, Italy, and Israel. Most reported solid food-induced FPIES is attributable to rice and oat. Rice is the most commonly reported grain trigger, except in Italy.¹⁸ Combined rice/oat-induced FPIES has been reported in almost a third of cases of rice-induced FPIES in both the United States and Australia.^{4,5,9} In contrast, fish-induced FPIES is common in Italy and Spain but less common

elsewhere.^{18,19} Multiple factors can be involved to explain this geographic variation, including differences in the populations studied in the case series, presence of atopic disease, breast-feeding and dietary practices, and yet-to-be-discovered genetic factors.^{11,12,17,20}

FPIES occurs once CM or soy-based formulas, solid foods, or both are introduced into the infant's diet, usually between 2 and 7 months of age.^{4,8,9,12,16,18,21} Infants with CM- and soy-induced FPIES typically present at a younger age (<6 months) compared with those with solid food-induced FPIES (6-12 months) reflecting earlier introduction of CM and soy. The median age of solid food-induced FPIES onset is similar between most series (5-7 months), with grain-

induced FPIES presenting before FPIES to fish, egg, and poultry (see [Table E1](#) in this article's Online Repository at www.jacionline.org).^{4,5,8,9,16,22}

Infants with CM/soy-induced FPIES at less than 2 months of age were significantly more likely to manifest diarrhea, blood in stool, and FTT compared with those presenting at more than 2 months of age ($P < .05$ for all comparisons).^{7,11,13,18,23-26} Older infants were more likely to present with vomiting alone ($P < .05$).²⁷ An acute-on-chronic phenotype also exists, in which neonates initially present with the chronic FPIES but, on accidental "on-off" exposure, present with acute FPIES.^{6,14}

FPIES to fish/shellfish and egg in adults, as described in a small case series, is characterized by delayed-onset vomiting, persistence of the diagnosis, and a history of previous food tolerance.^{28,29}

Summary Statement 4: Consider specific IgE testing of children with FPIES to their trigger food because comorbid IgE-mediated sensitization to triggers, such as CM, can infer a greater chance of persistent disease. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: IIB-III; Evidence grade: C]

FPIES is immunologically distinct from IgE-mediated disease, but many children with FPIES have comorbid atopy, including eczema and food IgE sensitization. Studies from the United States and Australia report frequent atopic coassociation, especially eczema (31% to 57% of cases, see [Table E2](#) in this article's Online Repository at www.jacionline.org), although this association is rare in Korea, Israel, and Italy (0% to 9%).¹⁸

Children with FPIES can also have coexisting IgE-mediated food allergy at presentation or on follow-up assessment, as reported in 2% to 12% of patients.^{4,9,18} Caubet et al⁴ reported that children with CM-induced FPIES and IgE sensitization to CM (ie, atypical FPIES)⁸ were more likely to have persistence of CM-induced FPIES after 3 years of age compared with those without sensitization. Sensitization to other food proteins did not appear to delay tolerance acquisition.

Summary Statement 5: Do not recommend any specific prenatal or postnatal food introduction/avoidance or health behaviors or advise patients regarding any specific genetic factors known to moderate the risk of a patient with FPIES. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: IIB-III; Evidence grade: C]

In the Israeli birth cohort no association was noted between the development of FPIES and gestational age, maternal age, number of siblings, maternal dairy consumption, or age of introduction of CM, although an association was noted with caesarian section and Jewish religion (ie, a greater proportion had FPIES).¹² US, Italian, and Australian case series have not assessed prenatal or postnatal risk factors.^{5,8,9,16-18,22,30,31}

Summary Statement 6: Consider FPIES a heterogeneous disorder associated with a number of geographic variations in the features of disease, representing a spectrum of "syndromes" as opposed to a uniform "syndrome." [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIB-III; Evidence grade: B]

The majority of reports in the literature are from Western countries and predominantly include subjects of white race.¹⁶ Japanese data suggest that different FPIES phenotypes might exist based on dietary habits, race, or ethnicity.¹⁵ In Japanese infants with FPIES, vomiting was observed in 100%, bloody stools in 47%, and fever in 13% at the initial presentation. Forty-seven

percent had detectable serum CM-specific IgE (sIgE), and 10% reported symptoms during breast-feeding.^{13,19} This phenotype appears distinct to Japan, which is in contrast to the vomiting-predominant presentation without bloody stools in slightly older infants more commonly reported in most other countries.¹⁶

SECTION III: DIAGNOSIS OF FPIES

Summary Statement 7: Diagnose FPIES primarily based on a clinical history of typical characteristic signs and symptoms with improvement after withdrawal of the suspected trigger food. Exclude other potential causes and use OFCs to help confirm the diagnosis if the history is unclear and there is a favorable risk/benefit ratio. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIB-III; Evidence grade: B]

A careful history is the most important diagnostic tool in the evaluation of FPIES.^{3,32} Acute FPIES presents with a constellation of unique and sometimes dramatic signs and symptoms. The clinician must obtain details of all possible reactions, specific symptoms, timing of symptoms in relation to food intake, all suspected food triggers, and reproducibility of reactions with repeated exposures to the suspect food or foods. In the vast majority of patients with acute FPIES, history alone is sufficient to make a diagnosis and identify trigger foods.

If the diagnosis is unclear after taking a careful history, OFCs should be used as the gold standard to confirm the diagnosis. There is no laboratory or other diagnostic procedure specific for FPIES, although there are a variety of other laboratory tests to help support the diagnosis and, more importantly, to rule out other conditions, as discussed in [Table III](#).

Infants presenting with a convincing history of FPIES likely do not require challenges to confirm their initial diagnosis. The revised diagnostic criteria for acute and chronic FPIES are presented in [Table IV](#). In fact, in the face of a clear history with repeated reactions to the same food or foods, the risk of an OFC might outweigh its benefits. OFCs are best reserved in the initial diagnostic evaluation for cases in which the history is unclear, a food trigger is not identified, the time course of symptoms is atypical, or symptoms persist despite removing the suspected trigger food or foods from the diet. OFCs are highly useful to determine whether FPIES has been outgrown ([Table V](#)).

In patients with chronic FPIES, the diagnosis can be unclear based on the history alone. Given the less specific nature of chronic FPIES symptoms, a trial of food elimination followed by supervised OFCs to potential food triggers might be necessary for a conclusive diagnosis. In select cases endoscopy and biopsy might be warranted to exclude other causes.

Summary Statement 8: Conduct OFCs in patients with suspected FPIES in medically supervised settings in which access to rapid fluid resuscitation is available and prolonged observation can be provided, if necessary. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIB; Evidence grade: B]

OFCs in patients with FPIES should be conducted with caution; up to 50% of positive OFC results might require treatment with intravenous fluids.³² Home OFCs to a food suspected of triggering FPIES are not recommended given the potential for severe reactions. Although one recent study reported successful management of OFC reactions with oral rehydration and anecdotally some reactions are managed with oral rehydration,¹² it is advisable to have intravenous hydration readily available.

TABLE III. Differential diagnosis of FPIES

Condition	Features that can distinguish from FPIES
Infectious gastroenteritis (eg, viral or bacterial)	Single episode of illness, fever, sick contacts
Sepsis	Fluid resuscitation alone not effective
Necrotizing enterocolitis	Newborns and younger infants, rapid escalation of symptoms, bloody stools, shock, intramural gas on abdominal radiographs
Anaphylaxis	Symptoms begin within minutes to 2 hours of exposure, positive IgE test results, usually other manifestations (eg, urticaria)
Food aversion	Look at the familial context
Inborn errors of metabolism: urea cycle defects, hereditary fructose intolerance, hyperammonemic syndromes, propionic/methylmalonic acidemia, β -oxidation defects, hyperinsulinism-hyperammonemia syndrome, pyruvate dehydrogenase deficiency, mitochondrial disorders, maple syrup urine disease, ketothiolase deficiency	Developmental delay, neurologic manifestations, organomegaly, reaction to fruits
Lactose intolerance	In its severe form gas, bloating, cramps, diarrhea, borborygmi, and vomiting after ingestion of liquid milk and large doses of dairy products with lactose
Neurologic disorders (eg, cyclic vomiting)	No relation to specific food intake
Gastrointestinal reflux disease	Emesis more chronic and not usually severe (ie, does not lead to dehydration), only upper gastrointestinal symptoms present
Hirschsprung disease	Delay in passage of the first meconium, marked abdominal distention
FPIES	Symptoms usually not temporarily associated with specific food intake; symptoms more chronic than episodic; vomiting less severe; most commonly implicated foods are CM, soy, wheat, and egg white
Eosinophilic gastroenteropathies (eg, eosinophilic esophagitis or eosinophilic gastroenteritis)	Usually not associated with specific food intake, symptoms more chronic than episodic, vomiting less severe, more likely to have positive IgE test results
Celiac disease	No temporal relationship between symptoms and specific food intake, progressive malabsorption, results of celiac serology are positive
Immune enteropathies (eg, inflammatory bowel disease, autoimmune enteropathy, or immunodeficiency)	Rare in infancy, not related to specific food intake
Obstructive problems (eg, malrotation, Ladd bands, or volvulus)	Not related to specific food intake, evidence of obstruction on radiologic studies
Coagulation defects	No relation to specific food intake
α_1 -Antitrypsin deficiency	No relation to specific food intake, hepatic involvement
Primary immunodeficiencies	No relation to specific food intake, intestinal symptoms frequent infections

A variety of protocols for FPIES-related OFCs have been published.^{3,6,32-34} All OFCs require close supervision with immediate access to intravenous fluids. Some experts strongly recommend that peripheral intravenous access be secured before the OFC. A baseline complete blood cell count (CBC) with differential might be of value, especially in the research setting (as a comparator with a postchallenge CBC) but is considered optional in OFCs performed for clinical indications. Although some protocols provide the entire dose in a single portion, the current consensus is to administer the challenge food at a dose of 0.06 to 0.6 g, usually 0.3 g of the food protein per kilogram of body weight, in 3 equal doses over 30 minutes. It is generally recommended not to exceed a total of 3 g of protein or 10 g of total food (100 mL of liquid) for an initial feeding (which aims to approximate a serving size) and observe the patient for 4 to 6 hours.³⁴ Lower starting doses, longer observation periods between doses, or both should be considered in patients with a history of severe reactions.³² When a very low dose of food protein is administered and there is no reaction after 2 to 3 hours of observation, some experts advocate that the patient ingest a full age-appropriate serving of the food, followed by 4 hours of observation. However, in patients with detectable sIgE to the challenge food, a more gradual administration of the challenge food

according to protocols for IgE-mediated food allergy is recommended, with a longer postchallenge observation period to account for a possible FPIES reaction.³⁴ The total dose and dosing regimen for FPIES-related OFCs have not been systematically studied, and therefore practices can vary internationally; it is ultimately at the physician's discretion to modify the regimen per the individual circumstances.

With a positive (eg, failed) OFC result, typical FPIES symptoms, including emesis (usually protracted repetitive emesis), pallor, and lethargy, begin within 1 to 4 hours after ingestion. Diarrhea can occur in about 5 to 10 hours. If a CBC with differential was obtained before and after challenge, there is an increase in the neutrophil count (>1500 cells/mL), peaking 6 hours after food ingestion.^{4,6,14} In patients with diarrhea, a stool sample can be assessed for the presence of occult blood, leukocytes, or red blood cells. Revised criteria for interpretation of OFC results are presented in [Table V](#).

See Summary Statement 18 for treatment of acute reactions or positive OFC results.

Summary Statement 9: Do not routinely perform testing for food sIgE to identify food triggers of FPIES because FPIES is not an IgE-mediated process. However, because some patients with FPIES can exhibit coexisting IgE-mediated allergies,

TABLE IV. Diagnostic criteria for patients presenting with possible FPIES

Acute FPIES	
<p>Major criterion: Vomiting in the 1- to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms</p>	<p>Minor criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food 2. Repetitive vomiting episode 1-4 h after eating a different food 3. Extreme lethargy with any suspected reaction 4. Marked pallor with any suspected reaction 5. Need for emergency department visit with any suspected reaction 6. Need for intravenous fluid support with any suspected reaction 7. Diarrhea in 24 h (usually 5-10 h) 8. Hypotension 9. Hypothermia
<p>The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and ≥ 3 minor criteria. If only a single episode has occurred, a diagnostic OFC should be strongly considered to confirm the diagnosis, especially because viral gastroenteritis is so common in this age group. Furthermore, although not a criteria for diagnosis, it is important to recognize that acute FPIES reactions will typically completely resolve over a matter of hours compared with the usual several-day time course of gastroenteritis. The patient should be asymptomatic and growing normally when the offending food is eliminated from the diet.</p>	
Chronic FPIES	
<p><i>Severe presentation:</i> When the offending food is ingested on a regular basis (eg, infant formula); intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis.</p> <p><i>Milder presentation:</i> Lower doses of the problem food (eg, solid foods or food allergens in breast milk) lead to intermittent vomiting and/or diarrhea, usually with poor weight gain/FTT but without dehydration or metabolic acidosis.</p>	<p>The most important criterion for chronic FPIES diagnosis is resolution of the symptoms within days after elimination of the offending food(s) and acute recurrence of symptoms when the food is reintroduced, onset of vomiting in 1-4 h, diarrhea in 24 h (usually 5-10 h). Without confirmatory challenge, the diagnosis of chronic FPIES remains presumptive.</p>

TABLE V. Diagnostic criteria for the interpretation of OFCs in patients with a history of possible or confirmed FPIES

Major criterion	Minor criteria
<p>Vomiting in the 1- to 4-h period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lethargy 2. Pallor 3. Diarrhea 5-10 h after food ingestion 4. Hypotension 5. Hypothermia 6. Increased neutrophil count of ≥ 1500 neutrophils above the baseline count

The OFC will be considered diagnostic of FPIES (ie, positive) if the major criterion is met with ≥ 2 minor criteria. However, we would suggest 2 important caveats to these criteria: (1) with the rapid use of ondansetron, many of the minor criteria, such as repetitive vomiting, pallor, and lethargy can be averted, and (2) not all facilities performing challenges have the ability to perform neutrophil counts in a timely manner. Therefore the treating physician might decide that a challenge be considered diagnostic in some instances, even if only the major criterion was met. However, in challenges performed for research purposes, providers should adhere to stringent criteria for challenge positivity.

testing can be considered in patients with certain comorbid conditions. Assessment of chemistry or blood counts can help rule out other causes of symptoms if obtained in the acute setting. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: III; Evidence grade: C]

The majority of patients with FPIES have negative skin prick test (SPT) responses and undetectable serum food sIgE to the suspect food at the time of their initial diagnosis.^{4,8,12,18,22}

However, IgE testing can be considered in patients with FPIES at follow-up visits, as dictated by interval history, because 2% to 20% might eventually have positive test responses to the suspect FPIES-related food or foods and 20% to 40% will have positive test responses to other common food allergens.^{4,8,18} There are some children who demonstrate sIgE to their trigger food (so-called atypical FPIES) and have slower resolution of FPIES, and these children are important to identify.^{8,35} Therefore periodic testing (eg, before an OFC) for food sIgE can be considered in patients with comorbid conditions, such as IgE-mediated food allergy to other foods and atopic dermatitis believed to be influenced by a food allergen, but this is not recommended at the initial evaluation for an FPIES trigger. In patients with CM-induced FPIES, CM sIgE levels should be measured before performing a food challenge, given the risk of conversion to the IgE-mediated CM allergy. Atopy patch tests have been evaluated in 2 small studies as a possible means of identifying specific food sensitivities in patients with FPIES. Because of conflicting results, no recommendation regarding the utility of atopy patch tests can be made.^{36,37}

Patients with chronic FPIES demonstrate varying degrees of anemia, hypoalbuminemia, and an increased white blood cell count with a left shift and eosinophilia.¹⁰ This frequently leads to sepsis evaluation in the emergency department.²² Thrombocytosis was reported in 65% of patients in one acute FPIES series.⁹ Metabolic acidosis and methemoglobinemia were reported in patients with acute and chronic FPIES because of hemodynamic shifts.³⁸

In patients with acute FPIES with diarrhea, frank or occult blood, mucus, leukocytes, and increased carbohydrate content can all occur.⁶ In infants with chronic FPIES with diarrhea, stool examination can reveal occult blood, neutrophils, eosinophils, Charcot-Leyden crystals, and/or reducing substances.¹⁰ Gastric

aspirates were assessed before and 3 hours after an OFC, revealing more than 10 leukocytes/high-power field in 15 of 16 patients with positive OFC results and 0 of 8 patients with negative OFC results.³⁹ These evaluations do not have clinical utility for routine use, and even the acute leukocytosis seen in patients with positive OFC results rarely adds to the overall interpretation of the OFC outcome.

Summary Statement 10: Do not obtain radiographic testing in the routine diagnostic work-up of suspected FPIES. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: III; Evidence grade: C]

There is no radiographic finding specific to FPIES. Radiologic studies performed in some older studies involving infants with possible chronic FPIES symptoms showed air-fluid levels, nonspecific narrowing and thumb printing of the rectum and sigmoid, and thickening of the plicae circulares in the duodenum and jejunum with excess luminal fluid.⁴⁰ Intramural gas has been documented, potentially leading to a misdiagnosis of necrotizing enterocolitis.⁹

Summary Statement 11: Consider a broad differential for a patient presenting with acute vomiting in making a diagnosis of FPIES. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: III/IV; Evidence grade: C]

An infant can present with multiple reactions before FPIES is eventually considered, often leading to extensive diagnostic evaluations, especially when FPIES is caused by solid foods.^{9,22} Delayed diagnosis is likely due to a combination of nonspecific symptoms, the absence of definitive diagnostic tests, and an overall lack of familiarity with FPIES. Delayed diagnosis of solid food-induced FPIES might also be due to the fact that rice, oat, and vegetables uncommonly cause IgE-mediated food allergy.

The differential diagnosis of FPIES is extensive, as shown in Table III. The initial episodes can be misdiagnosed as acute viral gastroenteritis or be evaluated for sepsis, especially if they present with profound lethargy, hypotension, and increased white blood cell counts with a leftward shift.^{6,9}

Summary Statement 12: Use distinct criteria to diagnose FPIES in the outpatient/community setting compared with the monitored setting in which OFCs are being used to rule in the diagnosis. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: III/IV; Evidence grade: D]

Revised diagnostic criteria for patients presenting with possible acute and chronic FPIES are presented in Table IV. These criteria differ from Powell and Sicherer's criteria in that they eliminate an age limit for onset of FPIES and emphasize repetitive vomiting as a cardinal feature of acute FPIES based on more recent literature.^{5,6,8,9,11,12,18,28,41} Specific major and minor criteria for acute FPIES are provided based on the collective published evidence. The major criterion for acute FPIES is vomiting in the 1- to 4-hour period after ingestion of the suspect food and the absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms. Minor criteria include the following:

1. a second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food;
2. a repetitive vomiting episode 1 to 4 hours after eating a different food;
3. extreme lethargy with any suspected reaction;
4. marked pallor with any suspected reaction;
5. need for emergency department visit with any suspected reaction;

6. need for intravenous fluid support with any suspected reaction;
7. diarrhea in 24 hours (usually 5–10 hours);
8. hypotension; and
9. hypothermia.

The diagnosis of FPIES requires that a patient meets the major criterion and at least 3 minor criteria. If only a single episode has occurred, a diagnostic OFC should be strongly considered to confirm the diagnosis, especially because viral gastroenteritis is so common in this age group.

General criteria are provided for patients with chronic FPIES, but given the paucity of published reports of chronic FPIES, specific major and minor criteria could not be established at this time.

For severe chronic FPIES, when the offending food is ingested on a regular basis (eg, infant formula), intermittent but progressive vomiting and diarrhea (occasionally with blood) develop, sometimes with dehydration and metabolic acidosis. For milder chronic FPIES, lower doses of the problem food (eg, solid foods or food allergens in breast milk) lead to intermittent vomiting, diarrhea, or both, usually with poor weight gain/FTT but without dehydration or metabolic acidosis.

It is important to recognize 2 distinct hallmarks of chronic FPIES: patients are asymptomatic and maintain normal growth when the trigger food is eliminated from the diet, and reintroduction of the trigger food induces acute FPIES symptoms. The diagnostic criteria for the interpretation of OFC results in patients with a history of possible or confirmed FPIES are presented in Table V. These criteria also differ in the degree of neutrophilia and remove the stool laboratory findings, reflecting a possible phenotypic shift represented by a lower frequency of diarrhea and smaller magnitude of neutrophil count increase during OFCs, as reported in the recent literature.^{4,11,12}

SECTION IV: PATHOPHYSIOLOGY OF FPIES

FPIES can involve antigen-specific T cells, antibodies, and cytokines as a cause of the inflammation found in the colon and, to variable degrees, the ileum by means of endoscopy, colonoscopy, and biopsy.^{39,42-48} This inflammation is believed to cause an increased intestinal permeability and fluid shift into the gastrointestinal lumen.⁴⁹

Summary Statement 13: Classify FPIES as a non-IgE-mediated food allergy but be aware that the postulated T cell-mediated mechanism of FPIES requires further validation. [Strength of Recommendation: Strong; Evidence strength: IIb/III; Evidence grade: C]

FPIES is classified as a non-IgE-mediated disorder.^{1,8,22,50} However, some patients with FPIES have IgE to the trigger food, which might be associated with a more protracted course, in particular casein in patients with CM-induced FPIES.^{4,22,32} Phenotypic shifting from IgE-mediated CM-induced allergy to pure FPIES has been reported.⁵¹ Local intestinal mucosal IgE antibodies could facilitate antigen uptake and lead to intestinal inflammation. T_H2 responses similar to those occurring in patients with IgE-mediated allergy have been found in patients with FPIES.^{52,53} This corroborates the observation of high rates of atopy in patients with FPIES.^{3,4} The relationship between IgE and non-IgE mechanisms in patients with FPIES requires further investigations. Reported successful use of ondansetron

to treat vomiting, abdominal pain, and lethargy during FPIES challenges implies neuroimmune mechanism involvement.^{54,55}

SECTION IV: GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF FPIES

Summary Statement 14: Do not routinely obtain endoscopic evaluation as part of the evaluation of FPIES. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: IV; Evidence grade: D]

In patients with chronic FPIES with emesis and FTT, upper endoscopy can reveal gastric edema, erythema, and mucosal friability, with gastric antral erosions.⁴⁶ Colonoscopy results can be normal in the absence of rectal bleeding or diarrhea.^{42,43,56,57}

In patients with rectal bleeding, loss of vascular pattern, spontaneous and induced friability, and variable degrees of ulceration with spontaneous bleeding can occur. Rectal histology ranges from slight infiltrate of lymphocytes and plasma cells in the lamina propria to polymorphonuclear leukocytic infiltration of the lamina propria or glands, with occasional crypt abscesses and depletion of mucus from rectal glands. Destruction of the surface epithelium can be seen. Colonic macroscopic appearance is similar to that of the rectum, with red, fragile, hemorrhagic mucosa seen within a few hours of ingesting the offending food.⁵⁶ Colonic biopsy specimens show severe inflammation with increased eosinophil numbers.⁵⁶ In some infants with FPIES, small intestinal damage with variable degrees of villous atrophy has been described.²⁴ Clinically, enteropathy can cause carbohydrate malabsorption and watery stools, which are positive for reducing substances.^{6,57} Gross and histologic abnormalities can revert to normal as soon as 2 days after removal of the trigger food.⁴²

Summary Statement 15: Do not use stool tests to make the diagnosis of FPIES. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: III; Evidence grade: D]

Stool eosinophils, detected by using Hansel's stain, along with eosinophilic debris can be found in infants with FPIES.⁵⁷ Results of stool cultures and/or evaluation of stool for pathogenic organisms, including parasites, should be negative. Stool leukocytes noted on trigger food challenge were included among Powell's diagnostic criteria of FPIES, although this specific feature is rarely considered essential in light of Sicherer's modification to the acute FPIES criteria.⁵⁷ In addition, patients with chronic FPIES can have occult fecal or frank blood after elimination and then reintroduction of the trigger food to their diets.^{12,17,57}

Summary Statement 16: Consider a work-up to rule out other gastrointestinal diseases resulting in symptoms that overlap with FPIES. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: III; Evidence grade: D]

A broad differential must be considered given that many infantile gastrointestinal disorders cause symptoms overlapping with chronic FPIES (Table III).

SECTION VI: MANAGEMENT OF ACUTE FPIES

Summary Statement 17: Treat acute FPIES as a medical emergency and be prepared to provide aggressive fluid resuscitation because approximately 15% of patients can have hypovolemic shock. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIa; Evidence grade: B]

Summary Statement 18: Manage acute FPIES individually according to severity and review treatment strategies with the caregivers of each patient. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: IIb/III; Evidence grade: C]

Acute FPIES can result readily in hypovolemic shock and should be managed appropriately whether from a positive OFC result or accidental exposure. The priority in management of severe FPIES is restoration of stable hemodynamics through aggressive isotonic fluid resuscitation (eg, 10-20 mL/kg boluses of normal saline) repeated as needed and dextrose saline as a continuous intravenous maintenance infusion (Table VI). A single dose of intravenous methylprednisolone (1 mg/kg; maximum, 60-80 mg), can decrease presumed cell-mediated inflammation, although no studies support this recommendation.³³ In severe reactions patients might require supplemental oxygen, mechanical ventilation, or noninvasive positive pressure ventilation for respiratory insufficiency or failure, vasopressors for hypotension, bicarbonate for acidemia, and methylene blue for methemoglobinemia.^{3,28,32,38,58,59} Epinephrine autoinjectors are not routinely recommended/prescribed for FPIES, although those with concomitant IgE-mediated allergy should be prescribed epinephrine autoinjector at the physician's discretion if the patient is deemed at risk for food-induced anaphylaxis.¹ Mild-to-moderate acute FPIES can resolve with oral rehydration, including breast-feeding, at home (Table VII).

Summary Statement 19: Consider ondansetron as an adjunctive management of emesis in patients with acute FPIES. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: IV; Evidence grade: D]

Ondansetron is a serotonin 5-HT₃ receptor antagonist used to treat nausea and vomiting, often after chemotherapy, but is used also in patients with viral gastroenteritis. Special caution might be warranted in children with heart disease because of the potential to prolong the QT interval.⁶⁰ Two small case series reported that use of intravenous ondansetron was helpful in stopping emesis during FPIES-related OFCs.^{54,55} This intervention is promising, but its use is poorly studied at present. Rigorous trials are needed to determine the role and efficacy of ondansetron in the management of acute FPIES.

Summary Statement 20: Use dietary elimination of the trigger food or foods for the primary management of FPIES and educate caregivers and other care providers regarding avoidance strategies. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIb/IIIIV; Evidence grade: C]

Long-term FPIES management involves elimination of the trigger food or foods, plans for dietary advancement, treatment of symptoms at presentation or on re-exposure (including emergency treatment planning), and monitoring for FPIES resolution. Nutritional consultation should be strongly considered for any patient, irrespective of the number of food avoidances recommended, to ensure adherence to dietary avoidance and adequate nutrition.

Infants with suspected CM- or soy-induced FPIES are generally advised to avoid all forms of these foods, including baked and processed foods, unless they are already included in the diet.^{1,3,61} There are no conclusive studies to date evaluating tolerance to CM and egg proteins in baked products in children with FPIES, although a small case series reported tolerance of baked CM and egg in some children. Introduction of baked CM and egg should be done under physician supervision

TABLE VI. Management of acute FPIES episode at the medical facility

Mild	Presenting symptoms	
	Moderate	Severe
Symptoms		
1-2 Episodes of emesis No lethargy	>3 Episodes of emesis and mild lethargy	>3 Episodes of emesis, with severe lethargy, hypotonia, ashen or cyanotic appearance
Management		
1. Attempt oral rehydration (eg, breast-feeding or clear fluids)	1. If age greater than 6 mo: administer ondansetron intramuscular 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose	1. Place a peripheral intravenous line and administer normal saline bolus, 20 mL/kg rapidly; repeat as needed to correct hypotension
2. If age 6 mo and older: consider ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose	2. Consider placing a peripheral intravenous line for normal saline bolus 20 mL/kg, repeat as needed	2. If age 6 mo and older: administer intravenous ondansetron, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose
3. Monitor for resolution about 4-6 h from the onset of a reaction	3. Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit in case of persistent or severe hypotension, shock, extreme lethargy, or respiratory distress	3. If placement of intravenous line is delayed because of difficult access and age is 6 mo or older, administer ondansetron intramuscular, 0.15 mg/kg/dose; maximum, 16 mg/dose
	4. Monitor vital signs	4. Consider administering intravenous methylprednisolone, 1 mg/kg; maximum, 60-80 mg/dose
	5. Monitor for resolution at least 4-6 h from the onset of a reaction	5. Monitor and correct acid base and electrolyte abnormalities
	6. Discharge home if patient is able to tolerate clear liquids	6. Correct methemoglobinemia, if present
		7. Monitor vital signs
		8. Discharge after 4-6 h from the onset of a reaction when the patient is back to baseline and is tolerating oral fluids
		9. Transfer the patient to the emergency department or intensive care unit for further management in case of persistent or severe hypotension, shock, extreme lethargy, respiratory distress

Strong consideration should be lent to performing food challenges in children with a history of severe FPIES in the hospital or other monitored setting with immediate availability of intravenous resuscitation. Oral challenges in the physician's office can be considered in patients with no history of a severe FPIES reaction, although caution should be urged because there are no data that can predict the future severity of FPIES reactions.

TABLE VII. Management of acute FPIES episode at home

Current episode	Mild ^{A,B}	Moderate-to-severe
Symptoms	1-2 Episodes of emesis No or mild lethargy	>3 Episodes of emesis and moderate-to-severe lethargy
Management	Attempt oral rehydration at home (eg, breast-feeding or clear fluids)	Call 911 or go to the emergency department

A. Child with history of severe FPIES reaction: call 911 or go to the emergency department if the triggering food was definitely ingested, even in the absence of symptoms or with any symptoms regardless of severity.

B. Child with no history of severe FPIES reaction.

because there are unclear long-term outcomes associated with this practice.⁶²⁻⁶⁷

Infants with CM/soy-induced FPIES can be breast-fed or use a hypoallergenic formula, such as casein-based extensively hydrolyzed formula. When possible, breast-feeding should be continued, which is consistent with official recommendations for infant feeding.⁶⁸ Ten percent to 20% might require an amino acid-based formula (AAF).^{4,22} In infants with CM-induced FPIES, introduction of soy formula should be considered under a physician's supervision and *vice versa*.

The risk of coreactivity to CM and soy is reported in approximately 20% to 40% of US patients but is noticeably absent in similar reports from Australia, Israel, and Italy.^{9,12,18} Based on high homology of the protein sequences in these animal milks, goat and sheep milk are not recommended in patients with

CM-induced FPIES.⁶¹ It is possible that milks from donkeys, camels, or both might be tolerated in patients with CM-induced FPIES because they are usually well tolerated in those with IgE-mediated CM allergy. Infants with chronic FPIES usually return to their usual state of health within 3 to 10 days of switching to a hypoallergenic formula, although in severe cases temporary bowel rest and intravenous fluids might be necessary.^{6,14}

Summary Statement 21: Do not recommend routine maternal dietary elimination of offending triggers while breast-feeding if the infant is thriving and remains asymptomatic. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: III-IV; Evidence grade: C]

The majority of infants do not react to food allergens present in maternal breast milk. In the case of symptomatic FPIES occurring in an exclusively breast-fed infant, the mother should eliminate

the suspected trigger food or foods from her diet if reactions occur after breast-feeding or the infant has FTT; the mother should seek immediate consultation with an allergy specialist.^{15,69} Nutritional consultation should be considered to assist the elimination diet. If resolution of symptoms is not accomplished with a maternal dietary elimination diet, discontinuation of breast-feeding and introduction of a hypoallergenic formula should be considered.⁶⁸

Summary Statement 22: Reintroduce the foods triggering FPIES under a physician's supervision. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: Ia/IIb; Evidence grade: B]

Foods that triggered FPIES reactions in the past should generally be reintroduced under a physician's supervision during a formal OFC or supervised feeding. The timing of such reintroduction is variable. Placement of secure peripheral intravenous access before the OFC might be warranted in patients with past severe reactions requiring an emergency department visit or hospitalization, as well as in infants and patients with anticipated difficult intravenous access. Between 45% and 95% of the challenge reactions were treated with intravenous fluids, steroids, or both.^{8,18} In patients with milder reactions, oral rehydration might be sufficient (Table VII).¹² Although some providers might elect to allow families to try certain foods at home, this should be a shared decision between medical care providers and caregivers, accounting for access and distance to local emergency departments, caregiver comfort, the nature of the trigger food, and the severity of past FPIES reactions.

Summary Statement 23: Recognize that infants with CM- or soy-induced FPIES might be at increased risk of having FPIES to other foods. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: III; Evidence grade: C]

The majority of children (65% to 80%) have FPIES to a single food, most commonly CM.^{4,5,9} In a large US case series at a tertiary care center, about 5% to 10% of children reacted to more than 3 foods, some to as many as 6 or more foods.^{4,5} Children with either CM- or soy-induced FPIES can also react to both foods, with this likelihood being higher among those who had symptoms of FPIES in the first month of life, although the risk (Table VIII) or odds of this occurring are not known.^{4,6,57} In these infants with early onset of FPIES, it might be prudent to breast-feed or introduce a hypoallergenic formula in the first 6 to 12 months of life, although data pertaining to primary/secondary FPIES prevention do not exist. In such potentially dually reactive children, it is recommended to perform supervised OFCs to introduce the uncertain FPIES trigger.

Children with CM- or soy-induced FPIES can also have an increased likelihood of reacting to a solid food, most commonly rice or oat. Current early feeding guidelines do not recommend delay in introducing complementary foods past 6 months of life because of FPIES.⁷⁰⁻⁷² A practical ordering for introducing solids at about 6 months of age at home could start with fruits and vegetables, followed by other complementary foods, such as red meats and cereals (Table IX). If an infant tolerates a variety of early food proteins, subsequent introduction might be more liberal. Tolerance to one food from the food group is considered a favorable prognostic indicator for tolerance to other foods from the same group.³²

In an infant with severe CM- and/or soy-induced FPIES, supervised (eg, in-office) introduction of solids can be considered to promote implementation of normal dietary variety and prevent unnecessary avoidance. Supervised OFCs to a mixture of several

TABLE VIII. Common food coallergies in children with FPIES

FPIES to:	Clinical cross-reactivity/coallergy	Observed occurrence*
CM	Soy	<30% to 40%
	Any solid food	<16%
Soy	CM	<30% to 40%
	Any solid food	<16%
Solid food (any)	Another solid food	<44%
	CM or soy	<25%
Legumes*	Soy	<80%
Grains: rice, oats, etc*	Other grains (including rice)	About 50%
Poultry*	Other poultry	<40%

*Note: where a child already tolerates a food type in a particular group (eg, beans), clinical reactions to other members of the same group (eg, other legumes) are unlikely. Caution is warranted in interpreting these data because they were derived from single centers and from patient populations skewed toward the more severe phenotype of FPIES and might overestimate the actual risk of coallergy.

solids can be considered as a way of excluding the risk of severe reactions to small amounts, followed by gradual build up to regular age-appropriate serving size at home (S. Miceli Sopo, personal communication).

SECTION VII: NUTRITIONAL MANAGEMENT FOR FPIES

Summary Statement 24: Provide guidance during the introduction of complementary foods to ensure nutritional adequacy during this time and beyond. [Strength of Recommendation: Strong; Evidence Strength: III; Grade C]

Children with food allergy have been noted to have deficiencies in energy, protein, vitamin A, vitamin D, calcium, iron, and zinc.⁷³⁻⁷⁶ Infantile FPIES is a risk for deficiencies caused by dietary restrictions and delayed introduction of new foods. Limited food experiences can adversely affect food intake for many years to come.⁷⁷ It is commonly recommended that caregivers introduce a new food as a single ingredient and, in the case of high-risk foods, to wait at least 4 days before introducing another food to observe for the development of a reaction.⁷⁸ Providers should recognize that even single-food elimination can be associated with significant nutritional deficiency.⁷⁹ Consultation with a dietitian is highly recommended to facilitate weaning. Table E3 in this article's Online Repository at www.jacionline.org details the nutrients typically provided by the foods most commonly triggering FPIES.

Summary Statement 25: Do not routinely recommend avoidance of products with precautionary allergen labeling in patients with FPIES. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: IV; Evidence grade: D]

No studies have identified a reliable threshold dose (TD) in patients with FPIES. Among 28 children undergoing OFC to CM, 53.6% tolerated 121 mL of CM and 82% tolerated 50 mL of CM before having a reaction.¹² High TDs have been reported.¹⁸ However, further studies have reported a TD of only 0.15 g of protein/kg body weight in 15 (93.7%) of 16 cases of confirmed FPIES caused by CM, soy, egg, rice, and oat.³⁶ Therefore strict avoidance of trigger foods is recommended.

Summary Statement 26: Use hypoallergenic formula in formula-fed infants or infants who can no longer breast-feed and are given a diagnosis of FPIES caused by CM. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIa/IIb; Evidence grade: B]

TABLE IX. Empiric guidelines for selecting weaning foods in infants with FPIES

Ages and stages	Lower-risk foods*	Moderate-risk foods*	Higher-risk foods*
4-6 mo (as per AAP, CoN) If developmentally appropriate and safe and nutritious foods are available: ● Begin with smooth, thin purees and progress to thicker purees ● Choose foods that are high in iron ● Add vegetables and fruits	Vegetables Broccoli, cauliflower, parsnip, turnip, pumpkin	Squash, carrot, white potato, green bean (legume)	Sweet potato, green pea (legume)
6 mo (as per WHO) Complementary feeding should begin no later than 6 mo of age: ● In the breast-fed infant, high-iron foods or supplemental iron (1 mg/kg/d) are suggested by 6 mo of age ● Continue to expand variety of fruits, vegetables, legumes, grains, meats, and other foods as tolerated.	Fruits Blueberries, strawberries, plum, watermelon, peach, avocado	Apple, pear, orange	Banana
8 mo of age or when developmentally appropriate: ● Offer soft-cooked and bite-and-dissolve textures from around 8 mo of age or as tolerated by infant.	High-iron foods Lamb, fortified quinoa cereal, millet	Beef, fortified grits and corn cereal, wheat (whole wheat and fortified), fortified barley cereal	Higher-iron foods: fortified, infant rice and oat cereals
12 mo of age or when developmentally appropriate: ● Offer modified tolerated foods from the family: table-chopped meats, soft cooked vegetables, grains, and fruits	Other Tree nuts and seed butters* (sesame, sunflower, etc.) *Thinned with water or infant puree for appropriate infant texture and to prevent choking	Peanut, other legumes (other than green pea)	Milk, soy, poultry, egg, fish

This table should be considered in the context of the following notes:

A. Exclusive breast-feeding until 4 to 6 months of age and continuing breast-feeding through the first year of life or longer as long as mutually desired by both mother and child (Baker RD, Greer FR, Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50).

B. If an infant tolerates a variety of early foods, subsequent introduction can be more liberal. Additionally, tolerance to one food in a food group (green pea) is considered a favorable prognostic indicator for tolerance of other foods from the same group (legumes; Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56).

AAP, CoN, American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition; WHO, World Health Organization.

*Risk assessment is based on the clinical experience and published reports of FPIES triggers.

The official guidelines¹ recommend a hypoallergenic formula for the treatment of FPIES based on several studies demonstrating that most children tolerated extensively hydrolyzed formula, although there are selected children who exclusively tolerate AAFs.^{7,8,80-82} AAFs are the only completely nonallergenic formulas and can be effective in patients not responding to extensively hydrolyzed formulas and those with FTT. Soy formula might be an acceptable alternative, especially in infants older than 6 months; however, cautious introduction is warranted because of the potential for coreactivity between patients with soy-induced FPIES and those with CM-induced FPIES.

Summary Statement 27: Monitor growth (weight and height/length) regularly in children with FPIES. [Strength of recommendation: Moderate; Evidence strength: III; Evidence grade: C]

Nowak and others^{22,32,42,83,84} reported that infants with CM- or soy-induced FPIES exposed to these proteins on a daily basis typically manifest poor weight gain, weight loss, or FTT that resolves with elimination of the implicated food. Poor growth in children with FPIES who have successfully eliminated the implicated food and remain asymptomatic has not been reported. Children with FPIES and multiple food avoidances or difficulty advancing the diet might be at increased risk. Growth (weight, length/height, and head circumference) should be assessed at regular intervals based on national standards.^{1,85,86}

Summary Statement 28: Recommend foods that enhance developmental skills in infants in the complementary feeding period to prevent aversive feeding behaviors and delay in the development of food acceptance and feeding skills. [Strength of recommendation: Weak; Evidence strength: IV; Evidence grade: D]

Timely introduction of various tastes and textures affects flavor acceptance, feeding skills, and eating behaviors.⁸⁷⁻⁹³ Finding appropriate flavors and textures for infants and children with FPIES requires creativity when multiple solid foods are restricted.⁹³ Many textures can be provided, even if only 1 food is tolerated, because a single fruit or vegetable can be prepared into a thin or thick puree, pureed with lumps, soft cooked for finger foods, or freeze-dried or fried/oven baked in refined oil for a crispy crunchy texture (Table IX).

SECTION VIII: NATURAL HISTORY OF FPIES

Summary Statement 29: Recognize that the age of development of tolerance in patients with FPIES varies by type of food trigger and country of origin. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIa/IIb; Evidence grade: B]

Development of tolerance in patients with CM-induced FPIES, soy-induced FPIES, or both has been reported to occur at an earlier age than tolerance in patients with grain- or other food-

induced FPIES. Significant data heterogeneity and potential selection bias influence these estimates. The average reported age of tolerance to grains is 35 months, and that to other solid foods is 42 months. The average reported age of tolerance to soy is approximately 12 months but ranges from 6 months to greater than 22 years of age.^{4,5,17} In a large population-based cohort study from Israel, for patients with CM-induced FPIES, 60% had tolerance by 1 year, 75% by 2 years, and 85% by 3 years.¹² In a large US case series the median age of tolerance was 6.7 years. However, data from a challenge-based study in Korea noted that significant rates of tolerance to CM- and soy-induced FPIES might occur more rapidly (12 and 6 months, respectively) than previously assumed.¹¹ In pooling the available data from multiple small cohorts, the age of CM tolerance appears to be around 3 years, but recent large cohorts found a later age of tolerance.^{5,9-12,18,36,37,49,54,57,81,94-102} However, these data were not derived from a targeted study to determine a firm age of resolution and thus might be biased toward older ages. In a large US case series the median age of resolution for CM-induced FPIES was 5.1 years, and in the United Kingdom 25% of the patients had CM-induced FPIES persist at 8 years of age.^{5,103} Data from the same large US case series noted that median ages of resolution were 4.7 years for rice and 4.0 years for oat. Several studies observed that patients with CM-induced FPIES and positive CM-induced SPT responses have a more protracted course and older age of tolerance (approximately 13.8 years) compared with those with negative SPT responses.⁴

Summary Statement 30: Evaluate patients with FPIES at regular intervals according to the patient's age and food allergen to determine whether she or he is still allergic. [Strength of recommendation: Strong; Evidence strength: IIb/III; Evidence grade: C]

The ideal timing of OFCs to determine resolution has not been systematically studied but can vary considerably by country, nutritional and social food importance, and individual preference. In the United States diagnostic OFCs are usually attempted within 12 to 18 months after the most recent reaction.^{3,32} Korean data suggest children might be ready within a year of diagnosis, with tolerance rates to CM and soy ranging between 27% and 75% at 6 months, 42% and 91% and 8 months, and 64% and 92% at 10 months, respectively.¹¹ CM-induced FPIES resolved in all children by age 2 years, and soy-induced FPIES resolved by age 14 months; 50% of CM-induced FPIES resolved within first year of life, 89% by age 2 years, and 90% by age 3 years.¹² In contrast, retrospective series from the United States report lower rates of resolution of FPIES to CM or soy: 35% by age 2 years, 70% by age 3 years, and 85% by age 5 years.^{4,5} These differences likely reflect various study designs, provider preferences, international differences in the approach to such patients, or selection bias toward more severe and persistent phenotype among children evaluated at the referral allergy centers compared with those identified from the general population.^{4,11,104} There are no data on resolution of FPIES to seafood in older children and adults. Periodic re-evaluations should be similarly considered in adult patients.

ASSESSMENT OF FUTURE NEEDS

The following areas have been identified as priorities for advancing the care of patients with FPIES:

1. characterize chronic FPIES;
2. establish FPIES prevalence;

3. identify FPIES risk factors;
4. validate the proposed diagnostic criteria;
5. standardize the OFC protocol and criteria for challenge positivity;
6. determine the pathophysiology of acute and chronic FPIES;
7. understand the relationship between atopy and FPIES;
8. develop noninvasive biomarkers for diagnosis and for monitoring for resolution;
9. develop therapeutic approaches to accelerate FPIES resolution;
10. determine the role of ondansetron in managing FPIES reactions;
11. determine whether extensively heated (baked) CM and egg white proteins can be tolerated by children with FPIES to these foods;
12. perform systematic evaluation of the prevalence of nutrient deficiencies, poor growth, and feeding difficulties in patients with FPIES and provide guidance for preventative intervention; and
13. perform longitudinal cohort studies to better determine outcomes and the natural history of FPIES in children and adults.

CONCLUSION

The consensus document provides the first international evidence-based guidelines to improve the diagnosis and management of patients with FPIES. It also identifies unmet needs and future directions for research. Research on prevalence, pathophysiology, diagnostic markers, and future treatments is necessary to improve the care of patients with FPIES. These guidelines will be updated periodically as more evidence becomes available.

REFERENCES

1. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
2. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.e43.
3. Jarvinen K, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: current management strategies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:317.
4. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:382-9.
5. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-9.
6. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
7. Burks AW, Casteel HB, Fiedorek SC, Williams LW, Pumphrey CL. Prospective oral food challenge study of two soybean protein isolates in patients with possible milk or soy protein enterocolitis. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:40-5.
8. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food-protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
9. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics* 2009;123:e459-64.
10. Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indexes of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci* 2007;22:993-7.
11. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:425-8.
12. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-

- scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
13. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, 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, e1-8.
 14. Powell GK. Enterocolitis in low-birth-weight infants associated with milk and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1976;88:840-4.
 15. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: distinct differences in clinical phenotype between Western countries and Japan. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:297-303.
 16. Mehr S, Frith K, Campbell DE. Epidemiology of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:208-16.
 17. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, et al. Cluster analysis revealed four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *Allergy* 2011;66:395.
 18. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multi-centre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
 19. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621-3.
 20. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome—not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:325-9.
 21. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101.
 22. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics* 2003;111:829-35.
 23. Ruffner M, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel J. FPIES: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:343-9.
 24. 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;109:150-4.
 25. McDonald PJ, Powell GK, Goldblum RM. Serum D-xylose absorption tests: reproducibility and diagnostic usefulness in food-induced enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:533-6.
 26. McDonald PJ, Goldblum RM, Van Sickle GJ, Powell GK. Food protein-induced enterocolitis: altered antibody response to ingested antigen. *Pediatr Res* 1984;18:751-5.
 27. Morita H, Nomura I, Matsuda A, Saito H, Matsumoto K. Gastrointestinal food allergy in infants. *Allergol Int* 2013;62:297-307.
 28. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1199-200.
 29. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:355-7.e1.
 30. Shoda T, Isozaki A, Kawano Y. Food protein-induced gastrointestinal syndromes in identical and fraternal twins. *Allergol Int* 2011;60:103-8.
 31. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2009;51:544-7.
 32. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:149-56.
 33. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:45-9.
 34. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(suppl):S365-83.
 35. Onesimo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli MG, Miceli Sopo S. Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:61-3.
 36. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:351-5.
 37. Jarvinen KM, Caubet JC, Sickle L, Ford LS, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Poor utility of atopy patch test in predicting tolerance development in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:221-2.
 38. Murray K, Christie DL. Dietary protein intolerance in infants with transient methemoglobinemia and diarrhea. *J Pediatr* 1993;122:90-2.
 39. Goldman H, Proujansky R. Allergic proctitis and gastroenteritis in children. *Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. Am J Surg Pathol* 1986;10:75-86.
 40. Jayasooriya S, Fox AT, Murch SH. Do not laparotomize food-protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:173-5.
 41. Serafini S, Bergmann MM, Nowak-Węgrzyn A, Eigenmann PA, Caubet JC. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome to mushrooms challenging currently used diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:135-7.
 42. Gryboski J. Gastrointestinal milk allergy in infancy. *Pediatrics* 1967;40:354-62.
 43. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr* 1977;91:404-7.
 44. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cow's milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child* 1975;50:357-62.
 45. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. Food allergy: the major cause of infantile colitis. *Arch Dis Child* 1984;59:326-9.
 46. Coello-Ramirez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroenterocolitis in cow's milk protein intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:215-8.
 47. Richards DG, Somers S, Issenman RM, Stevenson GW. Cow's milk protein/soy protein allergy: gastrointestinal imaging. *Radiology* 1988;167:721-3.
 48. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, Park MH, Shin WJ, Park JB. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1195-201.
 49. Powell GK, McDonald PJ, Van Sickle GJ, Goldblum RM. Absorption of food protein antigen in infants with food protein-induced enterocolitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:781-8.
 50. Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:S87-94.
 51. Banzato C, Piacentini GL, Comberiat P, Mazzei F, Boner AL, Peroni DG. Unusual shift from IgE-mediated milk allergy to food protein-induced enterocolitis syndrome. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2013;45:209-11.
 52. Mori F, Barni S, Cianferoni A, Pucci N, de Martino M, Novembre E. Cytokine expression in CD3+ cells in an infant with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): case report. *Clin Dev Immunol* 2009;2009:679381.
 53. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, 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;131:590-592, e1-6.
 54. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1219-20.
 55. Sopo SM BA, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:137-9.
 56. Vandenplas Y, Edelman R, Sacre L. Chicken-induced anaphylactoid reaction and colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:240-1.
 57. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Comp Ther* 1986;12:28-37.
 58. Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, et al. ICON: food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
 59. Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, Tripodi S, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. *Exp Rev Clin Immunol* 2013;9:707-15.
 60. Freedman SB, Uleryk E, Rumanir M, Finkelstein Y. Ondansetron and the risk of cardiac arrhythmias: a systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2014;64:19-25.e6.
 61. Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M, Monti G. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:240-5.
 62. Nowak-Węgrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.
 63. Ford LS, Bloom KA, Nowak-Węgrzyn AH, Shreffler WG, Masilamani M, Sampson HA. Basophil reactivity, wheal size, and immunoglobulin levels distinguish degrees of cow's milk tolerance. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:180-186, e1-3.
 64. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-31.e2.
 65. Lemon-Mule H, Sampson HA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Nowak-Węgrzyn A. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.

66. Leung J, Hundal NV, Katz AJ, Shreffler WG, Yuan Q, Butterworth CA, et al. Tolerance of baked milk in patients with cow's milk-mediated eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1215-6.e1.
67. Miceli Sopo S, Buonsenso D, Monaco S, Crocco S, Longo G, Calvani M. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) and well cooked foods: a working hypothesis. *Allergol Immunopathol* 2013;41:346-8.
68. Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics* 2000;106:1274.
69. Monti G, Castagno E, Liguori SA, Lupica MM, Tarasco V, Viola S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by cow's milk proteins passed through breast milk. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:679-80.
70. Burks AW, Jones SM, Boyce JA, Sicherer SH, Wood RA, Assa'ad A, et al. NIAID-sponsored 2010 guidelines for managing food allergy: applications in the pediatric population. *Pediatrics* 2011;128:955-65.
71. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:29-36.
72. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
73. Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1648-51.
74. Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Botten G. Nutrient intake among two-year-old children on cows' milk-restricted diets. *Acta Paediatr* 2000;89:272-8.
75. Kim J, Kwon J, Noh G, Lee SS. The effects of elimination diet on nutritional status in subjects with atopic dermatitis. *Nutr Res Pract* 2013;7:488-94.
76. Sova C, Feuling MB, Baumler M, Gleason L, Tam JS, Zafra H, et al. Systematic review of nutrient intake and growth in children with multiple IgE-mediated food allergies. *Nutr Clin Pract* 2013;28:669-75.
77. Coulthard H, Harris G, Emmett P. Delayed introduction of lumpy foods to children during the complementary feeding period affects child's food acceptance and feeding at 7 years of age. *Matern Child Nutr* 2009;5:75-85.
78. Groetch M, Henry M, Feuling MB, Kim J. Guidance for the nutrition management of gastrointestinal allergy in pediatrics. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:323-31.
79. Venter C, Groetch M. Nutritional management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:255-62.
80. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, Mack DR, Antonson DL, Corkins MR, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741-4.
81. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas 1. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:909-10.
82. 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.
83. Nowak-Węgrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:371-7.
84. Leonard SA, Nowak-Węgrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:739-45.
85. Grummer-Strawn LM, Reinold C, Krebs NF. Centers for Disease C, Prevention. Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0-59 months in the United States. *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-15.
86. Rao S, Simmer K. World Health Organization growth charts for monitoring the growth of Australian children: time to begin the debate. *J Paediatr Child Health* 2012;48:E84-90.
87. Mennella JA, Castor SM. Sensitive period in flavor learning: effects of duration of exposure to formula flavors on food likes during infancy. *Clin Nutr* 2012;31:1022-5.
88. Mennella JA, Lukasewycz LD, Castor SM, Beauchamp GK. The timing and duration of a sensitive period in human flavor learning: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93:1019-24.
89. Beauchamp GK, Mennella JA. Early flavor learning and its impact on later feeding behavior. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(suppl 1):S25-30.
90. Mennella JA, Nicklaus S, Jagolino AL, Yourshaw LM. Variety is the spice of life: strategies for promoting fruit and vegetable acceptance during infancy. *Physiol Behav* 2008;94:29-38.
91. Forestell CA, Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics* 2007;120:1247-54.
92. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev* 2008;14:105-17.
93. Northstone K, Emmett P, Nethersole F, Team AS. The effect of age of introduction to lumpy solids on foods eaten and reported feeding difficulties at 6 and 15 months. *J Hum Nutr Diet* 2001;14:43-54.
94. Abernathy-Carver KJ, Sampson HA, Picker LJ, Leung DY. Milk-induced eczema is associated with the expansion of T cells expressing cutaneous lymphocyte antigen. *J Clin Invest* 1995;95:913-8.
95. Bansal AS, Bhaskaran S, Bansal RA. Four infants presenting with severe vomiting in solid food protein-induced enterocolitis syndrome: a case series. *J Med Case Rep* 2012;6:160.
96. de Peyer E, Walker-Smith J. Cow's milk intolerance presenting as necrotizing enterocolitis. *Helv Paediatr Acta* 1978;32:509-15.
97. Hoffman KM, Ho DG, Sampson HA. Evaluation of the usefulness of lymphocyte proliferation assays in the diagnosis of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:360-6.
98. Katz Y, Goldberg MR. Natural history of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:229-39.
99. Mehr S, Kakakios A, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of food protein induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child* 2009;94:220-3.
100. Kessel A, Dalal I. The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acta Paediatr* 2011;100:e183-5.
101. Magazzu G, Scoglio R. Gastrointestinal manifestations of cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:65-8.
102. 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.
103. Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, Lindley K, Michaelis L, Thapar N, et al. Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Org J* 2013;6:13.
104. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:137-9.

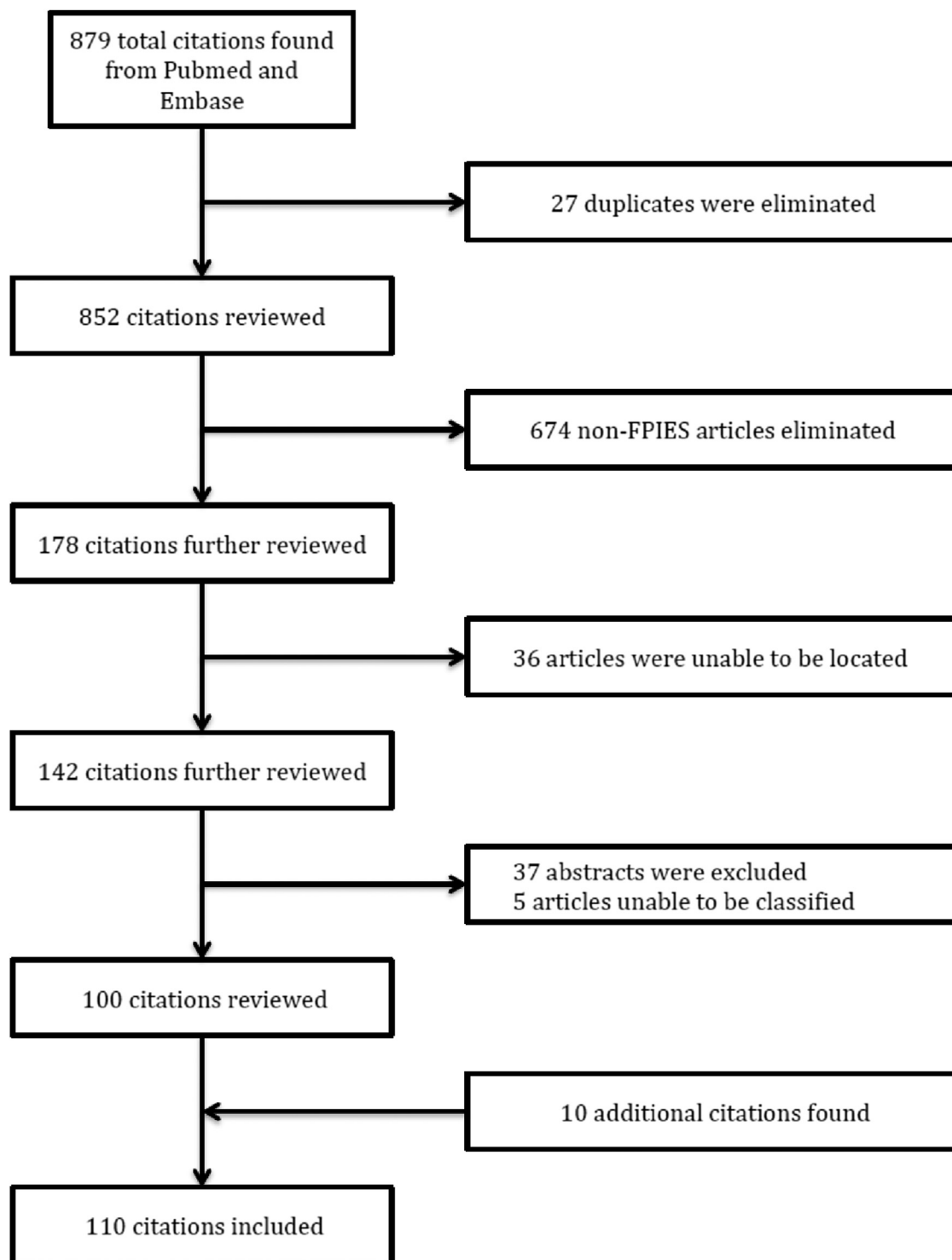


FIG E1. Scheme of a comprehensive literature search run in PubMed/Medline, Web of Science, and Embase.

TABLE E1. Age of onset or diagnosis of FPIES (CM/soy vs solid-food triggers)*

Reference	Country	Only CM/soy FPIES investigated	Overall age of onset/diagnosis (mo)	Age onset/diagnosis of CM/soy FPIES (mo)	Age onset/diagnosis of solid-food FPIES (mo)	Atypical FPIES*	
						SPT	ssIgE
Nomura et al ¹³	Japan	Yes (CM)	—	0.28 (0.1-0.82) [†] 0.59 (0.34-1.20) [‡]	—	—	8/14 (57%) 6/16 (38%) [‡]
Powell ¹⁴	United States	Yes (CM)	—	0.46 (0.14-2.39)	—	—	—
Gryboski ⁴²	United States	Yes (CM)	—	0.25 (0.07-4)	—	—	—
Katz et al ¹²	Israel	Yes (CM)	—	1 (0-6.4)	—	2/44 (5%)	—
Nowak-Węgrzyn et al ²²	United States	No	—	1 (0.08-12)	5.5 (3-7)	0/44 (0%)	3/44 (7%)
McDonald et al ²⁶	United States	Yes (CM/soy)	—	1 (0.04-3)	—	—	—
Hwang et al ¹¹	South Korea	Yes (CM/soy)	—	1.28 (0.46-2.1)	—	—	—
Chung et al ²⁴	South Korea	Yes (CM)	1.75 (—)	1.75 (—)	—	0/28 (0%)	0/28 (0%)
Sicherer et al ⁸	United States	No	2 (0.25-108)	2.0 (0.25-108)	6 (5-24)	1/20 (5%)	5/20 (25%)
Fogg et al ³⁶	United States	No	2 (0.25-9)	2 (0.25-4)	4.5 (4-9)	—	—
Sopo et al ¹⁸	Italy	No	5.1 (5.10)	3.5 (2.40) [§]	10.6 (6.70)	0/66 (0%)	—
Mehr et al ⁹	Australia	No	5.6 (2.70)	4.9 (2.60)	6.1 (1.70)	1/35 (3%)	—
Caubet et al ⁴	United States	No	4 (2-6)	5 (2-10)	7 (6-12)	39/160 (24%) had positive SPT and/or ssIgE results	
Ruffner et al ⁵	United States	No	9.7 (10.20)	7 (0.70)	12.1 (1.10)	26/721 (4%)	—

ssIgE, Serum sIgE antibody.

*Data are from studies in which age of onset/diagnosis was recorded. Data are represented as either mean age of onset/diagnosis (SD) or median age of onset/diagnosis (range), unless otherwise specified.

[†]Figure relates to cluster 1 analysis performed (both clusters representative of FPIES cases).

[‡]Figure relates to cluster 2 analysis performed (both clusters representative of FPIES cases).

[§]Figure relates to CM-induced FPIES only (3 soy cases included with other foods).

||Data are represented as medians (interquartile ranges).

TABLE E2. Case series examining cases of FPIES*

Reference	Year	Study design	Definition used	Country	No. of patients	Study duration (y)	Data on all triggers	Center	Male sex (%)	Eczema (%)	IgE FA (%)
Caubet et al ⁴	2014	Prospective + retrospective	Their own (modified Powell)	United States	160	10	Yes [‡] ; CM, soy, rice, oat, seafood	One allergy clinic	54	57	11
Ruffner et al ⁵	2013	Retrospective	Their own	United States	462	5	Yes; CM, soy, rice, oat, egg	One hospital	60	34	—
Fogg et al ³⁶	2006	Prospective	Sicherer et al	United States	19	1.5	Yes; CM, soy, rice, oat, egg	Single allergy clinic	53	11	—
Nowak-Węgrzyn et al ²²	2003	Retrospective	Sicherer et al	United States	44	5	Yes; CM, soy, rice, oat, barley	Two allergy clinics	59	34	—
Sicherer et al ⁸	1998	Retrospective	Their own	United States	20	6	Yes; CM, soy, rice, green pea, poultry	Single allergy clinic	44	31 [†]	15
Burks et al ⁷	1994	Prospective	Their own	United States	22	1.5	CM/soy	One hospital	—	—	—
McDonald et al ²⁶	1984	Prospective	Powell	United States	10	—	CM/soy	One hospital	—	—	—
Powell ^{14§}	1976	Retrospective	Their own	United States	9	—	CM/soy	Their own	—	—	—
Gryboski ^{42§}	1967	Retrospective	None set	United States	21	16	CM	One hospital	90	14	—
Katz et al ¹²	2011	Prospective	Sicherer et al	Israel	44	2	CM	One hospital	52	7	—
Levy and Danon ²⁰	2003	Retrospective	Their own	Israel	6	6	Solid food triggers; chicken, turkey, green pea, lentil	One hospital	67	—	—
Hsu and Mehr, PC	2012	Retrospective	Sicherer et al	Australia	38	4	Yes, but only egg presented	One hospital	53	—	—
Mehr et al ⁹	2009	Retrospective	Sicherer et al	Australia	35	16	Yes; rice, soy, CM, vegetables	Single allergy clinic	57	51	11
Nomura et al ¹⁷	2011	Retrospective	Powell	Japan	30	3	CM	Japanese database	50	—	—
Hwang et al ¹¹	2009	Prospective	Powell	Korea	23	4	CM/soy	One hospital	70	0	—
Chung et al ²⁴	2002	Prospective	Sicherer et al	Korea	28	—	CM	One hospital	—	—	—
Sopo et al ¹⁸	2012	Retrospective	Their own/Powell	Italy	66	7	Yes; CM, fish, egg, rice	Three allergy clinics	61	9	2

—, Not available; FA, IgE-mediated food allergy (ie, a positive serum sIgE antibody and IgE-mediated clinical reaction to a separate food protein not causing FPIES); PC, personal communication with corresponding author.

*Case series were only included where a definition of FPIES was provided and consecutive cases presenting to a health care setting were examined.

[†]Data were only available for infants with typical FPIES (n = 16).

[‡]Most common food allergens listed.

[§]In these series chronic FPIES or a combination of cases of acute/chronic FPIES was reported.

TABLE E3. Nutritionally important FPIES-implicated foods and the main nutrients they provide with alternative dietary sources

Provoking foods	Main nutrients	Alternative sources
CM	Macronutrients: protein, fat Minerals and trace elements: calcium , magnesium, phosphorus, iodine	<i>Hypoallergenic formula</i> , breast milk* Older toddlers (>2 y): <i>fortified alternative beverages such as soy</i> , rice, hemp, almond, oat, coconut, if tolerated
Rice, oat, barley, and wheat grains	Vitamins: A, B6, B12, D , riboflavin, pantothenic acid Carbohydrate, magnesium, phosphorus, potassium, zinc Frequently in enriched cereal products: iron , thiamine, niacin, riboflavin, folate, choline , calcium, zinc, selenium	Flours and especially <i>enriched cereal and cereal products</i> made from quinoa, buckwheat, millet, corn, legumes: B vitamins, iron, zinc, carbohydrates Dark green vegetables: B vitamins, vitamin A, B6, folate, vitamin C Starchy vegetables: carbohydrates Sesame seeds (as tahini): protein, calcium, iron, copper, manganese, zinc, thiamine, riboflavin, niacin, pantothenic acid, vitamin B6, folate, omega 3 and 6 fatty acids Beef and lamb : iron, zinc, choline
Soy	Calcium, phosphorus, magnesium, iron, zinc, thiamine, riboflavin, vitamin B6, folate	Hypoallergenic formula Other legumes
Eggs	Protein, iron, selenium, biotin, vitamin B12, pantothenic acid, folate, riboflavin, choline	Meats: protein, iron, B12, choline
Fish/shellfish	Protein, iodine Fatty fish: Vitamins A and D, choline, omega-3 fatty acids	Seeds, such as flax and sesame: omega 3 fatty acids, protein, fat Iodized salt- small amounts- iodine
Chicken/turkey/lamb	Protein , selenium, phosphorus, vitamin B12, potassium, choline, zinc, iron	Beef and pork: protein, fat, iron, B12, zinc, choline, phosphorous

Note: When choosing plant-based sources of iron (nonheme iron sources), it is beneficial to include dietary sources of vitamin C to improve iron absorption. Boldface nutrients are the main nutrients of concern with eliminated foods/food groups. Italicized and boldface foods are the best nutritional substitutes for the main nutrients of concern.

*Breast milk alone does not provide adequate vitamin D, iron, zinc, or protein for older infants (>6 months); consider also solid-food choices to meet these nutrient needs.

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
石川智士, 二宮風夫, 平井郁仁	好酸球性胃腸炎	大塚 和朗 長沼 誠 平井 郁仁	炎症性腸疾患 Imaging Atlas	日本メデ ィカルセ ンター	東京	2016	212-213
山田佳之	消化管アレルギー とその関連疾患	監修：海老 澤元宏 / 伊 藤浩明 / 藤 澤隆夫、作 成：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	156-165
鈴木啓子、 野村伊知郎	新生児-乳児消化 管アレルギー		食物アレルギー のすべて	診断と治 療社		2016	227-238

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
木下芳一, 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
木下芳一	好酸球と消化管障害 - そ の分子機構にせまる: 序	GI Research	24	145-146	2016
石原俊治, 木下芳一	Helicobacter pylori感染陰 性時代の消化管疾患: 好 酸球性消化管疾患	日本内科学会雑誌	106	58-63	2017
山田佳之	【消化管アレルギー】消 化管アレルギーの分類と 鑑別 好酸球性食道炎	小児内科	48巻9号	1292-129 6,	2016
山田佳之	【好酸球と消化管障害-そ の分子機構にせまる】幼 児・小児の好酸球性消化 管疾患の分子機構	G.I.Research	24巻3号	187-192,	2016
山田佳之	知っておきたい最新のア レルギー・免疫学用語 E otaxin-1	日本小児アレルギー 学会誌	30巻2号	212-213,	2016
山田佳之	知っておきたい最新のア レルギー・免疫学用語 E otaxin-3	日本小児アレルギー 学会誌	30巻2号	214-215	2016
山田佳之	好酸球性食道炎	小児内科	Vol.148 N o.9	1292-129 6	2016
山田佳之	その他の食物アレルギー 関連疾患(消化管アレルギー を含む)	食物アレルギー研 究学会誌	Vol.16 N o.2	79-85	2016

山田佳之	IgEに依存しない新生児・乳児の消化管アレルギー	Medical Tribune	Vol.49 No.19 7		2016
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギー	日本医師会雑誌	第145号、特別号(1)アレルギー疾患のすべて	248-250	2016
野村伊知郎	新生児-乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方	小児科	57(11)	1369-75	2016
野村伊知郎	新たな指定難病としてのアレルギー関連疾患	好酸球性消化管疾患. 臨床免疫・アレルギー科	65(1)	35-40	2016
野村伊知郎	新生児・乳児消化管アレルギーの病型分類と重症度分類～有効性と有用性～、新生児-乳児消化管アレルギー、クラスター分類について(シンポジウム3)	日本小児アレルギー学会雑誌	第30巻第1号	27-32	2016
野村伊知郎	アレルギー用語解説シリーズ、新生児-乳児消化管アレルギー	アレルギー	Vol. 65	77-78	2016
野村伊知郎	【特集アレルギーNext Stage】消化管アレルギー；新生児-乳児消化管アレルギー、好酸球性胃腸炎、好酸球性食道炎	小児内科	49(1)	35-40, 89-93	2017
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	28	139-144	2016
<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, Fukubara N, Oshima N, Sano H, Yamamoto 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	e0146191	2016

Noothalapati H, Uemura S, Oshima N, <u>Kinoshita Y</u> , Ando M, Hamaguchi H, Yamamoto T	Towards the development of non-biopic diagnostic technique for eosinophilic esophagitis using Raman spectroscopy	Vibrational Spectroscopy	85	7-10	2016
Ishimura N, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u>	Sustained acid suppression by potassium-competitive acid blocker(P-CAB) may be an attractive treatment candidate for patients with eosinophilic esophagitis	Am J gastroenterol	111(8)	1203-1204	2016
Jiao D, Ishimura N, Maruyama R, Ishikawa N, Nagase M, Oshima N, Aimi M, Okimoto E, Mikami H, Izumi D, Okada M, Ishihara S, <u>Kinoshita Y</u>	Similarities and differences among eosinophilic esophagitis, proton-pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia, and reflux esophagitis: comparisons of clinical, endoscopic, and histopathological findings in Japanese patients	J. Gastroenterol	52	203-210	2017
<u>Kinoshita Y</u> , Ishimura N, Mishiro T, Ishihara S, Adachi K	Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in Japan	Esophagus	14	66-75	2017
Okimoto E, Ishimura N, Okada M, Izumi D, Mikami H, Aimi M, Tanimura T, Mishiro T, Oshima N, Ishikawa N, Ishihara S, Adachi K, Maruyama R, <u>Kinoshita Y</u>	Specific locations of linear furrows in patients with esophageal eosinophilia	Dig Endoscopy	29	49-56	2017
Shoda T, Matsuda A, <u>Nomura I</u> , Okada N, Orihara K, Mikami H, Ishimura N, Ishihara S, Matsumoto K, <u>Kinoshita Y</u>	Genome-wide transcriptomic analysis of mucosal biopsies showed no major differences between eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia	J. Allergy Clin Immunol		in press	
Oshima N, Ishihara S, Fukuba N, Mishima Y, Kawashima K, Ishimura N, Ishikawa N, Maruyama R, <u>Kinoshita Y</u>	Epidermal differentiation complex protein involucrin is downregulated in eosinophilic esophagitis	Esophagus		in press	

Yano Y, <u>Matsui T</u> , Matsushima Y, Takada Y, Kinjo K, Shinagawa T, Yasukawa S, Yamasaki K, Okado Y, Sato Y, Koga A, Ishihara H, Takatsu N, Hirai F, Hirano Y, Higashi D, Futami K.	Time tend and risk factors of initial surgery for Crohn's disease in Japan.	J Colitis Diverticulitis.	1(2)	1000107	2016
Ogata H, Watanabe M, <u>Matsui T</u> , Hase H, Okayasu M, Tsuchiya T, Shinmura Y, Hibi T.	Safety of adalimumab and predictors of adverse events in 1693 Japanese patients with Crohn's disease.	J Crohns Colitis.	10	1-9	2016
Fuyuno Y, Yamazaki K, Takahashi A, Esaki M, Kawaguchi T, Takazoe M, Matsumoto T, <u>Matsui T</u> , Tanaka H, Motoya S, Suzuki Y, Kiyohara Y, Kitazono T, Kudo M.	Genetic characteristics of inflammatory bowel disease in a Japanese population.	J Gastroenterol.	51	672-681	2016
Komoto S, Motoya S, Nishiwaki Y, <u>Matsui T</u> , Kunisaki R, Matsuoka K, Yoshimura N, Kagaya T, Naganuma M, Hida N, Watanabe M, Hibi T, Suzuki Y, Miura S, Hokari R; Japanese study group for Pregnant women with IBD.	Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease treated with anti-tumor necrosis factor and/or thiopurine therapy: a multicenter study from Japan.	Intest Res.	14(2)	139-145	2016
Kuwahara E, Murakami Y, Nakamura T, Inoue N, Nagahori M, <u>Matsui T</u> , Watanabe M, Suzuki Y, Nishiwaki Y.	Factors associated with exacerbation of newly diagnosed mild ulcerative colitis based on a nationwide registry in Japan.	J Gastroenterol.	52	185-193	2017
Suzuki K, Kato M, Matsuda S, Nukaga M, Enseki M, Tabata H, Hirai K, <u>Yamada Y</u> , Maruyama K, Hayashi Y, Mochizuki H.	ILP-10 is elevated in virus-induced acute exacerbations in childhood asthma.	Tokai J Exp Clin Med.	41(4)	210-217	2016

Sato M, Shoda T, Shimizu H, Orihara K, Futamura K, Matsuda A, Yamada Y, Irie R, Yoshiooka T, Shimizu T, Ohya Y, Nomura I, Matsumoto K, Arai K.	Gene expression patterns in distinct endoscopic findings for eosinophilic gastritis in children.	The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice			2016 in press
Fukuie T, Hirakawa S, Narita M, Nomura I, Matsumoto K, Tokura Y, Ohya Y	Potential preventive effects of proactive therapy on sensitization in moderate to severe childhood atopic dermatitis: A randomized, investigator-blinded, controlled study.	J Dermatol	43(11)	1283-1292	2016
Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, Okada N, Narita M, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K, Nomura I	Sera of infantile eosinophilic gastroenteritis patients showed specific elevation of both thymic stromal lymphopoietin and interleukin-33.	J Allergy Clin Immunol			2016
Yamazaki S, Ohtsuka Y, Yokokura T, Yokota R, Honjo A, Inage E, Baba Y, Mori M, Suzuki R, Iwata T, Shimizu T	Eosinophilic gastroenteritis in a patient with Bruton's tyrosine kinase deficiency.	Pediatr Int.	58(5)	417-419	2016
Shoda T, Futamura M, Yang L, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Saito H, Ohya Y	Timing of eczema onset and risk of food allergy at 3 years of age: A hospital-based prospective birth cohort study.	J Dermatol Sci.	84(2)	144-148	2016
Aoki S, Hashimoto K, Ikeda N, Takekoshi M, Fujiwara T, Morisaki N, Mezawa H, Tachibana Y, Ohya Y	Comparison of the Kyoto Scale of Psychological Development 2001 with the parent-rated Kinder Infant Development Scale (KIDS).	Brain Dev.	38(5)	481-90	2016
Shoda T, Futamura M, Yang L, Narita M, Saito H, Ohya Y	Yogurt consumption in infancy is inversely associated with atopic dermatitis and food sensitization at 5 years of age: A hospital-based birth cohort study.	J Dermatol Sci.			2017
Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, Yamamoto-Hanada K, Narita M, Kondo M, Saito M, Kishino A, Takimoto T, Inoue E, Tang J, Kido H, Wong GW, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y	PETIT Study Team. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet.	21;389(10066):	276-286	2017

Kawakami Y, Ando T, Lee JR, Kim G, Kawakami Y, Nakasaki T, Nakasaki M, <u>Matsumoto K</u> , Choi YS, Kawakami T	Defective natural killer cell activity in a mouse model of eczema herpeticum..	J Allergy Clin Immunol	29		2016
Takeda T, Unno H, Morita H, Futamura K, Emi-Sugie M, Arae K, Shoda T, Okada N, Igarashi A, Inoue E, Kitazawa H, Nakae S, Saito H, <u>Matsumoto K</u> , Matsuda A	Platelets constitutively express IL-33 protein and modulate eosinophilic airway inflammation.	J Allergy Clin Immunol	138(5)	1395-1403.e6	2016
Fujishima H, Okada N, <u>Matsumoto K</u> , Fukagawa K, Igarashi A, Matsuda A, Ono J, Ohta S, Mukai H, Yoshikawa M, Izuhara K	The usefulness of measuring tear periostin for the diagnosis and management of ocular allergic diseases.	J Allergy Clin Immunol	138(2)	459-467.e2	2016

難治性疾患政策研究事業(H26-難治等(難)-一般-048)

研究班名簿

区 分	氏 名	所属等	職 名
研究代表者	野村伊知郎	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部 および生体防御系内科部アレルギー科	上級研究員
研究分担者	木下芳一 八尾建史 山田佳之 大塚宜一 工藤孝広 藤原武男 新井勝大 大矢幸弘 松本健治	島根大学医学部内科学第二 福岡大学筑紫病院 内視鏡部 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 小児科学講座 順天堂大学医学部 小児科学講座 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 国際健康推進医学分野 国立成育医療研究センター 消化器科 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 免疫アレルギー・感染研究部	教授 教授 部長 客員准教授 准教授 教授 医長 医長 部長
研究協力者 (五十音順)	赤澤 晃 虻川大樹 安藤枝里子 池田佳世 石村典久 磯崎 淳 位田 忍 伊藤浩明 石川智士 井上徳浩 井上祐三朗 大石 拓 大嶋直樹 角田文彦 勝沼俊雄 木村光明 小室広昭 近藤 應	東京都立小児総合医療センター アレルギー科 宮城県立こども病院 横浜市立みなと赤十字病院 小児科 大阪大学 小児科 島根大学医学部附属病院 消化器内科 横浜市立みなと赤十字病院 小児科 大阪府立母子保健総合医療センター あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 福岡大学筑紫病院 消化器内科 国立病院機構 大阪南医療センター 小児科 千葉メディカルセンター 小児科 高知大学医学部小児思春期医学講座 島根大学医学部附属病院 消化器内科 宮城県立こども病院 消化器科 東京慈恵会医科大学附属第三病院 小児科 静岡県立こども病院 免疫アレルギー科 上尾中央総合病院 小児外科 岐阜県総合医療センター 新生児内科	部長 副院長 医長 医師 講師 副部長 副院長 副センター長兼 総合診療科部長 助教 医長 副部長 助教 助教 医長 診療部長 科長 科長 医長

研究協力者 (五十音順)	<p>早乙女壮彦 佐々木真利 佐野博之</p> <p>下条直樹 杉浦至郎 杉浦時雄 高津典孝 高増哲也 立花奈緒 田知本寛 竹内 幸 竹中 学 寺田明彦 友政 剛 中山佳子 西 凜 橋本光司 林 大輔 坂東由紀 藤野順子 二村昌樹 古川真弓 保科弘明 細川真一 堀向健太 松井 陽 松井照明 松本主之 三浦克志 森田慶紀 森 真理 山本明日香 吉田幸一 余田 篤 米沢俊一</p>	<p>東邦大学医療センター大森病院 小児科学講座 東京都立小児総合医療センター アレルギー科 淀川キリスト教病院 小児科</p> <p>千葉大学医学部 小児病態学 あいち小児保健医療総合センター アレルギー科 名古屋市立大学病院 小児科 田川市立病院 消化器内科 神奈川県立こども医療センター アレルギー科 東京都立小児総合医療センター 小児消化器科 東京慈恵会医科大学 小児科学講座 豊橋市民病院 小児科 小児・アレルギークリニック in GODO てらだアレルギーこどもクリニック パルこどもクリニック 信州大学医学部小児科学教室 祐天寺ファミリークリニック ときわ台はしもと小児科アレルギー科 筑波メディカルセンター病院 小児科 北里大学医学部 小児科 獨協医科大学越谷病院 小児外科 国立病院機構名古屋医療センター 小児科 東京都立小児総合医療センター アレルギー科 杏林大学 小児科学教室 愛育病院 新生児科 東京慈恵会医科大学 葛飾医療センター 小児科 聖路加国際大学 名古屋大学 小児科 岩手医科大学 内科学講座 宮城県立こども病院 総合診療科 千葉大学医学部 小児病態学 岐阜市民病院 小児科 杏林大学医学部 小児科学 東京都立小児総合医療センター アレルギー科 大阪医科大学 小児科 もりおかこども病院</p>	<p>助教 医師 主任部長・母子 センター長 教授 医長 講師 医長 医長 医師 講師・外来医長 副部長 院長 院長 院長 講師 副院長 院長 専門科長 准教授 講師 医長 医師 講師 医師 助教 特任教授 医師 教授 科長 医師 医員 助教 医員 准教授 病院長</p>
-----------------	--	--	--

研究協力者 (五十音順)	渡辺博子	国立病院機構神奈川病院 アレルギー科	医長
	渡邊美砂	東邦大学医療センター大森病院 小児科学講座	講師
	渡邊庸平	国立病院機構仙台医療センター 小児科	医師
	阿部 淳	国立成育医療研究センター 高度先進医療研究室	共同研究員
	森崎菜穂	国立成育医療研究センター 社会医学研究部 ライフコース疫学研究室	室長
	伊藤裕司	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター	副センター長
	折原芳波	早稲田大学高等研究所	助教
		国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部	共同研究員
	笠原群生	国立成育医療研究センター 臓器移植センター	センター長
	窪田 満	国立成育医療研究センター 総合診療部	部長
	斎藤博久	国立成育医療研究センター 研究所	副所長
	正田哲雄	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部	共同研究員
	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	研究員
	成田雅美	国立成育医療研究センター アレルギー科	医員
福家辰樹	国立成育医療研究センター アレルギー科	医員	
森田英明	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部	室長	