

2017/11/11 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（研究代表者 野村伊知郎）、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11月11日改訂準備

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-乳児消化管アレルギーは、新生児期・乳児期に食物抗原が原因となり、消化管を場とした非IgE依存性アレルギー炎症を起こす疾患の総称である。嘔吐、下血などの症状を呈することが多いが、体重増加不良のみの場合もある。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21～29年度の厚生労働省難治性疾患克服研究費を受けて作成された。

本症の確定診断の方法は、次の2つである。いずれか一つを満たせばよい。

- ① 原因食物の負荷試験による症状誘発
- ② 消化管組織検査による他疾患の除外および好酸球増加の証明（この場合は好酸球性胃腸炎の病理診断名となるが、乳児好酸球性胃腸炎のほとんどが非IgE依存性アレルギーによる）

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) 便粘液細胞診にて、好酸球集積が見られる
- c) 末梢血好酸球増加（20%以上では診断価値が高い）
- 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)のいずれかが陽性の場合“強い疑い症例”とする。bの便粘液好酸球については、新生児期には正常でも少数見られることがあるため、病院の細胞診担当者と相談して、以下のような段階を設けると良い。顕微鏡観察者の疲労を最小限にするため、スライド上の最多部分の1視野をカウントする。③~⑤であれば診断の確からしさは高まる。

便粘液好酸球数の表現方法提案

- ① スライド上に好酸球を認めない。
- ② 少ない。スライド上の最多部位の200倍1視野に1~5個
- ③ 中程度。最多部位の200倍1視野に6~19個。
- ④ 多い。最多部位の200倍1視野に20個以上。
- ⑤ 多数の好酸球が石垣状に密集している部分がある。

d, e, f)のいずれかひとつが陽性の場合“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

診断と治療の手順

疾患概念

欧米の疾患概念

日本における症例集積、病型分類について

歴史

疫学、発症率

発症時期、症状と出現頻度

6%は重症

原因アレルゲンについて

胎内感作の可能性

本症の免疫学的機序

症状

予後

検査所見

特殊検査について

負荷試験の方法

鑑別診断、ワンポイント

治療法

保護者への説明

クラスター3、診断治療が困難な場合

参考文献

疾患概念

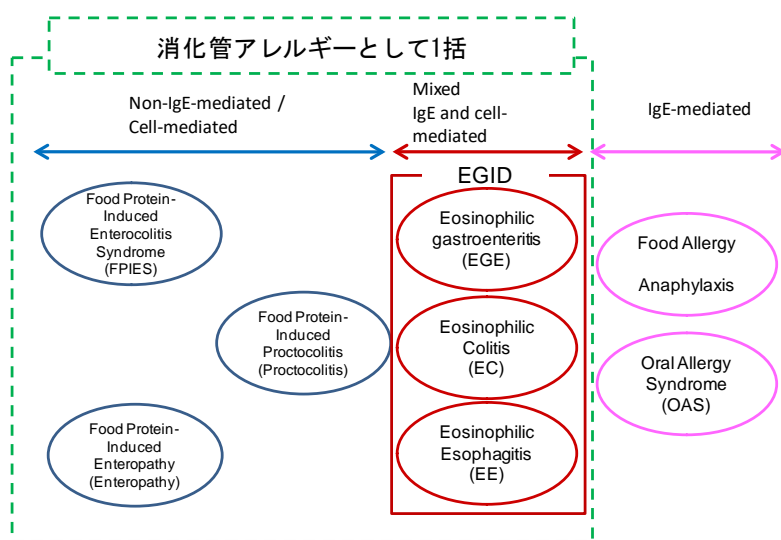
欧米における疾患概念^{1,2}

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ことが少なくない。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

- 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^{1,3}。
- II. Food Protein-Induced Proctocolitis Syndrome (Proctocolitis); 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); 乳児において、慢性下痢、体重増加不良を主徴とする。診断は主に病理組織における、炎症細胞浸潤による。欧米には組織好酸球増加の報告はない点が特徴であり、不思議に思われる。
- IV. Celiac Disease; 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。

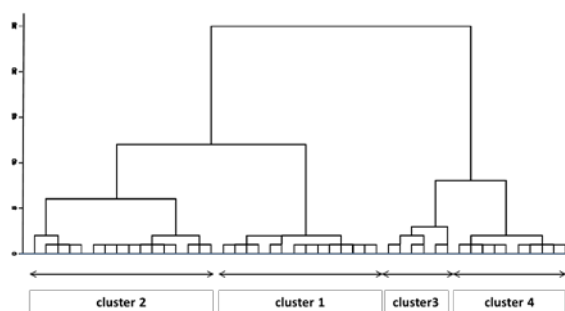
表；欧米において確立された疾患概念、それぞれの特徴⁴（欧米の疾患概念と、本邦で差があることを示すために掲載した）

| | 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 |

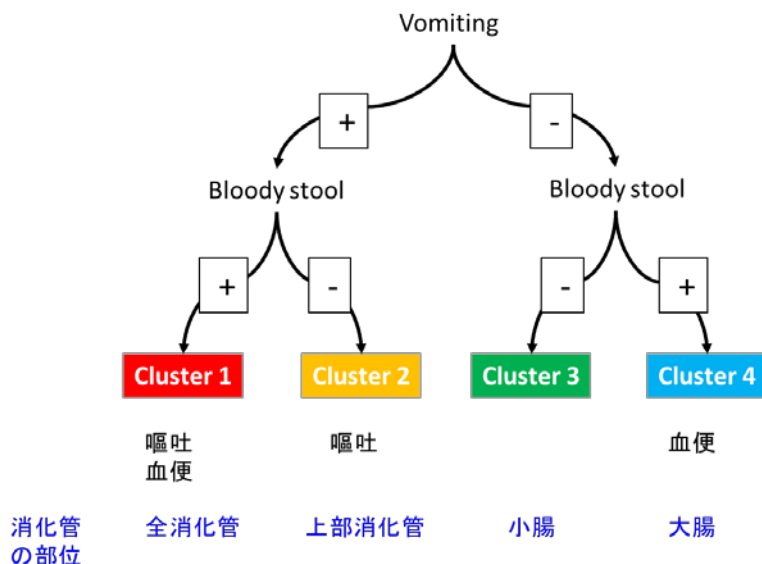
Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:371-377 一部改竄

日本における症例集積研究結果、病型分類について

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、きゅ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、确实で重要な情報つまり、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である *Journal of Allergy and Clinical Immunology* に掲載された⁵。



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³、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²。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、Enteropathy²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、上部下部消化管の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のが、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 syndrome²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に準じた中心静脈栄養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はある。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

- ① 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。
- ② 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¹。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

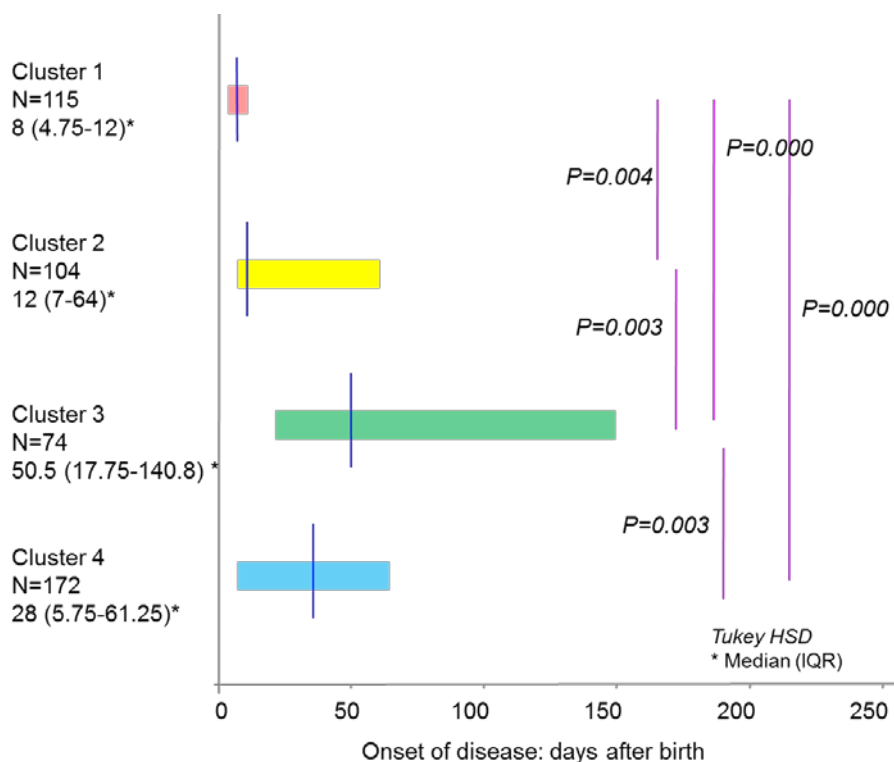
ハイリスク新生児施設での入院患者の調査で発症率0.21%との報告があり⁶、東京都の一般新生児、乳児を対象とした全数調査でも同じく0.21%と報告された。年間本邦で2000名程度が新たに発症していると考えられる。そのうち、6%は深刻な症状を呈する可能性がある。

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。⁷ 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；厚労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ゲン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ゲン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

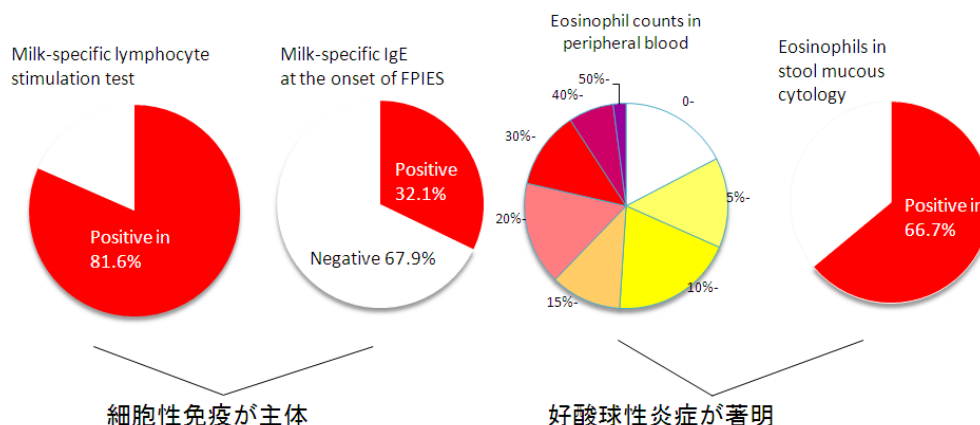
約半数の患者は、生後牛乳由来ミルクを開始して 1-7 日目に症状が出現する¹⁷⁾。通常感作が成立するには、最低でも 10 日を要する。そのため、胎内感作が成立していると考えられる。なお、T 細胞は 6 ペプチドあれば異物として認識できるが、この大きさのミルク蛋白の fragment であれば胎盤を通過し、感作が成立する。

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。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⁵。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。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。

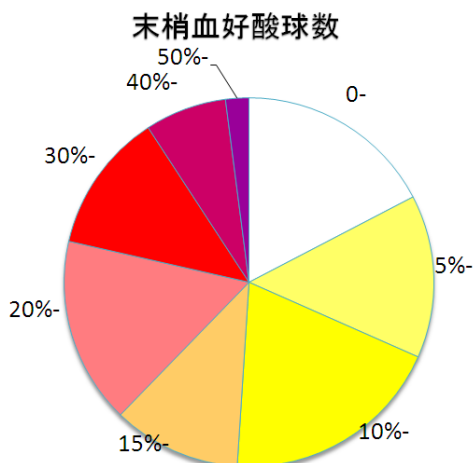
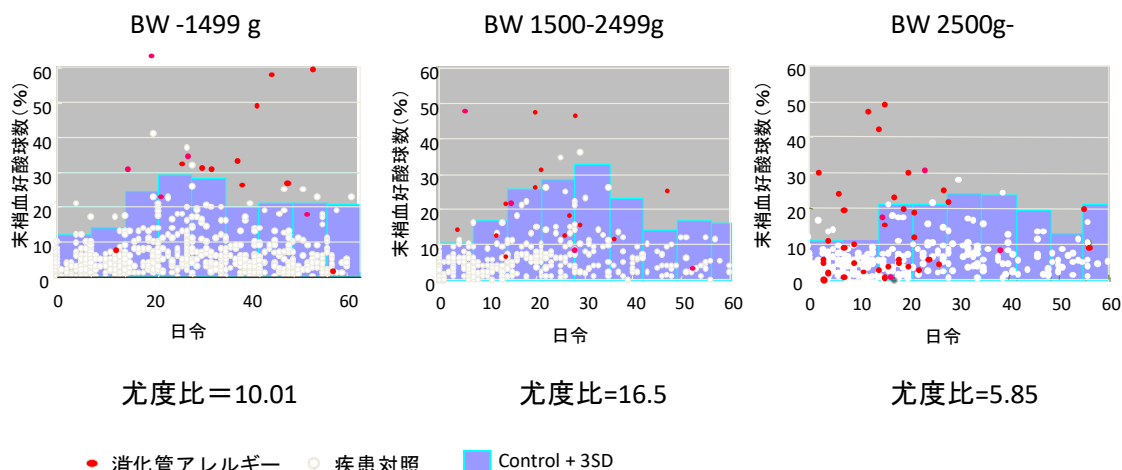


図:症状があるときの末梢血好酸球数(%)
各患者の最高値を表している。50%を超える患者がいる一方で、正常値を示す者も多い。ただし、30%を超える患者については、消化管アレルギーを鑑別診断の筆頭に挙げるべきであろう。治療開始後に、一時的に上昇することにも注意したい。

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、骨髄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 20%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。

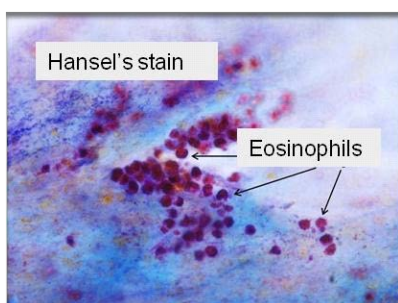
アシドーシス

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。

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、スライドグ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グラスを、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

事情を知らないと簡単な検査で、重要性が低いのではないかと思われがちである。新生児期に消化管アレルギーを発症して、その炎症が増悪することにより壊死性腸炎を起こす症例報告が数件ある。この場合、本検査が壊死性腸炎の原因検査の役割を担うことになる。患者の壊死性腸炎手術後の治療方針がこれにより決まる。つまり除去の必要性の有無である。本検査は患者の生命、予後を決定する検査であり、白血病の芽球を評価することと同等の重要性を持っている。病院の細胞診担当者と相談して、以下のような段階を設けると良い。顕微鏡観察者の疲労を最小限にするため、スライド上の最多部分の 1 視野をカウントする。③~⑤であれば診断の確からしきは高まる。

便粘液好酸球数の表現方法提案

- ① スライド上に好酸球を認めない。
- ② 少ない。スライド上の最多部位の 200 倍 1 視野に 1~5 個
- ③ 中程度。最多部位の 200 倍 1 視野に 6~19 個。
- ④ 多い。最多部位の 200 倍 1 視野に 20 個以上。
- ⑤ 多数の好酸球が石垣状に密集している部分がある。

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、診断には多数認められることが必要である。 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。

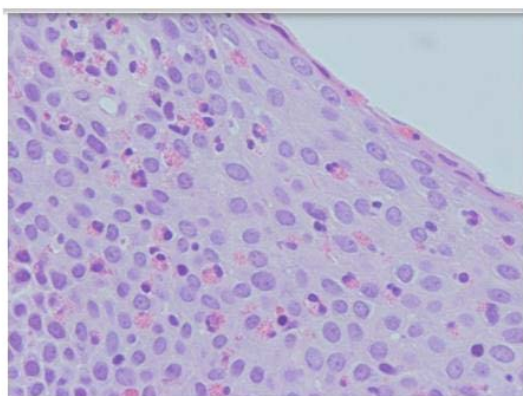
消化管内視鏡、組織検査

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。

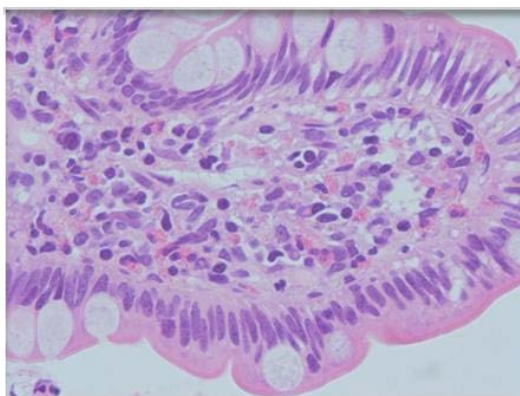
未熟児、新生児の消化管内視鏡検査に習熟した小児消化器病医師や外科医、麻酔科医の参加が必須と思われる。

また、クラスター3 のうち、病理学的に好酸球性胃腸炎と診断された患者血清で TSLP, IL33 の上昇が報告された（感度 77%、特異度 95%）⁸。将来診断検査として保険収載されるようになると、診断率が高まると期待される。

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、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^{9 10 11}

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¹²、これは正しくない。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。本検査は今後発展を遂げた時に初めて有用な診断検査となると思われる。

負荷試験

負荷試験の実施時期

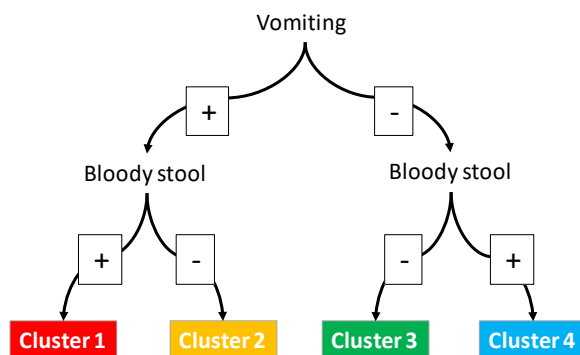
- ・ 診断のための負荷試験：症状改善後 2 週間～5 か月

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 を測定もしくはプ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。

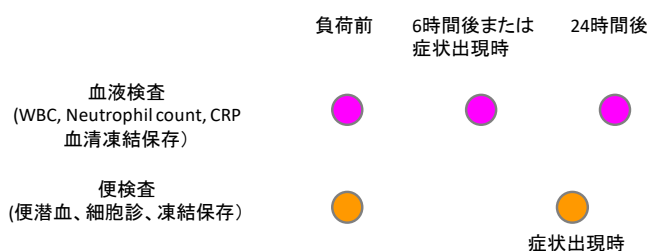
中等症

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よい。

軽症

自宅を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/ul 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て、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

- ① 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。

- ② 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。
- ③ 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。
- ④ 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。
- ⑤ 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。熟練者による腹部エコー、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。外科医に連絡し緊急手術を行う。

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。消化管アレルギーがもとになって、壊死性腸炎を起こすことが知られており、その場合出生体重が小さくない場合が多い。

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 Clostridium difficile（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。遺伝的に人口の約 20%は酵素欠損がある。遺伝子があっても、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も多い。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（ラクトレス[®]、ノンラクト[®]）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。診断にはメッケルセンチが有用である。

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（*Clostridium difficile* 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}

- ① 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おう。

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。

- ② 高度加水分解乳；ニューMA-1、ペプディエットなど。20%の患者は含まれる10ペプチド程度に反応するためか不適である。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。
- ③ 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、17gのミルクに微温湯を入れて溶かし100mLに）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、まずいと感じることが多い。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)と言われるメカニズムによる。

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と離乳食によって寛解させたことがある。

アミノ酸乳のみで哺乳を行う場合、セレン、カルニチン、コリン、ヨウ素、脂質が必要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。

- セレン 6~8μg/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。エレメンタルフォーミュラには添加されている。
- 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 などに変化する) 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 個の食物やハチミツ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

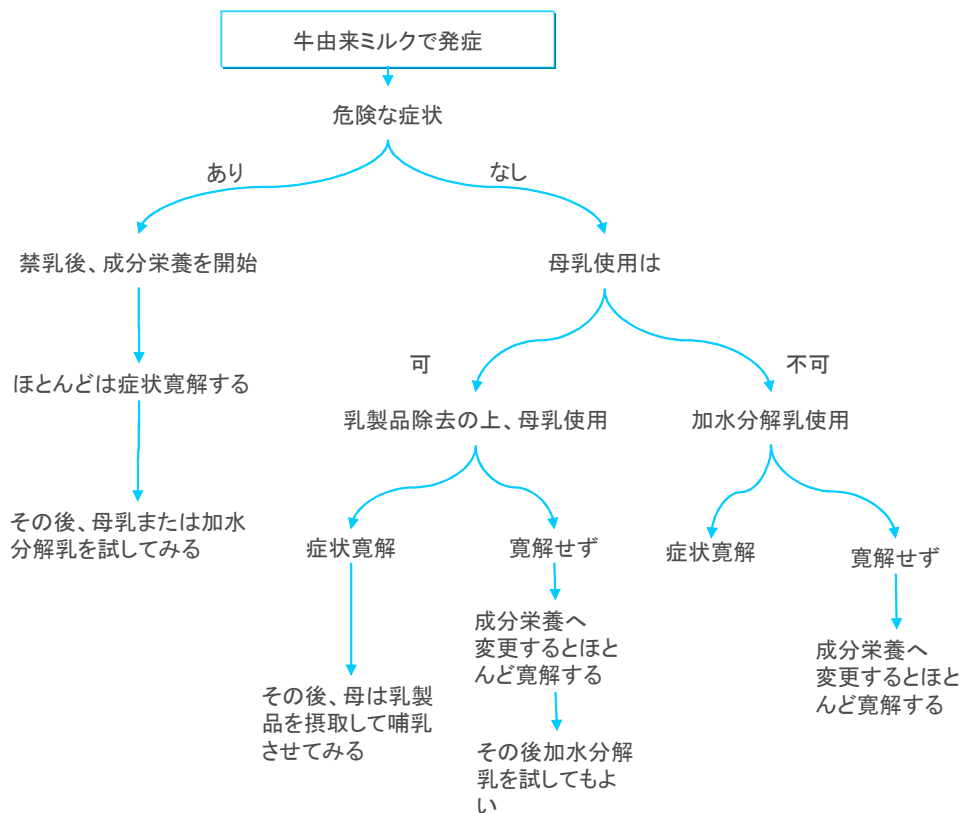
治療で何よりも重要なのは、十分な栄養を摂取させて、成長発達を図ることである。体重増加曲線を書いて、予後を推定しながら栄養を行う。

-2SD ; 健康体重下限、なるべく早くここまで増やす

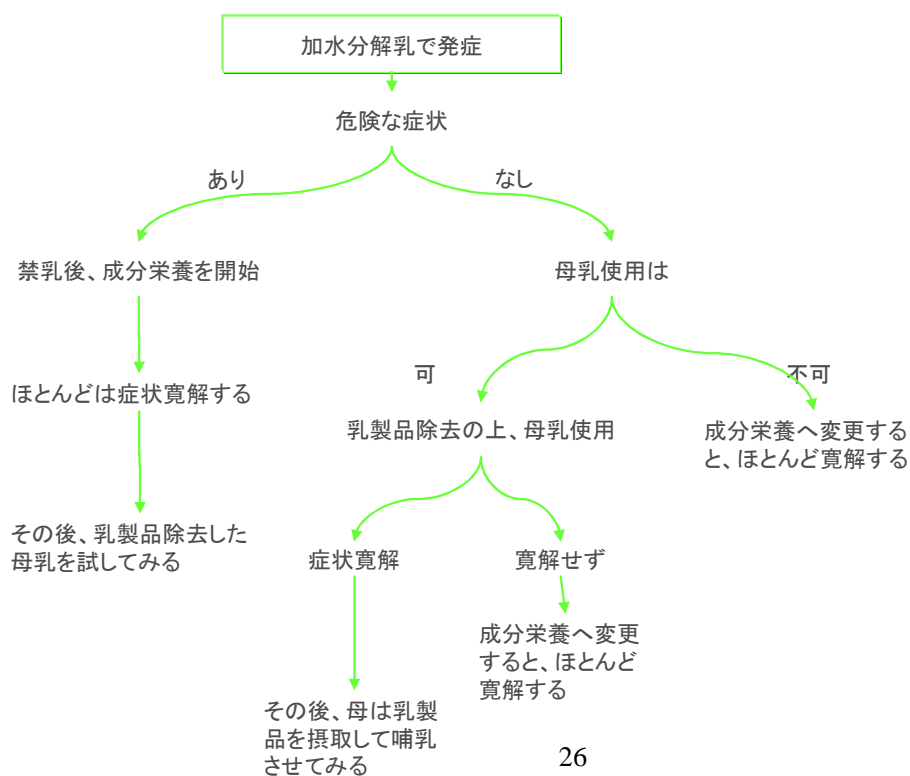
-3SD ; 発達は一時的に遅れる。1-2 割の患者は非可逆的障害を残す可能性がある

治療乳選択のアルゴリズム

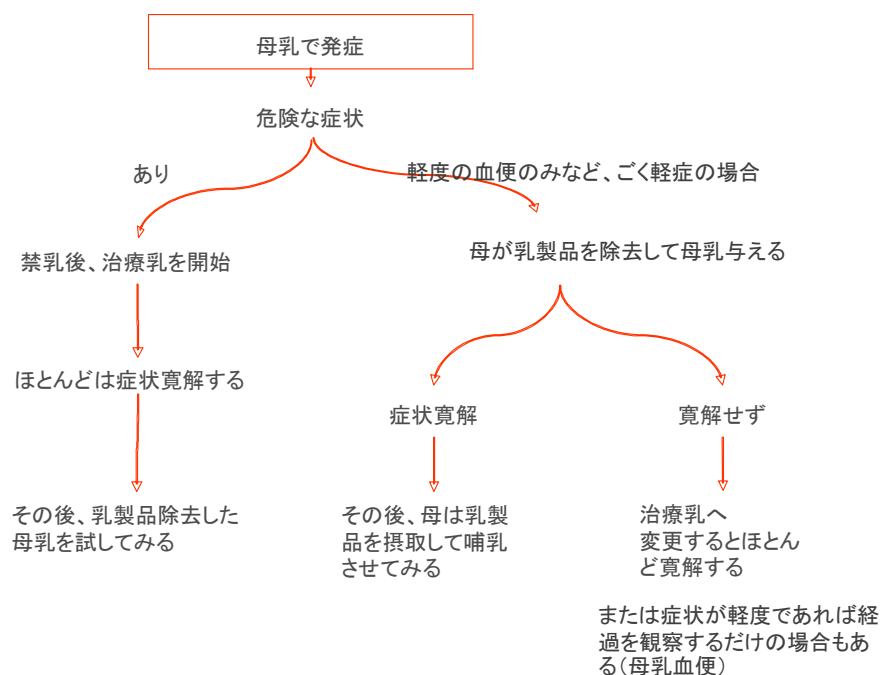
1. 牛由来ミルクで発症した場合



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もしれない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) とビリルビンなどでモニターしながら行うが、我々は、ビリルビンが正常であれば 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、ビオフィルミン 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 |

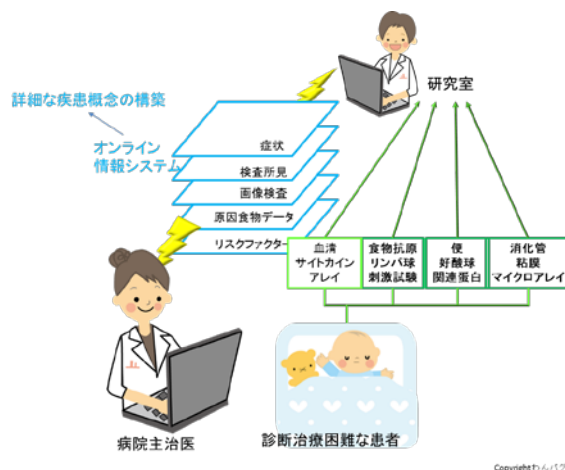
18mL/hr で中心静脈投与

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。



診断検査開発コホート行う理由

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

各検査の意味

① サイトカイン、ケモカインアレイ

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

② リンパ球刺激試験

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

③ 便 Eosinophil-Derived Neurotoxin (EDN)

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

④ 消化管組織マイクロアレイ

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

コホートへの編入の仕方

急性期、慢性期の炎症がある患者さんがいらっしゃって、コホートに編入しても良いと思われたら、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 (①サイトカインアレイ用 疾患活動期の血清、②リンパ球刺激試験、③疾患活動期の便 EDN、④疾患活動期消化管組織マイクロアレイ用検体)。
新生児-乳児は①-③をなるべく、幼児-成人は①をお願いします。そして可能な施設は④もお願いします。
3. 結果は B サイト、各患者さんデータの規定の場所に記入いたします。
4. 後日、患者さんの最終診断名、原因の食物と判定されたもの、寛解の時期などのアウトカムを再度オンラインシート B サイトにご記入いただく
という手順になっております。
アウトカムまで完成できた患者さんの数が多い施設 (または医師) は、論文投稿の際に、共著者に加えさせていただきます。

オンラインシステム B サイト登録

<https://www.egid.jp/> にアクセス

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

少なくとも患者さんの“基本情報”だけは、初期段階でご記入ください。

匿名化番号が、左枠に表示されます。“施設名 B-XXX”のように。

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。

厚労省班会議、新生児 - 乳児アレルギー研究会参加施設(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、病理診断部、栄養管理部、免疫アレルギー・感染研究部
- ◆ 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
- ◆ 戸田中央総合病院(埼玉県)小児科
- ◆ 済生会横浜市南部病院 小児科・新生児内科

参考文献

1. Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986; 12:28-37.
2. Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1114-24.
3. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, 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; 139:1111-26.e4.
4. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9:371-7.
5. 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; 127:685-8 e1-8.
6. Miyazawa T, Itahashi K, Imai T. Management of neonatal cow's milk allergy in high-risk neonates. *Pediatr Int* 2009; 51:544-7.
7. Ohtsuka Y, Shimizu T, Shoji H, Kudo T, Fujii T, Wada M, et al. Neonatal transient eosinophilic colitis causes lower gastrointestinal bleeding in early infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:501-5.
8. Shoda T, Matsuda A, Arai K, Shimizu H, Morita H, Orihara K, et al. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138:299-303.
9. 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.
10. 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; 131:590-2.e1-6.
11. Morita H, Suzuki H, Orihara K, Motomura K, Matsuda A, Ohya Y, et al. Food protein-induced enterocolitis syndromes with and without bloody stool have distinct clinicopathologic features. *J Allergy Clin Immunol* 2017.
12. Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60:912-9.