

新生児・乳児消化管アレルギーの5例

日本赤十字社和歌山医療センター 小児科部

井庭 憲人, 吉田 晃, 高橋 俊恵, 額田 貴之, 古宮 圭, 深尾 大輔,
中治 倫子, 井上美保子, 原 茂登, 儘田 光和, 濱畑 啓悟, 百井 亨

索引用語：新生児・乳児消化管アレルギー，アレルギー特異的リンパ球刺激試験，嘔吐，血便，末梢血好酸球数増多

要 旨

新生児・乳児消化管アレルギーとは、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である。嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力低下、不活発などの非特異的症状のみの場合もあり診断に苦慮する。

当科にて2年間で5例の新生児例を経験した。初発症状は胆汁性胃残が2例、血便が3例であった。血液検査、レントゲン、超音波検査などで鑑別を行い、絶食し輸液を行った。消化管症状の改善を待って治療乳へ変更することで、症状再燃を認めなかった。検査では、白血球数、好酸球数の増加を認めた。アレルギー特異的リンパ球刺激試験は4例で行い3例が陽性であった。生後5か月以降にミルク負荷試験を4例で行い、2例は負荷試験陰性であったが、1例は嘔吐出現、1例は発疹とミルクに対する嫌悪感を認めた。

新生児期に胆汁性胃残、血便の症状を認めた場合には、本症も考慮すべきである。

はじめに

新生児・乳児消化管アレルギーとは、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であり、嘔吐、下血などの消化器症状を呈することが多いが、哺乳力低下、不活発などの非特異的症状のみの場合もあり診断に苦慮する。2年間で5例の新生児例を経験したので報告する。

症 例

【5症例のまとめ(表1)】

	出生週数	初発症状	日令(日)	ミルク開始(日)	種類	胆汁胃残(日)	血便(日)	WBC(/ μ l)	好酸球最高値(%)	ALST	治療乳
①	37w4d	血便 哺乳不良	4	1	すこやか	7	4	11700	17%	陽性	MA-1
②	33w0d	胆汁性胃残	1	1	LW	1	4	28900	44%	陰性	エレンタールP
③	37w2d	血便 嘔吐	4	0	ほほえみ	7	7	14700	15%	陽性	MA-1
④	36w5d	低体温 胆汁性胃残	4	1	すこやか	5	なし	26300	32%	陽性	MA-1
⑤	40w0w	血便	1	1	すこやか	7	1	13400	32%	未施行	MA-1

【表1】症例まとめ

初発症状としては、血便が3例、嘔吐あるいは胆汁性胃残が2例であった。血便の出現は1～7日と様々であった。嘔吐あるいは胆汁性胃残は、症例2を除き5～7日と症状出現は遅かった。すべての症例で白血球数、好酸球数の増加を認めた。アレルギー特異的リンパ球刺激試験

(平成24年9月21日受付)(平成24年9月24日受理)
連絡先：(〒640-8558)

和歌山市小松原通四丁目20番地
日本赤十字社和歌山医療センター
小児科部

井庭 憲人

(allergen-specific lymphocyte stimulation test: ALST) は4例で行い、3例が陽性であった。治療では症例2のみアミノ酸乳、それ以外は加水分解乳であった。

〔診断に苦慮した2症例〕

【症例2】

主 訴：

早産、低出生体重児、胆汁性胃残

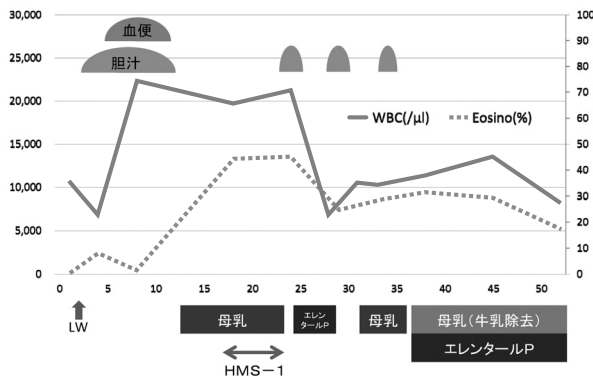
母体情報：

36歳経産婦、既往歴で甲状腺悪性腫瘍術後、チラーヂン内服を行った。妊娠高血圧症候群があり、また胎児心拍モニタリングで基線変動消失があり、緊急帝王切開となった。

症状出現時の検査所見：

CBC、生化学検査を行い、好酸球は8.1%と増加していたが、それ以外は異常を認めなかった。

出生後経過 (図1)：



【図1】症例2 経過

在胎33週0日、出生体重1848g、Apgar score 4/8。出生時、新生児呼吸窮迫症候群(RDS)があり、人工呼吸管理しサーファクタントを投与し人工呼吸器から離脱した。日齢1から経腸栄養(LW)を開始し、3回投与したところで胆汁性胃残を認めた。日齢12より母乳のみで再開。日齢19より母乳添加用粉末(商品名:HMS-1)を添加したところ症状が再現。HMS-1を中止し症状は消失した。その後母乳とアミノ酸乳(商品名:エレメンタルP)で栄養を再開し症状再燃は認めず。末梢血好酸球の最高値は44%であった。

鑑別のための検査を行った。咽頭、便培養は陰性。CMV IgM 陰性。カンジダ抗原陰性。βDG 陰性であった。上部消化管造影を日齢9に行い、消化管閉鎖や回転異常などは否定的であり、腹部エコーで腸重積は否定的であった。胸腹部レントゲン検査では壊死性腸炎など疑う所見は認めなかった。牛乳特異的IgE抗体は陰性であった。便中には好酸球を認めた。日齢38に行ったALSTは陰性であった。

経過中の末梢好酸球の著明な上昇と、牛乳由来の栄養であるHMS-1を投与することによる症状の再現性、また除去後からは症状が出現せず、体重増加も得られたことから新生児・乳児消化管アレルギーが強く疑われた。治療乳としてアミノ酸乳を使用した。その後は症状の再現を認めず、ALSTは陰性であったが本症と診断した。

【症例4】

主 訴：

早産、低出生体重児(SGA)、低体温、胆汁性胃残

母体情報：

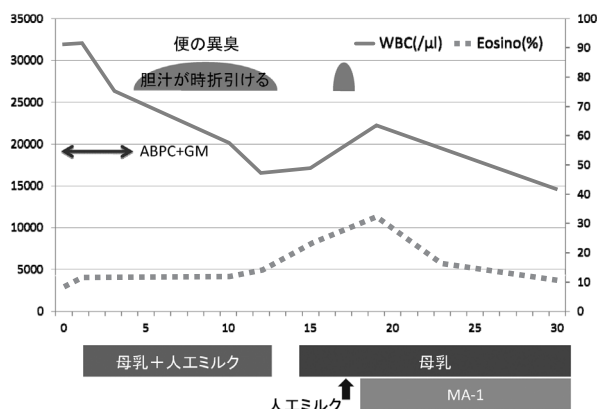
27歳初産婦、切迫兆候あり、胎児のnon-stress testも非反応性であった。36週5日で入院し、同日経膈分娩となった。

症状出現時の検査所見：

CBC、生化学検査を行い、好酸球は12%と増加していたが、それ以外は異常を認めなかった。

出生後経過 (図2)：

出生体重2148g、Apgar score 7/7。出生時、胎便吸引症候群(MAS)があり、酸素投与を3日間行いその後呼吸状態は安定した。日齢1より経腸栄養を開始し、日齢4より低体温傾向(36.7度)を認め、その後胆汁性胃残が出現した。絶食にて軽快。母乳のみで栄養再開し症状の再現は認めず。日齢16に人工乳を負荷したころ、胆汁性胃残が再燃した。



【図2】症例4 経過

日齢17より高度加水分解乳に変更したが症状再現は認めず。末梢血好酸球の最高値は32%であった。

鑑別のため検査を行った。咽頭、便培養は陰性。胸腹部レントゲンでは腸管ガス貯留が著明であった。心臓、腹部エコーでは異常なし。牛乳特異的IgE抗体は陰性であった。

胆汁以外の症状は、低体温傾向と哺乳不良であったが、全身状態は比較的良好であった。初期はMASの影響や腸炎を疑ったが、好酸球の持続的な上昇から本症を疑った。絶食による軽快と、人工乳の負荷による症状の再現で本症と診断した。またALSTは陽性であった。

【負荷試験(表2)】

	負荷試験年齢	症状	現在の年齢	摂取状況
①	5か月	異常なし	2歳6か月	摂取可
②	7か月	発疹、嫌悪感、好酸球増多	1歳8か月	加工品摂取
③	10か月	6時間後に嘔吐	10か月	少量摂取
④	5か月	異常なし	9か月	摂取可
⑤	未	未	8か月	加工品摂取

【表2】負荷試験

耐性獲得確認のため、人工乳の負荷試験を症例5以外で行った。症例1と4では人工乳摂取可能となっていた。症例2では即時型反応は出現しなかったが、数時間後から発疹が出現し、その後人工乳を嫌がり哺乳しなくなった。また

末梢血好酸球が2週間後には10%、1か月後には12%に増加した。加工品のみ摂取している。症例3では人工乳摂取数時間後に嘔吐が出現したため、少量のみ摂取している。症例5では負荷試験は施行しておらず、加工品のみ摂取している。

考 察

新生児・乳児消化管アレルギーは、新生児期から乳児期に人工乳、母乳、米、大豆などの食物を摂取することで消化器症状を発症する疾患である¹⁾。欧米における疾患概念としては、新生児期、乳児期のIgE非依存型(細胞性免疫が関与)消化管アレルギーにあたり、Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)²⁾、Food Protein-induced Proctocolitis Syndrome³⁾、Food Protein-induced Enteropathy Syndrome⁴⁾、Celiac disease などがある。またIgE依存性と細胞性免疫型の混合型消化管食物アレルギーとして、Allergic Eosinophilic Esophagitis、Allergic Eosinophilic Gastroenteritisなどの疾患がある⁵⁾。しかし、疾患概念や診断基準にあてはまらない症例も存在するため、Nomuraらは新生児期、乳児期の消化管アレルギー患者をまとめて、新生児乳児消化管アレルギーと診断し、症状や検査でサブグループに分類し報告した⁶⁾。

本症は、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、不活発などの非特異的症狀のみの場合もある。10%近く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。約7割が新生児期に発症するが、生後数ヶ月経って発症する症例もある。新生児期発症の約半数は日齢7頃までに発症し、出生当日、最初の人工乳摂取で発症することもある。

今回我々が経験した症例では、初発症状が胆汁性胃残、血便といった消化器症状のことが多かったが、哺乳不良、低体温といった非特異的症狀である症例も存在した。その後の経過で胆

汁性胃残や血便などの消化器症状が出現し、全症例で消化器症状を認めた。

本疾患の鑑別には、壊死性腸炎、細菌性腸炎、偽膜性腸炎、溶血性尿毒症症候群、寄生虫疾患、乳糖不耐症、新生児メレナ、メッケル憩室症、消化管閉鎖、中腸軸捻転、腸重積、幽門狭窄症、ヒルシュスプルング病、クローン病、潰瘍性大腸炎などの疾患を考慮して検査を行う必要がある。

検査では、血液検査として、CBC、生化学検査、血液ガス分析、非特異的IgE、牛乳特異的IgE、ALST、便検査では便粘液細胞診、便培養、超音波や注腸造影などの画像検査、また症例に応じてファイバースコープ、腸粘膜生検組織診などがあげられる。特にALST陽性、便粘液細胞診での石垣状好酸球増多、腸粘膜組織検査で多数の好酸球は、強く本疾患を疑う所見であり、末梢血好酸球増加、牛乳特異的IgE陽性なども本疾患を疑う糸口となる重要な所見である。

ALSTとは、患児のリンパ球と特定のアレルギーを反応させ、リンパ球の活性化を測定した検査である。細胞性免疫を主体とした本症において診断的意義が評価されており、2008年木村氏がその有用性を報告した⁷⁾。今回の症例では、施行した4例中3例が陽性であった。

有症状期には確定診断が困難なため、診断的治療として治療乳(加水分解乳、アミノ酸乳、母乳)への切り替えも重要である。症例2のように、絶食後も胆汁性胃残や血便が長期間続き診断に苦慮する場合もあるが、消化器症状の改善を待って治療乳を開始し、症状の再燃を認めなければ、本症の可能性が高いと考えられる⁵⁾。確定診断は負荷試験による症状の再現性であるが、これは体重増加確認後2週間から5か月ぐらいで行うことが多い。しかし症状が重篤な場合、家人の不安が強い場合などは必須の検査ではないと思われる。また耐性獲得確認のための負荷試験は、生後5か月以降に行う。今回は、4症例で耐性獲得確認を目的として負荷試験を

行った。4例中2例は陰性であり、牛乳を摂取している。他の1例は発疹と牛乳に対する嫌悪感、1例は嘔吐を認め加工品摂取までしか解除が進んでいない。2歳までには約90%が牛乳に対して耐性獲得すると言われているが、引き続きフォローアップの予定である。本疾患患者では約10%に米、大豆に対する反応を合併すると言われているが⁸⁾。今回の症例で合併は認めなかった。

まとめ

早産や低出生体重児には初発症状のみでは鑑別する疾患も多く、診断に苦慮した。胆汁性胃残、血便、あるいはその片方を見た場合消化管アレルギーも念頭に置き絶食を行い、検査を進め鑑別診断を進めていく必要がある。

ALST検査を行っていただきました。静岡県立こども病院の木村光明先生、国立成育医療センターの野村伊知郎先生に深謝いたします。

本稿の要旨は第37回和歌山周産期医学研究会(和歌山市、平成24年9月)で発表した。

引用文献

- 1) Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 805-819
- 2) Powell GK. Food protein-induced enterocolitis of infancy: differential diagnosis and management. *Compr Ther* 1986; 12: 28-37
- 3) Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000; 30: S 58-60
- 4) Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2000; 30: S 61-6.
- 5) Nowak-Wegrzyn A, Muraro A: Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*

- 2009 ; 9 : 371-377
- 6) Nomura I, Morita H, Hosokawa S, et al. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms, J Allergy Clin Immunol. 2011 ; 127 : 685-688
- 7) 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. 日小誌 2008 ; 112 : 1287-1293
- 8) 新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針. 新生児-乳児アレルギー疾患研究会作成 2011年7月1日 改訂版 <http://www.nch.go.jp/imal/FPIES/icho/index.html>

Key words ; gastrointestinal food allergies in neonates and infants, allergen-specific lymphocyte stimulation test (ALST), vomiting, bloody stool, eosinophilia

Five cases of gastrointestinal food allergies in neonates and infants

Norihito Iba, M.D., Akira Yoshida, M.D., Toshie Takahashi, M.D., Takayuki Nukada, M.D., Kei Komiya, M.D., Daisuke Fukao, M.D., Michiko Nakaji, M.D., Mihoko Inoue, M.D., Shigeto Hara, M.D., Mitsukazu Mamada, M.D., Keigo Hamahata, M.D., Toru Momoi, M.D.

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center

Abstract

Gastrointestinal food allergies in neonates and infants is manifested by the gastrointestinal symptoms caused by ingestion of food allergens during the neonatal period and infancy. Most of the cases show gastrointestinal symptoms, such as bloody stool and vomiting. But making an early diagnosis is challenging as some show only nonspecific symptoms, such as poor sucking and inactivity.

We experienced five cases of the disease in last two years. Two cases showed gastric residual bile and three cases bloody stool as initial symptoms. We conducted laboratory examination, X-ray study and ultrasound study and treated the patients by NPO and infusion. Symptoms disappeared after switching to therapeutic milk. Increased white blood cell and eosinophil counts were observed in all cases. Allergen-specific lymphocyte stimulation tests were positive in three among four conducted cases. Milk challenge tests were examined in four patients after five months later. Two patients were negative, one case vomiting, and one case aversion to milk.

In cases with vomiting and/or bloody stool in neonatal period, we must consider the disease.