新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症
診療ガイドライン（実用版）

2019 年 02 月 06 日改訂

診療ガイドライン作成主体

厚生労働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

（注　資料 S-1 から S-7 をご希望の場合は巻末の問い合わせ先にご請求ください。）

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 4
作成チームリーダー　大塚 宜一 5
II. 診療ガイドライン作成組織 6
III. ガイドライン作成方法 10
IV. 利益相反に関して 14
1. はじめに 15
2. 疫学的特徴 15
3. 診療の全体的な流れ 15
a) 定　義 15
b) 分　類 16
c) 診　断 17
CQ 1-1　適切な診断・検査法とは何か？ 18
CQ 1-2　消化器検査は有用か？ 19
d) 鑑　別 20
(1) 反復する嘔吐 20
(2) 下痢、体重増加不良 21
(3) 下血 22
(4) 便秘 23
(5) 他の消化管アレルギーとの鑑別 23
e) 重症度 24
f) 治　療 25
CQ 2-1　抗原除去が必要か？ 26
CQ 2-2　薬物療法が有用か？ 27
g) 予後と予防 27
CQ 3-1　抗原除去はいつまで必要か？ 27
CQ 3-2　次子への対応は必要か？ 28
4. おわりに 28
5. 文献一覧 29

–I. 本ガイドライン作成にあたって –

統括委員長　野村 伊知郎

Minds ガイドラインの目指すもの

Minds 準拠ガイドラインとは、診療上の重要度の高い医療行為（患者の生命、人生に関わる事態で）について、エビデンス（これまでの論文発表）のシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考慮して、患者と医療者の意思決定を支援するために最適と考えられる推奨を提示する文書である（Minds ガイドライン作成マニュアルより）。医療行為の評価の透明度（親切、明快、真実に近い）を高め、ベッドサイド（病棟面談室）や外来診療室で患者と医師が一緒に読んで、検査や治療方法を決定するときに役立てていただくことが目的である。

作成の経緯

厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班は、同省難治性疾患克服研究事業の一環として本ガイドラインの作成を指示された。研究班は統括委員を①研究班、②日本消化器病学会、③日本小児アレルギー学会、④日本小児栄養消化器肝臓病学会、⑤患者保護者の方から指名した。統括委員は合議によって作成委員を①~④から選び、作成委員長および、幼児—成人のグループリーダーに山田佳之先生を、新生児–乳児のグループリーダーに大塚宜一先生を任命した。システマティックレビュー（SR）チームは②~④の各学会の任命を受けて参加した。山田先生、図書館協会の方々が文献検索、収集を行い、SR チームは山田先生指導のもと多くの文献を読み込んで SR を行い、作成委員はその結果をもとに推奨度を決定した。ガイドライン本文は大塚先生を中心に執筆いただいた。

本ガイドラインをどのように使用すべきか

患者保護者の方と一緒に読んで検査、治療を選ぶ際に、推奨するか否か、推奨の程度は強いか弱いかに注目しながら行っていただきたい。また、正しく収集された文献リストは、医師の学習に役立つと思われる。

未来に向けて

本症は、本邦で西暦 2000 年前後から急激に増えはじめており、疾患として認識されてまだ日が浅い。必要十分なエビデンスはまだ発表されておらず、未解決の問題は山積している。Minds ガイドラインは既に発表された論文をもとに科学的手法で作成されるため、当然ではあるが読者のニーズにお応えできない部分もあると思われるが、現時点において、最良のものを作成いただいたと感じている。

多くの文献を管理し、リーダーシップを発揮いただいた山田先生、各方面の調整を行うとともに、わかりやすい本体を作成いただいた大塚先生、多大な労力を割き、力を発揮していただいた SR チームの先生方、何度も会議にお運びいただいた作成委員の先生方、アドバイザーとして貴重なお知恵をいただいた友政先生、作成にかかわったすべての方々に心から感謝申し上げます。

作成委員長　山田 佳之

本ガイドラインで取り扱っている新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy [新生児・乳児 Non-IgE-GIFA]）は本邦で増加している疾患であり、現在では小児の日常診療においてしばしば遭遇する疾患となっており、すでに好酸球性消化管疾患（eosinophilic gastrointestinal disorders : EGID）の関連疾患として重症や難治の新生児・乳児 Non-IgE-GIFA は難病にも指定されています。これらのことから診療分野や施設間で一貫性のある診療を行うため、その標準化が重要な課題と考えられてきました。また EGID およびその関連疾患は消化器病学とアレルギー学の境界分野に位置するため、本研究班は主として消化器とアレルギーの二つの分野の専門家によって構成し、両分野の診療で共通に利用可能なガイドラインの作成を目標とし活動を行ってきました。加えて本疾患は新生児・乳児が対象であり、小児診療の専門家により新生児・乳児グループは構成されていますが、EGID 研究班全体としては関連疾患を含めこれらの疾患の診療が新生児から高齢者までシームレスに行えることをもう一つの目標としているため、議論の過程では成人の診療分野の専門家からも多くのご意見をいただき作成致しました。実際の作成過程では、新生児・乳児 Non-IgE-GIFA が food protein-induced enterocolitis syndrome、allergic proctocolitis と enteropathy (FPIES、FPIAP、FPE)を中心にいくつかの疾患概念を含んでいること、またエビデンスレベルの高い研究が少ないことが予想されたことから文献検索では新生児・乳児 Non-IgE-GIFA に含まれると考えられる疾患名をできる限り網羅してキーワードとし、まずは広く文献収集を行い、システマティックレビュー（SR）の過程で絞り込みまとめていただきました。例えば個々の論文は 1 つの症例報告であっても数多く集めることでその傾向や重要性を把握することができました。文献検索については日本医学図書館協会の吉野晴美様、河合富士美様にご担当いただき、具体的かつ詳細なご検討いただきました。変則的な SR でしたが、その後の進め方についてもご指導いただき円滑にすすめることができました。深謝申し上げます。SR では総勢 30 名の SR 委員の皆様に短期間に膨大な文献を詳細に解析し、CQ ごとのエビデンスリストと SR のまとめを作成していただきました。またその後の推奨の決定では診療への熱意と多くの経験に裏付けられた活発な議論が作成委員を中心になされました。また友政　剛先生、十河　剛先生、田川　学先生にはオブザーバーとしてもご助言をいただきました。多大なご貢献をいただいた SR 委員、作成委員の皆様のご尽力に心から感謝申し上げます。また異なった分野間での難しい議論を常に冷静にリードしまとめ上げてくださったチームリーダーの大塚宜一先生、また本邦での本疾患診療の国際的な認知に貢献され、長年、診療と研究を牽引してこられた研究代表者の野村伊知郎先生に心から感謝と敬意を表します。

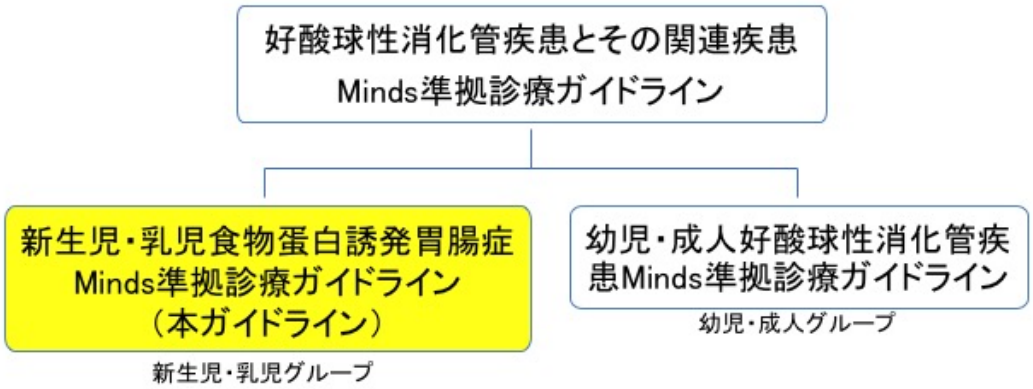
作成チームリーダー　大塚 宜一

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、厚生労働省好酸球性消化管疾患研究班を主体とし、日本小児アレルギー学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本消化器病学会の協力で、本症のガイドラインを「Minds 診療ガイドライン作成手引き 2014」に準拠し作成した。前述の通り、現状では、十分なエビデンスのある臨床検討はなされておらず、総論は作成委員によるエキスパートオピニオンの形でまとめ、検査、診断、治療、予防に関しては今まで学術誌に掲載されたレビュー、論文、症例報告などをシステマティックレビューチームにまとめて頂き、作成委員でその内容を検証した。本ガイドラインの作成に際しては、アレルギー病専門医と消化器病専門医がそれぞれの立場から十分に意見交換することができ、より公平な立場でガイドラインを作成することが出来たことを申し添えたい。

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

–II–1. ガイドライン作成組織 –



なおガイドライン作成においては好酸球性消化管疾患とその関連疾患Minds準拠診療ガイドライン作成委員会として新生児・乳児と幼児・成人の両方の委員がいずれのガイドライン作成にも関与し作成した。

-II-2. 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	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部／アレルギー科	野村伊知郎
委員	国立成育医療研究センター 消化器科	新井 勝大
	昭和大学医学部 小児科	今井 孝成
	福井大学医学系部門医学領域 小児科	大嶋 勇成
	順天堂大学医学部 小児科	大塚 宜一
	東北労災病院 消化器内科	大原 秀一
	国立成育医療研究センター アレルギー科	大矢 幸弘
	島根大学医学部 内科学第二	木下 芳一
	順天堂大学医学部 小児科	工藤 孝広
	国立成育医療研究センター研究所	斎藤 博久
	患者お母様	篠島 沙織
	大阪医科大学 小児科	玉井 浩
	京都大学大学院総合生存学館	千葉 勉
	パルこどもクリニック	友政 剛
	祐天寺ファミリークリニック	西 凛
	福岡大学筑紫病院 消化器内科	松井 敏幸
	国立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	松本 健治
	福岡大学筑紫病院 内視鏡部	八尾 建史
	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
	国際医療福祉大学市川病院　人工透析センター／一般外科	吉田 雅博

■ 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	順天堂大学医学部 小児科	大塚 宜一
委員	トロント小児病院 消化器科（The Hospital for Sick Children）	石毛 崇
	大阪母子医療センター　消化器・内分泌科	位田 忍
	東千葉メディカルセンター 小児科	井上 祐三朗
	宮城県立こども病院 総合診療科・消化器科	角田 文彦
	静岡県立こども病院 免疫アレルギー科	木村 光明

	順天堂大学医学部 小児科	工藤 孝広
	神奈川県立こども医療センター　アレルギー科	高増 哲也
	信州大学医学部 小児科	中山 佳子
	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部／アレルギー科	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	飯島 克則
	福岡大学筑紫病院 消化器内科	石川 智士
	島根大学医学部附属病院 消化器内科	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 総合診療内科	小林 威仁
	信州大学医学部 小児科	中山 佳子
	国立成育医療研究センター 免疫アレルギー・感染研究部／アレルギー科	野村 伊知郎
	大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科	藤原 靖弘
	岩手医科大学 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	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科／腎臓内科	鎌 裕一
昭和大学医学部 小児科学	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／国立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 アレルギー科	福家 辰樹
国立病院機構名古屋医療センター　小児科/アレルギー科	二村 昌樹
福井大学医学部 小児科	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
近畿大学医学部 小児科	山﨑 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
順天堂大学医学部 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	植木 重治
島根大学医学部付属病院 消化器内科	大嶋 直樹
仙台オープン病院 消化管・肝胆膵内科	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
大阪市立大学大学院医学研究科 消化器内科学	須川 貴史
筑波大学医学医療系 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 消化器科	森山 智彦
久留米大学 小児科	柳 忠宏
名古屋市立西部医療センター 小児科	吉田 明生

■ オブザーバー

昭和大学医学部 小児科	今井 孝成
福井大学医学系部門医学領域　小児科	大嶋 勇成
国立成育医療研究センター アレルギー科	正田 哲雄
祐天寺ファミリークリニック	西 凜

–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厚生労働省研究班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、研究班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、診療アルゴリズム（図 1）に基づきクリニカルクエスチョン（Clinical question:CQ）を設定し、本疾患群に含まれる疾患名、病態を網羅的に検索し、CQ 毎に　システマティックにエビデンスを収集し、信頼性の高い根拠を中心に知見を評価し、作成委員を中心に患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など、本邦の医療状況等も加味して推奨文を作成した。その後、ガイドライン案は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、ご指摘を受けた項目を加筆修正した。さらに、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改変の後に公表にいたった。

1)　本ガイドラインが対象とする範囲

全ての委員、オブザーバー、関連する専門家による会議において本ガイドラインで扱う疾患について議論した。他のガイドラインやこれまで診療で用いられている「新生児・乳児消化管アレルギー」と国際的に使用されている Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy という疾患概念、これまで使用されてきた様々な疾患名との関係について議論し、総称として新たに新生児・乳児非 IgE 依存性食物蛋白誘発胃腸症とし、欧文名は Non–IgE-mediated gastrointestinal food allergy を採用した（本ガイドラインでは単に新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症と記載）。これらの検討をふまえ、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に含まれる疾患名、病態のリストを作成し（資料 1）、年齢を 2 歳未満に限定しガイドラインの対象範囲とした。

2)　文献検索法

エビデンス収集は上述の対象に対して学術論文を網羅的に収集した。データベースは、欧文論文は PubMed、Cochrane Library、和文論文は医学中央雑誌を用いた。本疾患群が新生児・乳児を対象とした複数の疾患概念を含んでおり、本邦と海外での差異も指摘されていることから、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が予想されたため、疾患概念が確立された時期を考慮し、1970 年から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（推奨作成時のみ）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資料 2 に記載した。

3)　CQ の設定

一次、二次、三次医療機関の診療に役立ち、かつ患者および患者保護者の疾患の理解に役立つ診療ガイドライン作成を目的として重要臨床課題を設定した。疾患分類と診断を考え**「本症の適切な診断検査の方法とは何か」**、治療のための食品の除去方法や期間、栄養管理に対して**「本症の適切な初期治療法とは」**、**「本症の適切な維持療法とは」**を重要臨床課題とし、それぞれに対して作成委員、オブザーバーを中心に会議を開き CQ を設定した（資料 3）。検索とシステマティックレビュー（SR）を行うにあたり、初期に設定した CQ を PICO（P, patient [患者]; I, intervention [介入]; C, comparison [比較対照]; O, outcome [結果]）に再展開し、検索用の小 CQ を作成した（資料 S-1*）。小 CQ はかなり多岐にわたり、かつ複雑になったため、①議論の余地のない明らかなこと、②ガイドラインで扱う必要がなさそうなこと、③検索キーワードが不明瞭、④エビデンス（文献）が存在しないことが明らかなものを除外するため、作成委員会で投票を行い、SR を行う小 CQ を決定した（資料 S-1*）。

資料 S-1 から S-7 は詳細資料としてご希望時に送付（問い合わせ先は巻末）

4)　システマティックレビュー（SR）

エビデンスの選択基準は、新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症に含まれる疾患名や病態について、全ての日本語、および英語論文のうち、ヒトに関する研究や報告を対象とし、CQ に関連する内容が含まれる論文は全て採用した。ヒト以外の動物で行った研究については除外した。文献検索により網羅的に抽出された論文を題名と抄録をもとに一次スクリーニング（資料 S-2*、S-3*）し、その後、各 SR 委員に分担し、各論文の本文から各 CQ に関連している記載の全てを網羅的に PICO 形式で抽出し、研究デザイン（表 1）、論文情報とともに記載内容ごとをエクセルシートの一行として記載した。これを構造化抄録と位置づけた。また同時に一次スクリーニングで抽出されたが本文から不適当と判断できる論文については二次スクリーニングとして除外した（図 2）。次に各論文から抽出された PICO 形式の記載事項を小 CQ 毎に分類した（資料 S-4*）。小 CQ 毎に振り分けられたエビデンスは検討された疾患名が多岐にわたるため P で示された疾患名毎に分類し、エビデンスのもととなった論文について研究デザイン毎に分けてリストを作成し（資料 S-5*）、また定性的システマティックレビューとして挙げられている評価項目（非直接性、バイアスリスクがある、非一貫性、データの正確性、出版（報告）バイアス等）に従って収集された論文について評価を行い、疾患名毎にエビデンスのまとめを作成した（資料 S-6*）。さらに最終的には疾患名毎の検討内容を統合し、小 CQ 毎の総括を作成した（資料 S-7*）。なおここでの定性的システマティックレビューについてはエビデンスレベルの高い論文が少なくいわゆるエビデンス総体の強さを示せる評価ではなかったが、推奨決定時の参考とした。

5)　推奨の決定

各 CQ の重要なアウトカムに対するエビデンスの質に加えて、益と害のバランス、患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など本邦の医療状況を考慮するため全体会議を開催し、SR 委員が SR のまとめについて説明を行い、小 CQ ごとに広く意見交換を行った。コンセンサスの形成方法は推奨の強さ（表 2）とエビデンスの強さ（表 3）については投票を用い、70%以上の賛成をもって決定とした。また推奨を示すだけのエビデンスや実地臨床での経験が少なく評価が困難と判断されたものに関しては判断を示さず（判断を示さないことについて投票を行った）、合意に至らなかった理由を解説文に述べることとし、推奨の強さは未記載とした。

推奨の強さは、「1: 強い推奨（推奨する）」、「2: 弱い推奨（提案する）」に推奨度を分け、それぞれ「実施すること」あるいは「実施しないこと」に対し設定した（表 3）。またエビデンスの強さは A（強）、B（中）、C（弱）、D（とても弱い）の 4 段階とした。SR の結果に加え、患者や保護者の希望、コスト、保険診療制度など本邦の医療状況も加味して推奨を決定した。なお本ガイドラインでの推奨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は決定されたい。

5. 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。

6. 作成資金

本ガイドラインの作成は厚生労働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。

7. 本ガイドライン普及促進の工夫

インターネット掲載を行う予定である。

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。

8. 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、複数の学会や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。

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、2013 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 2017 年 9 月が公表時である（表 4)。企業名は 2017 年 9 月現在の名称とした。なお本ガイドラインは 2017 年 3 月より以前にほとんどの作成作業が終了したため、日本医学会が公表したガイドライン策定参加資格者基準に準じた対応は行なわなかった。

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一企業・一団体。
   ①役員・顧問職 100 万円以上/年
   ②株 100 万円以上/年
   ③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一企業・一団体。
   ①講演料 50 万円以上/年
   ②原稿料 50 万円以上/年
   ③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一企業・一団体。
   ①研究費（受託・共同研究費・臨床研究）200 万円以上/年
   ②奨学（奨励）寄付金 200 万円以上/年
   ③寄附講座。

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、病理組織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考える。

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]。

① food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)：食物蛋白誘発胃腸炎
② food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP)：食物蛋白誘発直腸大腸炎
③ food protein-induced enteropathy (FPE)：食物蛋白誘発胃腸症

① 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。
② 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 は病理組織学的には新生児・乳児期に認められる好酸球性大腸炎と考えられる。
③ FPE は、食物抗原摂取後に 2 週間以上続く下痢、体重増加不良などを来たす慢性疾患である。小腸病変を主体とし、2 次性乳糖不耐症などを伴う。ウイルス性腸炎後に腸炎後症候群（post-enterocolitis syndrome）として FPE を呈することもある。
＊本邦の症例を対象に独自でクラスター分類がなされ、クラスター1: FPIES の嘔吐と血便を呈する群、クラスター2: FPIES で血便を示さない群、クラスター3: FPE、クラスター4: FPIAP とすることが提唱されている[7]。

これらの疾患のうち FPIES と FPE は、原因となる食物を摂取して誘発される消化管の炎症性病変が本態と考えられる。特に FPE で認められる粘膜障害は、小腸粘膜の絨毛萎縮や陰窩過形成を呈し、上皮間リンパ球および粘膜固有層内リンパ球の浸潤が観察される[8,9]。GvHD で認められる小腸粘膜障害と同じ変化であることからも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。これは、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、内視鏡や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および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。内視鏡および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本症を疑う。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。具体的には、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。

比較的全身状態が良好で、好酸球増多を認める場合は本症の可能性が高い。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、牛乳由来の標準調製粉乳（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。

＊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。尚、2018 年 1 月の時点で ALST に保険診療の適応はない。

＊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）	エビデンスの強さ
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）	エビデンスの強さ
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 など好酸球浸潤を伴う炎症性変化（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、病理組織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、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 A 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、反復または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。上部消化管造影検査を行うことで、狭窄、閉塞、うっ滞性病変などの有無と、通過障害を来たしている部位を確認する。さらに、内視鏡にて病理組織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や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 A　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		腎疾患
Hirschsprung 病		腹腔内腫瘤
Hirschsprung 病類縁疾患		薬物
鎖肛		感染症
		Münchausen 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 B 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、上皮間および粘膜固有層内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たす。

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た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、消化管粘膜を培養する系に IL-4、IL-5、IL-13、ECP を加えても、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 B　　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）
①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

②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

③その他：**Hirschsprung** 病など

2) 栄養素の漏出

①リンパ管のうっ滞・形成異常：腸リンパ管拡張症、**Menetrier** 病など

②血管における透過性の亢進：低栄養状態、肝不全など

③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）

①先天異常：先天性クロール下痢症、副腎生殖器症候群など

②腫瘍：**VIP** ホルモン産生腫瘍など

③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

①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

①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

②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

①**Toddler’s diarrhea**

②微量元素欠乏症

③薬剤：カフェイン、アルコールなど

④**Münchausen 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、病理組織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を NTEC とした。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。病理組織所見では 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。NTEC 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が、好酸球性胃腸炎は、一般的に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 NTEC 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発症した可能性が示唆される[34]。一方、新生児期に下血を来たす FPIAP は NTEC と似通った点も多い。いずれの消化管でもリンパ濾胞の過形成および好酸球浸潤を認め、IgA の産生亢進が確認出来る。その粘膜では、アレルギー関連分子よりも IL-6、CCL11、CXCL13 などがより強く発現しており、その他の病因の存在も示唆される[42]。出生時に NTEC の状態であったものが、初回哺乳後に下血した為、FPIAP と診断されているものもある。特にアレルギーの関与がはっきりしない FPIAP は、NTEC に近い関係にあるものと考える。

(4) 便秘

本疾患群における便秘の原因として、粘膜筋板から外側の筋層を中心とした好酸球浸潤が挙げられる。好酸球から分泌された化学物質により蠕動運動が抑制されると考えられる。鑑別疾患としては、Hirschsprung 病、鎖肛などの外科的疾患の他、単純な肛門狭窄なども挙げられる。従って、腹部膨満などの理学的所見、腹部単純X線もしくは造影検査による腸管の拡張（および狭窄）所見などの他、直腸診にて肛門の性状を確認することが大切である。

(5) 他の消化管アレルギーとの鑑別

消化管アレルギーの病態は抗原特異的 IgE の有無で、IgE 依存性、混合性、非 IgE 依存性の 3 つに大別される（表 C）[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マスト細胞（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 2 時間前後までの即時相と 9 時間前後の遅発相までに口腔粘膜の腫脹、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、病理組織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、局所におけるマスト細胞に結合した IgE を証明することが望ましい。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、マスト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 C　　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**
Celiac 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

●新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症（Non–IgE-mediated gastrointestinal food allergy）の重症度分類　中等症以上を指定難病の対象とする。

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；体重増加不良を認めず、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 D　　新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 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

注）難病情報センター（http://www.nanbyou.or.jp/entry/3932）では N-FPIES 新生児-乳児食物蛋白誘発胃腸炎の重症度分類として記載

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を与える。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（牛乳、鶏卵、小麦など主要なアレルゲンとされるもの）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）	エビデンスの強さ
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も含めエビデンスの強さも高く推奨される[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の強さが劣る[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）	エビデンスの強さ
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の強さが弱いものの、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、寛容誘導の為にも食物を摂取することが必要である。特に母乳には、食物由来のペプチドのみならず TGF-βなどのサイトカインが含まれており、児がそれら食物に対して寛容を誘導するのに適している。妊娠中や授乳中の母親は、万遍なく色々な食物を摂取することがアレルギー発症の予防に大切であると考える。

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）	エビデンスの強さ
①抗原の種類、②最終誘発年齢、③症状の重症度、④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、①抗原の種類、②最終誘発年齢、③症状の重症度、④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）	エビデンスの強さ
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

本症患児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や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、ひいては成長や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たす疾患」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や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、日本小児栄養消火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 (NE206)
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 (NE190)
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 (NE16)
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 (NE214)
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 (NE162)
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

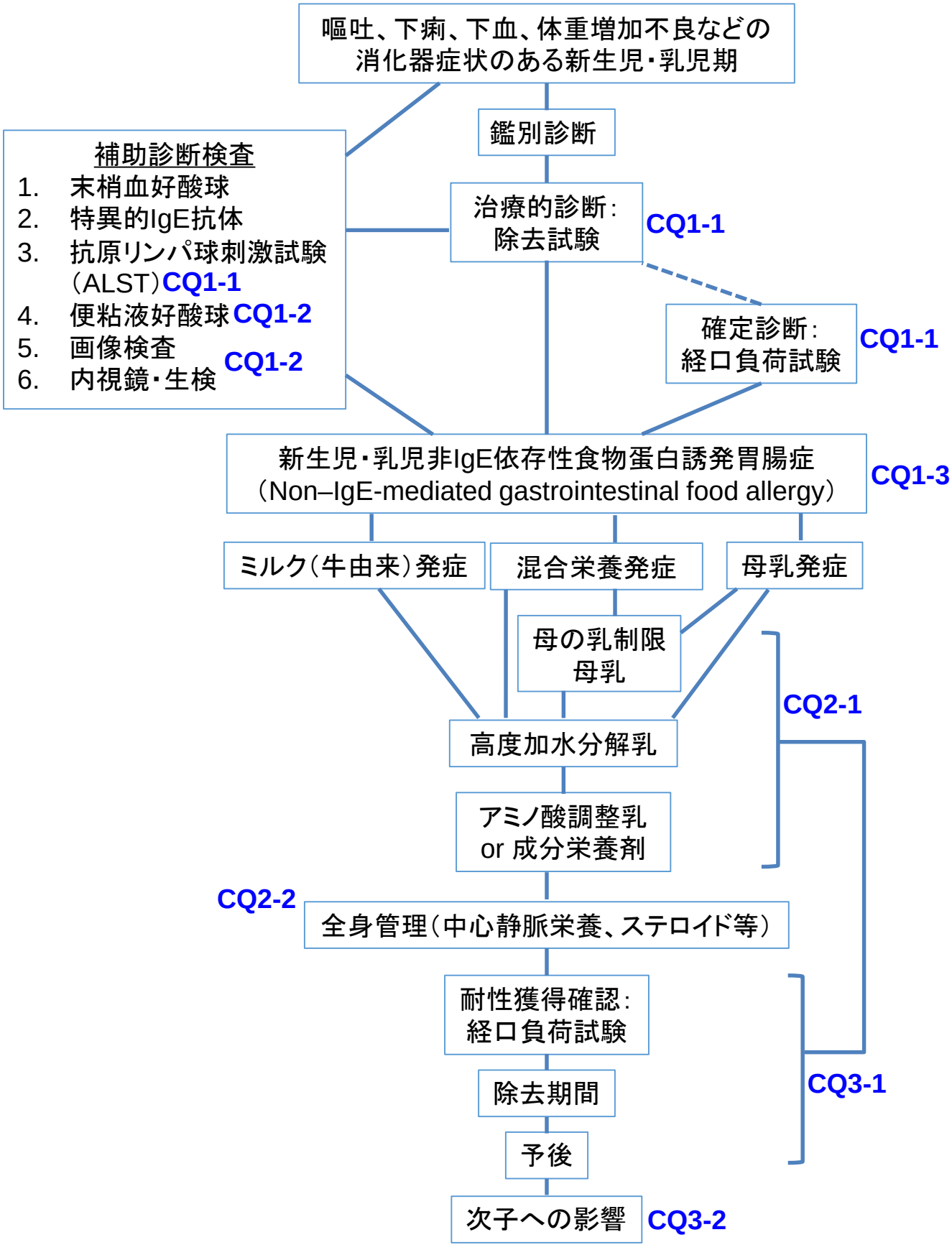
12) Kimura M, Oh S, Narabayashi S, Taguchi T. Usefulness of lymphocyte stimulation test for the diagnosis of intestinal cow's milk allergy in infants. Int Arch Allergy Immunol. 2012, 157; 58-64 (NE161)
13) Miyazawa T, Itabashi K, Imai T. Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neonates. Allergol Int. 2013, 62; 85-90 (NE102)
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 (NE46)
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 (NE9)
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. 日児誌. 1992, 96; 91-98 (NJ106)
17) Cudowska B, Kaczmarski M. Atopy patch test in the diagnosis of food allergy in children with gastrointestinal symptoms. Adv Med Sci. 2010, 55; 153-60 (NE69)
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 (NE177)
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 (NE119)
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 (NE72)
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 (NE207)
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 (NJ56)
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; 57193 (NE22)

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 (NE48)
25) Vitoria JC, Sojo A, Camarero C. Combined cow's milk protein and gluten induced enteropathy. Gut. 1984, 25; 103-4 (NE241)
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 (NE164)
27) Geraldine K. Powell. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. J Pediatr. 1978, 93; 553-60 (NE225)
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 (NE242)
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 (NE260)
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; 387-90 (NE201)
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 (NE20)
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 (NE26)
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 (NE14)
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 (NE97)
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 (NE20)
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 (NJ151)
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 (NE194)
43) Sampson HA: Update on food allergy. J Allergy Clin Immunol 2004, 113; 805-19
44) Bønnelykke K1, Pipper 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. J Pediatr. 2010, 156; 397-401 (NE249)
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 (NE203)
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 (NE253)
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 (NE87)
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(NE50)
50) 木村 光明, 田口 智英, 楢林 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. 日児誌. 2011, 115; 1301-6 (NJ32)
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 (NE56)
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 (NE37)

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 (NE176)
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 (NJ11)
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 (NJ6)
56) Friesen CA. Clinical efficacy and pharmacokinetics of montelukast in dyspeptic children with duodenal eosinophilia. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004, 38; 343-51 (EGE98)
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 (NE251)
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 (NE194)
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 (NJ47)

図1. 診療アルゴリズム


嘔吐、下痢、下血、体重増加不良などの
消化器症状のある新生児・乳児期
鑑別診断
補助診断検査
1. 末梢血好酸球
2. 特異的IgE抗体
3. 抗原リンパ球刺激試験
(ALST) CQ1-1
4. 便粘液好酸球 CQ1-2
5. 画像検査
6. 内視鏡・生検 CQ1-2
治療的診断：
除去試験
CQ1-1
確定診断：
経口負荷試験
CQ1-1
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)
CQ1-3
ミルク(牛由来)発症
混合栄養発症
母乳発症
母の乳制限
母乳
CQ2-1
高度加水分解乳
アミノ酸調整乳
or 成分栄養剤
CQ2-2
全身管理(中心静脈栄養、ステロイド等)
耐性獲得確認：
経口負荷試験
除去期間
予後
CQ3-1
次子への影響
CQ3-2

日本医学図書館協会に依頼して検索（担当　吉野様・河合様）

コクランライブラリー	255
PubMed	1718
PubMed-SR	34
医学中央雑誌	513

欧文　和文

2007　513

タイトルを中心に**一次スクリーニング**（担当委員　野村、大塚、山田、田川、工藤、井上）
それぞれ2名ずつ独立して施行し、不一致があったものは、さらに別の1名が判断し決定
（スクリーニング過程で1論文追加）

コクランライブラリー	26
PubMed	236
PubMed-SR	5
医学中央雑誌	145

268　145

図1

二次スクリーニング（SR委員）
構造化抄録形式でのまとめ時に不採用と判断（さらに別の委員がCQ毎にまとめ客観性を確保）（どのCQにも採用されなかった論文が除外）

196

図2. 新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症SR論文選定

表 1　研究デザイン	
1) MA(メタ分析)	ランダム化比較試験のメタ分析
2) SR(システマティックレビュー)	システマティックレビュー
3) CPG(ガイドライン)	診療ガイドライン
4) RCT(ランダム)	ランダム化比較試験
5) CCT(非ランダム)	非ランダム化比較試験
6) CO(コホート)	分析疫学的研究:コホート研究
7) CC(症例対照)	分析疫学的研究:症例対照研究
8) CS(横断)	分析疫学的研究:横断研究
9) CA(症例集積)	記述研究:ケースシリーズ
10) CR(症例報告)	記述研究:症例報告
11) RV(総説)	総説
12) OT(その他)	

表2　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

表3　エビデンスの質		
A（強）:	質の高い エビデンス	RCTのみでまとめられた場合やSR、メタアナリシスなど
B（中）:	中等度の質の エビデンス	観察研究であっても、救命や障害を防ぐなど、介入の効果が大きい場合等
C（弱）:	質の低い エビデンス	観察研究（コホート研究、症例対照研究のほとんどがこれにあたる）
D（とても弱い）:	非常に質の低い エビデンス	観察研究（症例報告、症例集積研究）

表 4　経済的 COI

	申告内容			最終確認日
	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一企業・一団体。 ①役員・顧問職 100 万円以上/年 ②株 100 万円以上/年 ③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一企業・一団体。 ①講演料 50 万円以上/年 ②原稿料 50 万円以上/年 ③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一企業・一団体。 ①研究費（受託・共同研究費・臨床研究）200 万円以上/年 ②奨学（奨励）寄付金 200 万円以上/年 ③寄附講座	
2013 年				
石村　典久			②第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬	2017.10.05
木下　芳一		②アステラス製薬、第一三共、アストラゼネカ、武田薬品工業、エーザイ	②第一三共、武田薬品工業、アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ	2017.10.05
藤原　靖弘		①エーザイ		2017.10.05
2014 年				
石村　典久			①エーザイ ②第一三共、武田薬品工業、田辺三菱製薬	2017.10.05
木下　芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、武田薬品工業、第一三共、アステラス製薬、アボット、大塚製薬、マイラン製薬、スキャンポファーマ	②アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原　靖弘		①エーザイ、アストラゼネガ		2017.10.05
2015 年				
飯島　克		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村　典久			②アステラス製薬、第一三共、エーザイ	2017.10.05
木下　芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、JIMRO、第一三共、アステラス製薬、アボット、大塚製薬、スキャンポファーマ、マイラン製薬	②アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原　靖弘		①アストラゼネガ、第一三共、エーザイ	①小野薬品工業 ③エーザイ	2017.10.05
2016 年				
飯島　克則		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村　典久			②アステラス製薬、第一三共、武田薬品工業	2017.10.05
木下　芳一		①エーザイ、ゼリア新薬、アストラゼネカ、武田薬品工業、第一三共、アステラス、アボット、大塚製薬、スキャンポファーマ、マイラン製薬	②アステラス、アストラゼネカ、エーザイ、ゼリア新薬、JIMRO、大塚製薬、第一三共、田辺三菱製薬、武田薬品工業、味の素	2017.10.05
藤原　靖弘		①武田薬品工業、アストラゼネガ、第一三共、大塚製薬	①小野薬品工業 ③EA ファーマ	2017.10.05
松本　健治		①MSD	①ニッポンハム食の未来財団	2017.10.05
2017 年				
飯島　克則		①武田薬品工業、第一三共、アストラゼネカ		2017.10.05
石村　典久			②EA ファーマ	2017.10.05
木下　芳一		②アストラゼネカ、アステラス製薬、第一産業、武田薬品工業、大塚製薬、マイラン製薬		2017.10.05
藤原　靖弘		①武田薬品工業、アストラゼネガ、第一三共、大塚製薬	①小野薬品工業 ③EA ファーマ	2017.10.05
松本　健治			①ニッポンハム食の未来財団	2017.10.05

資料 1. 本症に含まれる疾患名・病態

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）に含まれる病名・病態

英語

2 歳未満における下記でかつ Necrotizing Enterocolitis、Necrotic Enterocolitis 、enteritis あるいは colitis は除く

Neonatal transient eosinophilic colitis
Gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated gastrointestinal food allergy
Non-IgE mediated cow's milk allergy
Food sensitive enteropathy
Food protein-induced enterocolitis syndrome
Food protein-induced (allergic) proctocolitis
Food protein-induced enteropathy
Intestinal cow's milk allergy
Allergic (procto)-colitis
Eosinophilic gastrointestinal disorder
Eosinophilic enteritis
Eosinophilic enterocolitis
(Allergic) eosinophilic colitis
Eosinophilic esophagitis
Eosinophilic enteropathy
Food intolerance
Rectal bleeding
Hematochezia

日本語

新生児・乳児消化管アレルギー

以下は 0～2 歳までに限定して感染性胃腸炎・腸炎、壊死性腸炎は除く条件で
非 IgE 型（あるいは IgE 非依存型）というキーワードを含むアレルギーの文献
牛乳（ミルク）アレルギー（IgE 型あるいは即時型と記載されているものは除く）
アレルギー性腸炎
新生児-乳児食物（蛋白）誘発（胃）腸炎
新生児食物（蛋白）誘発（胃）腸炎
食物（蛋白）誘発（胃）腸炎
新生児-乳児食物（蛋白）誘発直腸結腸炎
新生児食物（蛋白）誘発直腸結腸炎
食物（蛋白）誘発直腸結腸炎
新生児-乳児食物（蛋白）誘発（胃）腸症
新生児食物（蛋白）誘発（胃）腸症
食物（蛋白）誘発（胃）腸症
新生児-乳児食物（蛋白）誘発全腸炎
新生児食物（蛋白）誘発全腸炎
食物（蛋白）誘発全腸炎
好酸球性胃腸炎
好酸球性食道炎
好酸球性腸炎
好酸球性消化管疾患
乳児良性血便（外科疾患、炎症性腸疾患は除く）
血便（外科疾患、炎症性腸疾患は除く）

資料 2. 検索式と文献数

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）

PubMed 検索 文献数 1718 検索式

((((colitis[TW] OR enteritis[TW] OR enterocolitis[TW] OR gastritis[TW] OR gastrointestinal[TIAB]) OR ("Intestinal Diseases"[MH]) OR ("Stomach Diseases"[MH]) OR ("Intestines"[MH])) AND (("Food Hypersensitivity"[MH]) OR (eosinophil*[TW]) OR ("non ige"[TIAB] OR "non immunoglobulin"[TIAB])) OR "rectal bleeding"[TIAB] OR ("food protein induced"[TW] AND (enterocolitis[TW] OR proctocolitis[TW] OR enteropathy[TW])) OR "food intolerance"[TIAB] OR "cow's milk allergy"[TIAB] AND (Infant[MH] OR Infant, Newborn[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1970:2016[DP])) NOT "Eosinophilic Esophagitis"[MAJR]

PubMed (SR のみ)検索 文献数 34 検索式

((((colitis[TW] OR enteritis[TW] OR enterocolitis[TW] OR gastritis[TW] OR gastrointestinal[TIAB]) OR ("Intestinal Diseases"[MH]) OR ("Stomach Diseases"[MH]) OR ("Intestines"[MH])) AND (("Food Hypersensitivity"[MH]) OR (eosinophil*[TW]) OR ("non ige"[TIAB] OR "non immunoglobulin"[TIAB])) OR "rectal bleeding"[TIAB] OR ("food protein induced"[TW] AND (enterocolitis[TW] OR proctocolitis[TW] OR enteropathy[TW])) OR "food intolerance"[TIAB] OR "cow's milk allergy"[TIAB] AND (Infant[MH] OR Infant, Newborn[MH]) AND (English[LA] OR Japanese[LA]) AND 1970:2016[DP]) NOT "Eosinophilic Esophagitis"[MAJR]) AND (systematic[SB])

Cochrane Library 検索 文献数 255 検索式

#1	food:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22197
#2	milk:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5921
#3	#1 or #2	25951
#4	intolerance:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3201

#5	allerg*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16116
#6	protein:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51153
#7	sensitive:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12325
#8	#4 or #5 or #6 or #7	79076
#9	#3 and #8	6328
#10	MeSH descriptor: [Allergens] explode all trees	1628
#11	MeSH descriptor: [Food Hypersensitivity] explode all trees	656
#12	#9 or #10 or #11	7828
#13	non immunoglobulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7
#14	non IgE:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36
#15	MeSH descriptor: [Immunoglobulin E] explode all trees	1178
#16	#13 or #14 or #15	1207
#17	eosinophil*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2860
#18	#12 or #16 or #17	10867
#19	colitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2492
#20	enteropathy:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	166
#21	enterocolitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	939
#22	enteritis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	507
#23	proctocolitis:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37
#24	gastrointestinal:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	23866
#25	rectal bleeding:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	287
#26	hematochezia:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	70
#27	#19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	27331
#28	MeSH descriptor: [Gastrointestinal Diseases] explode all trees	26681

#29	#27 or #28	46453
#30	#18 and #29	998
#31	infant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	41491
#32	newborn:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19380
#33	neonat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12346
#34	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	14356
#35	#31 or #32 or #33 or #34	47211
#36	#30 and #35	258
#37	#36 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)	12
#38	#36 in Trials	243
#39	#37 or #38	255
#1	food:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22197
#2	milk:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5921
#3	#1 or #2	25951
#4	intolerance:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3201
#5	allerg*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16116
#6	protein:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51153
#7	sensitive:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12325
#8	#4 or #5 or #6 or #7	79076

医学中央雑誌検索 文献数 513 検索式

(((新生児・乳児消化管アレルギー/AL or 新生児-乳児消化管アレルギー/AL or 新生児乳児消化管アレルギー/AL) or (("Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome"/AL) or ("Food Protein-induced proctocolitis"/AL) or ("non IgE mediated gastrointestinal food allergy"/AL or "non IgE mediated gastrointestinal food allergies"/AL)) or ((((新生児/TH or 新生児/AL) or (乳児/TH or 乳児/AL))) and (((下血/TH or 血便/AL) and 好酸球/AL) or ((胃腸炎-好酸球性/TH or 好酸球性胃腸炎/AL) or (食道炎-好酸球性/TH or 好酸球性食道炎/AL) or (好酸球性腸炎/AL) or (好酸球性大腸炎/AL) or (好酸球性小腸炎/AL) or (好酸球性胃炎/AL) or (好酸球性十二指腸炎/AL) or (好酸球性結腸炎/AL) or (好酸球性直腸炎/AL) or (好酸球性消化管疾患/AL) or (胃腸疾患/TH and (好酸球増加症/TH or 好酸球浸潤/TH or 好酸球/TH))) or (((過敏症-牛乳/TH or 牛乳アレルギー/AL or ミルクアレルギー

/AL)) or ((食物誘発/AL or 食物タンパク誘発/AL or 食物蛋白誘発/AL)) or ((IgE 非/AL or 非 IgE/AL)) or (胃腸管アレルギー/TH or (アレルギー/AL and (消化管/AL or 腸炎/AL or 腸疾患/AL)))))))) and (PT=会議録除く and (CK=ヒト) and (CK=胎児,新生児,乳児(1～23 ヶ月)))

資料 3. 重要臨床課題と CQ

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）

重要臨床課題1「適切な診断・検査法とは何か？」

CQ1-1. 適切な除去試験、ALST、負荷試験とは？
（適応や行うタイミングなどにも言及）

CQ1-2. 便粘液好酸球の観察、超音波、造影、内視鏡、生検などの消化器検査は有用か？

CQ1-3. 臨床像と適切な病型分類は？

重要臨床課題 2「適切な初期治療法は？」

CQ2-1. 適切な抗原除去療法は？
（加水分解乳、アミノ酸製剤、母親の食事指導、6 種抗原除去などに言及）

CQ2-2. 薬物療法は有用か？
（ステロイド薬、抗アレルギー薬、免疫調節薬にも言及）

重要臨床課題 3「適切な維持療法は？」

CQ3-1. 抗原除去はいつまで必要か？（経口減感作療法にも言及）

CQ3-2. 次子への対応は必要か？（妊娠中・授乳中の栄養指導法も言及）

ガイドラインに関するお問い合わせ、詳細な資料（S-1～S-7）の請求
群馬県立小児医療センター　山田佳之（作成委員長）
E メール yamaday@gcmc.pref.gunma.jp 、電話　0279-52-3551