

— 症例報告 —

アナフィラキシーで発症した新生児ミルクアレルギーの一例

崔 裕 貴, 小 野 頼 母, 熊 坂 衣 織
 佐 藤 大 二 郎, 山 田 瑛 子, 川 嶋 有 朋
 梅 津 有 紀 子, 星 雄 介, 守 谷 充 司
 鈴 木 力 生, 新 田 恩, 北 村 太 郎
 西 尾 利 之, 三 浦 克 志*, 村 田 祐 二
 大 浦 敏 博

要旨: 乳児用ミルクによるアレルギーでは発疹の他に嘔吐や血便, 下痢などの消化器症状を呈することが多い。今回, 日齢 11 でアナフィラキシーを呈した新生児ミルクアレルギーを経験した。発熱, 皮疹, 嘔吐を主訴に来院, 代償性ショックの状態であったが, 急速補液のみでショック症状は改善した。繰り返し病歴を聴取することで, 普段と異なり受診当日に乳児用人工ミルクを摂取していたことが判明し, 人工ミルクによるアナフィラキシーを疑った。牛乳特異的 IgE 抗体は高値であり, 同ミルクがアレルゲンと診断した。完全母乳栄養とした後は無症状である。新生児のショックの鑑別には乳児用ミルクによるアナフィラキシーも念頭に置き, 食事内容を含む詳細な病歴聴取が重要である。

はじめに

乳児期の食物アレルギーの有症率は, 本邦における出生コホート調査によると 5-10% とされている。そのうち約 25% は乳児用ミルクが原因とされ, 乳児期のミルクアレルギーは比較的頻度の高い疾患といえる¹⁾。

新生児期には非 IgE 依存性アレルギーである新生児・乳児消化管アレルギーを発症することが多く, 発疹の他に嘔吐や血便, 下痢などの消化器症状を呈し, しばしば体重増加不良を伴う。診断には食物摂取歴の詳細な聴取が欠かせない。今回は, 体重増加不良などの典型的な症状は示さず, IgE 依存性アレルギーであるアナフィラキシーを呈し, 繰り返し病歴を聴取することで早期診断につながった新生児ミルクアレルギーを経験したので報告する。

症 例

患 児: 日齢 11 女児

主 訴: 発熱, 発疹, 嘔吐

周産期歴: 在胎 39 週 2 日, 出生体重 3,472 g, 自然分娩

発熱のため出生前に母体へ抗菌薬投与 (詳細不明)

家族歴: 父 アレルギー性鼻炎, アトピー性皮膚炎

生活歴: ほぼ母乳栄養, 日齢 8 に初めて人工ミルクを 40 ml 哺乳

現病歴: 当院受診日の 21 時 30 分より発熱と顔面の紅潮を認めていた。22 時 30 分頃ミルクを哺乳したところすぐに嘔吐がみられ, その後からぐったりしてきた。さらに, 皮膚の紅潮が体幹部にまで拡大したため, 23 時 30 分当院救命救急センターを受診した。

来 院 時 身 体 所 見: 体 重 3,600 g, GCS 11 (E4V3M4), 体温 38.6°C (腋窩温), 脈拍 204 回/分, 血圧 102/49 mmHg, 呼吸回数 72 回/分, SpO₂ 98

仙台市立病院小児科

*宮城県立こども病院アレルギー科

% (room air) と発熱，頻脈，呼吸数の増加を認めた。大泉門は平坦，肺音清，ラ音聴取せず。心音整，雑音はなかったが，四肢末梢の冷感は著明で，毛細血管再補充時間は3秒と延長していた。顔面・体幹・四肢の皮膚は紅潮していた。明らかな膨隆疹は認めなかった。

入院時検査所見 (表 1)：白血球および CRP の上昇はなかった。貧血や血小板の減少も認めなかった。凝固能異常，肝酵素の上昇，尿素窒素やクレアチニンの上昇も認めなかった。また低血糖もなかった。髄液検査では細胞数や蛋白は増加しておらず，髄液糖も低下していなかった。

画像検査：胸腹部レントゲン写真では心胸郭比 45%，肺野に明らかな浸潤影を認めず，腸管内ガス分布異常も認めなかった。頭部超音波検査では頭蓋内出血や占拠性病変を指摘できず，脳室の狭小や拡大も認めなかった。経胸壁心臓超音波検査では左室収縮率は約 80% で壁運動異常は認めなかった。主要な心大血管奇形の合併はなかった。

入院経過 (図 1)：受診時 (第 1 病日) は“Not doing well”であり，代償性ショックの状態と考えられたため，生理食塩水 20 ml/kg を 30 分で点滴静注した。投与終了後，脈拍は 150 回/分まで低下し，毛細血管再補充時間は 2 秒未満に短縮した。敗血症や髄膜炎などの重症細菌感染症や単純ヘルペスウイルス感染症の可能性を考慮し，アンピシリン 300 mg/kg/日，セフトキサシム 300 mg/kg/

日，アシクロビル 60 mg/kg/日の経静脈的投与を速やかに開始した。また，人工ミルクを哺乳した後から顔面の紅潮や嘔吐が出現したため，来院後は母乳栄養のみとし人工ミルクの哺乳を中止した。第 2 病日，36°C 台へ解熱し活気も出てきたが，皮膚の紅潮は残存していた。

改めて母から生活歴を聴取した。普段は完全母乳で，入院当日 (第 1 病日) の受診前までに合計 160 ml 程度の人工ミルクを哺乳させていたことが判明した。人工ミルクによるアナフィラキシーを疑い，第 4 病日にアレルギー関連検査 (表 2) を施行した。好酸球 18.0%，総 IgE 定量 40.6 IU/mL，牛乳特異的 IgE 抗体 2.05 UA/mL，カゼイン特異的 IgE 抗体 1.85 UA/mL であった。牛乳およびカゼイン特異的 IgE 抗体の上昇を認めたことから乳児用ミルクによるアナフィラキシーと診断した。

第 6 病日，消褪傾向だった皮膚の紅潮が，母乳を飲むと一時的に増悪することがあった。母の乳製品の摂取も控えたところ，母乳を哺乳させても患児の皮膚の紅潮は出現しなくなった。第 7 病日，乳蛋白消化物を成分とするニュー MA-1[®] を用いて経口負荷試験を行ったが，皮膚の紅潮や嘔吐などのアレルギー症状は出現しなかった。母乳不足時はニュー MA-1[®] を使用することとした。入院経過中，体重の増加は良好で，血便など便性の異常も認めず，第 9 病日に退院した。退院時に，精査および今後の管理を依頼する目的で小児アレルギー

表 1. 入院時の検査所見

<血液>				<静脈血液ガス (room air)>		<髄液>	
WBC	4,000/ μ L	AST	30 U/L	pH	7.408	Glu	69 mg/dL
Hb	14.5 g/dL	ALT	20 U/L	pCO ₂	28.6 mmHg	TP	75 mg/dL
HCT	42.8%	ALP	607 U/L	HCO ₃	18.2 mmol/L	細胞数	4/ μ L
PLT	31.9 万/ μ L	LDH	334 U/L	BE	-6.7 mmol/L	単核球	4/ μ L
PT-INR	1.04	γ -GTP	111 U/L	Glucose	118 mg/dL	多核球	0/ μ L
APTT	37.3 秒	CK	82 U/L	Lactate	3.8 mmol/L		
Fibrinogen	127 mg/mL	T-BIL	6.7 mg/dL			<カテ尿>	
D-dimer	1.06 μ g/ml	D-BIL	0.5 mg/dL			ケトン体	(-)
Na	139 mEq/L	Alb	3.3 g/dL			潜血	(-)
K	5 mEq/L	BUN	11 mg/dL			亜硝酸塩	(-)
Cl	110 mEq/L	CRE	0.37 mg/dL			白血球反応	(-)
CRP	0.09 mg/dL	UA	3.3 mg/dL				

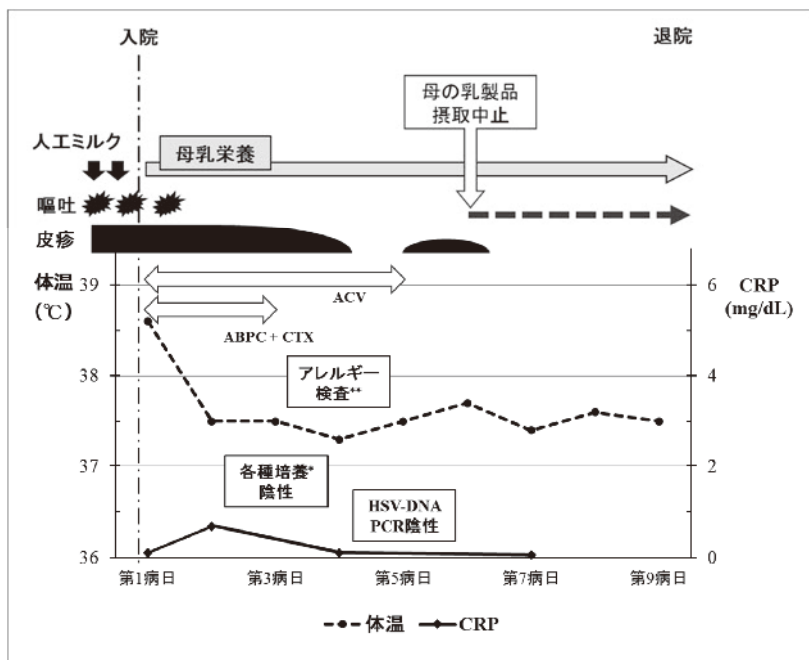


図 1. 臨床経過

ABPC : Aminobenzylpenicillin, CTX : Cefotaxime, ACV : Acyclovir,

HSV-DNA : Herpes simplex virus-DNA

HSV-DNA copy 数は 1.0×10^4 以上を陽性とする。本症例では髄液検体で計測した。

*各種培養：血液，尿，髄液

**アレルギー検査：表 2 参照

表 2. アレルギー関連検査（第 4 病日）

白血球	13,900/ μ L
好中球	23.5%
好酸球	18%
好塩基球	0%
単球	4.5%
リンパ球	53.5%
総 IgE 定量	40.6 IU/mL
牛乳特異的 IgE 抗体	2.05 UA/mL
カゼイン特異的 IgE 抗体	1.85 UA/mL

・総 IgE 定量（基準値）：1 歳未満 20 IU/mL 以下
 ・特異的 IgE 抗体：0.70 UA/mL 以上を陽性とする

ギー専門医のいる医療機関へ紹介した。アナフィラキシーを呈したことや特異的 IgE 抗体などの検査結果を鑑み、牛乳の経口負荷試験は自然耐性を獲得するとされる 1 歳頃を目安にしてから行う方

針である。

考 察

近年のガイドライン¹⁾によると、新生児期に生じるミルクアレルギーは新生児・乳児消化管アレルギーを呈することが多く、この臨床型では皮疹や嘔吐、血便などの消化器症状で発症するとされる。結果として体重増加不良を主訴に医療機関を受診することも少なくない。本邦における新生児期のミルクアレルギーをまとめた検討では、1987 年～2015 年の間に 93 例が報告されているのみで、そのうちアナフィラキシーを含むショック症状を呈した症例はわずかに 7 例だった²⁾。この様に、新生児期にアナフィラキシーを呈するミルクアレルギーは稀であると思われる。

本症例では入院後の詳細な病歴聴取が決め手となり、早期にミルクアレルギーに伴うアナフィラ

キシーと診断することができた。今回は受診時に代償性ショックを呈していたため、新生児期のショックの原因として頻度が高いとされる敗血症や細菌性髄膜炎などの重症細菌感染症を念頭に初期治療を開始した。しかし、抗生剤投与開始前に急速輸液を行っただけでショックから離脱できたこと、sepsis work-upの結果が陰性所見であったことなどから、他の原因を疑った。そこで改めて受診前の患児の様子について家人へ聴取したことが、ミルクアレルギーを疑う重要な転機となった。実際、その症状の多様さから新生児ミルクアレルギーの診断に苦慮した報告は多数ある。症状の出現から診断に至るまで1週間以上を要し、哺乳後の嘔吐を繰り返し、体重増加不良などを来すようになって初めて診断に至るとというのが典型的な経過である²⁾。

本症例では入院後早期にミルクアレルギーを疑うことが出来たため、第6病日に消褪傾向だった皮膚の紅潮が母乳哺乳後に再度出現した時も、速やかに母体の乳製品の摂取を控えることができた。母乳の哺乳後にアレルギー症状が再燃した場合、あるいは牛乳特異的IgE抗体が高値の場合には、母体の乳製品摂取を控えることで母乳栄養を継続しても児の症状再燃を予防できる^{3,4)}という報告があり、母への食事指導は有効な対処法であったと思われる。

本症例の様にアレルゲンの曝露から症状が誘発するまで2時間以内に進展するアナフィラキシーはIgE依存性であることが多い。IgE依存性反応ではアレルゲン特異的IgE抗体が誘導され、マスト細胞上の高親和性IgE受容体に結合することが感作の重要な機序となる¹⁾。このような感作が成立するには、相応な時間アレルゲンと接触している必要がある。それゆえアナフィラキシーは主に乳児期から成人で起こる臨床型と考えられている¹⁾。

他方、本症例で新生児期という出生後間もない時期に人工ミルクへの感作が成立した機序として、胎児期に母体由来の乳製品の曝露により胎内感作が成立した可能性があげられる。胎生22週以降で抗原特異的な免疫応答は可能であると言われており、臍帯血中に牛乳特異的IgE抗体を認め

たという報告も見られる⁵⁾。このため、本症例でもこれまでの報告と同様に母体由来の乳製品への曝露により人工ミルクへの感作が胎内で成立した可能性は大いにあると考えられる。一方で、たとえ胎内感作が成立していても出生後にアレルギー症状を呈するかどうかの明確なエビデンスはまだない。このため、胎内感作成立の機序に関する今後の追加研究が期待される。

そのほかにも、出生前の母体への抗菌薬投与が、出生後早期に人工ミルクへの感作が成立した要因となった可能性があげられる。消化管アレルギーの抗原となるものは、そのほとんどが食物であり、生体にとって異物ではあるものの本来は無害なものばかりである。このため腸管免疫系には、これらの抗原に対して不要な免疫応答を惹起せず、免疫寛容を誘導するための抗原認識機構が備わっている。この免疫寛容には腸内細菌叢の維持が重要であり、経消化管感作を予防する働きがある。いっぽうで、抗菌薬投与後には腸内細菌叢のバランスが崩れやすいことはよく知られている。また、母体の腸内細菌叢は胎盤を通して胎児へ移行するという報告も散見される⁶⁾。このため、出生前に母体へ抗菌薬が投与されたことにより母体の腸内細菌叢バランスが崩れ、バランスが崩れたままの腸内細菌叢が胎児へ移行してしまうと、出生後に経消化管感作予防が十分に機能せず、通常より早い時期での経消化管感作の成立へとつながる恐れがある。

このような機序を考えると、アナフィラキシー症状を呈する新生児ミルクアレルギー症例が一般の医療機関を受診し得ることを十分に想定しておかなければならない。ショック症状を呈して医療機関を受診したものの、その後の経過が良好だったために、正確な診断がなされないまま原因不明のショックとして外来管理へ移行している可能性もある。アナフィラキシーを呈する新生児ミルクアレルギーの疫学研究や出生後早期にアレルゲンへの感作が成立するメカニズムの解明が待たれる。

結 語

日齢 11 でアナフィラキシーを呈したミルクアレルギーを経験した。新生児期のショックでは乳児用ミルクによるアナフィラキシーも想定しておく必要があり、早期診断のためには食物摂取歴を中心とした入念な病歴聴取が肝要である。

文 献

- 1) 海老沢元宏 他：第 1 章 定義・分類・症状. 食物アレルギー診療ガイドライン 2016, 株式会社協和企画, 東京, pp. 29-35, 2016
- 2) 山本由佳 他：敗血症性ショック様の症状を呈した新生児ミルクアレルギーの 1 例. 日本小児救急医学会誌 **17**(1) : 98-101, 2018
- 3) Aktaş S et al. : Different presentations of cow's milk protein allergy during neonatal period. *Turkish J Pediatr* **59**(3) : 322-328, 2017
- 4) Demirdöven M et al. : Anaphylactic Shock Due to Cow's Milk Allergy in the Neonatal Period. *Breastfeed Med* **10**(6) : 341, 2015
- 5) 伊藤良子：アレルギー胎内感作は成立するのか. *小児科診療* **7**(29) : 1213-1217, 2009
- 6) Nyangahu DD et al. : Influence of maternal microbiota during pregnancy on infant immunity. *Clinical & Experimental Immunology* **198**(1) : 47-56, 2019