

—— 症例報告 ——

診断に難渋した人工乳による乳児消化管アレルギーの1例

武 蔵 堯 志, 守 谷 充 司, 齋 木 実 結
 庄 司 理以沙, 矢 内 敦, 八 木 耕 平
 角 田 亮, 宮 川 千 弘, 伊 藤 貴 伸
 高 橋 俊 成, 島 彦 仁, 新 田 恩
 北 村 太 郎, 藤 原 幾 磨

要旨: 消化管アレルギーは嘔吐や下痢, 血便などの消化器症状を呈することが多く, しばしば体重減少を伴う。今回, CRP 高値を示し, 診断に難渋した乳児消化管アレルギーを経験した。頻回の嘔吐や下痢と急激な CRP 高値を呈したため, 細菌性胃腸炎を考慮し抗菌薬治療を開始したが, 症状や CRP の改善を認めなかった。消化管アレルギーを疑い哺乳を中止したところ嘔吐や下痢は改善した。その後, 人工乳アレルギー用調整粉末を開始し, 症状の再燃なく退院した。抗原特異的リンパ球刺激試験でラクトフェリンが陽性であり, 人工乳による消化管アレルギーの診断に至った。CRP が高値であり感染症の治療反応に乏しい場合, 人工乳による消化管アレルギーも念頭に置き, 治療を行うことが重要である。

はじめに

食物アレルギーの有症率は乳児期が最も高く, 本邦における出生コホート調査によると5~10%と報告されている¹⁾。そのうち, 人工乳は乳児期の原因食物として24%を占め, 乳児期の人工乳アレルギーは比較的頻度の高い疾患である。

乳児消化管アレルギーは主に人工乳が原因で, 嘔吐や下痢, 血便などの消化器症状を呈する非IgE依存性アレルギー疾患である¹⁾。臨床症状は多彩であり診断に難渋することも多い。今回, 頻回の嘔吐や下痢とCRP高値を示し, 診断に難渋した消化管アレルギーの1例を経験したので報告する。

症 例

患児: 1か月, 男児。

主訴: 嘔吐。

周産期歴: 在胎37週4日, 出生体重2,646g。

自然分娩。

家族歴: 特記事項なし。

生活歴: 混合栄養で人工乳に水道水を使用したことがあった。

現病歴: 基本的に母乳栄養だったが, 父が育児をするとき週末のみ人工乳を与えていた。日齢54, 母乳と人工乳を飲んだ後に多量の嘔吐を認め近医を受診したが, 活気良好だったため経過観察となった。日齢58, 頻回の嘔吐や下痢が続き体重も減少しているため当院へ紹介入院となった。

来院時身体所見: 体重4,640g(2日前から160g減少), 体温37.9度(腋窩温), 脈拍数213回/分, 呼吸回数60回/分, SpO₂97%(室内気)。大泉門は平坦。胸部聴診上, 異常なし。腹部は平坦, 軟, 腸蠕動音は正常。四肢末梢の冷感なく, 毛細血管再補充時間は2秒以内。皮疹なし。

入院時検査所見(表1): 白血球分画に特記事項なく, CRPは軽度上昇し, 貧血を認めた。凝固能異常, 肝逸脱酵素の上昇, 尿素窒素やクレアチニンの上昇, 低血糖は認めず。各種培養(血液, 尿, 髄液), また便中ノロ・ロタ・アデノウイルス

表 1. 入院時検査所見

<血液生化学検査>				<静脈血液ガス (room air)>			
WBC	11,100	/ μ L	AST	30	U/L	pH	7.427
Neut	28.5	%	ALT	22	U/L	pCO ₂	21.4 mmHg
Eo	0.5	%	ALP	482	U/L	HCO ₃ ⁻	14.2 mmol/L
Baso	0.0	%	γ GTP	117	U/L	BE	-10.4 mmol/L
Mo	15.0	%	LDH	313	U/L	Glucose	83 mg/dL
Lym	53.0	%	T-Bil	1.0	mg/dL	Lactate	3.7 mmol/L
Hb	8.6	g/dL	TP	5.7	g/dL	<尿検査>	
Hct	25.9	%	Alb	4.0	g/dL	蛋白	(1+)
MCV	89	fL	BUN	11	mg/dL	ケトン	(-)
MCHC	33.2	%	Cre	0.25	mg/dL	潜血	(-)
Plt	52.5	万/ μ L	UA	6.1	mg/dL	ケトン	(-)
PT-INR	0.98		Na	142	mmol/L	<便検査>	
APTT	26.4	秒	K	4.5	mmol/L	迅速ノロウイルス	(-)
Fib	361	mg/dL	Cl	111	mmol/L	迅速ロタ・アデノウイルス	(-)
D-dimer	0.88	μ g/mL	Ca	10.2	mg/dL	培養でMRSA 保菌のみ	
			P	5.4	mg/dL		
			CRP	0.78	mg/dL		

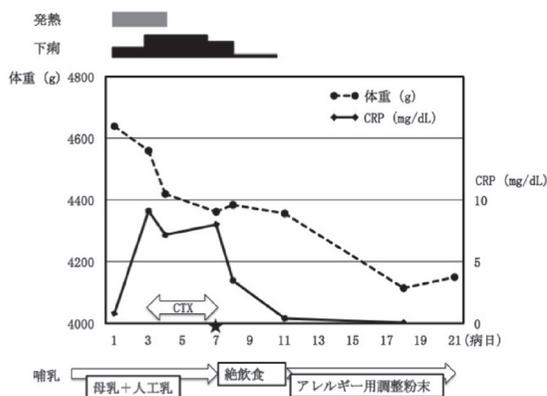


図 1. 臨床経過

CTX: cefotaxime

★アレルギー関連検査: 表 2, 3 を参照

迅速抗原検査は陰性だった。

画像検査: 胸腹部 X 線写真は心胸郭比 47%, 肺野に明らかな浸潤影を認めず, 腸管ガス分布異常はなかった。腹部超音波検査では胃幽門部や腸管壁に異常を認めず, 明らかな腹水貯留はなかった。

入院経過 (図 1): 受診時 (第 1 病日) は水様便頻回だったが, 哺乳意欲は良好だった。急性胃腸炎を疑って, 維持輸液と整腸剤を開始した。

第 2 病日, 症状改善せず体重がさらに減少した。血液検査で WBC 11,400/ μ L, CRP 4.67 mg/dL と上昇あり, 尿検査では腎盂腎炎を疑う所見なく, 髄液検査でも細胞数 2/ μ L と増加なく, タンパクは 32 mg/dL, 糖は 80 mg/dL であり, 細菌性髄膜炎を示唆する所見は得られなかった。便中迅速抗原検査を再検査したが, ノロ・ロタ・アデノウイルスはいずれも陰性だった。心臓超音波検査では左室収縮率は約 60% で壁運動異常は認めなかった。下大静脈は虚脱傾向で生理食塩水 10 mL/kg を 2 時間で投与した。

第 3 病日, 体温は 38.2 度で CRP は 9.13 mg/dL まで増悪していた。細菌性腸炎を考慮し, セフトキシム 200 mg/kg/日の経静脈的投与を開始した。

第 6 病日, 腹部超音波検査で小腸壁の肥厚を認め, 消化管アレルギーが疑われた。

一旦低下傾向となった CRP は第 7 病日に CRP 8.04 mg/dL と再上昇し, Alb は 2.3 g/dL まで減少したため, 消化管アレルギーの治療として絶飲食管理とした。また, 入院時の血液培養は陰性であり, 便培養は MRSA が検出されたが保菌状態と判断し, 抗菌薬を終了した。

絶飲食後は下痢の回数が減少し, CRP は第 11

病日に 0.43 mg/dL まで著明に低下したことから同日より人工乳アレルギー用調整粉末を開始した。その後は嘔吐や下痢はなく経過し、最終的に 790 mL (190 mL/kg)/日まで人工乳アレルギー用調整粉末を増量、体重増加良好となったため第 21 病日に退院した。

第 7 病日に行ったアレルギー関連検査 (表 2) では、総 IgE 定量 28.6 IU/mL、卵白・牛乳・小麦・米・卵黄・カゼイン・グルテン・オボムコイド IgE はいずれも陰性だった。アレルギー特異的リンパ球刺激試験 (allergen specific lymphocyte stimulation test, ALST, 表 3) で κ カゼイン陰性、ラクトフェリン陽性、 α ラクトアルブミン陰性

表 2. アレルギー関連検査 (第 7 病日)

白血球	15,800	/ μ L
好中球	36	%
好酸球	0	%
好塩基球	0	%
単球	24.5	%
リンパ球	38	%
総 IgE 定量	28.6	IU/mL
卵白特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
牛乳特異的 IgE 抗体	0.3	UA/mL
小麦特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
米特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
卵黄特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
カゼイン特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
グルテン特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL
オボムコイド特異的 IgE 抗体	<0.10	UA/mL

- ・総 IgE 定量 (基準値): 1 歳未満 20 IU/mL 以下
- ・特異的 IgE 抗体: 0.35 UA/mL 以上が陽性

だった。以上より、人工乳による乳児消化管アレルギーと確定診断し、今後の管理目的に小児アレルギー専門医の医療機関へ紹介した。

考 察

食物アレルギー診療ガイドライン²⁾によると、消化管アレルギーは新生児から乳児期にかけて消化器症状を呈する食物アレルギーである。原因としては牛乳を原料とする人工乳の症例が多いが、母乳で発症する例もある。その免疫学的機序は明確になっておらず、食物に対する細胞性 (非 IgE 依存性) アレルギーが多いといわれている。症状として多いのは嘔吐や下痢、血便が代表的である。しばしば体重増加不良や無呼吸発作、発熱や肝機能障害などの消化器以外の非特異的な症状を呈することもある³⁾。新生児・乳児消化管アレルギーの診断治療指針⁴⁾では、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及び好酸球増加の証明、いずれか 1 つを満たせば確定診断となる。参考となる検査所見は、ALST 陽性、便中または血中好酸球増多が挙げられる。本症例は嘔吐や下痢、体重減少などの症状は消化管アレルギーとして矛盾しなかった。また、絶飲食による母乳や人工乳の除去により症状が改善した点、ALST において人工乳の成分であるラクトフェリンが陽性となった時点で消化管アレルギーの確定診断に至った。

消化管アレルギーでは 30% 程度の症例で CRP が高値となり、発熱などの全身性症状を呈することが知られている^{2,5)}。本疾患は国際的に認知さ

表 3. ALST 検査結果

測定条件	カウント値 (cpm)	SI	判定	暫定基準値 (参考)	cut off index
陰性対照 (無添加)	1,161		良好		
陽性対照 (PHA 添加)	55,671	47.95	良好		
κ -カゼイン	417	0.36	(-)	1.58	0.2
ラクトフェリン	4,982	4.29	(+)	2.62	1.6
ヒト α -ラクトアルブミン	1,165	1	(-)	2.27	0.4

- ・SI: Stimulation Index (各種抗原カウント値/陰性対照カウント値)
- ・基準値 (参考): 臨床との相関が確認されているカットオフ値
- ・cut off index: 各種抗原 SI/基準値 (参考)

れている病名として、食物蛋白誘発胃腸炎 (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES)、食物蛋白誘発結腸直腸炎 (food protein-induced allergic proctocolitis, FPIP)、食物蛋白誘発腸症 (food protein-induced enteropathy, FPE) がある。わが国の症例では FPIES, FPIP, FPE のいずれにも分類できないことが多い。これらの病型分類が難しい中、FPIP では CRP 上昇例が少なく、FPIES や嘔吐と血便の両方を示す FPIES と FPIP の混合型では CRP 上昇を示す症例が多いことが報告されており、病型分類の指標になる可能性がある。身体所見では、FPIP は血便のみの軽症が多い。一方、FPIES は繰り返す嘔吐や下痢を呈することが多い⁵⁾。本症例は嘔吐や下痢を頻回に繰り返しており、FPIES に近い病態と考えられる。一方、CRP 高値を示す消化管アレルギーとして、FPIES と FPIP があるが、FPIP は血便のみを示す軽症が多く、血便を認めなかった本症例では FPIP だった可能性は低いと考える。以上から本症例は全身症状として発熱を認め、検査所見で CRP が高値を呈したことから FPIES であると思われた。

消化管アレルギーの中には、ショックや DIC、消化管穿孔など重症化する症例も報告されている³⁾。CRP 高値や発熱を伴い全身状態不良となる敗血症様病型もあり、食物負荷試験により発熱や CRP 高値が確認できた症例もある⁶⁾。本症例では、嘔吐や下痢さらに発熱を呈し、入院後に CRP の上昇を認めた。人工乳に煮沸していない水道水を利用したこともあり、細菌性腸炎を含め感染症の可能性が高いと当初は判断したが、抗菌薬投与後も発熱や下痢などの症状に変化がなく、CRP 高値が継続したこと、各種培養から細菌感染症を示唆する所見が得られなかったことから、感染症以外の原因が考えられた。母乳と人工乳の混合栄養を行っていたこと、超音波検査で腸管浮腫を呈していたこと、絶飲食による原因食物の除去を行なったところ速やかに症状の改善を示し CRP も低下、さらに人工乳アレルギー用調製粉乳で消化器症状が再燃せず、ALST でラクトフェリンが腸

性であったことなどから、消化管アレルギーと診断できた。消化管アレルギーは新生児期から乳児期において誰にでも起こり得る疾患であるが、臨床症状が多様なため、正確な診断に至るまでに時間がかかる可能性がある。今後、さらなる症例の蓄積を通して、消化管アレルギーで CRP 高値を示すメカニズムの解明や、病型分類による疾患の整理が求められる。

結 語

CRP 高値を呈した人工乳による乳児消化管アレルギーの 1 例を経験した。CRP 高値の場合、重症感染症だけでなく消化管アレルギーも想定し、早期診断のために鑑別の一つに挙げ、精査と原因除去による治療を開始することが重要である。

本論文の発表にあたり開示すべき COI (利益相反) はありません。

文 献

- 1) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会：第 3 章 疫学・自然歴。食物アレルギー診療ガイドライン 2016《2018 年改訂版》，協和企画，東京，pp. 35-46, 2018
- 2) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会：第 12 章 消化管アレルギーとその関連疾患。食物アレルギー診療ガイドライン 2016《2018 年改訂版》，協和企画，東京，pp. 154-163, 2018
- 3) Nomura I 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* **127**(3) : 685-688, 2011
- 4) 厚生労働省難治性疾患研究班：新生児-乳児消化管アレルギー 診断治療指針 <http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf> 2021 年 2 月 14 日参照
- 5) 山田佳之：新生児・乳児消化管アレルギー・好酸球性消化管疾患。アレルギー **68**(9) : 1102-1109, 2019
- 6) Kimura M et al. : Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatrics International* **58** : 826-830, 2016