（様式４）

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

八木　久子　　印

Severity scales of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants

（新生児乳児消化管アレルギーの重症度評価）

（学位論文の要旨）

新生児乳児消化管アレルギーは、新生児期から乳児期において、主に牛乳が原因で消化器症状を呈する疾患の総称で、非IgE依存性食物アレルギーと考えられている。欧米ではnon-IgE-mediated gastrointestinal food allergiesと称され、主に反復性の嘔吐と下痢を呈するfood protein-induced enterocolitis syndrome、体重増加は良好で血便のみを呈するfood protein-induced allergic proctocolitis、吸収不良と成長障害を伴い慢性下痢を来すfood protein-induced enteropathyに分類されている。しかしながら、日本では、欧米の分類に該当しない症例が多く、最新の食物アレルギー診療ガイドラインでは、症状による分類はされず、軽微な症状から非常に重篤な全身症状を伴うものまで一括にして「新生児乳児消化管アレルギー」と称している。すなわち、新生児乳児消化管アレルギーは、血便単独などの軽微な症状から発熱、敗血症様症状やショックなどの強い全身症状まで幅広い症状スペクトラムを有する疾患であると言える。新生児乳児消化管アレルギーの診療にあたっては、症状の重さにより必要な対応の迅速性や治療が異なるため重症度の評価が重要であるが、これまで治療や管理のための重症度分類は定義されておらず、臨床上の大きな課題となっていた。これらのことを背景に、我々は消化管症状に加え、全身症状の有無に着目した重症度分類を考案し、その重症度と種々の検査値や内視鏡所見、治療反応性、予後との関連を検討した。

2003年1月から2016年8月に群馬大学医学部附属病院小児科で人工乳または母乳による新生児乳児消化管アレルギーと診断した症例を対象に、重症度別に3群に分けて、初診時および経過中頂値の検査値、治療への反応、予後等について診療録記載を元に後方視的に検討した。対象は、食物経口負荷試験での陽性例、または再投与で症状の再現性が確認された症例に限定した。重症度は、第１群は消化器症状単独、第2群は消化器症状と体重増加不良、第3群は消化器症状と体重増加不良、全身症状があるものと定義し、1群＜2群＜3群の順で重症度が高くなるように設定した。重症度判定は、最も強い症状に基づいて群を決定した。消化器症状は嘔吐、下痢、血便、または腹部膨満、体重増加不良は-0.5 SD以上の体重減少、全身症状は発熱、ショックとした。

全17症例（男児9名、女児8名）が本研究の対象となり、重症度別では、第1群は7例、第2群は5例、第3群は5例であった。第1～3群の全症例に消化器症状、第3群の全症例に体重増加不良を認めた。また、全群に嘔吐、血便、下痢を呈した症例を認めた。在胎週数、出生体重、発症日齢、発症時体重、発症から適切な治療までの期間のそれぞれの中央値は、第1群で38週5日、2718g、日齢30、4455g、24日間、第2群で40週6日、2628g、日齢18、3218g、23日間、第3群で37週1日、2726g、日齢6、3610g、30日間であった。これらの項目では3群間に差がなか

った。血液検査では最重症である第3群で、他の2群より初診時と頂値ともにCRPが高く、炎症所見が強いことが示唆された。更に頂値では総蛋白やAlbの有意な低下を認めた。傾向検定では重症度と好中球数の増加、血小板数の増加、およびHbの低下との関連がみられた。一方、総IgE値や牛乳特異的IgE抗体は、3群間に差は見られなかった。リンパ球刺激試験では、すべての群で少なくとも１種類以上の牛乳コンポーネントで陽性を示した。第3群は、人工乳およびα-ラクトアルブミンを除く牛乳コンポーネント刺激でStimulation index値が高い傾向がみられ、更に全症例ですべての抗原に対して陽性であった。大腸内視鏡検査では、重症度が高いほど炎症所見がより広範囲に亘り、第3群では浮腫および好中球やリンパ球などの好酸球以外の炎症細胞浸潤を認め、重症度により腸管の病変所見も異なることが示唆された。治療では、第3群は全例で高度加水分解乳またはアミノ酸乳のみの栄養法への変更を必要とし、耐性獲得の時期も遅かった。

本重症度分類で、最重症の第3群は臨床経過及び検査値、内視鏡所見で特徴的な所見を示した。全身症状を呈する症例と消化器症状のみを呈する症例とが同一疾患でスペクトラム上の異なる重症度に該当するのか、あるいは症状が変化する時相の違いを見ているのか、それとも元来病態が異なる別の疾患なのかは不明である。しかしながら、新生児乳児消化管アレルギーとして診断し、重症度の判定をすることで、適切な対応や治療の選択、予後予測にも有用となる可能性を示唆した。