

症例報告

体重増加不良を契機に診断した新生児・乳児消化管アレルギーのダウン症児の一例

星野 絵美¹⁾, 奥野計寿人²⁾, 田中 克典²⁾

〔論文要旨〕

ダウン症候群は最も頻度の高い染色体異常症であり、一般的に乳幼児期は健常児と比べて低体重で推移する。その原因は、基礎疾患における筋緊張低下からの哺乳および摂食量の減少、先天性心疾患、消化管疾患、甲状腺機能異常症の合併などさまざまである。新生児・乳児消化管アレルギーは、主に嘔吐や下痢・下血といった消化器症状を呈するが、体重増加不良など特異的な所見に乏しい型が存在する。また外科的疾患との鑑別を要したり、特異的な検査所見に乏しかったりするため診断に時間がかかることが多い。今回我々は体重増加不良のみを呈するクラスター3の新生児・乳児消化管アレルギーを発症したダウン症児を経験した。その診断と成長改善の評価に、医師と地域の保健師間の連携、およびダウン症児の成長曲線が有用であった。

Key words：新生児・乳児消化管アレルギー，ダウン症候群，体重増加不良，成長曲線

I. 目的

新生児・乳児消化管アレルギーは、乳児期に母乳またはミルクを開始した後に発症する。嘔吐や血便などの消化器症状を呈することが多く、重症の場合はイレウスやショックのほか、成長や発達への影響から不可逆的な後遺症を残すこともある。一方で、新生児・乳児消化管アレルギーの20%程度は不活発や体重増加不良などの非特異的の症状のみの場合もあり、診断は容易ではない¹⁹⁾。治療は原因食物の除去と、母乳ないし牛乳抗原を除いた高度加水分解乳を与えることであり、その上で症状が軽快するか観察する。多くは2歳までに寛解する予後良好な疾患であるが、母乳やミルクが主要な栄養源である乳児期においては、診断の遅れがその後の児の成長に大きく関わる。今回我々は、体重増加不良のみを呈するダウン症候群女児の新生児・乳児消化管アレルギーを、医師・保健師の連携によって

診断し、早期に成長の改善を得ることができた症例を経験したので、文献的考察も含めて報告する。

II. 対象と方法

1. 患者情報

患児：来院時年齢0歳1か月、女児

主訴：体重増加不良

成育歴：在胎37週5日、経膈分娩、出生体重2,510g

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：近医産婦人科で出生し、特徴的顔貌から21トリソミーを疑われ当院へ紹介となった。染色体検査で46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)[20]の転座型ダウン症候群と診断した。哺乳は良好であったが、1か月健診の際に体重増加不良を認めた。

Non-IgE-mediated Gastrointestinal Food Allergy in Newborn with Down Syndrome Diagnosed Due to Poor Weight Gain

Emi Hoshino, Kazuto Okuno, Katsunori Tanaka

1) 日野記念病院 (医師 (小児科))

2) 国立病院機構東近江総合医療センター (医師 (小児科))

[33032]

受付 21. 6.28

採用 22. 2.17

表 1 血液検査所見

<血算>		<甲状腺機能>	
Hb	10.5 g/dl	TSH	4.43 μ IU/mL
Plt	56.4 $10^4/\mu$ L	FT3	2.19 pg/mL
WBC	9,800 / μ L	FT4	0.99 ng/dL
Neut	37.3 %	<ALST>	
Lymph	54.5 %	ラクトフェリン	陽性
Eosino	1.4 %	κ -カゼイン	陰性
<血液生化学>		ヒト α -ラクトアルブミン	陰性
CRP	4.07 mg/dL	<特異的 IgE 検査>	
TP	6.4 g/dL	ミルク	1.48 UA/mL
AST	31 IU/L	カゼイン	1.47 UA/mL
ALT	25 IU/L	α -ラクトアルブミン	0.43 UA/mL
Glu	87 mg/dL	β -ラクトグロブリン	1.41 UA/mL
Na	135 mEq/L		
K	4.4 mEq/L		
Cl	104 mEq/L		
BUN	3.0 mg/dL		
Cre	0.23 mg/dL		

2. 来院時身体所見

体重 3,090g, 体温 36.8°C, 頰脈や多呼吸は認めなかった。眼瞼裂斜上, 内眼角贅皮, 扁平な鼻, 耳介奇形などの特徴的顔貌あり。大泉門は平坦。咽頭発赤なし。心音, 呼吸音は正常であった。皮疹なし。軽度の腹部膨満を認めた。

3. 臨床経過

心臓超音波検査では先天性心疾患は認めず, 血液検査で甲状腺機能低下症は否定的であった。生後 1 か月時点で完全人工栄養であり, 普通ミルクの哺乳は 3 時間毎に 50~100ml/回と, 1 日の哺乳量は保たれていた。排便は綿棒浣腸により毎日得られており, 消化器外科的疾患を疑うような嘔吐や下痢, 血便はなかった。発熱や感冒などの消耗性疾患を疑う所見もなかったため, 当初は基礎疾患に起因する体重増加不良と考えた。自宅が遠方であることもあり, ダウン症候群の成長曲線を用いて評価しながら, 保健センターと協力して, 新生児訪問からの継続した哺乳指導や体重測定などを行って経過観察した。軟便であるものの血便や排便回数の異常も認めなかったが, 生後 2 か月時には 3,044g に体重減少をきたしていた。その時点でも 80~100ml/回の普通ミルクを 1 日 7 回哺乳しており, 月齢相当の哺乳量であった。体重増加不良の経過から, 新生児・乳児消化管アレルギーを疑い精査した。

4. 検査結果

血液検査では白血球数 9,800/ μ L (好中球 37.3%・好

酸球 1.4%), CRP 4.07mg/dL と炎症反応の上昇があった。アレルギー特異的リンパ球刺激試験 (allergen-specific lymphocyte stimulation test: ALST) ではラクトフェリンに対して陽性であった。血液検査所見を表 1 に示す。

5. 診断ならびにその後の経過

臨床経過や検査結果を踏まえて新生児・乳児消化管アレルギー (クラスター 3) を疑い, 普通ミルクを中止して高度加水分解乳 (ニュー MA-1) を開始した。高度加水分解乳に変更後は速やかに体重増加が得られ, 哺乳量も増加した。体重増加が良好であったため, 生後 6 か月時に入院下で 3 日間, 普通ミルクによる食物経口負荷試験を行った。負荷初日に 2 回嘔吐がみられたが, 以降は嘔吐や下痢の症状はなく, 退院後に外来で普通ミルクの量を漸増する負荷を続行した。しかし, 負荷開始から 20 日経過してすべて普通ミルクの哺乳に切り替えたところ, 全く哺乳をしなくなった。高度加水分解乳に戻すと哺乳が良好となったため, 経過から食物経口負荷試験陽性と判断して, 普通ミルクの制限を継続した。

高度加水分解乳の哺乳を継続し, 体重はダウン症児の成長曲線の 50%tile 以上を維持して順調な成長が得られた (図 1)。なお, 離乳食は生後 5 か月から開始し, その後も月齢に応じた形態や量で進められ, 特に遅延は認めなかった。

1 歳 0 か月で血液検査を再検したところ, ALST (ラクトフェリン) は陰性になっており, ミルクの特異的

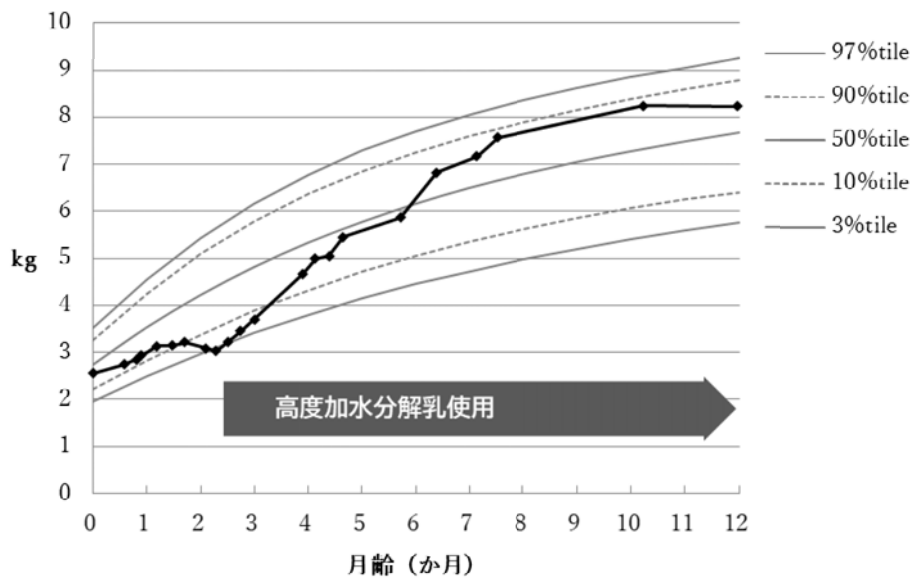


図1 患児の体重の推移とダウン症女児の体重発育曲線³⁾との比較

IgEも0.10UA/mL以下に低下していた。1歳2か月時に入院下で牛乳による食物経口負荷試験を実施し、2泊3日で牛乳を漸増して与えたところ、消化器症状なく摂取できた。その後は自宅で牛乳を1日に50mlずつ飲むことを目標とし、外来通院で牛乳の制限が解除できた。その後の体重増加も良好であった。

Ⅲ. 考 察

ダウン症候群は約800出生に1人と、最も頻度の高い染色体異常症である²⁾。本症候群は眼瞼裂斜上・鼻根部平坦・内眼角贅皮・舌の突出などの特徴的な顔貌や、手掌単一屈曲線、筋緊張低下を主徴とし、染色体検査により21番染色体の過剰を確認することで確定診断される。ダウン症児は健常児と比較して、幼少時には低体重であることが多い³⁾。体重増加不良の原因として、筋緊張低下による哺乳および摂食障害のほか、先天性心疾患（ダウン症候群での合併率50%）、消化管閉鎖症（12%）、甲状腺機能異常症（4~18%）などの合併症がある⁴⁾。

本症例は、体重減少の原因となる合併症や明らかな感染徴候がない一方で、軽度の炎症反応の上昇を認めていたことから、体重増加不良の症状のみを呈する新生児・乳児消化管アレルギーを疑った。体重減少やALST陽性の結果を考慮して、高度加水分解乳の哺乳により体重のキャッチアップが得られたことと、普通ミルクの食物経口負荷試験が陽性であった経過から、新生児・乳児消化管アレルギー（クラスター3）と診

断した。

食物アレルギーのうち、主に消化器症状を呈するものを消化管アレルギーと呼び、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⁵⁾。そのうち、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のは、細胞性免疫に関わるものが多いとされている⁶⁾。欧米での非IgE依存性消化管アレルギーは、急性の嘔吐・下痢を主徴とする食物蛋白誘発胃腸炎（food protein-induced enterocolitis syndrome：FPIES）、血便を主徴とする食物蛋白誘発直腸大腸炎（food protein-induced allergic proctocolitis：FPIAP）、慢性下痢や体重増加不良を主徴とする食物蛋白誘発胃腸症（food protein-induced enteropathy：FPE）の3つのフェノタイプに分類されている⁷⁾。

本邦では新生児・乳児消化管アレルギーの多くは混合性もしくは非IgE依存性と考えられ、主に牛乳が原因で消化器症状により発症するとされる。欧米の分類では診断や治療に支障をきたす場合もあるため、2016年に発表された新生児・乳児消化管アレルギー診断治療指針では、確定診断された患者の詳しい分析から4つの患者グループ（クラスター）に分けることが提唱されている。すなわち、嘔吐と血便を起こすクラスター1、嘔吐が主体のクラスター2、慢性下痢と体重増加不良が主体のクラスター3、血便が主体のクラスター4に大別される⁸⁾。クラスター3は国際分類でのFPEに相当するが、下痢症状を伴わず体重増加

不良のみが唯一の症状となることもあり、診断に難渋することも多い⁹⁾。ALST は新生児・乳児消化管アレルギーの診断において有用であるものの補助的な位置づけであり、ALST が陽性であることをもって診断確定には至らない。CRP の上昇や末梢血好酸球増加も認めることもあるが、他疾患との鑑別に用いられるような特異的な検査ではない。一方では体重増加不良を伴う好酸球性胃腸炎の乳児例で tymic stromal lymphopoietin (TLSP)・Interleukin-33 (IL-33) の上昇を認める報告があり、それらが有用なマーカーになり得る可能性も示唆されている¹⁰⁾。ただ、あくまでも新生児・乳児消化管アレルギーの確定診断は食物経口負荷試験での症状誘発、もしくは消化管組織検査での好酸球増加を観察することによる¹⁾。

新生児・乳児消化管アレルギーはダウン症候群に特別頻度が高い合併症というわけではないが、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 0.21% と報告されており、それ自体は決して稀な疾患ではない¹¹⁾。成長障害や重篤な合併症がなければ予後は良好であり、2 歳までに 88%、3 歳までに 94% が寛解するとされる¹⁾。本症例も 1 歳 2 か月時に耐性獲得が確認でき、以降の成長は良好であった。

本症例では新生児期は、ゆるやかではあるもののダウン症候群における成長曲線の正常範囲内で体重が増加しており、慎重な経過観察を行っていた。なお、本邦におけるダウン症候群の成長曲線に関しては藤田らの報告があるが³⁾、一方で、対象や年代を考慮すると米国における成長曲線¹²⁾もダウン症候群の児の成長や栄養状態を評価するのに有益である。一般的に乳幼児期のダウン症児は小さめという先入観からの病的な体重増加不良が見逃されることがないように、ダウン症児の成長曲線と比較することが望ましい。そうすることで正常範囲内の経過か、あるいは体重増加不良として原因精査をするかの判断の一助となり得る。また、ダウン症児の成長曲線に沿って成長していることが確認できれば、健常児と比べて小柄なダウン症児をもつ保護者の不安解消にもなると思われる。

新生児・乳児消化管アレルギー（クラスター 3）において、緩やかな体重増加が続いていた場合には診断が遅れていた可能性がある。その際は、成長曲線からの乖離が大きくなっていることに気付き、新生児・乳児消化管アレルギーを疑うことができるかが肝要であろう。本症例では新生児訪問からの継続した保健師の

介入によって、診断に難渋する新生児・乳児消化管アレルギー（クラスター 3）を速やかに診断し得た。乳幼児期の栄養障害は、その後の成長・発達に大きく影響し、時に不可逆的な後遺症を残す恐れがある。体重増加不良の評価が複雑になる基礎疾患をもつ乳児については、特にその程度を慎重に評価し、ほかに体重増加不良の要因となる疾患が見当たらない場合は、新生児・乳児消化管アレルギーを鑑別することが望ましいと考えられた。

IV. 結 論

体重増加不良のみの症状を呈する新生児・乳児消化管アレルギーのダウン症児を経験した。下痢と体重増加不良を主徴とするクラスター 3 の新生児・乳児消化管アレルギーは、症状や検査からの診断に難渋することが多い。ダウン症児は基礎疾患や合併症による体重増加不良もしばしば見られるため、それらとの鑑別も必要である。本症例は食物経口負荷試験で診断したが、そこに至るまでの過程と、その後の栄養状態改善の評価において、ダウン症児の成長曲線との比較が有用であった。また、病院での体重計測だけでなく、保健センターの保健師の介入によりきめ細かな哺乳指導と経過の確認を行うことができた。

学会発表

第 80 回日本小児科学会滋賀地方会 (2018 年 10 月 13 日)
利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 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, 日本小児栄養消化器肝臓病学会ワーキンググループ. “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/index.html> (参照 2021.01.15)
- 2) Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382(24): 2344-2352.
- 3) 藤田弘子, 吉岡隆之, 福岡希代子, 他. ダウン症候群の自然成長 (その 1). *小児保健研究* 2003; 62(3): 392-401.
- 4) Bull MJ. Health supervision for children with down syndrome. *Pediatrics* 2011; 128(2): 393-406.
- 5) Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.

- 6) 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. “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)”. Minds ガイドラインライブラリ. <https://minds.jcqh.or.jp/n/med/4/med0351/G0001047> (参照 2021.01.15)
- 7) Nowak-Wegrzyn A, Katz A, Mehr SS, et al. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1114-1124.
- 8) 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(3): 685-688, e1-e8.
- 9) 所 陽香, 梅田千里, 柳 澤妙, 他. 体重増加不良から新生児-乳児消化管アレルギーの診断に至った男児例. *小児科診療* 2015; 78(12): 1845-1848.
- 10) Shoda T, Matsuda A, Arai K, et al. Sera of patients with infantile eosinophilic gastroenteritis showed a specific increase in both thymic stromal lymphopoietin and IL-33 levels. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138(1): 299-303.
- 11) 野村伊知郎. 新生児 - 乳児消化管アレルギーの診断と治療の進め方. *小児科* 2016; 57(11): 1369-1385.
- 12) Zemel BS, Papan M, Stallings VA, et al. Growth charts for children with down syndrome in the United States. *Pediatrics* 2015; 136(5): e1204-e1211.

[Summary]

Down syndrome is the most common genetic disorder, and it is associated with slower growth during infancy. Some of the underlying reasons for slower growth are milk or food deficiency due to poor muscle tone, congenital heart disease, gastrointestinal disease, and thyroid dysfunction. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in neonates and infants causes gastrointestinal symptoms such as vomiting, diarrhea, and melena. Given that this allergy has no characteristic symptoms other than poor weight gain, its diagnosis is difficult because it needs to be distinguished from other gastroenterological diseases and has few specific laboratory findings. We treated an infant with Down syndrome who developed a non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy (cluster 3) that caused only poor weight gain. Growth charts for children with Down syndrome and cooperation between doctors and public health nurses were useful for determining the underlying cause of poor weight gain and contributed to assessing growth improvement in this case.

Key words: non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy, Down syndrome, poor weight gain, growth chart