

原著

当院で経験した Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)
10症例の検討松田愛理¹⁾, 辻慶紀²⁾, 古本哲朗²⁾, 寺内芳彦²⁾, 中山智孝²⁾

要旨 : Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) は IgE を介さない食物アレルギーの一種で、嘔吐・下痢などの消化器症状を認める疾患概念である。本邦では、原因食物として、乳、卵黄が多く報告されているが、近年はそれ以外の固形食物による FPIES の報告も増えている。2021年4月から2022年10月までに当院で最終的に FPIES と診断した10症例を後方視的に検討したので報告する。

症例は日齢9から生後11か月までの男児5例、女児5例であった。原因食物は、乳3例、卵黄4例、大豆2例、小麦1例であった。すべての症例で臨床症状による診断基準を満たした。経口負荷試験を実施した5症例のうち、厳密に診断基準を満たしたのは1症例のみであった。2022年12月現在、本邦では FPIES に関する大規模調査は無く、症例の診断方法・臨床的特徴・管理方法などに関するさらなるデータの蓄積が必要とされている。

キーワード : Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), 食物蛋白誘発胃腸症, 嘔吐, 下痢, 食物経口負荷試験 (Oral food challenge test, OFC)

はじめに

Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) は非 IgE 依存性の食物アレルギーであり、重症の場合、ショックを引き起こす可能性がある¹⁾。日本の場合、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) としてガイドラインが作成されており、2009年に行われた東京都の全数調査では、総出生数に対して、発症率は0.21%であった²⁾。国際的な調査によると、FPIES 累積発生率は0.15~0.75%と報告されている^{3,4)}。決して稀な疾患ではないものの、その認知度は低く、病態生理学、診断、および管理に関して質の高い研究が不足している。

今回、様々な原因食物に対する FPIES の10症例を経験した。そのうち3症例については経過を報告し、10症例について文献的考察を加えて報告する。

症例

症例1 : 日齢9 男児

主訴 : 嘔吐

出生歴 : 在胎41週6日, 出生体重3560g, Apgar score 1分後: 7点 / 5分後: 8点

既往歴 : 新生児黄疸 (光線療法実施)

家族歴 : アレルギーなし

現病歴 : 母乳とミルクの混合栄養で嘔吐なく経過し、日齢6で退院した。日齢9から授乳後の頻回嘔吐が出現した。日齢11から一回授乳量を減量して経過観察されていたが、授乳ごとの嘔吐が持続するため、日齢12に当院を受診、同日精査加療目的に入院した。

入院時現症 (日齢12) : 体温: 37.1℃, 脈拍: 155回/分, 呼吸: 52回/分, SpO₂: 98%, 体重: 3560g (+6g/day), 活気: 良好, 咽頭: 発赤なし, 肺音: 清, ラ音なし, 心音: 整, 雑音なし, 腹部: 平坦・軟, 腸蠕動音良好, 腫瘤触れず, 皮膚: 発疹なし
便検査 : (便迅速抗原検査) ノロウイルス (-), ロタウイルス (-), アデノウイルス (-), (便培養) Escherichia coli

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医

²⁾ 〃 小児科

腹部 X 線検査：臥位で腸管ガス像の分布異常なし、便貯留あり

腹部超音波検査：幽門筋肥厚なし

血液検査：WBC 13130 / μ L (Neu 3414 / μ L (26%), Eos 459 / μ L (3.5%)), Plt 65.4×10^4 / μ L, CRP 0.05 mg/dL

入院後経過：日齢 14 から加水分解乳を併用しつつ経過をみたところ、嘔吐回数は減り、体重は順調に増加した。しかし、日齢 16 から血便が出現したため、日齢 17 から母乳を中止して加水分解乳のみに変更した。その後、嘔吐・血便は徐々に減少し、日齢 20 に完全消失した。同日より母の乳製品摂取を制限して母乳摂取を開始し、嘔吐・血便の再燃なく経過したため、日齢 21 に退院した。以降は、嘔吐なく経過している。

症例 7：11 カ月 女児

主訴：嘔吐

出生歴：在胎 40 週 4 日、出生体重 2250g, Apgar score 1 分後：5 点 /5 分後：8 点

既往歴：軽度新生児仮死、新生児呼吸障害

家族歴：アレルギーなし

現病歴：生後半年頃から卵黄摂取を開始し、10 カ月時には、卵黄と卵白が 1/2 個摂取可能であった。11 カ月時、固ゆで卵白と卵黄を 1/4 個摂取直後に嘔吐を 2 回繰り返した。数日後、卵ボーロを 4 粒摂取してから 30 分後に 4、5 回の嘔吐と下痢があった。1 歳時、固ゆでの卵白のみを 1 口摂取してすぐに嘔吐した。1 歳 1 カ月時、卵ボーロ 9 個を摂取してから 30 分後に頻回の嘔吐が出現した。下痢はみられなかった。すべて即時型反応であり、卵白の IgE 依存性食物アレルギーが疑われ、1 歳 2 カ月時、卵黄のみの負荷試験を行った。卵黄摂取から約 1 時間 45 分後に大量の嘔吐がみられた。その後も大量の嘔吐を繰り返したため、卵黄による FPIES と考えられ、入院加療とした。

入院時現症：体温：37.5°C、脈拍：135 回 / 分、SpO₂：98%、体重：8600g、活気：良好、咽頭：発赤なし、肺音：清、ラ音なし、心音：整、雑音なし、腹部：平坦・軟、皮膚：発疹なし

血液検査：WBC 13210 / μ L (Neu 4293 / μ L (32.5%), Eos 132 / μ L (5.5%)), Plt 40.5×10^4 / μ L, CRP 0.01 mg/dL

入院後経過：補液で経過観察をし、嘔吐の再燃な

く経過した。頻回嘔吐のみの経過と症状の発現時間からは、卵黄による FPIES が疑われた。卵除去で外来フォローとした。卵黄、卵白除去のまま、症状の再燃は見られていない。

症例 8：6 カ月 女児

主訴：嘔吐

出生歴：在胎 38 週 4 日、出生体重 2712g, Apgar score 1 分後：8 点 /5 分後：9 点

既往歴：なし

家族歴：アレルギーなし

現病歴：生後 5 カ月までは豆腐の摂取はなく、生後 6 カ月時に豆腐 (大さじ 1) の摂取から 2 時間後、嘔吐が見られた。約 1 週間後、豆腐 (大さじ 1) の摂取から 2 時間後、大量に嘔吐した。大豆による FPIES が疑われ、7 カ月時、豆腐負荷試験目的に入院した。

入院時現症：体温：36.7°C、脈拍：150 回 / 分、呼吸：22 回 / 分、SpO₂：100%、体重：7040g、活気：良好、肺音：清、ラ音なし、心音：整、雑音なし、腹部：平坦・軟、皮膚：発疹なし、やや乾燥

血液検査：WBC 17000 / μ L (Neu 2210 / μ L (13.0%), Eos 510 / μ L (3.0%)), Plt 41.2×10^4 / μ L

入院後経過：入院後、豆腐 (大さじ 1) を摂取した。摂取から 2 時間半後、大量の嘔吐を認めた。そのさらに 10 分後、再度大量の嘔吐があり、ヒドロコルチゾンの点滴静注とメトクロプラミド静注を行った。顔色不良や血圧低下、体温低下は認めなかった。20 分後、再度嘔吐し、嘔吐後は入眠した。その後、嘔吐や下痢症状は認めず、翌日退院した。厳密には、FPIES の経口負荷試験による診断基準は満たさなかったが、繰り返す嘔吐から大豆による FPIES と診断した。大豆食品の摂取を禁止して、外来フォロー中であり、以降嘔吐なく経過している。

考察

FPIES は嘔吐や下痢など消化器症状のみを呈する非 IgE 依存性アレルギー疾患である。FPIES の診断は、International consensus guidelines に基づき、臨床症状による診断基準 (Major criteria と Minor criteria 3 つ以上) を満たす (表 1)、もしくは食物経口負荷試験 (Oral food challenge test, OFC)

による診断基準 (Major criteria と Minor criteria 2つ以上) を満たす (表2) 場合に FPIES と診断する¹⁾。詳細な問診でも診断が難しい場合、例えば、原因食物がわからない、症状発現の時間が非典型的、原因食物と思われる食物を除去しても症状が持続する場合には OFC を実施することが有用とされている¹⁾。しかし、OFC を実施した症例の最大 50% が治療を必要とした³⁾ という報告もあり、注意して実施する必要がある。FPIES には疾患特異的な検査項目がないため、診断に苦慮することもある。特に固形食物に対する FPIES は離乳食開始 (乳児期後期) 以降に発症することが多く、その時期には感染性胃腸炎による嘔吐も少なくないため、初発症状による鑑別は困難である。

反復する嘔吐の鑑別は外科疾患、感染症、アレルギーなど多岐にわたる。全ての疾患を除外するためには、内視鏡や造影検査など侵襲度の高い検査を

する必要があるが、侵襲度の高い検査に進む前に、FPIES を想起する必要がある。

今回、日齢9から生後11カ月の男児5例、女児5例の FPIES について検討した (表3)。10例の原因食物は、乳3例、卵黄4例、大豆2例、小麦1例であった。すべての症例で臨床症状による診断基準を満たした。OFC を実施した5症例のうち、Minor criteria の2項目以上を満たし、厳密に OFC による診断基準を満たしたのは1症例のみであった (表4)。そのため、現在の OFC の診断基準を満たさない症例も多いと考えられる。FPIES は診断が難しく、嘔吐症状を FPIES として誤診されている可能性もある。FPIES であったとしても、感染性胃腸炎などの診断にされてしまい、正しく診断されていない可能性もある。児の食事が不必要に制限されてしまうと、体重増加不良、発育不良といった症状が出現する可能性がある¹⁾。また、FPIES が正しく

表1 臨床症状による診断基準 (major criteria + minor criteria \geq 3)

Major criteria	Vomiting in the 1-to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms
Minor criteria	1, A second (or more) episode of repetitive vomiting after eating the same suspect food
	2, Repetitive vomiting episode 1-4h after eating a different food
	3, Extreme lethargy with any suspected reaction
	4, Marked pallor with any suspected reaction
	5, Need for emergency department visit with any suspected reaction
	6, Need for intravenous fluid support with any suspected reaction
	7, Diarrhea in 24h (usually 5-10h)
	8, Hypotension
	9, Hypothermia

表2 OFC による診断基準 (major criteria + minor criteria \geq 2)

Major criteria	Vomiting in the 1-to 4-h period after ingestion of the suspect food and absence of classic IgE-mediated allergic skin or respiratory symptoms
Minor criteria	1, Lethargy
	2, Pallor
	3, Diarrhea 5-10h after food
	4, Hypotension
	5, Hypothermia
	6, Increased neutrophil count of \geq 1500 neutrophils above the baseline count

表3 症例まとめ

症例	発症年齢	性別	症状	原因食物	症状出現までの時間	家族歴	末梢血好酸球(%)	総IgE(IU/mL)	好中球数(/ μ L)	特異的IgE(UA/mL)	便中好酸球
1	0歳9日	男	嘔吐	乳	0-3時間	なし	3.5	355		牛乳11.70 α ラクトアルブミン4.51 β ラクトグロブリン15.70 カゼイン4.22	陰性
2	0歳14日	男	嘔吐 血便	乳	0-3時間	なし	9.3	8		牛乳<0.10 α ラクトアルブミン<0.10 β ラクトグロブリン<0.10 カゼイン<0.10	陰性
3	0歳18日	女	嘔吐 血便	乳	0-3時間	母：アトピー	2.5	1		牛乳<0.10 α ラクトアルブミン<0.10 β ラクトグロブリン<0.10 カゼイン<0.10	
4	7カ月	男	嘔吐	卵黄	2時間後	母：アトピー性皮膚炎、 喘息、牛乳アレルギー 父：花粉症	2.7	11		卵白<0.10 卵黄<0.10 オボムコイド<0.10	
5	7カ月	女	嘔吐	卵黄	2-3時間後	不明	3.0	4	1401--7746	卵白<0.10 卵黄<0.10 オボムコイド<0.10	
6	8カ月	女	嘔吐 下痢	卵黄	2-3時間後	不明	6.7	52		卵白3.52 オボムコイド1.69	
7	11カ月	女	嘔吐 下痢	卵黄	卵ボ一口：30分後 卵黄で1.5~2.5時間後	母：喘息、慢性鼻炎	5.9	20		卵白7.23 卵黄1.53 オボムコイド6.72	
8	6カ月	女	嘔吐	大豆	2.5時間後	不明	1.5	25	2210--2292	大豆<0.10 Glym4<0.10	
9	6カ月	男	嘔吐 下痢	大豆	2時間後	不明	5.9	36		大豆<0.10 Glym4<0.10	
10	7カ月	男	嘔吐	小麦	2-3時間後	兄：アトピー性皮膚炎	2.8	63	1590--2510	小麦<0.10	

表4 OFC による診断基準（症例1,2,3,6,9は OFC 未実施）

症例	Major criteria	Minor criteria
1		
2		
3		
4	○	×
5	○	6,好中球上昇
6		
7	○	×
8	○	×
9		
10	○	1,活気低下、4,血圧低下

診断されていないことにより、原因食物を摂取して hypovolemic shock になる可能性もある。そのため、正しい診断と管理が必要とされている。

OFC 前後の好中球数の上昇は診断基準の項目の1つとなっているが、好中球数上昇のピークは OFC 後6時間⁵⁾と記載されている。本症例では嘔吐直後に好中球数を測定しており、正確な好中球数上昇を評価できていないと考える。FPIES は、15% に hypovolemic shock を引き起こす³⁾とされており、輸液による蘇生が時には必要である。細胞性炎症を

抑制する目的でステロイド薬の投与も考慮されている。また、嘔吐に対して、オンダンセトロン¹⁾の投与が推奨されている¹⁾が、日本では保険適応はなく、安全性を含めてさらなる検討が必要である。本症例の OFC では、補液とステロイドの点滴を要するような頻回の嘔吐を呈した症例が多かった。また、ステロイドの使用により正確な好中球数を評価できないと考え、血液検査を実施しなかった症例が多かった。すべての施設で迅速に好中球数を測定できる訳ではないため、たとえ Major criteria のみを満た

した場合でも、臨床医の判断で OFC 陽性とみなしてよい¹⁾とされており、実際の臨床現場では、本症例のように Major criteria のみを満たした場合でも FPIES と診断することが多い。

FPIES は通常特異的 IgE 陰性となるが、当院で経験した 10 症例中 3 症例で原因食物に対する特異的 IgE が陽性となった。Jean C.C. らの研究では FPIES でも 24% の症例で特異的 IgE が陽性となった報告がある。また、乳に対する特異的 IgE が陽性の場合、3歳を超えて乳による FPIES が持続する危険性があるとの報告もある⁵⁾。

症例 1, 2, 3 では新生児期の乳による FPIES について比較した。新生児期には IgE 依存性アレルギー反応を認めること自体が少ないとされているが、症例 1 (日齢 9) では総 IgE 355 IU/mL と著明高値を認めた。1年後には 16 IU/mL へと低下しており、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た²⁾といえる。乳による FPIES は、抗原特異的リンパ球刺激試験 (antigen-specific lymphocyte stimulation test:ALST) といった補助的診断が有用²⁾とされており、本症例でも実施した (表 5)。ALST は遅延型過敏性反応における抗原特異的なヘルパー T 細胞の増殖により、抗原を推測する検査である⁶⁾。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、乳抗原以外の抗原に対する検査法が十分に確立していない⁴⁾。確定診断には、他の食物抗原同様に OFC が必須であるが、新生児や急性期の重症例など、負荷試験の結果で患児の状態悪化が予想されるような場合には、OFC を行うことは避けなければならない。本研究でも、3 症例とも新生児期に該当し、積極的な負荷試験の実施は困難であった。そのため、加水分解乳への変更による治療的診断とした。

すべての食品は FPIES を起こし得るが、地理的な違いを考慮しなければならない⁷⁾。多くの研究で、

乳は FPIES を引き起こす最も主要な液体食物 (44-70%) とされている^{5,7,8)}。乳は、より重篤な FPIES を引き起こす原因として一般的であり、その理由として早くから高用量摂取するからと考えられている⁸⁾。大豆は、米国と韓国の FPIES の乳児の 36-40% で一般的な原因食物となるが、他の地域では一般的ではない。異なる食生活、環境、または遺伝的要因によって FPIES の原因食物は地域ごとで異なる可能性が考えられている³⁾。

FPIES 患者では、約 50% にアトピー性疾患の合併があり、家族も 30-40% 程度にアトピー性疾患を認めると報告されている^{9,10)}。本研究でも、4 症例で家族または児に気管支喘息やアトピー性皮膚炎といったアトピー性疾患の合併を認めた。

耐性獲得のための OFC の実施時期については、国、栄養面や社会面からみた食品の重要性、個人の好みによってかなり異なる場合がある。米国では通常、1 回目の負荷試験から 12~18 カ月以内、韓国では、1 年以内¹⁾と国によって差があるものの、OFC を反復して行っていくことは重要である。今回提示した 10 症例に関しては、現在食物除去中であるが、時間をおいて耐性獲得のための OFC を実施する方針である。

FPIES は質の高い研究が不足しており、臨床転帰は十分に確立されていない。FPIES の診断に有用なバイオマーカーもなく、診断は臨床症状によって行われるため、診断されていない症例も多いと考えられる。これからは、症例データの蓄積により、診断方法、臨床的特徴、管理方法に関するさらなるアップデートが必要と考えられる。

結語

当院で経験した FPIES 10 症例について比較・考察した。FPIES の診断が遅れると、重篤な転帰を

表 5 抗原特異的リンパ球刺激試験 (antigen-specific lymphocyte stimulation test:ALST)

症例	κ -カゼイン	ラクトフェリン	ヒト α -ラクトアルブミン
1	+	+	-
2	-	+	-
3	-	+	-

とり得るため、迅速な診断が求められる。今後、より多くの症例研究を進めていくことが期待される。

引用文献

- 1) Anna Nowak-Wegrzyn, et al.: International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 139:1111-1126,2017
- 2) 野村伊知郎ほか：新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症診療ガイドライン. 14-22,2019
- 3) Mauro Calvani, et al.: Update on Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). *Acta Biomed* 92:1-13,2021
- 4) Alonso SB, et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome: Increased prevalence of this great unknown-results of the PREVALE study 143:430-433,2019
- 5) Jean Christoph Caubet, et al.: Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10 year experience. *J Allergy Clin Immunol* 134:382-389,2014
- 6) 松本健治：抗原特異的リンパ球幼若試験 (Antigen-specific lymphocyte proliferation test). *アレルギー* 65:1026-1027,2016
- 7) Amanda Agyemang, Anna Nowak-Wegrzyn.: Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: a Comprehensive Review. *Clinical Review in Allergy&Immunology* 57:261-271,2019
- 8) Antonella Cianferoni, et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 126:469-477,2021
- 9) Sam Mehr, et al.: Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 140:1323-1330,2017
- 10) Michelle C. Maciag, et al.: A Slice of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): Insights from 441 Children with FPIES as Provided by Caregivers in the International FPIES Association. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8:1702-1709,2020