

症例報告

小麦による food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) の1幼児例

清水 貴寛^{1)*}, 植田 穰^{1,2)}, 盛田 英司^{1,2)},
古賀 健史^{1,2)}, 小川 俊一^{1,2)}, 徳山 研一^{1,2)}

1) 埼玉医科大学病院 小児科

2) 埼玉医科大学病院 アレルギーセンター

症例 2歳10か月の男児。乳児期より繰り返す嘔吐、下痢といった症状を認めた。特異IgE抗体は陰性であったが、病歴より小麦と鶏卵の関与を疑い、生後11か月からこれらの除去開始により上記エピソードは消失した。除去解除の可否を明らかにする目的で小麦（うどん）による経口負荷試験を実施した。負荷開始170分後（全量98g摂取70分後）から、腹痛と数回の嘔吐、水様便などの症状が誘発され小麦による Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) と診断した。更に負荷試験翌日に一過性の発熱、血清CRP 9.69 mg/dl、プロカルシトニン 108.64 ng/ml と炎症反応の著明な上昇を認め、陰性化までに数日を要した。小麦による FPIES の報告は国内外を通して極めて稀であるが、小麦による食物アレルギーの1型として認識する必要があると思われる。

J Saitama Medical University 2019; 46(1): 15-19

(Received March 4, 2019/Accepted May 24, 2019)

Keywords: FPIES, wheat, CRP, procalcitonin, OFC

はじめに

非IgE依存型消化管食物アレルギーは、IgEを介さない免疫学的機序により消化器症状を認める疾患概念であり¹⁾、海外においては臨床症状から、Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)、Food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP)、Food protein-induced enteropathy (FPE) などのフェノタイプに分類されている¹⁾。原因食物として本邦では圧倒的に牛乳が多く報告されているが、海外では牛乳の他に大豆、米、麦なども報告されている²⁾。

今回我々は、本邦では報告の稀な、小麦が原因となったFPIESの1幼児例を経験した。本例では小麦経口負荷試験により摂取開始から3時間後に嘔吐・下痢といった消化器症状に加え、発熱の出現や血液検査における血清CRP・プロカルシトニンなどの炎症マーカーが著明に亢進したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

2歳10か月、男児。

主訴：小麦による食物アレルギーの疑い。

既往歴：在胎37週2日、3070g、自然経膈分娩にて出生。

生後10か月、運動発達遅滞、体重増加不良のための精査の結果、視床下部性甲状腺機能低下症と診断され、レボチロキシナトリウム内服中。

現病歴：生後7か月時より鶏卵や小麦を含有している離乳食や、卵ボーロを摂取した数時間後に嘔吐と下痢をきたすエピソードを繰り返していた。

生後10か月時に頻回の嘔吐と下痢を呈したため当科紹介となり、急性胃腸炎の診断で7日間入院した。さらに生後11か月時にバナナプリン（鶏卵、乳、バナナ含有）を摂取した数時間後に頻回の嘔吐を認め急性胃腸炎の診断で10日間入院した。いずれも入院後は絶飲食としたところ症状は速やかに改善した。経過から食物アレルギーを疑い、生後11か月時の入院中にブリックテスト（卵黄、卵白、牛乳、小麦）を行った。即時型反応はいずれも陰性であったが、8時間後に卵黄、卵白の部位に径10mm程度の発赤を認めた。膨疹は認めなかった。また同時に実施した卵黄、卵白に対する特異IgE抗体はともに陰性であった。臨床症状とブリックテストの結果から鶏卵アレルギーを疑ったが、

* 著者連絡先：埼玉医科大学病院 小児科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38 Tel：049-276-1218 Fax：049-276-1218
〔平成31年3月4日受付／令和元年5月24日受理〕

○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

小麦アレルギーを否定できなかったため、生後 11 か月の退院後より鶏卵と小麦両者の完全除去を開始したところ、その後消化器症状は出現しなくなった。

1 歳 6 か月時、小麦含有表示のあった、たらとひじきの炊き込みご飯を摂取したところ、4 時間後から頻回の嘔吐と下痢を認め、2 時間持続した。この時の特異 IgE 抗体検査では小麦、 $\omega 5$ グリアジン陰性であったが、卵白、卵黄特異 IgE 抗体が陽転化していた。その後、鶏卵と小麦の除去を続行した。このうち小麦はブリックテスト、特異 IgE 抗体共に陰性が続き、消化器症状との因果関係が必ずしも明らかでなかったため、解除の可否を決定するため、経口負荷試験を実施することとなった。

入院時現症：

身長 90.3 cm (−0.5 SD)、体重 14.8 kg (1.1 SD)。

体温 36.5℃、心拍数 98/分、収縮期血圧 96 mmHg、呼吸数 24/分。

胸部聴診上は呼吸音清、心音整で雑音はなかった。皮疹や浮腫を認めなかった。入院時施行のブリックテストでは、卵白が膨疹 (7×7 mm)、発赤 (17×12 mm) と即時型反応陽性であったが、小麦は陰性であった。

入院後経過 (Fig. 1)：

入院 2 日目に小麦の経口負荷試験を実施した。食材にはうどんを用いた。負荷方法は即時型反応の出現も考慮し、通常の即時型症状に対する負荷方法を実施し、その後の症状出現の時間的経緯を評価することとした。即ち、既報の方法²⁾に則り、20 分毎に 1 g, 2 g, 5 g, 15 g, 25 g, 50 g とうどんの摂取量を増量し総量 98 g となった時点で終了とし経過観察することとした。その結果、即時型症状の出現はなかったが、遅发型反応も考慮し経過観察していたところ、負荷試験開始 170 分後 (全量摂取後 70 分) に腹痛、嘔吐 2 回 (消化器症状 grade 2²⁾) が出現した。血圧は 103/80 mmHg, SpO₂ 98 % (室内気) で皮膚症状や呼吸器症状はなかった。180 分後 (全量摂取後 80 分) に水様便、嘔吐 3 回目 (消化器症状 grade 3²⁾) を認めた。直ちにヒドロコルチゾン 6.8

mg/kg を静注、腹痛が持続したため 185 分後 (全量摂取後 85 分) にエピネフリン 0.15 mg を筋注した。以降、腹痛は徐々に軽快し約 4 時間後に消失した。負荷試験翌日、38℃ 台の発熱が出現したため、血液検査を実施したところ、WBC 13730/μL (好中球 70.1%, リンパ球 23.0%), 血清 CRP 9.69 mg/dl, 血清プロカルシトニン 108.64 ng/ml と炎症反応の著明な上昇を認めた。便中好酸球は定性で 2+ と陽性であった。また、便中のノロウイルスやロタウイルス、アデノウイルスの迅速検査はいずれも陰性であったが、細菌性胃腸炎と菌血症の可能性を否定できないため便培養と 2 セットの血液培養を実施後、CTX 140 mg/kg/day の投与を開始した。なお、便培養検査、血液培養は陰性であることが後日判明した。発熱は 6 時間経過した時点で消失し、その後は下痢も寛解し症状の再燃を認めなかった。血液学的異常値はその後徐々に改善し (Table 1), 入院後 7 日目に退院となった。

なお、患児の鶏卵および小麦特異 IgE 抗体価の経時的推移は Table 2 に示したとおり、入院時実施の検査で、 $\omega 5$ グリアジンは陰性であったが、小麦はわずかに陽性 (0.56 IU/ml) となっていることが後日判明した。卵に関しては完全に陽転化している。

考 察

本症例は繰り返す嘔吐、下痢症状に対し鶏卵に加え、小麦アレルギーの関与も否定できなかったため、これら食物を除去したところ同症状の消失を見た。経過中小麦に対するブリックテスト、特異 IgE 抗体はともに陰性であった。このため、上記症状との因果関係の有無を明らかにするため、小麦経口負荷試験を実施したところ、繰り返す嘔吐・下痢・腹痛といった FPIES に合致する症状が誘発されたため、小麦による FPIES と診断した。本例では負荷により著明な炎症反応高値が認められた。

FPIES の診断基準として、Caubet らは以下を提案している³⁾。即ち、①発症が 2 歳未満、②原因食物摂取 2–4 時間

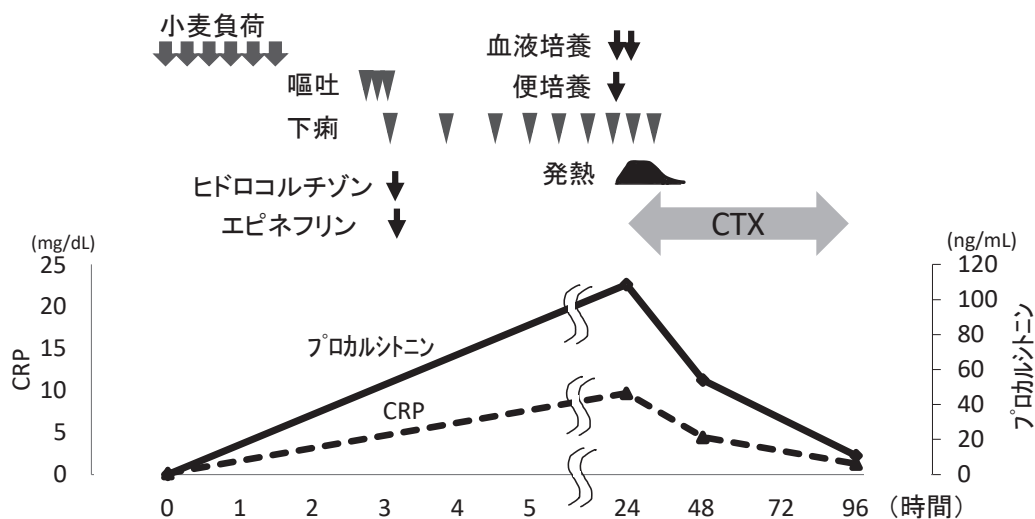


Fig. 1 Time courses of symptoms and laboratory data after provocation of wheat product.

Table 1 Changes in laboratory data after oral wheat challenge.

		経口負荷試験				
		前	1 日後	2 日後	4 日後	8 日後
WBC	(μ l)	7270	13730	10550	5880	6320
NEUT	(%)	35.3	70.1	41.2	29.1	24.8
LMPH	(%)	53.0	23.0	48.7	62.4	60.4
EOSI	(%)	6.9	0.2	2.9	2.9	7.1
RBC	($\times 10^6/\mu$ l)	467	401	443	460	428
Hb	(g/dl)	12.2	10.5	11.6	12.1	11.1
PLT	($\times 10^3/\mu$ l)	43	41.7	43.7	45.6	39.7
CRP	(mg/dl)	0.13	9.68	4.41	1.25	0.15
プロカルシトニン	(ng/ml)	0.09	108.64	53.92	10.82	0.59
TNF- α	(pg/ml)	1.25	1.37			
TP	(g/dl)		5.6	5.8	6.2	6.1
ALB	(g/dl)		3.2	3.4	3.7	3.8

Table 2 Time course of serum IgE antibody levels.

	11 か月	1 歳 6 か月	1 歳 11 か月	2 歳 10 か月
非特異 IgE	54	65	142	222
卵白	0.10	2.20	1.22	16.90
卵黄	0.10	0.25	0.28	0.67
オボムコイド	0.10	0.10	0.10	25.10
小麦	0.10	0.10	0.10	0.56
ω 5 グリアジン	0.10	0.10	0.10	0.10
牛乳	0.55	0.17	0.18	0.25
バナナ			0.10	0.65

単位: UA/ml

以内に反復性嘔吐性嘔吐、蒼白、嗜眠を誘発する。症状は数時間継続し、多くは 6 時間以内に寛解する。5-10 時間で下痢を認めることがある。③ IgE を介する反応を示唆する症状がない。④原因食物蛋白除去で症状が寛解する。⑤再曝露や経口負荷試験により、2-4 時間以内に典型的な症状を誘発する。あるいは、経口負荷試験をしていない場合は、2 回の典型的なエピソードの既往を必要とする、の 5 項目である。本症例では①～⑤すべてを満たしており、小麦による FPIES と診断した。

FPIES の原因となる頻度の高い食物としては、牛乳や大豆があげられ、特に牛乳は多数の報告がある。一方、小麦による FPIES の報告は国内外を通して稀である。Caubet らによる FPIES 160 症例の集計結果では、牛乳は 70 例、大豆は 66 例と多かったのに対し、小麦は 160 症例中 2 例のみ (1.3%) であった⁴⁾。本邦では、我々の調べ得た範囲内で小麦による FPIES は 3 報告 5 症例⁵⁻⁷⁾ のみであり、いずれも原著ではなく学会報告 (抄録) であった。これらの 5 症例では摂取から数時間での頻回な嘔吐から症状出現を認めており、小麦特異 IgE 抗体は陰性であった。このうち、1 例のみは便中好酸球の記載があり、本例と同様、陽性所見

を認めていた。その他、血中 CRP については 1 症例で記載があり陽性となっていたが、本例で著明な高値を示したプロカルシトニンについてはいずれも記載がなかった。以上より本例では小麦負荷により血中の炎症マーカーが著明に増加したものの、小麦による FPIES が他の食物によるものに比べて一般的に強い炎症反応を惹起するの否かは不明である。

本症例では、小麦負荷試験後にプロカルシトニンが一過性の著明な上昇を認めたが、負荷試験以前の小麦を摂取した際のエピソードの症状出現時にはプロカルシトニンを測定しておらず、再現性は確認できていない。しかしながら、本邦において関谷らはミルク摂取後に発熱、下痢、体重減少と CRP 上昇、プロカルシトニン上昇を伴った FPIES 症例を報告しており⁸⁾、プロカルシトニン上昇が FPIES の病態に関与している可能性が示唆される。プロカルシトニンはアミノ酸 116 個よりなる分子量約 13 kDa のペプチドで、通常カルシトニンの前駆体として甲状腺 C 細胞で合成されるが、細菌感染症の際には炎症性サイトカイン (IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-6 など) により肺・腎臓・肝臓・脂肪細胞・筋肉といった全身の臓器で産生され高値を呈する⁹⁾。細菌感染症以外にプロカルシトニン上昇をきたす原因としては、川崎病や若年性特発性関節炎、周期性発熱症候群などの免疫学的疾患が報告されているが¹⁰⁾、その機序については述べられていない。一方、FPIES 乳児 28 例の小腸生検を実施したところ、絨毛の萎縮例では非萎縮例に比べて TNF- α が強く発現していたという報告がある¹¹⁾。このため、本例ではプロカルシトニン上昇に TNF- α が関与している可能性を考え、発症 24 時間後の血中 TNF- α を測定し、発症前値と比較した。その結果、いずれも感度以下であり、プロカルシトニン上昇への TNF- α の関与は証明されなかった。しかしながら、血中 TNF- α 上昇の半減期は数時間と短く、本例では測定の時期が症状出現後 24 時間と遅かった

ため検出できなかった可能性も否定出来ない。古川らは川崎病における検討にて、血中 TNF- α の活性の評価には、半減期がより長いため TNF- α そのものより可溶性 TNF 受容体 type I (soluble TNF-receptor type I, sTNF-RI) を測定した方がよい¹²⁾ と報告しており、本症例でも sTNF-RI を測定すべきであったかもしれない。

入院時に検査した特異 IgE 抗体検査で、 ω 5 グリアジンは陰性であったが、それまで陰性であった小麦が軽度陽性となっていた。しかしながら本例において小麦による誘発症状が IgE を介していたとは考えにくい。その理由として、第一に即時型反応としては症状の出現が時間的に遅かったこと、第二に IgE 依存型反応では一般的に稀な CRP などの炎症マーカーが著明に上昇していたこと、さらに IgE 抗体陽性といっても極めて軽微な増加であったことなどである。FPIES の中にはその症状出現中あるいはその後の経過観察中に当該アレルゲンに対する特異 IgE 抗体が検出される非典型例 (atypical FPIES) の一群が存在することはよく知られる^{4,13)}。これらの一部はのちに IgE 依存型アレルギーを呈していくと言われている¹³⁾。特に人工乳による FPIES の症例で当該アレルゲンに IgE 抗体を有する児のうち 35% のちに IgE 依存型食物アレルギーに表現型を変えたという報告⁴⁾ もある。本例も今後、経過観察が必要と思われる。

本症例では、既往歴や検査所見から、小麦に加え鶏卵アレルギーを併発していた可能性が高い。Caubet ら⁴⁾ は、固形食物の FPIES 患者のうち 50% 以上は 2 つ以上の食物がその原因となっていると報告しており、本例では FPIES の原因が鶏卵と小麦であった可能性がある。ただし、本例では経過中に鶏卵特異 IgE 抗体は強陽性となっており、今後、鶏卵に対しても経過観察が必要と考えられる。

結 語

今回、我々は小麦による FPIES を経験した。小麦はうどんやパン、パスタを始めとし、現在の日本の食文化ではとても身近なものとなっているが、そのような小麦でも FPIES を起こしうることを、日常診療において留意する必要があると思われた。

引用文献

- 1) Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J allergy Clin Immunol* 2015; 135: 1114-24.
- 2) 食物アレルギー診療ガイドライン 2016. 東京: 協和企画; 2016.

- 3) Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2017; 28: 6-17.
- 4) Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 382-9.
- 5) 久保田知樹, 花香真宣, 川真田伸子, 名和葉子, 岡田靖, 辰巳研一. 5 歳で発症し耐性が獲得されずにキャリアーオーバーした小麦による FPIES (Food protein-induced enterocolitis syndrome) と考えられる 18 歳女児例. *日本小児アレルギー学会誌* 2011; 25: 569.
- 6) 柴田文恵, 井上雅之, 橋田暢子, 和田泰三, 東馬智子, 小泉晶一, 他. 小麦を原因とする FPIES における抗原負荷後の末梢血ならびに腸管好酸球活性化の解析. *日本小児科学会雑誌* 2007; 111: 258.
- 7) 苛原誠, 小川由紀子, 市岡隆男, 寺田知正, 鈴江真史, 山田進一. 離乳食開始後に発症し、小麦による消化管アレルギー (IgE 非依存型) が疑われた 3 例. *アレルギー* 2014; 63: 572.
- 8) 関谷博顕, 芝剛, 佐野史絵, 吉村真一郎, 岡田雅行, 山中忠太郎, 他. 血清プロカルシトニン高値を示した food protein-induced enterocolitis syndrome の 1 新生児例. *天理医学紀要* 2010; 13: 71-7.
- 9) Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 206-17.
- 10) 竹谷健, 吉川陽子, 内田由里, 葛西武司, 安田謙二, 金井理恵, 他. 小児の発熱性疾患におけるプロカルシトニンの臨床的意義の検討. *小児科臨床* 2009; 62: 1129-35.
- 11) Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor β 1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF- α in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 150-4.
- 12) 古川漸. 川崎病—何がどこまでわかったか—. *小児感染免疫* 2008; 20: 489-95.
- 13) Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 149-56.

A pediatric case of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) caused by wheat

Takahiro Shimizu^{1)*}, Yutaka Ueda^{1,2)}, Eiji Morita^{1,2)}, Takeshi Koga^{1,2)},
Shunichi Ogawa^{1,2)}, Kenichi Tokuyama^{1,2)}

1) Department of Pediatrics, Saitama Medical University Hospital

2) Allergy Center, Saitama Medical University Hospital

A 2-year and 10-month-old boy was admitted to our hospital in order to undergo an oral food challenge (OFC) with wheat. From infancy, he had repeatedly showed symptoms of vomiting and diarrhea. Based on his medical history, allergies to hen eggs and wheat were suspected to be the cause of these symptoms, although specific IgE antibodies to these allergens were not detected. Thus, these foods were eliminated from his diet starting at 11 months of age, and thereafter, the symptoms dramatically disappeared. An OFC to wheat (using udon, a Japanese noodle) was scheduled in order to decide whether or not the elimination of wheat should be continued. At the OFC, abdominal pain, repeated vomiting and watery diarrhea, which were compatible with the symptoms of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), appeared 170 min after he started eating (70 min after eating 98 g in total). The next day, a transient fever appeared, and the serum levels of C-reactive protein and procalcitonin were remarkably elevated (9.69 mg/dl and 108.64 ng/ml, respectively). It took several days for the levels to return to a normal range. This case shows that wheat could be the cause of FPIES, although the prevalence is very low.