

症例報告

食物経口負荷試験で非典型的な皮膚症状を呈した 食物蛋白誘発胃腸炎

高橋 篤史¹⁾, 波多野 道弘^{2, 3)}, 岩本 眞理²⁾

¹⁾ 横浜医療センター 小児科

²⁾ 済生会横浜市東部病院 小児科

³⁾ はたの東神奈川キッズクリニック

要 旨: 新生児期に急激な消化器症状を呈し、遠隔期の牛乳負荷試験で非典型的な皮膚症状を呈した食物蛋白誘発胃腸炎 (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome: 以下 FPIES) の一例を経験した。日齢 1 より調製粉乳を開始し、日齢 8 より急激に消化器症状を呈しショック状態に陥った。絶食補液管理とし全身状態が安定したところで、乳による FPIES を考え、アミノ酸乳を開始し消化器症状が消失し、体重増加を確認した。牛乳、カゼイン、 α ラクトアルブミン、 β ラクトグロブリンに対する特異的 IgE は全て陰性だったがラクトフェリンに対する特異的リンパ球刺激試験が陽性だった。生後 13 か月時に施行した牛乳負荷試験では消化器症状は見られず、皮膚の紅斑のみが認められた。FPIES としての負荷試験は厳密には陰性だったが、この皮膚症状が FPIES の非典型的な症状の可能性が示唆され、報告する。

Key words: 食物蛋白誘発胃腸炎 (food protein-induced enterocolitis syndrome), 特異的リンパ球刺激試験 (allergen-specific lymphocyte stimulation test), 食物経口負荷試験 (oral food challenge)

はじめに

新生児-乳児消化管アレルギーは、食物抗原が原因となり消化管において非 IgE 依存性のアレルギー炎症を起こす疾患の総称である。下痢、嘔吐、哺乳力減少、不活発、体重増加不良などの症状を呈する。この消化管アレルギーのうち新生児期から乳児期に下痢と嘔吐を主症状とするものは食物蛋白誘発胃腸炎 Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) と呼ばれる¹⁾。FPIES の確定と耐性獲得の確認には、食物経口負荷試験が重要であり、病的な嘔吐、血便、下痢、発熱、活動性低下、血圧低下等の症状が再現された場合を陽性とするが、皮膚症状に関する報告は多くない。我々は乳による新生児期発症の FPIES 症例が、食物経口負荷試験で消化器症状を示さずに皮膚症状のみを認めた症例を経験した。臨床経過と特異的リンパ球刺激試験 (ALST: allergen-specific

lymphocyte stimulation test) 陽性から FPIES に矛盾しないが、食物経口負荷試験時の症状が非典型的だったため報告する。

症 例

症例：日齢 11 男児

主訴：嘔吐、活気不良

家族歴：母が甲状腺機能低下症のため甲状腺ホルモン製剤内服中

周産期歴：在胎 41 週 0 日 2998g で出生。Apgar score 7 点 / 8 点。気胸による呼吸障害のため NICU に入院した。

日齢 1 に調製粉乳を開始し日齢 3 に母乳を併用し日齢 7 に退院した。先天代謝スクリーニング検査は陰性だった。NICU 入院中に消化器症状は認めなかった。

現病歴：日齢 8 の夜間より下痢が出現し、日齢 9 より嘔

高橋篤史, 神奈川県横浜市戸塚区原宿 3 丁目 60-2 (〒245-8575) 横浜医療センター 小児科
(原稿受付 2021年 8月15日 / 改訂原稿受付 2021年 8月30日 / 受理 2021年 8月31日)

表1 入院時検査所見

WBC 14210/ μ l	ALT 8U/l	TSH 0.60 μ U/ml
Neut 56.0%	LDH 313U/l	FT3 1.4pg/ml
Eo 2.0%	CK 79U/l/dl	FT4 0.8ng/dl
Lym 32.0%	BUN 25.5mg/dl	Lac 12.0mg/dl
Hb 10.1g/dl	Cr 0.64mg/d	APTT 30.5
Ht 30.2%	UA 10.8mg/dl	PT-INR 1.25
PLt 45.6 $\times 10^3$ / μ l	Na 143mEq/l	Fib 258mg/dl
TP 5.2g/dl	K 4.5mEq/l	FDP 8.8 μ g/ml
Alb 3.0g/dl	Cl 117mEq/l	D-dimer 3.3 μ g/ml
T-Bil 2.4mg/dl	Ca 9.0mg/dl	
	Glu 118mg/dl	
	CRP 0.74mg/dl	

【静脈血液ガス】PH 7.184, HCO₃ 13.4mEq/L, BE -13.9mEq/L
 【尿検査】特記所見なし
 【便検査】潜血 (+)、好酸球 (-)
 【培養検査】血液、髄液、尿、咽頭、便、起菌菌の検出なし
 【髄液検査】特記所見なし

乳量低下と嘔吐1回、下痢2回を認めた。日齢10に助産師外来を受診し、体重2762g (出生時-7.9%)と減少を認めたが、外来では全身状態が保たれていたため帰宅した。しかし帰宅後から哺乳のたびに嘔吐するようになり、日齢11に発熱、活気不良を認め、当科をショック状態で受診し、精査加療目的に入院した。入院時現症：体重2480g (出生時-17.3%)、体温39.6℃、心拍数200回/分、血圧は測定不能だった。全身チアノーゼを認め、末梢冷感著明で体動なし。大泉門陥凹あり。自発呼吸は弱く啼泣なし。胸腹部に異常所見は認めなかった。皮膚ツルゴールが著明に低下していた。入院時検査：血液検査 (表1) ではWBC 14210/ μ l, Neut 56.0%, Lym 32.0%, CRP 0.74mg/dlと炎症反応が弱陽性だった。脱水のため、Cre 0.64mg/dl, UA 10.8mg/dlと上昇していた。便潜血は入院時陽性だった。便中好酸球検査は施行できなかった。胸腹部X線検査では心胸郭比42%と縦隔陰影の狭小化を認めた。入院時の頭部と胸腹部の超音波検査では下大静脈虚脱を認めたがその他に特記所見を認めなかった。血液、髄液、尿、便の各種培養検査では、有意な起炎菌は検出されなかった。各種便ウイルス迅速検査は陰性だった。アシルカルニチン・アミノ酸分析と尿中有機酸分析は異常所見を認めなかった。

入院後経過：入院時に生理食塩水40ml (16ml/kg) ボーラス投与し、脈拍を触知するようになった。入院までの経過、発熱、炎症反応陽性から敗血症を考慮してアンピシリン (ABPC) 300mg/kg/day, セフトキシム (CTX) 300mg/kg/dayの抗菌薬2剤と補液による加療を開始した。入院後1時間で排尿を認め、ショックを離脱した。絶飲食、輸液管理で入院翌日には解熱し、嘔吐、下痢の症状は消失した。臨床経過からはFPIESの可能性を考慮して入院3日目 (日齢13) よりアミノ酸乳 (エレンタールP®)を開始した。アミノ酸乳開始後も消化器症状の再燃は認めず入院5日目より体重増加が良好と

なった。入院7日目には各種細菌培養の陰性を確認し抗菌薬を終了した。血中好酸球は入院時2% (284/ μ l) だったが入院7日目には16.0% (1900/ μ l) と上昇を認めた。入院12日目 (日齢22) から予め乳製品を除去した母乳を開始したが症状の再燃はなく、入院19日目に退院とした。母の乳製品除去の期間は8日間であった。

また、日齢12に施行した牛乳に対するアレルギー特異的リンパ球刺激試験 (allergen-specific lymphocyte stimulation test: 以下ALST) ではラクトフェリンが陽性だった (表2)。

退院後経過 (図1)：退院後もアミノ酸乳と母乳を継続

表2 アレルギー検査所見

特異的IgE検査	月齢3	月齢13
非特異的IgE (IU/ml)	3	3
特異的IgE抗体 (Ua/ml)		
牛乳	<0.10	0.15
カゼイン	<0.10	<0.10
α -ラクトアルブミン	<0.10	<0.10
β -ラクトグロブリン	<0.10	<0.10

リンパ球刺激試験 (ALST)	日齢12		月齢13	
	SI	判定	SI	判定
牛乳粗抗原	1.55	-	0.99	-
κ -カゼイン	0.82	-	0.95	-
ラクトフェリン	2.91	+	5.35	+
α -ラクトアルブミン	1.00	-	2.27	-

ALST: allergen-specific lymphocyte stimulation test
 SI: stimulation index

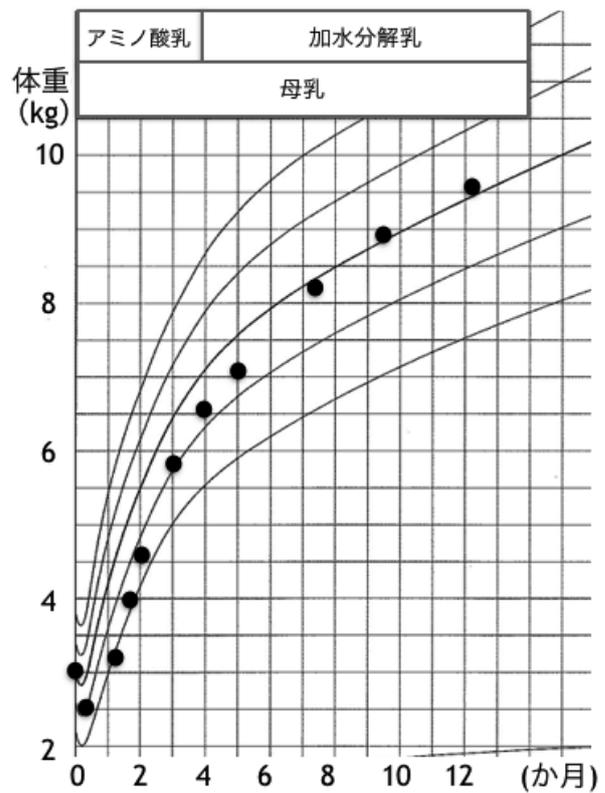


図1 体重の推移

当院入院後からの体重増加は順調だった。

し、体重増加と発達はともに良好だった。生後3か月で施行した乳の特異的IgE検査は陰性だった。生後4か月に加水分解乳(ニューMA-1®)負荷試験を3日間の入院で行った。入院1日目は加水分解乳10ml(2ml/kg)負荷し、3時間後に25ml(5ml/kg)を負荷したが陰性だった。2日目は50ml(10ml/kg)負荷し、4時間後に100ml(20ml/kg)を負荷したが陰性だった。3日目には120mlを負荷し症状のないことを確認し、同日から加水分解乳を自律哺乳としたがアレルギー症状は認めず負荷試験は陰性と判定した。生後12か月時特異的IgE検査は全て陰性でALSTに関してはラクトフェリンが再度陽性を示した(表2)。生後13か月に通常濃度の乳児用調製粉乳(ほほえみ®)に対する経口負荷試験を行なった。調整粉乳20ml(1.6ml/kg)負荷時は異常所見を認めなかった。4時間後に、50ml(4ml/kg)を負荷したところ1時間経過し、口唇に小紅斑を認め、さらに50ml摂取4時間後(初回負荷後8時間)に顔面と体幹に広範囲な紅斑を認め、負荷試験を終了した(写真1)。マレイン酸クロルフェニラミンを静脈注射したところ皮疹は消退し、その後も消化器症状は認めず、調製粉乳は完全除去とし翌日退院とした。この調製粉乳負荷試験の1か月後に外来で調製粉乳20mlを負荷したところ、翌日まで無症状だったため調製粉乳20mlの継続摂取を開始し、1か月毎に5~10mlずつ増量した。増量中も特に症状はなく、途中から牛乳に変更した。牛乳を徐々に増量し1歳9か月時点で牛乳200ml/回まで摂取可能となった。3歳の時点では乳、乳製品

を自由に摂取できている。

考 察

本症例の急性期の経過は典型的な重症FPIESと考えられた。血液検査では生後3か月と13か月時点の特異的IgE検査はともに陰性で、日齢12と生後13か月のALSTはラクトフェリンが2回とも陽性だった。FPIESの食物経口負荷試験の時期に関して、新生児-乳児消化管アレルギー診断治療指針²⁾によれば、症状改善後2週間から5か月の間に行うことが望ましいとされるが、本症例は新生児期の症状が重篤であったため、加水分解乳負荷試験を先に行い、調製粉乳による負荷試験の時期はこの治療指針で推奨されている時期よりも遅くなった。本症例では調製粉乳負荷試験時に、消化器症状を認めず、調製粉乳50ml摂取4時間後に顔面と体幹部に広範囲な紅斑を認めた。この経口負荷試験の経過は非典型的と考えられ、この反応について検討した。皮膚症状のみであること、負荷試験時期が発症から1年以上経過していること、マレイン酸クロルフェニラミンの静脈注射後に皮疹が消退していること、非特異的IgEが3IU/mlと非常に低値であり、特異的IgEが偽陰性の可能性があることから、即時型反応と考えることもできる。実際に、FPIESの一部の症例で経過中に即時型アレルギーに移行することが報告されている。Onesimoらの報告では新生児期に牛乳に対するプリックテストと特異的IgEが陰性だったFPIES症例が後にプリックテストと特異的IgEがともに陽性となり、牛乳負荷試験でアナフィラキシー症状を呈している³⁾。Kesselらの報告では、プリックテスト陰性だった牛乳のFPIES症例がFPIESの寛解とともに牛乳で蕁麻疹、アナフィラキシー症状を示すようになり、プリックテスト強陽性となっている⁴⁾。これらのFPIESから即時型アレルギーへ移行したと考えられる症例では、即時型の症状、プリックテストの陽性化、特異的IgEの上昇が鑑別に有用とされている。本症例については負荷試験時に即時型反応が出現することは念頭に置かずプリックテストは施行せず、調製粉乳負荷後の反応は、即時型の乳アレルギーの可能性もあるが、即時型反応はアレルゲン曝露から症状誘発まで2時間以内の反応とされ⁵⁾、本症例では症状発現までの時間が4時間と長かった。マレイン酸クロルフェニラミン投与後に皮疹が消退はしたが、自然軽快の可能性があり、負荷試験前の牛乳特異的IgEは陰性で、ALSTも陽性であったことからFPIESの負荷試験時の非典型的な誘発症状である可能性も考えられた。FPIESは、通常皮膚症状は見られないとされる⁶⁾が、FPIESの臨床経過中に皮膚症状が10.1%見られたとする報告²⁾がある。また、新生児期の乳アレルギー症例を集めた報告で、乳特異的IgE陰性で、リンパ球混合試験陽性の児のうち4



写真1 牛乳負荷試験時の紅斑

～5%に皮膚症状を認めた⁷⁾という報告もあるが、多数症例の集計であり、厳密にFPIESと診断されてはならず、その性状が湿疹、紅斑、蕁麻疹であるか等の詳細は不明である。FPIESの経口食物負荷試験における皮膚症状の頻度は不明であり、FPIESと即時型アレルギーとの鑑別が難しい症例の報告もある⁸⁾。FPIESの経口食物負荷試験前に抗原特異的IgE検査やブリックテストを行うことは有用であると考えられた。本症例における皮膚症状の意義に関しては今後のFPIES症例に対する食物経口負荷試験結果の集積が必要と考えられた。

結 語

非典型的な皮膚症状を呈したFPIES症例を経験した。新生児期の臨床経過は典型的なFPIESと矛盾しないが、生後13か月の食物経口負荷試験では紅斑を認め、消化器症状を認めなかった。本症例のように食物経口負荷試験で非典型的な症状を示す、FPIES症例が他にもある可能性がある。皮疹に関して今後のFPIES症例に対する負荷試験成績の集積が必要と考えられた。

論文の掲載に関して両親に説明し、同意を得ている。利益相反 (conflict of interest) に関する開示
著者全員は本論文の内容について他者との利害関係はありません。

文 献

- 1) Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S: Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **135**: 1114-1124, 2015.
- 2) 厚生労働省難治性疾患研究班疾患研究班, 新生児—乳児消化管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 (新生児—乳児食物蛋白誘発胃腸炎) 診断治療指針. <http://nrchd.ncchd.go.jp/imal/FPIES/icho/pdf/fpies.pdf>
- 3) Oneismo R, Dello Iacono I, Giorgio V, Limongelli M G, Solo S M: Can food protein induced enterocolitis syndrome shift to immediate gastrointestinal hypersensitivity? A report of two cases. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, **43**: 61-63, 2011.
- 4) Kessel A, Dalal I: The pendulum between food protein-induced enterocolitis syndrome and IgE-mediated milk allergy. *Acta Paediatrica*, **100**: 183-185, 2011.
- 5) 日本小児アレルギー学会食物アレルギー委員会: 食物アレルギー診療ガイドライン2016 (2018年度改訂版), 第1巻, 第1版, 協和企画 東京, p. 20-28, 2018.
- 6) Nowak—Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, et al.: International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein—induced enterocolitis syndrome: Executive summary—Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**: 1111-1126, 2017.
- 7) Miyazawa T, Itabashi K, Imai T: Retrospective multicenter survey on food-related symptoms suggestive of cow's milk allergy in NICU neo-nates. *Allergology International*, **62**: 85-90, 2013.
- 8) Miceli Sopo S, Monaco S, Cerchiara G, Bersani G: A very unusual case of food allergy, between FPIES and IgE-mediated food allergy. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, **49**: 42-44, 2017.

Abstract

FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME(FPIES)
CAUSES HYPOVOLEMIC SHOCK IN ACUTE PHASE AND ATYPICAL
ERYTHEMA IN LATE PHASE: A CASE REPORT

Atsushi TAKAHASHI¹⁾, Michihiro HATANO^{2, 3)}, Mari IWAMOTO²⁾

¹⁾ *Department of Pediatrics, Odawara Municipal Hospital*

²⁾ *Department of Pediatrics, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital*

³⁾ *Hatano Higashikanagawa Kids Clinic*

We describe a case of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) with abrupt onset of gastrointestinal symptoms that precipitated a shock state with atypical erythema on the trunk following an oral food challenge test (OFC) performed in late infancy. No symptom was noticed until day 7. On day 8, the patient had repeated episodes of vomiting and then entered a shock state, at which point he was transferred to our hospital. After a bolus infusion of saline, his general condition improved. He was subsequently managed with fluid infusion and antibiotics and was given nothing perorally. Once he recovered good general condition, feeding with amino-acid formula was initiated without any gastrointestinal symptoms. Laboratory tests were negative for serum immunoglobulins E for cow's milk, casein, α -lactalbumin, and β -lactoglobulin. An allergen-specific lymphocyte stimulation test (ALST) for lactoferrin was positive. After excluding other differential diagnoses, a diagnosis of FPIES was made following clinical improvement with elimination of cow's milk formula. A infant formula OFC was performed at thirteen months of age, and the patient showed no gastrointestinal symptoms but erythema on his trunk.

If assessed strictly the result of the test was negative for FPIES, although the possibility that the erythema may be an atypical presentation of FPIES cannot be rejected. More cases are necessary to evaluate this erythema further.

