

経口免疫療法中に異食症により発見された好酸球性胃腸炎の1例

国立成育医療研究センターアレルギーセンター

西村 幸士 福家 辰樹 宮地裕美子 犬塚 祐介 豊国 賢治
苛原 誠 石川 史 佐藤 未織 齋藤麻耶子 山本貴和子
成田 雅美 野村伊知郎 大矢 幸弘

好酸球性胃腸炎は、消化管への好酸球浸潤をきたし様々な消化器症状を呈する。今回、異食症を契機に診断に至った症例を経験した。

【症例】6歳男児。1歳時に近医より紹介され、食物負荷試験により即時型食物アレルギーと診断、以降経口免疫療法（卵、乳、小麦）を継続していた。4歳4カ月より好酸球数、総IgE、各特異的IgE値の急激な上昇を認め、4歳10カ月頃より口腔粘膜症状や嘔吐が出現し徐々に増悪した。卵や乳の維持量を減量・中止し症状は軽快したが嘔吐は時折認められた。5歳10カ月頃から砂利やスポンジを食べる異食症状が出現し、下痢や血便を伴わない著明な鉄欠乏性貧血を認め精査入院した。上下部内視鏡検査では明らかな消化管出血を認めず、胃幽門部と胃体部に40個/HPF以上の好酸球浸潤を認め、本症と診断した。多種食物除去療法により消化器症状は消失した。

【結語】経口免疫療法中に消化器症状が持続する場合には、好酸球性胃腸炎の可能性を考慮する必要がある。血便を伴わない場合でも貧血の合併に留意を要する。

Key words: anemia — eosinophilic gastroenteritis — food allergy — oral immunotherapy — pica

緒言

好酸球性胃腸炎（eosinophilic gastroenteritis；以下EGE）は、消化管壁への好酸球浸潤をきたし、様々な消化器症状を呈する原因不明の炎症性消化管疾患である。また、好酸球性食道炎（Eosinophilic esophagitis；以下EoE）は経口免疫療法（oral immunotherapy；以下OIT）の合併症として近年報告が増えているが、OIT中にEGEが合併する報告は少ない。今回、異食症を契機に診断に至った小児例を経験したため報告する。

症例呈示

症例：6歳男児

主訴：嘔吐、異食行動

既往歴：食物アレルギー、気管支喘息

家族歴：母：気管支喘息

入院時現症：（6歳0カ月）身長107.5cm（-1.2SD）、体重19.6kg（-0.2SD）。心音：純、呼吸音：清、腹部：平坦・軟・圧痛なし、肝脾腫なし、浮腫なし。眼瞼結

膜蒼白あり。

現病歴：2013年5月（1歳0カ月）に近医より当院に紹介受診され、食物経口負荷試験を実施し、即時型食物アレルギー（卵、牛乳、小麦）と診断した。以降、それぞれの食物に対してOITを開始した。微量から漸増し、症状はほとんど誘発されず、安全性を考慮し閾値よりも十分少ない量で摂取を継続していた（Fig. 1）。定期的に血液検査を実施していたところ、2016年10月（4歳4カ月）時に末梢血好酸球数、総IgE値、各特異的IgE値が急激に上昇したが、その時点で症状は認めなかった。2017年4月（4歳10カ月）頃に口腔粘膜刺激症状や嘔吐が出現し、徐々に増悪した。OITの維持量を減量および中止したところ、症状は軽快したが完全には消失しなかった。腹痛や下痢、血便などその他の消化管症状は認めなかった。2018年3月（5歳9カ月）頃から砂利やスポンジを食べる異食行動が突然出現し、眼瞼結膜蒼白であったが肉眼的血便を伴わない著明な小球性低色素性貧血（Table 1）を認めたため、2018年6月（6歳0カ月）精査目的で入院した。

入院後経過：便中ヘモグロビン濃度は92ng/mLと

Received: October 23, 2019, Accepted: January 10, 2020

Abbreviations: EGE “eosinophilic gastroenteritis”, EoE “Eosinophilic esophagitis”, OIT “oral immunotherapy”

西村幸士：国立成育医療研究センターアレルギーセンター〔〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1〕

E-mail: nishimura-ko@ncchd.go.jp

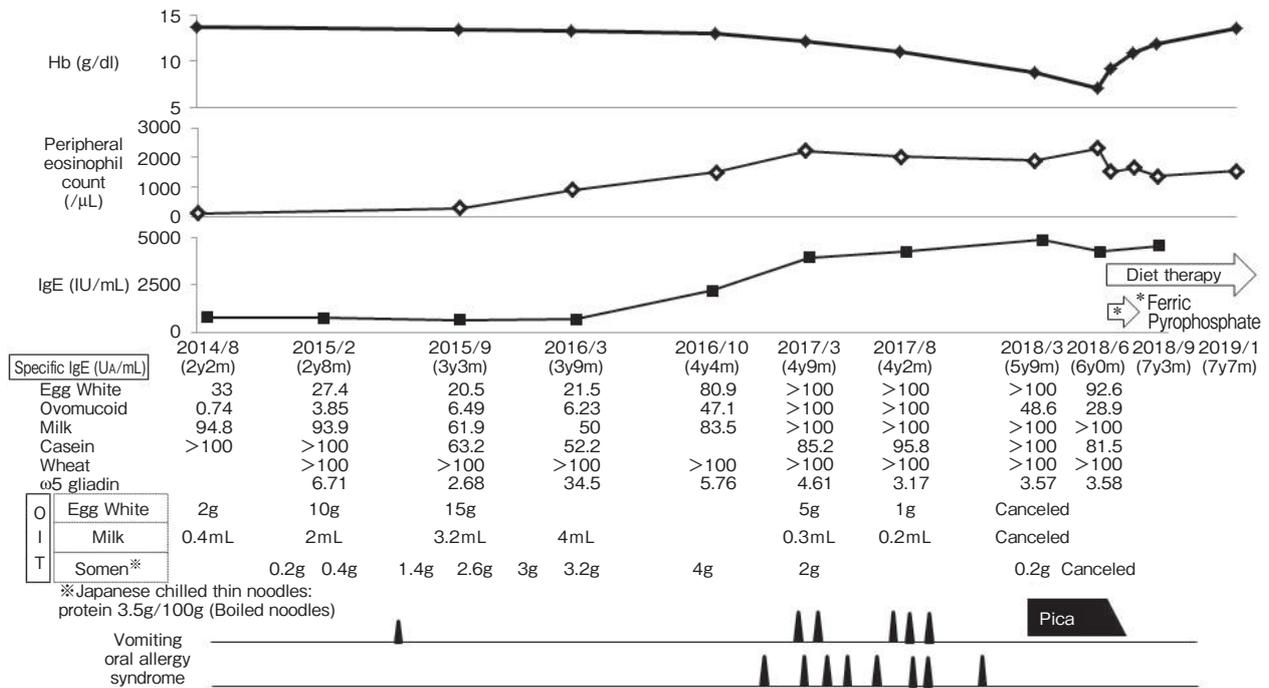


Fig. 1. Clinical course after initial visit to our department.

Table 1 Laboratory data before the hospitalization

Hematology		Biochemistry		Serological study	
WBC	8360 /μL	AST	26 IU/dL	Total IgE	4240 IU/mL
Eos	2310 /μL	ALT	12 IU/dL	Specific IgE (ImmunoCAP®)	
RBC	389 × 10 ⁴ /μL	LDH	219 IU/dL	Egg white	92.6 UA/mL
Hb	7.1 g/μL	TP	5.8 g/dL	Ovomucoid	28.9 UA/mL
Ht	25.3 %	Alb	3.6 g/dL	Egg yolk	55.9 UA/mL
MCV	65.0 fl	BUN	8.5 mg/dL	Cow milk	≥100 UA/mL
MCH	18.3 pg	Cre	0.38 mg/dL	Casein	81.5 UA/mL
MCHC	28.1 g/dL	Na	139 mEq/L	β-lactoglobulin	4.75 UA/mL
Plt	61.8 × 10 ⁴ /μL	K	4.4 mEq/L	α-lactoalbumin	28.3 UA/mL
		Fe	9 /μg/dL	Wheat	≥100 UA/mL
		UIBC	368 /μg/dL	ω5 gliadin	3.58 UA/mL
		Ferritin	1.6 ng/mL	soy	71.1 UA/mL
				rice	62.0 UA/mL
				Dermatophagoides frinae	≥100 UA/mL
				TARC	1825 pg/mL

陰性であった。上下部内視鏡検査では、肉眼的に明らかな消化管出血を確認できなかった。粘膜生検の病理組織像において胃および十二指腸の粘膜固有層に40個/HPF以上の好酸球浸潤を認めため、EGEと診断した (Fig. 2)。食道や下部消化管には好酸球浸潤を認めなかった。鉄剤の内服および多種食物除去療法 (芋類、野菜、果物、アミノ酸乳以外の食物を完全除去) を開始したところ、貧血は改善し、消化器症状も徐々に消失した (Fig. 1)。多種食物除去療法開始から約1カ

月後に鉄剤の内服を中止したが、貧血の再発は認めなかった。その後、長期的な食物経口負荷試験 (被疑食物を1日1回連日摂取し、2週間~1カ月おきに食物の種類を変更) を実施し、現在のところ米が原因食物として同定されている。卵、乳、小麦はいずれも即時型食物アレルギーのため、食物経口負荷試験を実施できていない。

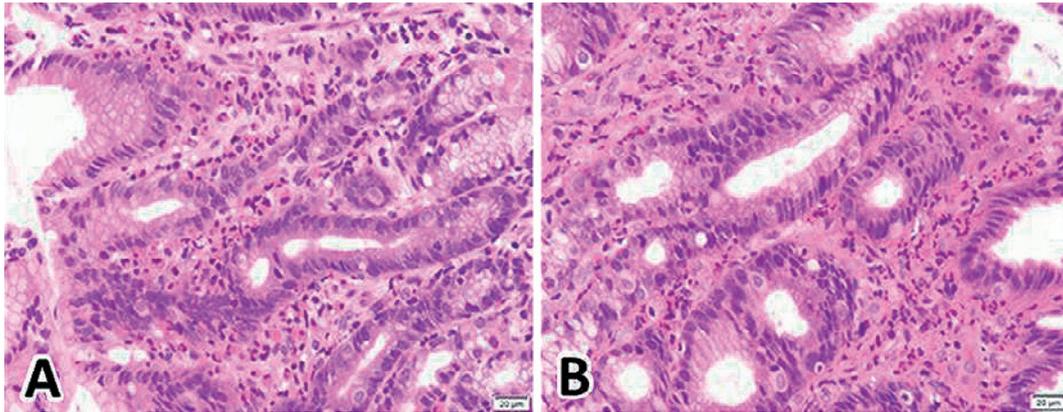


Fig. 2. Hematoxylin & Eosin stain showing eosinophil infiltration of more than 40/ high power field. (A) Stomach. (B) Duodenum.

考 察

本症例は、最初の嘔吐と口腔粘膜症状および好酸球数やIgE値の変化を、症状がいずれもOIT食摂取後1~2時間以内に出現していたことから、即時型の食物アレルギーが病態に関与していると判断していた。今回、血便は認めなかったが、異食症から貧血を確認した時点で初めてEGEを鑑別疾患として疑うことができた。OITには様々な方法が検討されているが、どの患者にどの方法が適するか、長期治療によりどのような合併症が起こりうるか、現時点ではまだ明らかでない。OIT中に消化器症状が持続する、または好酸球およびIgE値が急激に増加する場合には、EGEやEoEなど好酸球性消化管疾患の可能性を考慮し、内視鏡検査を実施する必要がある。

EGEの有病率は10万人に8.4人と非常に低いが、近年増加傾向にあると言われている¹⁾。日本では欧米に比べてEoEよりEGEの頻度が高い^{2,3)}。疫学および臨床的特徴として、EoEは7-8割を男性が占めるのに対し、EGEは性差がほとんどない。また、EGEはEoEと同様に約半数の患者がアトピー性皮膚炎や気管支喘息などのアレルギー性疾患の病歴を有する³⁾。EGEにおける食物アレルギーの関連は、EoEほど明確には定義されておらず、治療も十分なエビデンスがまだない。特に小児のEGEは数件の症例報告⁴⁻⁹⁾のみで病態や発症率など不明な点が多く、今後の症例集積研究やコホート研究が待たれる。本症例は、(a)消化管症状の出現、(b)消化管への1つ以上の領域への好酸球浸潤を示す組織学的証明もしくは末梢血の好酸球増多に特徴的な画像所見を伴う、(c)好酸球増多を示す他疾患の除外を満たす、の3つの基準¹⁰⁾を満たしていたため、EGEと診断した。

EGEやEoEは、食物抗原に対するTh2型のアレル

ギー反応に伴うサイトカイン誘導、好酸球増殖および活性化促進が関与していると推測されているが、詳細な発症機序は明らかではない。細胞性免疫だけでなく食物抗原に対する液性免疫の両方が関わる説もあり¹¹⁾、EoEでは血清総IgE値や食物抗原特異的IgE値が特に小児で上昇する例は報告されているが、その頻度や臨床的意義については明らかではない¹²⁾。本症例では、症状の出現と末梢血好酸球数およびIgE値の増加の時期がほぼ一致していた。今後更に検討が必要だが、末梢血好酸球数およびIgE値の急激な増加は、OIT中におけるEGE発症の指標となり得るかもしれない。

EGEの症状は腹痛と下痢が多いが、好酸球が漿膜下に存在する場合は腹水や血便を来すこともある。全層生検はリスクを伴うため本症例では実施しなかったが、症状として腹水がなく、病理組織所見から粘膜部分の好酸球浸潤が明らかであり、漿膜下への浸潤は否定的とした。診断の契機となった異食症の原因である小球性低色素性貧血は、肉眼的な血便は認めなかったものの、最初は潜在的な消化管出血によるものを疑った。しかし、内視鏡検査でも出血所見が認められず、病理組織検査にて胃および十二指腸に好酸球浸潤を伴う炎症所見を認めた。さらに、鉄剤内服により貧血は劇的に改善したことから、慢性的な微小消化管出血または十二指腸における鉄吸収障害が貧血の原因と考えた。OIT中には、肉眼的血便を伴わない場合でも、貧血の合併に留意を要する。

EGEは自然寛解する例もあれば、重度の吸収障害に伴う栄養不良に進行する例もある¹³⁾。本症例は軽度だが低蛋白血症を呈したことから、消化管症状が出現した時期より元々標準であった身長体重がともに標準を下回るようになったことから、軽度の栄養不良状態であったと予想される。更に、食事療法の開始約1年後

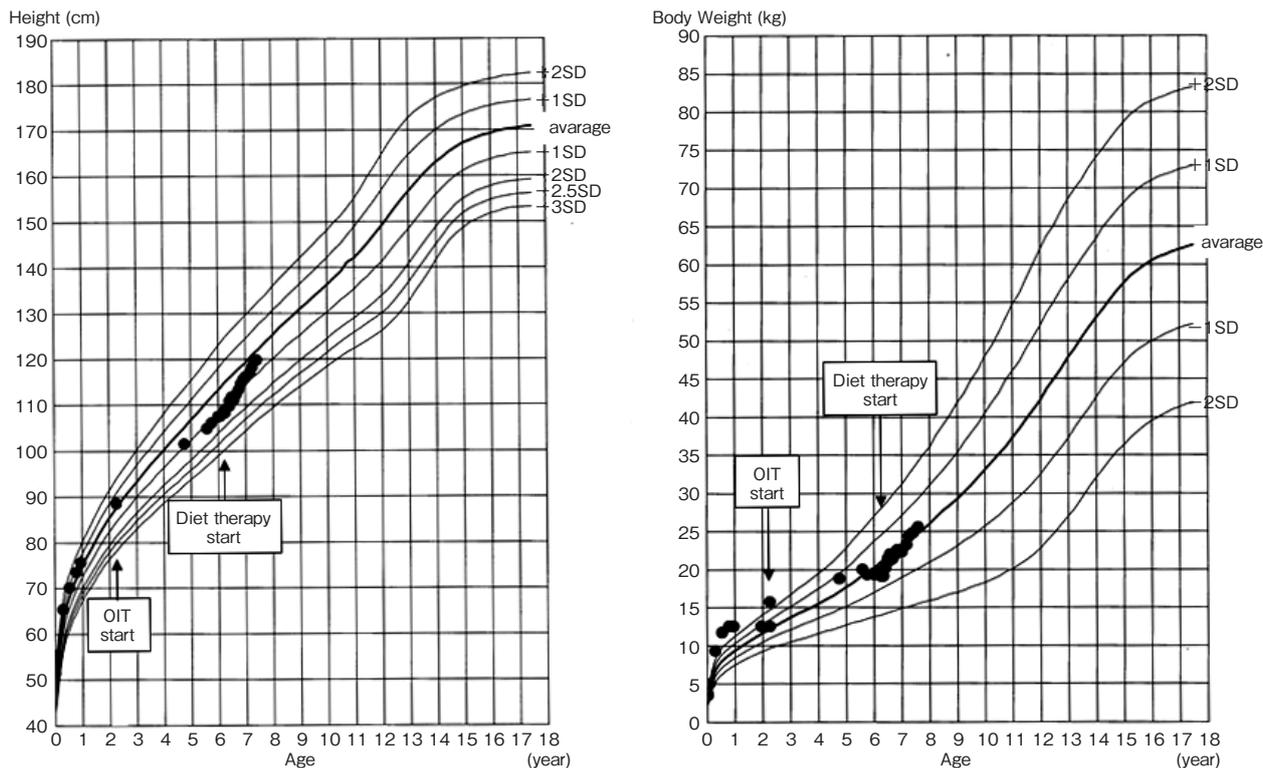


Fig. 3. Growth curve.

の2019年10月現在(7歳4カ月)、身長が119.7cm (-0.4SD)、体重24.7kg (+0.6SD)とほぼ標準までキャッチアップした(Fig. 3)。以上より、栄養状態の悪化もEGEを疑う所見の一つとなる可能性がある。

EGEに対して、十分なエビデンスをもった有効な治療法は実証されていない。コルチコステロイドの全身投与は一時的な症状の改善には有効だが、対症療法であり、減量または中止後に再発を繰り返し長期投与が必要になる例が多い¹⁴⁾。抗アレルギー薬としては、クロモグリク酸、ケトチフェン、トシル酸プラタスト、プラナルカスト、モンテルカストなどの使用が報告されているが、いずれもその有効性は不十分である¹⁵⁻¹⁷⁾。食物抗原に対するTh2型のアレルギー反応が関連するという病因論から考えると、食物抗原を除く原因食事除去療法は有効な治療法の一つである¹⁸⁾¹⁹⁾。本症例では多種食物除去後の長期負荷試験(被疑食物を1日1回連日摂取し、2週間~1カ月おきに食物の種類を変更)が、症状の改善および原因食物の推定に有効であった。米は毎日摂取していたため消化管症状との関連性を疑いにくかったが、米を含む多種の食物除去をまず行い、その後1種類ずつ長期にわたる食物負荷試験で症状を明確に確認することで、初めて米を原因食品として同定できた。即時型食物アレルギーのため除去を続けている卵、乳、小麦も、OIT減量時に症状が軽減したことから、EGEの原因としていずれも否定はでき

ない。今後、EGEの疫学研究および食事療法の方法や有効性に関する臨床研究が期待される。

結語

OITは、食物アレルギーの治療法として今後も様々な施設で実施されることが予想されるが、合併症としてEGEを発症し得る。OIT治療中に慢性的な消化器症状を認めた場合には、内視鏡検査を実施しEGEの早期発見に努める必要がある。また、血便を伴わない場合でも貧血の合併に注意を要する。

本論文の要旨は第68回日本アレルギー学会学術大会(2019年6月、東京)にて発表した。本症例の治療経過、病理写真を報告ならびに掲載するにあたり保護者へ十分な説明を行い、同意を得た。

利益相反(conflict of interest)に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について開示すべき利益相反はありません。

文献

- 1) Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of Eosinophilic Gastritis, Gastroenteritis, and Colitis: Estimates from a National Administrative Database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016; 62: 36-42.
- 2) Ito J, Fujiwara T, Kojima R, Nomura I. Racial dif-

- ferences in eosinophilic gastrointestinal disorders among Caucasian and Asian. *Allergol Int* 2015; 64: 253-9.
- 3) Kinoshita Y, Furuta K, Ishimauro N, Ishihara S, Sato S, Maruyama R, et al. Clinical characteristics of Japanese patients with eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastroenteritis. *J Gastroenterol* 2013; 48: 333-9.
 - 4) 犬塚祐介, 幸田昌樹, 西田光宏. 蛋白漏出による浮腫と低蛋白血症を伴った好酸球性胃腸炎の乳児例. *小児科臨床* 2017; 70: 1295-300.
 - 5) 森 俊彦, 大倉絵梨, 松田麻里, 星野恵美子, 河口垂津彩, 黒岩由紀, 他. 蛋白漏出性胃腸症を伴った好酸球性胃腸炎の13歳男児例. *小児内科* 2013; 45: 1509-13.
 - 6) 山崎 晋, 大塚宜一, 米山俊之, 上田琴葉, 林麻紀, 鈴木有里, 他. 好酸球性胃腸炎の小児2例. *日本小児アレルギー学会誌* 2016; 30: 120-6.
 - 7) 岡本義久, 栗原和幸. 鶏卵アレルギーに対する急速経口免疫療法によって発症したと考えられた好酸球性食道-胃腸炎の1例. *アレルギー* 2015; 64: 57-62.
 - 8) Yanagimoto Y, Taniuchi S, Ishizaki Y, Nakano K, Hosaka N, Kaneko K. Eosinophilic gastroenteritis caused by eating hens' eggs: A case report. *Allergol Int* 2017; 66: 621-3.
 - 9) Ming G, Bo Y, Li-Ping Y. Eosinophilic gastroenteritis with ascites in a child. *Indian Pediatr* 2015; 52: 707-8.
 - 10) Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 11-28.
 - 11) Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 1016-25.
 - 12) Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, Aceves S, Holbreich M, Venter C, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016; 71: 611-20.
 - 13) Gonsalves N. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 57: 272-85.
 - 14) Pineton de, Chambrun G, Gonzalez F, Canva JY, Gonzalez S, Houssin L, et al. Natural history of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 950-6.
 - 15) Daikh BE, Ryan CK, Schwartz RH. Montelukast reduces peripheral blood eosinophilia but not tissue eosinophilia or symptoms in a patient with eosinophilic gastroenteritis and esophageal stricture. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 23-7.
 - 16) Schwartz DA, Pardi DS, Murray JA. Use of montelukast as steroid sparing agent for recurrent eosinophilic gastroenteritis. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 1787-90.
 - 17) Naylor AR. Eosinophilic gastroenteritis. *Scott Med J* 1990; 35: 163-5.
 - 18) Lucendo AJ, Serrano-Montalbán B, Arias Á, Redondo O, Tenias JM. Efficacy of Dietary treatment for inducing disease remission in eosinophilic gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 56-64.
 - 19) Sasaki A, Sugimoto M, Tokaji N, Irahara M, Okamoto K, Uehara H, et al. Efficacy of an elimination diet in a patient with eosinophilic gastroenteritis: a pediatric case with multiple food allergies. *J Med Invest* 2019; 66: 201-4.

A CASE OF EOSINOPHILIC GASTROENTERITIS FOUND BY PICA DURING ORAL IMMUNOTHERAPY

Koji Nishimura, Tatsuki Fukuie, Yumiko Miyaji, Yusuke Inuzuka, Kenji Toyokuni, Makoto Irahara,
Fumi Ishikawa, Miori Sato, Mayako Saito, Kiwako Yamamoto-Hanada, Masami Narita,
Ichiro Nomura and Yukihiko Ohya

Allergy Center, National Center for Child Health and Development

Eosinophilic esophagitis has been reported as a complication of oral immunotherapy (OIT), but there are only a few reports of eosinophilic gastroenteritis (EGE) occurring after OIT. EGE causes eosinophil infiltration into the gastrointestinal (GI) tract and is characterized by various digestive symptoms. We report the case of a 6-year-old boy with EGE. He was diagnosed as having immediate-type food allergies (egg, milk and wheat) by oral food challenges at 1 year of age. OIT for each food was carried out, and the amounts of the offending foods were able to be gradually increased without causing any immediate-type allergy symptoms. However, the total IgE and specific IgE values were remarkably increased at the age of 4 years and 4 months. He first developed oral mucosa symptoms and vomiting at 4 years and 10 months of age, and they gradually worsened. Stopping eggs and milk alleviated the symptoms. Nevertheless, he still occasionally vomited. He started Pica eating disorder (sand and sponge) due to anemia from 5 years and 10 months of age and developed eosinophilia without diarrhea or bloody stool. Upper and lower GI tract endoscopic examinations found no bleeding. The GI mucosa showed eosinophil infiltration of more than 40/high-power field in the stomach and duodenum, so he was diagnosed with EGE. No eosinophils were found in the esophageal mucosa. His GI symptoms and anemia improved on a multiple-food-elimination diet. Patients undergoing OIT should be closely followed up for a long time, and those with GI symptoms should be evaluated by GI endoscopy.