

黄色ブドウ球菌腸炎による蛋白漏出性胃腸症が疑われた米の食物蛋白誘発胃腸炎の乳児

メタデータ	言語: ja 出版者: 浜松医科大学小児科学雑誌編集部 公開日: 2022-03-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 芦田, 壮大, 中島, 信一, 幸田, 昌樹, 森川, かをり, 加藤, 由希子, 安岡, 竜平, 夏目, 統 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004067

原著(症例報告)

黄色ブドウ球菌腸炎による蛋白漏出性胃腸症が疑われた米の食物蛋白 誘発胃腸炎の乳児

Protein-losing enteropathy caused by food protein-induced enterocolitis syndrome with rice in a 5-month-old boy: A case report

浜松医科大学小児科学講座¹⁾, JA静岡厚生連遠州病院小児科²⁾

芦田 壮大¹⁾, 中島 信一²⁾, 幸田 昌樹¹⁾, 森川かをり¹⁾, 加藤由希子¹⁾, 安岡 竜平¹⁾, 夏目 統¹⁾

Department of Pediatrics, Hamamatsu University School of Medicine¹⁾

Department of Pediatrics, JA Shizuoka Kohseiren Enshu Hospital²⁾

Masahiro ASHIDA¹⁾, Shinichi NAKASHIMA²⁾, Masaki KOUDA¹⁾, Kaori MORIKAWA¹⁾,
Yukiko KATO¹⁾, Ryuhei YASUOKA¹⁾, Osamu NATSUME¹⁾

キーワード: 食物蛋白誘発胃腸炎, 消化管アレルギー, 米, 蛋白漏出性胃腸症,
自己免疫性好中球減少症

〈概要〉

蛋白漏出性胃腸症の原因疾患は感染性腸炎や食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES) 等様々な疾患がある。FPIESは発熱やCRP上昇を認めることもあり、感染性腸炎と区別がつかない場合もある。今回、その鑑別に注意を要した症例を報告する。

症例は5か月男児で、入院25日前から離乳食を開始し、15日前から嘔吐、下痢を繰り返し入院した。入院時に浮腫、低アルブミン血症、CRP高値があった。入院3日目に発熱し、血液・便培養で検出された黄色ブドウ球菌が原因と考え、抗菌薬を投与したところ、低アルブミン血症も改善した。そのため、当初は感染性腸炎が原因の蛋白漏出性胃腸症と考えた。しかし、入院15日前から症状が出現して進行が

遅いこと、離乳食開始と発症時期からFPIESの可能性を考え食物負荷試験 (OFC) を行った。結果、米負荷で嘔吐、発熱、下痢、CRP 4.2 mg/dl と上昇し陽性と判定した。よって、米によるFPIESが原因の蛋白漏出性胃腸症の診断に至った。なお、関連は不明であるが、自己免疫性好中球減少症を合併し、CRPが0.17–0.59 mg/dLと推移し、他の食物負荷試験時に判定に苦慮した。

本症例は、当初メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 腸炎による蛋白漏出性胃腸症と考えられたが、OFCによりFPIESが証明された。消化管感染症が証明されても、蛋白漏出性胃腸症の原因疾患としてFPIESを鑑別する必要がある。

〈緒言〉

蛋白漏出性胃腸症の病態とその誘因となる原因疾患は多岐に渡る。病態として考えられているのは腸管の毛細血管の透過性亢進、粘膜上皮の異常、リンパ管系の異常などにより血中蛋白が消化管内へ漏出し

2021年9月3日 受付, 2021年10月22日 受理
Corresponding Author: 芦田 壮大
〒430-0929 静岡県浜松市中区中央1-1-1
TEL & FAX 053-453-1111・053-401-0081
E-mail: ashidamasahiro221@gmail.com

た結果生じ、蛋白漏出性胃腸症はこれら病態の総称である。蛋白漏出性胃腸症の診断は、低蛋白血症・低アルブミン血症を認めること、 $\alpha 1$ アンチトリプシンクリアランス 13 mL/日以上、または、 ^{99m}Tc ヒト血清アルブミンシンチグラフィで明らかな漏出を認めることの内、2項目以上を満たすことで診断される¹⁾。原因となる鑑別疾患は多岐にわたり、サイトメガロウイルスやロタウイルス、細菌等による感染性腸炎^{2)~4)}や新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症⁵⁾、炎症性腸疾患、セリアック病、収縮性心外膜炎、うっ血性心不全やリンパ管拡張症、臍癌、肝硬変などが報告されている。

蛋白漏出性胃腸症の原因の一つとして知られる新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症は、まだ病因も分類、診断方法も検討段階である。食物アレルギーのうち、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主症状とし、非 IgE 依存性のものが新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症 (消化管アレルギー) とされ、細胞性免疫の異常であることが推測されているが現在もその原因は不明である⁶⁾。新生児・乳児食物蛋白誘発胃腸症は症状、病理組織所見から食物蛋白誘発胃腸炎 (FPIES : food protein-induced enterocolitis syndrome)、血便を主訴とする食物蛋白誘発直腸大腸炎、慢性的な下痢・体重減少を主訴とする食物蛋白誘発胃腸症 (FPE : food protein-induced enteropathy) に分類される⁶⁾。FPIES は食物抗原摂取後に嘔吐、下痢、下血などを来す比較的急性の疾患である。ただ、慢性化すると FPE に移行し難治性の下痢症を呈し体重増加不良を来すこともあるとされている⁶⁾。FPIES は既往や食物経口負荷試験 (OFC : oral food challenge) から診断され⁶⁾、原因食物は重複例を含めて牛乳 95%、母乳 20%、米 10%、大豆 10%、鶏卵 5%と報告されている⁷⁾。

今回、蛋白漏出性胃腸症の原因として便培養と血液培養から MRSA が検出されたため感染症を疑った

が、最終的に米による FPIES と診断した乳児例を経験した。蛋白漏出性胃腸症の原因疾患に、常に FPIES を念頭に置く必要があると考えたため報告する。

〈症例〉

症例：生後5か月、男児

主訴：下痢、嘔吐

出生歴：在胎40週4日、正常経膈分娩で出生。出生体重3350g。成長発達に問題なし。

既往歴：アトピー性皮膚炎。繰り返す感染症や慢性下痢の既往なし。

家族歴：父がアトピー性皮膚炎。免疫不全や突然死の家族歴はなく、血族婚なし。

現病歴：完全母乳栄養で育てられ、入院23日前頃から米、野菜などの離乳食を開始され、入院15日前頃に1回大量に嘔吐した。入院10日前から軟便となり、哺乳は良好であったが、入院7日前から1日1回の嘔吐が出現し、1日2-3行の泥状便となった。なお、離乳食摂取と消化器症状の時間関連は詳細不明であった。入院4日前に離乳食を中止したが、入院3日前から嘔吐が1日2-3回に増加し、便性も水様便に変化した。入院1日前には1日2-3回の嘔吐が持続し、便性は1日4-5行の水様便となった。入院日前医を受診し、血清アルブミン 1.7 g/dL と低値のため入院した。7時間後の再検で血清アルブミンが 1.5 g/dL とさらに低下したため、同日当院転院となった。

入院時現症：身長 70.0 cm (+1.3SD)、体重 8.2 kg (+0.3SD)、体温 37.0°C、収縮期血圧 96 mmHg、脈拍 157 回/分、呼吸数 36 回/分、SpO₂ 98% (室内気)。顔面、四肢に浮腫があった。心雑音なく、肺音清であった。腸蠕動音は正常範囲内で圧痛なく、肝脾腫はなかった。明らかな特異顔貌はなかった。

検査所見 (表 1)：総蛋白 3.8 g/dL、アルブミン 1.8 g/dL、IgG 159 mg/dL と低値であった。CRP 1.63 mg/dL、白血球数 11500 / μ L、好中球数 5003 / μ L と上昇して

表 1 入院時検査所見

【血算】		【生化学】			
WBC	11500/ μ L	Na	134mEq/L	ChE	98 U/L
Seg	37%	K	4.7mEq/L	Amy	10 U/L
Band	6.5%	Cl	100mEq/L	TP	3.8 g/dL
Ly	27.5%	Ca	9.0mg/dL	Alb	1.8 g/dL
Mono	25%	P	4.7mg/dL	CRP	1.63 mg/dL
Eo	0.2%	BUN	4.3mg/dL	IgG	159 mg/dL
RBC	$470 \times 10^4/\mu$ L	Cre	0.21mg/dL	IgA	22 mg/dL
Hb	12.0g/dL	UA	7.2mg/dL	IgM	23 mg/dL
Ht	37.9%	T. Bil	0.6mg/dL	CH50	52 CH50/mL
Plt	$62.4 \times 10^4/\mu$ L	D. Bil	<0.1mg/dL	C3	114 mg/dL
		TG	184mg/dL	C4	26 mg/dL
		T. Chol	106mg/dL	NT-proBNP	274 pg/mL
		LD	277U/L	CMV-C7HRP	(-)
		AST	26U/L	CMV-IgM	(-)
		ALT	10U/L	CMV-IgG	(-)
		CK	33U/L		
		ALP	318U/L	【尿検査】	
		γ GTP	11U/L	蛋白	(-)
				蛋白/Cre比	0.21

いた。肝逸脱酵素や NT-proBNP の上昇なく、尿蛋白は陰性であった。胸部 X 線検査では心胸郭比 47% と心拡大はなく、CP angle は鋭であった。腹部 X 線検査は明らかな異常所見はなかった。

入院後経過 (図 1) : 尿蛋白陰性であること、消化器症状があることから蛋白漏出性胃腸症と暫定診断し、診断的治療として絶食、輸液を開始した。入院 3 日目に発熱と活気不良が出現し、CRP 2.39 mg/dL と上昇した。全身状態から重症感染症の可能性を考慮されタゾバクタム/ピペラシリン (TAZ/PIPC) の投与が開始された。また、入院時の便培養から MRSA が検出されたことからホスホマイシン (FOM) も併用された。その後、発熱時の血液培養から MRSA が検出され、MRSA 菌血症と診断し、バンコマイシン (VCM) に変更した。VCM 投与開始 3 日後に解熱し、CRP は低下、アルブミンは上昇傾向となった。入院 8 日目の ^{99m}Tc -Alb シンチグラフィ検査は、蛋白漏出を示す消化管の集積は認めなかったが、排便が泥状便 1 日 5 行程度、アルブミン 2.5g/dL に改善しており、絶食もしくは抗生剤投与により腸管からの蛋白漏出が改

善したためと考えられた。入院 9 日目から VCM を継続しながら母乳摂取を再開したところ、便性の悪化がないにもかかわらず母乳開始 5 日後に CRP が 2.63 mg/dL と再上昇した。再度絶食とすると CRP が低下した。CRP の上昇と母乳再開の時期が重なっていたことから母乳による FPIES の可能性を考え、入院 16 日目からエレンタール P[®]による経口摂取を開始したところ入院 21 日目に CRP は陰性化した。そこで、同日から普通ミルク摂取を 30 mL \times 6 回/日で開始した。便性の悪化がないことを確認して 120 mL \times 6 回/日まで増量したところ、ミルク開始 10 日後に CRP 0.72 mg/dL と上昇した。母乳再開時の CRP 上昇に比べて上昇してくる時期が 10 日後と遅かったことからミルクと CRP 上昇との関連性は低いと考えられたが、否定はできないためエレンタール P[®]に再度変更した。エレンタール P[®]に変更後、CRP は緩やかに低下し再上昇は見られず、全身状態良好であったため入院 33 日目に退院した。当初 MRSA 腸炎と菌血症への抗菌薬投与とともにアルブミンの上昇が認められたため、感染契機の蛋白漏出性胃腸症を考えた

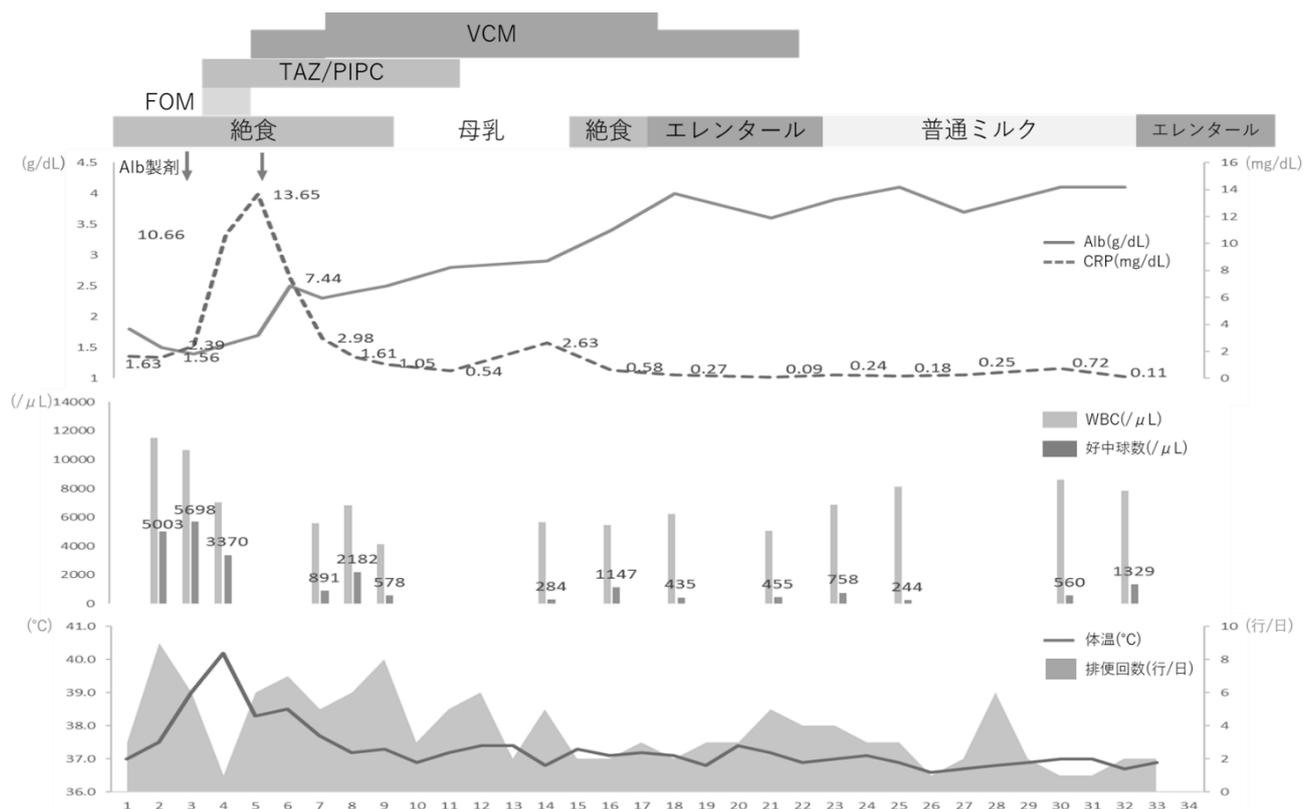


図 1 入院後経過

入院後のCRP，血清アルブミン（Alb），白血球数（WBC），好中球数，体温，排便回数を示す。

が，離乳食開始から 8 日程度で嘔吐が始まっていることと，連日の嘔吐開始から入院までが 7 日間とゆっくりとした経過から食物蛋白誘発胃腸炎（FPIES）の可能性が考えられた。そこで，本人と母の食事歴から被疑食品として卵黄，乳（ミルク再負荷），大豆，米を想定し，退院後 2-4 週間（発症 7-9 週間）の時期に OFC を行った。大豆（豆腐 1-15 g），ゆで卵黄（3-10 g），乳（ミルク再負荷）の OFC は陰性であり，最終的に除去解除できた。一方，米（お粥）30 g の OFC は負荷の約 3 時間後から嘔吐，水様便，顔色不良，傾眠が出現した。ヒドロコルチゾン 6 mg/kg の投与を行ったが 6-15 時間後に 38°C の発熱，12-18 時間後に下痢 10 行を認め，陽性と診断した。米負荷前と 24 時間後の血液検査はアルブミン 4.1 g/dL，CRP 0.44 mg/dL からアルブミン 3.4 g/dL，CRP 4.20 mg/dL と変化していた。米負荷 7 日後にはアルブミン 3.9 g/dL，CRP 0.17 mg/dL と改善した。OFC 前の血液検

査では総 IgE 33 IU/mL，米特異的 IgE 値 <0.10 UA/mL で，皮膚プリック検査は膨疹径が陽性対照 5×8 mm，陰性対照 2×2 mm，米（お粥）（prick to prick）2×2 mm と陰性であり，非 IgE 依存性と考えられた。以上の結果から一連の下痢，低アルブミン血症（蛋白漏出性胃腸症）の原因は米による FPIES と診断した。一方，MRSA 腸炎，MRSA 菌血症が改善した入院 18 日目の血液検査以降から好中球数が減少し遷延した（最低値 284 /μL）。広島大学での好中球自己抗体検査結果で好中球抗原のひとつである HNA1a に対する自己抗体が陽性となったため，自己免疫性好中球減少症（AIN：autoimmune neutropenia）と診断した。現在，1 歳 1 か月となり，米除去を継続していたが成長，発達は正常範囲である。米の OFC から約 6 か月後に再度 OFC を実施したところ，米（お粥）70g を摂取し陰性であった。AIN については，好中球数 67-2802 /μL，CRP 0.17-0.59 mg/dL と好中球減少状態が

続いているが、発熱を伴う感染症の反復なく経過している。

〈考察〉

本症例は、MRSAによる腸炎と菌血症を伴うAINを合併した、米のFPIESによる蛋白漏出性胃腸症であった。診療初期は、絶食、抗菌薬投与により便性、血清アルブミンの改善を認めたことからMRSA腸炎が蛋白漏出性胃腸症の原因と考えた。しかし、離乳食開始と消化器症状発現時期の関係やゆっくり進行する経過からFPIESを鑑別に挙げOFCを行った結果、米に対するFPIESの診断に至った。今回、入院し絶食にした後に発熱、CRPの上昇があった点は、MRSA腸炎が関与していた可能性を考えているが、FPIESにおいても発熱やCRPが上昇することが知られている⁵⁾。そのため、蛋白漏出性胃腸症に対して絶食と抗菌薬投与を同時に行うとFPIESを見逃す可能性もある。本症例の米のOFC結果から考えると、もし不用意に自宅で米を再開した場合は危険であった。そのため、蛋白漏出性胃腸症の鑑別としてFPIESは常に除外していく必要がある疾患と考えた。

本症例は $\alpha 1$ アンチトリプシンクリアランスを測定できず、核医学検査では消化管への蛋白漏出を証明できなかったため、蛋白漏出性胃腸症の診断基準¹⁾は満たさなかったが、低栄養、肝障害、重症アトピー性皮膚炎、ネフローゼ症候群、心不全など低アルブミン血症を来す他疾患が身体所見や検査所見から否定的であったこと、主症状が嘔吐下痢であったことから蛋白低下の原因臓器は消化管と考えた。最終的に米によるFPIESをOFCで証明できたことから、本症例はFPIESが原因の蛋白漏出性胃腸症であったと考えた。

MRSA腸炎が蛋白漏出性胃腸症にどれほど関与したかは分からない。本症例ではMRSA腸炎を合併していたことから当初MRSA腸炎による蛋白漏出性胃

腸症を疑った。MRSA腸炎に臨床意義はないとする意見もあるが⁸⁾、成人のMRSA腸炎は免疫低下状態で意義のある疾患であると考えられている⁹⁾。本症例でも蛋白漏出性胃腸症による低栄養状態やAINを背景にMRSA腸炎、及びbacterial translocationによる菌血症を起こしたと推測される。特に、入院4日前から離乳食を中止したにもかかわらず、それ以降も症状が増悪している点に関しては、MRSA感染症が中心的な病状であったのではないかと考えられる。ただ、米によるFPIESが証明されているため、MRSA腸炎は結果的には蛋白漏出性胃腸症の主の原因疾患であったというよりは、合併症として発生したものと考えた。

入院経過中に出現した軽微なCRP上昇はAINが原因ではないかと考えている。AINは好中球抗原(HNA1、HNA2など)に対する自己抗体が産生され末梢での好中球破壊が亢進することによって発症するとされ、好中球抗原に対する抗好中球抗体の証明をもって診断される¹⁰⁾。著明な好中球減少を呈するにも関わらず、感染症発症時には好中球がある程度増加するため、重症感染症の合併頻度は少ないことが特徴である。1歳1か月時点ではAINと軽微なCRP上昇のみが残っており、このCRP微増の原因はAINと考えられる。そのため、入院3日目前後のMRSA腸炎・菌血症、FPIESに伴うCRP増加とは別の、その後のCRP微増は食品によるものではなく、AINによる発熱等を伴わない軽微な感染症が継続的に合併していた可能性があると考えた。

FPIESにAINが合併したことに因果関係があるかは不明である。我々が検索し得た範囲でFPIESとAINの合併については渡部ら¹¹⁾による症例報告が1例あるのみだった。AINで好中球抗原に対する自己抗体が産生される機序は不明であるが、成人のAIN症例は全身性エリテマトーデス(SLE)などの自己免疫疾患の合併が多いとされている¹⁰⁾。また、AIN患者で

は Foxp3 陽性制御性 T 細胞 (CD4+CD25+) が減少していることから制御性 T 細胞が関連した免疫機構の異常が発症に関与していると考えられている¹⁰⁾。一方, FPIES は IgE 非依存性の細胞性免疫が関与していると推察されているがメカニズムは不明である⁹⁾。我々の施設の FPIES 27 例で好中球減少症を合併したのは本症例のみであるが, 本症例が FPIES の重症度が高かったこともあり, 異なるフェノタイプであった可能性も否定できない。いずれにしろ, AIN と FPIES は共に稀少疾患であり, 免疫システムに関連する疾患であることから, 今後の病因解明の一助になるかもしれない。

〈結論〉

本症例は, MRSA 腸炎・菌血症が合併したことから, 当初 MRSA 腸炎による蛋白漏出性胃腸症と考えられたが, OFC により FPIES が証明された。消化管感染症が証明されても, 蛋白漏出性胃腸症の原因疾患として FPIES を鑑別する必要がある。

尚, 本報告は患児保護者の同意を書面にて得た。また, 所属施設の倫理委員会の審査は不要と判断された。

〈謝辞〉

本報告で抗好中球抗体検査を行って頂いた広島大学病院小児科 唐沢修平先生に心から感謝申し上げます。

〈利益相反の開示〉

著者全員は本論文の内容について他者との利害関係を有しない。

〈引用文献〉

1) 穂苅量太, 白壁和彦, 三浦総一郎. 蛋白漏出性胃腸症. 診断と治療. 2017;105:174–176.

- 2) 柴直子, 北原正志, 宮林秀晴. サイトメガロウイルス腸炎が原因と考えられた蛋白漏出性胃腸症の 1 例. 小児内科. 2007;39:2243–2247.
- 3) 田中秀典. ロタウイルス感染を契機に蛋白漏出性胃腸症を呈したアトピー性皮膚炎 3 か月児の 1 例. 日小児アレルギー会誌. 2008;22:666.
- 4) 城戸内健介, 伊川泰広, 井上なつみ. 蛋白漏出性胃腸症を合併した *yersinia enterocolitica* 腸炎の 1 歳男児. 小児感染免疫. 2018;30:121–126.
- 5) 弘田由紀子, 大原智子, 山口明日香. 蛋白漏出性胃腸症を合併した新生児-乳児消化管アレルギー-敗血症様病型の 1 ヶ月女児例. アレルギー. 2017;66:569.
- 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) 2019 年 02 月 06 日改訂”. https://minds.jcqhc.or.jp/docs/gl_pdf/G0001047/4/non-IgE-mediated_gastrointestinal-food-allergy.pdf, (2021-3-20)
- 7) 野村伊知郎. 新生児-乳児消化管アレルギー. アレルギー. 2016;65:77–78.
- 8) 皿谷健. MRSA 腸炎は存在するか. 医事新報. 2015;4754:52–53.
- 9) 大毛宏喜, 横山隆, 清水亘. MRSA 腸炎は存在するのか. 日本外科感染症学会雑誌. 2012;9:171–175.
- 10) 小林正夫, 川口浩史. 自己免疫性好中球減少症. 日内会誌. 2014;103:1639–1644.
- 11) 渡部達, 福家辰樹, 田島巖, 他. 蛋白漏出性胃腸症を伴う消化管アレルギーを呈した 5 カ月女児例. アレルギー. 2013;62:1541–1547.