

## The Natural Course of Adult-Onset Food Protein- Induced Enterocolitis Syndrome

成人発症型食物タンパク質誘発性胃腸炎症候群の自然経過

Creaspo J

The Natural Course of Adult-Onset Food ProteinInduced Enterocolitis Syndrome JACIP

2022 10 2986-92

このトピックについてすでに何が知られていますか？

成人発症型食物蛋白誘発性胃腸炎症候群（FPIES）は、近年ますます認識されているまれな疾患である。原因食物と症状の点で、小児の FPIES とは異なっている。

この論文は私たちの知識に何を追加するか？

この研究では、成人発症 FPIES の自然史を調査した。このスペインシリーズでは、経口食物負荷試験を受けた患者の 40% が耐性を達成した。

この調査は現在の管理ガイドラインにどのように影響するか？

この研究は、成人の FPIES を克服することができ、一部の患者は耐性を獲得することを示している。

背景: 成人発症型食物タンパク質誘発性腸炎症候群（FPIES）は、近年ますます認識されている。成人の FPIES は、食事の引き金と症状の点で小児の FPIES とは異なり、疾患の臨床的表現型がさらに多くなっている。成人期における FPIES の自然経過は、まだ十分明確ではない。

OBJECTIVE: To evaluate the natural course of FPIES in adults.

目的: 成人の FPIES の自然経過を評価することである。

方法: 2016 年から 2021 年の間に急性 FPIES と診断された成人のアンビスペクティブ研究（訳注：遡及的要素と将来的要素の両方を持つ）を実施した。ベースライン時およびフォローアップ中の年齢、性別、症状、関連する食物、および経口食物負荷（OFC）の結果に関するデータを分析した。

結果: 42 人の成人が含まれた（83.3% 女性; 診断時の年齢の中央値、40 歳）。主な症状は、下痢（92.9%）と腹部疝痛（71.4%）であった。嘔吐は患者の 59% によって報告された。最も一般的な原因食物は、甲殻類（n=19, 45.2%）と魚（n=9, 45.2%）であった。診断前の

平均反応数は 6.3 (2-15) であった。21 回 の OFCs は、15 人の患者で原因と思われる食品で実施された。平均 17.8 か月 (範囲 6 ~ 36 か月) 後に 6 人の患者が耐性 (40%) を獲得した。実施されたすべての OFC のうち 12 件が陽性であった (57.1%)。負荷陽性前および 1 ~ 2 時間後に測定された白血球および好中球の絶対数は、それぞれ 3045 および 2736 細胞 /mL の平均増加を示した。血清トリプターゼ、C 反応性タンパク質、および好酸球と血小板の値は、OFC 後に有意に変化しなかった。

CONCLUSION: Some patients may outgrow adult-onset FPIES.

結論: 成人発症の FPIES 患者の一部は自然寛解する。

食物タンパク質誘発性胃腸炎症候群 (FPIES) は、IgE を介さない食物アレルギーであり、脱水症状やショック症状に進行する可能性がある、再現性のある遅発性の食物誘発性胃腸症状として出現する。最近報告されたように、犯人の食物に対する IgE を介した感作は、広範囲の臨床的表現型を示しています。1,2

成人発症の FPIES は比較的まれであると思われ、食事の引き金や症状の範囲に関して小児の FPIES とは異なり、過小診断される可能性がある。3 成人発症の FPIES は甲殻類で最も頻繁に発生し、何年にもわたる無症状の後に出現する。4-7 最も報告されている症状には、激しい腹痛、それに続く嘔吐と下痢がある。5,6,8 極端な場合、患者は意識を失うこともある。4

臨床検査、画像検査、および内視鏡生検による組織学的所見は非特異的であるため、小児または成人の診断には役立たない。FPIES の診断は病歴に基づいており、食物の摂取後に症状が再発する場合は、経口食物負荷 (OFC) によって確認することができる。白血球増加症、好中球増加症、血小板増加症、および代謝性アシドーシスなど、急性エピソード中の臨床検査は、診断をサポートするのに役立つ。成人期における FPIES の自然史は十分に解っていないが、小規模な症例研究ではこの疾患が持続する可能性があることを示唆している。この研究の目的は、成人における FPIES の自然経過を評価することである。

## 方法

研究プロトコルは、Hospital Universitario Gregorio Marañón の審査委員会によって承認されました。患者が登録される前に、書面によるインフォームドコンセントが得られました。

## 患者の識別

2016 年 1 月から 2021 年 9 月の間に、スペインのマドリッドにあるグレゴリオ マラニ

ヨン大学病院のアレルギー科で評価された、急性 FPIES と診断された成人のアンビスペクティブ（前向きおよび後向きの混合）記述的研究を実施した。再調査によってデータが収集されました。データが欠落している場合は、補足的な患者インタビューが行われた。

#### ケース定義

症例は、18 歳以上で、急性 FPIES の臨床歴があり、Sicherer らによって提案された以下の基準を満たした患者として定義した。

原因食べ物を繰り返し摂取すると、24 時間以内に下痢および/または繰り返し嘔吐が誘発されるが、それ以外原因はない。

原因食品によって胃腸症状以外の症状は誘発されない。

食事から問題のタンパク質を除去すると、症状が消失し、および/または標準化された食物負荷により、投与後 24 時間以内に下痢および/または嘔吐が誘発された。

これらすべての患者は、以前は問題のある食品に対して摂取しても問題無かった。

診断時の年齢は、最初のエピソードの時の年齢として定義された。不耐性の年齢は、OFC が最後に陽性であった年齢、または患者が症状を示した最後の家庭摂取の年齢として採用された。

#### アレルギー評価

皮膚プリックテスト（SPT）、プリックプリックテスト、および血清特異的 IgE（sIgE）測定（ImmunoCAP System; ThermoFisher Scientific, Uppsala, Sweden）を実施した。sIgE が  $\geq 0.35$  kUA/L の場合、陽性とした。刺してから 15 分後に、対照（0.9% 生理食塩水）と比較して、**膨疹のサイズが 3 mm である場合、SPT の結果は陽性**であると見なした。

#### 経口食品の課題

研究対象の患者に、耐性を評価するために OFC を施行した。Infante らのプロトコールに従って、当院の病棟で疑わしい原因食品にてオープン OFC を実施し、連続しない 2 日に 1 日 1 回投与しました（1 回分量の 25% および 100%）。チャレンジの前に、すべての患者に点滴ルートをとった。ベースラインの血球数を測定し、OFC が陽性の場合、症状の発症から 1~2 時間後に別の血液サンプルを採取した。病院で症状が再現された場合、またはその後の自宅摂取中に書状が再現された場合 OFC が陽性であると見なし、患者が食物負荷に反応しなかった場合は陰性であると見なした。OFC 陰性の患者は、自宅で症状

が現れた場合は病院に戻るよう指示された。1 か月後に電話インタビューを実施し、問題のある食品に対するその後の耐性を確認した。

#### 統計分析

記述データを、平均および標準偏差 (SD) または観測数 (%) として表示した。フィッシャーの正確確率検定を使用して、グループを比較した。ノンパラメトリック Wilcoxon 検定を使用して、単一グループ内の連続変数を比較した。P 値  $\leq 0.05$  は、統計的有意性を示すと見なした。IBM SPSS Statistics for Windows、バージョン 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY) を統計分析に使用した。

#### 結果

42 人の成人が FPIES と診断された。その内 35 人が女性 (83.3%) であった。25 人の患者がアトピーのバックグラウンドを持ち (59.5%)、12 人の患者が IgE 介在性の食物アレルギーがあった (48%)。患者の特徴を表 I に示した。

#### FPIES エピソードからの記述データ

発症時の平均年齢は 40 歳 (範囲、19 ~ 76 歳)。摂取から症状発現までの平均時間は 2.8 時間 (SD、1.7 時間)。症状の持続時間は、5 時間から 48 時間以上の範囲であった。主な症状は、下痢が 39 例 (92.9%) で、腹部痙攣が 30 例 (71.4%)。25 人の患者が反復嘔吐 (59%) と 29 人の吐き気 (69%) を示した。発熱のみの症状が 4 例 (9.5%) で報告され、3 例 (7.1%) で低血圧が記録され、2 例 (4.8%) で脱水が記録された。初期症状を図 1 に示した。

患者のほぼ 3 分の 2 が、診断前に少なくとも 5 つのエピソードを経験していた (18 人の患者で 5-10 のエピソード [42.9%]、9 人の患者で 10 回以上のエピソード [21.4%]、15 人の患者で 2-4 のエピソード [35.7%])。9 人の患者が緊急治療を必要とした (21.4%)

1 人は入院しました (2.4%)。受けた主な治療は、0.9% 生理食塩水による静脈内輸液療法 (患者 6 人)、続いて制吐薬 (患者 5 人) および鎮痛薬 (患者 2 人) であった。

最も一般的なトリガーは、甲殻類 (n = 19, 45.2%) と魚 (n = 19, 45.2%) であった。複数の FPIES が 6 人の患者 (14.2%) によって報告され、魚介類が主な原因抗原 (5 人の患者) であった。関連する他の原因食物は、2 人の患者が卵、2 人の患者がオート麦、2 人の患者のキノコ、および 3 人の患者が野菜であった。



**TABLE I.** Demographics of adults diagnosed with food protein–induced enterocolitis syndrome (n = 42)

Characteristic	Mean or n	Range or %
<b>Sex (n, %)</b>		
Male	7	16.7
Female	35	83.3
<b>Age (y)</b>		
At first reaction (mean, range)	40	19-76
<b>Comorbidities (n, %)</b>		
Rhinoconjunctivitis	22	52.3
Asthma	12	28.6
IgE-mediated food allergy	12	28.6
Sensitization to <i>Anisakis simplex</i>	11	26.2
Atopic dermatitis	3	7.1
Eradicated <i>Helicobacter pylori</i> infection	4	9.5
Bone marrow transplantation	2	4.8
Obesity	2	4.8
Lactose intolerance	2	4.8
Celiac disease	2	4.8
Mastocytosis	1	2.4
Recurrent urticaria	1	2.4
NSAID allergy	1	2.4
Eosinophilia	1	2.4
<b>Family history (n, %)</b>		
IgE-mediated food allergy	2	4.8
Non–IgE-mediated food allergy	2	4.8
<b>Implicated food (n, %)</b>		
Shellfish	19	45.2
Fish	19	45.2
Vegetables	3	7.1
Mushroom	2	4.8
Egg	2	4.8
Oat	2	4.8
<b>No. of food groups implicated (n, %)</b>		
1	36	85.7
≥2	6	14.3
<b>Latency period (h) (mean, range)</b>	2.8	0.5-6
<b>Duration (h) (mean, range)</b>	15	5-48
<b>No. of episodes per patient (n, %)</b>		
<5	15	35.7
6-10	18	42.9
>10	9	21.4
<b>Emergency care (n, %)</b>	9	21.4
<b>Hospitalization (n, %)</b>	1	2.4
<b>Treatment administered (n, %)</b>		
Intravenous 0.9% saline solution	6	14.3
Analgesic	2	4.8
Antiemetic	5	11.9
Antibiotic	1	2.4

NSAID, Nonsteroidal anti-inflammatory drug.

**TABLE 1.** Demographics of adults diagnosed with food protein–induced enterocolitis syndrome (n = 42)

Characteristic	Mean or n	Range or %
<b>Sex (n, %)</b>		
Male	7	16.7
Female	35	83.3
<b>Age (y)</b>		
At first reaction (mean, range)	40	19-76
<b>Comorbidities (n, %)</b>		
Rhinoconjunctivitis	22	52.3
Asthma	12	28.6
IgE-mediated food allergy	12	28.6
Sensitization to <i>Anisakis simplex</i>	11	26.2
Atopic dermatitis	3	7.1
Eradicated <i>Helicobacter pylori</i> infection	4	9.5
Bone marrow transplantation	2	4.8
Obesity	2	4.8
Lactose intolerance	2	4.8
Celiac disease	2	4.8
Mastocytosis	1	2.4
Recurrent urticaria	1	2.4
NSAID allergy	1	2.4
Eosinophilia	1	2.4
<b>Family history (n, %)</b>		
IgE-mediated food allergy	2	4.8
Non–IgE-mediated food allergy	2	4.8
<b>Implicated food (n, %)</b>		
Shellfish	19	45.2
Fish	19	45.2
Vegetables	3	7.1
Mushroom	2	4.8
Egg	2	4.8
Oat	2	4.8
<b>No. of food groups implicated (n, %)</b>		
1	36	85.7
≥2	6	14.3
<b>Latency period (h) (mean, range)</b>		
	2.8	0.5-6
<b>Duration (h) (mean, range)</b>		
	15	5-48
<b>No. of episodes per patient (n, %)</b>		
<5	15	35.7
6-10	18	42.9
>10	9	21.4
<b>Emergency care (n, %)</b>		
	9	21.4
<b>Hospitalization (n, %)</b>		
	1	2.4
<b>Treatment administered (n, %)</b>		
Intravenous 0.9% saline solution	6	14.3
Analgesic	2	4.8
Antiemetic	5	11.9
Antibiotic	1	2.4

NSAID, Nonsteroidal anti-inflammatory drug.

### オープンオーラルフードチャレンジの特徴

4人の患者がフォローアップできなかった(9.5%)。過去3か月以内にエピソードを経験した患者(n=6、14.3%)ではOFCは不要であると考え、妊婦(2.4%)では禁忌とした。他のすべての患者には、耐性を評価するためにOFCを施行した(n=31)。15人の患者(48.4%)がOFCを受けることに同意したのに対し、16人の患者は以前の反応の重症度(8人の患者、50%)または食事として普段食べない食物であった(8人の患者、50%)ために拒否しました。

15人の患者(図2に要約)、次のとおり: 甲殻類9人、魚7人、野菜4人、卵1人。最新のエピソードからOFCまでの期間の中央値は14.9か月(範囲、5か月から3年)であった。

、6人の患者(40%)が問題のある食品に対する耐性を獲得していた: 甲殻類(n=4)、魚(n=1)、および野菜(n=1)。さらに、甲殻類および二枚貝によって引き起こされたFPIESの1人の患者は、甲殻類に対して耐性を獲得したが、二枚貝に対しては耐性を獲得していなかった。

患者が反応した食品に耐性を獲得するまでの平均期間は7年(範囲、2~23年)であった。最新のエピソードから耐性獲得までの平均時間は17.8か月(範囲、6~36か月)であった。

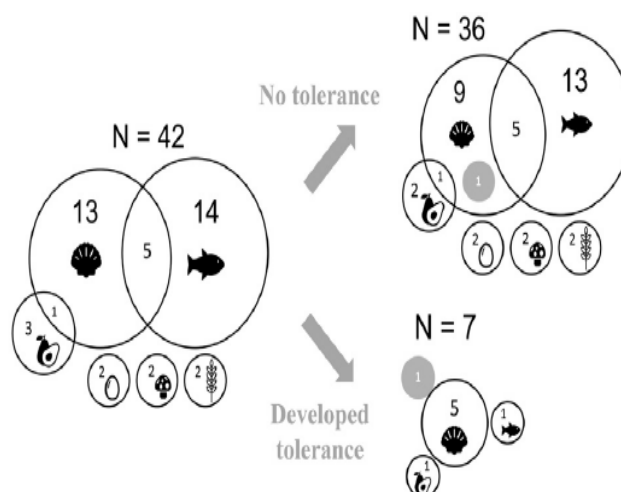


FIGURE 2. Resolution or persistence of food protein-induced enterocolitis syndrome after an oral food challenge in adults.

実施されたすべてのOFCのうち12件が陽性(57.1%)で、9人の患者に急性FPIESの症状を引き起こした。4人の患者は甲殻類に反応し、2人の患者は2種類の魚に反応し、1人の患者は1種類の魚に反応し、1人の患者は2つの異なる野菜に反応し、1人の患



者は卵に反応した。

それらの主な特性を表 II にまとめます。ほとんどの患者 (n=11、91.7%) は、総部分の 25% を摂取した後、初日に症状があった。潜伏時間は 6.13 時間 (範囲、1~24 時間) であった。

反応には、腹痛 11 人 (91.7%) と下痢が 9 人 (75%) あった。5 人の患者が鎮痛薬で治療され、5 人は制吐剤、4 人の患者が静脈内生理食塩水溶液を投与された。

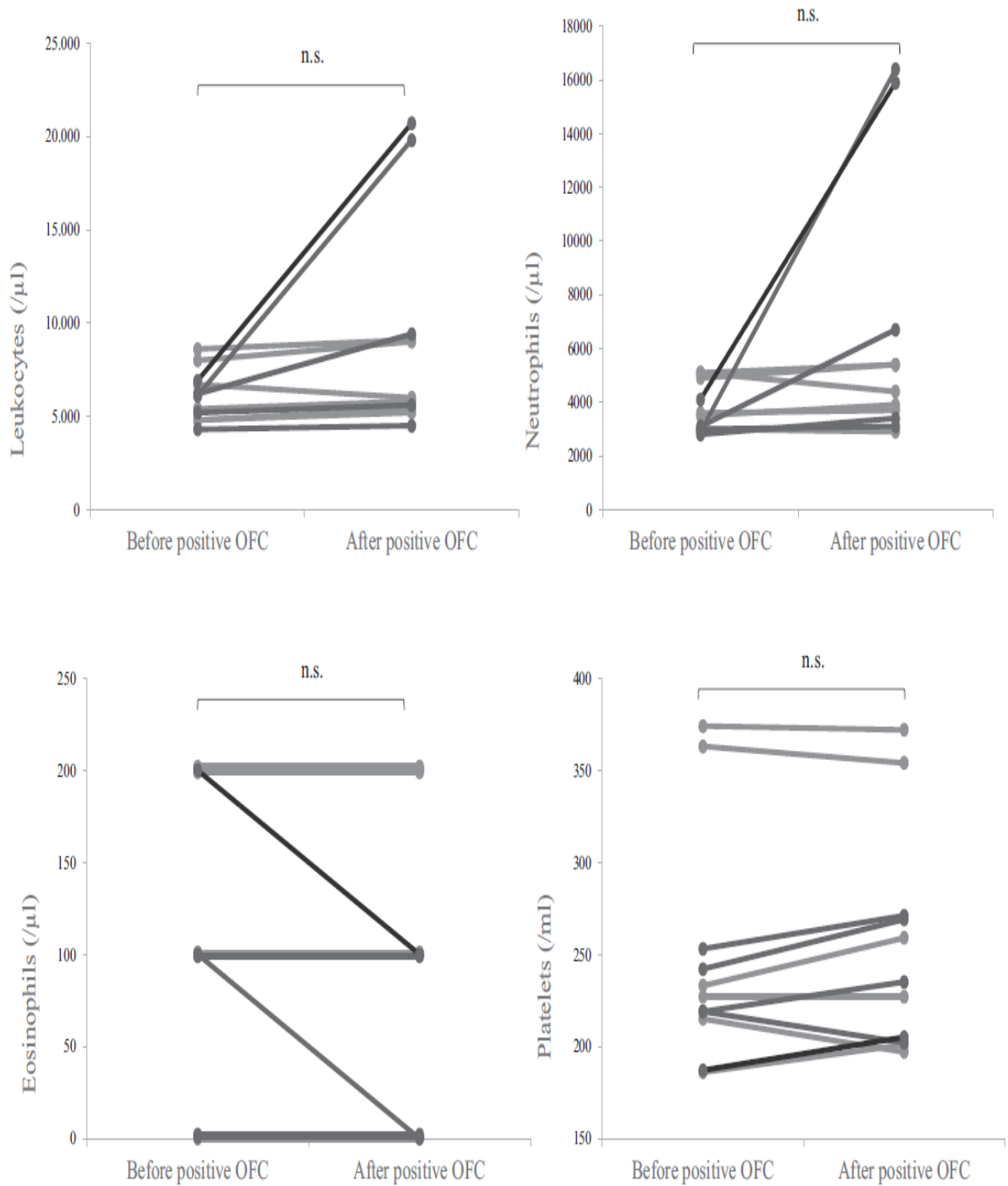
11 の OFC 陽性エピソードで、急性反応の前後に血液検査が実施された。患者が病院から退院した後に症状が発生したため、陽性の 1 名で OFC での血液数を記録できなかった。陽性前と 1~2 時間後に測定された白血球と好中球の絶対数は、それぞれ 3045 および 2736 細胞/ml の平均増加を示した (図 3)。

負荷前のトリプターゼと好酸球および血小板数は、OFC 後に有意に変化しなかった (図 3 および 4)。陽性 OFC では、C 反応性タンパク質の増加は観察されなかった。

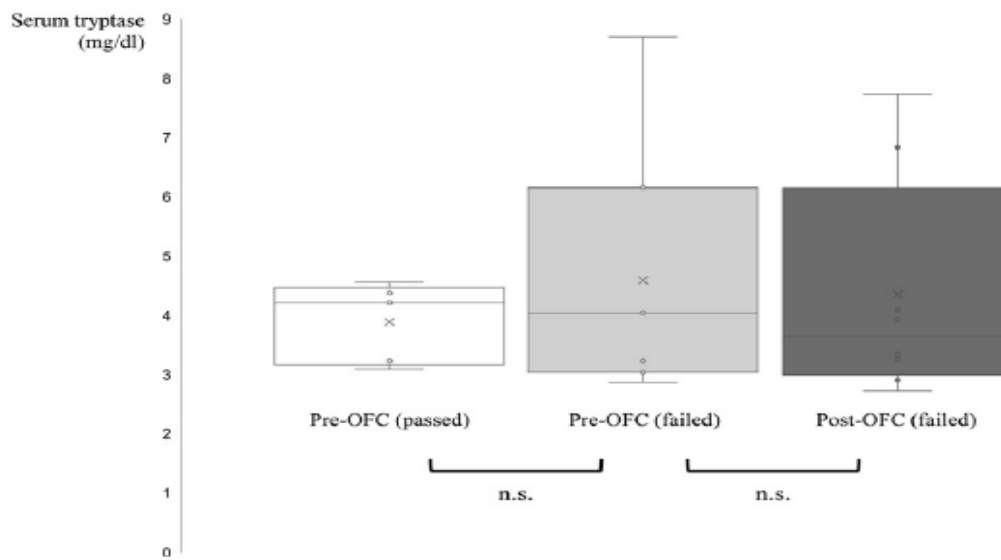
TABLE II. Characterization of positive oral food challenges in adults with food protein-induced enterocolitis syndrome

Patient no.	Food	Portion (%)	Time from last reaction (mo)	Time from first reaction (y)	Symptoms during oral food challenge	Latency (h)	Treatment
1	Tomato	25	15	9	D, C, AP	24	–
	Avocado	100	15	9	D, C, AP, AD, L	1	P, F, M
2	Tuna	25	5	3	AP, AD, N	24	M, H
	Hake	25	6	3	AP, AD, N	1	M, F
3	Clam	25	13	10	D, N, L	3	M
4	Sardine	25	14	2	D, AP	2	P
	Megrim	25	16	2	D, AP	1.5	P
5	Sepia	25	7	2	D, AP, L	6	P, M
6	Egg	25	25	3	N, D, AD, AP, C	4	–
7	Hake	100	14	5	AP	3	P
8	Mussel	25	12	4	AP, D	1	F, M
9	Mussel	25	12	5	AP, D, N	3	F, O

AD, Abdominal distension; AP, abdominal pain; C, chills; D, diarrhea; F, fluids; H, hydrocortisone; L, lethargy; M, metoclopramide; N, nausea; O, ondansetron; P, paracetamol.



**FIGURE 3.** Changes in laboratory findings before and after a positive oral food challenge (OFC). Analysis of differences between the groups was performed using the *t*-test. Differences with *P* values < .05 were considered significant. *n.s.*, Not significant.



**FIGURE 4.** Baseline tryptase levels in adults with negative (passed) and positive (failed) oral food challenges (OFCs) and tryptase levels after a positive OFC (post). *n.s.*, Not significant.

**TABLE III.** Comparison of patients with negative and positive oral food challenge (OFC) results

	Negative OFC (n = 6)	Positive OFC (n = 9)	<i>P</i> value
Coexistence of atopic disease (n)	4	5	.55
Coexistence of other food allergy (n)	1	1	1
No. of reactions (mean)	7.3	4	.06
Severe reaction at onset (n)	1	3	.46
Multiple FPIES (n)	0	1	1
Offending food group (n)			
Fish	1	4	.58
Shellfish	4	4	.6
Egg	0	1	1
Vegetable	1	1	1

*FPIES*, Food protein–induced enterocolitis syndrome.

## 考察

この研究では、これまでで最大の成人シリーズにおける *FPIES* の主な臨床的特徴と寛解パターンを説明し、成人と小児の *FPIES* の臨床的特徴の主な違いを示した。*FPIES* の子供の性別に関しては男性がわずかに多数を占めるが、大きな違いはない。しかし成人では女性の方が多い (83.3%)。複数のバイアスの原因が、この違いの原因となっている可能性がある。たとえば、女性は自己申告する可能性が高く、最初はケアを求め、専門家によるケアを求め続け、健康問題についてさらにケアを受ける可能性が高い。成人の新規発症 *FPIES* は、何年にもわたって耐性を獲得した後、どの年齢でも現れる可能性がある。<sup>3</sup> この研究での発症平均年齢は 40 歳 (範囲、19 ~ 76 歳) であった。

Adults who develop *FPIES* have been shown to have a comorbid IgE-mediated disease (72% of cases in Spain<sup>7</sup> and 51.6% in Australia<sup>5</sup>). This frequency could vary between countries, with only 3 of 19 patients being shown to have an atopic background in a recently published Canadian case series.<sup>14</sup> We observed frequencies of 52.3%, 28.6%, and 7.1% for rhinoconjunctivitis, asthma, and atopic dermatitis, respectively. Moreover, we found a high rate of IgE-mediated food allergy in atopic

patients (48%), thus implying a more restrictive diet.

**FPIES** を発症した成人は、**IgE** 介在性疾患を併発していることが示されている（スペインでは症例の 72%<sup>7</sup>、オーストラリアでは 51.6%<sup>5</sup>）。この頻度は国によって異なる可能性があり、最近発表されたカナダの症例では、19 人の患者のうち 3 人のみがアトピーの背景を持つことが示されていた。<sup>14</sup> 鼻結膜炎、喘息、アトピー性皮膚炎の頻度はそれぞれ 52.3%、28.6%、7.1% であった。さらに、アトピー患者では **IgE** を介した食物アレルギーの割合が高く（48%）、食事制限がより厳しくしていた。

以前の成人 **FPIES** シリーズでは腹痛が最も特徴的な症状であったが<sup>4,7</sup>、我々の研究で報告された一般的な症状は下痢（92.9%）だった。小児の国際コンセンサスガイドラインで概説されている主要な基準として定義されている反復嘔吐は、成人発症の **FPIES** 症例の 3 分の 1 以上でなかった。成人の疑いの指標があまりないことは、エピソードの再発にも反映されており、指標があることは特定の食品との関連性を確認するために必要である。<sup>3</sup> 本研究では、患者の 21.4% が 10 以上の症状誘発があることを報告した。**FPIES** に関する 2017 年の国際コンセンサスの診断基準は年齢制限はないが、誤診につながり、複数の反応を起こすことに繋がり成人に完全には適用できない。

食習慣、環境要因、および遺伝的要因が、小児 **FPIES** のトリガー間の地理的違いに影響を与えるかどうかは明確ではない。ただし、甲殻類は、世界中の成人発症 **FPIES** のすべてのケース シリーズで最も一般的な原因食物である。<sup>5-7,14,15</sup> 私たちの症例では、魚と甲殻類の両方が 45.2% の症例で原因食物であることを報告した。魚は、スペイン（34.2%）とイタリア（12%）の小児急性 **FPIES** で最も一般的な原因固形（離乳）食品であるが、米国とオーストラリアではあまり一般的ではない。<sup>13,16,17</sup> 魚は、南ヨーロッパの小児と成人で **FPIES** を引き起こす一般的な引き金である可能性がある。<sup>18</sup>

成人発症 **FPIES** の予後に関するデータは不足している。小児の **FPIES** は一般に予後良好で、ほとんどの場合、学齢期までに寛解する。<sup>9,13</sup> 耐性獲得は、原因となる食物の種類と調査対象集団の地理的位置によって異なる。固形（離乳）食品の **FPIES** は、牛乳や大豆によって引き起こされる場合よりもはるかに長い経過をとり<sup>19</sup>、最近のデータによると、魚に誘発された **FPIES** の子供の 5 人に 1 人は、小児期にこの病気から抜け出せない可能性があることが示唆されている<sup>18</sup>。成人発症の **FPIES** の自然史はよくわかっていないが、持続性があるようで、臨床症状がいつ解消するかを予測する明確な指標はない<sup>5,7,10</sup>。2012 年、Fernandes ら<sup>4</sup> は、OFC で証明された **FPIES** の成人における最初の症例を報告した。この成人は、発症から 20 年後でも症状が持続していた。González-Delgado らの研究<sup>7</sup> による 25 人の患者コホートでは、8 人の患者で 11 の OFC が実施された。OFC は 6 人の患者によって拒否され、11 人は最近の反応で OFC 不要と見なされた。4 人

の患者 (16%) が原因食品に対する耐性を獲得した。3 人は平均 3 年後に耐性を獲得し、4 人目は 21 年後に耐性を獲得した。持続的な症状は 14 人の患者で報告され、いくつかのケースでは、症状の持続は最大 30 年であった。

この研究では、15 人の患者で問題のある食品を使用して 21 の OFC を行った。6 人の患者が耐性 (40%) を獲得したが、12 回の OFC が陽性であった。OFC で耐性獲得を確認した患者では、患者が最初に反応してから耐性を獲得するまでの平均期間は 7 年 (範囲 2 ~ 23 年) で、最後の反応から平均 17.8 か月 (範囲 6 ~ 36 ヶ月) であった。 (訳注: 原文ではこうになっているが、最初に反応してからの年数と最後に反応してからの年数を取り違えていると思われる) 反応の平均数は 6.7 回 (範囲、2-12) だった。これらの症例に関与した食品は、甲殻類、魚、および野菜であった。甲殻類と二枚貝に起因する FPIES の 1 人の患者は、甲殻類には耐性を獲得したが、二枚貝には耐性を獲得しなかった。これは、Sopo らによって報告された 20 魚の FPIES に関する 2 症例と一致しており、1 種の魚に対する耐性の獲得は、他の魚に対する耐性の獲得を必ずしも意味しないことを示している。さらに、Argiz ら<sup>21</sup> は、急性 FPIES で 1 日負荷試験の追跡調査で陰性の原因食物を与えられた 8 人に 1 人の子供が、自宅での再曝露に反応したことを報告した。我々研究では、自宅で原因食品へのその後の摂取による急性 FPIES 反応を経験した患者はいなかった。甲殻類や魚に対する耐性を獲得した患者は、他の種類の魚介類を食事に取り入れても、反応はなかった。

急性 FPIES の最適な OFC プロトコルは、典型的な誘発用量がほとんど知られておらず、投薬と反応の間隔が大きく異なる可能性があるため、不明である。<sup>22</sup> Infante et al<sup>12</sup> のプロトコルは、1 日 1 回の投与に基づく魚のプロトコルを示唆しており、小児 FPIES で同じ日に複数回投与するプロトコルよりも安全であることが実証されている。この研究では、OFC 中に軽度から中等度の反応を検出し、低血圧や脱水の症例はなく、症状が摂取した食物の量と相関しているという仮説を支持した。ただし、最も重篤な反応を示す患者は OFC を拒否したため、この観察結果は偏っている可能性がある。

非特異的ではあるが、診断をサポートするのに役立つ可能性のある急性 FPIES 反応中の臨床検査値の異常には、末梢好中球数の上昇、血小板増加症、および末梢好酸球数の上昇がある。<sup>9</sup> Powell<sup>23</sup> が 1978 年の OFC 中の末梢多形核白血球の顕著な増加を報告して以来、原因食物を最後に摂取してから 6 時間後にピークに達する好中球増加症が報告されている。<sup>24</sup> 好中球数が 1500 個/mL を超えて増加した場合は、OFC を陽性と解釈するための小基準である。<sup>9</sup> OFC 中に平均 2573 個の好中球/mL が見られたが、好中球数が 1500 個/mL を超えた患者は 3 人だけであった (図 3)。急性 FPIES は末梢血小板数の増加するが、小児における陽性の食物チャレンジの後に循環好酸球数は減少した。<sup>24,25</sup>

この研究での成人では、好酸球数は2人の患者で減少し、OFC陽性患者では変化しなかったが、アクティブなFPIESではOFC後に血小板数は有意に増加しなかった(図3)。私たちの研究でOFCが陽性である間にC反応性タンパク質の値が陰性であったのは、サンプルの採取が早すぎたことが原因である可能性がある。26

小児では、耐性獲得が遅いことに関連する要因は、最初のFPIESエピソードでの高年齢、診断時の高年齢、および引き金となる食品のカテゴリーである。27 アトピー性疾患の存在、以前の反応の数、最初のFPIES反応の重症度、および食物トリガーの数は、一連の成人患者における疾患の持続性と統計的に関連しなかった。ただし、統計的有意性の欠如は、サンプルサイズが小さいことと関連している可能性がある。

子供の実験室試験に関しては、原因食物に対する陽性のsIgEは、耐性年齢が高いことと関連している。11,24,27 さらに、OFCの結果が陰性である患者よりも、OFCの結果が陽性であるFPIES患者では、より高い平均負荷前トリプターゼ値が報告されている。28 原因食物に対するsIgEが陽性の患者はOFCの結果が陰性であり、OFCの結果が陽性の患者の血清トリプターゼ値は結果が陰性の患者よりも有意に高くなかったため、成人症例でこれらの調査結果を裏付けることはできない(図4)。発症時に重度の反応を示した成人はOFCを拒否する傾向があったため、反応の重症度が成人発症FPIESにおける寛容の獲得の欠如を予測できるかどうかを研究することができなかった。

結論として、成人のFPIESの診断は困難な場合があり、高い疑いの指標が必要である。この研究は、一部の患者が耐性を達成できることを示した。最初のOFCを実行して、最後の反応が発生してから1年後に解決を確認し、陽性の場合には2～3年ごとに繰り返すことを勧める。しかし、重度の反応を示した患者、または原因食品を避けることを好んだ患者では、管理は意思決定に基づく必要がある。OFC陰性により、患者は原因食品を再導入し、食事制限を最小限に抑えることができる。

成人患者におけるこの疾患の自然史をよりよく理解するには、さらなる研究が必要です。定期的なOFCと、疾患の持続性を予測するためのバイオマーカーの研究が必要である。

## REFERENCES

1. Nowak-Węgrzyn A, Berin MC, Mehr S. Food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:24-35.
2. Zubeldía-Varela E, Barker-Tejeda TC, Blanco-Perez F, Infante S, Zubeldía JM, Pérez-Gordo M. Non-IgE-mediated gastrointestinal food protein-induced allergic disorders. Clinical perspectives and analytical approaches. *Foods* 2021;10:2662.
3. Du YJ, González-Delgado P, Vadas P. Food protein-induced enterocolitis syndrome. Not just in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;127:291-2.
4. Fernandes BN, Boyle RJ, Gore C, Simpson A, Custovic A. Food protein-induced enterocolitis syndrome can occur in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1199-200.
5. Tan JA, Smith WB. Non-IgE-mediated gastrointestinal food hypersensitivity syndrome in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:355-7.
6. Du YJ, Nowak-Węgrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:736-8.
7. González-Delgado P, Caparrós E, Cueva B, Fernández J. Food protein-induced enterocolitis-like syndrome in a population of adolescents and adults caused by seafood. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:670-2.
8. Crespo J, Skrabski F, Pérez-Pallise ME, De Castro-Martínez FJ, Zubeldía JM, Infante S. Relevant features of adult-onset food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1759-60.
9. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, 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. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111-26.
10. Zubrinick C, Hew M, O'Hehir R. Egg provoked food protein-induced enterocolitis-like syndrome in an adult. *Clin Case Rep* 2016;4:899-901.
11. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr* 1998;133:214-9.
12. Infante S, Marco-Martín G, Zubeldía JM, Fuentes-Aparicio V, Alvarez-Perea A, Cabrera-Freitag P, et al. Oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: is there any room for improvement? *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:215-20.
13. Cianferoni A. Food protein-induced enterocolitis syndrome epidemiology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:469-77.
14. Li DH, Wong-Pack A, Macikunas AL, Kim H. Adults with possible food protein-induced enterocolitis syndrome with crustacean ingestion. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020;16:99.
15. Gleich GJ, Sebastian K, Firszt R, Wagner LA. Shrimp allergy: gastrointestinal symptoms commonly occur in the absence of IgE sensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;4:316-8.
16. Vila L, García V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in Spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:621-3.
17. Sopo MS, Monaco S, Badina L, Barni S, Longo G, Novembre E, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by fish and/or shellfish in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:731-6.
18. Infante S, Pérez-Pallise E, Skrabski F, Cabrera-Freitag P, Morales-Cabeza C, Fuentes-Aparicio V, et al. Poor prognosis of food protein-induced enterocolitis syndrome to fish. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:560-5.
19. Xepapadaki P, Kitsioulis NA, Manousakis E, Manolaraki I, Douladiris N, Papadopoulos NG. Remission patterns of food protein-induced enterocolitis syndrome in a Greek pediatric population. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;180:113-9.
20. Sopo SM, Fantacci C, Bersani G, Romado A, Monaco S. Loss of tolerance for fishes previously tolerated in children with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2018;46:394-6.
21. Argiz L, Infante S, Machinena A, Pascal M, Echeverria L, Barni S, et al. Reactions on re-exposure following negative and inconclusive follow-up food challenges with acute FPIES. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3228-31.
22. Bird JA, Barni S, Brown-Whitehorn TF, du Toit G, Infante S, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome oral food challenge Time for a change? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:506-15.
23. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr* 1978;93:553-60.
24. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Järvinen 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.
25. Kimura M, Ito Y, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Adachi Y, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Int* 2017;66:452-7.
26. Kimura M, Ito Y, Tokunga F, Meguro T, Shimomura M, Morishita H, et al. Increased C-reactive protein and fever in Japanese infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Int* 2016;58:826-30.
27. Lee E, Campbell DE, Barnes EH, Mehr SS. Resolution of acute food protein-induced enterocolitis syndrome in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:486-8.
28. Caubet JC, Bencharitwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Węgrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:572-83.