

ニッポンハム食の未来財団 2022 年度個人研究助成 研究完了報告書

研究課題名	固形食物による消化管アレルギーの予後予測因子についての研究
フリガナ	マキタ エイシ
代表者名	牧田 英士
(機関名) 所属機関 (役職名)	自治医科大学附属さいたま医療センター小児科 講師
本助成金による 発表論文, 学会発表	牧田英士、黒田早恵、板橋佳恵、菅原大輔、市橋光: 卵黄 FPIES の短期予後予測における血清 TARC 値の有用性、第 71 回日本アレルギー学会学術大会、2022 年 10 月 7-9 日、東京

研究結果要約

消化管アレルギー Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) は特定の食物を摂取した後に嘔吐などの消化器症状のみを呈するアレルギー性疾患であるが、診断や予後予測のためのバイオマーカーは確立されていない。本研究では固形食物 FPIES の予後予測に有用なバイオマーカーについて検討した。まず、FPIES の急性期に上昇するバイオマーカーの探索のために、TARC、MMP3、SCCA2、プロカルシトニン(PCT)を候補に挙げ負荷試験陽性症例の症状出現前後で測定したところ、TARC、MMP3、PCT が有意に上昇していた。次に、TARC、MMP3、PCT が FPIES の疾患特異的なマーカーであるか、他疾患との鑑別に有用であるかを調べるために、FPIES 群と対照群(感染性胃腸炎・敗血症)で比較検討を行った。結果はいずれも FPIES 群で有意に高値だったが、ROC 解析により特に TARC と MMP3 が有用であることがわかった。これらの結果を基に、FPIES の急性期の TARC、MMP3、PCT と次回(約 1 年後)の負荷試験結果(寛解の有無)との関連を調査したところ、次回負荷試験陽性群は陰性群よりも TARC は有意に高値で、MMP3 と PCT は統計学的有意差を認めないものの次回負荷試験陽性群の方が高値であった。今後、症例集積を継続し、長期予後についても検討を行う方針である。FPIES の診断や予後予測に有用なバイオマーカーの確立により、診療の向上が期待される。

研究目的

消化管アレルギー Food protein induced enterocolitis syndrome (FPIES) は特定の食物を摂取した後に嘔吐などの消化器症状のみを呈するアレルギー性疾患で、重症例では敗血症様の症状や、重度のアシドーシスを来すこともある。¹⁾

固形食物による FPIES は牛乳（普通ミルク）や大豆（大豆乳）による FPIES よりも稀であるが、近年国内の鶏卵（特に卵黄）による FPIES の報告が増えている。²⁾ FPIES の寛解確認のためには病院で原因食物を経口摂取する食物経口負荷試験が必須であるが、寛解時期の推定は困難なため負荷試験を行う時期は確立されていない。未寛解時点での負荷試験は重度の誘発症状を認めるリスクがあり、一方で寛解確認の負荷試験の施行時期を不要に遅らせることは栄養状態の悪化につながる可能性がある。

固形食物 FPIES の寛解時期を予測できれば、個々の症例に対し適切な時期に寛解確認目的の食物経口負荷試験を実施することができる。

本研究では、まず FPIES の疾患特異的なバイオマーカーの探索目的に FPIES の急性期(負荷試験陽性時)の各種バイオマーカーの測定を行い、鑑別疾患である感染性胃腸炎や敗血症、IgE 依存性食物アレルギーと比較検討を行う。

その結果を基に、FPIES に疾患特異的なバイオマーカーの数値と寛解時期について評価し、寛解時期の推定が可能かどうかを検討する。

バイオマーカーの候補として、近年我々が FPIES の重症度と相関があることを報告した Th2 ケモカインの TARC (thymus and Activation-Regulated Chemokine)³⁾をはじめ、別の Th2 バイオマーカーである SCCA2 (squamous cell carcinoma antigen ^{2) 4)}、近年 FPIES の免疫応答の首座と報告された Th17 免疫応答 ⁵⁾に関連するバイオマーカーである MMP3(マトリックスメタロプロテアーゼ ³⁾⁶⁾、FPIES で上昇したと症例報告のある炎症性バイオマーカーである PCT(プロカルシトニン)⁷⁾

について検討する。

研究計画及び研究手法

< FPIES のバイオマーカーの探索 >

① FPIES の負荷試験陽性時の各バイオマーカーの経時的変化

FPIES の診断目的もしくは寛解確認目的の食物経口負荷試験を行う患者を対象に、原因食物の負荷前、負荷 6 時間後、負荷 24 時間後、負荷 1 週間後に血液検査を実施した。

負荷試験陽性例を対象に、経時的変化を評価した。

② 各バイオマーカーの FPIES と鑑別疾患(感染性胃腸炎・敗血症)との比較

上記①で FPIES 患者の急性期に上昇すると考えられたバイオマーカーについて、FPIES の負荷試験陽性例のピーク値と、鑑別疾患として重要な感染性胃腸炎・敗血症患者の入院時の検査値を比較検討した。

< FPIES の予後予測因子 >

③ FPIES の予後予測因子についての評価

当院の FPIES 患者のほとんどが卵黄 FPIES であり、今回は卵黄 FPIES 患者のみを対象とした。

上記①で FPIES 患者の急性期に上昇すると考えられた各バイオマーカーについて、症状出現時の検査値（救急外来受診時の値もしくは負荷試験陽性時のピーク値）と 1 年後の負荷試験結果についての関連を評価した。

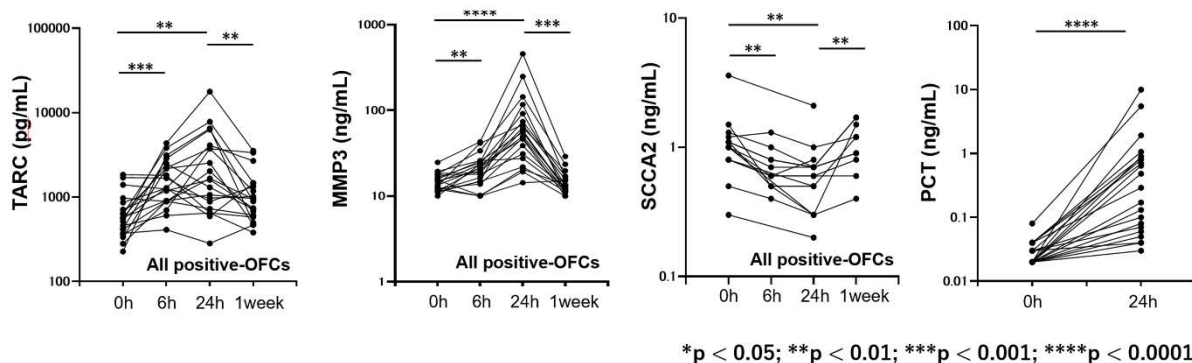
負荷試験陽性の場合には 1 年後に再度負荷試験を実施するため、同一症例による複数回のエピソードは別のエピソードとして扱った。(症例毎ではなく、エピソード毎の解析を行った。)

結果と考察

① FPIES の負荷試験陽性時の各バイオマーカーの経時的変化

食物負荷試験陽性例 20 例における TARC、MMP3、SCCA2、PCT の負荷前、負荷 6 時間後、24 時間後、1 週間後の値の経過を図 1 に示す。(SCCA2 と PCT は検体量不足もしくは研究費用の不足により一部未測定である)

図 1



TARC と MMP3 は負荷前から 6 時間後、24 時間後にかけて有意に上昇し、1 週間後に低下（正常化）した。SCCA2 は負荷前から 6 時間後、24 時間後にかけて有意に低下し、1 週間後に上昇（正常化）した。PCT は負荷前と 24 時間後のみの評価だが、負荷前から 24 時間後にかけて有意に上昇した。

FPIES の急性期には TARC、MMP3、PCT が上昇することが明らかとなった。

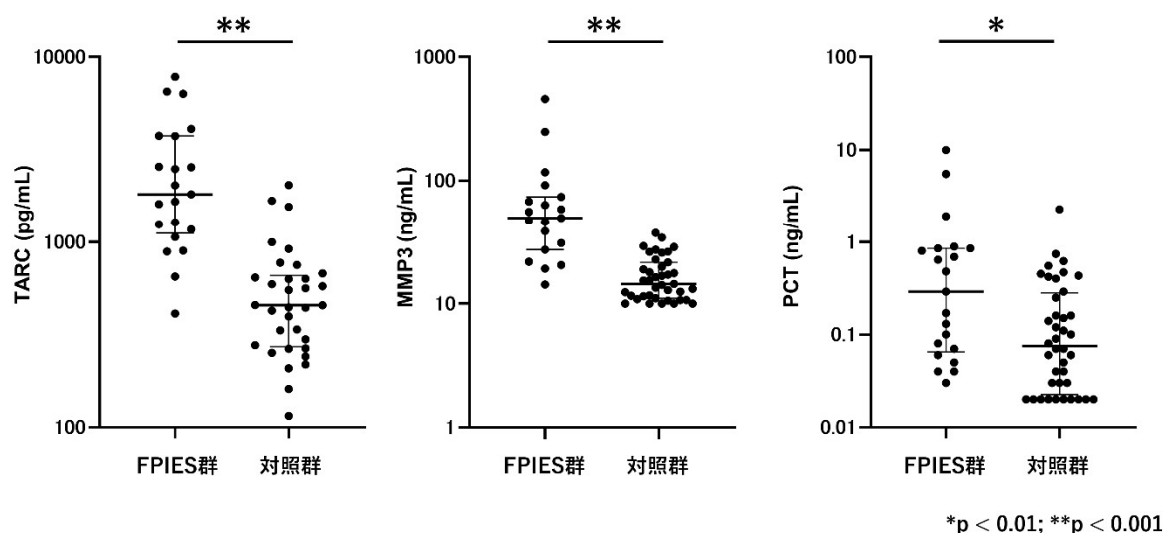
② 各バイオマーカーの FPIES と鑑別疾患(感染性胃腸炎・敗血症)との比較

食物負荷試験陽性の 21 件（FPIES 群）と対照群 40 例（感染性胃腸炎 20 例、敗血症 20 例）を対象とし、上記①で FPIES 陽性例で有意に上昇した TARC、MMP3、PCT について検討した。

年齢(中央値(四分位))(歳)は FPIES 群 1.8 (1.2-2.9)、対照群 1.6 (0.9-3.1)で有意差はなかった(、p=0.295)。各バイオマーカーのピーク値(中央値(四分位))は以下の通りである。TARC(pg/mL)は FPIES 群 1815 (1169-3748)、対照群 455 (277-642)、p<0.001。MMP3(ng/dL)は FPIES 群 49.7 (29.5-70.7)、対照群 14.5 (11.3-20.7)、p<0.001。PCT(ng/mL)は FPIES 群 0.29 (0.07-0.85)、対照

群 0.08 (0.03-0.26)、 $p=0.004$ だった。いずれも FPIES 群が有意に高値だった。(図 2)

図 2



FPIES と感染性胃腸炎/敗血症の判別における各バイオマーカーの ROC 解析結果は以下の通りである。TARC : AUC 0.919 (95% C.I. 0.844-0.994)、カットオフ値 886 pg/dL のとき感度 90.5%、特異度 84.8%。MMP3 : AUC 0.924 (95% C.I. 0.852-0.996)、カットオフ値 31.1 ng/mL のとき感度 73.7%、特異度 94.9%。PCT : AUC 0.721 (95% C.I. 0.585-0.857)、カットオフ値 0.64 ng/dL のとき感度 42.9%、特異度 95.0%だった。

上記の結果により、FPIES と鑑別疾患(感染性胃腸炎・敗血症)の判別において、TARC, MMP3, PCT いずれも有用であるが、特に TARC と MMP3 が有用性が高いことが明らかとなった。

③FPIES の予後予測因子についての評価

卵黄 FPIES 患者 12 例を対象に、次回約 1 年後の負荷試験の結果がわかっている 20 エピソード(嘔吐後の救急外来受診もしくは負荷試験陽性)について検討した。

対象の 12 例は男児 7 例、女児 5 例で、初発症状時の月齢は 6-9 か月(中央値 7 か月)だった。解

析対象のエピソード時の年齢は 6-33 か月（中央値 10.5 か月）だった。血液検査を実施されていたのは 14 件（TARC 14 件、MMP3・PCT 8 件）だった。

次回 OFC 陽性群・陰性群の比較は以下の通りであった。

症状の重症度については、次回 OFC 陽性群は重症 55%、中等症 45%、軽症 0%、次回 OFC 陰性群は重症 11%、中等症 67%、軽症 22%で、次回 OFC 陽性群は陰性群と比べて有意に重症度が高かった。

バイオマーカーについては、TARC(pg/dL)の中央値(四分位)は、次回 OFC 陽性群 5208 (3347-6826)、陰性群 1803 (1170-3754)で有意に次回 OFC 陽性群が高かった($p=0.004$)。

MMP3(ng/dL)の中央値(四分位)は次回 OFC 陽性群 77.4 (59.3-182.7)、陰性群 54.1 (46.9-73.1)($p=0.486$)、PCT(ng/dL)の中央値(四分位)は次回 OFC 陽性群 1.48 (1.01-3.91)、陰性群 0.28 (0.08-0.58)($p=0.057$)と、次回 OFC 陽性群の方が高い傾向を認めたが有意差はなかった。

最終的には症例毎に 1 歳、2 歳、3 歳での寛解と初期の各種バイオマーカーの数値の関係を検討する方針だが、まずは短期予後予測に有用なバイオマーカーの検索としてエピソード毎の検討を行った。急性期の TARC は 1 年後後の負荷試験結果を予測すると考えられるが、MMP3 と PCT については評価できている症例数が少ないこともあり 2 群間での有意差は認めなかった。

上記の検討結果について、一部症例数が不足しているため、今後症例集積を継続し、2024 年の日本アレルギー学会で発表し、英文誌への投稿を行う予定である。

今後の研究活動について

本研究により TARC、MMP3、PCT には FPIES の診断や寛解予測に有用なバイオマーカーとしての潜在性があることが明らかとなった。更なる症例集積を行い、FPIES の重症度別のバイオマーカーの有用性の評価(軽症でも上昇するかどうかなど)を行う予定である。また、今回測定できなかった各種サイトカインについても評価し、各種バイオマーカーとの関連を検討することで、その免疫

学的機序についての検討することも計画している。FPIES の予後とバイオマーカーの関係については、現時点では症例数や調査期間が足りないため長期予後の検討はできておらず、今後も研究を継続し明らかにすべき課題と考えている。

参考文献

- 1) 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.e4.
- 2) Akashi M, Hayashi D, Kajita N, Kinoshita M, Ishii T, Tsumura Y, Horimukai K, Yoshida K, Takahashi T, Morita H. Recent dramatic increase in patients with food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) provoked by hen's egg in Japan. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10:1110-1112.
- 3) Makita E, Sugawara D, Kuroda S, Itabashi K, Ichihashi K. Usefulness of thymus and activation-regulated chemokine (TARC) for FPIES diagnosis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33:e13649.
- 4) Nagao M, Inagaki S, Kawano T, Azuma Y, Nomura N, Noguchi Y, Ohta S, Kawaguchi A, Odajima H, Ohya Y, Fujisawa T, Izuhara K. SCCA2 is a reliable biomarker for evaluating pediatric atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:1934–6.e11.
- 5) Berin MC, Lozano-Ojalvo D, Agashe C, Baker MG, Bird JA, Nowak-Węgrzyn A. Acute FPIES reactions are associated with an IL-17 inflammatory signature. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 ;148:895-901.
- 6) Parks WC, Wilson CL, López-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2004;4:617-29.
- 7) Kono I, Okamoto M, Inoue S, Tanaka Y. Markedly Elevated Procalcitonin in Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome. *Kobe J Med Sci*. 2021;67:E7-E9.

以上