

ルギー患者 5 例は 3 種類とも陽性を示した。また、HRT は 3 例に実施し、全例が陽性であった。さらに BAT でも、2 例に施行し、2 例とも陽性を示した。

#### D. 考察

プリックテストならびに HRT、BAT の結果から、ポリガンマグルタミン酸は、納豆による遅発性アナフィラキシーのアレルゲンであることが判明した。さらに、検査を実施した 5 例全例がポリガンマグルタミン酸に反応を示していたことから、ポリガンマグルタミン酸は、納豆アレルギーにおける主要アレルゲンである可能性が示唆された。

また、納豆アレルギーは、即時型アレルギーであるにもかかわらず、納豆摂取から症状出現までの時間が遅いことが特徴的といわれている。納豆アレルギーの遅発性の理由として、今回の 5 例のように、ポリガンマグルタミン酸がアレルゲンであった場合、ポリガンマグルタミン酸自身が腸管内での分解や吸収が緩徐であるために、症状誘発に十分な抗原が吸収されるまでに時間を要し、遅発性に発症するものと推察した。しかし、本研究の対象症例は少ないため、今後さらに症例を蓄積して、ポリガンマグルタミン酸が主要アレルゲンであるのか、また、ポリガンマグルタミン酸以外のアレルゲンも存在するのか、を明らかにし、さらに、遅発性の機序の解析も進めてゆく予定である。

#### E. 結論

本研究では、納豆による遅発性アナフィラキシーの原因抗原の 1 つとして、ポリガンマグルタミン酸を同定した。近年、ポリガンマグルタミン酸は、食品、化粧品、医薬品など、様々な分野へ、広く応用されている。そのため、納豆以外の製品による、感作や誘発の恐れが想定される。実際に、当院では、食品に添加されていたポリガンマグルタミン酸を経口摂取してアナフィラキシーが誘発された症例を経験している。したがって、納豆アレルギーの症例では、納豆以外のポリガンマグルタミン酸含有製品でも誘発する危険性があることを認知し、患者に対しては、納豆のみならず、ポリガンマグルタミン酸含

有製品の除去や回避についても指導を行うことが大切である。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

1. Inomata N, Morita A, Sawaki H, Aihara M : Case of rice allergy induced by epicutaneous sensitization to rice bran due to handling rice bran pickles. *J Dermatol*, 39(11):1079-1080, 2012.
2. 山川有子, 大砂博之, 相原道子, 池澤善郎 : コチニール色素による即時型アレルギー患者におけるアレルギー検査の分析およびアレルゲン蛋白質の解析. *臨床皮膚科*, 66:8-13, 2012,1.
3. 猪又直子, 相原道子 : 成人の食物アレルギーの特徴, 原因食物, 自然史. *Visual Dermatology 最新! 食物アレルギーの診断と治療*, 11:272-279, 2012,3.
4. 松倉節子, 板垣康治, 相原道子 : パパイン酵素入り洗顔料による経皮感作とワサビのアナフィラキシー合併例. *Visual Dermatology 最新! 食物アレルギーの診断と治療*, 11:292-294, 2012,3.
5. 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎 : 食物アレルギーと経皮感作. *小児科*, 53:347-357, 2012,3.
6. 松倉節子, 相原道子, 池澤善郎 : 話題の疾患と治療 経皮感作による食物アレルギー. *感染 炎症 免疫*, 42:75-78, 2012,4.
7. 長島真由美, 猪又直子, 相原道子 : 「茶のしずく R 石鹼」使用者に発症した小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *治療*, 94:1872-1879, 2012,11.
8. 長島真由美, 相原道子 : これが口腔アレルギー症候群だ! . *皮膚アレルギーフロンティア*, 10:201-201, 2012,11.
9. 岡田里佳, 猪又直子, 相原道子 : 加水分解コムギの経皮感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシー. *臨床免疫・アレルギー*, 58:85-93, 2012,7.
10. 相原道子 : 3) 蕁麻疹 ⑦蕁麻疹 : 食物アレルギーの関与. III 章 多彩な皮膚アレルギー疾患を理解する, *皮膚科サブスペシャリティシリーズ 1 冊でわかる皮膚アレルギー* (塩原哲雄ゲスト編集, 宮地良樹, 清水 宏常任編集), 170-171, 文光堂(東京), 2012.

11.岡田里佳, 澤木晴名, 相原道子: クロモグリク酸ナトリウム内服で症状が増強されたエビアレルギーの1例. 日小児皮会誌 in press, 2013.

## (2) 学会発表

1. 猪又直子, 野村有希, 桐野実緒, 千貫祐子, 森田栄伸, 相原道子: 小麦依存性運動誘発アナフィラキシーにおけるミソプロストールとファモチジンの予防効果の検討. 第111回日本皮膚科学会総会, 京都, 2012,6,2.

2.猪又直子, 長島真由美, 岡田里佳, 橋口明彦, 相原道子: 好塩基球活性化マーカーCD203c測定を用いた, 加水分解小麦による経皮感作型小麦アレルギーの診断の検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,12,1.

3.石川照子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 中村和子, 松倉節子, 蒲原毅, 浅井俊哉, 相原道子: カルミン(アルミニウムレーキ化コチニール)によるアナフィラキシーの1例. 日本皮膚科学会第845回東京地方会, 川崎, 2012,11,17.

4.中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 池澤優子, 相原道子, 蒲原毅: 加水分解小麦含有石鹼使用後に発症した小麦アレルギーの臨床経過についての検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,12,1.

5.長島真由美, 猪又直子, 橋口明彦, 相原道子: 好塩基球活性化マーカーCD203c測定による, 経皮感作型小麦アレルギー患者の加水分解小麦の交差性解析. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪, 2012,12,1.

6.武山紘子, 猪又直子, 岡田里佳, 白田阿美子, 高橋一夫, 相原道子: アスパラガスによるアナフィラキシーの1例. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 軽井沢, 2012,7,15.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

## I. 健康危険情報

特記事項なし。

## 口腔アレルギー症候群 (花粉—食物アレルギー症候群) に対する 各種検査法の有用性についての検討

研究分担者	片山 一郎	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	教授
研究協力者	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	講師
	北場 俊	公立学校共済組合 近畿中央病院皮膚科	医長
	松井 佐起	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	大学院生
	小野 慧美	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学	医員

### 研究要旨

近年、果物や野菜の摂取後に、口腔粘膜に対するアレルギー反応を生じる口腔アレルギー症候群(OAS)が増加している。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物抗原により食物アレルギーを発症する花粉—食物アレルギー症候群 (PFAS)の増加や若年化が懸念されている。本研究では、OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行った。

OAS(PFAS)患者に対し、従来の検査法である原因食物に対するCAP-RAST法による特異的IgE検査とPrick testを行い、それらの結果と食物抽出物を持ちいた患者血清に対するimmunoblot法とELISA法の結果について検討を行った。

CAP-RAST値とPrick testにて陽性を示す食物抗原に対し、immunoblot法、ELISA法でも陽性を示す症例を多数認めた。本研究において、OAS(PFAS)の診断に対し、prick testは一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発のリスクもあるため、immunoblot検査やELISA検査の併用が患者指導に有用であると考えられた。

### A. 研究目的

近年、果物や野菜の摂取後に口腔粘膜に対するアレルギー反応を生じる口腔アレルギー症候群(OAS)が増加している。OASは従来の経粘膜感作で発症するクラス1食物アレルギーと花粉の吸入やラテックスの接触によって感作が成立し感作抗原と交差反応性を持つ抗原を経口摂取することにより症状が誘発されるクラス2食物アレルギーの2つに分類される。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物抗原により食物アレルギーを発症する花粉—食物アレルギー症候群 (PFAS)の増加や若年化が懸念されている。しかし、それらの発症までの経過や病態については未だ不明な点が多い。PFASは感作花粉

抗原と交差反応性をもつ多種の食物にアレルギーを獲得する可能性があり、その診断には新鮮な食物を用いたprick testが有用とされている。

しかし、日常診療ではフルーツや野菜が入手できる季節ごとに何度も小児にprick testを何度も施行するのは困難である。よって本研究では、OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行った。

### B. 研究方法

OAS(PFAS) 11症例に対し、従来の検査法である原因食物に対するCAP-RAST法による特異的IgE検査とPrick testを行い、それらの結果と食物抽出物を持ちいた患者血清に対するimmunoblot

法と ELISA 法の結果について検討を行った。原因食物と花粉との交差反応性を ELISA の阻害実験にて確認した。

また、PFAS 症例に対して花粉症発症から PFAS 発症までの経過についても検討を行った。

判定方法：immunoblot 法は各種食物の原因抗原として知られているタンパクの有無を判定し、ELISA 法は吸光度を ROC 解析にて判定した。(特異度 75%以上、感度 64~85%の陽性率) 阻害実験において immunoblot 法では花粉の添加によって band が消失したものの、ELISA 法では花粉添加にて 75%以下に低下したものを阻害されたと判定した。

CAP-RAST 値は class2 以上を陽性と判定し、Prick test は生食と等しい反応を陰性、生食より大きくヒスタミンの 1/2 未満を 1+、1/2 以上で同等未満を 2+、同等の反応を 3+、2 倍以上の反応を 4+とし 2+以上で陽性と判定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、検査の危険性や利点などを説明し、同意を得た。

### C. 結果

PFAS 症例は花粉症発症から 3 年~10 年の経過で果物、野菜アレルギーを発症していた。

CAP-RAST 値、Prick test にて陽性を示す食物抗原に対し、immunoblot 法、ELISA 法でも陽性を示す症例を多数認めた。しかし、prick test と CAP-RAST 陽性例において、immunoblot 法と ELISA 法では陰性を示す症例も認められた。

immunoblot 法、ELISA 法では、花粉と交差反応するアレルギー症状を生じない食物に対しても、陽性反応を認めた。

immunoblot 法と ELISA 法における阻害実験では花粉との交差反応性が確認でき、PFAS と経粘膜感作の OAS が鑑別できる可能性が示唆された。

### D. 考察、結論

近年、花粉症は増加傾向にあるため、今後 OAS (PFAS) も増加すると思われる。それらの診断に対し、Prick test は一度に検査できる項目に限り

あり、アナフィラキシー誘発のリスクもあるため、これらの検査の併用が患者指導に有用であると考えられた。花粉の減感作療法により PFAS の症状が改善した報告もあり、花粉の減感作療法などの介入により、PFAS 発症を防止できる可能性があると考えた。

### F. 研究発表

#### (1) 論文発表

1. Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I. Prevalence and Impact of Past History of Food Allergy in Atopic Dermatitis. *Allergol Int.* 62(1):105-12. 2012
2. Yamaoka T, Azukizawa H, Tanemura A, Murota H, Hirose T, Hayakawa K, Shimazu T, Wada N, Morii E, Katayama I. Toxic epidermal necrolysis complicated by sepsis, haemophagocytic syndrome, and severe liver dysfunction associated with elevated interleukin-10 production. *Eur J Dermatol.* 22(6):815-7.2012
3. Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I. Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: A case report. *J Dermatol.*40(2):124-5.2013
4. Schmitt J, Spuls P, Boers M, Thomas K, Chalmers J, Roekevisch E, Schram M, Allsopp R, Aoki V, Apfelbacher C, Bruijnzeel-Koomen C, Bruin-Weller M, Charman C, Cohen A, Dohil M, Flohr C, Furue M, Gieler U, Hooft L, Humphreys R, Ishii HA, Katayama I, Kouwenhoven W, Langan S, Lewis-Jones S, Merhand S, Murota H, Murrell DF, Nankervis H, Ohya Y, Oranje A, Otsuka H, Paul C, Rosenbluth Y, Saeki H, Schuttelaar ML, Stalder JF, Svensson A, Takaoka R, Wahlgren CF, Weidinger S, Wollenberg A, Williams H. Towards global consensus on outcome measures for atopic eczema research: results of the HOME II meeting. *Allergy.* 67(9):1111-7. 2012
5. Yang L, Serada S, Fujimoto M, Terao M, Kotobuki Y, Kitaba S, Matsui S, Kudo A, Naka T, Murota H, Katayama I. Periostin Facilitates Skin Sclerosis via PI3K/Akt Dependent

- Mechanism in a Mouse Model of Scleroderma. *PLoS One*.7:e41994.2012
6. Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S, Katayama I. Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris. *J Dermatol Sci*. 67(3):207-9. 2012
  7. Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S, Katayama I. Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 130(3): 671-682.e4. 2012
  8. Kimura A, Terao M, Kato A, Hanafusa T, Murota H, Katayama I, Miyoshi E. Upregulation of N-acetylglucosaminyltransferase-V by heparin-binding EGF-like growth factor induces keratinocyte proliferation and epidermal hyperplasia. *Exp Dermatol*. 21(7):515-9. 2012
  9. Otsuka K, Kotobuki Y, Shiraishi H, Serada S, Ohta S, Tanemura A, Yang L, Fujimoto M, Arima K, Suzuki S, Murota H, Toda S, Kudo A, Conway SJ, Narisawa Y, Katayama I, Izuhara K, Naka T. Periostin, a matricellular protein, accelerates cutaneous wound repair by activating dermal fibroblasts. *Exp Dermatol*. 21(5):331-6.2012
  10. Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, Shimada S. Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency. *J Clin Invest*. 122(2):722-32. 2012
  11. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I. Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris. *Pigment Cell Melanoma Res*. 25(2):219-30.2012
  12. Kijima A, Murota H, Matsui S, Takahashi A, Kimura A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 61(3):469-73. 2012
  13. Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, Katayama I. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci*. 65(3):213-9. 2012
  14. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, Katayama I. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol*. 180(1):165-76. 2012
  15. 片山 一朗. 特集/最新のアレルギー診療 アレルギー疾患診断・治療ガイドライン活用 のポイント. アトピー性皮膚炎 臨床と研究 89(3):291-7.2012
  16. 楊伶俐、室田浩之、片山一朗. 新規細胞外マトリックス、ペリオスチンとアレルギー炎症での組織リモデリング 臨床免疫・アレルギー科 58 (5) : 582-7.2012
  17. 片山 一朗. カレントトピックス : 重症薬剤性皮膚障害とその分子疫学的予防 日本医師会雑誌 141 (7) : 1537.2012
- (2) 学会発表
1. 松井 佐起、松村 智加、木嶋 晶子、北場 俊、室田 浩之、片山 一朗. 小児の口腔アレルギー症候群(OAS)6 例の免疫プロット,ELISA,immunoCAP を用いた検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 : 大阪、2012.11.29-12.01
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
- I. 健康危険情報  
なし

## 茶のしずく石鹸使用後発症したコムギ食物アレルギー症例と アスピリンの経皮感作に及ぼす研究

研究分担者	岸川 禮子	国立病院機構福岡病院	医長
研究協力者	杉山 晃子	国立病院機構福岡病院	医師
	西江 温子	国立病院機構福岡病院	医長
	石松 明子	国立病院機構福岡病院	医師
	嶋田 清隆	国立病院機構福岡病院	運動療法士
	下田 照文	国立病院機構福岡病院	臨床研究部長
	小田嶋 博	国立病院機構福岡病院	副院長
	岩永 知秋	国立病院機構福岡病院	院長
	田辺 創一	広島大学大学院生物圏科学研究科	教授

### 研究要旨

加水分解コムギ入りの美容石鹸（茶のしずく石鹸）を購入し、定期的に洗顔して数か月～数年後の2008年頃からコムギアレルギー歴が今までなかった使用者がコムギアレルギーやコムギ食品依存性運動誘発アナフィラキシー（WDEIA）を主訴として当院を受診するようになった。これらの患者の経過を観察しながら今後の治療・予防に役立つ目的で検討した。30歳代の女性が多く、症状は洗顔使用時の眼瞼浮腫、鼻炎・結膜炎、接触皮膚炎、蕁麻疹、アナフィラキシーショックなど多彩な症状が小麦食品摂取後に誘発され、当院では皮膚テスト、血液検査、食物運動負荷検査で診断、治療、日常生活指導を行って経過観察を行っている。石鹸中止にて症状は軽快するが、誘発症状は続き、薬剤を使用しながらあるいは小麦食品摂取と運動を調整しながら工夫して日常生活を送っていることが分かった。症例中にはアスピリンを定期内服している重症者が見られ、アスピリンが経皮感作に関与している可能性について *in vivo* で検討した結果、アスピリンを内服することによって、皮膚のバリア機能を担うタイトジャンクションの修復障害が生じ、経皮感作が促進される可能性が考えられ、今後さらに本実験で RTPCR、電顕による検討を行う予定である。

### A. 研究目的

1) 今まで食物アレルギー歴がなく、加水分解小麦グルパール 19S を含有する茶のしずく石鹸を定期に使用するうちに小麦アレルギーや小麦依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)を含むコムギアレルギーを発症した臨床像を明らかにし、2) またアスピリン負荷により WDEIA 症状が増強されることが知られており、高齢者でアスピリン内服している症例が見られ、アスピリンが経皮感作そのものを促進さ

せている可能性について *in vivo* で検討し、両者を今後の予防・治療に役立つ。

### B. 研究方法

#### 1. 臨床研究

対象は2008年5月から2011年9月までに当院を受診して上記疾患と診断された40例についてカルテよりレトロスペクティブに調査した。受診初期の症例の経過についても検討した。

## 2. 基礎研究

経皮感作が促進される因子として、アスピリン内服による皮膚のバリア機能の変化を観察した。ジャパン・ティッシュ・エンジニアリング社 (J-TEC) の 3 次元培養表皮エピモデル®を用いて行った。内服したアスピリンは肝臓でサリチル酸に代謝されるため、このサリチル酸を培養表皮のウェル側から添加した。培養した表皮細胞を用いて、ELISA 法にて炎症反応の指標として IL-8 の変化、タイトジャンクションの修復障害の指標として PGE2 の変化、物質透過性について経上皮電気抵抗値の変化を経時的に観察、リアルタイム PCR でタイトジャンクションを構成するタンパク、occludin、claudin-1、ZO-1 の mRNA 発現の減少の有無、凍結細胞の切片の電子顕微鏡下での観察を行う。

### (倫理面への配慮)

研究目的を当院倫理規程委員会に提出した。個人の同意を得て、また個人の不利にならないよう、さらにヘルシンキ宣言にもとづき、人権への配慮を行うことの審査を受けて承認された。

## C. 研究結果

### 1. 臨床研究

#### 1) 症例の経過

(37 歳女性) 主婦。主訴：アナフィラキシーの精査・治療。既往歴：小児期アトピー性皮膚炎 (AD)、22 歳 AD 再発、31 歳時脳梗塞、右片麻痺バイアスピリン常時内服中であった。

現病歴：H19 年秋頃より皮膚のかゆみが強くなった。H20 年 4 月 26 日、グルタン摂取後 30~40 分歩行後、全身蕁麻疹が出現し、動悸、呼吸困難、意識消失となり救急搬送された。

H20 年 5 月 2 日、アナフィラキシーショック疑い精査目的で当院に紹介された。WBC 6870/mm<sup>3</sup>(Eo 9.5%), RBC421x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hg 10.0g/dl, 肝機能正常、T.IgE 969 IU/ml, 特異的 IgE スコア HD/ダニ (5) スギ花粉 (3)、コムギ (3)、ヨモギ花粉 (2)、カモガヤ花粉 (1)、ブタクサ花粉・ネコ・コメ・

エビ (0)。小麦アレルギーとして食物回避、定期内服、重症時のセレスタミン、ポララミン頓服処方。経過：アレグラ、バイアスピリンを定期内服しているが、時々皮膚がかゆくなる。コムギ食品を極力回避しているが、ハンバーグ少量摂取、米パンの表面のコムギなどに反応して症状が誘発されていた。H20 年 5 月 12 日より皮膚の痒みが強いため皮膚科治療 (タリオン) を平行して行っていた。H20 年 8 月 18 日~20 日負荷検査入院。ほとんど食物負荷のみでアナフィラキシーショック状態となり救急処置を行った。以後、外来治療を続けていたが、抗ア薬内服中もわずかなコムギ食品で症状が誘発され、セレスタミン内服後救急室に複数回受診していた。

H20 年 12 月 26 日受診時、本人が気づいて愛用の石鹸を中止したら急に皮膚症状、他の症状が改善したと報告された。H19 年 8 月から加水分解コムギの入った美容石鹸を全身に使用していた。開始後約 2 ヶ月目から皮膚症状が悪化していた。石鹸使用を中止し、小麦食品を回避することで症状はかなり軽減した。これまでに小麦アレルギーと診断されて、該当食品を極力回避しても症状が改善せず、アスピリン常時内服、石鹸使用、加水分解コムギ入り食品を気が付かずに摂取していたため症状がさらに悪化した可能性が高かった。以後、定期に抗アレルギー薬を使用、小麦食品回避にて経過中であるが、加水分解コムギの皮膚テストは 2 年以上経過しても陽性所見を示している。小麦に関する職業歴はなく、また環境中に小麦粉末を吸入、接触する機会はなかったが、元来アレルギー素因が強く、バイアスピリンを常用するようになって食物アレルギー症状が誘発されやすくなったことが考えられた。今後バイアスピリン内服を中止するわけに行かず、小麦食品回避、抗アレルギー薬など治療を継続して現在に至っており、不安なども大きく生活の質が低下している。

(56 歳女性) 主婦。主訴：食物依存性運動誘発アナフィラキシー疑い。元来薬物過敏症があり、アスピリン、一部の抗生剤などで発疹、口内炎などが出現する。H21 年 9 月、スパゲッティを摂取して 30 分間散歩した後、眼瞼腫脹が出現した。H21 年 11

月、感冒症状で風邪薬内服2回、ラーメン摂取後40分間散歩し、急に眼瞼腫脹、咳・痰、呼吸困難が出現した。近医の皮膚科を受診し、WDEIAを疑われた。精査目的で当院をweb siteで探してH22年1月7日受診した。前医でゼスラン、アドエアが処方されていた。過去に学校の管理栄養士をしていたが、コムギを常時扱ったことはない。パン食が週3日ほどあり、家庭でたまにケーキを作る程度であった。H21年1月から加水分解コムギの入った石鹸を毎日使用していた。洗顔後、眼瞼腫脹があったが、とくに気にしていなかった。WBC4770/mm<sup>3</sup> (Eo6.3%), RBC 509 x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hg14.9g/dl, CRP(-),肝機能正常、T.IgE 436 IU/ml, 特異的IgEスコアHD・ダニ(0) スギ・カモガヤ・ブタクサ・ヨモギ花粉(0)、コムギ(3)、グルテン(3)、オオムギ(2)、ライムギ(3)、オートムギ(1)、コメ・ゴマ・ピーナツ・バナナ・ラテックス・コムギ花粉(0)、呼吸機能 FVC2.64L, FEV1.0 2.03L, FEV1.0% 76.7%(正常範囲)であった。

H22.1.25~H22.1.28 検査入院。リハビリ棟で施行した。運動負荷のみでは特変なかったが、パスタ摂取後運動負荷後、身体の痒み、眼瞼の痒み、咳が出現呼吸機能は直後に1秒量が減少したが、10分後は元に戻った。

退院後、生活指導を行い、石鹸を中止してコムギ食品を回避し、必要時のみ内服した。H22年5月21日受診：WBC 3600/mm<sup>3</sup>(Eo 6.3%), RBC483x10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, CRP(-),肝機能正常範囲、T.IgE 436 IU/ml, 特異的IgEスコアHD・ダニ(0) スギ・カモガヤ花粉(0)、コムギ(3)、オオムギ(3)、ライムギ(2)。現在症状無にて経過。コムギ食品の摂取に関しては注意しながら摂取可。一度に大量摂取、疲労時の摂取を避けている。しかし加水分解コムギの皮膚テストはまだ陽性を示している。小麦加水分解コムギ入りの石鹸を定期に使用し、感作・発症したことが考えられた。現在、小麦食品摂取と運動、解熱鎮痛薬剤服用との関係に留意しながら通常の生活をしている。治療薬剤はトン用し、使用してなくなった時に処方を受けているとのことであった。

2)加水分解コムギ入り石鹸使用にてアレルギー症状を発症した症例の特徴

当院受診時の年齢は17~75歳と幅が広く、平均37.4歳で、90%が30~50歳代の女性で占められた。石鹸の使用頻度と部位を見ると、H23年5月までに受診察して診断された40例中5名が1日1回、33例が2回、2例が3回定期的に使用していた。その80%以上が主に顔面に使用していた。症状出現までの使用期間を見ると平均20±13か月で、2年前後での発症が多く見られた。年齢が若いほど早く出現し、高齢になるほど症状出現までの期間が有意に長かった。検査所見ではコムギ特異的IgE抗体、グルテン特異的IgE抗体陽性者が多いが、すでに小麦食品の摂取制限や気づいて石鹸使用中止例もあり、陰性を示す例が見られた。石鹸中に含有している加水分解小麦のプリックテストを施行するとほとんどの例で陽性を示した。また食物依存性運動誘発アナフィラキシー症状を主訴として受診した症例や今後の食生活や運動について不安がある症例について、同意を得て小麦食品・運動負荷検査を行い、90%以上が陽性を示し、今後の生活指導に役立てた。

## 2.基礎研究

現在の時点では中間報告である。サリチル酸添加によって、経上皮電気抵抗値の変化は認めなかった。しかし、ELISAでIL-8の上昇が認められた。また、予備実験の段階であるが、PGE2の有意な低下が認められた。リアルタイムPCRではJ-TECのエピモデル®で行う前段階として、タカラバイオ株式会社の正常ヒト上皮角化細胞(NHEK®)を用いて行ったものではoccludinの有意な低下が認められた。

## D. 考察

2004年頃より福岡で美容石鹸として当該石鹸が全国的にインターネットなどを通して販売され、非常に多くの人々が購入して定期使用した。一部の消費者が2008年頃より上記疾患を発症して当院に紹介受診や、個人的にアレルギー科を受診が見られる



ようになった。現在の時点で200名を超える患者が受診しているが、当初とは異なって加水分解コムギの入った茶のしずく石鹸を使用して、症状を有しているが、皮膚テストは陰性を示して症状が非典型的で上記診断がつかない例が増加している。今回の40症例はまだ茶のしずく石鹸によるアレルギー発症が不明の頃から典型的な症状が反復して起こる症状の継続・悪化で受診した重症例が多い。圧倒的に女性が多く、平均年齢30代後半であった。石鹸が高価であること、美容石鹸の必要性などから性・年齢の特徴が納得できるが、より若い年代で定期的に使用して比較的短期間に感作・発症・増悪者が受診した可能性もある。受診時の主訴はアナフィラキシー・食物依存性運動誘発アナフィラキシーの頻度が67%と高く、内科への受診時の症状の特徴であり、受診前に重篤な症状を経験した症例が多く見られた。当院を受診後、症状出現と食物または食物・運動との関係が判明し、石鹸使用中止、小麦食品回避、日常生活パターンの見直し、症状出現時の薬剤摂取などが基本的な対策であったが、食物運動負荷検査を施行した例があり、より具体的に治療対策に役立った。今回40例の調査では当院を受診後平均2年以上の症例が半数を占めているが、小麦食品の摂取方法を時間・量の点で工夫しながら、薬剤を使用し、症状が出現しても局所反応で済んでいる症例が多かった。また局所反応の眼瞼症状、アレルギー性鼻炎症状は改善しにくいことが判明した。また石鹸中止して、食事摂取に気を付けた期間が長くても症状が続いている例があり、症例のアトピー素因や合併症などの影響が考えられた。定期的に病院受診している例は多く、時間がないので定期受診ができないなどの理由で病院受診ができていないが治療の他、不安をいだいて医療機関へ関心を残していた。今後さらに経過観察を行うとともに本症例が完治するかどうか、また精神面も含めて完治に要する期間を調査して行きたい。また、本症例が使用する可能性のある他の化粧品や食物に混じている小麦類および共通抗原性を有するものにも注意深く観察して行きたい。

一方、基礎研究においては、加水分解コムギがアスピリン服用者で重症化したり、高齢者や、またアレルギー素因がなくても加水分解コムギの感作・発症者が見られたことから、アスピリンは単に症状が強調されるのみでなく感作に影響を及ぼしているのではないかと考え、アスピリンの経皮感作に関する実験を開始した。その結果、3次元培養表皮エピモデル®にアスピリン添加により、ELISA法にて炎症反応の指標として用いたIL-8の上昇が見られ、また、アドバイスをいただいたことから、修復障害の指標としてPGE2を測定したところ、予備実験でPGE2の低下が認められた。さらに予備実験ではoccludinの有意な低下が認められている。これらのことから、アスピリンの内服により、タイトジャンクションの修復障害が生じる可能性が考えられる。今回、アスピリン添加では経上皮電気抵抗値の変化は認めなかったが、石鹸の界面活性剤によって経上皮電気抵抗値が低下し、そこにアスピリン内服によるタイトジャンクションの修復障害が加わったことで経皮感作が促進されたと推測される。現在、検体数を15ウェルとして、本実験でPGE2の経時的変化を追っている。今後は、本実験でリアルタイムPCRでのタイトジャンクションを構成するタンパク、occludin、claudin-1、ZO-1のmRNA発現、電顕での検討を行っていく方針である。

この基礎実験でアスピリン内服が経皮感作成立促進に影響を及ぼす関係が明らかになるとアスピリン常用を余儀なくされる可能性のある高齢者や該当疾患患者が今回のようなアレルギー症状を発症する予防対策に役に立つことが考えられ、検討を重ねたい。

## E. 結論

茶のしずく石鹸による典型的なコムギアレルギー（含WDEIA）は石鹸中止、食物または運動回避・薬剤対策で症状は軽快するが、平均2年の経過では完治はしていない。さらに経過観察が必要である。アスピリンは加水分解コムギの経皮感作促進に影響を及ぼす可能性が示唆され、アスピリン常用者の抗

原経皮膚作・アレルギー症状発症への予防・治療に役立てることが考えられた。

## F. 健康危険情報

加水分解コムギ（グルパール19S<sup>®</sup>）が混じられた美容石鹸を定期的に1日1～2回、数か月～数年間使用することにより、洗顔時の眼瞼浮腫、花粉症のような症状の他、洗顔をなくとも小麦食品を摂取後に蕁麻疹や食物摂取後運動誘発アナフィラキシーおよびアナフィラキシーショックを来す恐れがある。現在当該石鹸は市場から無くなったが、まだ国内に残存している可能性もあり、症状出現と石鹸使用との関係に気づいてもらうべく対応が必要である。さらにアスピリン常時～頻回使用者については症状が出現しやすく、内服薬をはじめとしてその関係を広く伝達する必要がある。

## G. 研究発表

### (1) 論文発表

1. 茶石鹸使用開始後に発症した小麦によるアナフィラキシーおよび小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの12例：杉山 晃子，岸川 禮子，西江 温子，竹内 聡，下田 照文，岩永 知秋，西間 三馨，古江 増隆. アレルギー，60 (11): 1532-1542, 2011.
2. 小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギ含有石鹸による wheat-dependent exercise -induced anaphylaxis 40 例の臨床的検討：杉山 晃子，岸川 禮子，西江 温子，嶋田 清隆，下田 照文，岩永 知秋，古江 増隆，西間 三馨。（日本皮膚科学会誌に投稿中）

3. 杉山晃子，岸川禮子．加水分解コムギにより生じた小麦アレルギーについて．臨床免疫・アレルギー科 58(1), 77-84, 2012

### (2) 学会発表

- 1) 岸川禮子、嶋田清隆、下田照文、岩永知秋：美容石鹸定期使用中に生じたコムギ食品によるFDEIAn 症例、職業・環境アレルギー誌 18 (1) 38、2010.
- 2) 岸川禮子、杉山晃子、嶋田清隆、西江温子、下田照文、岩永知秋：アスピリン不耐症を疑われて受診した加水分解小麦入石鹸による食物アレルギーの1症例、アレルギー60 (3,4) : 500,2011.
- 3) 杉山晃子、岸川禮子、西江温子、竹内 聡、下田照文、岩永知秋、西間三馨、古江増隆、嶋田清隆、福富友馬、松本貴之、森下直樹：加水分解小麦含有石鹸により生じたと考えられる小麦アレルギーの症例について、第61回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011年11月 東京.
- 4) 杉山晃子、岸川禮子、西江温子、下田照文、岩永知秋、西間三馨、嶋田清隆、古江増隆、田辺創一、千貫祐子、福富友馬、中村政志、松永佳世子．加水分解コムギにより生じたWDEIAにおける負荷検査の結果と有用性．第62回アレルギー学会秋季学術大会 2012年11月．大阪市

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 成人小麦アレルギーの有病率に関する調査

研究分担者 塩飽邦憲 島根大学 副学長

### 研究要旨

小麦は食物アレルギーの主要な原因食品であるが、本邦の成人における小麦アレルギーの有病率は明らかでない。本研究は、成人の小麦アレルギー患者の有病率を明らかにする目的で、島根大学疾病予知予防センターによる健康調査コホート研究に参加した島根県雲南市成人 935 名を対象として、問診、プリックテストおよび  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価の測定を行い、小麦アレルギー有病者をスクリーニングした。その結果、2 名が小麦アレルギーと判定され、有病率は 0.21%であることが明らかとなった。

### A. 研究目的

小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA) は、小麦製品を摂取した後、運動負荷などの二次的な要因が加わって発症する小麦アレルギーの一病型で、成人小麦アレルギー患者の多くはこの病型を呈する。研究代表者らはこれまで、成人 WDEIA 患者の約 8 割で小麦構成蛋白の  $\omega$ -5 グリアジンが、残りの 2 割で高分子量グルテニンが主要抗原となることを明らかにしている。さらに、リコンビナント  $\omega$ -5 グリアジンを抗原とした CAP-FEIA 法は成人 WDEIA の診断に極めて有用であることを明らかにした。成人 WDEIA は増加していると思われるが、その実態は明らかでない。成人の小麦アレルギー患者の有病率を明らかにする目的で本研究を実施した。

### B. 研究方法

島根大学疾病予知予防センターによる健康調査コホート研究に参加した島根県雲南市成人 935 名 (男女比 1 : 1.27、平均年齢 68.6 歳) を対象とした。一次調査として、(1) 一次問診 (小麦製品摂取後のアレルギー症状の有無)、(2) ImmunoCAP ( $\omega$ -5 グリアジン特異 IgE) 測定を行った。一次

調査で(1)、(2)のいずれかが陽性であった住民に対して、二次調査として、(3) 医師による詳細な二次問診 (小麦製品摂取後のアレルギー症状の有無)、(4) 小麦スクラッチテスト用エキス (鳥居薬品)、パンスクラッチテスト用エキス (鳥居薬品)、 $\omega$ -5 グリアジン溶液を用いたプリックテストを行った。

### (倫理面への配慮)

研究施行に際しては、対象者に、本研究の目的を説明して同意を得た上で行った。同意は対象者の意思によりいつでも撤回することができることとした。検査データは他の研究に供することはなく、得られたデータの医学誌への掲載並びに学会での発表に際して個人名は公表しないこと、得られたデータは研究目的の他には使用しないこと、個人情報厳守することを説明し、かつ遵守した。

本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 : 199)。

### C. 結果

一次調査で 22 名の住民が (1) 一次問診および (2) ImmunoCAP ( $\omega$ -5 グリアジン特異 IgE) 測定によって抽出された。その内訳は、(1) 一次問診陽性者が 11 名、(2) ImmunoCAP ( $\omega$ -5 グリアジン特異

IgE) 陽性者が 13 名 (表 1) で、残りの 11 名は陰性であった。(1)、(2)の重複者は 2 名であった。

一次調査で(1)、(2)のいずれかが陽性であった 22 名の住民のうち、17 名が二次調査に同意した。二次調査の結果、(3) 医師による詳細な二次問診陽性者は 2 名、(4) プリックテスト陽性者は 2 名であった。これら 2 名は、両検査で陽性であった (表 1. 症例 1 と 8)。残り 15 名は二次問診およびプリックテストにより陰性と判定された。

これらの結果から、健康調査コホート研究に参加した島根県雲南市民 935 名中 2 名が一次調査、二次調査ともに陽性で、小麦アレルギーと判定した。

#### D. 考察

935 名中 2 名が小麦アレルギー (WDEIA) と確認でき、有病率は 0.21%であった。

相原らは、食物依存性運動誘発アナフィラキシーの疫学調査を行い、小学生、中学生、および高校生の有病率をそれぞれ、0.0046%、0.017%、0.0086%と報告している (相原 雄幸. アレルギー, 56 (5): 451-456, 2007)。本研究で得られた有病率は、相原の報告した有病率よりも高かった (表 2)。この違いは、対象群、および、方法の違いによるものと考えられる。本研究では、成人患者を対象として問診、プリックテスト、および  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価を用いて有病者をスクリーニングしているのに対し、相原らは、高校生までの年齢を対象として問診をもとに有病者をスクリーニングしている点が異なる。

今回の研究結果より、人口 742,000 人の島根県には 1,400 名程度、本邦の成人 (人口 1 億人とすると) には 210,000 人の小麦アレルギー患者がいる可能性があることが推定された。

#### E. 結論

問診、プリックテストおよび  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価の測定により、島根県における成人小麦アレルギーの有病率は 0.21%であった。

#### F. 研究発表

##### (1) 論文発表

1. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Nabika T, Yamasaki M, Shiwaku K. Prevalence of wheat allergy in Japanese adults. Allergol Int. 61:101-105, 2012.

##### (2) 学会発表

1. 塩飽邦憲: 地域特性を活かした多目的コホート研究の展開: 地域のために、地域とともに. 第 71 回日本公衆衛生学会総会 特別講演, 山口, 2012 年 10 月 26 日.
2. 塩飽邦憲: 食と環境を支える農村の再生—大学に問われるもの—. 第 61 回日本農村医学会学術総会 会長講演, 松江, 2012 年 11 月 1 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

#### I. 健康危険情報

なし

表 1. 1次調査で抽出された対象者 22 名の背景と 2 次調査の結果.

症例	年齢 (歳)	性別	1次調査			2次調査			
			病歴の有無	エピソード の回数 (回)	$\omega$ -5グリアジン 特異的IgE抗体価 (Ua/ml)	問診 *	プリックテスト		
						小麦	パン	$\omega$ -5グリアジン	
1	40	男	有り	2	1.15	+	+	+	+
2	72	女	無し	0	0.46	-	-	-	-
3	74	男	無し	0	0.59	-	-	-	-
4	74	女	無し	0	0.51	nd	nd	nd	nd
5	75	男	無し	0	2.07	-	-	-	-
6	77	男	無し	0	0.91	-	-	-	-
7	82	男	無し	0	2.35	-	-	-	-
8	67	男	有り	>30	4.47	+	+	+	+
9	78	男	無し	0	0.97	nd	nd	nd	nd
10	72	女	無し	0	0.77	-	-	-	-
11	69	女	無し	0	0.92	nd	nd	nd	nd
12	85	男	無し	0	9.53	-	-	-	-
13	73	男	無し	0	0.45	-	-	-	-
14	77	男	有り	10	<0.35	nd	nd	nd	nd
15	77	女	有り	2	<0.35	-	-	-	-
16	73	女	有り	不明	<0.35	-	-	-	-
17	74	女	有り	不明	<0.35	nd	nd	nd	nd
18	67	女	有り	不明	<0.35	-	-	-	-
19	74	女	有り	3	<0.35	-	-	-	-
20	67	男	有り	4	<0.35	-	-	-	-
21	79	女	有り	2	<0.35	-	-	-	-
22	75	女	有り	1	<0.35	-	-	-	-

\* 問診, 小麦製品摂取後のアレルギー症状の有無に関する問診結果を示す。  
+ は陽性、- は陰性、ndは未実施を示す。

表 2. 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの疫学調査の比較

	相原による調査*				本研究による調査
	小学生	中学生	高校生	合計	成人 (24-93 歳)
対象者数	173,029	76,247	104,701	363,977	935
有病者数	8	13	9	30	2
有病者の男女比 (男:女)	7:1	11:2	6:3	24:6	2:0
頻度 (%)	0.0046	0.017	0.0086	0.0085	0.21

(\*相原 雄幸. アレルギー, 56 (5): 451-456, 2007 から引用)

## 食物アレルギーの診断における好塩基球活性化マーカーCD203c 発現測定の有用性

研究分担者 千貫 祐子 島根大学医学部皮膚科 助教  
研究協力者 高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教

### 研究要旨

IgE 依存性の即時型アレルギーでは、好塩基球は肥満細胞とともに中心的な役割を果たす細胞である。好塩基球は末梢血中に局在するため、*in vitro* で容易にアクセスできる抗原特異的細胞であり、近年、即時型アレルギーの診断および病状推移の観察に好塩基球活性化試験の有用性が注目されている。一方、食物依存性運動誘発アナフィラキシーは、原因食物を摂取したのみでは症状が見られないため診断が難しい症例がみられる。本研究では、抗原に対する好塩基球の反応性を活性化マーカーCD203c の発現を指標として解析する方法に着目し、小麦による食物依存性運動誘発アナフィラキシーの抗原検索におけるその有用性を確認した。食物依存性運動誘発アナフィラキシーにおいて、好塩基球活性化試験は負荷試験に代わる臨床検査として応用出来る可能性を有する。

### A. 研究目的

食物アレルギーにおける原因検索として、本邦では血清中抗原特異的 IgE 検査、皮膚テスト（プリックテスト、スクラッチテスト、皮内テスト）、好塩基球活性化試験、負荷試験などが行われる。血清中抗原特異的 IgE 検査は、原因抗原に反応する IgE の存在を証明することは出来ても、実際に組織中の肥満細胞や末梢血中の好塩基球にその IgE が結合し、原因抗原によって架橋されてこれらの細胞が活性化することを証明することは出来ない。好塩基球活性化試験は、日常診療で検査できる抗原が極めて限定されている。しかし、皮膚テストや負荷試験は患者に対する危険性や負担が憂慮されるため、*in vitro* 検査方法の確立が望ましい。好塩基球活性化マーカーCD203c は、末梢血中の好塩基球が抗原刺激によって活性化する現象を、フローサイトメトリーを用いて定量化するもので、より *in vivo* に近い *in vitro* 検査であるといえる。本研究では、食物アレルギーの診断における好塩基球活性化マーカーCD203c 発現測定の有用性を検討することを目的として行った。

近年、石鹼中の加水分解小麦 (Hydrolyzed wheat protein: HWP) で経皮感作されて小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA) を発症したと思われる患者が急増した。患者の多くが成人 WDEIA の主要アレルゲンである  $\omega$ -5 グリアジンに対する特異的 IgE を有しておらず、従来の WDEIA とは異なる臨床症状および予後を呈している。そこで、従来型 WDEIA 患者と、HWP 型 WDEIA 患者について、好塩基球活性化マーカー CD203c 発現測定を行うことによって *in vitro* で主要アレルゲンを同定することを目的として研究を行った。

### B. 研究方法

【対象】HWP に経皮感作され WDEIA を発症した事を確認し得た患者 (HWP 型 WDEIA) 5 名と、従来の WDEIA 患者 (従来型 WDEIA) 5 名を対象とした (表 1)。

【方法】主要アレルゲンを同定する目的で、精製  $\omega$ -5 グリアジンと石鹼含有 HWP (HWP-A) に対す

る 10 名の患者の好塩基球活性化マーカーCD203c の発現を、Allergenicity kit®および FACS を用いて測定した。

#### (倫理面への配慮)

研究施行に際しては、対象者に、本研究の目的を説明して同意を得た上で行った。同意は対象患者の意思によりいつでも撤回することができることとした。検査データは他の研究に供することはなく、得られたデータの医学誌への掲載並びに学会での発表に際して個人名は公表しないこと、得られたデータは研究目的の他には使用しないこと、個人情報厳守することを説明し、かつ遵守した。

本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号: 469, 703)。

#### C. 研究結果

1. HWP 型 WDEIA 患者では、添加した HWP の濃度依存性に CD203c 発現の増強が認められたが、 $\omega$ -5 グリアジン添加では発現の増強は認められなかった。一方で、従来型 WDEIA 患者では、添加した  $\omega$ -5 グリアジンの濃度依存性に CD203c 発現の増強が認められたが、HWP 添加では発現の増強は認められなかった(図 1)。

2.  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 陽性であった一症例(HWP 型 WDEIA)において、精製  $\omega$ -5 グリアジンでは CD203c 発現の増強は認められず、HWP の濃度依存性に発現の増強を認めた。従って、本患者のアレルギー症状の原因が  $\omega$ -5 グリアジンではなく HWP であることが確認出来た。

#### D. 考察

好塩基球はヒト末梢白血球のわずか 1%前後を占めるに過ぎないが、特異的 IgE 抗体を結合しているという点では、感作個体において末梢血中最も多数を占める抗原特異的細胞といえる。好塩基球活性化試験は血清中抗原特異的 IgE 検査よりもより in vivo に近い in vitro 検査法であると考えられる。本研究において、好塩基球活性化マーカーCD203c 発現測定は小麦アレルギーの主要ア

ルゲン同定において有用であった。

#### E. 結論

IgE 依存性の食物アレルギーにおいて、好塩基球活性化マーカーCD203c 発現測定は負荷試験に代わる臨床検査として応用出来る可能性がある。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

1. 論文発表
1. Chinuki Y, Kaneko S, Dekio S, et al: CD203c expression-based basophil activation test for diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 129: 1404-1406, 2012.
2. Chinuki Y, Morita E: Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat protein in soap. *Allergol Int.* 529-537, 2012.
3. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, et al: Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis.* 68: 86-93, 2013.
4. 角田孝彦、吉澤秀華、千貫祐子: 小麦アレルギー9例の小麦特異的 IgE と皮内テストの検討. *皮膚科の臨床.* 54: 841-844, 2012.
5. 相澤貴之、角田孝彦、日高高徳、千貫祐子: お茶石鹼により感作された小麦アレルギーの13例. *山形済生館医誌.* 37: 64-67, 2012.
6. 山本祐理子、服部淳子、峠岡理沙、益田浩司、千貫祐子, 他: 茶のしずく石鹼以外の加水分解小麦含有石鹼を使用していた患者にみられた小麦アレルギーの1例. *臨床皮膚科.* 66: 940-943, 2012.
7. 土井直考、稲葉 豊、金澤伸雄、古川福実、千貫祐子, 他: 石鹼含有加水分解小麦と  $\omega$ -5 グリアジン双方に血中 IgE の結合を認めた小麦依存性運動誘発性アナフィラキシーの1例. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 6: 427-432, 2012.
8. 角田孝彦、千貫祐子, 伊藤義彦, 他: お茶石鹼中の加水分解小麦に感作がみられた小麦アレルギーの6例. *アレルギーの臨床.* 32: 162-165, 2012.
9. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦成分入り化粧品による眼瞼浮腫. *Visual Dermatology.* 12: 140-141, 2013.
10. 千貫祐子, 松尾裕彰, 高橋 仁, 他: 小麦ア

レルギーの主要アレルゲンの同定. 臨床免疫・アレルギー科. 58: 63-71, 2012

11. 森田栄伸, 千貫祐子, 高橋 仁: 「茶のしずく石鹼」による WDEIA. *Visual Dermatology*. 11: 280-283, 2012.
12. 千貫祐子, 森田栄伸: 旧「茶のしずく石鹼」中の加水分解小麦により感作された FDEIA. *臨床皮膚科*. 66: 8-11, 2012.
13. 千貫祐子: 加水分解小麦による FDEIA. *皮膚アレルギーフロンティア* 10: 52-54, 2012
14. 森田栄伸, 千貫祐子: 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー. *皮膚と美容*. 144: 63-66, 2012.
15. 千貫祐子: 食物依存性運動誘発アナフィラキシー診断と生活指導. *MB Derma*. 194: 35-42, 2012.
16. 千貫祐子, 森田栄伸: 食物アレルギーと経皮膚感作—加水分解小麦含有石鹼を含めて—. *小児内科*. 44: 2015-2018, 2012.
17. 千貫祐子, 森田栄伸: CD203c 測定の実際と蕁麻疹診療における位置づけ. *アレルギー・免疫*. 20: 234-235, 2013.

## 2. 学会発表

1. Chinuki Y, Kaneko S, Dekio I, et al: CD203c expression-based basophil activation test is useful in the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. 42<sup>nd</sup> Annual ESDR Meeting. Venice, 2012.
2. 千貫祐子: 食物アレルギーの診断における好塩基球活性化マーカーCD203c の有用性. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 シンポジウム 3, 北佐久郡, 2012.
3. 千貫祐子, 松尾裕彰, 新原邦江, 他: リコンビナント小麦蛋白特異的 IgE 測定の有用性. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 ミニシンポジウム, 北佐久郡, 2012.
4. 千貫祐子, 金子 栄, 出来尾 格, 他: 石鹼中の加水分解小麦で感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症した 12 例の解析. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 2011 年度 JEDCA 最優秀論文賞 受賞講演, 北佐久郡, 2012.
5. 田中 文, 糸井沙織, 寺尾美香, 松井佐起, 谷 守, 花房崇明, 井川 健, 片山一郎, 千貫祐子, 他: 茶のしずく使用後に発症した WDEIA と OAS を合併した 1 例: 石鹼の Inflammasome 刺激作用の検討, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.
6. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 下浦真人, 井口佳代, 上田正登, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦入り石鹼による

感作が推測される,  $\omega$ -5 グリアジン特異 IgE 陽性の小麦依存性 FDEIA3 例, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.

7. 千貫祐子, 金子 栄, 高橋 仁, 他: 加水分解小麦型 WDEIA の予後, 第 111 回日本皮膚科学会総会, 京都市, 2012.
8. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦含有石鹼に起因する小麦アレルギーと通常的小麦アレルギー, 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 北佐久郡, 2012.
9. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨, 嶋田清隆, 古江増隆, 田辺創一, 千貫祐子, 他: 加水分解コムギにより生じた WDEIA における負荷検査の結果と有用性, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪市, 2012.
10. 徳田玲子, 長尾みづほ, 杉本真弓, 細木興亜, 千貫祐子, 他: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーにおける好塩基球活性化マーカーCD203c 検査の意義, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会, 大阪市, 2012.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし



表 1. 患者背景

症例	年齢/性別	アトピー素因	HWP 含有石鹼使用歴	HWP への接触蕁麻疹	WDEIA 発症時の食品	WDEIA 発症時の二次的要因	症状
HWP 型 WDEIA							
1	51/ F	-	+	+	スパゲッティ	ウォーキング	A, U, S, NS, ND, P
2	49/ F	-	+	+	餃子	卓球	A, U, S, NS, C, D, AP, V
3	52/ F	-	+	+	蒸しパン	ジョギング	A, U
4	44/ F	-	+	+	パン, うどん	テニス	A, U, AP, Anaphylaxis
5	54/ F	-	+	+	うどん, 餃子	ウォーキング	A, U, S, ND, AP, L
従来型 WDEIA							
6	55/ F	-	-	-	焼きそば, ラーメン, パン, スパゲッティ	軽作業	U, Anaphylaxis
7	41/ F	-	-	-	パン, ケーキ, プリン	軽作業	U, D, Anaphylaxis
8	73/ M	-	-	-	パン, ラーメン	運転, 鎮痛薬	U, Anaphylaxis
9	39/ F	-	-	-	パン, クッキー	テニス	U, P
10	60/ M	-	-	-	唐揚げ, ラーメン, カレーライス	サッカー, ジョギング, 鎮痛薬	U, C, Anaphylaxis

HWP : 加水分解小麦, A : 血管浮腫, U : 蕁麻疹, S : くしゃみ, NS : 鼻閉, ND : 鼻汁, P : 咽頭違和感, C : 結膜充血, D : 呼吸困難, AP : 腹痛, V : 嘔吐, L : 流涙

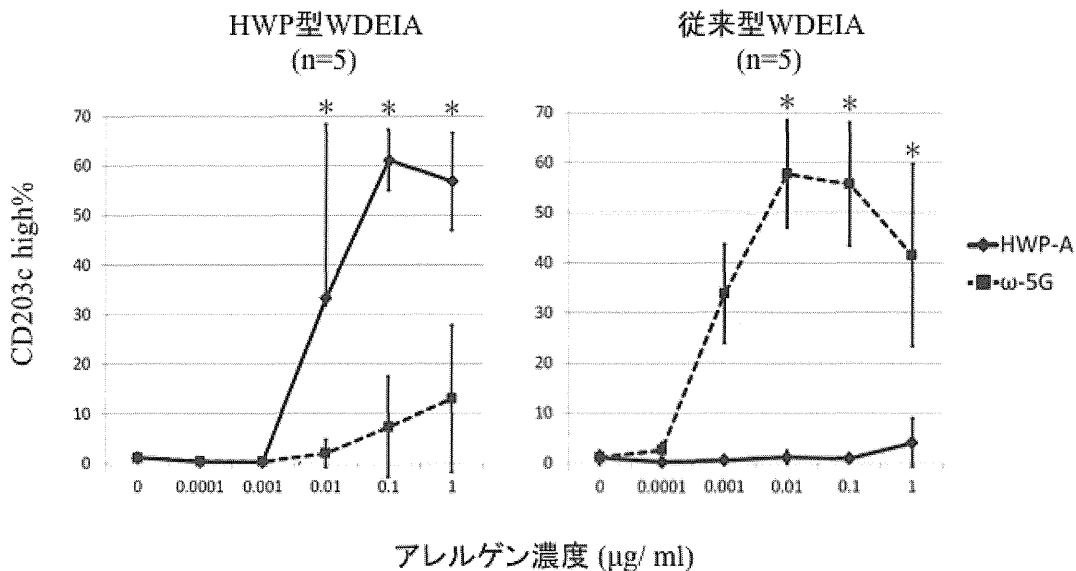


図 1. 末梢血好塩基球 CD203c 測定を用いた小麦アレルギーの原因抗原検索

HWP 型 WDEIA 患者と従来型 WDEIA 患者における HWP-A と ω-5 グリアジン添加による好塩基球 CD203c の発現パターン。

厚生労働科学研究費補助金  
(難治性疾患等克服研究事業 (免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業))  
分担研究報告書

茶のしずく石鹼で生じた小麦アレルギーの検査法確立および臨床性能試験

研究分担者 松永 佳世子 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 教授  
研究協力者 矢上 晶子 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 准教授

研究要旨

背景：近年本邦において、ある特定の加水分解コムギ末を含有した石鹼の使用者に小麦摂取による即時型アレルギーを呈する症例が爆発的に増え、疫学調査および診断法の確立が急務であった。方法：日本アレルギー学会において「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」を設置し、グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査、検査法の確立および予後調査を実施した。結果：実態調査では、登録サイト(<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour/index.html>)を作成し 1830 例に上る症例の登録を得た (2013 年 3 月 20 日現在)。診断法としては、患者の臨床症状と高い相関性を示し、施設内および施設間で再現性が高い ELISA 法を確立した。グルパール 19S 以外の加水分解コムギ間の交叉反応性としては、グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないことを明らかにした。また、個々の患者を継続評価したところ、茶のしずく石鹼の使用中止後、グルパール 19S 特異 IgE 抗体は約半年で半減する傾向にあった。結論：患者登録システムを確立し、全国的な患者数の把握および実態調査を可能とした。また、施設間で再現性のある診断法を確立し、現在、全国の医療施設 244 施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し各施設での確定診断に寄与した。全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないこと、多くの患者は当該石鹼の使用中止後疾患が軽快化する傾向を示すことを明らかにした。

A. 研究目的

日本アレルギー学会「化粧品中の蛋白加水分解物の安全性に関する特別委員会」において、

- ① 茶のしずく石鹼に含まれた加水分解コムギ末 (グルパール 19S) によるコムギアレルギーの全国的な実態調査を行う。
- ② 当該症例に対する、臨床現場で有用な診断方法、他の加水分解コムギ末との交差反応性、予後因子の探索を行う。

B. 研究方法

1) グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査

日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」において患

者登録サイトを作成し、当該コムギアレルギーの疫学調査を実施する。

2) in vitro 法 (ドットプロット、ELISA 法) による特異 IgE 抗体の測定

加水分解コムギ末特異的 IgE 抗体測定を行う。加水分解コムギ末を PBS 等で溶解し、ドットプロット法においてはメンブレン、ELISA 法においてはプレートに吸着させる。洗浄後、上記血清サンプルの希釈物を添加し、さらに洗浄した後、HRP 結合抗ヒト IgE 抗体溶液を添加する。十分に洗浄した後、HRP の基質を添加し、基質の性質に合わせて、発光、蛍光、吸光を検出器で読みとった後、ソフトウェアにより数値情報に変換する。

3) 臨床症状の型および重症度と in vitro 診断法結

## 果を比較検討

小麦、グルテン、 $\omega$ -5 グリアジンの特異 IgE 検査結果 (Immuno-CAP™ system)、グルパール 19S 溶液を用いた皮膚プリックテストおよび ELISA 法の結果について、定性的、定量的な比較を行う。

### 4) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) の validation study

当科での *in vitro* 法での検査方法が確立した後、共同研究施設に当科で収集した血液サンプルを送付し、validation study を行い診断技術としての精度を評価する。

### 5) 国内の他施設から送付された血液サンプルの測定

診断技術を持たない他施設より血液サンプルを受注し測定試験を実施し、結果を報告する。

### 6) 当該石鹼以外の、香粧品含有加水分解コムギ末との交差反応性の検証

当該石鹼および当該石鹼以外に含有されている加水分解小麦末による交差反応性を確認し、加水分解小麦末含有石鹼の安全性を評価する。

### 7) 患者予後予測因子の探索

確定診断を下した患者に対し、定期的 (3~6 カ月ごと) に問診、皮膚テスト、血清学的検討を行い、経時的な特異 IgE 抗体の推移、治療方法の効果の評価等を検証する。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学倫理委員会で承認を受けて実施した (倫理審査委員会承認番号 11-210)。

## C. 結果

### 1) グルパール 19S によるコムギアレルギーの実態調査

2013 年 3 月 20 日時点において、確実例は 1830 例に上り、女性が 95.5% を占めること、年齢は 1 歳から 93 歳までで 40 歳代にピークがあること、眼瞼浮腫が特徴的な症状であり、約 50% がアナフィラキシー症状、その約半数 (全体の 25%) がショックに至っていることなどが明らかとなり、これらの情報を上記ウェブサイトより公表している (<http://www.allergy.go.jp/allergy/flour/index.html>)。

### 2) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) による特異 IgE 抗体の測定

同意が得られた本疾患確実例の数例より血清を取得し、グルパール 19S に対する血清中 IgE 抗体の存在をドットプロットにて評価したところ、顕著な特異 IgE 抗体の存在が認められた。定量性、スループロット性の向上を図り、検体数を増やして ELISA 法を用いた評価系の構築を試みた。その結果、血清濃度、抗体濃度、抗原濃度、等、本疾患確実例を的確に判定できる試験条件の設定、及び、判定基準 (陽性・疑陽性・陰性) の設定を完了する事ができた。

### 3) 臨床症状の型および重症度と *in vitro* 診断法結果を比較検討

定性的 (陽性、陰性の判定) には、皮膚プリックテストの感度が最も高く、それより僅かに低いもののほぼ同等で ELISA、Immuno-CAP™ system については症例により陰性と判定される場合がある事が確認された。各検査値 (プリックテストについては陽性濃度) と重症度の相関を評価した結果、ELISA 法の結果の相関性が最も高かった。

### 4) *in vitro* 法 (ドットプロット、ELISA 法) の validation study

2) で確立した ELISA 法を用い、上記特別委員会における協力施設 5 施設での validation study を実施した結果、いずれの施設においても、グルパール 19S に対する吸光度、UNIT とともに、コントロール群に比較し、本アレルギー群は明らかな高値を示した。全ての検体は N=2 で評価されたが、吸光度、UNIT とともに施設内再現性は非常に高かった。施設間再現性も比較的高い傾向であった。

### 5) 国内の他施設から送付された血液サンプルの測定

現在、全国の医療施設から依頼に対応し、244 施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し各施設に結果を報告した。

### 6) 当該石鹼以外の、香粧品含有加水分解コムギ末との交差反応性の検証

グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけでは

ないことが明らかとなった。

#### 7) 患者予後予測因子の探索

茶のしずく石鹼の使用を中止することで、グルパール 19S 特異 IgE 抗体が約半年で半減する傾向にあることが明らかとなった。これは当該疾患が軽快化する可能性を示唆している。

#### D. 結論

ウェブサイト上で患者登録システムを確立し、全国的な患者数の把握および実態調査を可能とした。また、施設間で再現性のある診断法を確立し、現在までに、244 施設の医療施設、延べ 1800 件を超えるサンプルを測定し、各施設における確定診断に寄与した。グルパール 19S 以外の一部の加水分解コムギ末に高い交叉反応性があるものの、必ずしも全ての加水分解コムギ末に同様のリスクがあるわけではないことを明らかとした。予後調査では、当該疾患が茶のしずく石鹼の使用を中止することにより軽快化する可能性を明らかとした。

以上、加水分解コムギ末を配合した石鹼が原因であるコムギアレルギーについて様々な面から検討した。今後は、未だ明らかにされていない原因抗原の探索および治療法の確立、また、加水分解コムギ末の他にアレルギーを誘発する物質について検討していきたい。

#### E. 研究発表

##### (1)論文発表

1. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. *Dermatitis* 2012. 22(6):348-9.
2. 西村 景子, 佐野 晶代, 松永 佳世子. 多種類の野菜・果物に症状を呈した花粉・食物アレルギー症候群の 1 例. *Visual Dermatology* 2012. 11(3):300-301.
3. 松永 佳世子: 化粧品は安全か? -加水分解コムギ末含有石鹼によるコムギアレルギーに学ぶ-. *Aesthetic Dermatology* 2012. 22(3):163-168.
4. 矢上 晶子, 松永 佳世子: 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義. *アレルギー・免疫* 2013. 20(2): 224-232.

##### (2)学会発表

##### (2)-1 国際学会

1. Matsunaga K.: Immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in a soap. 11 th Congress of the European Society of Contact Dermatitis. Malmö, Sweden. 2012.6.15

##### (2)-2 国内学会

1. 松永佳世子: 思いもよらぬ接触皮膚炎の原因. 第 75 回日本皮膚科学会東京支部学術大会. 2012.2.18
2. 中村政志, 矢上晶子, 太田理会, 松永佳世子: 加水分解コムギ末による小麦アレルギーの原因解析. 第 37 回日本化粧品学会. 2012.6.7
3. 小林東, 矢上晶子, 太田理会, 佐野晶代, 松永佳世子: グルパール 231 含有ハムにより症状が誘発された加水分解小麦末含有石鹼使用者の一例. 第 260 回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
4. 佐野昌代, 矢上晶子, 太田理会, 小林東, 西村景子, 有馬豪, 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼により感作された小麦アレルギー 103 例の経時的変化の検討. 第 260 回日本皮膚科学会東海地方会. 2012.6.24
5. 中村政志, 矢上晶子, 原和宏, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
6. 矢上晶子, 中村政志, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 茶のしずく石鹼に含まれる加水分解コムギ末感作により生じた経口小麦アレルギーにおいて重要なアレルゲンはグルパール 19S である. 第 42 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012.7.13
7. 中村政志, 矢上晶子, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの診断方法の構築と発症機序の解析. 藤田学園医学会 第 44 回総会. 2012.10.4
8. 矢上晶子, 松永佳世子: 意外と多いかぶれとアレルギー. 第 64 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012.10.28
9. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨, 島田清隆, 古江増隆, 田辺創一, 千貫祐子, 森田栄伸, 福富友馬,