

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 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29

10. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸: 加水分解小麦末による全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2012.11.29

(2)-3 国内講演会

1. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による即時型小麦アレルギー, 接触皮膚炎 2010 の動向-. 第 18 回岐阜アレルギー疾患研究会. 2012.1.19
2. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か? 「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー」はなぜ起きたのか?. 第 3 回伊豆湘南皮膚免疫アレルギー懇話会. 2012.3.21
3. 松永佳世子: 最近話題の皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による小麦アレルギーを含めて. 第 24 回北河内女医の会. 2012.3.24
4. 松永佳世子: 皮膚アレルギー-茶のしずく石鹼による小麦アレルギーと化粧品による接触皮膚炎. 第 9 回高皮膚疾患診療懇話会. 2012.4.12
5. 松永佳世子: 化粧品はどこまで安全か~茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーからわかったこと~. 日本産業皮膚衛生協会 特別講演会. 2012.5.18
6. 松永佳世子: 皮膚アレルギーテストの実際. 第 37 回和歌山県皮膚科医会学術講演会. 2012.6.23
7. 松永佳世子: プリックテスト・パッチテストの実際とその適応となる疾患. 第 6 回相模原臨床アレルギーセミナー. 2012.8.4
8. 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼による小麦アレルギーから学んだこと. 第 12 回喘息 Early Intervention 研究会. 2012.11.10
9. 松永佳世子: 加水分解小麦末含有石鹼による即時型小麦アレルギーから学んだこと. 皮膚アレルギーup date 2013. 2013.1.19

F. 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

G. 健康危険情報

なし

重篤な食物アレルギーの実態調査

研究分担者	秀 道広	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	教授
研究協力者	三原 祥嗣	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	准教授
	平郡 真記子	広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学	大学院生
	横林 ひとみ	広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学	大学院生

研究要旨

近年食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)、口腔アレルギー症候群 (OAS) が多く報告されるようになってきているが、本邦におけるそれらの概念はあいまいで診断基準や治療指針も存在しない。今後、診断基準や治療指針を検討する上で、まずは広島大学における FDEIA、OAS の実態について調査し検討した。過去 3 年間の FDEIA、OAS、その他の即時型食物アレルギーについて調査したところ、FDEIA においては加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症したケースが 7 割を占めていた。それらのケースを除いて検討しても FDEIA、OAS ではその他の即時型アレルギーの患者と比較して平均年齢が高く、成人の食物アレルギーの原因として重要と考えられた。これらのデータをもとに、診断指針・治療法の早期確立望まれる。

A. 研究目的

本院を受診した食物アレルギー患者特に食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA)、口腔アレルギー症候群 (OAS) について検討し、重篤な食物アレルギーの実態について把握する。さらに治療指針策定の際に役立てる。

B. 研究方法

2010 (平成 22) 年から 2012 (平成 24) 年に広島大学病院を受診した患者の診療情報を後ろ向きに調査し、FDEIA、OAS、その他の食物アレルギーについて、初診人数、性別、年齢、病型、原因食物、症状、加水分解コムギ含有石鹼との関連を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は本学疫学研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 結果

2010 年 1 月から 2012 年 10 月までに当科を初診した食物アレルギー患者は 177 人であり、FDEIA、OAS、その他の即時型食物アレルギー患者数はそれぞれ 107、13、57 人であった。2010 年以降は茶のしずく等加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症した即時型小麦アレルギー患者 (以後加水分解コムギ関連患者) が多く受診しているため、加水分解コムギ関連患者の割合を調べたところ、FDEIA で 71.0%、その他の即時型食物アレルギー患者において 36.8%であり、特に FDEIA で高い割合を占めていた。また、加水分解コムギ関連患者は 3 年間で 97 人受診していた。加水分解コムギ関連患者を除くと、FDEIA、OAS、その他の食物アレルギー患者数は 31、13、36 人であった。加水分解コムギ関連患者を除いた FDEIA 患者の原因食物の内訳は小麦 16 人 (51.6%)、えび 3 人 (9.7%)、そば・梅干し・オレンジが各 1 人 (3.2%)、不明が 9 人 (29.0%)であった。性別では男性 31 人、女性 13 人で男性に多く、

平均年齢は 29.2±19.4 歳 (±SD) であった。
OAS、その他の食物アレルギーの平均年齢はそれぞれ 28.1±19.1 歳、13.1±17.3 歳であった。

表 1

広島大学病院 皮膚科初診数	201 0	201 1	2012 (~10 月)	3 年間 の合計
FDEIA	22 (12)	44 (31)	41 (33)	107 (76)
OAS	1	5	7	13
その他の 食物アレルギー	8 (0)	21 (8)	28 (13)	57 (21)
合計	31 (12)	70 (39)	76 (46)	177 (97)

()内は茶のしずく等加水分解コムギ含有石鹸使用後に発症した即時型小麦アレルギー患者数

FDEIA患者 (加水分解コムギ関連以外)の年齢層

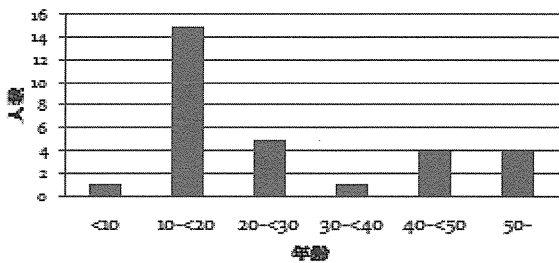


図 1

FDEIA(加水分解コムギ関連)の年齢層

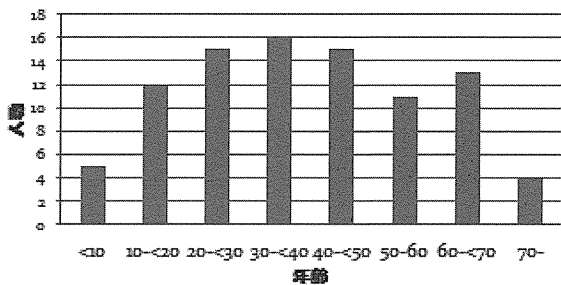


図 2

OAS患者の年齢層

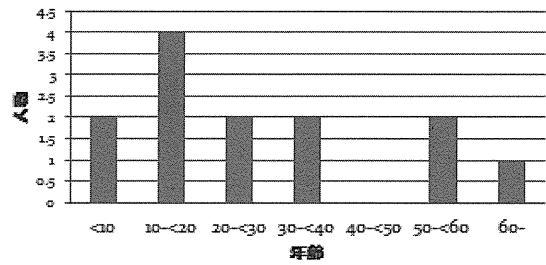


図 3

D. 考察

加水分解コムギ関連患者は、今回の統計では 97 人であったが、今回の解析対象外である接触蕁麻疹のみの病型を入れるとさらに多くの患者が受診していると思われる。加水分解コムギ関連の患者を除いても、FDEIA の原因食物として小麦は最も多かった。従来報告から我が国では小麦が原因食物として最も多いことは疑いが無いが、加水分解コムギ関連の FDEIA が認識されたことで、従来型の FDEIA 患者への啓蒙により特に小麦が原因の FDEIA 患者が多く受診している可能性も考えられる。FDEIA、OAS の初診平均年齢はその他の即時型アレルギーよりも高かった。

症例の中には当初口腔症状のみで OAS と診断されていたが、運動との組み合わせによりアナフィラキシーショックを起こした例もあり、OAS の中にも軽症のものからアナフィラキシーショックにいたるものがあること、また FDEIA および OAS の疾患は全く別のものでなく一連のもの可能性が示唆された。

E. 結論

FDEIA、OAS は成人の食物アレルギーとして重要であり、診断指針・治療法の早期の確立が望まれる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

なし

(2) 学会発表

1. 平郡真記子、石井香、平郡隆明、信藤肇、三原祥嗣、秀道広、松尾裕彰:茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギー患者におけるanti-IgE およびグルパール19S 刺激でのヒスタミン遊離率の経月的変化について, 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年7月13-15日.
2. 松尾佳美、平郡真記子、信藤肇、高橋博之、秀道広: アニサキスによる即時型アレルギーの2例, 第65回広島医学界, 広島市, 2012年11月11日
3. 松尾佳美、平郡真記子、信藤肇、高橋博之: アニサキスによる即時型アレルギーの2例, 日本皮膚科学会第131回広島地方会, 広島市, 2012年9月9日
4. 平郡真記子: 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー-広島大学病院受診者の特徴と動向, 第24回中国・四国臨床アレルギー研究会, 岡山市, 2012年9月2日.
5. 平郡真記子: 茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー-広島大学病院受診者の特徴と動向-, 第9回広島免疫アレルギー研究会, 広島市, 2012年6月8日.

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

頻度の高い原因食物をターゲットにした、原因食物スクリーニングのための

IgE 診断アレルゲンパネル項目の作成

研究代表者 福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室
研究協力者 南 崇史 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

研究要旨

成人食物アレルギー患者の診療においては、症状の原因食物の適切な同定と除去が最も重要であるが、その原因食物は多岐にわたり、特に非専門医にとってはその原因診断は容易ではない。今回我々は非専門医にとっても利用しやすいような、保険診療内で利用できる原因食物アレルゲン同定のための血清学的検索のスクリーニング項目のパネルを作成し、その有効性を評価した。

当院の食物アレルギーの専門外来を 2009 年から 2011 年の 3 年間に初診で受診した、加水分解小麦アレルギー 46 例を除く即時型食物過敏症患者 176 例を対象としてカルテレビューを行い、その原因食物の頻度を算出した。症状の原因となる食物は、病歴、血液抗原特異的 IgE 抗体価、プリックテストの結果により同定した。さらに、文献的な考察によって個々の原因食物による臨床亜型をスクリーニングすることに適している特異的 IgE 抗体の項目を挙げ、全部で 13 項目以内になるように“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その感度を算出した。

頻度の高い原因食物・亜型の①果物野菜②小麦③甲殻類④スパイス⑤アニサキス⑥経口ダニ⑦ラテックスを血清学的に診断するための検査の項目としてそれぞれ、①花粉 4 種②小麦、グルテン、 ω 5 グリアジン③エビ④花粉 4 種⑤アニサキス⑥ヤケヒョウヒダニ⑦ラテックスと、文献的な考察から定めて、これらのアレルゲン全 10 項目を“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”と定義した。このスクリーニングパネルで外来受診食物過敏症患者の 70%以上に関しては、適切なスクリーニングとその後の精査の方向付けが可能であることが明らかになった。

A. 研究目的

成人食物アレルギー患者の診療においては、症状の原因食物の適切な同定と除去が最も重要であるが、その原因食物は多岐にわたり、特に非専門医にとってはその原因診断は容易ではない。今回我々は非専門医にとっても利用しやすいような、保険診療内で利用できる原因食物アレルゲン同定のための血清学的検索のスクリーニング項目のパネルを作成し、その有効性を評価した。

B. 研究方法

当院の食物アレルギーの専門外来を 2009 年か

ら 2011 年の 3 年間に初診で受診した、加水分解小麦アレルギー 46 例を除く即時型食物過敏症患者 176 例を対象としてカルテレビューを行い、その原因食物の頻度を算出した。症状の原因となる食物は、病歴、血液抗原特異的 IgE 抗体価、プリックテストの結果により同定した。さらに、文献的な考察によって個々の原因食物による臨床亜型をスクリーニングすることに適している特異的 IgE 抗体 (ImmunoCAP による) の項目を挙げ、全部で 13 項目以内になるように“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その

感度を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

調査期間中 SPT まで行って、ある程度原因診断の精査を終えた症例は 166 例存在し、うち 139 例は IgE 機序による食物アレルギー、9 例は非 IgE 機序による食物過敏症、18 例は原因、病態が不明な症例であった (図 1)。IgE 機序による食物アレルギーの原因食物は、果物野菜、小麦、甲殻類が頻度が高かった (図 2)。頻度の高い原因食物・亜型の①果物野菜②小麦③甲殻類④スパイス⑤アニサキス⑥経口ダニ⑦ラテックスを血清学的に診断するための ImmunoCAP の項目としてそれぞれ、①花粉 4 種②小麦、グルテン、ω5 グリアジン③エビ④花粉 4 種⑤アニサキス⑥ヤケヒョウヒダニ⑦ラテックスと文献的な考察から定めて、これらのアレルゲン全 10 項目を“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”と定義した。これらの 10 項目のパネルによるスクリーニング検査により、上記①-⑦の食物アレルギー病態の診断における感度は 93%であった。原因不明であった患者も含む食物過敏症患者全体の症例 (n=166 例) を対象にしても、このスクリーニングパネルで全体の 71%を適切にスクリーニングできることが明らかになった。

D. 考察

我々の作成したスクリーニングパネルで外来受診食物過敏症患者の 70%以上に関しては、適切なスクリーニングとその後の精査の方向付けが可能であることが明らかになった。しかし、食物アレルギーの原因食物の日本国内での地域差に関しては不明な点が多く、地域的特性を考慮した modify も必要である。

E. 結論

実地診療で利用しやすい“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”は、食物アレルギー患者の系統的で効率的な診療に寄与するものと考えた。

図 1

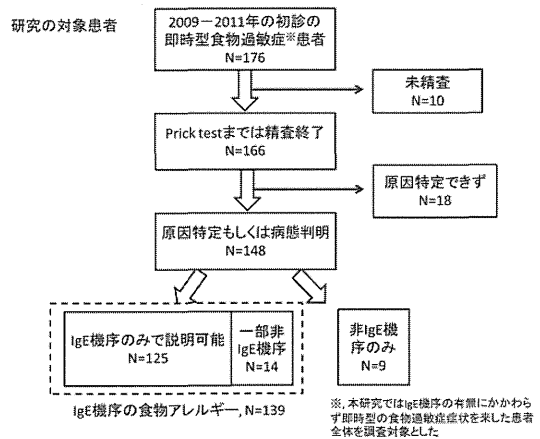
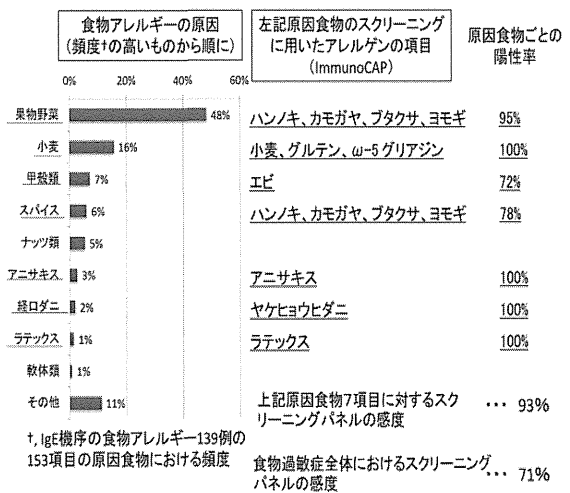


図 2



F. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) Sekiya K, Fukutomi Y, Nakazawa T, Taniguchi M, Akiyama K. Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22(6): 446-7.
- 2) Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of

- Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 Oct 17; 160(3): 259-264.
- 3) Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy.* 2012 Sep 21.
- 4) Mitsui C, Taniguchi M, Fukutomi Y, Saito A, Kawakami Y, Mori A, Akiyama K. Non Occupational Chronic Hypersensitivity Pneumonitis due to *Aspergillus fumigatus* on Leaky Walls. *Allergol Int.* 2012 Sep;61(3):501-2.
- 5) Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K, Nishimura M. The prevalence of rhinitis and its association with smoking and obesity in a nationwide survey of Japanese adults. *Allergy.* 2012 May;67(5):653-60.
- 6) Fukutomi Y, Sjölander S, Nakazawa T, Borres P M, Ishii T, Nakayama S, Tanaka S, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakamura H, Akiyama K. Clinical relevance of IgE to rGly m 4 in diagnosis of adult soybean allergy: *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Mar; 129 (3): 860-863. E3
- 7) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Hasegawa M, Akiyama K. Persistent airflow obstruction in young adult asthma patients. *Allergol Int.* 2012 Mar;61(1):143-8. Epub 2011 Dec 25.
- 8) Fukutomi Y, Kawakami Y, Taniguchi M, Saito A, Fukuda A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Allergenicity and Cross-Reactivity of Booklice (*Liposcelis bostrichophila*): A Common Household Insect Pest in Japan.: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(4):339-348.
- 9) Fukutomi Y, Taniguchi M, Tsuburai T, Tanimoto H, Oshikata C, Ono E, Sekiya K, Higashi N, Mori A, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Obesity and aspirin intolerance are risk factors for difficult-to-treat asthma in Japanese non-atopic women: *Clin Exp Allergy.* 2012 May; 42 (5): 738-746
- 10) Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Konno S, Nishimura M, Kawagishi Y, Okada C, Tanimoto Y, Takahashi K, Akasawa A, Akiyama K. Association between Body Mass Index and Asthma among Japanese Adults: Risk within the Normal Weight Range: *Int Arch Allergy Immunol.* 2012;157(3):281-287.
- 11) Higashi N, Mita H, Yamaguchi H, Fukutomi Y, Akiyama K, Taniguchi M. Urinary tetranor-PGDM concentrations in aspirin-intolerant asthma and anaphylaxis; *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb;129 (2): 557-559
- 12) Tanaka T, Hitomi Y, Kambayashi Y, Hibino Y, Fukutomi Y, Shibata A, Sugimoto N, Hatta K, Eboshida A, Konoshita T, Nakamura H. The Differences in the Involvements of Loci of Promoter Region and Ile50Val in Interleukin-4 Receptor α Chain Gene between Atopic Dermatitis and Japanese Cedar Pollinosis; *Allergol Int.* 2012 Mar; 61 (1): 57-63
- 13) 福富友馬 食物関連化粧品添加成分により発症する経口食物アレルギー; *臨床免疫・アレルギー科* 2012 58(1): 57-6
- 14) 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男. 喘息亜型と難治化因子: 国内外の疫学研究からの知見; *IgE practice* 2012 15, 21-24
- 15) 福富友馬. 化粧品に含まれる食物アレルギーによる経皮感作; *Visual Dermatology* 2012 11 (3): 284-286
- 16) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 喘息亜型とのかかわりからみた難治性喘息; *呼吸器内科* 2012 21(1) 61-68
- 17) 福富友馬 秋山一男. ブナ目(カバノキ科・ブナ科)花粉症 -スギに隠れた花粉症-; *Pharma Media* 2012 30(2); 83-87
- 18) 福富友馬. 成人の食物アレルギー -発症の本当の原因は食物とは限らない-; *日本醫事新報* 2012 4580; 86-87
- 19) 福富友馬. ハチおよびその他の昆虫アレルギー アレルギー・リウマチ膠原病診療 最新ガイドライン p121-124 2012 2012/4/11 (総合医学社 東京)
- (2) 学会発表
- 1) Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Akira Akasawa, Kazuo Akiyama. Association between

asthma symptoms and severity of allergic rhinitis determined on the basis of ARIA classification: An internet-based survey; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012.6.17 Geneva, Switzerland (ポスター発表)

2) Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products: European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress 2012.6.18 Geneva, Switzerland (ポスター発表)

3) 福富友馬 手島玲子 松永佳世子 板垣康治 谷口正実 秋山一男. グルパール 19 S で感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況: 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5.12 大阪 (一般演題)

4) 福富友馬 南崇史 谷口正実 秋山一男. 通常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異: 第66回国立病院総合医学界 2012.11.16 神戸 (一般演題)

5) 福富友馬 谷口正実 粒来崇博 谷本英則 押方智也子 小野恵美子 関谷潔史 東憲孝 森晶夫 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息の難治化因子: 非アトピー型女性喘息における肥満とアスピリン不耐症: 第66回国立病院総合医学界 2012.11.17 神戸 (一般演題)

6) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 肥満と喘息: 第22回 国際喘息学会日本・北アジア部会 2012.7.7 福岡 (シンポジウム)

7) 福富友馬. 花粉症と P F A S における ImmunoCAP ISAC の使用経験: 第3回 Moleculler Allergology ワークショップ 2012.1.29 東京 (シンポジウム)

8) 福富友馬. アレルギー性鼻炎と喘息の疫学的な関係: 第52回日本呼吸器学会学術講演会 2012.4.21 神戸 (イブニングシンポジウム)

9) 福富友馬. (旧)茶のしずく石けんによる小麦アレルギー問題からの教訓: 第43回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2012.6.15 東京(講演)

10) 福富友馬 川上裕司 谷口正実 斎藤明美 福田

安住 安枝 浩 中澤卓也 長谷川真紀 秋山一男. 室内塵中に最も普遍的に認められる微小昆虫・ヒラタチャタテの吸入性抗原としての独自性と交差性: 第37回 KRC 神奈川呼吸カンファレンス 2012.7.27 横浜 (シンポジウム)

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

口腔アレルギー症候群に関するアンケート調査

研究分担者	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
研究協力者	大澤陽子	公立丹南病院	耳鼻咽喉科 科長
	高橋 昇	福井総合病院	耳鼻咽喉科 医長
	杉本千鶴	社会保険福井病院	耳鼻咽喉科 医長
	河野陽子	この内科耳鼻咽喉科	副院長
	森 繁人	森クリニック	院長

研究要旨

(背景) 口腔アレルギー症候群(OAS)は食品が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。今回、福井県内の花粉症患者の OAS について調査した。

(方法) 福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者を対象に、年齢、性別、OAS の有無、OAS の原因食物、花粉症の有無、その他アレルギーの既往歴に関するアンケート調査を行った。

(結果) 6833 名の有効回答を得た。結果、OAS は 10.9%の有病率であり、1:2 で女性に多く認められた。喘息の既往のある人で多く、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーのある人でも多く認められた。OAS の原因としては、メロン・パイナップル・キウイフルーツ・モモ・リンゴの順に多かった。また、花粉症との関連では、OAS は花粉症の既往がある人、特にシラカバ花粉・イネ科花粉・キク科花粉の症状を持つ人に多く認められた。花粉症を合併する場合、OAS の発症が先行する人が多かった。

(結語) OAS の福井県における有病率は約 11%で女性に多く、花粉症との関連が強いことが判明した。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (OAS) は食品 (野菜・果物など) が口腔粘膜に直接接触してアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。原因食物摂取後、数分以内に口腔を中心とした掻痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現するが、まれに、喘鳴・嘔吐・皮疹などの症状が起こる場合もある。狭義の OAS では、原因抗原は花粉蛋白やラテックスとの交差反応を持つとされていたが、日本国内にある交差反応が関連している花粉としては、シラカバ花粉や草の花粉 (ブタクサ・ヨモギなど) が知られている。しかし、日本国内における OAS の花粉症との関連の大規模研究はほとんどない。そこで今回、OAS の有病率や性差、各花粉症との

関連、および原因食物について調査することにした。

B. 研究方法

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上の患者 (受診疾患は問わない) を対象に、アンケート調査を実施した。アンケート内容としては、年齢、性別、OAS の有無、OAS の原因食物、OAS の発症時期、花粉症の有無、花粉症の症状発現部位、その他アレルギーの既往歴を調査した。

(倫理面への配慮)

アンケートは無記名方式で行い、アンケートを拒否しても診療に影響が無いことを説明した上に

実施した。福井大学医学部倫理委員会の承認を得て本研究を行った。

C. 研究結果

男性 2200 人 (年齢 42.8 ± 18.7 歳)、女性 4633 人 (年齢 42.8 ± 17.1 歳)、計 6833 名の有効回答を得た。その結果、OAS (広義) は 10.9% (743 名) の有病率であり、1:2 で女性に多く認められた。狭義の OAS (花粉症合併例) は 7.3% (500 名) であった。男性の年齢分布は、10 歳代から 30 歳代でやや多く 10% 程度、女性は 20 歳代から 60 歳代まで 13~16% の頻度で男性の有病率と比較して有意 ($p < 0.01$) に高かった。この分布はほぼ日本における花粉症の罹患率と一致していた。

アレルギー疾患の既往との関係では、喘息の既往のある人 (既往なし, 既往有り: 11%, 17%; $p < 0.0001$)、食物アレルギー (既往なし, 既往有り: 9.9%, 28%; $p < 0.0001$)、薬剤アレルギーのある人 (既往なし, 既往有り: 10%, 21%; $p < 0.0001$) やラテックスアレルギーのある人 (既往なし, 既往有り: 10%, 20%; $p < 0.0001$) において有意に多く認められた。

OAS の原因としては、メロン (OAS 患者全体の 42%)・パイナップル (31%)・キウイフルーツ (25%)・モモ (15%)・リンゴ (9%) の順に多かった。すなわち、ウリ科、バラ科、パイナップル科、マタタビ科が多かった。どの原因食物においても 70~80% に花粉症の既往が認められた。

花粉症との関連では、花粉症無しの群 (3804 名: 全体の 56%) での OAS 発症 6.4% に比較すると、花粉症の既往がある人、特にシラカバ花粉症患者 (636 名: 全体の 9.3%) では 19% ($p < 0.0001$)・イネ科花粉症 (628 名: 全体の 9.2%) 23% ($p < 0.0001$)・キク科花粉症 (1048 名: 全体の 15%) 22% ($p < 0.0001$)、スギ・ヒノキ花粉 (2261 名: 全体の 33%) の 17% ($p < 0.0001$) に OAS が高率に存在した。スギ花粉症の既知の有病率が約 3 割であることと比較すると、このアンケート調査による花粉症の有病率はほぼ一致している。OAS が多いとされているシラカンバ花粉症の人数は予想通

り少なかった。これら OAS 患者における各花粉症の症状を聞くと、鼻症状以外に症状がある人において、鼻のみの症状を持つ花粉症患者 (1430 名: 花粉症患者全体の 47%) の有病率 11% と比較して OAS が有意に多かった。各々、喉症状 (847 名, 花粉症患者全体の 28%) の有病率 22% ($p < 0.0001$)・下気道 (295 名: 花粉症患者全体の 9.7%) の有病率 21% ($p < 0.0001$)・皮膚症状 (471 名: 花粉症患者全体の 16%) の有病率 26% ($p < 0.0001$)・眼症状 (476 名: 花粉症患者全体の 16%) の有病率 16% ($p < 0.01$) であった。また花粉飛散期には、OAS の症状悪化は認められなかった。花粉症を合併する場合、OAS の発症時期は花粉症の発症時期よりも早い人が有意に多く: OAS 先行 (42%), 同時期 (18%), 花粉症先行 (23%), 不明 (17%) であり、これはいずれの年代でも共通であった。

D. 考察

OAS の福井県における有病率は、シラカバがほとんどないこともあり、約 5% 程度と予測していたが、約 11% と意外にも高かった。これまでの報告どおり、女性に多く、シラカバ花粉症との関連は高いが、他の花粉症との関連も強いことが判明した。しかし、欧米の報告では、grass pollen 花粉症患者の 60%~90% に OAS 症状が認められるという報告が多い中、今回のイネ・キク科花粉症患者の約 20% にしか OAS 症状が認められないことは、人種・地域・生活習慣等の違いから OAS の発症率が異なる可能性を示唆する。花粉症を合併する場合、鼻以外にも症状が発現する人において OAS が多いことは、OAS の発症機序に抗原暴露時の局所反応の過敏性の差が OAS 発症に影響する可能性が考えられた。また、OAS の発症が花粉症の発症よりも早いということは、大変興味深いことである。花粉感作後、抗原に多量に曝露される食物刺激 (OAS) の方が、花粉症発症よりも先行して発症し得る可能性が示唆された。現在 OAS 患者血清中の抗原特異的 IgE を測定しており、感作との関連を検討する予定である。

E. 結論

シラカンバ樹木がほとんどなく、シラカバ花粉症が少ない福井県においても、OAS 発症者は11%と予想よりも高値であった。また、花粉症の既往や症状との関連が強いことが判明した。

F. 健康危険情報

報告なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M. Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy*. 2013;68(1):92-100.

2) Yamamoto H, Yamada T, et al. Efficacy of prophylactic treatment with montelukast and montelukast plus add-on loratadine for seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(2):e17-22.

3) Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, Sakashita M, Tokunaga T, Susuki D, Narita N, Ogi K, Kanno M, Yamashita S, Terasawa Y, Kayano Y, Masada M, Fujieda S. Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012 ;33(2):e9-16.

4) Chang WC, Lee CH, Hirota T, Wang LF, Doi S, Miyatake A, Enomoto T, Tomita K, Sakashita M, Yamada T, Fujieda S, Ebe K, Saeki H, Takeuchi S, Furue M, Chen WC, Chiu YC, Chang WP, Hong CH, Hsi E, Juo SH, Yu HS, Nakamura Y, Tamari M. ORAI1 genetic polymorphisms associated with the susceptibility of atopic dermatitis in Japanese and

Taiwanese populations. *PLoS One*. 2012; 7(1):e29387.

5) Noguchi E, Sakamoto H, Hirota T, Ochiai K, Imoto Y, Sakashita M, Kurosaka F, Akasawa A, Yoshihara S, Kanno N, Yamada Y, Shimojo N, Kohno Y, Suzuki Y, Kang MJ, Kwon JW, Hong SJ, Inoue K, Goto Y, Yamashita F, Asada T, Hirose H, Saito I, Fujieda S, Hizawa N, Sakamoto T, Masuko H, Nakamura Y, Nomura I, Tamari M, Arinami T, Yoshida T, Saito H, Matsumoto K. Genome-wide association study identifies HLA-DP as a susceptibility gene for pediatric asthma in Asian populations. *PLoS Genet*. 2011 1;7(7):e1002170.

2. 学会発表

大澤陽子、森川太洋、小嶋章弘、加藤幸宣、伊藤有未、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治: 福井県における口腔アレルギー症候群の調査報告. 第25回日本口腔咽頭学会学術大会 2012.09.13. 熊本

大澤陽子、小嶋章弘、加藤幸宣、伊藤有未、高橋昇、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治: 口腔アレルギー症候群と花粉症との関連(アンケート調査から). 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012.11.29. 大阪

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

食物アレルギーの病態に基づいた好塩基球を標的とした新規試験法の開発

研究分担者 横関 博雄 東京医科歯科大学大学院
生体応答学講座皮膚科学分野教授
研究協力者 宇賀神 つかさ 東京医科歯科大学大学院
生体応答学講座皮膚科学分野メディカルフェロー

研究要旨

皮膚科診療の場では、食物アレルギーを含む即時型アレルギーのアレルゲン検索を行うことが少なくない。アレルゲン検索では、好塩基球ヒスタミン遊離試験や活性化試験などの *in vitro* の検索が十分に機能しない症例もあり、実際にはプリックテストや経口誘発試験などのハイリスクな *in vivo* 検索に頼らざるをえない現状がある。これは、即時型アレルギーの発症メカニズムの多様性によるところが大きい。

近年、即時型アレルギーの分子メカニズムについては研究が進み、IgE 抗体を介して肥満細胞や好塩基球を活性化する IgE 依存型や、アレルゲンが直接細胞にヒスタミンの遊離を促す IgE 非依存型などの従来のサブタイプに加え、IgG 抗体を介し、血小板活性化因子 (PAF) をメディエーターとして誘発される IgG-PAF 型などが報告されている。

本研究は、こうした多様な発症メカニズムに対応する高精度の**新規好塩基球活性化試験の樹立**を目的とする。IgE シグナルだけではなく、IgG シグナルなどを含む多様な刺激による好塩基球活性化の制御分子の同定を目指した。近年マウス肥満細胞の活性化を制御することが報告された「**細胞内亜鉛シグナル**」に着目し、マウス・ヒト好塩基球を用いて、好塩基球活性化への細胞内亜鉛シグナルの関与を解析した。その結果、マウス好塩基球において、細胞内亜鉛シグナルを制御する亜鉛調節分子のうち一部の分子が、IgE・IgG シグナル依存性の刺激により著しく発現が誘導されることが明らかとなった。またヒト好塩基球において、この亜鉛調節分子とメディエーター遺伝子の発現は、高度の正の相関関係にあることがわかった。これらの結果は、**亜鉛調節分子が、好塩基球活性化の指標として極めて有用であることを示唆する。**

A. 研究目的

近年、食物アレルギーを含む即時型アレルギーは、多様な分子メカニズムにより発症することが明らかとなった。IgE 抗体を介して肥満細胞や好塩基球を活性化する IgE 依存型や、アレルゲンが直接細胞にヒスタミンの遊離を促す IgE 非依存型などの従来のサブタイプに加え、IgG 抗体を介し、血小板活性化因子 (PAF) をメディエーターとして誘発される IgG-PAF 型などが報告されている。また感作経路の多様性は昨今社会的な注目を集めるところである。本研究は、**食物アレルギーの新規動物モデルの樹立**

を行い、その発症メカニズムの多様性を検証すると共に、多様な発症メカニズムに対応する高精度の**新規好塩基球活性化試験の樹立**を目的とする。

B. 研究方法

[食物アレルギー新規動物モデルの樹立]

経皮感作型の食物アレルギーモデルマウスを樹立し、その病態を解析する。

[新規好塩基球活性化試験の樹立]

IgE・IgG シグナルなど多様な刺激による好塩基球活性化制御分子の同定を行う。近年、肥満細胞の活性化を制御することが報告された「**細胞内亜鉛シグナ**

ル」に着目する。解析は、まずマウスで、その後ヒトで行う。

C. 結果

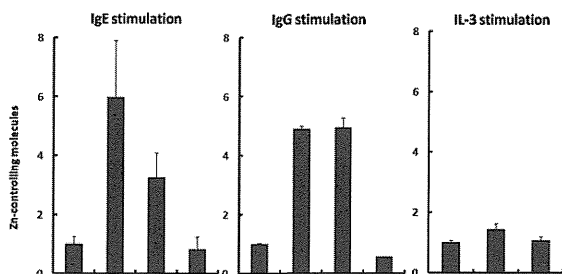
[食物アレルギー新規動物モデルの樹立]

解析中。

[新規好塩基球活性化試験の樹立]

細胞内亜鉛シグナルは、ZnT や Zip などの亜鉛トランスポーターと、Metallothionein を含む亜鉛結合タンパク質との2種類の **Zn-controlling molecules (亜鉛調節分子)** により制御される。そこでまず、マウス好塩基球におけるこれら亜鉛調節分子の遺伝子発現プロファイリングを行った。その結果、IgE・IgG シグナル依存性に、一部の亜鉛調節分子の遺伝子発現が顕著に誘導された(図1)。一方、同様に好塩基球を活性化することが知られる IL-3 刺激では、亜鉛調節分子の発現は誘導されなかった。

次に健常人の末梢血より分離したヒト好塩基球を用いて、これらの亜鉛調節分子とメディエーターの発現を検討したところ、両者の発現は高度の正の相関関係にあった。



(図1) 好塩基球における亜鉛調節分子遺伝子発現プロファイリング

D. 考察

マウス好塩基球において、IgE・IgG シグナルにより、亜鉛調節分子の発現の誘導が顕著に見られた。一方、IL-3 シグナルではその発現の誘導は見られなかった。亜鉛調節分子が、即時型アレルギーの発症に関与する IgE・IgG シグナル依存性の好塩基球活性化を、特異的に制御する可能性が示唆された。またヒト好塩基球においては、この亜鉛調節分子とメディエーターの遺伝子発現に、高度の正の相関関係が認められ、

この亜鉛調節分子はマウスだけでなくヒト好塩基球においても活性化調節分子として機能する可能性が考えられた。

E. 結論

即時型アレルギーの発症に関与する IgE・IgG シグナルによる好塩基球活性化の制御分子として、新規に亜鉛調節分子を見出した。この結果は亜鉛調節分子が多様な発症メカニズムに対応し得る、より高精度な好塩基球活性化試験として機能する可能性を示唆する。

今後、食物アレルギー患者のサンプルを用いて、亜鉛調節分子の発現を検討するなど臨床応用を行い、亜鉛調節分子の新規好塩基球活性化試験としての妥当性を検証していきたい。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Ugajin T., Satoh T., Kanamori T., Aritake K., Urade Y., Yokozeki H.: FcεRI, but not FcγR signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils., *Am J Pathol*, 17: 775-82, 2011
2. Yamagishi H., Mochizuki Y., Hamakubo T., Obata K., Ugajin T., Sato S., Kawano Y., Minegishi Y., Karasuyama H.: Basophil-derived mouse mast cell protease 11 induces microvascular leakage and tissue edema in a mast cell-independent manner., *Biochem Biophys Res Commun*, 415: 709-13, 2011
3. 宇賀神つかさ、端本宇志: 痒疹発症における好塩基球の役割、アレルギー・免疫、6月号 2012

(2) 学会発表

1. 宇賀神つかさ、佐藤貴浩: ヒト皮膚疾患における好塩基球浸潤と活性化(シンポジウム I 好塩基球と皮膚アレルギー疾患)、日本皮膚アレルギー・接触皮膚年学会総会学術大会、軽井沢 長野、2012.7.14
2. 宇賀神つかさ、西田圭吾、山崎哲、鈴木純子、三田征治、横関博雄、平野俊夫: メタロチオネイン(MT)による好塩基球の IL-4 産生制御、第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会、大阪、2012.11.30
3. Ugajin T., Nishida K., Yamasaki S., Suzuki J., Mita M., Yokozeki H., Hirano T:

Metallothionein (MT) regulates IL-4 production by basophils, The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Immunology, Kobe, 2012.12.06

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

IV. 班會議

厚生労働省科学研究費補助金

「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）：
生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定
（H24-難治等（免）-一般-005）」

平成 24 年度 第 1 回 班会議プログラム

日時：平成 24 年 6 月 24 日（日）13：00～16：00（予定）

場所：島根イン青山 多目的ホール パインコートⅡ

住所：〒107-0062 東京都港区南青山 7 丁目 1 番 5 号（Tel：03-3797-3399）

事務局：島根大学医学部皮膚科

担当：高橋 仁、板倉絹子

〒693-8501 出雲市塩冶町 89-1

TEL 0853-20-2210

FAX 0853-21-8317

e-mail tkh4@med.shimane-u.ac.jp（高橋）

kinitaku@med.shimane-u.ac.jp（板倉）

平成 24 年度 第 1 回 班会議プログラム

13:00

1. 開会の挨拶

研究代表者 森田栄伸 (島根大学医学部皮膚科学)

13:05

2. 研究計画、研究組織、本年度の研究内容について

森田栄伸 (島根大学医学部皮膚科学)

13:15

3. 診断基準／治療指針作成のための基礎データ収集ケースカードについて

千貫祐子 (島根大学医学部皮膚科学)

14:00

休憩

14:15

4. 化粧品中のタンパク質分解物の安全性に関する特別委員会の報告

矢上晶子、松永佳世子 (藤田保健衛生大学医学部皮膚科学)

14:45

5. 口腔アレルギー症候群の疫学調査に関する報告

藤枝重治 (福井大学医学部耳鼻咽喉科学)

15:15

6. その他

15:30

7. 事務連絡、次回会議日程について

高橋 仁 (事務局長)、板倉絹子、藤井 愛 (島根大学医学部皮膚科学)

平成 24 年度 食物アレルギー研究班 第 1 回会議議事録

研究課題「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定」

日時：平成 24 年 6 月 24 日（日）13：00～17：00

場所：島根イン青山 多目的ホール パインコートⅡ

住所：〒107-0062 東京都港区南青山 7 丁目 1 番 5 号

班会議プログラム

1. 開会の挨拶
研究代表者 森田栄伸（島根大学医学部皮膚科）
2. 研究計画、研究組織、本年度の研究内容について
森田栄伸（島根大学医学部皮膚科）
3. 診断基準／治療指針作成のための基礎データ収集ケースカードについて
千貫祐子（島根大学医学部皮膚科）
片山一朗（大阪大学大学院医学系研究科皮膚科）
4. 化粧品中のタンパク質分解物の安全性に関する特別委員会の報告
矢上晶子、松永佳世子（藤田保健衛生大学医学部皮膚科）
5. 口腔アレルギー症候群の疫学調査に関する報告
藤枝重治（福井大学医学部耳鼻咽喉科）
6. その他
7. 事務連絡、次回会議日程について
高橋 仁（事務局長）、板倉絹子、藤井 愛（島根大学医学部皮膚科）

議事録

1. 平成 24 年度の研究計画と研究組織について

FDEIA、OAS の診断基準を策定するため、平成 24 年度は各施設における過去の症例を集積し、本年度中に診断基準策定に必要なデータを集積することを目標とする。平成 25 年度以降は、実態調査を行った後、治療法について検討する。

研究組織は、FDEIA 分科会、OAS 分科会、疫学分科会の 3 組織にて構成し、本研究を実施する。化粧品中のタンパク質分解物の安全性に関する特別委員会と連携し、本研究をすすめる。

2. ケースカードと症例の集積について

ケースカードは、ファイルメーカーPro (MAC/Windows 版)あるいはエクセルで作成する。

各施設において、最低過去 3 年分（余裕が有る場合は、更に 2 年分を追加）の症例をケースカードに入力する。16 歳以上を成人とし、本研究班では、主に成人を取り扱い、小児は個別に解析する。ケースカードに登録した症例を各施設で追跡できるようにしておく。ケースカードの作成に関して、塩飽先生とも相談して作成することとした。倫理委員会への申請は、後ろ向き研究として島根大学に提出し、島根大学にて承認を得た書類をもとに、各施設での承認を行うこととした。

3. 矢上晶子先生より、化粧品中のタンパク質分解物の安全性に関する特別委員会の内容についてご説明頂き、特別委員会で得られた情報を本研究班で共有させていただくこととした。

4. 藤枝重治先生から、口腔アレルギー症候群のアンケート調査結果についてご説明いただいた。皮膚科、および、耳鼻咽喉科領域での OAS の捉え方の違い、地域性、花粉症との交差性について議論した。

5. 食物依存性運動誘発アナフィラキシー、口腔アレルギー症候群の概念の定義について

本研究班において、食物依存性運動誘発アナフィラキシーと口腔アレルギー症候群の定義付けを行うこととした。

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis: FDEIA) の概念の定義は、「即時型食物アレルギーの特殊型で、特定の食物と運動の組み合わせでアレルギー症状を呈する場合をいう。重篤化するとアナフィラキシーからショック症状になる場合がある。」との案とし、診断基準において、「運動は、NSAID などの二次的要因で誘発されることもある。」との基準を加えることとした。

口腔アレルギー症候群の概念の定義は、「食物を摂った時に口腔・咽頭粘膜症状から始まり、局所的あるいは全身的な I 型アレルギー反応を生じる IgE 抗体伝達性即時型食物アレルギーである」との案となった。

これらの定義は、今後、本研究班で継続して議論することとなった。

6. 平成 24 年度第 2 回班会議の日程は、1 月 12 日、東京で開催することとした。

平成 24 年度第 1 回班會議名簿

氏名	所属	出欠
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科 教授	出席
松永 佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科 教授	欠席
秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 教授	出席
岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	出席
福富 友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 研究員	出席
千貫 祐子	島根大学医学部皮膚科 助教	出席
片山 一郎	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授	出席
横関 博雄	東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授	出席
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科 教授	欠席
藤枝 重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科 教授	出席
塩飽 邦憲	島根大学 理事・副学長	出席
下条 直樹	千葉大学医学部小児科 准教授	欠席
中野 泰至	千葉大学医学部小児科 大学院生	出席
松尾 裕彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究院病態解析治療学 教授	出席
三原 祥嗣	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 准教授	欠席
平郡 真記子	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 大学院生	出席
足立 厚子	兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長	出席
棟方 充	福井県立医科大学医学部呼吸器内科 教授	欠席
矢上 晶子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授	出席
堀川 達弥	西神戸医療センター皮膚科 部長	出席
高橋 仁	島根大学医学部皮膚科 助教	出席
北場 俊	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 助教	出席
板倉 絹子	島根大学医学部皮膚科	出席
藤井 愛	島根大学医学部皮膚科	出席