

をお願いしたい」、「知らないことが多い」、「成分濃度などの記載がなく、効果の信憑性が疑わしい。個人的な使用者の感想ということで宣伝しているが、医学的に因果関係のうすいもの（効能）までは紹介しているものがある」、「茶のしずく以外、問題のある可能性のある製品について認識がない」、「加水分解小麦含有製品（グルパール 19S ではないと思うが）が、まだ販売されているが、今後、アレルギーをおこす可能性があるかもしれない」、「商品の説明文を見ると、添加物についての記載がわかりにくい」、「上記成分に含まれる食品由来成分を正確に分り易く表示することを義務づけるべきである」、「価格の安い製造会社のよく知られていない化粧品で頭髮や皮膚障害を起して来院する女性をよく診る」などが挙げられていた。

D. 考察

アンケートの回収率は 8.8%と低値であった。これは、回答者に開業医の占める割合が高いため、日常の診察が忙しく、回答する時間がないことが推定される。また、転居先が不明でアンケート用紙が返送されたり、廃業している例も散見された。回答した医師の性別は圧倒的に男性が多く、勤務医に比べ開業医のほうが年齢が高い傾向が認められた。

「茶のしずく」洗顔石鹸が原因で発症した患者の「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」への登録に関しては、3/4以上の医師が登録していなかった。これは、当該サイトでの集計結果において、2012年12月までの登録数の「茶のしずく」洗顔石鹸の販売個数に対する割合が他の都府県と比較して低い値となっていることを裏付ける結果となった。なお、最新の登録データによれば、2013年1月に急激に登録数が増加

している。これは、本調査を実施した時期と一致している。登録しなかった理由としては、「知らなかった」が最も多かった。本調査で対象とした医師は、アレルギー科以外を専門として医師も多く、アレルギー学会へ入会していない場合も想定される。そのため、いかに情報を知らせるか、その方法を工夫する必要があると思われる。

患者の性別および年齢については、30歳代を中心として20歳から60歳まで分布していた。これは、当該石鹸が比較的高価であることから、経済的に余裕のある30歳代以降の世代を中心に購買されていることによるものと推定される。

発症部位については、顔、とくに眼に症状が現れている症例が多いのは、これまでに学会等で報告されている症例と一致し、「茶のしずく」洗顔石鹸によるアレルギーの特徴の一つと考えられる。また、これまでにアレルギー疾患の既往歴がない場合であっても発症している例が比較的多く認められるのも同様である。

懸念された「茶のしずく」洗顔石鹸で使用されている小麦加水分解物（グルパール 19S）以外の小麦加水分解物が添加されている化粧品や医薬部外品によって小麦アレルギーなどの健康被害が起きているかについては、本調査では確認されなかった。本調査の対象は、北海道内としており、またサンプル数も多くはないので断定的なことは言えないが、「茶のしずく」洗顔石鹸による小麦アレルギーの発症件数を考慮すると、発症のリスクはあまり高くはないものと推定される。以上の結果より、小麦加水分解物の調製法に関して、アレルギーの発症を防止するためには、どのような方法で加水分解を行うか、どこまで分解するかなどについて具体的に示す必要があると思われる。また、医師、特に開業医やアレルギー以外を専門とする医師などに対して、重要かつ緊急性の

ある情報をいかに早く、的確に伝えるかについても検討するとともに、化粧品、医薬部外品の素材を製造する業者や、最終製品を製造する業者に対しても、食品由来だからといって安全とは限らないことを告知したうえで、成分表示も含めて適切な製造方法を提示、指導することが重要であると考える。

E. 結論

- ・「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」への患者登録している医師の割合は、北海道では低いことが明らかとなった。
- ・「茶のしずく」洗顔石鹼で使用されている小麦加水分解物（グルパール 19S）以外の小麦加水分解物を添加している化粧品、医薬部外品でのアレルギー発症例は確認できなかった。
- ・アレルギー以外の分野を専門とする医師、開業医などへの情報発信を、より効果的に行う必要性が示唆された。
- ・食品成分を化粧品、医薬部外品の素材として製造する業者や、最終製品に使用する業者に対して、成分表示も含めて適切な製造方法を提示、指導することが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inuo, C., Kondo, Y., Itagaki, Y., Kurihara, K., Tsuge, I., Yoshikawa, T., Urisu, A., Anaphylactic reaction to dietary oats: The first case report. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. In press.
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.* 2013, 160, 259-264.

2. 学会発表

1. 中村里香、中村亮介、安達玲子、板垣康治、福富友馬、手島玲子「酸加水分解小麦の IgE 結合性および惹起能の比較検討」第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012 年 5 月 大阪
2. 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 19S 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 年 5 月 大阪
3. 中村亮介、中村里香、安達玲子、板垣康治、松永佳世子、福富友馬、手島玲子「酸加水分解小麦含有石鹼で感作された患者 IgE の in vitro 活性化試験による交差反応性の評価」第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012 年 5 月 大阪
4. 河野真純、松倉節子、板垣康治、中河原怜子、池澤善郎、相原道子、蒲原毅「ハンノキ花粉症と関連した大豆食品によるクラス 2 食物アレルギーの 6 例」第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012 年 5 月 大阪
5. 高松伸枝、近藤康人、中島陽一、犬尾千聡、野村孝泰、山脇一夫、柘植郁哉、成瀬徳彦、鈴木聖子、田中健一、平田典子、安藤仁志、宇理須厚雄、板垣康治「アンケート調査による魚アレルギー患者の魚種別摂取状況」第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 大阪
6. 板垣康治、近藤智彦、中村厚、箆島克裕、小川泰典、松宮政弘、田中健一、中島陽一、近藤康人、柘植郁哉、宇理須厚雄「魚アレルギー患者経口免疫療法のための低アレルギー化魚類エキスの開発」第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 大阪
7. 中島陽一、近藤康人、大久保悠里子、田中健一、山脇一夫、成瀬徳彦、犬尾千聡、平田典子、

鈴木聖子、柘植郁哉、宇理須厚雄、高松伸枝、箴島克裕、近藤智彦、板垣康治「低アレルゲン化した鮭エキスをを用いた魚アレルギーの経口免疫療法を行った一例」第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012 年 11 月 大阪

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

3. その他

なし

平成 24 年度厚生労働科学研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
医薬部外品・化粧品に含有される成分によるアレルギー症状発症に関するアンケート調査

・開業または医療機関等に勤務されている医師の方にお聞きします。何卒、ご協力のほど、お願いいたします。

本調査は、平成 24 年度厚生労働科学研究 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」に基づくアンケート調査です。

【調査内容】 本調査は、平成 24 年 12 月現在、市販されている化粧品、医薬部外品に添加物として使用されている小麦加水分解物が原因と考えられる食物アレルギー発症事例に関する調査です。

【実施方法】 アンケート用紙は郵送で送付し、回収は FAX にて収集いたします。

送信先 FAX 番号 0120-938-850 北海道文教大学 板垣康治 宛

※ 2～4 ページ（合計 3 枚）をご返送ください。

※ FAX 番号をお間違いのないようお願いいたします。

【実施期間】 平成 25 年 1 月 26 日（土）～2 月 15 日（金）迄

【回答取扱】 得られた結果は、統計学的な解析を行い、厚生労働省へ報告いたします。なお、ご協力いただきました結果につきましては、本研究以外の目的には使用いたしません。

【実施責任者】 ○北海道文教大学 人間科学部健康栄養学科 板垣 康治（分担研究者）
北海道薬科大学 社会薬学系医薬情報解析学分野 岡崎 光洋
北海道文教大学人間科学部健康栄養学科 手嶋哲子

【問合せ先】 北海道文教大学人間科学部健康栄養学科 板垣 康治
電話 0123-34-1639
メール yitagaki@do-bunkyo-dai.ac.jp

のに☑をしてください。

知らなかった 忙しかった 登録サイトがみつからなかった

その他

()

【問 11】 洗顔石鹼「茶のしずく」以外で、小麦加水分解物を含有している化粧品や医薬部外品が原因と考えられる小麦アレルギーの症例を診察した経験はありますか？ これまでに何件くらいの症例を診察されましたか？

ない ある (例)

【問 12】 【問 11】で「ある」と答えた方にお聞きます。原因となった商品が判明している場合は、商品ごとに商品名、メーカー名と件数をご記入ください。

1. 商品名： _____ メーカー名 _____ 件数 _____ 件

2. 商品名： _____ メーカー名 _____ 件数 _____ 件

3. 商品名： _____ メーカー名 _____ 件数 _____ 件

4. 商品名： _____ メーカー名 _____ 件数 _____ 件

5. 商品名： _____ メーカー名 _____ 件数 _____ 件

【問 13】 【問 8】、【問 11】で「ある」と答えた方にお聞きます。

①原因となった小麦加水分解物を含有する化粧品や医薬部外品を患者様が使用した期間（または回数）をご記入ください。（複数回答可）

1. 1回のみ (人) 2. 2回 (人) 3. 3回 (人) 4. 1週間 (人)
5. 1カ月間 (人) 6. 3カ月間 (人) 7. 6カ月間 (人)
8. 1年以上 (人)

②患者様の性別をご記入ください。

1. 男性 (人) 2. 女性 (人) 3. 不明 (人)

③患者様の年齢をご記入ください。

[男性]

1. 0～9歳 (人) 2. 10～19歳 (人) 3. 20～29歳 (人)
4. 30～39歳 (人) 5. 40～49歳 (人) 6. 50～59歳 (人)
7. 60～69歳 (人) 8. 70～79歳 (人) 9. 80～89歳 (人)
10. 90歳以上 (人)

[女性]

1. 0～9歳 (人) 2. 10～19歳 (人) 3. 20～29歳 (人)
 4. 30～39歳 (人) 5. 40～49歳 (人) 6. 50～59歳 (人)
 7. 60～69歳 (人) 8. 70～79歳 (人) 9. 80～89歳 (人)
 10. 90歳以上 (人)

④症状についてお答えください。発症部位、例数、具体的な症状についてご記入ください。

1. 眼; _____ 例 (_____)
 2. 鼻; _____ 例 (_____)
 3. 顔(眼、鼻以外); _____ 例 (_____)
 4. 口・喉頭・咽喉; _____ 例 (_____)
 5. 気道; _____ 例 (_____)
 6. 体躯; _____ 例 (_____)
 7. 全身(アナフィラキシーショック); _____ 例 (_____)

④他にアレルギー疾患をお持ちでしたでしょうか?

1. ない 2. ある

⑤④で「ある」と答えた方にお聞きします。具体的なアレルギー疾患名をお答えください。

1. 食物アレルギー (_____ 例)、 2. 花粉症 (_____ 例)、 3. アトピー性皮膚炎 (_____ 例)
 4. 喘息 (_____ 例) 5. その他 (_____ 例)

⑥⑤で「食物アレルギー」と答えた方にお聞きします。具体的な原因食品名をお答えください。

1. _____ (_____ 例) 2. _____ (_____ 例) 3. _____ (_____ 例)
 4. _____ (_____ 例) 5. _____ (_____ 例) 6. _____ (_____ 例)

【問14】化粧品、医薬部外品の添加物(食品由来成分)に関して、お気づきの点、ご意見をお書きください。

以上で質問は終了です。お忙しいところご協力をいただきまして誠にありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
分担研究報告書(平成24年度)

医薬部外品等による国内外のアレルギー発症事例の文献調査

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病医院臨床研究センター
アレルギー性疾患研究部 部長

研究要旨:

医薬部外品・化粧品の使用による健康被害に関して文献的調査を行うことを目的とした。方法: 医薬部外品・化粧品によるアレルギー発症事例について、本邦および諸外国における報告事例を過去5年(2007~2012年)にわたり調査を行った。結果: 医薬部外品の副作用報告は本邦においては加水分解小麦 71例による蕁麻疹やアナフィラキシーの報告が最も多かった。その他、p-Phenylendiamine(染毛剤) 21例、Solvent Yellow33(色素) 12例などによる接触性皮膚炎の報告があった。諸外国においては Methylisothiazolinone(抗殺菌作用) 4303例、Nickel Sulfate 2817例、Fragrance mix1(香料) 1906例などによる接触性皮膚炎の報告があった。また、栗・牛乳等の食物成分が含まれた製品の使用により、アナフィラキシーを発症した症例が本邦だけでなく諸外国も合わせ数例報告されていた。考察: 国内外から医薬部外品や化粧品の含有物質による健康被害が報告されており、引き続き注意喚起することが必要である。

協力研究者

岡田 悠 国立病院機構相模原病院小児科
小俣 貴嗣 国立病院機構相模原病院小児科
富川 盛光 国立病院機構相模原病院小児科

A. 研究目的

近年の健康ブームに乗って商品の付加価値を高めるために医薬部外品に様々な物質を入れ込み販売され、接触性皮膚炎などの健康被害の報告が多数散見される。この数年間で発生した「茶のしずく石鹼(小麦加水分解物含有石鹼)」は使用した消費者に健康被害を発生させた。

平成24年度は医薬部外品・化粧品の使用による接触性皮膚炎などの健康被害に関して国内外での発生報告事例(過去5年間)を中心に文献的調査を行うことを目的とした。

B. 研究方法

医薬部外品・化粧品によるアレルギー発生事例について、本邦および諸外国における報告事例を過去5年(2007~2012年)にわたり調査した。

医学中央雑誌刊行会(医中誌)、U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)を用い、表1に示す検索キーワードで検索を行い、得られた論文について検討した。

表1. 検索キーワード

	keyword
医中誌	医薬部外品, 化粧品, 石鹼, 界面活性剤, 洗剤, 消毒剤, 美容液, 染毛剤, 保湿剤, 日焼け止め, 点眼薬, コンタクトレンズ, 装着液, 洗浄液, 口紅, リップクリーム, アロマ, 歯磨き粉, 口腔咽喉頭薬, 洗口剤, 防腐剤, 抗酸化剤, 油剤, 色素, 香料, アレルギー
PubMed	OTC, cosmetic, allergy

C. 研究結果

医中誌、PubMed 検索による医薬部外品、化粧品に関するアレルギー発生事例の検索結果を表 2、表 3 に示す。それぞれの検索結果の症例数上位 8 品目に対しての結果を表 4、表 5 に示す。一部症例で 2 項目の症状を認めた。本邦においては加水分解小麦 71 例による蕁麻疹やアナフィラキシーの報告が最も多かった。その他、p-Phenylendiamine(染毛剤) 21 例、Solvent Yellow33(色素) 12 例などによる接触性皮膚炎の報告を認めた。また、染毛剤によるアナフィラキシーの報告もあった(表 4)。諸外国においては Methylisothiazolinone(抗殺菌作用) 4303 例、Nickel Sulfate 2817 例、Fragrance mix1(香料) 1906 例などによる接触性皮膚炎の報告が多く認められた(表 5)。年齢、性別、原因となった製品などの詳細がわかったアナフィラキシー発症の報告例について表 6、表 7 にまとめた。染毛剤による報告だけでなく、栗・牛乳等の食物成分が含まれた製品の使用によってアナフィラキシーが発症した事例があった(表 6、7)。

表 2. 検索結果(医中誌)

keyword	検索結果数	keyword	検索結果数
医薬部外品	18	装着液	0
化粧品	379	洗浄液	480
石鹼	120	口紅	13
界面活性剤	230	リップクリーム	3
洗剤	142	アロマ	43
消毒剤	294	歯磨き粉	1
美容液	5	口腔咽頭薬	0
染毛剤	32	洗口剤	61
保湿剤	283	防腐剤	17
日焼け止め	81	油剤	1073
点眼薬	427	色素	566
コンタクトレンズ	114	香料	15

表 3. 検索結果(PubMed)

keyword	検索結果数	keyword	検索結果数
OTC drug	25	Cosmetic	823

D. 考察

人体に影響を及ぼす化合物やアレルゲンを含む医薬部外品・化粧品が国内外で製造されており、医中誌、PubMed の検索によって、これらによる健康被害の実態が明らかになった。中でも接触性皮膚炎の報告が多く見られた。現在、接触性皮膚炎の診断のためのアレルゲンエキスは鳥居薬品、Brial 社、Chemotechnique Diagnostics 社、Trolab 社の各社より市販されている。今回の調査で試薬が入手可能なアレルゲンに対する接触性皮膚炎の報告が最も多いことが判明した。一方、稀な原因物質による事例は検査自体が困難なため、報告としてあがってこない可能性が推察された。

歯磨き粉や角質ケア化粧品には栗・牛乳などの食物成分を使用した製品が存在する。これらの製品の使用によるアナフィラキシー発症例の実態が今回の調査で明らかとなった。天然成分は比較的安心して使用できるというイメージをもたれることが多いが、「茶のしずく石鹼(小麦加水分解物含有石鹼)」や今回報告した事例を考慮すると、必ずしも安全ではないことが判明した。また、これら食物含有医薬部外品、化粧品を使用する以前から当該アレルゲンに対する食物アレルギーを有する患者に対してはより一層注意喚起をしていくことが重要であると考えられた。

E. 結論

近年、医薬部外品に様々な物質を入れ込み販売されるようになってきているが、合成成分か天然成分かにかかわらず、健康被害を起こす可能性がある

ことについて注意喚起をしていくことが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. ○Ebisawa M, Shibata R, Sato S, Borres MP, Ito K : Clinical Utility of IgE Antibodies to ω -5 Gliadin in the Diagnosis of Wheat Allergy: A Pediatric Multicenter Challenge Study, *Int Arch Allergy Immunol.* 2012 ; 158(1) : 71-6
 2. ○Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA : ICON: Food allergy, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2012 ; 129(4) : 906-20
 3. ○Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Maruyama N, Borres MP, Komata T : Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children, *Pediatric Allergy and Immunology.* 2012; 23(6): 573-81
 4. ○Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Ledford DK, Lockey RF, Ring J, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M : 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis., *Current opinion in allergy and clinical immunology.* 2012 ; 12(4) : 389-99
 5. ○Nakano T, Shimojo N, Okamoto Y, Ebisawa M, Kurihara K, Hoshioka A, Yamaguchi K, Ito K, Fujisawa T, Kameda M, Suehiro Y, Ogura H, Shibata R, Suzuki S, Takahashi Y, Ikeda M, Kohno Y : The Use of Complementary and Alternative Medicine by Pediatric Food-Allergic Patients in Japan., *International archives of allergy and immunology.* 2012 ; 159(4) : 410-5
 6. ○Ebisawa M, Sato S, Utsunomiya T, Hayashi N, Imai T, Yanagida T : Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis, *Translational Science:from Basic to Clinical Immunology and Allergy.* 2012 : 359-64
 7. ○Ito Y, Moritsugu N, Matsue T, Mitsukoshi K, Ayame H, Okochi N, Hattori H, Tashiro H, Sato S, Ebisawa M : An automated multiplex specific IgE assay system using a photoimmobilized microarray, *Journal of biotechnology.* 2012 ; 161(4) : 414-21
 8. ○小俣貴嗣, 海老澤元宏 : 抗原特異的 IgE 抗体測定による食物アレルギーの診断の進歩 (プロバビリティーカーブ、アレルギーコンポーネントの活用), *アレルギー.* 2012 61(5) : 599-606
 9. ○海老澤元宏, 杉崎千鶴子, 林典子, 佐藤さくら, 今井孝成 : わが国における経口免疫 (減感作) 療法の実態, *日本小児アレルギー学会誌.* 2012 ; 26(1) : 158-66
- ### 2. 学会発表
1. Ebisawa M : OIT worldwide; Oral Immunotherapy in Japan, *Eradiation of Food Allergy: Fantasy or Reality?.* Tel Aviv, Israel. 2012.1
 2. Ebisawa M : Oral Immunotherapy in Japan, *University of South Florida.* Tampa, Florida, USA. 2012.2
 3. Ebisawa M : Oral Immunotherapy in Japan, *The Johns Hopkins Asthma and Allergy Center.* Baltimore, USA. 2012.3
 4. Ebisawa M : 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy/Japan Food Allergen Labeling Regulation History and Evaluation, *The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research.* Seoul, Korea. 2012.5
 5. Ebisawa M : 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy/Advances in Management of Food Allergy, *The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research.* Seoul, Korea. 2012.5
 6. Ebisawa M : Therapeutic approaches of wheat anaphylaxis, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012.* Geneva, Switzerland. 2012.6
 7. Ebisawa M : Food Challenge when and how to do it, *6th International Summit on Allergic Diseases.* Beijing, China. 2012.9
 8. Ebisawa M : Countermeasures against Anaphylaxis, *Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI.* Taipei, Taiwan. 2012.10
 9. Ebisawa M : Recent Advances in Management of Food Allergy, *Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI.* Taipei, Taiwan. 2012.10
 10. Ebisawa M : Component Resolved Diagnos-

- tic(CRD), 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12
11. Ebisawa M : Practical Management of Food Allergy, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12
 12. Ebisawa M : Component Analysis for Diagnosis, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12
 13. Ebisawa M : Prevention of Food Allergy: Is it Feasible?, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012.12

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 4. 症例数上位 8 品目 (医中誌)

原因物質	論文数	全症例	接触性皮膚炎	蕁麻疹	アナフィラキシー	運動誘発アナフィラキシー	作用
加水分解小麦	10	71	0	4	2	66	保湿剤
p-Phenylenediamine	7	21	19	0	2	0	染毛剤
Solvent Yellow 33	3	12	12	0	0	0	色素
p-Aminoazobenzene	4	9	9	0	0	0	染毛剤
p-Aminophenol	6	8	6	0	2	0	染毛剤
Balsam of Peru	3	6	6	0	0	0	香料
Paraben mix	4	5	5	0	0	0	防腐剤
m-Aminophenol	3	4	3	0	1	0	染毛剤

表 5. 症例数上位 8 品目 (PubMed)

原因物質	論文数	全症例	接触性皮膚炎	腎障害	作用
methylisothiazolinone	8	4303	4303	0	抗殺菌作用
nickel sulfate	8	2817	2817	0	
Fragrance mix 1	9	1906	1906	0	香料
Fragrance mix 2	5	1792	1792	0	香料
p-Phenylenediamine	8	1659	1649	10	染毛剤
Balsam of Peru	9	1465	1465	0	香料
cobalt chloride	5	960	960	0	
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde	2	848	848	0	香料

表 6. アナフィラキシー症例(医中誌)

製品	原因物質		年齢	性別	症状	報告年	雑誌
歯磨き粉	cow's milk		3	男性	アナフィラキシーショック	2010	アレルギー
歯磨き粉	Macrogol6000	Polyoxyethylene polyoxypyreneglycol	11	女性	アナフィラキシー	2007	臨床小児医学
染毛剤	p-Phenylenediamine	m-Aminophenol 他2種	64	女性	アナフィラキシーショック	2011	皮膚科の臨床
染毛剤	p-Aminophenol		71	女性	アナフィラキシーショック	2011	皮膚科の臨床
植物性染毛剤 ヘナ	p-Phenylenediamine		38	女性	アナフィラキシー	2009	臨床皮膚科
植物性染毛剤 ヘナ	p-Aminophenol		49	女性	アナフィラキシー	2009	臨床皮膚科

表 7. アナフィラキシー症例(PubMed)

製品	原因物質	年齢	性別	症状	報告年	雑誌
スキンピール	chestnut	16	女性	アナフィラキシー	2011	J Investig Allergol Clin Immunol
歯磨き粉	mint (mentha piperita)	46	女性	アナフィラキシー	2010	Allergy
保湿剤	2-phenoxyethanol	42	女性	接触性蕁麻疹 アナフィラキシー	2010	J Investig Allergol Clin Immunol
自家製 ヘアマスク	Hen's egg	46	女性	アナフィラキシー	2011	Eur Ann Allergy Clin Immunol

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
分担研究報告書(平成24年度)

医薬部外品等の国内のアレルギー発症事例調査並びに事後の経過観察

研究分担者 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 室長

研究要旨:

茶のしずく石鹼®(悠香)の使用によりその添加成分である加水分解小麦(グルパール19S®)に経皮経粘膜感作されることによって発症した経口小麦アレルギーの症例(以下 HWP-WDEIA)の、発症の事後の経過について明らかにするために観察研究を行った。

HWP-WDEIA の全例(n=28)で小麦、グルテン、グルパール19S 特異的 IgE 抗体価の減少傾向を認め、小麦摂取状況も、統計学的にみると経年的な改善の傾向を認めた。しかし、現状で 36%の症例が運動の組み合わせの有無に関わらず、小麦を一切摂取できていない実態も明らかになった。同時に個々の症例の経過を観察すると臨床症状の改善に乏しい症例も存在し、長期予後に個人差も存在することが窺い知れる。今後さらに長期の観察を行い、HWP-WDEIA 群の臨床症状の長期予後に関して、詳細な検討と評価をしてゆく必要がある。

協力研究者

南 崇史 国立病院機構相模原病院
アレルギー科

A. 研究目的

茶のしずく石鹼®(悠香)の使用により加水分解小麦(グルパール19S®)に経皮経粘膜感作されることによって発症した経口小麦アレルギー症例(以下 HWP-WDEIA)の、発症の事後の経過について、特異的 IgE 抗体価の継続的モニタリングによる追跡を行い、患者 QOL の向上に資することを旨とする。IgE 抗体価測定により、病態の改善の程度を評価し患者 QOL の向上にも資する。

B. 研究方法

1. 対象

1) 症例群: NHO 相模原病院アレルギー科に受診歴にある HWP-WDEIA の患者。HWP-WDEIA の診

断は、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」作成の「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の診断基準(資料1)」による。

2) 対照群: 比較対象として相模原病院通院中の通常的小麦アレルギー症例(以下、CO-WDEIA)をエントリーした。

2. 評価項目

症例群・対照群ともに、臨床経過を観察するために3-6か月おきに外来受診をしている。外来受診時に採血を行い、各種小麦アレルギーへの特異的 IgE 抗体価を測定した。最近3か月の経口小麦アレルギー症状の有無と頻度、最近3か月の小麦除去状況(資料2の問診票を使用)、最近3か月の投薬内容、血液中の特異的 IgE 抗体価を調査した。

3. 血液中の特異的 IgE 抗体価

血清中の小麦、グルテン、 ω -5 グリアジン、加水分解小麦（グルパール 19S）特異的 IgE 抗体価を測定した（CAP 法）。小麦、グルテン、 ω -5 グリアジンは商業ベースで施行可能な検査であるが、グルパール 19S 特異的 IgE 抗体価は本研究のために測定系を構築したものである。

4. 解析方法

症例群・対照群それぞれにおいて、特異的 IgE 抗体価の推移をグラフにて可視化し、その経年変化の差異を評価した。また、臨床症状の推移を両群で比較した。

C. 研究結果

現時点で長期に経過が追えており、解析の対象になりうる症例は HWP-WDEIA 28 例、CO-WDEIA 13 例であった（別添表 1）。CO-WDEIA は男女比がほぼ 1 : 1 であったが、HWP-WDEIA 群は全例が女性であった。平均年齢は両群ともに 46 歳で差を認めなかった。アナフィラキシー時の誘発症状は、CO-WDEIA は全身性蕁麻疹と血圧低下で特徴づけられたが、HWP-WDEIA 群は眼、鼻、顔の症状が最も頻度が高く、呼吸器症状、消化器症状をきたすものも半数近く存在した。

Baseline の小麦摂取状況は HWP-WDEIA 群のほうが CO-WDEIA に比べて、厳格な除去を行っているものが多かった。また、Baseline の特異的 IgE 抗体価に関して、HWP-WDEIA 群の全例がグルパール 19S 特異的 IgE 抗体が陽性であり、その抗体価もグルテン等よりも高値であった（別添図 1）。

HWP-WDEIA 群の全例において、グルパール 19S 特異的 IgE 抗体価の経年的な減少傾向を認めた（別添図 2）。多くの症例で減少のスピードは、グルパール 19S 特異的 IgE 抗体価が高い時期は早

く、抗体価が低下するにしたがって遅くなる傾向を認めた。抗体価の半減期の中央値は 6.5 ヶ月であったが、症例によっては減少のスピードがより緩徐（半減期；12-24 か月）である者も存在した。グルテンに対する特異的 IgE 抗体価もグルパール 19S へのそれと同様に減少傾向を認めた（別添図 3）。一方、CO-WDEIA 群に関しては ω -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価の経年変化は認められなかった（別添図 4）。

初診時と現在の小麦摂取状況を比較した場合、HWP-WDEIA 群に関しては小麦摂取状況は有意に改善していたが、CO-WDEIA 群に関しては有意な改善傾向を認めなかった（別添表 2）。

D. 考察

HWP-WDEIA 群は、その小麦アレルゲン感作ルートを反映して、眼瞼腫脹や鼻炎症状、顔面の腫脹など顔面や粘膜のアレルギー症状を認める症例が大半であった。

CO-WDEIA 群では ω -5 グリアジン-IgE 抗体価の経年変化は認められなかったが、HWP-WDEIA 群においては石鹼使用中後、全例において小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価の減少傾向を認めた。

HWP-WDEIA 群における小麦摂取状況は、統計学的にみると経年的に改善していく傾向が認められた。しかし、現状で大半の症例が運動の組み合わせの有無に関わらず、小麦を摂取できていない実態も明らかになり、個々の症例を観察すると臨床症状の改善に乏しい症例も存在し、長期予後に個人差も存在することが窺い知れる。今後さらに長期に観察を行い、HWP-WDEIA 群の臨床症状の長期予後に関して、詳細な検討と評価をしてゆく必要がある。

E. 結論

HWP-WDEIA群はCO-WDEIA群に比べ長期予後が良好である可能性が示唆されたが、症状改善の程度に個人差が存在することも同時に示唆され、今後の長期にわたる経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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. [Epub ahead of print]

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.

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.

Konno S, Hizawa N, Fukutomi Y, Taniguchi M, Ka-

wagishi 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.

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.

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

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.

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 58(1) p57-62 2012

2. 学会発表

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 2012.6.18 Geneva, Switzerland

福富友馬 茶のしずく石けんによる小麦アレルギーの総括 第 13 回食物アレルギー研究会 2013.1.27 東京

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

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

合医学会 2012. 11. 16 神戸

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.

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

3. その他

なし

表 1. 対象患者の背景

	HWP-WDEIA群 (N=28)	CO-WDEIA群 (N=13)	P value
Gender (M:F)	0:28	7:6	<0.001
Age, mean±SD	46±12	46±17	n.s.
(旧)茶のしずく石鹼の使用歴, n (%)	28 (100)	0 (0)	<0.001
アナフィラキシー時の症状, n (%)			
眼・鼻・顔	26 (93)	0 (0)	<0.001
全身性蕁麻疹・発赤	18 (64)	13 (100)	0.017
呼吸器症状	13 (46)	0 (0)	0.003
消化器症状	9 (32)	1 (8)	0.123
血圧低下とその関連症状	12 (42)	13 (100)	<0.001
初診時の小麦摂取状況, n (%)			
一切摂取不可	19 (68)	4 (31)	0.046
運動しなければ摂取可	9 (32)	8 (62)	
軽い運動前も摂取可	0 (0)	1 (8)	
強い運動前も摂取可	0 (0)	0 (0)	
特異的IgE ≥0.35 Ua/mL, n (%)			
小麦	27 (96)	6 (46)	<0.001
グルテン	27 (96)	10 (77)	0.086
ω-5 グリアジン	7 (25)	13 (100)	<0.001

図 1 Baseline の小麦アレルゲンとグルパール 19S に対する特異的 IgE 抗体価

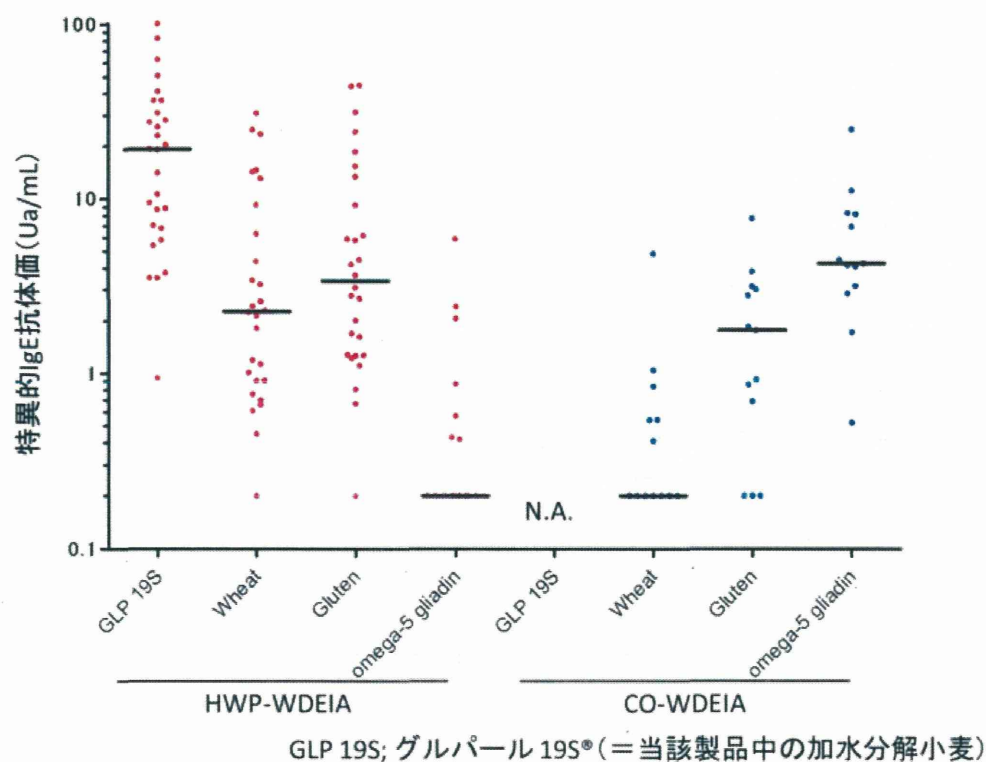


図2 HWP-WDEIA 群のグルパール 19S-IgE の経年変化 (n=28)

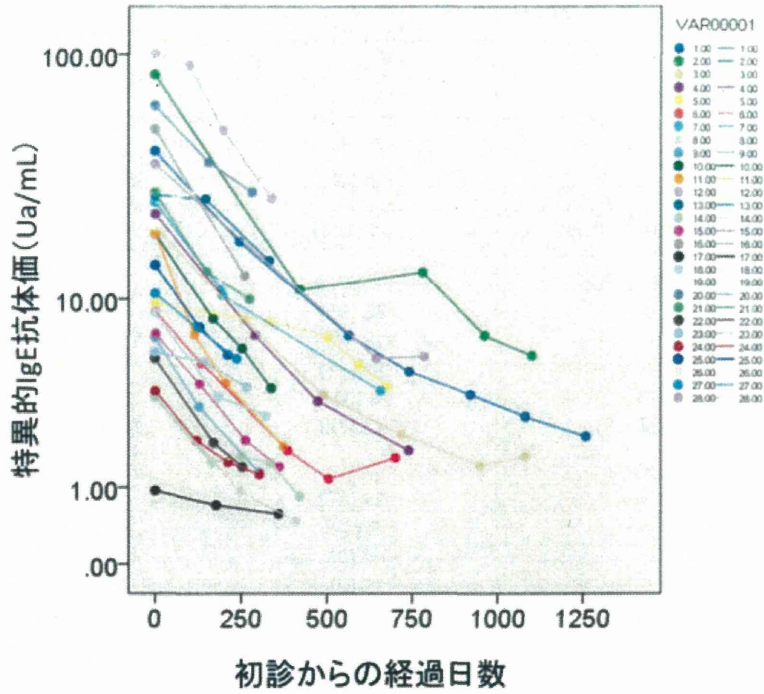


図3 HWP-WDEIA 群のグルテン-IgE の経年変化 (N=28)

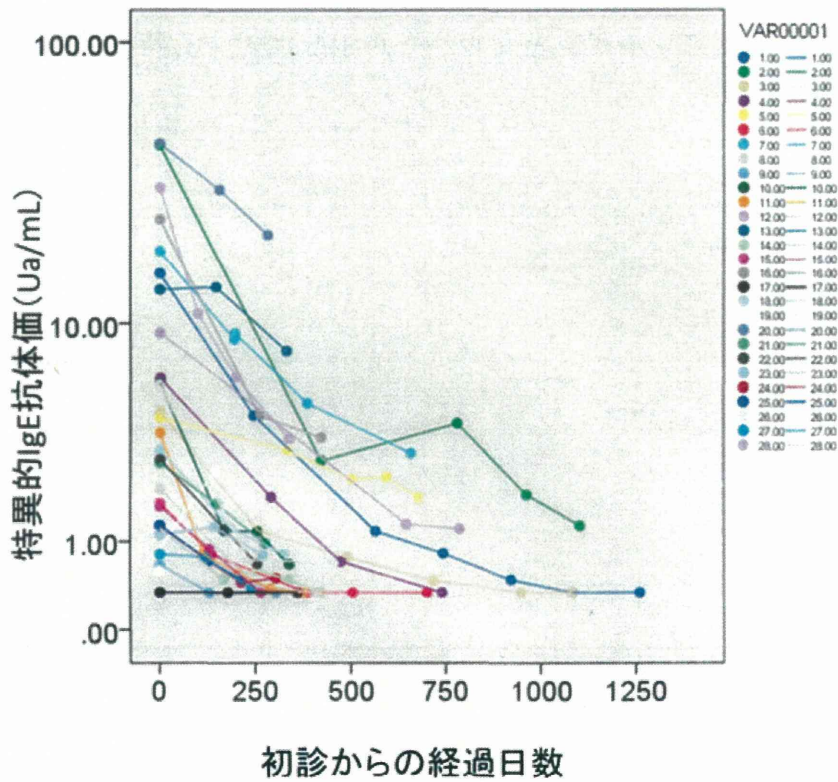


図4 CO-WDEIA 群の ω -5 グリアジン-IgE の経年変化 (N=13)

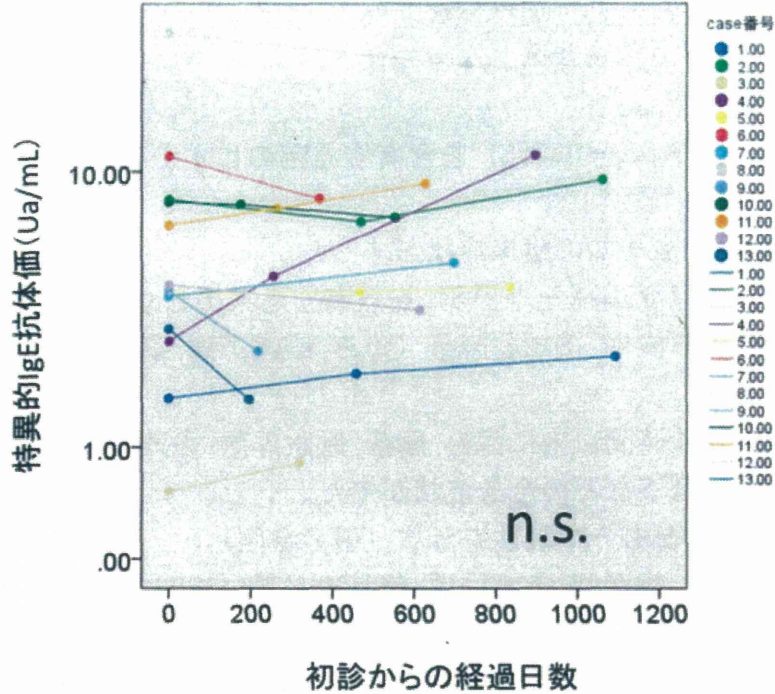


表2 両群における初診時と現在の小麦摂取状況の変化

HWP-WDEIA群

	初診時	現在
一切摂取していない	19 (68)	10 (36)
運動しなければ摂取している	9 (32)	16 (57)
軽い運動前も摂取している	0 (0)	2 (7)
強い運動前も摂取している	0 (0)	0 (0)

P=0.034

CO-WDEIA群

	初診時	現在
一切摂取していない	4 (31)	2 (15)
運動しなければ摂取している	8 (62)	8 (62)
軽い運動前も摂取している	1 (8)	3 (23)
強い運動前も摂取している	0 (0)	0 (0)

n.s.

資料1 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の診断基準

※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の診断基準

以下の1,2,3をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1) 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用して数分後から30分以内に、接触蕁麻疹（痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹など）が出現した。
 - 2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す（備考参照）。
 - 3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
 - 3-2) ドットブロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。