

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患者における末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験陽性率の経月的推移

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授
研究協力者 平郡 真記子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 大学院生
石井 香 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 研究員

研究要旨

【目的】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は石鹼の使用を中止することにより、徐々にグルパール 19S に対する過敏性が低下することが報告されている。本研究では、本疾患の治癒率とグルパール 19S に対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）の陰性化率を検討する。

【方法】広島大学皮膚科外来を受診した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患者 108 人を対象に石鹼使用中止後の治癒率を Kaplan-Meier 法を用いて検討した。また、HRT を実施した例ではグルパール 19S に対する反応の陰性化率について同様に検討した。

【結果】石鹼の使用中止後治癒までの中央値は 60.6 カ月、治癒率は 1 年：3.2%、2 年：10.6%、3 年：19.4%、4 年：32.3%であった。一方グルパール 19S に対する HRT の陰性化率は 1 年：2.0%、2 年：7.6%、3 年：37.0%、4 年：56.8%であった。一方、臨床的に治癒と判定した時点でグルパール 19S に対する HRT が完全に陰性化している患者は 12 例中 2 例であった。

【結論】加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後、HRT においてもグルパール 19S に対する過敏性の低下を認めた。また、治癒率も徐々に上昇することが確認できた。

A. 研究目的

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（以後加水分解コムギアレルギー患者と略す）の石鹼使用中止後の治癒率とグルパール 19S に対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）の陰性化率を検討する。

B. 研究方法

2010 年から 2013 年 12 月末までに広島大学病院皮膚科を受診した加水分解コムギアレルギー患者 108 人を対象とし、加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後から治癒またはグルパール 19S に対する HRT が陰性化するまでの期間を

Kaplan-Meier 法で検討した。次に、治癒またはグルパール 19S に対する HRT 陰性化に関与する因子（年齢、性別、石鹼の使用期間、初診時の小麦・グルテン・ ω 5 グリアジン IgE の値、初診時の発作の程度）について、Log-rank test で解析した。治癒とは、小麦および運動の制限が全くない状態で 3 か月以上発作がない状態とした。HRT の陰性化とは、グルパール 19S に対するヒスタミン遊離率が 5%未満を陰性とした。

また、治癒患者におけるグルパール 19S に対するプリックテスト、HRT 陰性化についても確認した。

（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。

症例は 1/9 例のみであった。

C. 結果

2010 年 1 月から 2013 年 12 月までに当科を受診した加水分解コムギアレルギー患者は診断確定例が 108 例であり、小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (WDEIA) が 92 例、運動非依存性が 12 例、接触蕁麻疹のみが 4 例であった。年齢、性別の詳細を表 1 に示す。WDEIA 患者 92 例中治癒が確認できた症例は 14 例、通院中の患者が 27 例、すでに通院を中断している患者が 51 例であった。運動非依存性の 12 例のうち通院中の患者は 3 例、すでに通院を中断している患者は 9 例であった。接触蕁麻疹のみの患者では 2 例は治癒を確認したが、2 例は通院を中断しており詳細が不明であった。

前述の 108 症例について石鹼中止から治癒までの期間について Kaplan-Meier 法で検討したところ、治癒率は 12 カ月、24 か月、36 か月でそれぞれ推定 3.1%、10.6%、19.4%であった (図 1)。

また、治癒率に関与する因子について、Log-rank test で検討したところ、30 歳未満の患者では、30 歳以上の患者より有意に治癒率が高かった ($p=0.0067$)。一方その他の性別、石鹼の使用期間、初診時の小麦・グルテン・ ω -5 グリアジン IgE の値、初診時の発作の程度については有意差を認めなかった。

HRT を実施した症例について茶のしずく石鹼の使用中止後グルパール 19S に対する反応が陰性化するまでの期間について検討したところ 12 カ月、24 か月、36 か月でそれぞれ 2.0%、7.6%、37.0%であった。同様に Log-rank test で前述の因子について検討したが、HRT の陰性化率に有意に関与する因子はなかった。

一方、2013 年 12 月末の時点で治癒を確認できた WDEIA 症例 14 例中 HRT でグルパールの陰性化が確認できている症例は 2/12 例、直近のプリックテストでの陰性化が確認できている

表 1

	人数	年齢 (平均)	男女比
WDEIA	92	42.6	5:87
運動非依存性	12	50.9	1:11
接触蕁麻疹	4	58	0:4

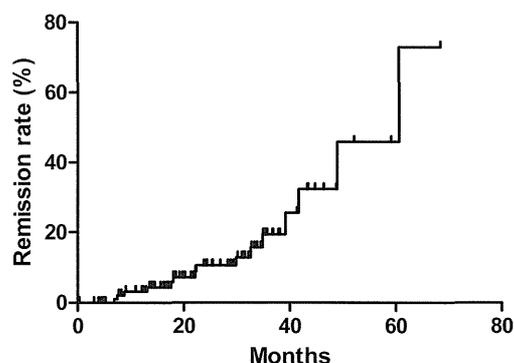


図 1

D. 考察

加水分解コムギアレルギー患者のグルパールに対する過敏性は HRT においても徐々に軽減していた。Kaplan-Meier 解析では HRT の陰性化の方が治癒よりも早くみえるが、実際の治癒患者における HRT 陰性化率はわずか 12 例中 2 例であった。つまり、HRT の陽性・陰性と臨床的治癒は必ずしも一致していない。この理由としては、好塩球の反応が陰性化しても肥満細胞での反応が残存しているという可能性と、すでに過敏性が消失しているが患者が食事制限を継続しているという可能性が考えられる。

また、我々は 30 歳未満の患者では、有意に治癒が得られやすいという解析結果を得たが、その理由は未だ不明である。小児の食物アレルギーでは、徐々に耐性獲得できることが多いことは通説であり。成人と小児では免疫寛容の強さに差があるのかもしれない。

E. 結論

加水分解コムギアレルギー患者のグルパールの過敏性はHRTでは徐々に軽減しており、治療患者も徐々に増加傾向である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yanase Y, Hiragun T, Yanase T, Kawaguchi T, Ishii K, Hide M: Application of SPR imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of type I allergy, *Allergol Int*; 62(2): 163-9, 2013.
2. Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am*; 34(1): 53-72, 2014.
3. Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H, Hide M: The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap, *Allergol Int*; 62(3): 351-8, 2013
4. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, Yanase Y, Bartels J, Schröder JM, Hide M: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*; 132(3): 608-15, 2013.
5. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M: Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine, *Allergy*; 68(2): 229-35, 2013.
6. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, Takahagi S, Yanase Y, Hiragun T, Mihara S, Hide M: Aspirin Augments IgE-Mediated Histamine Release from Human Peripheral Basophils via Syk Kinase Activation, *Allergol Int*; 62(4): 503-11, 2013.
7. Choi H, Tanaka M, Hiragun T, Hide M, Sugimoto K: Non-tumor mast cells cultured in vitro on a honeycomb-like structured film proliferate with multinucleated formation, *Nanomedicine*, 10(2): 313-319, 2014.
8. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H: Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat

proteins in facial soap, *Allergol Int* 62(4): 435-45, 2013.

9. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CE, Hide M, Kaplan AP, Makris M, Simons FE, Zhao Z, Zuberbier T, Church MK: GA2LEN Taskforce on unmet needs in urticaria: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update, *Br J Dermatol*; 168(2): 455-6, 2013.
10. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y, Mihara S, Haruta Y, Kohno N, Hide M: Elevated Serum IgE against MGL_1304 in Patients with Atopic Dermatitis and Cholinergic Urticaria, *Allergol Int*; 63(1): 83-93, 2014.
11. Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Sakamoto K, Hide M: Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis, *Sensors (Basel)*; 14(3): 4948-59, 2014.

<総説>

1. 平郡真記子、秀 道広: 蕁麻疹・即時型アレルギーの血液検査, *Visual Dermatology*, 2013; 12(4), 368-372.
2. 戸田さゆり、秀 道広: アトピー性皮膚炎の評価方法と重症度分類, *薬局*, 2013; 64(6), 1871-1877.
3. 秀 道広: 序 ～蕁麻疹の病態の点をつなぐ糸～, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 207.
4. 森桶 聡、秀 道広: 蕁麻疹と感染症の関わり, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 216-222.
5. 戸田さゆり、秀 道広: 機械性蕁麻疹の診断と治療, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 272-278.
6. 秀 道広: 蕁麻疹診療ガイドラインについて, *日本臨床皮膚科医会雑誌*, 2013; 30(3), 302-312.
7. 宮地良樹、古江増隆、秀 道広、佐藤伸一、川島眞: 慢性蕁麻疹に対する患者自覚症状・治療実態調査, *Progress in Medicine*, 2013; 33(9), 2031-2041.
8. 平郡真記子、秀 道広: 抗ヒスタミン薬のアドヒアランスを高めるために, *皮膚アレルギーフロンティア*, 2013; 11(2), 91-95.
9. 秀 道広: 内科診療にガイドラインを生かす, *medicina* 2013; 50(11), 500-505.

10.平郡真記子：蕁麻疹の予後，アレルギー・免疫，2013；20(2)，264-271.

<原著（症例報告）>

1. 大原直樹、秀道広：全身に結節が多発した肥満細胞症の1例，日小皮会誌，2013；32(1)，49-53.

<原著（研究）>

1. 金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀道広、森田栄伸：アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違，日本皮膚科学会雑誌，2013；123(1)，2091-2013.

(2) 学会発表

1. Michihiro Hide. Application of SPR imaging for detection of individual living cell reaction and clinical diagnosis. International Workshop on Nanodevice and Bio Systems Technologies 2013.2013.3. Higashi-Hiroshima, Japan.

2. Michihiro Hide. Urticaria in Asia. European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress. 2013.6. Milan, Italy.

3. Michihiro Hide. Surface plasmon resonance for cell-based diagnosis. 5th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry. 2013.10. Hiroshima, Japan.

4. 秀道広. 蕁麻疹の病型と治療. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 11. 2013.5. 横浜.

5. 秀道広. 蕁麻疹治療における薬物治療の意義と抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第112回日本皮膚科学会総会イブニングセミナー. 2013.6. 横浜.

6. 秀道広. 蕁麻疹治療を巡る国際コンセンサスにおける抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会イブニングセミナー1. 2013.9. 埼玉県大宮.

7. 秀道広. 蕁麻疹治療の国際動向における抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第366回日本皮膚科学会福岡地方会. 2013.9. 福岡.

8. 秀道広. 原因不明の蕁麻疹をどう治療するか. 第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ランチョンセミナー9. 2013. 11. 名古屋.

9. 秀道広. 抗ヒスタミン薬に抵抗する蕁麻疹に対する次の一手. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会ランチョンセミナー8. 2013.11. 熊本.

10. 秀道広. Antihistamines in Japanese guidelines. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポ

ジウムシンポジウム 1「Antihistamine update (English Session)」. 2013.11. 東京.

11. 秀道広. 蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の位置づけと使い方. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー4(ES4). 2013.11. 東京.

12. 秀道広. 慢性蕁麻疹をいかにして治癒に導くか. 第43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. 2013. 12. 金沢.

13. 秀道広. タリオン増量Up date Trial. 第112回日本皮膚科学会総会(ポスターセッション). 2013.6. 横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

加水分解コムギアレルギーの重症化に寄与する因子

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
齋藤 明美 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

研究要旨

加水分解コムギが含有されていた「(旧) 茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギーの臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。

本研究では、相模原病院を受診した 85 例の当該疾患患者を対象として、当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにした。若年であることと、小麦、グルテン、グルパール 19S 特異的 IgE 抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。アレルギー疾患の合併、石鹼使用期間と臨床症状の重症度との関連は認められなかった。

A. 研究目的

加水分解コムギが含有されていた「(旧) 茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギー(以下、加水分解コムギアレルギー)の臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにすることを本研究の目的とする。

石鹼使用時の症状、合併症の有無、アレルギー検査の結果、小麦摂取時の誘発症状、これまでの症状回数、運動誘発と症状の関係などを調査した。

小麦摂取により出現したこれまで最も重篤であった症状の重症度に基づき、患者を 1) 眼・鼻粘膜症状限局群、2) 全身性症状群(全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの)、3) アナフィラキシー群(皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち 2 つ以上の症状を有するもの)の 3 群の重症度に分け、重症度とその他の背景因子との関係を検討した。

B. 研究方法

当院の外来で 2012 年 8 月までに確定診断をした、加水分解コムギアレルギー症例 85 例を対象とした。カルテレビューにより、初診時における患者の年齢、性別、石鹼使用期間、

(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

解析に先立ち、小麦アレルギーによる誘発症状の因子分析を行った。表1に示すように、5つの因子が見出された。因子1が全身性アナフィラキシーを示す因子と解釈され、因子2が目や鼻に限局した局所症状、因子3が全身性皮膚症状を示す因子と解釈された。したがって、対象症例の重症度を、1) 眼・鼻粘膜症状限局群、2) 全身性症状群（全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの）、3) アナフィラキシー群（皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち2つ以上の症状を有するもの）の3群に分けることが妥当であると判断された。

3群における背景因子の比較を表2に示す。アナフィラキシー群で有意に年齢が低い傾向にあった。有意水準としてはMarginalであるが総IgE値、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価が高いほうが重症である傾向を認めた。これらのIgE抗体価と重症度の関係は、IgE抗体価の重要な交絡因子である「使用中止から初診までの期間」の影響を調整すると、統計学的に有意な関係となった(図1)。その他の因子で重症度に影響を与える明らかな因子は認められなかった。

表1. 誘発症状の因子分析（主因子法バリマックスローテーション）

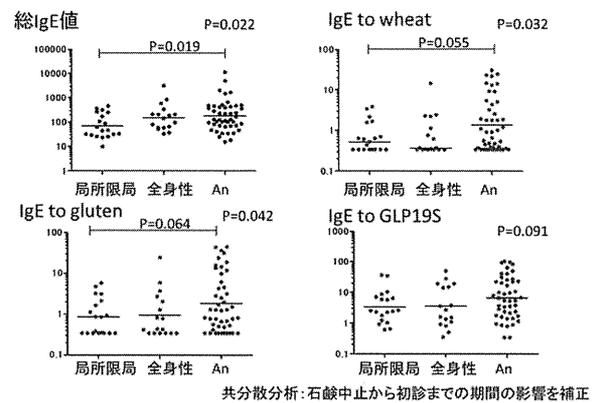
	回転後の因子行列 ^a				
	因子				
	1	2	3	4	5
眼まぶた		.649			
鼻		.726			
顔全体			.402		.388
全身性皮膚症状	.351		.677		
呼吸器	.520				.348
消化器	.806				
血圧低下	.594				
頭痛				.753	
動悸					.389
喉のかゆみ					
だるさ					

因子抽出法: 主因子法
 回転法: Kaiserの正規化を伴うバリマックス法
 a. 7回の反復で回転が収束しました。

表2 初診時における小麦アレルギー症状の重症度と背景因子の関係

	眼・鼻粘膜症状限局群	全身性症状群	アナフィラキシー群	P value
n	23	19	46	
初診時年齢 (vs, mean)	43	47	39	0.05
性別(女性、%)	100%	100%	100%	n.s.
喫煙習慣あり(%)	19%	17%	7%	n.s.
石鹸使用状況				
使用期間(month, median)	30	30	30	n.s.
使用中止から発症までの期間(month, median)	20	23	20	n.s.
使用中止から初診までの期間(month, median)	9	11	10	n.s.
使用時の接触誘発症状あり(%)	57	76	70	n.s.
合併症(%)				
AR	62	61	43	n.s.
AD	5	11	15	n.s.
BA	5	17	7	n.s.
仔らの精神疾患	0	17	2	0.02
初診までの小麦アレルギー発作回数が5回以上(%)	62	72	59	n.s.
運動誘発のエピソードあり(%)	90	89	98	n.s.
安静時誘発のエピソードあり(%)	43	67	67	n.s.
Skin prick test陽性値				
小麦(mm, mean)	1.5	1.7	2.1	n.s.
パン(mm, mean)	1.4	1.6	2.2	n.s.
グルパール19S 0.01%(mm, mean)	3.3	3.2	3.8	n.s.
血清総IgE値 (IU/mL, median)	46.3	142	128	0.03
特異的IgE抗体価(IU/mL, median)				
コムギ	0.52	0.37	0.91	0.11
グルテン	0.84	0.43	1.24	0.16
ω-5 gliadin	<0.34	<0.34	<0.34	0.05
グルパール19S	2.53	2.70	5.96	0.17

図1. 誘発症状の重症度と抗体価



D. 考察

石鹸使用期間や合併症は重症化と関係せず、IgE抗体価が最も重要な重症化因子であった。患者のfollow up時もIgE抗体価の評価が重要である可能性を示唆している。

E. 結論

若年であることと、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N,

- Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K. Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake-Mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. *Allergol Int.* in press
- 2) Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Dec;132(6):1436-1438.e4.
- 3) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation. *Allergol Int.* 2013 Jun 25.
- 4) Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K. Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(1):145-50.
- 5) 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(3):259-64.
- 6) 福富友馬 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター (旧) 茶のしずく石鹸による小麦アレルギー問題からの教訓. *職業・環境アレルギー誌*: 20 (2), p1-11, 2013
- 7) 福富友馬 谷口正実 難治性喘息の概念・定義・疫学. *呼吸器内科* 23 (2), p123-129, 2013
- 8) 秋山 一男 福富友馬 ハウスダストの構成アレルギー. *アレルギー・免疫* 20 (3), p86-93, 2013
- 9) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 喘息発症・難治化リスクとしての肥満 IgE practice 7(1), p21-24 2013
- (2) 学会発表
- 1) 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. 東京 2013.1.27
- 2) 福富友馬. 環境中の吸入性昆虫アレルギー. 第 4 回 横浜環境アレルギー研究会 横浜 2013.3.6
- 3) 福富友馬 谷口正実 柴田夕夏 粒来崇博 齋藤明美 安枝 浩 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息における感作抗原と喘息重症度の関係. 5 3 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013.4.21
- 4) 福富友馬. アレルゲンの特徴と診断法. 第 25 回アレルギー学会 春季臨床大会. 横浜 2013.5.11
- 5) 福富友馬. 内科アレルギー科医師がみるアナフィラキシーの実態と対策. 第 25 回アレルギー学会 春季臨床大会 横浜 2013.5.11
- 6) 柴田夕夏 福富友馬 三井千尋 谷口正実 秋山一男. 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013.5.11
- 7) 福富友馬. 吸入性アレルギー: 最近の話題. 第 44 回 日本・職業環境アレルギー学会 総会. 相模原 2013/7/6
- 8) 福富友馬. 加水分解コムギアレルギー: 最新の知見. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜 2013/10/19
- 9) 福富友馬. 室内環境のカビ・ダニ・花粉・その他の生物由来アレルギーとその対応. 第 57 回 生活と環境全国大会 公開講座. 高松. 2013/11/1
- 10) 福富友馬. 成人の吸入性アレルギー・食物アレルギーにおけるアレルギーコンポーネント解析. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京 2013.11.29
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし
- H. 健康危険情報
なし

口腔アレルギー症候群に関する血清学的検討

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

平成 24 年度口腔アレルギー症候群 (OAS) に関する大規模アンケート調査を実施した。平成 25 年度は、OAS 症状の有無を記述式アンケートにて確認し、同意を得られた患者から採血し、抗原特異的 IgE/IgA/IgG およびイムノコンポーネントの検討をした。その結果、シラカバ・ハンノキ・ヒノキ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。ラテックスに対する抗原特異的 IgE は両群とも低かった。抗原特異的 IgA は両群間で差が認められなかった。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で高率に陽性となった。イムノコンポーネント解析では、PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった。結論として、本調査における OAS は花粉蛋白が多く、ラテックス関連はまれであった。一方で OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

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搔痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現する。喘鳴・嘔吐・皮疹などの全身症状が起こる場合もあるが、非常にまれである。狭義では、原因抗原の花粉蛋白 (pollen-food allergy syndrome: PFAS) やラテックス (Latex fruit syndrome: LFS) との交差反応症状とされている。昨年度、OAS の花粉症との関連の大規模アンケート調査を実施し、喘息、食物アレルギー、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーとの関連、および花粉症との関連を報告した。そこで今回、OAS 症状を持つ患者の血清学的検討を実施することにした。

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、記述式アンケート調査を実施した。アンケートにて OAS 症状を確認し、同意を得られた患者 (コントロール群 50 名、OAS 群 49 名) に対して血清学的調査 (IgE 33 種・IgA 99 種・IgG 99 種) を実施した。抗原特異的 IgE 測定は MAST33 にて、抗原特異的 IgA/IgG 測定は IgA/IgG96 Standard Food Panel; Ambrosia 社および IgA/IgG Pain Killer Panel; Ambrosia 社を用いた。また、同様に同意を得られた患者 (コントロール群 151 名、OAS 群 249 名) に対して採血を行い、血清中のイムノコンポーネント (PR-10: 10 種、LTP: 9 種) に対する ImmunoCAP 法; Phadia 社にて測定した。いずれも class II 以上を陽性として判定した。

(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。また、同意を得て採血した血清は、番号識別にて取り扱うことにより、個人が特定できない形式にて解析した。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. 結果

シラカバ花粉(control: 4%, OAS: 30%: $p < 0.05$)・ハンノキ花粉(0%, 12%: $p < 0.01$)・ヒノキ花粉(10%, 49%: $p < 0.05$)花粉に対する抗原特異的IgEの陽性率がOAS群で有意に高かった。一方、スギ花粉に対する抗原特異的IgEの陽性率は両群間で差がなかった(34%, 59%: $p = 0.4078$)。ラテックスに対する抗原特異的IgEの陽性率は両群とも低かった(2%, 6%: $p = 0.6777$)。

96種の食物抗原特異的IgAの陽性率はいずれも低率であり、両群間で差が認められなかった。一方、大部分の食物抗原特異的IgG陽性率は両群間で差が認められなかったが、以下の食物で有意差が認められた。 $p < 0.0001$; カレー粉(8%, 45%), カキ(24%, 84%), サトウキビ(0%, 27%), キュウリ(0%, 20%), $p < 0.01$; バナナ(2%, 8%), パイナップル(0%, 18%), ブロッコリー(0%, 14%), モヤシ(0%, 14%), オート麦(0%, 4%), グルテン(6%, 14%), ショウガ(2%, 20%), トウガラシ(2%, 22%), バニラ(12%, 37%), ビール酵母(6%, 27%), $p < 0.05$; スイカ(0%, 12%), キャベツ(0%, 12%), トマト(0%, 12%), ニラ(2%, 14%), タケノコ(6%, 22%), マッシュルーム(2%, 14%), 全麦(4%, 14%), アワビ(8%, 27%), ビール酵母(14%, 51%)。

鎮痛剤に対する抗原特異的IgAは、イブプロフェンのみOAS群で有意に高率であった(4%, 29%: $p < 0.001$)。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的IgGはOAS群で3種類すべて高率に陽性となった; アセトアミノフェン(4%, 33%: $p < 0.001$), サリチル酸(6%, 35%: $p < 0.001$), イブ

プロフェン(18%, 92%: $p < 0.0001$)。これは、3種いずれかが陽性(class II以上)は、49名中47名(92%)であり、偽陽性(class I)も含めるとOAS群49名全員が3種いずれかの鎮痛剤特異的IgGが陽性であった。

PR-10蛋白群の10種類の抗原構成成分のうち9種類においてOAS群で有意に高率に陽性であった; Bet v1/シラカバ花粉(9%, 29%: $p < 0.0001$), Aln g1/ハンノキ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Cor a1.0101/ハシバミ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Ara h8/ピーナッツ(2%, 17%: $p < 0.0001$), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(5%, 25%: $p < 0.0001$), Gly m4/大豆(2%, 11%: $p < 0.0001$), Mal d1/リンゴ(6%, 25%: $p < 0.0001$), Pur p1/モモ(5%, 21%: $p < 0.0001$), Api d8/セロリ(0%, 3%: $p = 0.0270$), Act g1/キウイ(1%, 4%: $p = 0.0974$)。また、両群に共通して、花粉抗原が単独で陽性となる症例はあるが、食物抗原が単独で陽性となる症例は存在しなかった。一方、OAS群の食物抗原陽性者において、実際に症状が発現しているかを検討したところ、Pur p1/モモ(抗原陽性者53名, 有症者37名; 70%), Mal d1/リンゴ(62名, 27名; 44%), Act g1/キウイ(9名, 5名; 56%), Api d8/セロリ(8名, 2名; 25%), Gly m4/大豆(28名, 3名; 11%), ピーナッツ(41名, 2名; 5%), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(62名, 2名; 3%)というように、食物抗原が陽性でも実際にOAS症状が出ている率は食物間で大きな差があった。

LTP蛋白群9種すべて陽性率は極めて低く、両群間での差も認められなかった; Art v3/ヨモギ花粉(control: 0%, OAS: 0.7%: $p = 0.3775$), Ole e7/オリーブ花粉(0%, 0%), Par j2/ヒカゲミズ花粉(0%, 0%), Pla a3/プラタナス花粉(0%, 0%), Ara h9/ピーナッツ(0%, 0%), Cor a8/ヘーゼルナッツ(0%, 0%), Jug r3/クルミ(0%, 0%), Pur p3/モモ(0.4%, 0.7%), Tri a14/小麦(0%, 0.7%)。

D. 考察

抗原特異的 IgE の検討結果より、福井県の OAS 患者は花粉抗原陽性者が多く、ラテックス抗原陽性者はほとんど認められなかった。すなわち、花粉を感作抗原とした PFAS が多く、ラテックスを感作抗原とする LFS が少ないことが示された。このことは、イムノコンポーネント解析の結果からも裏付けられる。PR-10 蛋白群である Bet v1/シラカバ花粉・Aln g1/ハンノキ花粉が感作抗原と考える Mal d1/リンゴ・Pur p1/モモ・Api d8/セロリ・Act g1/キウイなどの OAS 患者が示された。従来の報告のあるように、シラカバ・ハンノキ花粉が日本人の OAS の主要素であるという報告と一致している。

今回の IgE 解析において、ヒノキ花粉と OAS の関連が示唆された。一方で、スギ花粉と OAS との関連が低いことが示唆された。一般的に、スギ花粉のイムノコンポーネントである Cry j1 や Cry j2 とヒノキ花粉のイムノコンポーネントの Cao-1 は交差反応があるとされている。海外では、ヒノキ花粉とモモとの交差反応の報告がある。しかし、国内において花粉症患者の大半を占めるスギ花粉症患者に OAS 症状を訴える人は非常にまれである。ヒノキ花粉/Cao 1 とスギ花粉/Cry j1/Cryj2 との違いを比較検討することは、OAS の成立機序や交差反応機序を解明するためには興味深いと考える。

IgA は粘膜免疫に強く関与する。しかし、今回の検討において、食物抗原特異的 IgA の陽性率は 96 種すべてで低率であり、control 群と OAS 群の間に有意差も全く認められなかった。このことは、OAS の感作成立が、花粉抗原を主とする class II アレルギーであることを裏付ける結果と考えるが、negative data であるため明確な裏付けにはなっていない。

IgG は感作後期において発現する。一説では、遅発性アレルギー反応に関与しているという報告もある。96 種の食物抗原の大部分は、両群間で有意差は認められなかったが、23 種において

有意に OAS 群で特異的 IgG が陽性となった。このことは、昨年度に報告した大規模アンケート調査における、食物アレルギー（全身症状）の既往のある人に OAS 患者が多いという結果に一致する。一概に、特異的 IgG を遅延型アレルギーと結びつけることは危険であるが、何らかの関連が示唆されたと考える。

鎮痛剤との関連も示唆された。鎮痛剤特異的 IgA はイブプロフェンのみ OAS 群で高率となったが、特異的 IgG は 3 種すべてで OAS 群に高率に陽性となり、偽陽性も含めると OAS 群の全員（100%）が 3 種のうちいずれかが陽性となった。以前より、食物アレルギー負荷試験における NASID 刺激やアスピリン喘息など、アレルギー関連症状と鎮痛剤との関連が認められている。このことから、鎮痛剤が（食物）アレルギーの感作・発症などを含めた何らかの adjuvant factor になっている可能性が示唆された。鎮痛剤の使用歴や常用歴と OAS 症状の発現との関係を調査することも興味深い。

イムノコンポーネント解析では、冒頭に述べたように、日本人において OAS 症状の発現に PR-10 蛋白群による PFAS の存在が確認された。一方で、同様の交叉蛋白抗原である LTP 蛋白群は control 群と OAS 群の両群ともに陽性率が低く有意差も認められなかった。PR-10 蛋白は、植物間で相同性が高い共通抗原であるが、抗原性が不安定で加熱や酵素処理に非常に弱く、容易に抗原性を失う。そのため、全身的・重篤なアレルギー症状が発現しにくいと考えられている。LTP 蛋白群も同様に相同性が高い共通抗原であるが、比較的安定しており加熱や酵素処理に抵抗的で、そのため全身症状を引き起こすとされている。今回の検討において、OAS 群で PR-10 蛋白群の陽性率は高率であったが、LTP は低率であった。ヨーロッパでは LTP 蛋白群である Art v 3/ヨモギ花粉・Ole e7/オリーブ花粉・Par j2/ヒカゲミズ花粉・Pla a3/プラタナス花粉が原因の花粉症患者が多いが、日本国内では比較的少ない。日本人の LTP による PFAS

が、PR-10 と比較して非常に少ないため、国内における OAS の重症化が比較的まれであることが示唆される。全国的な大規模調査により、国内の OAS 患者に占める、全身症状（または重篤な症状）の発現率を調査し、海外の報告と比較することも興味深い。

E. 結論

国内（福井県）の OAS は PFAS が多く、LFS はまれであった。OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yamada T, Saito H, Fujieda S: Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):632-639.e5.
2. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S: Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(1):1-5.
3. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N: Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One*. 2013;8(12):e80941.
4. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A: Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One*. 2013;8(10):e76160.
5. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S: Cystatin SN upregulation in patients

with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One*. 2013;8(8):e67057.

6. 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) 学会発表

1. 大澤陽子, 森川太洋, 伊藤有未, 小嶋章弘, 高橋 昇, 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 2 報）. 第 63 回日本アレルギー学会 2013.11.28. 東京
2. 二之宮貴裕, 徳永貴広, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の全高校生を対象としたアレルギーに関する疫学調査について. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11. 28. 東京
3. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 大澤陽子, 藤枝重治: 便通異常と乳酸菌常用摂取がアレルギー疾患の発症・寛解に与える影響 - 福井県高校生における疫学的解析. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11. 28. 東京
4. 大澤 陽子, 伊藤有未, 杉本千鶴, 森 繁人, 藤枝重治: 口腔アレルギー症候群の血清学的検討 第26回日本口腔・咽頭科学学会 2013.9.12. 名古屋
5. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 意元義政, 坂下雅文, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の高校生を対象としたアレルギー性鼻炎に関する疫学的解析. 第 52 回日本鼻科学会. 2013.9.
6. Ninomiya T, Tokunaga T, Osawa Y, Fujieda S: The factors of development and remission of allergic disease - an epidemiological analysis in Fukui. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013.8.
7. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 当院における年代別花粉症症状調査 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013.5.12. 横浜
8. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 小児と成

人の花粉症症状の違い, 第 31 回日本耳鼻
咽喉科免疫アレルギー学会, 2013.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

当科を受診した小麦アレルギー患者のまとめ

研究分担者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	教授
研究協力者	芝間 さやか	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	医員
	宇賀神 つかさ	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	助教

研究要旨

2009年から2012年に当科を受診した加水分解小麦アレルギー患者について、症状や検査結果の傾向を分析し、さらに経時的な評価を行った。主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は従来の小麦アレルギーに比べて低かった。小麦・グルテン特異的 IgE 抗体の陽性率は ω 5 グリアジンに比し高い傾向にあった。石鹼の使用を中止した後、小麦特異的 IgE 抗体は、多数の症例で低下した。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは2例だが、1例は IgE 抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在し、複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

A. 研究目的

当科を受診した小麦アレルギー患者の傾向について解析する。

B. 研究方法

2009年から2012年に当科を受診し、加水分解小麦アレルギーが疑われた患者 (Hydrolyzed wheat protein、以下 HWP 群) 30 人 (18-82 歳)、従来の小麦アレルギーが疑われた患者 (Wheat protein、以下 WP 群) 7 人 (31-71 歳) を対象とし、症状・検査結果 (RAST、プリックテスト、好塩基球活性化試験 (CD203c)) について一部経時的に評価した。

C. 結果

HWP 群では 80% (24 人/30 人) に小麦摂取後の眼瞼・顔面の腫脹を認めた。アナフィラキシーを呈したのは、HWP 群が 36.7% (11 人/30 人) : WP 群では 85.7% (6 人/7 人) であった。そのうち、運動により誘発された FDEIA と診断され

たのは、HWP 群では 63.6% (7 人/11 人) : WP 群では 100% (6 人/6 人) であった。

RAST では、小麦特異的 IgE 抗体の陽性率は、HWP 群が 34.6% (9 人/26 人) : WP 群が 57.1% (4 人/7 人)、グルテンの陽性率は、HWP 群が 36.8% (7 人/19 人) : WP 群が 100% (1 人/1 人)、 ω 5 グリアジンの陽性率は、HWP 群が 4.8% (1 人/21 人) : WP 群が 100% (2 人/2 人) だった。プリックテストでは、加水分解小麦の陽性率は (HWP 群のみで施行)、60.7% (17 人/28 人) だった。小麦 (トリエ) の陽性率は HWP 群が 34.6% (9 人/26 人) : WP 群が 66.7% (4 人/6 人) だった。好塩基球活性化試験は、HWP 群のうち 4 例 (Responder 3 例、Non-responder 1 例) で検討し、Responder 全例でグルパール 19S による好塩基球の活性化を確認した。HWP 群の患者については、日本アレルギー学会の診断基準に従い、17 人が確定例、3 人が疑い例と診断した。

茶のしずく石鹼の使用と、重症例では小麦摂取を禁じ、検査結果を経時的に評価した。小麦

特異的 IgE 抗体は、83.3% (5 人/6 人) で 21 ヶ月以内に陰転化した。プリックテストで経過を追った症例は 2 例であるが、18 ヶ月以内で 1 例は陰転化した、1 例は陽性のままであった。好塩基球活性化試験は、66.7% (2 人/3 人) で、経時的に活性化の減弱を認めた。

D. 考察

HWP 群は、主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は WP 群に比し低い傾向にあった。また HWP 群では、小麦・グルテン特異的 IgE 抗体の陽性率が ω 5 グリアジンに比し高い傾向にあり、これらは千貫らの報告と同様であった (Chinuki et al. *Allergology International*, 2012)。治療後、経時的な評価を行ったが、小麦特異的 IgE 抗体は、多数の症例で、陰転化・低下傾向を認め、これまでの報告と合致した (千貫ら. *MB Derma*, 2013; Hiragunet al. *Allergology International*, 2013)。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは 2 例であるが、1 例は IgE 抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。

E. 結論

経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在した。複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 10;93(1).2013.
- 2) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H. Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol.* 70(1):26-33.2013.

- 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol.* 40(11) 886-890.2013.
- 4) Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H. Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatoses Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013 Nov 1;149(11):1308-13.
- 5) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol.* 2013 Oct;149(1):1-10.
- 6) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 Ligand Expression to Detect Antigen-specific T Cells in Patients with Drug Eruptions. *Acta Derm Venereol.* 2013 May 27
- 7) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. α (1,3) Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2161-9.
- 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* 2013 Sep;140(1):78-86.
- 9) Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H. Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum.* 64(11): 3741-9.2012.
- 10) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 21: 201-204.2012.
- 11) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 92: 367-371.2012.
- 12) Kishi Y, Higuchi T, Phoon S, Sakamaki Y, Kamiya K, Riemekasten G, Akiyoshi K, Weigert MG, Tsubata T. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 15;109(20):7811-6. doi: 10.1073/pnas.1204509109. Epub 2012 Apr 30.
- 13) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M,

- Yokozeki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011 304-310.
- 14) 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.* 2011 179:775-82. 2011.
 - 15) Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozeki H., Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179:302-14. 2011
 - 16) 横関博雄、アクセサリーオーガンとオーラルケアの化粧品学 エチケットのサイエンス 発汗の機序と発汗異常を伴う疾患、日本化粧品学会誌、36巻2号 Page108-113、2012.
 - 17) 横関博雄、接触皮膚炎診療ガイドラインダイジェスト、最新の疾患別治療マニュアル、19-20、2012
 - 18) 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 新樹, 朴 紀央, 梶島健治, 中溝 聡, 高森建二, 塩原哲夫, 三橋善比古, 森田栄伸、日本皮膚科学会ガイドライン 慢性痒疹診療ガイドライン：Source：日本皮膚科学会雑誌 122： 1-16、2012.
 - 19) 横関博雄：【最新の膠原病診療-そのパラダイムシフト】 ステロイド外用薬の使い方と留意点、日本医師会雑誌：140、2331-2335、2012.
 - 20) 横関博雄：皮膚アレルギー疾患における核酸医薬療法、*Jpn J Clin Immunol*, 35(2), 107-111, 2012.
- (2) 学会発表
- 1) 横関博雄：「花粉症とアトピー性皮膚炎」公益財団法人日本アレルギー協会 アレルギー研修会（賛助会員向け）,2013年3月1日、東京（講演）
 - 2) 横関博雄：「スギ花粉皮膚炎アップデート」千代田区耳鼻科医会講演会、2013年3月22日、東京（招待講演）
 - 3) 横関博雄：「発汗異常を伴う皮膚アレルギー疾患：アップデート」つくば皮膚フォーラム,2013年4月25日、つくば市（招待講演）
 - 4) 横関博雄：「アトピー性皮膚炎の病態と新規治験法」第6回 NAGASAKI DERMATOLOGY FORUM,2013年7月4日,長崎市（招待講演）
 - 5) 横関博雄：「ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診療・考え方」第40回東三河皮膚科フォーラム,2013年9月5日,豊橋市（招待講演）
 - 6) 横関博雄：「スギ花粉症皮膚炎の病態と治療」第2回日本眼科アレルギー講習会、2013年10月5日、東京
 - 7) 横関博雄：「発汗異常と皮膚アレルギー：アップデート」第43回名古屋しゃちほこ皮膚科セミナー,2013年10月5日,名古屋市（招待講演）
 - 8) IGAWA K., HORIE K., YUSA K., YOKOZEKI H., KATAYAMA I., TAKEDA. J.: Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. *International Investigative Dermatology.* 8th - 11th May 2013, Edinburgh, Scotland
 - 9) IGAWA K.:Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. 第8回 箱根カンファレンス 2013年8月24、25日 淡路島.(招待講演)
 - 10) Saeki K., Satoh T., Yokozeki H. : Basophils require interaction with CD49b(+)/c-kit(+) cells through L-selectin for induction of immunoglobulin E-mediated chronic allergic inflammation. 第42回日本免疫学会学術集会. 2013.12.11. 千葉.(一般演題)
 - 11) 高山 かおる：職業性アレルギー性皮膚疾患の診療のこつ アレルギーの臨床(0285-6379)34巻1号 Page98-99(2014.01)
 - 12) 高山 かおる：臨床と基礎のクロストークから生まれる接触皮膚炎の新世界 接触皮膚炎ガイドラインを知っていますか？ 活用方法について J EDCA (1882-0123)7 巻 5 号 Page379(2013.11)
 - 13) 高山 かおる, 横関博雄, 戸倉 新樹, 松永 佳世子, 片山 一朗, 池澤 善郎, 矢上 晶子：職業アレルギーガイドライン 2013 刊行記念シンポジウム 職業性アレルギー皮膚疾患 日本職業・環境アレルギー学会雑誌(1349-5461)21 巻 1号 Page33(2013.06)
 - 14) 高山 かおる：接触皮膚炎診療ガイドライン。日本皮膚科学会第76回東京支部学術大会,2013年2月16-17日,東京
 - 15) 高山 かおる：接触皮膚炎診療ガイドラインを上

手に使おう． 第 112 回日本皮膚科学会総会,2013 年 6 月 14-15 日,横浜市 (教育講演)

- 16) 宇賀神つかさ：グローブアレルギー（I 型、IV 型）：キンバリークラーク株式会社,2013.9.6. 横浜市. (講演)
- 17) 西田圭吾、宇賀神つかさ、山崎哲、鈴木純子、三田征治、久保允人、横関博雄、平野俊夫：亜鉛結合蛋白は好塩基球のサイトカイン産生を調節する．メタロバイオサイエンス研究会 2013.9.26. 静岡.
- 18) 加藤恒平、西澤綾、佐藤貴浩、横関博雄：無汗性外胚葉形成不全症患者に対するアンケート調査ーアトピー性皮膚炎の合併との関連についてー. 第 21 回日本発汗学会総会. 2013.8.30, 31. 松本市. (一般演題)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

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 25 年度 第 1 回 班会議プログラム

日時：平成 25 年 6 月 8 日（土）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 25 年度 第 1 回 班会議プログラム

13:00～

開会の挨拶、本年度の研究内容について
研究代表者 森田栄伸 (島根大学医学部皮膚科)

13:10～

共通研究課題
ケースカード集積例の血清の確保について
高橋 仁 (島根大学医学部皮膚科)
加水分解コムギアレルギー予後調査について
千貫祐子 (島根大学医学部皮膚科)
OAS アンケート調査について
片山一朗 (大阪大学医学部皮膚科)

13:30～14:50 症例検討など

小児における運動誘発アナフィラキシーの症例
伊藤浩明 (あいち小児保健医療総合センター アレルギー科)

エビアレルギーにおける 70 kDa 蛋白の新規アレルゲンとしての可能性について
足立厚子 (兵庫県立加古川医療センター皮膚科)

原因食物を同定できない食物依存性運動誘発アナフィラキシー？
平郡真記子、秀 道広 (広島大学医学部皮膚科)

当科における成人果物野菜アレルギー患者の検討
矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子 (藤田保健衛生大学医学部皮膚科)

14:50～

FDEIA、OAS の概念と診断基準についての検討
その他

事務連絡、次回会議日程について
高橋 仁、板倉絹子、藤井 愛 (島根大学医学部皮膚科)

平成 25 年度班員名簿	
氏名	所属
森田 栄伸	島根大学医学部皮膚科 教授
松永 佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科 教授
秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科 教授
岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長
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・治療薬開発研究室長
千貫 祐子	島根大学医学部皮膚科 助教
片山 一朗	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科 教授
横関 博雄	東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授
相原 道子	横浜市立大学医学部皮膚科 教授
藤枝 重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科 教授
塩飽 邦憲	島根大学 理事・副学長
下条 直樹	千葉大学医学部小児科 准教授
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
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
足立 厚子	兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長
伊藤 浩明	あいち小児保健医療センター部長
矢上 晶子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授
堀川 達弥	西神戸医療センター皮膚科 部長
高橋 仁	島根大学医学部皮膚科 助教
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皮膚科
小野 慧美	大阪大学大学院医学系研究科皮膚科
宇賀神 つかさ	東京医科歯科大学医学部皮膚科 メディカルフェロー
千葉 浩輝	千葉大学医学部小児科
中野 泰至	千葉大学医学部小児科
大澤 陽子	福井大学医学部耳鼻咽喉科
板倉 絹子	島根大学医学部皮膚科
藤井 愛	島根大学医学部皮膚科