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　免疫アレルギー研究分野））
分担研究報告書

加水分解コムギによる即時型小麦アレルギー患者の経過と アスピリンの経皮感作に及ぼす影響についての研究

研究分担者	岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科医長
研究協力者	杉山 晃子	国立病院機構福岡病院皮膚科医師
	下田 照文	国立病院機構福岡病院臨床研究部長
	西江 温子	国立病院機構福岡病院皮膚科
	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

加水分解コムギ含有石鹸使用による小麦アレルギー患者の日常生活への影響を検討し、今後の治療に役立てる。当院で診断された加水分解コムギによる小麦アレルギー患者 142 名に H25 年 5 月にアンケートを郵送し、12 月までに 78 名回収された。成人発症の小麦アレルギーの多くは日常の食生活で不自由を感じている。小麦摂取制限により極度の生活規制があることがうかがわれた。成人発症の小麦アレルギー感作条件として定期アスピリン内服の影響が考えられた。皮膚バリア機能を実験的に観察した結果、サリチル酸添加により、タイトジャンクション蛋白の低下が認められたことから、アスピリン内服は皮膚のバリア機能に影響を及ぼす可能性が考えられた。さらに石鹸中の界面活性剤は透過性の亢進来し、アスピリンの促進作用を強めた可能性がうかがわれた。今回の成人発症小麦アレルギー患者の重症度は時間の経過とともに軽症化しているが、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。成人発症の背景としてアスピリン内服は経皮感作を促進する因子の一つとして可能性が考えられる。

A. 研究目的

成人発症の小麦アレルギーの多くは日常の食生活で不自由を感じている。1）加水分解コムギ含有石鹸を使用による小麦アレルギー患者の日常生活への影響を検討し、また 2）アレルギー歴のなかった成人が皮膚から感作され、小麦食物アレルギーを発症した感作条件についても解析し、今後の治療・予防に役立てる。

B. 研究方法

1）当院で診断された加水分解コムギによる小麦アレルギー患者 142 名に H25 年 5 月からアンケートを郵送し、12 月末までに回収された調査表を検討した。

2）試料として Japan Tissue Engineering の人工表皮エピモデル®を使用した。 アスピリンは肝臓で代謝され、サリチル酸となるため、被検物質はサリチル酸として、これをアッセイ培地側に添加し、バリア機能の変化を観察した。予備実験をもとに、サリチル酸の濃度は 0.1mM、1.0mM とし、24 時間の経過で解析を行った。 解析項目は①IL-8、②PGE、③タイトジャンクションの遺伝子発現量（occludin, Claudin, zo-1, cox 関連）、④細胞接着因子（カドヘリン）の定性、ATP 活性とした。また茶のしずく®の石鹸液を 1%、0.1%希釈した検体の添加群と非添加群でも同様の解析を行い、さらに石鹸添加による経上皮電気抵抗値（TER）についても検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理規定委員会に審査を受け、承認された。また問診表調査を行うにあたり、個人の同意を得て、ヘルシンキ宣言にしたがって調査を行った。

C. 結果

1）アンケート調査結果

当院を受診して加水分解コムギによる即時型小麦アレルギー患者 142 名に平成 25 年 5 月に調査用紙を郵送し、平成 25 年 12 月末までに 78 名（回収率 54.9%）が返送されてきた。男性 7 名、女性 71 名で平均年齢 48.2±14.5 歳（19～76 歳）で、これらの患者の石鹸使用開始年齢は平均 42.5 歳で、使用期間 36.9±24.4 か月間、何らかの症状が出現するまでの使用期間は平均 22.5±22.3 か月間で（0.5～127 か月間）あった。石鹸中止後平均 2.8±0.9 年（1～6 年）経過している。これらの 78 名は「現在小麦食品を摂取している」が 51 名（65.4%）であった。小麦食品摂取者の小麦食品摂取率は 78 名のうち 41 名が回答しており、発症前と比較して 39.2%（1～100%）であった。抗アレルギー薬の内服については 78 名中 30 名が定期内服(38.5%)、必要時内服 9 名（11.5%）、内服なし 28 名（35.9%）、記載なし 11 名（14.5%）であった。さらに小麦食品摂取後の症状は、記載なし 22 名、症状なし 12 名（15.4%）、症状あり 44 名（56.4%）で、症状ありのうち、複数回答可で多い順に、痒み 29 名/44 名（65.9%）、じんましん 23 名/44 名(52.3%)、眼周囲の浮腫 17 名/44 名（38.6%）、呼吸困難感・下痢各々7 名/44 名（15.9%）、腹痛 5 名/44 名（11.4%）、咳・唇の浮腫・頭痛・くしゃみ各々3 名/44 名（6.8%）の他、口腔内違和感・咽喉頭違和感各々2 名、目がかすむ・血圧低下・血便・虚脱感・全身腫脹各々1 名の症状が見られていた。日常生活の支障は 56 名（71.8%）がありと回答し、なしは 0、記載なし 22 名（28.2%）であった。日常生活支障の具体的な内容は小麦摂取、誤食への不安・恐怖、つきあいができない、鎮痛薬の使用への不安、シャンプー・リンス使用への不安、運動への不安、体重減少、症状出現時の生活制限などが記載されていた。患者の不安解消、治療・予防対策として講習会開催を希望するかどうかは希望する 59 名（75.6%）、希望しない 12 名（15.4%）、記載なし 7 名（9%）であった。

2）サリチル酸添加群では IL-8 の上昇、COX-2 の上昇が認められた。リアルタイム PCR で occludin、Zo-1 の有意な低下が認められた。また、カドヘリン染色の定性では Control と比較して、1.0mM サリチル酸添加群の発色が弱かった。 ATP 活性についてもサリチル酸添加群の低下が認められた。現在、石鹸液添加群についての解析を行っているが、石鹸液添加群では TER の低下が認められ、濃度依存性の低下が認められている。

D. 考察

平成 25 年に入り、加水分解コムギによる即時型小麦アレルギーを主訴として初診する例は現在では非常に少なくなり、再来患者が時々受診する状況となってきた。当院では 200 名以上の茶のしずく石鹸使用後、何らかの症状が出現した方が即時型小麦アレルギーを疑って受診され、142 名が確実例と診断され、16 名が疑いのまま経過している。定期または不定期に受診している患者は少なく、即時型小麦アレルギーと診断がついた後ほとんど転帰が不明で、どのように日常生活を送っているか、また完治例があるかなどの転帰を知ることと、一人の患者から尋ねられた治療・予防対策としての講習会などの開催についての必要性の有無についての調査となった。今回回答した 78 名の患者の年齢は平均 43.8 歳、当該石鹸使用開始年齢は平均 42.5 歳で、石鹸中止後 1～6 年経過している。小麦含有

食品は 51 名（65.4%）が摂取しており、発症前の平均 39%の摂取量であった。石鹸使中止期間と摂取量との関係を見ると相関関係はみられず、発症時の重症度、薬剤使用頻度、不安の程度など多くの背景因子が影響していることが考えられた。いずれも平成 24 年 10 月調査時に比較して軽症化していると考えられたが、眼瞼腫脹・痒み、鼻アレルギー症状が主で、摂取後腹痛、下痢症状が起こる例は量を控え目にしていた。前回の予後調査ではまだアナフィラキシー症状が誘発されていた。今回は誘発された症状の頻度から 78 例中 1 例のみ起こしていたと思われる。また日常生活の中では外食ができないと思っている例が多く、付随して旅行、冠婚葬祭時に不都合を生じる、他の家族と別に食事を準備する必要がある、小麦除去食を摂取しなければならないなど食事内容に関する二重の食生活や除去食に費用がかかることへの不満が生じている。また、小麦食品摂取時の起こるかもしれない反応に恐怖を感じる傾向があり、生活の質がかなり低下していることがうかがわれた。我々はアンケート調査後 1 か月以内に回収された 58 名の結果から小麦アレルギー患者を対象に講習会を開催した。講習会では最も日常的な食事へのアドバイス、当院では食物依存性運動誘発アナフィラキシー症状を起こした例が多いため、運動の強度、運動と食事の関係および今回のアンケート調査結果報告、さらに日本アレルギー学会特別委員会で患者遺伝子調査が行われることになったのでその採血協力依頼の呼びかけを行った。今回の講習会参加者を対象に、限定しない包括的な QOL 尺度（SF36）の質問表調査を行った。身体機能、日常役割機能、身体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常生活機能（精神）、心の健康項目で評価すると小麦アレルギーの患者は社会的生活機能である「他とのつきあいの減少」がより強く制限されていることが示された。これは小麦摂取制限により極度の生活規制が原因と考えられ、健康の将来的な展望がみえず不安や疲労感などで神経質で憂鬱な気分の傾向がうかがわれた。

一方、アスピリン負荷によって WDEIA の症状が増強されることは知られている。今回、当院で経験した茶のしずくによる WDEIA の患者のうち、65 歳以上の症例数は少なく、高齢者では基礎疾患に対してアスピリンを使用している患者が多かった。また、アスピリンを内服していた患者の ELISA によるグルパール 19S 特異抗体価の値が石鹸は短期間の使用であっても高値であった。このことから、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検討した。さらに石鹸を使用開始し、症状が出現しはじめた期間や石鹸中止した期間と小麦摂取率との間にはほとんど関係が見られなかった理由の一つとしてアスピリンを含む薬剤使用との関係が浮かび上がっていた。成人発症の加水分解コムギによる即時型小麦アレルギーの感作・発症に関して少数人数ではあるが、アスピリンを定期内服している患者の発症の速さに気付き、アスピリンが症状を強めるのみでなく感作・発症しやすい状況が生じるのではないかとの仮説を立て、実験を行った。

アスピリンはアスピリン内服と経皮感作との関連については、サリチル酸添加により、タイトジャンクション蛋白の低下が認められたことから、アスピリン内服は皮膚のバリア機能に影響を及ぼす可能性が考えられた。Occludin の低下については複数回の実験においても低下をみとめていることから、有意なものであり、ATP の低下はミトコンドリアの障害が感挙げられ、タイトジャンクション障害の一つの要因となりうると考える。IL-8 や COX-2 はタイトジャンクションの障害により上昇したものと考えられるが、アスピリンの作用機序としては COX-2 に対して抑制的に働くことが知られており、COX-2 の上昇については今後 NFκ-B など COX-2 を上昇させる因

子についても検討を行いたい。石鹸液の添加によってTERが低下したことは皮膚透過性が増強されたことを示しており、これは石鹸に含まれる界面活性剤が影響している可能性がある。今回、加水分解コムギ含有石鹸により経皮的に感作が生じた原因のひとつには、石鹸の界面活性剤の影響は大きい。石鹸使用による皮膚透過性の増強に加えて皮膚タイトジャンクションの障害が起こったことから、アスピリン内服により経皮感作が促進されたのではないかと考える。
今後は石鹸液添加でも同様の解析をすすめ、比較検討していきたい。

E. 結論

成人発症の小麦アレルギー患者は、時間の経過で軽症化しているが、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。成人発症の背景としてアスピリン内服は経皮感作を促進する因子の一つとして可能性が考えられる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. 杉山晃子，岸川禮子．加水分解コムギによるコムギアレルギーの治療について．臨床免疫・アレルギー科 60(4), 405-410, 2013

2. 杉山晃子，岸川禮子，下田照文，西江温子，嶋田清隆，岩永知秋，古江増隆，西間三馨．小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの確診例 41 例の臨床的検討.アレルギー　投稿中

3. 岸川禮子、杉山晃子、嶋田清隆、西江温子、石松明子、下田照文、岩永知秋、西間三馨：

4. 美容石鹸使用後発症したコムギ食物アレルギー症例の経過、日本職業・環境アレルギー学会誌（平成 25 年 12 月投稿、平成 26 年 3 月受理）

(2) 学会発表

1. 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．小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー41 例の臨床的検討．第 65 回日本皮膚科学会西部支部総会 2013/11/9-10，鹿児島

2. 杉山晃子，岸川禮子，西江温子，下田照文，岩永知秋，古江増隆，西間三馨．加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー症状における予後因子の検討．第 63 回アレルギー学会秋季学術大会 2013/11/28-30 東京

3. 杉山晃子．化粧品により生じた未知のアレルギー．市民公開講座　2014/3/15　福岡

4. 杉山晃子，田辺創一，岸川禮子，西江温子，下田照文，岩永知秋，高原正和，古江増隆．

5. アスピリン内服が経皮感作を増強する可能性についての検討．第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 2014/5/9-11、京都.報告予定

6. 岸川禮子，　杉山晃子，西江温子，下田照文，福冨友馬、岩永知秋．：コムギアレルギー患者の日常生活への影響、第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 2014/5/9-11、京都.報告予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H．健康危険情報

今回の成人発症の小麦アレルギー患者は、時間の経過とともに軽症化しているが、完治困難で、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。