

## 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、本疾患の治療率とグルパール 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療率を 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療までの中央値は 60.6 カ月、治療率は 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、臨床的に治療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、治療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療率とグルパール 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療またはグルパール 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、治療またはグルパール 19S に対する HRT 陰性化に關与する因子(年齢、性別、石鹼の使用期間、初診時の小麦・グルテン・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。治療とは、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、治療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。

### 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、治癒率に關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・ $\gamma$ -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關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

症例は1/9例のみであった。

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

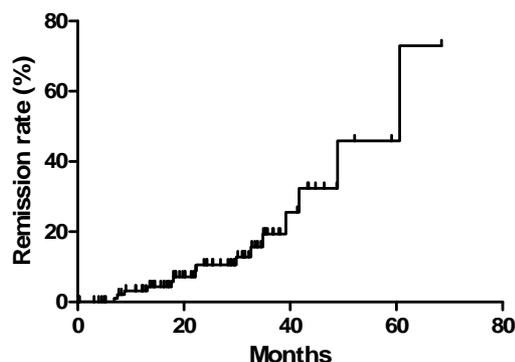


図1

### 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療に導くか. 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