

Alk0.5h 群においても同様に血清中ヒスタミン濃度が大きく上昇していた。Alk12h 群ではこのような大きな濃度上昇は見られず、V 群との間に有意差は認められなかった。C は惹起後 30 分間のアナフィラキシー症状のスコアリング結果である。19S 群及び Alk0.5h 群は平均 3.4 と高いスコアであった。Alk0h 群では 2.0 と中程度のスコアであった。一方 Alk12h 群では 1.4 と低いスコアであった。

D. 考察

我々はこれまでに、茶のしずく石鹼の使用とコムギ摂取によるアレルギーの因果関係を検討するため、マウスを用いた経皮感作性試験を行ってきた。その結果、マウスの皮膚にグルパール 19S を浸潤させたパッチを貼付するという感作を 4 回 (4 週) 繰り返すことにより経皮感作が成立し、その後の抗原の腹腔内投与によりアレルギー症状 (アナフィラキシー) を惹起することが可能であることを示した。これらの研究結果は、食物由来タンパク質による感作が経皮的に起こりうるという他のグループの報告とも矛盾しない。

本年度は、加水分解コムギと同様に、医薬部外品・化粧品に含有されるタンパク質加水分解物のひとつであり、原材料として含有される製品の市場規模が比較的大きいと考えられる「加水分解コラーゲン」に着目し、経皮感作性の検討を行った (【実験 1-1/1-2】)。また、昨年度はアルカリ加水分解グルテンの経皮感作性について検討し、アルカリ条件下で加水分解した場合には経皮感作性を示さないことを報告したが、今年度においては念のため 1 群のマウス個体数を増やして追試を行った (【実験 2】)。

コラーゲンは皮膚 (真皮)、靭帯、腱、骨、軟骨等を構成するタンパク質の 1 種である。数種のタイプがあるが、脊椎動物で最も多く存在するのは I 型コラーゲンであり、真皮や骨に多く含まれている。生体内では分子量 10 万程度のポリペプチド 3 本がらせん構造を形成しており、不溶性の

繊維状タンパク質である。ゼラチンは、熱によりコラーゲンのらせん構造を解離させ、変性したコラーゲン分子として可溶性にしたものである。コラーゲン (ゼラチン) は食物アレルギーを引き起こすアレルゲンタンパク質であることが知られている。

【実験 1】に供した加水分解コラーゲン 9 試料 (A~I) は、日本化粧品工業連合会を通じて入手した原料 (溶液) である。Table 1 には試料添付文書に記載された分子量を示す。また Fig. 1 には SDS-PAGE パターンを示す。通常の SDS-PAGE で分子量数千 Da 程度のポリペプチドを分離・検出することは困難であるため、Table 1 に示された分子量のバンドは検出されていないが、それぞれの検体について分子量数万 Da 程度のより高分子領域の成分が検出されている。検体 B、D、F では他の検体と比較して添付文書に記載された分子量が大きい。これら 3 検体は Fig. 1 においても高分子領域に濃いスメアなバンドが確認されている。

本研究では加水分解コラーゲンの基原を「哺乳動物」と「魚類」に分け、2 つの独立した動物実験 (【実験 1-1】及び【実験 1-2】) を行った。その結果、コラーゲン、ゼラチン、加水分解コラーゲンではいずれも経皮感作は成立せず、能動的全身性アナフィラキシーについても誘導されなかった。原因としては、コラーゲンの抗原性 (グルパール 19S の原料である小麦タンパク質と比較して弱い可能性) や皮膚透過性の違い等が考えられる。また、コラーゲンの主な抗原部位は分子の末端部分 (テロペプチド) に存在していることが知られている。酵素処理によりこのテロペプチドを切断し抗原性を低下させたものがアテロコラーゲンであり、医療用材料や化粧品等にコラーゲンが使用される際、実際にはこのアテロコラーゲンが使用されている場合がある。本研究に用いた加水分解コラーゲン検体がアテロコラーゲン由来であった場合には、感作性が見られなかったという結果は妥当なものと考えられる。更に、加水分解による低分子化の程度についても抗原性の

重要な因子であると考えられることから、今後 SDS-PAGE だけでなくゲル濾過クロマトグラフィー等で確認することが重要と考えられた。

医薬部外品・化粧品の中には、製品に保湿効果等の特性を持たせるために、食品等に由来するタンパク質の加水分解物が配合されているものがある。医薬部外品原料規格 2006 によれば加水分解コムギ末、加水分解コラーゲン末以外にも、加水分解カゼイン、加水分解コンキオリン液、加水分解シルク末、加水分解卵白等、基原となるタンパク質に抗原性があることが既に知られているもの、あるいは疑われるものも数種存在する。これらのタンパク質加水分解物の経皮・経粘膜的な感作性についても今後検討を重ねることが必要であろう。

【実験 2】においては、アルカリ加水分解グルテンの経皮感作性に関して、1 群のマウス個体数を 8 匹に増やし、昨年度の追試を行った。

Fig. 2 の SDS-PAGE パターンでは、アルカリ加水分解 0.5 時間においてグルパール 19S と同等の泳動位置にバンドが観察され、アルカリ加水分解の進行に伴い広くスメアなバンドが低分子領域に移動しており、昨年度の結果とよく一致している。Alk0h、Alk0.5h、Alk12h の経皮感作性について検討を行った結果、Alk0.5h はグルパール 19S と同程度の経皮感作性を示し、能動的全身性アナフィラキシーの誘導実験においてもグルパール 19S と同程度の反応が見られた。Alk0h ではグルパール 19S より程度はやや弱い、感作性及びアナフィラキシー反応が見られた。一方 Alk12h では感作性、アナフィラキシー反応とも V 群との間に有意差は認められなかった。昨年度行った試験では、Alk0.5h では経皮感作性は見られず、今年度の結果と一致していないが、今年度の試験では 1 群あたりのマウス匹数を昨年度よりも多く設定しており、今年度の試験結果の方が信頼性が高い。従って、グルテンの 0.5 時間アルカリ加水分解物も、グルパール 19S や 0.5 時間酸加水分解物と同様に、経皮感作性を示すと考えてよいだろう。

タンパク質加水分解の処理方法としては一般的に酸性条件、アルカリ性条件、酵素的条件等が考えられる。これらの加水分解条件の反応機構とそれに付随する構成アミノ酸置換(脱アミド反応)が経皮感作成立に及ぼす影響について、今後更に詳細な検討を加えることが急務と考えられる。

E. 結論

これまでに確立したマウス経皮感作試験系を用いて、基原の異なる数種の加水分解コラーゲンの感作性を評価した。その結果、経皮感作は成立せず、能動的全身性アナフィラキシーも誘導されないことが示された。また、コムギタンパク質のアルカリ加水分解物の感作性を評価したところ、0.5 時間アルカリ加水分解グルテンにグルパール 19S と同等の感作性が認められ、加水分解の進行(低分子化)に伴い、感作性が減弱することが明らかになった。今後更に検討を重ね、タンパク質加水分解物による経皮感作について、感作性や影響要因の詳細に関する解析を進めることにより、医薬部外品・化粧品等の安全性確保に資する知見を集積することが重要である。

(参考文献)

- 1) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, Hasegawa M, Nakamura H, Akiyama K. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 127 (2): 531-533.
- 2) Hsieh KY, Tsai CC, Herbert Wu CH, Lin RH. Epicutaneous exposure to protein antigen and food allergy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1067-75.
- 3) Teshima R, Okunuki H, Sato Y, Akiyama H, Maitani T, Sawada J. Effect of Oral Administration of CpG ODN-OVA on WBB6F1-W/Wv Mice.

Allergol Int 2006; 55: 43-48.

4) Wang JS, Zhao MM, Zhao QZ, Bao Y, Jiang YM. Characterization of hydrolysates derived from enzymatic hydrolysis of wheat gluten. J Food Sci 2007; 72(2): 103-107.

5) Bouchez-Mahiout I, Pecquet C, Kerre S, Snégaroff J, Raison-Peyron N, Laurière M. High Molecular Weight Entities in Industrial Wheat Protein Hydrolysates Are Immunoreactive with IgE from Allergic Patients. J Agric Food Chem 2010; 58: 4207-4215.

6) Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Bayrou O, Raison-Peyron N, Vigan M. Hydrolysed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. Contact Dermatitis 2006; 54: 283-289.

7) Laurière M, Pecquet C, Boulenc É, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Choudat D, Raison-Peyron N, Vigan M, Branlard G. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. Allergy 2007; 62: 890-896.

8) Akiyama H, Sakata K, Yoshioka Y, Murata Y, Ishihara Y, Teshima R, Sawada J, Maitani T. Profile Analysis and Immunoglobulin E Reactivity of Wheat Protein Hydrolysates. Int Arch Allergy Immunol 2006; 140: 36-42.

9) Strid J, Callrd R, Strobel S. Epicutaneous immunization converts subsequent and established antigen-specific T helper type 1 (Th1) to Th2-type responses. Immunology 2006; 119: 27-35

10) Strid J, Hourihane J, Kimbert I, Callrd R, Strobel S. Epicutaneous exposure to peanut protein prevents oral tolerance and enhances allergic sensitization. Clin Exp Allergy 2005; 35: 757-66.

11) Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand and interleukin-25 in

allergic responses. Clin Exp Allergy 2009; 39: 798-806.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

Journal of Allergy and Clinical Immunology 2013; 132: 1436-1438.

2) Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Teshima R. Sensitization to Acid-Hydrolyzed Wheat Protein by Transdermal Administration. Clinical Immunology & Allergology 2013; 59, 598-602.

2. 学会発表

1) 安達玲子、酒井信夫、木村美恵、中村里香、福富友馬、手島玲子、小麦タンパク質経皮感作能への酸加水分解の効果に関するマウスモデル実験系を用いた検討 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2013. 5)

2) 中村亮介、中村里香、酒井信夫、安達玲子、宇理須厚雄、福富友馬、手島玲子、小麦グルテンはトランスグルタミナーゼ処理により酸加水分解小麦と同様のIgE反応性を獲得する 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 (2013. 5)

3) 中村亮介、中村里香、酒井信夫、安達玲子、齋藤嘉朗、宇理須厚雄、福富友馬、手島玲子、酸加水分解コムギ特異的患者血清IgEはトランスグルタミナーゼ処理小麦グルテンと交差反応する 第20回日本免疫毒性学会学術大会 (2013. 9)

4) 曹永晩、安達玲子、酒井信夫、木村美恵、中村里香、福富友馬、手島玲子、小川久美子、BALB/cマウスにおける酸加水分解コムギタンパク質による経皮感作に関する免疫学的及び病理組織学

的解析 第20回日本免疫毒性学会学術大会

(2013. 9)

5)酒井信夫、中村里香、薮島由二、福井千恵、鈴木孝昌、中村亮介、蜂須賀暁子、安達玲子、手島玲子、加水分解小麦(グルパール19S)に特異的に発現するペプチドの探索及び同定 第50回全国衛生化学技術協議会年会 (2013. 11)

6)佐々木和実、西嶋桂子、安宅花子、酒井信夫、手島玲子、小麦グルテンの酸加水分解時間による分子量分布・脱アミド化率の変化 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 (2013. 11)

7)中村亮介、中村政志、矢上晶子、酒井信夫、中村里香、安達玲子、齋藤嘉朗、相原道子、秀道広、千貫祐子、森田栄伸、松永佳世子、手島玲子、加水分解コムギ感作血清中IgEのEXiLE法による検出とその有用性評価 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2013. 11)

8)手島玲子、中村亮介、中村里香、酒井信夫、安達玲子、加水分解小麦による小麦アレルギー発症の基礎的検討 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 (2013. 11)

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

Table 1 加水分解コラーゲンサンプル

	由来		分子量	分解方法	製品濃度(%)
A	ウシ	ゼラチン	約400	アルカリ及び酵素	30
B	ウシ	ゼラチン	約4,000	アルカリ及び酵素	20
C	ブタ	ゼラチン	約1,000	アルカリ及び酵素	30
D	ブタ	ゼラチン	約2,000	アルカリ	30
E	ティラピア	ゼラチン	約400	アルカリ及び酵素	20
F	ティラピア	ゼラチン	約2,000	アルカリ	20
G	ティラピア	コラーゲン	約400	アルカリ及び酵素	30
H	サケ		約280	酵素	1
I	サケ		約1,500	酵素	30

J	ウシ	コラーゲンペプチド	約1,000	酸	30
K	ウシ	コラーゲンペプチド	約2,000	酵素	30

Table 2 アナフィラキシー症状のスコアリング

Score 0	症状なし
1	口、耳、鼻、頭などを掻く、後ろ足で耳の穴を掻く
2	活動低下、呼吸が速くなる、眼・鼻・口の周囲の腫脹、立毛
3	1分以上動かない、うつぶせで横たわる、ゼーゼーと息を切らす、呼吸困難、口の周囲や尾のチアノーゼ、一過性の痙攣
4	ひげに触れても反応しない、刺激に対する反応の低下・無反応、意識消失、震え、痙攣
5	死亡

Table 3 感作抗原

実験1-1 哺乳動物由来コラーゲン (1群5匹 x 8群)

群名	感作検体	感作抗原量	惹起方法	惹起検体
V	PBS + 0.5%SDS	-	i.p. (1 mg)	グルパール19S
19S	グルパール19S + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	グルパール19S
BC	ウシコラーゲン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ウシコラーゲン
BG	ウシゼラチン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ウシゼラチン
A	ウシゼラチン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ウシゼラチン加水分解物
B	ウシゼラチン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ウシゼラチン加水分解物
C	ブタゼラチン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ブタゼラチン加水分解物
D	ブタゼラチン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ブタゼラチン加水分解物

実験1-2 魚類由来コラーゲン (1群5匹 x 8群)

群名	感作検体	感作抗原量	惹起方法	惹起検体
V	PBS + 0.5%SDS	-	i.p. (1 mg)	グルパール19S
19S	グルパール19S + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	グルパール19S
FC	魚コラーゲン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	魚コラーゲン
FG	魚ゼラチン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	魚ゼラチン
F	ティラピアゼラチン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ティラピアゼラチン加水分解物
G	ティラピアコラーゲン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	ティラピアコラーゲン加水分解物
H	サケコラーゲン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	サケコラーゲン加水分解物
I	サケコラーゲン加水分解物 + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	サケコラーゲン加水分解物

実験2 アルカリ加水分解グルテン (1群8匹 x 5群)

群名	感作検体	感作抗原量	惹起方法	惹起検体
V	PBS + 0.5%SDS	-	i.p. (1 mg)	グルパール19S
19S	グルパール19S + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	グルパール19S
Alk0h	0hアルカリ加水分解グルテン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	0hアルカリ加水分解グルテン
Alk0.5h	0.5hアルカリ加水分解グルテン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	0.5hアルカリ加水分解グルテン
Alk12h	12hアルカリ加水分解グルテン + 0.5%SDS	500 µg	i.p. (1 mg)	12hアルカリ加水分解グルテン

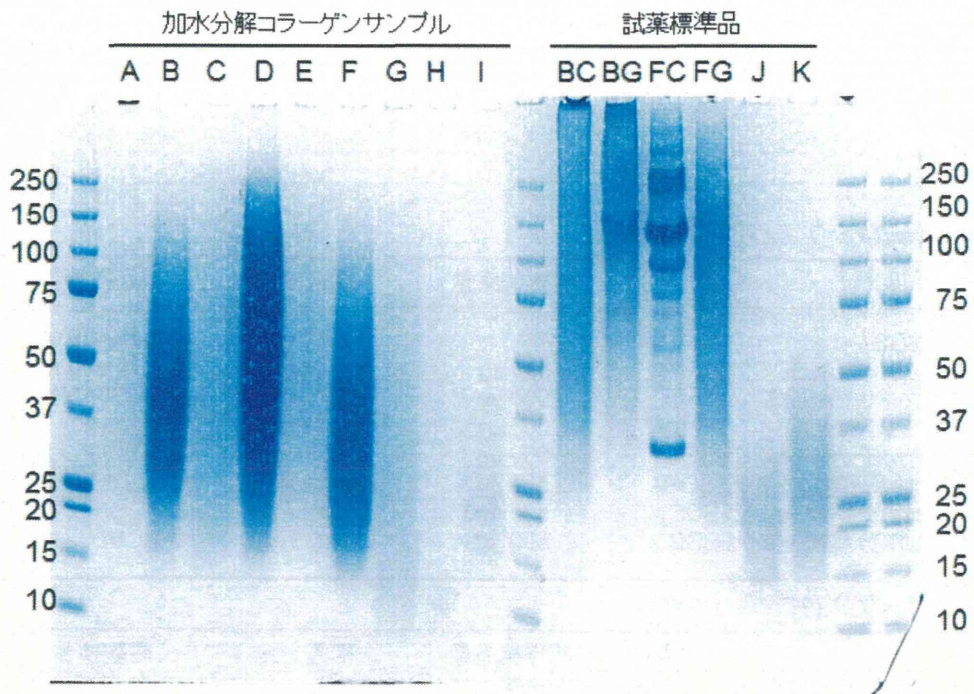


Figure 1 加水分解コラーゲンのSDS-PAGE
4-12% Bis-Tris Gelの染色パターン

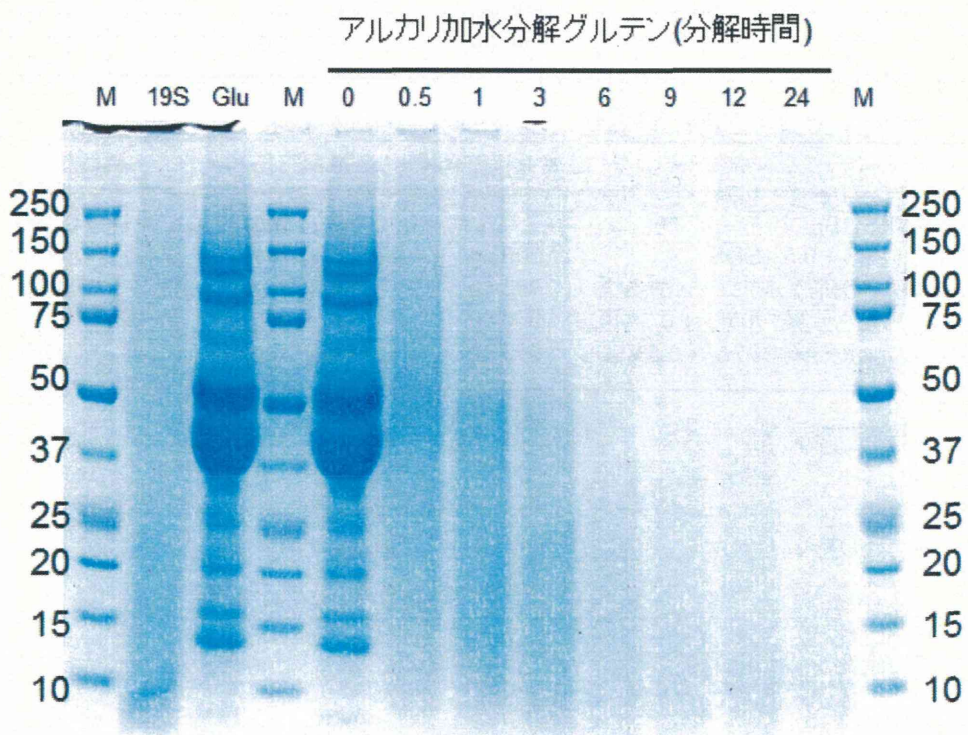


Figure 2 アルカリ加水分解グルテンのSDS-PAGE
4-12% Bis-Tris Gelの染色パターン

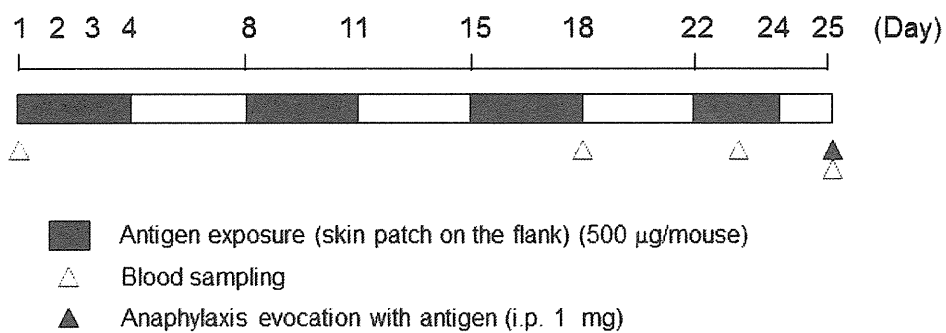
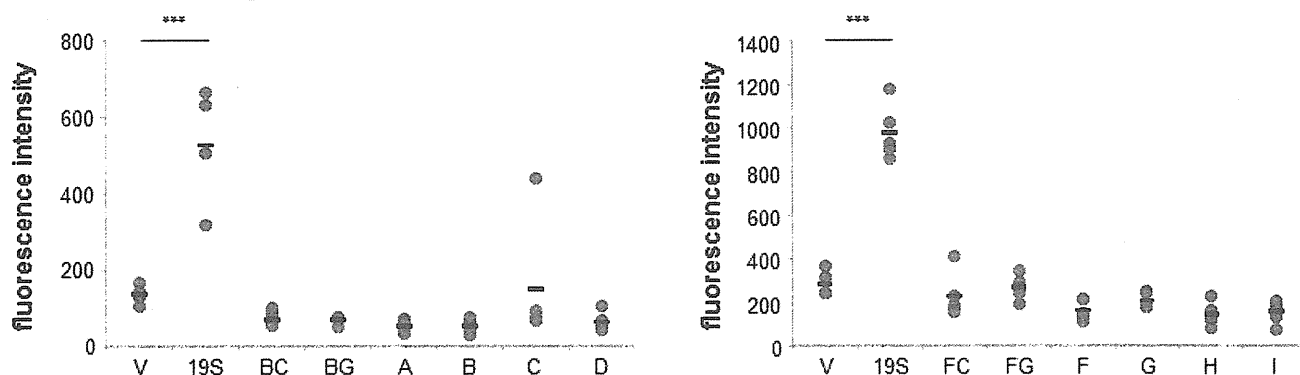


Figure 3 経皮感作試験スケジュール

A. 抗原特異的IgE



B. 抗原特異的IgG1

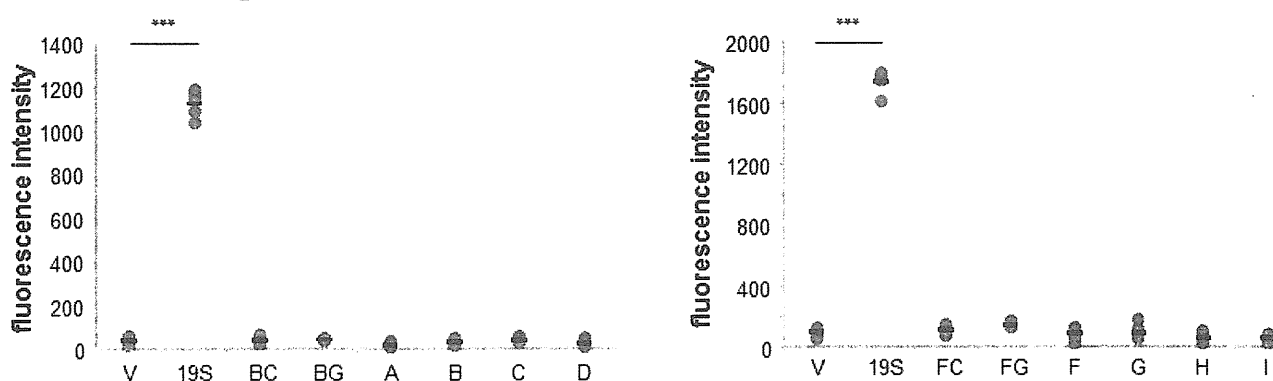
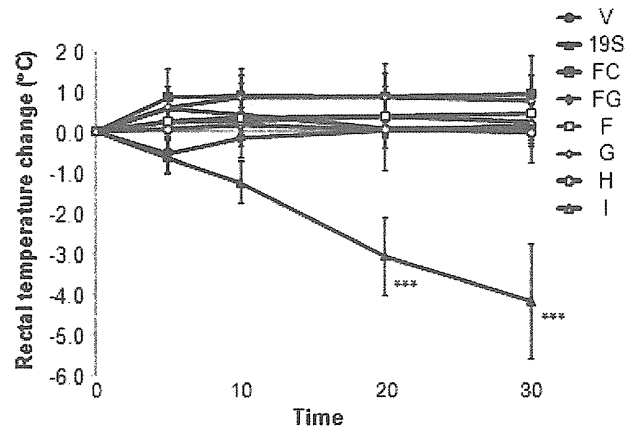
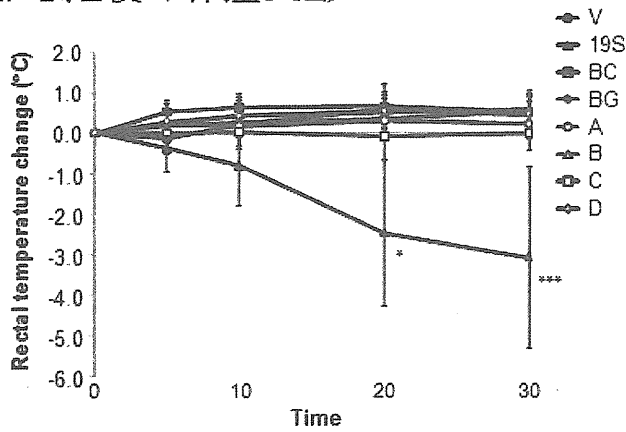
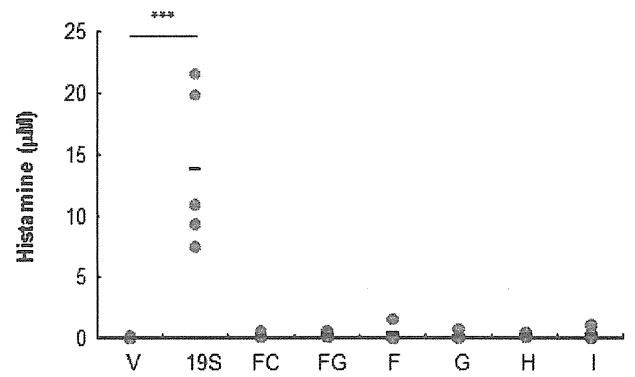
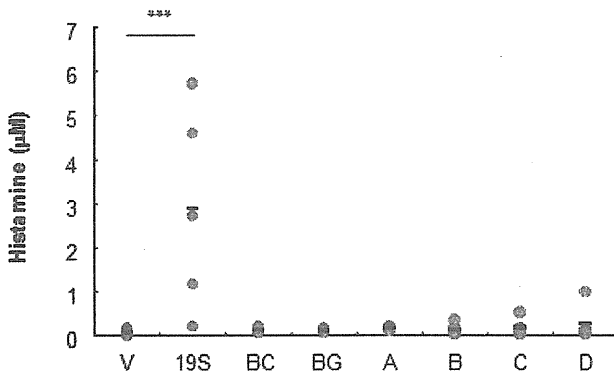


Figure 4-1 加水分解コラーゲン経皮感作4週後(Day 23)の抗原特異的抗体産生
 各群の処理抗原についてはTable 3に示す。ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。*** $p < 0.001$

A. 惹起後の体温変動



B. 惹起30分後の血清中ヒスタミン濃度



C. アナフィラキシー症状のスコアリング

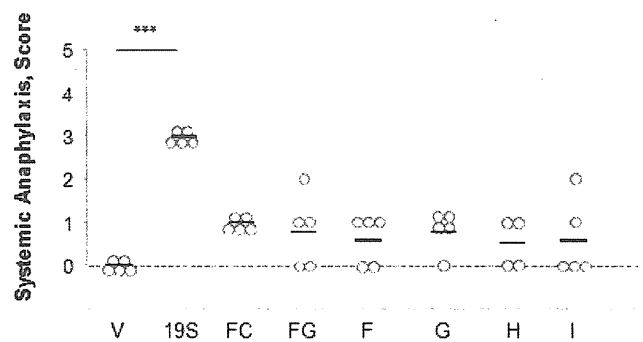
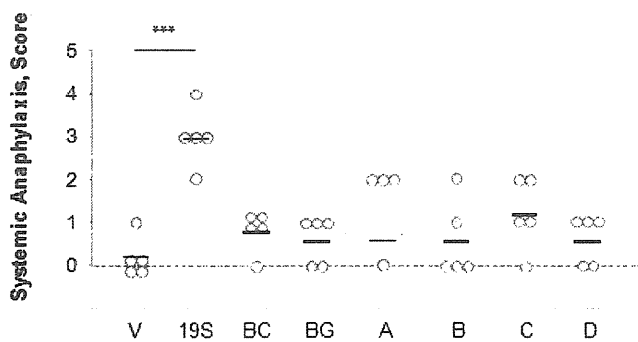
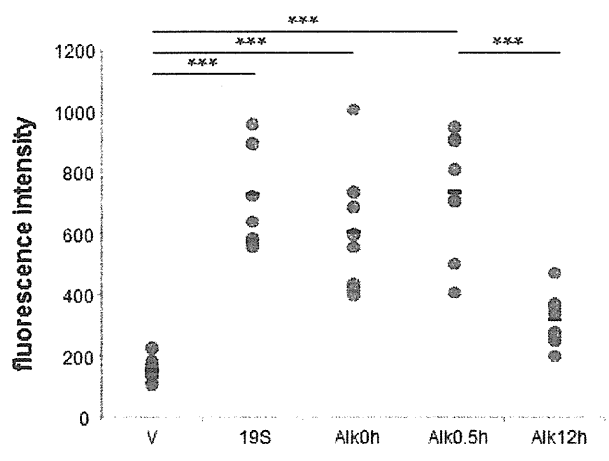


Figure 4-2 加水分解コラーゲン経皮感作マウスのアナフィラキシー反応惹起

A: 各群のデータをMean±S.D.で示す。

B, C: ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。***p<0.001, *p<0.05

A. 抗原特異的IgE



B. 抗原特異的IgG1

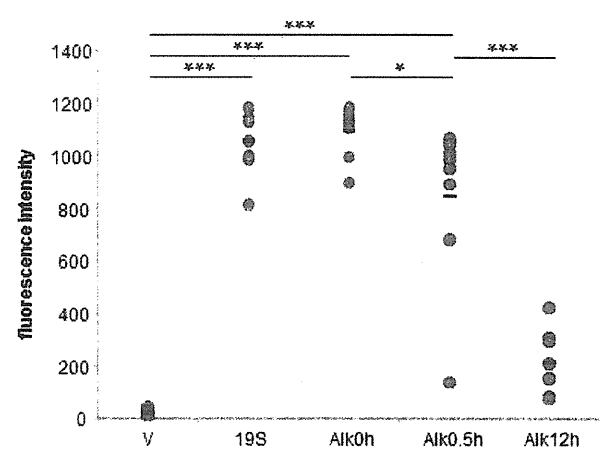
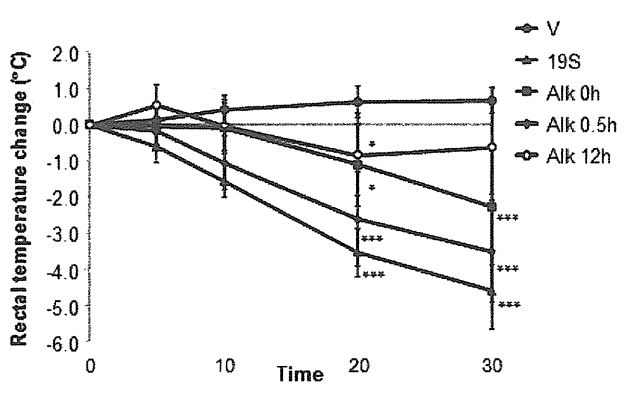
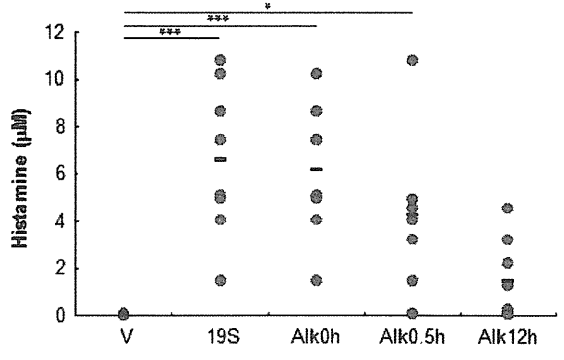


Figure 5-1 アルカリ加水分解グルテン経皮感作4週後(Day 23)の抗原特異的抗体産生
各群の処理抗原についてはTable 3に示す。ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群
の平均値を示す。***p<0.001, *p<0.05

A. 惹起後の体温変動



B. 惹起30分後の血清中ヒスタミン濃度



C. アナフィラキシー症状のスコアリング

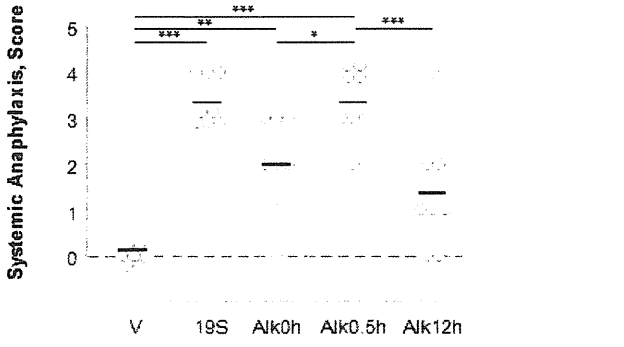


Figure 5-2 アルカリ加水分解グルテン経皮感作マウスのアナフィラキシー反応惹起
A: 各群のデータをMean±S.D.で示す。
B, C: ドットはマウス各個体のデータを、バーは各群の平均値を示す。***p<0.001, **p<0.01,
*p<0.05

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25年度)

医薬部外品等の国内のアレルギー発症のアンケート調査

研究分担者 板垣 康治 北海道文教大学人間科学部 健康栄養学科 教授

研究要旨:

北海道内の医療機関に勤務する医師、および開業医を対象として、小麦以外の加水分解物が添加された化粧品、医薬部外品によるアレルギー発症に関するアンケート調査を実施した。アンケートは3995名の医師に配布し、278名から回答が得られ回収率は7.0%であった。小麦以外的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については、3名の医師が症例を経験していた。原因物質などの特定はできなかった。発症例については、アナフィラキシーなど重症化の可能性も示唆された。

食品由来であっても、化粧品や医薬部外品に使用される場合には、アレルギー発症のリスクがあることを、医師を介して、あるいは、国民へ直接、効果的に情報を伝えることが重要である。

協力研究者

手嶋 哲子 北海道文教大学人間科学部
健康栄養学科

A. 研究目的

現在、小麦加水分解物を添加した洗顔石鹸が原因で発症する小麦アレルギーの症例が数多く報告されており、大きな社会問題となっている。加水分解物は小麦以外にもコラーゲンなど多くの食品を原料として製造されている。また加水分解物のほかにも、動植物から様々な成分が抽出され医薬部外品、化粧品に利用されている。これまで、小麦以外の加水分解物や動植物由来成分が原因で発症するアレルギーに関する疫学的な研究報告はほとんどないため、それらの成分が原因で起きるアレルギーの実態を把握することは、予防医学的な観点からも極めて重要である。

そこで、本研究では、国内で販売されている医薬部外品、化粧品に添加物として使用されている小麦、コラーゲン由来の加水分解物、動植物などから抽出した成分などに起因するアレルギーの国内における発症状況をアンケート調査によって把握することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、平成24年度から26年度までの3カ年にわたり、食品由来の成分が添加されている化粧品や医薬部外品によって起きる食物アレルギーの現状をアンケート調査によって明らかにする。平成24年度は、国内で医薬部外品、化粧品素材として利用されている小麦加水分解物すべてについて、アレルギー発症の実態をアンケート調査によって把握し、調製方法によるアレルゲン性の有無や差異を検証した。平成25年度は、コラーゲンなど小麦以外の加水分解物を含有する医薬部外品、化粧品によるアレルギー発症の実態を、平成26年度(最終年度)は、コチニール、パパインなど動植物由来の食品成分を含有する医薬部外品、化粧品によるアレルギー発症の実態について平成24年度と同様の方法によって把握する。対象は北海道内で開業、または医療機関に勤務している皮膚科、内科、アレルギー科、眼科、耳鼻咽喉科等を専門とする医師とした。

平成25年度は、平成26年1月1日から1月31日までの期間で実施した。平成24年度と同様に、アンケート用紙の配布はメール便で行い、FAX(フリーダイヤル)で回収した。

C. 研究結果

以下にアンケート調査の集計結果を示す。

1. アンケート配布数と回収率

アンケートは2,303施設、3,995名の医師に配布し、250施設、278名から回答を得た。回収率は施設で10.9%、医師で7.0%であった。

2. 回答者の性別

回答者278名中、男性は240名で86.3%を占めていた(図1)。

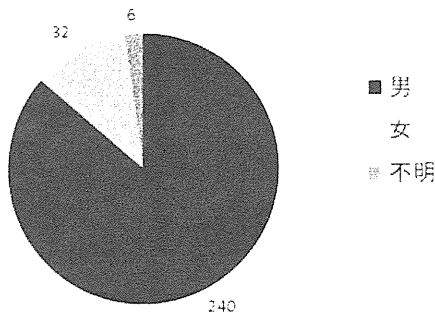


図1. 回答者の性別

3. 回答者の年齢

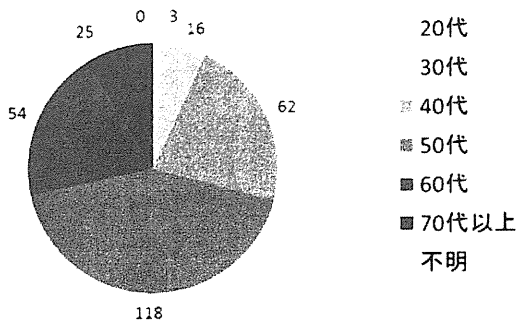


図2. 回答者の年齢

回答者の年齢は、50歳代が最も多く42.4%を占めていた。次いで40歳代(22.3%)、60歳代(19.4%)、70歳代(9.0%)、30歳代(5.8%)、20歳代(1.0%)の順であった(図2)。

4. 専門分野

回答した医師の専門分野を図3に示した。内科が

134名(48.2%)で最も多かった。

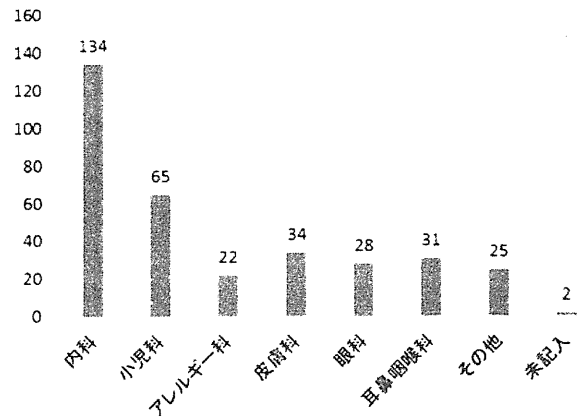


図3. 専門分野

5. 施設区分

回答した医師が働く医療機関の施設区分を図4に示した。診療所、すなわち開業医が約7割を占めていると思われる。

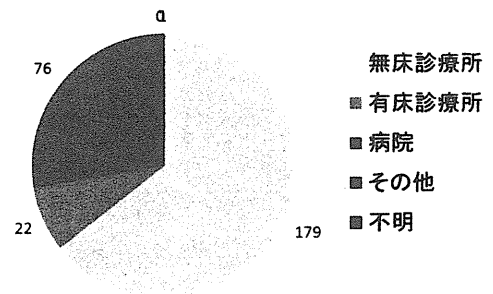


図4. 施設区分

6. 病床数

回答した医師が勤務している医療機関の病床数は無床が179名(64.4%)と最も多かったが、有床では、200床以上が15.5%を占めていた(図5)。

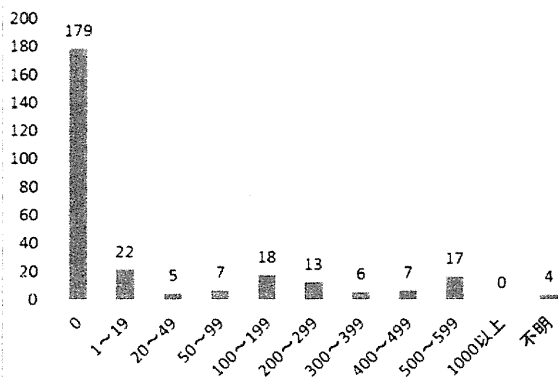


図5. 病床数

7. 受診者数

回答した医師が勤務する医療機関における1か月の受診者数は、診療所、病院ともに1,000~1499名が最も多く、次に多い500~999名を合わせると全体の約5割を占めていた(図6)。

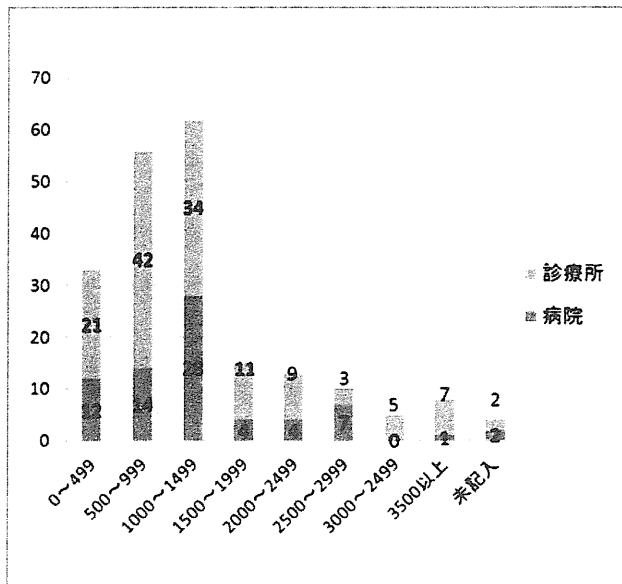


図6. 受診者数

8. 食品由来成分使用の認知度

「茶のしずく」洗顔石鹸のように、小麦加水分解

物などの食品由来の成分が化粧品や医薬部外品に添加物として使用されていることを「知っている」と回答した医師は242名(87%)であり、大部分の医師は認知していた一方で、前年度と同様に、化粧品や医薬部外品に食品由来の成分が添加されていることを知らない医師もいることが明らかとなった(図7)。

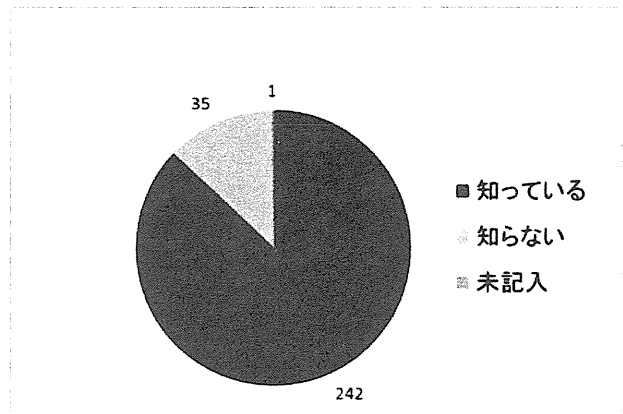


図7. 食品由来成分使用の認知度

9. 「茶のしずく」アレルギー患者診察の有無

「茶のしずく」洗顔石鹸使用により、小麦アレルギーを発症した患者を診察した経験があると答えた医師は35名(12.6%)であった。

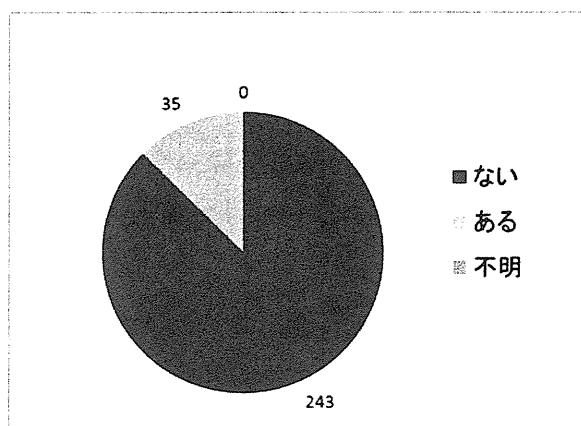


図8. 「茶のしずく」アレルギー患者診察の有無

10. 「茶のしずく」アレルギー患者登録の有無

日本アレルギー学会特別委員会では、「茶のしずく」洗顔石鹸の使用により小麦アレルギーを発症し

た患者を診察した医師に、専用の登録サイトへの患者登録を依頼しているが、本調査の結果では、「茶のしずく」アレルギー患者診察経験のある医師 35 名中、「登録していない」と回答した医師は 27 名で約 77%を占めていた。(図 9)

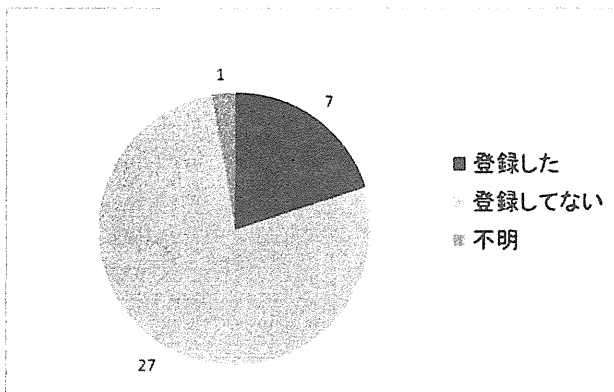


図 9. 患者の登録について

患者登録をどのように知ったかについては、7 名中、3 名が「学会 HP」と答えていた。また、前年度の「本アンケート調査」によって知ったと答えた医師が 2 名いた(図 10)。

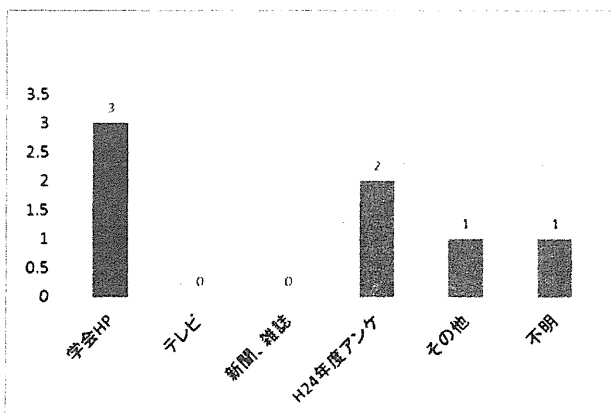


図 10. 登録制度をどのように知ったかについて

11. 小麦以外の加水分解物によるアレルギー発症について

小麦以外の加水分解物を添加した化粧品、あるいは医薬部外品を使用して食物アレルギーを発症した症例を経験したと答えた医師は 3 名であった(図 11)。

患者の状況を表 1 に示した。いずれも、原因物質は特定できていないが、アナフィラキシー、呼吸苦など重篤な症状を呈している症例もあることから、発症頻度は少ないものの、注意を要する。

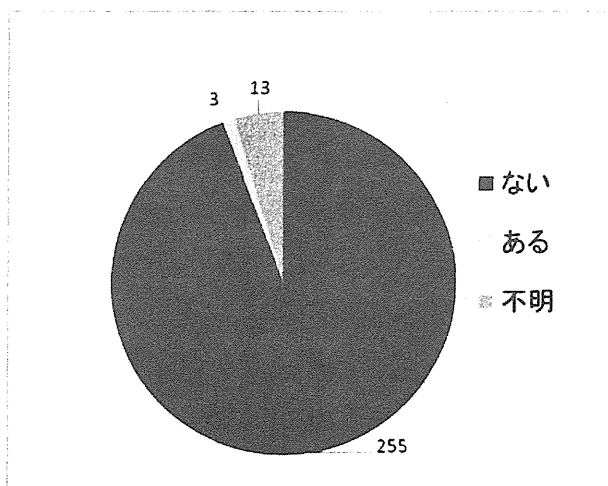


図 11. 小麦以外の加水分解物症例

表 1. 患者の状況

報告番号	原因商品	件数	使用期間	患者の性別	患者の年齢	発祥部位	他アレルギー疾患の有無
1	化粧品			女性			
2	不明	2~3	2回	女性	50~59歳	体躯・全身のかゆみ	無
3	不明	1	不明	女性	60~69歳	アナフィラキシー、喘息、呼吸苦、顔面浮腫、全身蕁麻疹	有

17. その他

化粧品や医薬部外品に添加されている食品由来成分について意見を以下に列記した。

現状については、

- 成分に関して含有量の表記がされていないものが多い。同じ成分でも純度、製造法によってアレルギーの発生頻度は異なると思う。

- ・患者が副作用と考えず問診で話さないケースが多いと思う。一般用医薬品を含め情報が医師に入っていない。
- ・この数年、化粧品でのトラブルが多い（石ケンや美白に効果があるもの）ようだが、規制があまいのではないか。
- ・食品由来成分に対するアレルギーの反応だと気付かなかったケースはあるかもしれない。
- ・女性の化粧品の内容やアレルギーの情報がないため診断できない。
- ・医薬品とちがい、イエローレター（「緊急安全性情報」）がないため、いったん問題が発生すると把握が難しい。
- ・患者はみな副作用がないものであると信じているだけに危険である。
- ・潜在的にはまだ他にも原因物質があるのでは、とは感じている。
- ・最近、「経皮感作」ということがさかんに言われるようになったので、いろいろな物質で今後問題がおこりそうな気がします。
- ・不明な添加物が含まれている場合が多いので気をつけて使用しなければならないと思う。
- ・最近豆乳を含む石鹸などが市販されており、アレルギーをおこす可能性があると思う。食品をせっけんなどに混ぜることはやめて頂きたい。
- ・化粧の若年化など以前よりリスクは高まっていると考える。他方で過度の制限でアレルギーとは異なる影響の経験もあり、添加物の情報提供が大事である。
- ・何らかの使用基準が必要ではないか。
- ・規制、罰則が甘いと思う。

さらに、要望としては、

- ・今までの小さな字での記載を大きくし、特に食品由来や生物由来は別表記とし販売時の説明を義務づけるような、法整備を検討してはどうか。

- ・（目で確認できるものについては）国民全体に広く周知し、迅速な対応がとれるよう対応等の立案をお願いしたい。
- ・医師会などのメールを通じて情報がほしい。
- ・テレビコマーシャルの宣伝ももう少し規制した方がよい。
- ・擬似薬品の広告宣伝に歯止めが必要だと考える。
- ・数多くある添加物で、何がアレルギーを発症するか明確な所はなく、簡単に良し悪しの判断できないが、症例の蓄積と情報ネットワークでより早期に発症物質が判明できれば、被害は最小限に食い止められると思う。
- ・食品由来成分の添加物に対する反応は個人差があると思うので、一律に禁止することは無理だと思うが、十分に検討してから製品化する努力を惜しまないで頂きたい。
- ・化粧品、医薬部外品などによる健康被害発生の監視迅速に被害拡大の防止策を実行できる強力な国の体制を確立してもらいたい。
- ・誇大広告の規制等を迅速に進めることを期待する。
- ・ビタミン剤、ミネラル、諸種食品栄養成分を添加して、皮膚から吸収され、又、皮膚組織の栄養成分となるごとき効能を書き並べているが、根拠がどこまで実証的であるのか、調査が望ましい。
- ・食品由来だから安心、安全とあまり思わせない宣伝を願う。

以上のような意見が挙げられた。

D. 考察

アンケートの回収率は7.0%と低値であった。これは、昨年とほぼ同じ医療機関からの回答が多くを占めていることが推定される。

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などの傾向についても昨年と同様であった。

「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」への登録に関しても、昨年同様、登録していないと回答した割合が高い。一方、登録サイトにおける昨年の記録では、昨年度に本調査を実施した時期である1月期に急激に登録者数が増加している。

小麦以外の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アレルギーなどの健康被害が起きているかについては、3名の医師が症例を経験していると答えているが、原因物質など詳細については、明らかにすることは出来なかった。その一因として、回答者の多くが開業医であり、検索システムがないため、過去のカルテを精査することが困難であることが考えられる。本調査の対象地域は、北海道であり、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、前年度の調査において、「茶のしずく」洗顔石鹸以外の小麦加水分解物による発症例が確認できなかったことも考慮すると、小麦以外の加水分解物を添加した化粧品や医薬部外品によるアレルギー発症のリスクについても、あまり高くはないものと推定される。

小麦、およびその他の食品の加水分解物を使用した化粧品や医薬部外品による食物アレルギー発症に関して、小麦タンパク質、「茶のしずく」洗顔石鹸の特殊性が大きく影響している可能性が考えられる。すなわち、小麦に含まれるタンパク質は、いずれもアミノ酸組成が非常によく似ており、グルタミンを多く含むため加熱加水分解により脱アミド化がおきやすいこと、「茶のしずく」洗顔石鹸で使用された小麦加水分解物の平均分子量が比較的大きいこと、さらに、販売個数が多かったことなどの要因が重なったことが、発症の一因として考えられる。

E. 結論

・小麦以外の食品由来の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されたが、非常に少なかった。しかし、発症した場合、アナフィラキシーなど重症化する可能性があるため、注意が必要である。

・食品由来であっても、化粧品や医薬部外品に使用される場合には、アレルギー発症のリスクがあることを医師を介して、あるいは、国民へ直接、効果的に情報を伝えることが重要である。

・化粧品や医薬部外品を製造するメーカーだけが製品に対する責任を負うのではなく、素材を供給するメーカーにおいても、厳しく安全性について検討する必要があると考えられる。

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*. 110, 305-306, 2013.
2. Nakagawara, R., Itagaki, Y., Kohno, M., Matsukura, S., Miyazawa, M., Kumasaka, K., Kojima, T., Ikezawa, Z., Aihara, M. Analysis of Novel Soybean Allergens That Cause Food-Induced Anaphylaxis. *Food Sci. Technol. Res.* 19, 617-621, 2013

2. 学会発表

なし

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 25 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 25 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】 今年度の本調査は、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食品由来の加水分解物（小麦加水分解物を除く。たとえばコラーゲン加水分解物など）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、FAX にて回収いたします。

送信先 FAX 番号（フリーダイヤル） 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 1 日（水）～1 月 31 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.ac.jp

をしてください。

日本アレルギー学会HP テレビ 新聞・雑誌 平成24年度の本アンケート調査

その他

【問11】 食品由来加水分解物（小麦加水分解物を除く。コラーゲン加水分解物など。シルクタンパク質加水分解物、真珠タンパク質加水分解物を含む）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食物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）

「ない」と答えられた方は、【問14】にお進みください。

【問12】 【問11】で「ある」と答えた方にお聞きします。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。

例) 商品名：〇〇洗顔石鹸 原因物質名：豚コラーゲン加水分解物 件数： 3 件
メーカー名： 〇〇化粧品(株)

1. 商品名： 原因物質名： 件数： 件
メーカー名：

2. 商品名： 原因物質名： 件数： 件
メーカー名：

3. 商品名： メーカー名： 件数： 件
メーカー名：

【問13】 【問11】で「ある」と答えた方にお聞きします。

①原因となった食品由来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） 9. 不明

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. 口腔・咽喉頭部； _____ 例 (_____)
5. 気道； _____ 例 (_____)
6. 体躯； _____ 例 (_____)
7. アナフィラキシー； _____ 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。