

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:

医薬部外品のうち内服薬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: 医薬部外品のうち内服薬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10年(2004～2013年)にわたり調査を行った。結果: 医薬部外品のうち内服薬による副作用報告は本邦においてウコンによる薬疹4例の報告が最も多かった。また、漢方に用いられる生薬では、麻黄、茴香(ウイキョウ)、縮砂(シュクシャ)による薬疹でそれぞれ1例、甘草によるアナフィラキシーで1例の報告を認めた。ビタミンでは、フルスルチアミン(ビタミンB1)による薬疹で1例、リン酸リボフラビンナトリウム(ビタミンB2)によるアナフィラキシーショックで1例の報告を認めた。諸外国では acetaminophen による蕁麻疹13例、アナフィラキシー3例の報告が最も多かった。考察: 医薬部外品のうち内服薬による健康被害の報告は少ないが、比較的安全と考えられている成分でも健康被害を起こすことがあり、一層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

B. 研究方法

医薬部外品のうち内服薬によるアレルギー

A. 研究目的

本研究は医薬部外品の不適切使用による接触皮膚炎・アレルギー等の健康被害に関して国内外での発生報告事例を中心に文献的調査を行うことを目的としている。

平成24年度は化粧品など外用薬を中心に調査を行い、診断用の試薬がある成分の接触性皮膚炎の報告や食物成分を使用した製品によるアナフィラキシーの報告があることをまとめた。

平成25年度はドリンク剤・胃腸薬などの内服薬を中心に健康被害の調査を行った。

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10年(2004～2013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	ドリンク剤, 胃腸薬, カルシウム含有保健薬, 健胃薬, 瀉下薬, 消化薬, 生薬, 生薬含有保健薬, 整腸薬, ビタミン含有保健薬, アレルギー
PubMed	over the counter, nonprescription, allergy

## C. 研究結果

医中誌、Pubmed 検索による医薬部外品のうち内服薬に関するアレルギー発症事例の検索結果を表 2、表 3 に示す。それぞれの検索によって得られた報告症例数を表 4、表 5 に示す。アナフィラキシーの症例報告を表 6 に示す。本邦ではウコンによる薬疹 4 例の報告が最も多かった(表 4)。また、漢方に用いられる生薬では、麻黄、茴香(ウイキョウ)、縮砂(シュクシャ)による薬疹でそれぞれ 1 例、甘草によるアナフィラキシーで 1 例の報告を認めた(表 4、表 6)。ビタミンでは、フルスルチアミン(ビタミン B1)による薬疹で 1 例、リン酸リボフラビンナトリウム(ビタミン B2)によるアナフィラキシーショックで 1 例の報告を認めた(表 4、表 6)。諸外国では acetaminophen による蕁麻疹 13 例、アナフィラキシー 3 例の報告が最も多かった(表 5)。

表 2. 検索結果(医中誌)

keyword	検索結果数
ドリンク剤	88
胃腸薬	3073
カルシウム含有保健薬	0
健胃薬	23
瀉下薬	24
消化薬	3098
生薬	572
生薬含有保健薬	0
整腸薬	84
ビタミン含有保健薬	2

表 3. 検索結果(PubMed)

keyword	検索結果数
over the counter, nonprescription	261

## D. 考察

1. 医薬部外品によるアレルギー等の健康被害の報告は、外用薬が多いもので 1 成分あたり 1000 名近くの報告があったことに対して、内服薬は多いものでも 1 成分あたり 10 数名の報告であった。

これは国内外で医薬部外品の内服薬に用いる

ことができる成分を、適切に判断できていることが示唆された。一方、文献調査の限界として、内服薬による健康被害のうち軽症事例を把握しきれていない可能性が考えられた。

2. 症例は少ないが、小児の解熱鎮痛薬として頻用されるアセトアミノフェン(acetaminophen)、漢方の 1 成分である甘草、ドリンク剤に含まれるリン酸リボフラビンナトリウム(ビタミン B2)などでアナフィラキシー発症例の報告があった。このため、これらの成分でもアナフィラキシーが起こる可能性について注意が必要である。

## E. 結論

医薬部外品のうち内服薬は、外用薬と比べて健康被害の報告は少なかった。しかし、比較的安全と考えられている成分でも健康被害を起こすことがあり、一層注意喚起することが必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K. Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children.. J Allergy Clin Immunol. 2013 ; 132(4) : 976-978
- 2) Simons FE, Arduzzo LR, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, Lockey RF, Sanchez-Borges M, Senna GE, Sheikh A, Thong BY, Worm M. World allergy organization anaphylaxis guidelines: 2013 update of the evidence base.. Int Arch Allergy Immunol. 2013 ; 162(3) : 193-204
- 3) M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondo. Pediatric allergy and immunology in Japan. Pediatric Allergy and Immunology 2013 ; 24(7) : 704-14

- 4) Ohta K, Jean Bousquet P, Akiyama K, Adachi M, Ichinose M, Ebisawa M, Tamura G, Nagai A, Nishima S, Fukuda T, Morikawa A, Okamoto Y, Kohno Y, Saito H, Takenaka H, Grouse L, Bousquet J.. Visual analog scale as a predictor of GINA-defined asthma control. The SACRA study in Japan.. *J Asthma*. 2013 ; 50(5) : 514-21
- 5) Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H.. Molecular and immunological characterization of  $\beta$ -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe.. *Int Immunol*. 2013 ; [Epub ahead of print] :
- 6) G W Canonica, I J Ansotegui, R Pawankar, P Schmid-Grendelmeier, M van Hage, C E Bae-na-Cagnani, G Melioli, C Nunes, G Passalacqua, L Rosenwasser, H Sampson, J Sastre, J Bousquet, T Zuberbier and WAO-ARIA-GA2LEN Task Force: K Allen, R Asero, B Bohle, L Cox, F de Blay, M Ebisawa, R Maximiliano-Gomez, S Gonzalez-Diaz, T Haahtela, S Holgate, T Jakob, M Larche, P M Matricardi, J Oppenheimer, L K Poulsen, H E Renz, N Rosario, M Rothenberg, M Sanchez-Borges, E Scala, R Valenta. A WAO · ARIA · GA2LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organization Journal* 2013 2013; [Epub ahead of print] :
- 7) 今井孝成, 海老澤元宏. 全国経口食物負荷試験実施状況 -平成 23 年即時型食物アレルギー全国モニタリング調査から-. *アレルギー* 2013 ; 62(6) : 681-8
- 8) 海老澤元宏, 伊藤浩明. ピーナッツアレルギー診断における Ara h 2 特異的 IgE 抗体測定の意義. *日本小児アレルギー学会誌* 2013 ; 27(4) : 621-8
- 9) 今井孝成, 杉崎千鶴子, 海老澤元宏. アナフィラキシー症状におけるアドレナリン投与のタイミングに関する意識調査. *アレルギー* 2013 ; 62(11) : 1515-21
2. 学会発表
  - 1) Motohiro Ebisawa. Plenary Symposium : Management of food allergy. EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy 2013.6.22-26
  - 2) Motohiro Ebisawa. Scientific presentation : Oral Immunotherapy for Food Allergy. 7th International Summit on Allergic Diseases. Beijing, China 2013.7.27
  - 3) Motohiro Ebisawa. Symposium2: Immunotherapy in respiratory allergy. APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand 2013.10.2-4
  - 4) Motohiro Ebisawa. Symposium3 : Recent advance in food allergy diagnosis. APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand 2013.10.2-4
  - 5) Motohiro Ebisawa. FA Symposium3 : Food allergen immunotherapy, can anyone develop tolerance?. APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand 2013.10.2-4
  - 6) Motohiro Ebisawa. Scientific program : Use of Allergen Components: A New Era in Allergology. WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics 2013. Chicago, USA 2013.12.13-14
  - 7) 海老澤元宏, 柳田紀之, 小倉聖剛, 佐藤さくら. イブニングシンポジウム : 食物アレルギーに対する経口免疫療法の意義と作用機序. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市 2013.5.11-12
  - 8) 海老澤元宏, 林典子, 杉崎千鶴子, 飯倉克人. 一般演題 : エリスリトール (甘味料) 等の摂取による即時型アレルギー全国調査. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市 2013.5.11-12
  - 9) 海老澤元宏. シンポジウム : 小児気管支喘息ト関連する他のアレルギー疾患. 第 23 回国際喘息学会 日本・北アジア部会. 千代田区 2013.6.28-29
  - 10) 海老澤元宏. シンポジウム 1 : 食物アレルギーの最新の対応. 第 37 回日本小児皮膚科学会. 港区 2013.7.14-15
  - 11) 海老澤元宏. 第 5 回研究小集会 : 鶏卵アレルギーに関する最近の話題. 第 60 回日本食品科学工学会. 日野市 2013.8.29-31

- 12) 海老澤元宏. Presidential Plenary : 自分の経験から次世代の先生方へのメッセージ. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜市 2013.10.19-20
- 13) 海老澤元宏. シンポジウム 1: 学校におけるアレルギー対応 (沙清さん追悼シンポジウム) 学会の立場で. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜市 2013.10.19-20
- 14) 海老澤元宏. シンポジウム 5: 経口免疫療法の現状-急速法・緩徐法のまとめ-. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区 2013.11.28-30
- 15) 海老澤元宏, 佐藤さくら. イブニングシンポジウム 10: ピーナッツ・大豆アレルギー診療におけるコ

ンポーネント特異的 IgE 測定の意義・活用方法. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区 2013.11.28-30

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表 4. 報告症例数(アナフィラキシー症例を除く、医中誌)

製品	原因物質	論文数	薬疹	肝機能障害	作用
ウコン茶など	ウコン	4	4		
麻黄附子細辛湯	麻黄	1	1		発汗作用 鎮咳作用
胃腸薬	茴香(ウイキョウ)	1	1		健胃作用
胃腸薬	縮砂(シュクシャ)	1	1		健胃作用
胃腸薬	不明	1	1		
センナ茶	センノシド	1	1		緩下作用
緩下薬	フェノールフタレイン	1	1		
ドリンク剤	フルスルチアミン (ビタミン B1)	1	1		
中国製ダイエット用健康食品	不明	2		2	
防風通聖散	不明	1		1	
アガリクス	カワハリタケ	1		1	

表 5. 報告症例数(PubMed)

製品	原因物質	論文数	蕁麻疹	アナフィラキシー	薬疹	作用
解熱鎮痛薬	acetaminophen	1	13	3		解熱鎮痛
解熱鎮痛薬	naproxen	1			2	解熱鎮痛

表 6. アナフィラキシー症例(医中誌、Pubmed)

製品	原因物質	年齢	性別	症状	報告年	雑誌
大黃甘草湯	甘草	31	女性	アナフィラキシー	2007	アレルギー
ドリンク剤	リン酸リボフラビンナトリウム (ビタミン B2)	23	女性	アナフィラキシー ショック	2008	アレルギー
ドリンク剤	Major Royal Jelly protein 1,2	17	男性	アナフィラキシー	2011	皮膚病診療
クラッシュゼリー	Major Royal Jelly protein 1,2	18	男性	アナフィラキシー	2011	昭和医学会雑誌
鎮咳薬	Clobutinol	38	男性	アナフィラキシー	2007	Emerg Med J

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。

本年度は生存時間分析(Survival analysis)のモデルにより、石鹼使用中止後の経過期間と小麦アレルギー症状との関係について検討した。石鹼使用中止からの時間が経過するほど、略治状態まで改善する患者の割合が増加している傾向が示されているが、石鹼中止後 4-5 年を経過しても略治に至っているものは半数に達していない。現在、略治に至っていない者の臨床症状が、今後間違いなく改善して行くのかどうかも明らかでなく、これらの患者に関しては今後も注意深い経過観察が必要であると考えられる。

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  
齋藤 明美 国立病院機構相模原病院  
臨床研究センター

A. 研究目的

(旧)茶のしずく石鹼®(悠香)の使用により加水分解コムギ(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の、事後の経過について明らかにする。

本年度は、生存時間分析(Survival analysis)の統計モデルにより、石鹼使用中止から経過期間と小麦アレルギー症状の改善との関係について検討した。

B. 研究方法

1. 対象患者

NHO 相模原病院アレルギー科を受診した、以下の3つの条件を満たす患者を調査対象とした。

- ① 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)」を満たす。
- ② 2012年8月までに当科に初診。
- ③ 2012年9月以降1回以上の受診歴がある。

上記①②を満たす患者84名のうち、③も満たすものが61名存在した。61名を調査対象とした。

## 2. 調査期間と調査対象

初診時から 2013 年 10 月 30 日までの、カルテ情報。初診時のカルテから抽出した調査項目は表 1 に示した。外来受診ごとに以下項目を評価した。

< 定期外来受診時の評価項目 >

### ✓ 投薬状況

抗ヒスタミン薬の予防内服の有無

### ✓ 小麦摂取状況

安静時の摂取状況

軽運動前の摂取状況

中等度運動前の摂取状況

強運動前の摂取状況

### ✓ 特異的 IgE 抗体価

小麦-IgE

グルテン-IgE

ω 5-gliadin-IgE

グルパール 1 9 S-IgE

## 3. アウトカム

今回の検討では、小麦を通常に摂取して中等度の運動（スポーツとして行う激しい運動ではなく、息が切れない程度の、日常生活で行う範囲内の運動）を症状なく習慣的に 3 か月以上行っている状態を「略治」と定義し、これをアウトカムとした。

## 4. 統計解析

調査対象者の選択バイアスの有無の検討のために、調査対象者と非対象者の背景因子の比較をした。

Kaplan-Meier) 曲線にて (旧) 茶のしずく石鹼中止から経過期間と”略治”状態まで改善したものの割合との関係を示した。

コックス比例ハザードモデル (Cox's proportional hazard model) にて”略治”の予測因子の検討を行った。

解析は SPSS (IBM 社) を用いて行った。

## 5. 倫理

本研究は、国立病院機構相模原病院倫理委員会の承認を経て行われた。

## C. 研究結果

方法 1. ①②の条件を満たす患者がカルテ調査で 84 名存在したが、継続的に受診しており③の条件を満たす患者は 61 名 (=本研究調査対象者) しか存在しなかった。最初に、調査対象者のバイアスの有無を評価するために、84 名のうち今回調査対象となった 61 名と、対象にならなかった 23 名に関してその背景因子に差異があるかどうか検討した (表 2)。両群で有意差を認めたのは年齢と、小麦摂取による全身性皮膚症状の 2 つの因子のみであった。

図 1 に調査対象者 61 名の石鹼使用中止からの経過期間と「略治」状態まで改善したものの割合との関係を示す Kaplan-Meier 曲線を示す。石鹼使用中止後 3 年 (36 か月) で累積略治者の割合が 23%、4 年 (48 か月) で 28%であった。経過中に、研究期間の終了という理由以外の理由で観察打ち切りとなった患者は 1 名のみ (外来に受診しなくなった) であった。

表 3 にコックス回帰分析による、各背景因子と略治の関係について示した。安静時誘発のエピソード、小麦アレルギー症状として全身性皮膚症状、呼吸器症状があると、略治しにくい (すなわち、予後が悪い) という傾向を認めた。また、小麦、パンによる Skin prick test 膨疹径、小麦、グルテン、グルパール 1 9 S への特異的 IgE 抗体価が高いと予後が悪い傾向を認めた。

表 4 に示すのは、表 3 で有意差を認めた背景因子をステップワイズ (変数増加法) ですべて投入したコックス回帰分析の結果である。表に示した因子以外の因子はモデルから除外され、このモデ

ルから、グルテンに対する IgE 抗体価高値と、安静時の症状誘発のエピソードがあるという因子があると、有意に略治しにくいという結果が得られた。

#### D. 考察

本研究は、主に当科に定期通院をしている患者が対象になっている。調査対象患者は非調査対象患者に比べて、年齢が低い傾向を認めた。これは、若年患者は患者側の都合で定期通院が困難となりやすいためであると考えられる。その他の因子では一つを除き有意差を認めるものは無かった。研究開始前に、調査対象患者、すなわち定期通院患者は、一般的な患者に比べて、重症度の高い患者に偏っている可能性を危惧していたが、実際には明らかなそのような傾向は無かった。したがって、本研究の結果の外的妥当性はある程度担保されていると考えている。

Kaplan-Meier 曲線に示したとおり、経年的に「略治」状態になる患者が増加はしているが、石鹼中止後4年を経過してもその割合は28%に留まっていた。一方で本研究結果としては示していないが、4年経過しても一切小麦摂取ができていない患者も少なからず存在している。小麦アレルギー症状の改善傾向がすべて患者において例外なく認められているのかどうかは明らかではない。

初診時の特異的 IgE 抗体価が高く、安静時にも小麦アレルギー症状が誘発されていることが、予後不良の危険因子として見出された。すなわち、概して初診時に重症であった患者は、その後の経過も良好でない傾向が認められている。

#### E. 結論

生存時間分析 (Survival analysis) のモデルによ

り、石鹼使用中止後の経過期間と小麦アレルギー症状との関係について検討した。石鹼使用中止からの時間が経過するほど、略治状態まで改善する患者の割合が増加している傾向が示されているが、石鹼中止後4-5年を経過しても略治に至っているものは半数に達していない。現在、略治に至っていない者の臨床症状が、今後間違いなく改善して行くのかどうかも明らかでなく、これらの患者に関しては今後も注意深い経過観察が必要であると考える。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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.

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 Charac-

teristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation. Allergol Int. 2013 Jun 25.

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.

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.

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

## 2. 学会発表

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 特別プログラム 2013. 1. 27 東京

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 イブニングシンポジウム 2013. 5. 11 横浜

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 シンポジウム 2013/10/19 横浜

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ゲン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 シンポジウム 2013. 11. 29 東京

## 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



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) ドットプロット、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。

表1 初診時の調査項目

Demographics	(旧) 茶のしずく石 鹼の使用状況	小麦アレルギー症状 (初診時)	アレルギー検査 (初診時)
初診時年齢	使用開始年月	これまでの症状の回数	SPT (小麦、パン、GLP19S)
性別	使用中止年月	これまでの An の回数	IgE (小麦、グルテン、GLP19S)
アレルギー性合併 症 (AR, AD, BA)	使用期間 (月)	運動誘発の有無	総 IgE
精神疾患の合併	使用時の接触症状 の有無	非運動時の症状誘発の 既往	
		誘発症状の内容	

表2 調査対象者と非調査対象者の背景因子の違い

	調査対象者 N=61	非調査対象者 N=23	P value
初診時年齢 (yrs, median)	42	36	<b>0.006</b>
性別(女性、%)	100%	100%	n.s.
喫煙習慣あり(%)	10%	9%	n.s.
石鹼使用状況			
使用期間(month, median)	25.5	22	n.s.
使用開始から発症までの期間(month, median)	18	14	n.s.
使用中止から初診までの期間 (month, median)	5	8	n.s.
使用時の接触蕁麻疹症状あり (%)	74	67	n.s.
合併症 (%)			
AR	49	57	n.s.
AD	10	22	n.s.
BA	10	9	n.s.
何らかの精神疾患	5	4	n.s.
初診までの小麦アレルギー発作回数 が5回以上 (%)	59	68	n.s.
運動誘発のエピソードあり (%)	93	96	n.s.
安静時誘発のエピソードあり (%)	61	64	n.s.
小麦アレルギー症状 (最も重篤な時)			
眼瞼・鼻症状	85%	96%	n.s.
全身性皮膚症状	<b>82%</b>	<b>59%</b>	<b>0.043</b>
呼吸器症状	34%	18%	n.s.
消化器症状	49%	46%	n.s.
血圧低下とその関連症状	39%	41%	n.s.
Skin prick test 膨疹径			
小麦 (mm, median)	1	1	n.s.
パン(mm, median)	1	2	n.s.
グルパール 19S 0.01%(mm, median)	4	3	n.s.
血清総 IgE 値 (IU/mL, 対数変換値 (底 10) ,median)	2.105	2.188	n.s.
特異的 IgE 抗体価(IU/mL, 対数変換値 (底 10) ,median)			
コムギ	0.0455	-0.0808	n.s.
グルテン	0.1873	0.0336	n.s.
グルパール 19S	0.8610	0.7057	n.s.

図1 カプランマイヤー曲線：石鹼使用中止からの経過期間と「略治」状態まで改善したものの割合

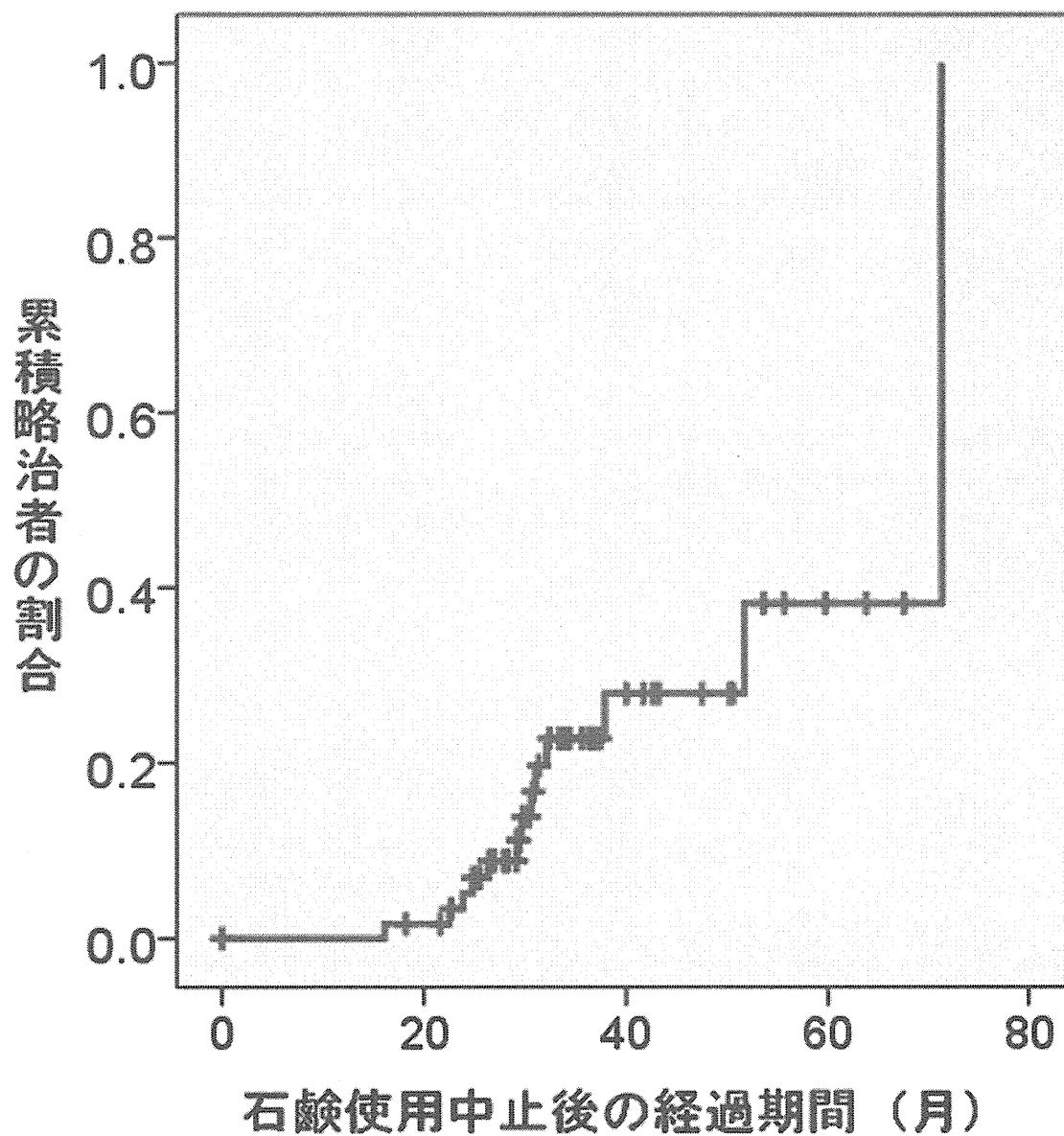


表 3. 略治の予測因子（調整されていないハザード比（95%信頼区間））

初診時の因子	Unadjusted HR (95%CI)	P value
初診時年齢 (per 1-year increase)	0.97 (0.92-1.03)	n.s.
喫煙習慣あり	0.62 (0.09-4.46)	n.s.
石鹸使用状況		
使用期間(per 1-month increase)	1.01 (0.97-1.04)	n.s.
使用開始から発症までの期間(per 1-month increase)	1.01 (0.97-1.06)	n.s.
使用中止から初診までの期間 (per 1-month increase)	0.96 (0.91-1.02)	n.s.
使用時の接触蕁麻疹症状あり	0.50 (0.16-1.64)	n.s.
合併症		
AR	0.70 (0.22-2.23)	n.s.
AD	0.04 (0.00-139.88)	n.s.
BA	0.04 (0.00-151.35)	n.s.
何らかの精神疾患	0.05 (0.00-44724.99)	n.s.
初診までの小麦アレルギー発作回数が5回以上	0.32 (0.09-1.06)	0.061
運動誘発のエピソードあり	0.42 (0.09-1.92)	n.s.
安静時誘発のエピソードあり	<b>0.17 (0.05-0.64)</b>	<b>0.008</b>
小麦アレルギー症状（最も重篤な時）		
眼瞼・鼻症状	2.01 (0.26-15.60)	n.s.
全身性皮膚症状	<b>0.31 (0.10-0.99)</b>	<b>0.047</b>
呼吸器症状	<b>0.21 (0.05-0.81)</b>	<b>0.023</b>
消化器症状	0.31 (0.07-1.42)	n.s.
血圧低下とその関連症状	0.44 (0.12-1.65)	n.s.
Skin prick test 膨疹径		
小麦 (per 1-mm increase)	<b>0.56 (0.33-0.96)</b>	<b>0.033</b>
パン (per 1-mm increase)	<b>0.60 (0.37-0.98)</b>	<b>0.043</b>
グルパール 19S 0.01% (per 1-mm increase)	0.81 (0.61-1.08)	n.s.
血清総 IgE 値 (IU/mL, 対数変換値 (底 10) )	0.38 (0.11-1.28)	n.s.
特異的 IgE 抗体価(IU/mL, 対数変換値 (底 10) )		
コムギ	<b>0.10 (0.14-0.65)</b>	<b>0.017</b>
グルテン	<b>0.13 (0.03-0.65)</b>	<b>0.013</b>
グルパール 19S	<b>0.27 (0.08-0.91)</b>	<b>0.034</b>

HR; Hazard ratio

CI; Confidence interval

n.s.; not significant

表 4 コックス回帰分析(ステップワイズ 変数増加法)による多変量解析の結果

	Adjusted HR (95%CI)	P value
Log グルテン特異的 IgE 抗体価	0.12 (0.02-0.58)	0.009
安静時誘発のエピソードあり	0.14 (0.03-0.60)	0.008

その他の因子はモデルから除外された。

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25年度)

医薬部外品等によるアレルギー発症例の診断法に関する研究

研究分担者 松永 佳世子 藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 教授

研究要旨:

加水分解コムギ末グルパール 19S(GP19S)含有石鹼使用による即時型コムギアレルギーの健康被害は、化粧品に含まれる加水分解タンパク質が、経皮感作食物アレルギーを発生させるリスクがあることを示した。緊急疫学調査でGP19S以外の加水分解コムギ末による健康被害が疑われた症例 34 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑われた症例 33 例の報告を得た。H25 年度は3つの研究結果を得た。1) GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19S に対する特異的 IgE 抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていった。2) GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 $\gamma$ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。3) GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーについて、その後の詳細な症例情報の現時点における登録数は、GP19S 以外の加水分解コムギ末における健康被害が疑われる症例は 3 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は 10 例であった。一方、日本化粧品工業連合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17 種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

協力研究者

矢上 晶子

藤田保健衛生大学 医学部  
皮膚科学 准教授

佐野 晶代

藤田保健衛生大学 医学部  
皮膚科学 助教

小林 東

藤田保健衛生大学 大学院  
医学研究科 大学院生 皮膚科学専攻

中村 政志

藤田保健衛生大学 大学院  
医学研究科 研究生 皮膚科学専攻

杉浦 伸一

名古屋大学医学系研究科  
医療システム管理学寄附講座 准教授

佐々木和実

独立行政法人 製品評価技術基盤機構  
バイオテクノロジーセンター 情報解析課  
生体分子解析室 室長

西嶋 桂子

独立行政法人 製品評価技術基盤機構  
バイオテクノロジーセンター 情報解析課  
生体分子解析室 主査

安宅 花子

独立行政法人 製品評価技術基盤機構  
バイオテクノロジーセンター 情報解析課  
生体分子解析室 主任

## A. 研究目的

近年、加水分解コムギ、グルパール 19S (GP19S) を含有した石鹸使用者に即時型のコムギアレルギー患者が多発し、症例の約半数がコムギ製品摂取後にアナフィラキシー症状を示す重症例であったことから、おおきな社会問題となった。加水分解コムギは医薬部外品や化粧品の汎用原料として利用されてきたものの、これまでに大規模なアレルギー発症事例の報告はなかった。この事例は化粧品に含まれる加水分解タンパク質が、経皮感作食物アレルギーを発生させるリスクがあることを示した。また、GP19S 以外の加水分解コムギならびにその他のタンパク質も経皮感作食物アレルギーを起こし得ることが我々の緊急疫学調査 (H24-特別-指定-027; 代表研究者: 松永佳世子; 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査) で明らかになった。

この事は、GP19S の抗原を明らかにすることが、医薬部外品・化粧品への使用を避けるべき加水分解コムギの規格設定に繋がることを示唆している。そこで、GP19S の製造工程中のどこで、どの様な変化があり当該副作用事例の抗原となり得たのか、その詳細について分析した。また、GP19S 以外の化粧品原料による経皮感作により誘発された食物アレルギーの存在を明らかにすることを目的に化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査後の詳細調査を継続して施行した。

## B. 研究方法

1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価の推移と臨床症状の全国追跡調査

1-1) GP19S による即時型コムギアレルギーと考えられる症例を、医師の症例情報登録、患者問診票、および追加調査票により、全国より収集した。

1-2) 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に関する特別委員会の診断基準 (表 1) により確実例と診断できる症例を登録した。

1-3) 藤田保健衛生大学において、各施設より送付された血清を ELISA 法により GPS 特異的 IgE 抗体価を測定した。GP19S は 2013 年 11 月現在 255 施設より 1,526 例の血清送付症例があった。

1-4) 症例は施設内登録番号を付し連結可能匿名化し、個人情報管理を行った。可能な症例においては、

経時的に GP19S 特異的 IgE 抗体価を測定した。

1-5) 血清送付時にコムギ、グルテン、 $\omega$  5 に対する特異的 IgE 抗体価の検査結果、GP19S によるプリックテスト結果の情報を得た。これらの陽性判定率を求め比較した。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例 116 例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状を比較した。臨床症状の重症度は、レベル 1: 目の周りの痒み・腫れ、鼻水、レベル 2: 全身の蕁麻疹、レベル 3: 呼吸困難、下痢・嘔吐、レベル 4: 血圧低下、意識消失 (ショック) とした。

## 2. GP19S の抗原性の解析

2-1) 製造工程、及びその工程中サンプルを、片山化学工業研究所より入手した (表 2)。各製造工程サンプルと血清中 IgE 抗体の反応性を、ELISA 法、及び Western Blotting 法により評価した。

2-2) 各試料をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に供した。

2-3) 各試料を SDS-PAGE で分離し、ゲル内トリプシン消化後、質量分析装置

(LC/MS/MS) に供し、アミノ酸配列を分析した。グルテン構成タンパク質の、 $\alpha$ -グリアジン、 $\gamma$ -グリアジン、LMW-グルテニン、HMW-グルテニンについての、含有比、及び、グルタミンからグルタミン酸への変換率について評価した。

3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーの詳細調査

3-1) 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」の症例登録サイトに既に登録されている医療施設 (244 施設) および、日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会会員 (1582 施設) を対象施設とし郵送によるアンケート調査を実施した。

3-2) 緊急調査期間は平成 25 年 1 月 31 日~2 月 15 日とした。グルパール 19S 以外の加水分解コムギ末による、接触蕁麻疹や摂取後の即時型アレルギーなどの健康被害が疑われる症例もしくはコムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑

われる症例の有無について郵送による調査を行った。3-3) さらに、詳細な症例情報を収集するシステムをウェブサイト (<https://jsall.sharepoint.com/化粧品アレルギー情報/kinkyuekigaku/SitePages/Home.aspx>) (図1, 図2) 上に確立し、個々の症例の詳細情報を収集した。3-4) 同時に、日本化粧品工業連合会に化粧品中に含まれる成分のうちタンパク質を原料とする試料の提供を依頼した。

## C. 研究結果

### 1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価の推移と臨床症状の全国追跡調査

1-1) 2014年2月までの確定症例全国調査の結果、女性2,020例(96%)、男性87例(4%)、平均45.8歳(1歳男児~93歳女性)が登録された。30~60代の女性に多かった(図3)。

1-2) 全国都道府県別登録数では福岡県296例、北海道123例、東京都123例、大阪府118例、広島県109例であった。福井県が3例と最も低かった(図4)。

1-3) GP19Sは2013年11月現在255施設より1,526例に施行できた。プリックテスト陽性、陰性とELISA法の陽性、疑陽性、陰性の比較を表

で示す。プリックテストの陽性886例中ELISA法陽性は642例(72.4%)、疑陽性78例を入れた720例(81.3%)であり、ELISA法陽性の771例中プリックテスト陽性は642例(83.3%)であった(表3)。

1-4) GP19S、コムギ、グルテン、 $\omega$ 5グリアジンに対する特異IgE抗体がすべて施行されたGP19Sによるコムギアレルギー症例の597検体の陽性判定率はGP19Sが76%、と最も高く、コムギ43%、グルテン48%、 $\omega$ 5グリアジンは6%であった(表4)。

1-5) 経過の追えた404例(1246検体)の初回検査より経時的な特異的IgE抗体の価の推移を示した。減少傾向の悪い72例(17.8%)を除き多くの症例で抗体は減少していた(図5)。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例116例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状では、当初レベル3, 4の症例が、摂取時症状がない、あるいは、目が腫れるなどの軽度の症状に移行していることが判明した(図6)。

### 2. GP19S の抗原性の解析

#### 2-1) 製造工程中サンプルの抗原性評価

ELISAの結果、酸添加後、95°Cに加熱した段階で従来の小麦アレルギー患者(CO-WDEIA)の血清中IgE抗体の反応はほぼ消失し、当該疾患患者(HWP-IWA)の反応が顕著になった(図7)。

#### 2-2) SDS-PAGE の結果

酸添加直後の分解、95°Cに加熱した際のスメア状分布などが確認されるとともに、中性での可溶性が増すなどの物性変化も確認された(図8)。Western Blottingの結果、(酸添加後)95°Cに加熱した時点において、CO-WDEIAの反応性が大きく減弱するとともに、HWP-IWAにおいて低分子量から高分子量に分布する特徴的な反応が確認された(図9)。

#### 2-3) 各サンプルのサイズ排除クロマトグラフィーによる分子量分布の評価

酸添加直後、加熱時、中和時に特に大きな変化が生じ、2-1の実験において抗原性が顕著に増した段階(表4)にて、高分子量側に新たなピークの誕生が確認された(図10)。

#### 2-4) アミノ酸配列の分析

初期原料であるグルテンで多く存在するHMW-グルテニンは酸添加直後に即座に減少し、工程を経る毎にLMW-グルテニンの存在比が多くなっていった。また、上記実験にて新たに生じたピークについても、LMW-グルテニンが多く検出された(図11)。

2-5) 酸添加後、高温に加熱することでグルテンからグルタミン酸への変換率は増加した(図12)。

### 3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーの詳細調査

3-1) グルパール19S以外の加水分解コムギ末による健康被害が疑われた症例34例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分による健康被害が疑われた症例33例の報告を得た。

3-2) その後の詳細な症例情報の、現時点における登録数は、グルパール19S以外の加水分解コムギ末における健康被害が疑われる症例は3例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は10例であった(表5)。

3-3) 一方、日本化粧品工業連合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

#### D. 考察

1. GP19Sによる即時型コムギアレルギー症例は2014年2月の時点で2102例となり、登録症例の増加は、少なくなっている。本症は女性が96%と圧倒的に多く、また、年齢も30~60歳代に多くなっていた。出荷石鹼個数と報告症例数をみるとなお、登録されていない症例もあることが推測される。

本症の診断にはGP19S 0.1%溶液にプリックテスト陽性であることを診断基準に明記した。このプリックテストが最も感度が高い。コムギを摂取できいてもプリックテストは陽性の症例もあるために、コムギ製品の摂取可否をプリックテストでは判定しがたい。これには、好塩基球活性化試験、グルテニンに対する特異抗体価がより有用であるとの、日本アレルギー特別委員会での報告もあり、今後の検討を要する点である。GP19Sの抗体は多くの症例で減少しており、やがて陰性化することが推測される。

また、コムギ摂取時の惹起症状も軽症となっており、症状の出現しない症例の数も多く認められた。

2. 加水分解コムギは、医薬部外品・化粧品の汎用原料である。これまでにグルパール19S以外での甚大な副作用事例は無く、この抗原を詳細に解析することは、安全な医薬部外品・化粧品成分の規格設定において非常に重要であると考えられる。よって本研究では、グルパール19Sの製造工程サンプルの抗原性とタンパク質組成の特徴についての検討を行った。

グルパール19Sはグルテンに酸を添加し、加熱、pH4での等電点沈殿、中和、フリーズドライ、を主な工程としている。ELISA法、及びWestern Blotting法による血清中IgE抗体の反応性評価から、塩酸添加後に95°Cに加熱する工程で当該疾患に関する抗原が誕生すること、その際にCO-WDEIAの抗原は消失することが分かった。

また、SDS-PAGEの結果から、酸加熱処理の工程を経ることで、スメア状を呈する様な分子量分布、pH4

で不溶・中性で可溶という元来のグルテンから大きな物性の変化が起きていることも確認された。これらの結果から、グルパール19Sの抗原は、この物性変化に寄与した部分であると考えられた。

サイズ排除クロマトグラフィーの結果は、当該疾患に関する抗原の誕生と同時に、超巨大分子の形成を示していた。その成分は、LMW-グルテニンがリッチな、元来のグルテンとは大きく異なる組成であり、約50%のグルタミンがグルタミン酸に変化したものであった。一方で、SDS-PAGEの結果では、超巨大分子の存在が認められず、グルタミン酸への変化によって生じた電荷が作用点となった、電気的な結合による巨大分子様凝集体であると考えられた。よって、グルパール19Sの主要抗原はLMW-グルテニンの脱アミド化物であると考えられた。

S. Denery-Papiniらは、食品添加物の加水分解コムギで生じたアレルギーについて、 $\gamma$ -グリアジンの繰り返し配列の脱アミド化が原因であったことを報告している。グルパール19S中の $\gamma$ -グリアジンの検出率が決して低いものでは無い事も考慮すると、 $\gamma$ -グリアジンについても検討が必要であると考ええる。

3. グルパール19Sの事例ほど症例数は多くないが、グルパール19S以外の成分が含まれた化粧品原料による経皮感作が疑われる食物アレルギーの症例が存在することを明らかにし、さらに、それらの症例の詳細情報を収集し得た。今後、皮膚テストや血清学的検討を実施することにより原因抗原および病態の解明が可能となることが予想される。また、得られた知見を公表することにより、化粧品等に含まれる原料による経皮感作による食物アレルギーの危険性、また、化粧品成分の安全性評価基準および新規有害事象発生時の迅速な症例情報収集システムの確立の必要性を広く啓発し得ると考える。

#### E. 結論

1. GP19S経皮感作コムギアレルギーについて特異的IgE抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19Sに対する特異的IgE抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていた。



2. GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 $\gamma$ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。

3. GP19S 以外の加水分解コムギ、ならびにその他のタンパク質による経皮感作食物アレルギーについて、その後の詳細な症例情報の現時点における登録数は、GP19S 以外の加水分解コムギ末における健康被害が疑われる症例は 3 例、コムギタンパク以外の化粧品に含まれる成分における健康被害が疑われる症例は 10 例であった。一方、日本化粧品工業連合会より、加水分解豆乳タンパクや加水分解コラーゲン等、17 種類の化粧品原料の提供を受け、リスト化し、希望する施設へ配布できる準備を整えた。

#### F. 健康危険情報

化粧品に含まれた加水分解コムギにより 2102 例の全身性の即時型コムギアレルギーが発症したことは重大な健康危険情報である。

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表

1. M Thokin, N Kaniwa, Y Saito, E Sugiyama, K Kurose, J Nishikawa, R Hasegawa, M Aihara, K Matsunaga, M Abe, H Furuya, Y Takahashi, H Ikeda, M Muramatsu, M Ueta, C Sotozono, S Kinoshita, Z Ikezawa. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *The Pharmacogenomics journal* 2013(13), 60-69.
2. Masayuki Takahashi, Hirohiko Akamatsu, Akiko Yagami, Seiji Hasegawa, Shiroh Ohgo, Masamichi Abe, Yohei Iwata, Masaru Arima, Hiroshi Mizutani, Satoru Nakata, Kayoko Matsunaga. Epithelial-mesenchymal transition of the eccrine glands is involved in skin fibrosis in morphea. *Journal of Dermatology* 2013; 40: 720-725

3. Morita Y, Suzuki K, Yagami A, Isami M, Sano A, Yokoyama Y, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by N,N-diethyl-p-phenylenediamine used in water quality analysis. *Contact Dermatitis*. 2013 .69(2):118-9.
4. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of Facial Skin-Resident Microbiota in Japanese Acne Patients. *Dermatology* 2014; 228:86-92.
5. Yokoyama Y, Akita H, Hasegawa S, Negishi K, Akamatsu H, Matsunaga K. Histologic Study of Collagen and Stem Cells After Radiofrequency Treatment for Aging Skin. *the American Society of Dermatologic Surgery*. 2014; 1-8.
6. 松永佳世子, 矢上晶子, 中村政志, 佐野晶代, 小林東. (旧) 茶のしずくによる石鹼アレルギー. *公衆衛生* 2013. 77 巻, 10 号; 801-806.
7. 矢上晶子, 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義. *アレルギー・免疫*. 2013. VOL. 20, No. 2.
8. 古田加奈子, 伊佐見真実子, 矢上晶子, 鶴田京子, 田中紅, 美浦麻衣子, 廣川景子, 亀山梨奈, 稲葉弥寿子, 鈴木加余子, 松永佳世子. 化粧品パッチテスト 2009 年のまとめ. *日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会雑誌*. 2013. Vol. 7 No. 1:34-43.
9. 西村 景子, 矢上 晶子, 佐野 晶代, 古田 加奈子, 伊佐見 真実子, 松永 佳世子. 化粧品パッチテスト 2010 年のまとめ. *Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology*. 2013. 7 巻 2 号 P. 78-86.

##### 2) 学会発表

###### 2-1) 国際学会

1. Kayoko Matsunaga; Occupational contact dermatoses in asia-pacific 12th ASIA-PASIFIC environmental and occupational dermatology symposium(APEODS). 2013. 10. 21-22 .Yogyakarta Indonesia.

2-2) 国内学会

1. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討 第112回日本皮膚科学会総会 2013. 6. 14-16. 神奈川
2. 安藤亜紀、矢上晶子、佐野晶代、高橋正幸、沼田茂樹、岩田洋平、有馬豪、松永佳世子. コチニール色素によるアナフィラキシーの1例. 第264回日本皮膚科学会東海地方会. 2013. 6. 23. 愛知.
3. 松永佳世子. 美肌を目的とした食品成分の利用における安全性と効果の実際. 第13回日本抗加齢医学会総会. 2013. 6. 29. 神奈川.
4. 松永佳世子. アレルギー性疾患等 第37回日本小児皮膚科学会. 2013. 7. 14. 東京
5. 杉浦伸一、郷間宏史、浅野美香. クラウドコンピュータを利用した症例集積システムの構築-グルパール19Sによるコムギアレルギー症例の疫学調査-第51回日本医療・病院管理学会. 2013. 09. 28. 京都
6. 矢上晶子、松永佳世子. 食物アレルギーの最新情報. 第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2013. 11. 2-3. 名古屋.
7. 松永佳世子. グルパール19Sによる経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
8. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギによる経費感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
9. 中村政志、矢上晶子、相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA法によるグルパール19S特異IgE抗体評価の有用性評価. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
10. 佐野晶代、矢上晶子、小林東、中村政志、有馬豪、岩田洋平、松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギー-57例の予後調査. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
11. 矢上晶子、松永佳世子、杉浦伸一. 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
12. 中村政志、矢上晶子、佐野晶代、佐々木和実、西嶋桂子、安宅花子、松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼により生じた即時型コムギアレルギーの抗原解析. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
13. 中村亮介、中村政志、矢上晶子、酒井信夫、中村里香、安達玲子、斎藤嘉朗、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. 28-30. 東京.
14. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギにより経費感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013. 11. 28-30. 東京.
15. 松永佳世子. グルパール19Sによる経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 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. 29-12. 1. 石川.
16. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤町眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討. 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. 29-12. 1. 石川.
17. 鈴木加余子、高橋正幸、森田雄介、田中紅、佐野晶代、岩田洋平、有馬豪、矢上晶子、松永佳世子. 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを施行した症例2012年のまとめ. 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. 29-12. 1. 石川.
18. 中村政志、矢上晶子、相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA法によるグルパール19S特異IgE抗体評価を施行した全症例のまとめ. 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. 29-12. 1. 石川.
19. 佐々木和実、西嶋桂子、安宅花子、中村政志、矢上晶子、佐野晶代、松永佳世子. 加水分解コムギグルパール19Sの製造工程中試料の分子量分布変化と脱アミド化の確認. 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. 29-12. 1. 石川.

20. 矢上晶子、松永佳世子、杉浦伸一. 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査. 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. 29-12. 1. 石川.
21. 松永佳世子. パッチテストで確定できたアレルギー性接触皮膚炎2012年度の疫学調査結果. 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. 29-12. 1. 石川.
22. 矢上晶子、鈴木加余子、中村政志、佐野晶代、岩田洋平、小林東、有馬豪、松永佳世子. 経皮感作に基づく魚類 (Parvalbumin) と豆類 (Phaseolin) による食物アレルギー . 第266回日本皮膚科学会東海地方会 2013. 12. 8. 愛知.

### 2-3) 講演会

1. 松永佳世子. 成人発症の食物アレルギー：旧茶のしずく石鹸使用者のコムギアレルギーから学んだこと. エピペン Web シンポジウム. 2013. 6. 7. 東京.
2. 松永佳世子. 接触皮膚炎を楽しく診るコツ. 長野県中北信皮膚科女性の会. 2013. 7. 20. 長野県.
3. 松永佳世子. 食物アレルギーのNew face：経皮感作・経粘膜感作食物アレルギー. 第18回那須ティーチン学術集会. 2013. 7. 27. 東京.
4. 松永佳世子. 接触皮膚炎を楽しく診るコツ. 第8回東京感染症アレルギーフォーラム. 2013. 7. 11. 東京.
5. 松永佳世子. 経皮感作による食物アレルギー. 第13回皮膚疾患治療セミナー. 2013. 9. 12. 愛知.
6. 松永佳世子. パッチテスト・プリックテストのすすめ. 秋田県皮膚科談話会. 2013. 9. 28. 秋田.

### H. 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

## 茶のしずく石鹸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

【調査例】  
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 2011.10.11

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鹸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鹸等を使用して数分後から30分以内に、痒み、腫脹浮腫、鼻汁、悪夢などが出現した。  
2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、腫脹、腫脹浮腫、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あった。  
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、それより濃い溶液でブリックテストが陽性を示す。  
3-2) プラット、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。

【否定できる基準】  
4. グルパール19S 0.1%溶液でブリックテスト陰性

【疑い例】  
1, 2を満たすが3を満たさない場合は疑い例となる。  
\*ただし、2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体検査やブリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつ他のグリアンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏性よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

グルパール19S含有  
化粧品の使用経緯

即時型的小麦アレルギー症状

グルパール19Sへの特異性

## 化粧品に含まれるたんぱく質(小麦タンパク以外)における健康被害の実態調査

図2. 症例登録サイト アンケート2

表1. 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

### グルパール19Sの製造工程とID

ID	工程	概要
0	出発原料	生グルテン
1		塩酸投入後すぐ
2		40°Cに加熱
3	酸分解	塩酸を追加しつつ50°Cに加熱 (pH 0.7)
4		95°Cに加熱 (pH 0.06)
5		95°Cで40分間保持
6	等電点沈殿	50°Cまで低下したらNaOHを添加 (pH 4.14)
		冷却
7		遠心し、上澄みを除去
8	中和	NaOH添加 (pH 7)
GP19S	粉末化	フリーズドライ後、微細化

GP19S = グルパール19S

サンプルの状態



### 年齢・性別 確実症例数 2014.2.20

年齢	性別	合計	男性	女性	割合	最少年齢	最老年齢	平均
9歳以下	男	4	4	0	4.1%	1歳(男性)	93歳(女性)	45.8歳
10代	男	27	27	0	95.9%			
20代	男	148	148	0				
30代	男	421	421	0				
40代	男	617	617	0				
50代	男	387	387	0				
60代	男	285	285	0				
70代	男	190	190	0				
80代	男	12	12	0				
90代	男	1	1	0				
合計		2020	87	2107				

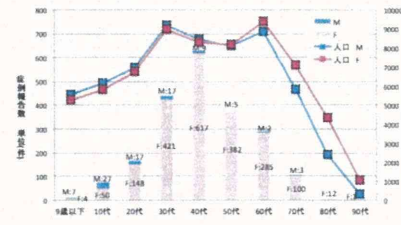


図3. 2014年2月現在の症例登録数・年齢・性別

表2. 製造工程とサンプルID

### グルパール19S以外の加水分解コムギ末における健康被害の実態調査

図1. 症例登録サイト アンケート

### 都道府県別の出荷石鹸個数と報告症例数 2014.2.20

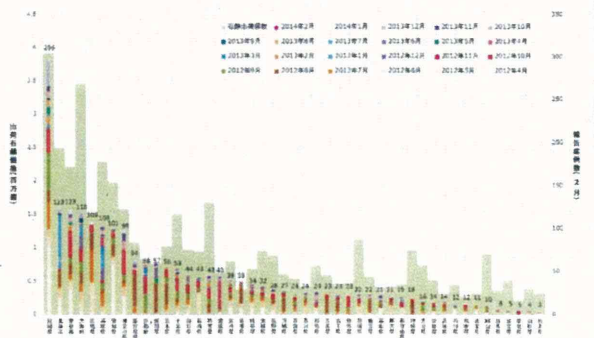


図4. 2014年2月現在の都道府県別石鹸販売個数と症例数