

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不明でなく、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。

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。

2012年8月までに当科に初診。

2012年9月以降1回以上の受診歴がある。

上記を満たす患者84名のうち、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

5-gliadin-IgE

グルパール 19S - 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. 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 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したのは年齢と、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 19S 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。

カプランマイヤー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られる。

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)茶のしずく石鹼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 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19S0.1%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	0.006
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	82%	59%	0.043
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

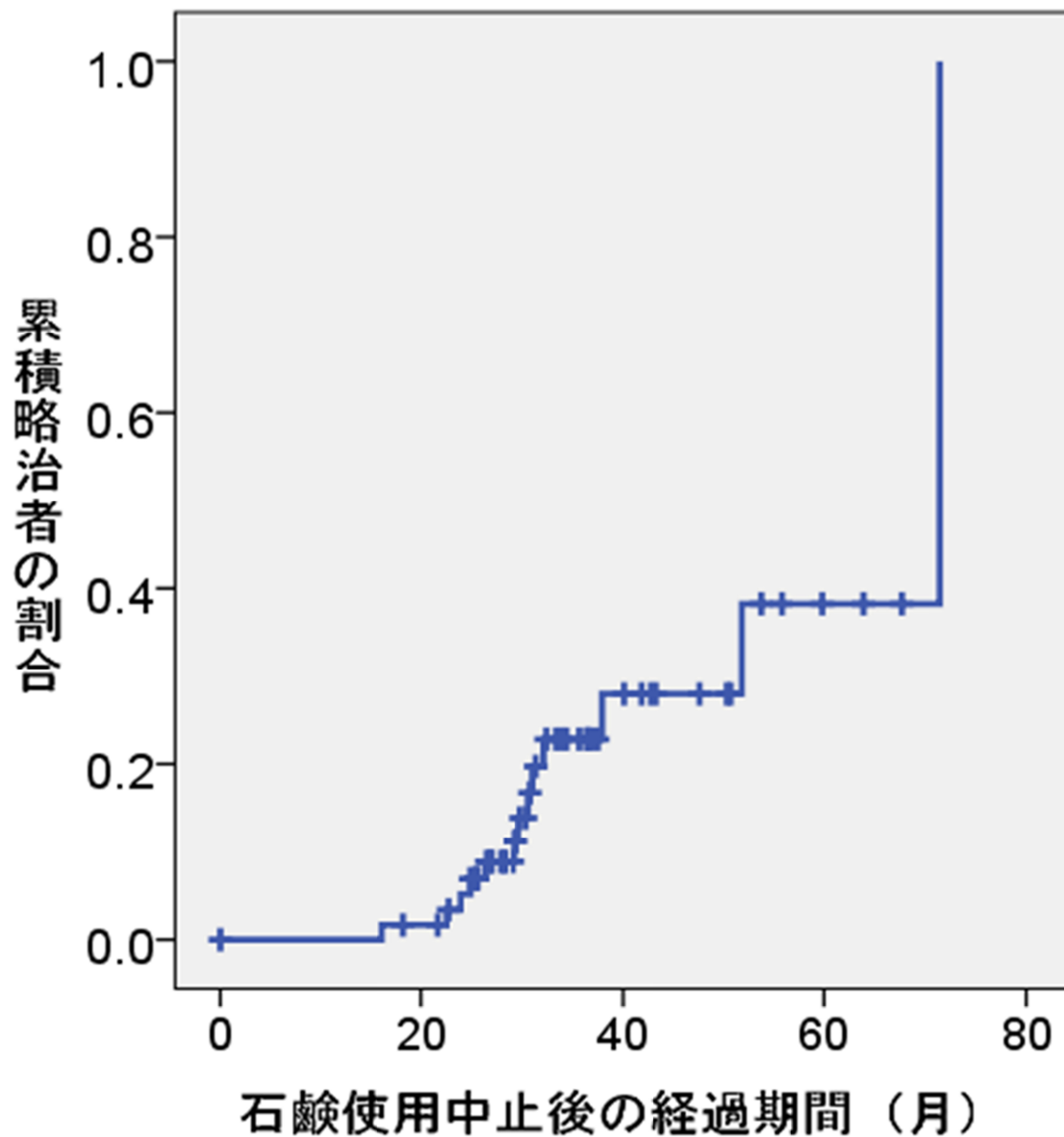


表3．略治の予測因子（調整されていないハザード比（95%信頼区間））

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	0.17 (0.05-0.64)	0.008
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	0.31 (0.10-0.99)	0.047
呼吸器症状	0.21 (0.05-0.81)	0.023
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)	0.56 (0.33-0.96)	0.033
パン (per 1-mm increase)	0.60 (0.37-0.98)	0.043
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	0.10 (0.14-0.65)	0.017
グルテン	0.13 (0.03-0.65)	0.013
グルパール 19S	0.27 (0.08-0.91)	0.034

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。