

2014/4008B

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

難治性疾患等実用化研究事業

(免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 免疫アレルギー疾患実用化研究分野)

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

平成 24-26 年度 総合研究報告書

研究代表者 森田 栄伸
平成 27(2015)年 3 月

目次

I.	総合研究報告書 -----	1
	研究代表者 森田栄伸	
II.	平成 24 年度	
	班員名簿 -----	7
	総括研究報告書 -----	8
	研究代表者 森田栄伸	
	分担研究報告 -----	21
	相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	
	片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授	
	岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	
	塩飽邦憲 島根大学 理事	
	千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	
	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授	
	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授	
	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・治療薬開発研究室長	
	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授	
	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授	
III.	平成 25 年度	
	班員名簿 -----	56
	総括研究報告書 -----	57
	研究代表者 森田栄伸	
	分担研究報告 -----	68
	相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	
	片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授	
	岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	
	塩飽邦憲 島根大学 理事	
	千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	
	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授	
	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授	
	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・治療薬開発研究室長	
	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授	
	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授	

IV. 平成 26 年度

班員名簿 ----- 107

総括研究報告書 ----- 108

 研究代表者 森田栄伸

分担研究報告 ----- 115

 相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授

 片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授

 岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長

 塩飽邦憲 島根大学 理事

 千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師

 松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授

 秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授

 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・治療薬開発研究室長

 藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

 横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授

 松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 病態解析治療学 教授

V. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 162

I. 総括研究報告書

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 森田 栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

本研究では、近年本邦にて多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて、重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) と口腔アレルギー症候群 (OAS) の本邦における診断基準の作成、治療指針の策定を行うことを目的とした。

加水分解コムギアレルギーの実態調査を、日本アレルギー学会特別委員会との協力により平成 24 年度から開始し 26 年度に完了した。平成 26 年 10 月現在、国内で 2111 名 (女性 2025 名、男性 86 名) の患者が確認された。県別の石鹼の出荷数と患者数は相関していたこと、小麦関連の血清中特異的 IgE の値が症状の重篤度と関連があり患者の 25% はアナフィラキシーショックを経験していたこと、加水分解コムギ含有石鹼の使用中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギ特異的 IgE 抗体価が低下し、平成 26 年 10 月時点での予後調査では略値の中央値は 65.3 ヶ月であることが判明した。一方、重篤な症状を呈した症例および ω -5 グリアジン特異的 IgE の高値症例は治癒しにくいことが明らかになった。加水分解コムギへの感作には加水分解コムギの分子量の大きさが関与していること、アスピリンの服用が経皮感作を促進した可能性、加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

小麦による FDEIA と OAS の診断基準を作成した。食物アレルギー患者 980 名の症例集積を行い、それぞれの診断基準の感度を検討した結果、80.0%、58.1% と算定された。さらに診断基準を満たす小麦による FDEIA と OAS の原因食品、検査の陽性率を検討した。小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第 3 の小麦アレルギーの存在が示唆された。併せて、診断精度の向上を目指して抗原解析および検査法の開発のための基礎研究を実施した。その結果、納豆アレルギーンポリリッグルタミン酸、モモアレルギーン peamaclein の同定、新規エビアレルギーン p75 protein、furoctose 1,6-bisphosphate aldolase の同定、メタロチオネインを指標とした好塩基球活性化試験の有用性、OAS の原因抗原解析における免疫ブロット法の有用性、小児の OAS の罹患は 10% 程度であること、成人の小麦アレルギーの疫学調査による有病率は 0.21% であることが明らかになった。

これまでの成果をもとに FDEIA および OAS の診療の手引きを作成し、パンフレットにして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した。

研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授
片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授
岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	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・治療薬開発研究室長
塩飽邦憲 島根大学 理事	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授
松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病態解析治療学 教授	

研究協力者

足立厚子 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長

下条直樹 千葉大学医学部小児科 教授

高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教

堀川達弥 西神戸医療センター皮膚科 部長

平郡真記子 広島大学医学部皮膚科 大学院生

伊藤浩明 あいち小児保健医療センター 部長

矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授

三原祥嗣 広島大学医学部皮膚科 准教授

A. 研究目的

本研究は、2010年以降に本邦において多発した加水分解コムギアレルギーの実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて成人の重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) および口腔アレルギー症候群 (OAS) の診断基準および治療指針を確立し、それを啓発することを目的とした。この目的のため平成24~26年度に以下の課題についての検討を行った。

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査
2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成
3. OAS の実態調査と診断基準の作成
4. 抗原解析および診断法の開発
5. FDEIAおよびOASの診療の手引きの作成

B. 研究方法

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

(1) 加水分解コムギアレルギーの実態調査：この課題については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」と密接に連携し活動した。加水分解コムギアレルギーの診断基準は平成24年度作成の基準(平成24年度報告書に記載)を使用し、症例のオンライン登録を継続して行い、日本全国から症例を集積した。

(2) 加水分解コムギの性状の検討：当該石鹼に含有されていた加水分解コムギの性状を、患者血清および患者末梢血好塩基球を用いて解析した。

(3) 加水分解コムギアレルギーの予後調査：分担研究者および研究協力者の所属10施設(島根大学病院、国立病院機構相模原病院、広島大学病院、藤田保健

衛生大学病院、横浜市立大学病院、大阪大学病院、東京医科歯科大学病院、国立病院機構福岡病院、兵庫県立加古川医療センター、西神戸医療センター)で経過観察した加水分解コムギアレルギー患者の予後調査、予後に関与する要因を調査した。通常の食事および日常生活を行い、3ヶ月以上即時型アレルギー症状のない場合を略値として判定した。

(4) 感作機序の解析：アスピリンが皮膚バリア機能に及ぼす影響をタイトジャンクション分子の変動にて評価した。

2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成

(1) FDEIA の診断基準の作成：小麦によるFDEIAの診断基準を作成し感度を調査した。

(2) FDEIA の実態調査：分担研究者および研究協力者の所属11施設(島根大学病院、国立病院機構相模原病院、広島大学病院、藤田保健衛生大学病院、横浜市立大学病院、大阪大学病院、東京医科歯科大学病院、千葉大学病院、国立病院機構福岡病院、兵庫県立加古川医療センター、西神戸医療センター)を2009~2011年の間に受診したFDEIA症例を集積し、その実態を把握した。島根大学が実施している島根県下の成人病コホート事業に参加し、小麦によるFDEIAの有病率を算出した。

3. OAS の実態調査

(1) OAS の診断基準の作成：OASの診断基準を作成し、感度を調査した。

(2) OAS の実態調査：分担研究者および研究協力者の所属11施設(前述)を2009~2011年の間に受診したOAS症例を集積し、その実態を把握した。

4. 抗原解析および診断法の開発

(1) 抗原解析：患者血清を用いた免疫ブロット法、質量分析法による抗原解析を行った。

(2) 新規診断法の開発：好塩基球活性化に関与する分子の探索を行った。小児のOASのアレルゲンコ

ンポーネント特異的 IgE 検査の診断における有用性を検討した。

5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

これまでの成果をもとに FDEIA および OAS の診療の手引きを作成し、パンフレットにして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学会会員に配布した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたって、患者の情報収集および試料の採取については研究代表者施設と研究実行施設において、倫理委員会での承認を得た後、承認された説明文書を用いて患者に研究の内容について説明し、文書にて同意を得た後、情報および試料の提供を受けた。施設外への患者情報および試料の提供に際しては、連結可能匿名化を行い個人情報の保護を行った。

C. 研究結果

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

(1) 加水分解コムギアレルギーの実態調査：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」のオンライン登録を継続し、症例を集積した。平成 26 年 10 月 20 日時点で確実例は 2111 例、うち女性 2025 例 (96%)、男性 86 例(4%)であった。年齢は 1 歳 (男児) から 93 歳 (女性)、平均 45.8 歳で、多くは 20 代から 60 代の女性であった。登録患者の都道府県別症例数は、福岡県 311 例、東京都 125 例、北海道 124 例、大阪府 123 例、広島県 110 例が上位であった。都道府県別の石鹼出荷個数と症例数はよく相関していた。

(2) 加水分解コムギの性状の検討：加水分解コムギ (当該石鹼に使用されたグルパール 19S®) のアレルギー性について患者血清を用いて解析した。プロット法にて数種類の加水分解コムギに対する患者血清 IgE の反応性をみたところ、グルパール 19S® は分子量の大きい加水分解コムギ成分を含んでおり、高分子量が高いアレルギー性の要因であることが明

らかとなった。加水分解コムギに対する患者血清中 IgE は小麦 γ -グリアジンに最も強く交差反応すること、そのエピトープは QPQQPFQ であることも明らかになった。加水分解コムギへの感作には多様性がある可能性も示唆された。

(3) 加水分解コムギアレルギーの予後調査：分担研究者および研究協力者の所属 10 施設を受診した加水分解コムギアレルギー患者 350 例の予後調査を行った。石鹼使用中止 12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後、48 ヶ月後の略治割合はそれぞれ 3.1%、12.2%、21.4%、30.5%であった。略値の推定中央値は 65.3 ヶ月と予測された。臓器症状のあった症例やショック症例、 ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査陽性例は治癒しにくいことが判明した。

(4) 感作機序の解析：アスピリンを負荷したマウスの皮膚を採取し、バリア機能の観察を行ったところ、アスピリン負荷したマウスにおいて、皮膚の透過性が亢進していた。アスピリン内服によって経皮感作が促進される可能性が考えられた。

2. FDEIA の実態調査と診断基準の作成

(1) FDEIA の診断基準の作成：小麦が原因となる FDEIA の診断基準を「① 小麦製品の摂取後に、運動などの*二次的要因により蕁麻疹などの即時型アレルギー症状を生じる (*二次的要因には非ステロイド系抗炎症薬の服用やアルコール飲料の摂取などを含む) ② 経口小麦負荷試験 (小麦摂取+運動負荷、アスピリン+小麦摂取あるいはアスピリン+小麦摂取+運動負荷) で即時型アレルギー症状が誘発される。③ 血清中に小麦蛋白質 (ω -5 グリアジンを含む) 特異的 IgE が証明される。④ 小麦蛋白質のプリックテストが陽性を示す」とし、確定診断は「①と②を満たす。または①を複数回繰り返し、③または④、あるいは両者を満たす」とした。この診断基準の感度は 80.0%であった。

(2) FDEIA の実態調査：分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を受診した通常型 FDEIA 症例 192 例 (成人 143 例、小児 49 例) を解析した。その症状は、蕁麻疹 (89%)、呼吸器症状 (57%)、ショック (52%) などであった。192 例の原因食物の内訳は、小

麦 61.9%、エビ・カニ 11.9%、果物 8.4%であった。小麦が原因となる FDEIA における特異的 IgE 検査の陽性率は、小麦 23.7%、グルテン 56.0%、 ω -5 グリアジン 72.0%であった。

島根大学疾病予知予防センターによる健康調査コホート研究に参加した島根県雲南市成人 935 名（男女比 1 : 1.27、平均年齢 68.6 歳）を対象として、一次問診と血清中 ω -5 グリアジン特異 IgE 測定を行った。一次調査のいずれかが陽性であった住民に対して、二次調査として医師による詳細な二次問診と ω -5 グリアジン溶液を用いたプリックテストを行った。935 名中 2 名が小麦による FDEIA と確認でき、有病率は 0.21%であった。

小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査が陰性で、顔面浮腫を示し、イネ科花粉症を合併する第 3 の小麦アレルギーの存在が示唆された。

3. OAS の実態調査と診断基準の作成

(1) OAS の診断基準の作成: OAS の診断基準を「① 特定の食物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す。② ①の食物によるプリックテストが陽性を示す。③ 血清中に①の食物特異的 IgE が証明される」とし、基準を満たす条件を「①を必須として、②または③を満たす場合を OAS と診断する」とした。この診断基準の感度は 58.1%であった。

(2) OAS の実態調査: 分担研究者および研究協力者の所属 11 施設を受診した 179 症例（成人 135 例、小児 43 例、不明 1 例）を解析した。原因食品（計 401 食品）の内訳はリンゴ 53 件（13.2%）、モモ 45 件（11.2%）、キウイ 41 件（10.2%）、メロン 28 件（7.0%）、大豆 21 件（5.2%）、サクランボ 15 件（3.7%）、バナナ 15 件（3.7%）などであった。OAS の原因食品を植物学的な分類（科）に基づいて分類すると、その内訳は、バラ科 152 件（37.9%）、ウリ科 48 件（12.0%）、マタタビ科 41 件（10.2%）、マメ科（大豆、ピーナッツ）28 件（7.0%）であった。ショック（11.7%）、眼症状（8.0%）、鼻症状（7.9%）であった。合併症の有病率は、花粉症（59.6%）、アトピー性皮膚炎（22.1%）、気管支喘息（13.5%）であった。

福井県下の医療機関における OAS の有病率は約 10%であり、メロン（42%）、パイナップル（31%）、キウイフルーツ（25%）、モモ（16%）、リンゴ（8%）の順に多かった。

4. 抗原解析および診断法の開発

(1) 抗原解析: 納豆によるアナフィラキシーの原因抗原として、納豆の粘稠物質であるポリガンマグルタミン酸のアレルゲン性について検討し、原因としての意義を確立した。

ELISA 法による Peamaclein の特異的 IgE 抗体測定の結果、モモアレルギー 30 例中 11 例で陽性となり、本邦における新規モモアレルゲンであると考えられた。また、Peamaclein は全身症状群の 64.3%（9/14 例）、口腔症状群の 12.6%（2/16 例）で陽性を示し、全身症状群と Peamaclein 陽性の間には統計学的に有意な相関がみられた（ $p < 0.01$ ）。

エビ FDEIA 患者の原因抗原解析を行い、70 kDa Muscle-specific protein 300 (Nesprin-1)、および、40 kDa の fructose 1,6-bisphosphate aldolase を抗原候補として同定した。

(2) 新規診断法の開発: 汎用されている特異的 IgE 抗体 (ImmunoCAP) の項目から“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その感度を算出した。その結果、小麦アレルギー、経口ダニアレルギー、アニサキスアレルギー、ラテックスアレルギーは 100%、果物野菜アレルギーは 95%、スパイスアレルギーは 78%、甲殻類アレルギーは 72%の感度で検出されることがわかった。

成人小麦アレルギー患者の好塩基球活性化を小麦抗原による CD203c 発現にて測定した。その結果、本検査は血清中抗原特異的 IgE 検査よりも精度の高い *in vitro* 検査法であり、負荷試験に代わる検査として応用出来る可能性があることがわかった。

メタロチオネインは、ヒト好塩基球における IgE 刺激依存性の活性化やメディエーター産生に必要な制御因子であることが判明した。さらに好塩基球においてメタロチオネインは CD203c の発現と高い相関性を示し、好塩基球活性化試験の新たな指標となりうる可能性が示唆された。

OAS 患者において、症状を呈した食物のプリックテストの陽性率は 81.6%であった。特異的 IgE 抗体検査の陽性率は 61.4%、免疫ブロット法、ELISA 法はそれぞれ約半数で陽性を示した。

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上 15 歳未満の患者を対象に、OAS 症状を記述式アンケートにて確認し、花粉抗原と相同性抗原を有する食物のアレルゲンコンポーネント IgE との関係を検討した。有効回答を得た 392 例のうち、OAS は男児 11.3%、女児 11.6%であった。花粉症と OAS の発症時期の検討では、OAS 先行が 42.2%、同時期発症が 15.6%、花粉症先行が 15.6%、花粉症なしが 15.6%であった。

5. FDEIA および OAS の診療の手引きの作成

3 年間の調査結果に基づいて、加水分解コムギアレルギー、FDEIA、OAS の特殊型食物アレルギーの診療の手引きを作成した。その内容はパンフレット「特殊型食物アレルギーの診療の手引き 2015」にして日本アレルギー学会会員および日本皮膚科学学会会員に配布した（資料参照）。

D. 考察

日本アレルギー学会特別委員会はオンライン登録システムによる調査で、加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの患者実態を明らかにし、2014 年 10 月時点で日本全国からの 2000 名を超える確実症例が把握された。本研究では、加水分解コムギアレルギー患者 350 名（オンライン登録患者の 17%に相当）の予後調査を実施し、石鹼使用中止後 5 年後の略治率は約 40%、略値期間の推定中央値は 5.3 年と推定された。このことは経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短期間で感作が低下することを示唆しており、通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。一方、臓器症状をきたした重篤例では治癒しにくいことも判明した。これらの治癒遷延例に対しては、NPO 法人生活習慣病予防研究センターにて管理される医師主導臨床研究にて、抗 IgE 抗体療法の有用性の調査が行われており、その成果が

期待される。

併せて、FDEIA および OAS の診断基準を作成した。FDEIA の診断基準については、原因として最多の小麦による FDEIA の診断基準とした。本研究班で集積した FDEIA 患者での感度は 80%であった。OAS の診断基準の感度は、本研究班で集積した患者では 58.1%であり、それほど高くなかった。OAS では抗原特異的 IgE 検査の陽性率がそれほど高くないこと、またプリックテストには生の果物や野菜が必要なため実施率が低いことが感度の低い要因となっていると考えられる。今後 OAS や FDEIA の診断のための感度の高い検査法の開発が必要である。このため本研究では、患者血清を用いたアレルゲン解析を行い、納豆の新規アレルゲンポリガンマグルタミン酸、新規モモアレルゲン peamaclain や新規エビアレルゲン 70 kDa Muscle-specific protein 300 (Nesprin-1) および 40 kDa の fructose 1,6-bisphosphate aldolase を同定した。こうした精製抗原をもちいた抗原特異的 IgE 検査は、粗抗原を使用した IgE 検査より感度、特異度とも向上することが知られており、今後の臨床応用が期待される。さらに、新規診断法の開発として患者血清を用いた免疫ブロット法や好塩基球活性化試験の検定を行い、一定の有用性を示唆する成果を得ている。

本研究のもうひとつの重要な成果は、小麦による FDEIA の中にイネ科花粉症に合併する FDEIA 患者が含まれることが明らかになったことである。これらの患者は、小麦製品摂取後の運動負荷にて眼瞼の腫脹を来し、その後に全身の蕁麻疹を生じている。また、通常型の小麦 FDEIA では ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査が高率に陽性になるのに対してこれらの患者は陰性を示し、かつイネ科花粉に対する特異的 IgE が著明高値である。加水分解コムギ含有石鹼の使用歴はなく、加水分解コムギアレルギーではない。従来の FDEIA が腸管感作された病態、加水分解コムギアレルギーは経皮感作された病態と理解すると、これらの患者は経粘膜感作された病態と考えられ、第 3 の小麦アレルギーとも呼ぶべき病型である。つまり経粘膜的に花粉に感作されることにより、そのアレルゲンと交差反応する食物を摂取す

ることで FDEIA をきたすことが示された。その抗原解析および病態解明は今後の課題として残された。

本研究の最大の問題は、本研究の最終目標であった FDEIA および OAS の治療指針の策定がほとんど手つかずの状態となった点である。現時点では、原因食物の摂取禁止や運動等の 2 次的要因を避ける対症療法が行われており、根治療法は確立されていない。今後 FDEIA および OAS の根治を目指す新規治療法の開発が望まれる。また、発症予防として食物抗原による経腸管感作、経皮感作、経粘膜感作の予防法も確立する必要がある。

E. 結論

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイク実態およびその予後を明らかにすることができた。また従来型の小麦 FDEIA および OAS の診断基準の作成を行い、その感度を検定した。研究成果を纏めてパンフレットを作成し、日本アレルギー学会および日本皮膚科学会を介して広く啓発することができた。今後は、治療指針の策定と精度の高い診断法の開発が課題である。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 24 年度、平成 25 年度、平成 26 年度）を参照

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

加水分解コムギ（グルパール19S®）含有石鹼の継続的な使用により、経皮的に吸収された加水分解コムギに感作され、小麦製品の摂取による即時型アレルギー症状をきたすことが明らかとなった。

Ⅱ. 平成24年度

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定 研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	森田栄伸	島根大学医学部皮膚科	教授
研究分担者	相原道子	横浜市立大学院大学医学研究科 環境免疫病態皮膚科学	教授
	片山一朗	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学皮膚科学	教授
	岸川禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科	医長
	塩飽邦憲	島根大学	副学長
	千貫祐子	島根大学医学部皮膚科	助教
	松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科学	教授
	秀 道広	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	教授
	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
	藤枝重治	福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科	教授
	横関博雄	東京医科歯科大学大学院 生体応答学講座皮膚科学分野	教授
研究協力者	足立厚子	兵庫県立加古川医療センター皮膚科	部長
	下条直樹	千葉大学医学部小児科	准教授
	高橋 仁	島根大学医学部皮膚科	助教
	堀川達弥	西神戸医療センター皮膚科	部長
	三原祥嗣	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	准教授
	棟方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器内科	教授
	矢上晶子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	准教授
	松尾裕彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病態解析治療学	教授
	平郡真記子	広島大学医歯薬保健学研究院皮膚科学	大学院生
	北場 俊	公立学校共済組合 近畿中央病院皮膚科	医長
	松井佐起	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学皮膚科学	大学院生
	小野慧美	大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学皮膚科学	医員
	宇賀神つかさ	東京医科歯科大学大学院 生体応答学講座皮膚科学分野	メディカルフェロー
	中野泰至	千葉大学医学部小児科	大学院生
	千葉浩輝	千葉大学医学部小児科	医員
	大澤陽子	福井大学医学部耳鼻咽喉科	科長

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 森田 栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

近年、本邦においてある特定の加水分解コムギを含有した石鹸の使用者が小麦摂取時に即時型アレルギーを呈する事例が多発した。本研究では、この加水分解コムギアレルギーの診断基準を作成し実態調査を行うとともに治療指針の策定を目的とした。併せて、本邦における重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシーと口腔アレルギー症候群の診断基準の作成、治療指針の策定を行うことも目的とした。

平成 24 年度は、日本アレルギー学会特別委員会との協力により、加水分解コムギアレルギーの実態調査を行い、国内で 1800 名以上の患者が発生したこと、その発症機序には加水分解コムギの性状が関与していることを明らかにした。併せて重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシーと口腔アレルギー症候群の診断基準の作成のための約 1000 名の症例集積を行った。また、施設によっては過去 3 年間における食物依存性運動誘発アナフィラキシー患者のうち加水分解コムギアレルギーが 7 割を占めること、成人の小麦アレルギーの疫学調査による有病率は 0.21% であること、口腔アレルギー症候群のアンケート調査による有病率は約 10% であること、成人の食物アレルギーの診断における好塩基球活性化試験や immunoblot 法、ELISA 法、IgE アレルゲンパネルによる血清中食物抗原特異的 IgE の検出が有用であること、納豆アレルギーの主要原因抗原がポリガンマグルタミン酸であることなどを明らかにした。

研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授

松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授

片山一朗 大阪大学医学部皮膚科 教授

秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授

岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長

福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

塩飽邦憲 島根大学 副学長

診断・治療薬開発研究室長

千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 助教

藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授

研究協力者

足立厚子 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長

三原祥嗣 広島大学医学部皮膚科 准教授

下条直樹 千葉大学医学部小児科 准教授

棟方 充 福島県立医科大学医学部呼吸器内科 教授

高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教

矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授

堀川達弥 西神戸医療センター皮膚科 部長

松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究科

病態解析治療学 教授

A. 研究目的

近年、本邦においてある特定の加水分解コムギを含有した石鹸の使用者が小麦摂取時に即時型アレルギーを呈する事例が多発した。本研究は、加水分解コムギアレルギーの診断基準を作成し実態調査を行うとともに治療指針の策定を目的とした。併せて成人の重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー (FDEIA) および口腔アレルギー症候群 (OAS) の患者実態調査に基づき、

疾患概念や診断基準を確立するとともに治療指針を確立し啓発することを目的とした。この目的のため平成24年度は以下の4課題についての検討を行った。

1. 加水分解小麦アレルギーの実態把握と対策
2. FDEIA の実態調査
3. OAS の実態調査
4. 抗原解析による新規あるいは精度の高い診断法の開発

B. 研究方法

1. 加水分解小麦アレルギーの実態把握と対策

この課題については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」および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）福富班と密接に連携し活動した。症例のオンライン登録を樹立し、日本全国から症例を集積した。

2. FDEIAの実態調査

分担研究者および研究協力者の所属施設を過去3年間に受診したFDEIA症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。島根大学が実施している島根県下の成人病コホート事業に参加し、小麦によるFDEIAの有病率を算出した。

3. OASの実態調査

分担研究者および研究協力者の所属施設を過去3年間に受診したOAS症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。福井県下の耳鼻科医療施設を受診した患者にアンケート調査を行い、OASの有病率を算出した。

4. 抗原解析による新規あるいは精度の高い診断法の開発

成人の食物アレルギーの診断における好塩基球活性化試験やimmunoblot法、ELISA法、IgEアレルギーパネルによる血清中食物抗原特異的IgEの検出の診断における有用性を検討した。納豆アレルギーの抗原解析を行った。

C. 結果

1. 加水分解小麦アレルギーの実態把握と対策

(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」との連携により、加水分解コムギ（グルパール19S®）含有石鹼等による即時型小麦アレルギーの診断基準を作成した（表1）。

(2) 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」との連携により、加水分解コムギアレルギーの実態把握のためオンライン登録を樹立し、症例を集積した結果、2013年3月20日時点で確実例は1830例であった。女性1754例（95.8%）、男性76例（4.2%）であった。年齢は1歳（男児）から93歳（女性）、平均45.8歳で、多くは20代から60代の女性であった。登録患者の都道府県別症例数は、福岡県239例、北海道116例、東京都108例、大阪府106例、広島県106例が上位であった。

(3) 加水分解コムギ（グルパール19S®）の感作能につい

て患者血清および動物実験にて確認した。患者血清を用いたELISA法は血清中加水分解コムギ特異的IgEの検出に有用であることを確認した。プロット法にて数種類の加水分解コムギに対する患者血清IgEの反応性をみたところ、分子量の大きい加水分解コムギ製品のアレルゲン性が高いことが明らかとなった。また、加水分解コムギに対する患者血清中IgEは小麦γ-グリアジンに最も強く交差反応すること、そのエピトープはQPQQPFQであることも明らかになった。また、アスピリンの服用が感作を促進した可能性が示唆された。

(4) 成果を日本アレルギー学会および日本皮膚アレルギー学会・接触皮膚炎学会ホームページに掲載し、一般向け、医療従事者向けに情報を公開した。

2. FDEIAの実態調査

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を2009～2011年の間に受診したFDEIA症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。FDEIA症例377例が集積され、そのうち16歳以上の症例が345例であった。345例の原因食品別内訳では、加水分解小麦含有石鹼による症例が195例、それ以外の通常型が150例であった。施設によっては加水分解コムギによる感作症例がFDEIA症例の70%超を占めていた。通常型150例の原因食品の内訳は、小麦113例（81.9%）、エビ13例（9.4%）、果物4例（2.9%）、大豆2例（1.4%）、カニ、ごぼう、卵、魚、トマト、ダニがそれぞれ1例（0.7%）、原因食品を特定できない例が12例（8%）であった。

原因食品別のプリックテストの陽性率を比較すると、小麦症例では、小麦80.9%、パン79.7%、グルテン91.7%、ω-5グリアジン91.7%、エビ症例では、エビ75%であった。原因食品別の血清中抗原特異的IgE検査の陽性率を比較すると小麦症例では、小麦34.7%、グルテン64.5%、ω-5グリアジン68.5%、エビ症例ではエビ41.7%、カニ60%であった。

FDEIAに該当しない即時型食物アレルギー症例が299例集積され、そのうち16歳以上の症例が231例であった。231例中加水分解小麦含有石鹼による症例が23例、それ以外が208例であった。208例の原因食品の内訳は、小麦24例（11.5%）、エビ21例（10.3%）、魚18例（8.7%）、肉類17例（8.2%）、果物16例（7.7%）、アニサキス15例（7.2%）、ナッツ類13例（6.3%）、大豆12例（5.8%）、カニ9例（4.3%）、卵6例（2.9%）、ソバ3例（1.4%）、イカ、貝類それぞれ2例（1%）であった。

(2) 島根大学疾病予知予防センターによる健康調査コホート研究に参加した島根県雲南市成人935名（男女比1：

1. 27、平均年齢 68.6 歳) を対象として、一次問診と血清中 ω -5 グリアジン特異 IgE 測定を行った。一次調査のいずれかが陽性であった住民に対して、二次調査として医師による詳細な二次問診と ω -5 グリアジン溶液を用いたブリックテストを行った。935 名中 2 名が小麦による FDEIA と確認でき、有病率は 0.2% であった。

3. OAS の実態調査

(1) 分担研究者および研究協力者の所属施設を 2009～2011 年の間に受診した OAS 症例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。OAS142 例が集積され、そのうち 16 歳以上の症例が 127 例であった。原因食物の内訳は、果物 63 例 (43.2%)、野菜 13 例 (8.9%)、豆類 16 例 (11%)、魚介類 6 例 (4.1%)、木の実、ナッツ類 5 例 (3.4%)、その他 25 例 (17.1%) であった。

(2) 福井県下の医療機関における OAS の有病率は約 10% であり、メロン (42%)、パイナップル (31%)、キウイフルーツ (25%)、モモ (16%)、リンゴ (8%) の順に多かった。

4. 抗原解析による新規あるいは精度の高い診断法の開発

(1) 汎用されている特異的 IgE 抗体 (ImmunoCAP) の項目から“成人食物アレルギー原因診断スクリーニングパネル”を作成して、その感度を算出した。その結果、小麦アレルギー、経口ダニアレルギー、アニサキスアレルギー、ラテックスアレルギーは 100%、果物野菜アレルギーは 95%、スパイスアレルギーは 78%、甲殻類アレルギーは 72% の感度で検出されることがわかった。

(2) 成人小麦アレルギー患者の好塩基球活性化を小麦抗原による CD203c 発現にて測定した。その結果、本検査は血清中抗原特異的 IgE 検査よりも精度の高い *in vitro* 検査法であり、負荷試験に代わる検査として応用出来る可能性があることがわかった。

(3) マウス好塩基球における ZnT や Zip などの亜鉛トランスポーターや Metallothionein などの亜鉛調節分子の遺伝子発現プロファイリングを行った。その結果、IgE・IgG シグナル依存性に、一部の亜鉛調節分子の遺伝子発現が顕著に誘導された。これらの亜鉛調節分子とメディエーターの発現の相関はヒト好塩基球においても確認された。

(4) OAS および花粉-食物アレルギー症候群の症例を対象とし、患者血清をもちいた食物抽出物に対する immunoblot を施行し、食物間の交叉反応性を検討した。その結果、immunoblot により花粉と交差反応する食物に対し患者特異的なバンドが認められた。

(5) 納豆によるアナフィラキシーの原因抗原として、納豆の粘稠物質であるポリガンマグルタミン酸のアレルゲン性について検討し、原因としての意義を確立した。

D. 考察

日本アレルギー学会特別委員会との密接な連携による調査で、加水分解コムギ (グルパール 19S®) 含有石鹼による小麦アレルギーの患者実態、感作様式を明らかにすることができた。2013 年 3 月 20 日時点で加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギー確実例 1830 例が登録されたが、未登録や治癒した症例を考慮すると 3000 例程度の患者が発症したと推定される。加水分解コムギ含有石鹼は販売期間 6 年半に 4650 万個がのべ 466 万人に販売されているが、単純計算すると 1500 人に 1 人の割合 (0.06%) で発症したことになる。これは、塩飽らの島根県下におけるコホート調査による小麦 FDEIA の推定有病率が 0.2% であるとの報告とともに、これまで学童を対象とした FDEIA の有病率が 0.008% であったことと比較するとかなり高い有病率である。このことは、成人における小麦抗原による感作は、従来認識されていた有病率より 1 桁以上高い有病率である可能性を示唆するものである。加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの患者については、予後の調査が必要であると考えられる。一方、藤枝らによる福井県での OAS の調査では、その有病率は 10% とさらに高いものであった。しかし、今回の調査は問診に基づいたもので、アレルギー機序によることが確認されていないため今後の確認が必要である。

FDEIA の原因食物に関しては、加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーが全体の 53% を占め、加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイクを裏付ける結果であった。施設によっては加水分解コムギ症例が FDEIA の 70% 超を占めた。しかし洗浄剤や化粧品に含有される加水分解コムギが全て高い感作能を有している訳ではなく、分子量の大きい加水分解コムギ成分が感作を起したことが示唆された。通常型の FDEIA の原因食物の内訳は、小麦が 80% 以上を占め、従来報告よりさらに高い割合であった。次いで甲殻類、野菜が多いと報告されてきたが、今回の調査においても同様の傾向であった。FDEIA の診断における抗原特異的 IgE の感度は、小麦が原因となる症例において ω -5 グリアジン特異的 IgE 検査の有用性が確認されたが、従来報告よりは低いものであった。この点については、さらなる小麦抗原解析とそれに基づく抗原特異的 IgE 検査の改良が課題である。ブリックテストにおいては、実施例は少ないものの ω -5 グリアジン、

グルテンの感度が90%以上であり、高い有用度と考えられる。一方、甲殻類に関してはエビ、カニ抗原特異的IgEの感度は40~60%に留まり、臨床的に満足できるものではなかった。この点についても、さらなる抗原解析とそれに基づく抗原特異的IgE検査の改良が課題である。今回の検討では運動誘発の既往のない即時型食物アレルギーの症例も併せて集積したが、原因食物はFDEIAと同様に小麦、エビの症例が多かった。FDEIAの診断については、運動誘発の既往のない即時型食物アレルギーとの異同が今後の検討課題であると思われる。

OASの原因食物は、果物、野菜が多いことが確認された。今後は、交差抗原の同定が可能な検査法のなどに関する検討が必要と考えられた。

重篤な食物アレルギーの精度の高い新規診断法および治療指針の策定も本研究の重要な課題である。診断法に関する検討の結果は、抗原特異的IgEのパネル検査の有用性、患者末梢血好塩基球活性化試験の有用性が示され、今後の臨床への応用が課題と思われる。治療法および治療指針に関する検討は、今後の検討課題である。

E. 結論

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイク実態を明らかにすることができた。また従来型のFDEIAおよびOASの原因食物の実態を明らかにすることができた。原因食物の抗原解析とそれに基づく同定法および治療指針の策定が今後の課題である。

F. 研究発表

(1) 論文発表 (森田栄伸)

1. Shinoda J, Inomata N, Chinuki Y, Morita E, Ikezawa Z. Case of allergy due to hydrolyzed wheat proteins in commercial boiled pork. *J Dermatol.* 2012; 39: 724-6.
2. Zhang Y, Wang T, Gao S, Morita E. Novel allergen from the freshwater clam and the related allergy. *J Dermatol.* 2012; 39: 672-4.
3. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Nabika T, Yamasaki M, Shiwaku K. Prevalence of wheat allergy in Japanese adults. *Allergol Int.* 2012; 61: 101-5.
4. Chinuki Y, Kaneko S, Dekio I, Takahashi H, Tokuda R, Nagao M, Fujisawa T, Morita E. CD203c expression-based basophil activation test for diagnosis of wheat-dependent

exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 129: 1404-6.

5. Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y, Kohno K, Tanaka A, Maruyama N, Morita E. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. *Clin Exp Allergy.* 2012; 42: 1293-8.
6. Chinuki Y, Morita E. Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Protein in Soap. *Allergol Int.* 2012; 61: 529-37.
7. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, Kaneko S, Tokuda R, Nagao M, Fujisawa T, Morita E. Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis.* 2013; 68: 86-93.
8. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int.* 2013; 62: 229-38.

(2) 学会発表 (森田栄伸)

1. 田中 文, 糸井沙織, 寺尾美香, 松井佐起, 谷 守, 花房崇明, 井川 健, 片山一郎, 千貫祐子, 森田栄伸: 茶のしずく使用後に発症したWDEIAとOASを合併した1例: 石鹼のInflammasome刺激作用の検討. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都市, 2012年6月
2. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 下浦真人, 井口佳代, 上田正登, 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦入り石鹼による感作が推測される, ω -5 グリアジン特異IgE陽性の小麦依存性FDEIA3例. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都市, 2012年6月
3. 千貫祐子, 金子 栄, 高橋 仁, 森田栄伸: 加水分解小麦型WDEIAの予後. 第111回日本皮膚科学会総会. 京都市, 2012年6月

4. 足立厚子, 西岡美南, 福田佳奈子, 一角直行, 佐々木祥人, 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦含有石鹼に起因する小麦アレルギーと通常的小麦アレルギー. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 北佐久郡, 2012年7月
 5. Takahashi H, Chinuki Y, Morita E: Identification of laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain with galactose- α -1, 3-galactose as allergens in Japanese patients with beef allergy. The 10th Meeting of the German-Japanese Society of Dermatology. Tokushima, Nov 14-17, 2012
 6. 松木真吾, 千貫祐子, 新原寛之, 森田栄伸: 豆乳によるアナフィラキシーの1例. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 広島市, 2012年10月
 7. 千貫祐子, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギーの発症原因と交差反応性に関する検討. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 広島市, 2012年10月
 8. 千貫祐子, 森田栄伸, 高橋 仁: 牛肉アレルギーの発症原因と交叉反応性に関する検討. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪市, 2012年12月
 9. 足立厚子, 千貫祐子, 嶋倉邦嘉, 森田栄伸: 食肉によるアナフィラキシー例における抗原検索. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪市, 2012年12月
 10. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨, 嶋田清隆, 古江増隆, 田辺創一, 千貫祐子, 森田栄伸, 福富友馬, 中村政志, 松永佳世子: 加水分解コムギにより生じたWDEIAにおける負荷検査の結果と有用性. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪市, 2012年12月
 11. 徳田玲子, 長尾みづほ, 杉本真弓, 細木興亜, 千貫祐子, 森田栄伸, 藤澤隆夫: 加水分解小麦末含有石鹼使用者に生じた小麦アレルギーにおける好塩基球活性化マーカーCD203c検査の意義. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪市, 2012年12月
- (1) 論文発表 (足立厚子)
1. Inoue Y, Adachi A, Ueno M, Fukumoto T, Nishitani N, Fujiwara N, Yamada Y, Ohyama B, Tsuruta D, Hashimoto T. Atypical subacute cutaneous lupus erythematosus presenting as lichen planus pemphigoides with autoantibodies to C-terminus of BP180, desmoglein 1 and SS-A/Ro antigen. J Dermatol. 2012; 39: 960-2.
 2. 足立厚子. アレルギー患者における皮膚テスト(パッチテスト、プリックテスト、皮内テスト)と負荷テスト. Visual Dermatology. 2012; 11: 382-7
 3. 足立厚子, 清水秀樹, 堀川達弥, 田中昭, Sigrid Sjorander, 森山達哉. 大豆アレルギーにおける Gly m4, Gly m5, Gly m6 特異 IgE の重要性および Gly m5, Gly m6 サブユニット特異 IgE について. JEDCA. 2012; 6: 60-66.
 4. 足立厚子. 口腔アレルギー症候群. Mbderna. 2012; 6: 375-385.
 5. 一角直行, 西岡美南, 小猿毅 佐々木祥人, 足立厚子, 田代敬. Lipomatous Apocrine Mixed Tumor of the Skin の1例. 皮膚科臨床. 2012; 54: 261-4.
 6. 一角直行, 足立厚子, 西岡美南, 金澤典子, 小猿恒志, 佐々木祥人, 山田陽三, 松浦正人. ヒドロコルチゾン注射剤によるアナフィラキシーショックおよび播種状紅斑丘疹型薬疹の各1例. JEDCA. 2012; 6: 375-385.
 7. 小猿恒志, 足立厚子, 西岡美南, 一角直行, 佐々木祥人. セタノール含有の複数の外用剤で接触皮膚炎をきたした1例. 臨床皮膚科. 2012; 66: 479-483.
 8. 足立厚子.モチベーションを高めるチーム医療構築. 皮膚病診療. 2012; 34: 405.
 9. 足立厚子. 金属接触アレルギーと全身型金属アレルギー. 小児科. 2012; 53: 1077-83.
 10. 足立厚子. 堀川達弥. 全身型金属アレルギー. 2012; 54: 1347-55.
 11. 足立厚子. 急性蕁麻疹の治療. 皮膚科臨床アセット: 蕁麻疹・血管性浮腫 (中山書店). 2013; 139-144.
 12. 足立厚子. 食物による非アレルギー性の蕁麻疹の種類・検査・対処法. 皮膚科臨床アセット: 蕁麻疹・血管性浮腫 (中山書店). 2013; 199-203.
 13. 足立厚子. 汗疱状湿疹. 誤診されている皮膚疾患 (メディカルレビュー社). 2013; 24-27.
 14. 足立厚子. 金属アレルギーに対するパッチテストー全身型金属アレルギーの臨床症状、アレルゲンの特徴や生活・食事指導. MB デルマ. 2013; 200: 37-44.
 15. 足立厚子. 口腔アレルギー症候群. modern physician; 2013; 33: 203-7
 16. 松尾正文 足立厚子, 延原正英 石田淳 ゆん聖哲. 経肝動脈腫瘍塞栓術後に生じた腹壁皮膚潰瘍の1例. 皮膚臨床. 2013; 54: 58-62.
- (2) 学会発表 (足立厚子)

1. 足立厚子、田中昭、千貫祐子、森田栄伸. エビアレルギー30例における原因抗原の検討および新規エビ特異IgE(ImmunoCAP)測定結果. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会(大阪市). 2012年5月12-13日.
2. 福田佳奈子、足立厚子、佐々木祥人、一角直行、西岡美南. 蜂刺によりアナフィラキシーショックを起こした患者に対する急速減感作療法. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会(大阪市). 2012年5月12-13日.
3. 足立厚子、西岡美南、福田佳奈子、一角直行、佐々木祥人下浦真人、井口佳代、上田正登、千貫祐子、森田栄伸. 加水分解小麦入り石鹼による感作が推測されるω5グリアジン陽性の小麦依存性FDEIA3例. 第111回日本皮膚科学会総会(京都市). 2012年6月1-3日.
4. 福田佳奈子、足立厚子、佐々木祥人、一角直行、西岡美南. 蜂アレルギーによりアナフィラキシーショックを起こした患者に対する急速減感作療法. 第111回日本皮膚科学会総会(京都市). 2012年6月1-3日.
5. 佐々木祥人、足立厚子、錦織千佳子. センチネルリンパ節検査を行い、摘出したリンパ節の皮膚超音波検査所見について. 第28回日本皮膚悪性腫瘍学会(札幌市). 2012年6月29-30日.
6. 白井成功、西岡美南、福田佳奈子、小猿恒志、一角直行、佐々木祥人、足立厚子、荒木敬司、川野和雄. 3年間に経験したmerkel細胞癌の3例. 第28回日本皮膚悪性腫瘍学会(札幌市). 2012年6月29-30日.
7. 指宿千恵子、池田哲哉、錦織千佳子. 外陰部ポエノ病と足指の尋常性ゆうぜいの両方からHPV16を検出した1例. 第28回日本皮膚悪性腫瘍学会(札幌市). 2012年6月29-30日.
8. 足立厚子 堀川達弥. 難治性手湿疹のひとつ 汗疱状湿疹 全身型金属アレルギーの特徴、診断と治療について. 第42回日本皮膚アレルギー 接触皮膚炎学会(軽井沢). 2012年7月13-15日.
9. 足立厚子、西岡美南、福田佳奈子、一角直行、佐々木祥人、千貫祐子、森田栄伸. 加水分解小麦含有石鹼に起因する小麦アレルギーと通常的小麦アレルギー. 第42回日本皮膚アレルギー 接触皮膚炎学会(軽井沢). 2012年7月13-15日.
10. 白井成功、一角直行、小猿恒志、足立厚子、西岡美南、福田佳奈子、佐々木祥人. 全身麻酔導入直後に静脈麻酔剤、筋弛緩剤によりアナフィラキシーを呈した2例. 第42回日本皮膚アレルギー 接触皮膚炎学会(軽井沢). 2012年7月13-15日.
11. 福田佳奈子、足立厚子、佐々木祥人、西岡美南、白井成功、森山達哉. 味噌製造を家業とする兄弟における麹菌アレルギー. 第42回日本皮膚アレルギー 接触皮膚炎学会(軽井沢). 2012年7月13-15日.
12. 指宿千恵子、西岡美南、福田佳奈子、白井成功、佐々木祥人、足立厚子. ピロカルピン塩酸塩内服が有効であった特発性分節性無汗症の1例. 第105回近畿皮膚科集談会. 2012年7月22日.
13. 足立厚子. 薬疹、食物アレルギーなどアレルギー疾患の臨床 原因検索と対策について. 小野市加東市医師会学術講演会(小野). 2012年8月13日.
14. 足立厚子. 食物アレルギー患者における食物中コンポーネント検索の重要性—感作経路および病像毛衛星における役割. 第49回日本小児アレルギー学会(大阪市). 2012年8月23日.
15. 白井成功、西岡美南、福田佳奈子、佐々木祥人、足立厚子 柳下晃一、荒木典子. Buerger病の3例. 第63回中部皮膚科学会(大阪市). 2012年10月13-14日.
16. 佐々木祥人、指宿千恵子、福田佳奈子、白井せいこう、足立厚子. 多彩な自己抗体の上昇した男児SLEの1例. 第63回中部皮膚科学会(大阪市). 2012年10月13-14日.
17. 指宿千恵子、福田佳奈子、白井成功、佐々木祥人、足立厚子. 非典型的な臨床所見を呈した痛風結節の2例. 第63回中部皮膚科学会(大阪市). 2012年10月13-14日.
18. 足立厚子. 金属接触アレルギーと全身型金属アレルギー. 神戸小児アレルギー研究会(神戸市). 2012年10月25日.
19. 佐々木祥人、足立厚子. 足の皮膚症状からみた血管の病気あれこれ. 第4回県かこ県民フォーラム(加古川市). 2012年11月10日.
20. 指宿千恵子、福田佳奈子、白井成功、佐々木祥人、足立厚子. アトピー性皮膚炎様皮疹を生じた原発性免疫不全症候群. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会(大阪市). 2012年11月29-12月2日.
21. 足立厚子、千貫祐子、嶋倉邦嘉、森田栄伸. 食肉によるアナフィラキシー例における抗原検索. 第62回日本アレルギー学会秋季学術大会(大阪市). 2012年11月29-12月2日.
22. 足立厚子. 薬剤と金属のアレルギー. 第9回愛媛小児アレルギー疾患臨床セミナー. 2013年1月19日.

23. 足立厚子. 皮膚科から見た膠原病. 兵庫県皮膚科医会淡路支部2月度研究会 (南淡路市). 2013年2月21日.
24. 足立厚子. 全身型金属アレルギー. 第4回ハンズオン (小倉). 2013年2月23日.
25. 福田佳奈子, 足立厚子. ギッテルマン症候群に伴った乾癬. 大阪地方会 (大阪市). 2013年2月9日.
26. 白井成功, 足立厚子. 過去の持続的機械的刺戟が原因と考えられた汎発性モルヘア. 第36回皮膚脈管膠原病研究会 (大阪市). 2013年1月25-26日.
27. 佐々木祥人, 足立厚子. 末梢動脈病変に対する血管内治療およびバイパス術施行後の再狭窄・再閉塞における膠原病因子の関連について. 第36回皮膚脈管膠原病研究会 (大阪市). 2013年1月25-26日.
- (1) 論文発表 (平郡真記子)
なし
- (2) 学会発表 (平郡真記子)
- 平郡真記子, 石井香, 平郡隆明, 信藤肇, 三原祥嗣, 秀道広, 松尾裕彰. 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における anti-IgE およびグルパール19S 刺激でのヒスタミン遊離率の経月的変化について. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (軽井沢). 2012年7月13-15日.
 - 松尾佳美, 平郡真記子, 信藤肇, 高橋博之, 秀道広. アニサキスによる即時型アレルギーの2例. 第65回広島医学会 (広島市). 2012年11月11日.
 - 松尾佳美, 平郡真記子, 信藤肇, 高橋博之. アニサキスによる即時型アレルギーの2例. 日本皮膚科学会第131回広島地方会 (広島市). 2012年9月9日.
 - 平郡真記子. 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-広島大学病院受診者の特徴と動向. 第24回中国・四国臨床アレルギー研究会 (岡山市). 2012年9月2日.
 - 平郡真記子. 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-広島大学病院受診者の特徴と動向. 第9回広島免疫アレルギー研究会 (広島市). 2012年6月8日.
- (1) 論文発表 (松尾裕彰)
- Takahashi H, Matsuo H, Chinuki Y, Kohno K, Tanaka A, Maruyama N, Morita E. Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. Clin Exp Allergy. 2012; 42: 1293-8.
 - Ishii K, Hiragun M, Matsuo H, Hiragun T, Hide M. Remission of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis after the cessation of hydrolysed wheat-containing soap usage. Acta Derm Venereol. 2012; 92: 490-1.
- (2) 学会発表 (松尾裕彰)
- 横大路智治, 村上朋子, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田晋, 高橋仁, 森田栄伸, 松尾裕彰. 加水分解小麦感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの原因抗原解析. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 (大阪市). 2012年5月11-13日.
 - 松尾裕彰. Molecular allergology を利用した食物アレルギー解析. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (軽井沢) 2012年7月13-15日.
 - 平郡真記子, 石井香, 平郡隆明, 信藤肇, 三原祥嗣, 秀道広, 松尾裕彰. 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における anti-IgE およびグルパール19S 刺激でのヒスタミン遊離率の経月的変化について. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (軽井沢). 2012年7月13-15日.
 - 千貫祐子, 松尾裕彰, 新原邦江, 高橋仁, 田中昭, 森田栄伸. リコンビナント小麦蛋白質特異 IgE 測定の有用性. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (軽井沢). 2012年7月13-15日.
 - 千谷奈穂, 松岡亮介, 金澤典子, 福永淳, 錦織千佳子, 高嶋基嗣, 松尾裕彰. 加水分解小麦により感作された小麦依存性運動誘発アナフィラキシーとの鑑別を要した Baker's Asthma の1例. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 (軽井沢). 2012年7月13-15日.
 - 中濱江美, 松永知子, 横大路智治, 松尾裕彰. 抗ヒト IgE 受容体 α 鎖自己抗体検出法の開発. 日本皮膚科学会第124回山陰・第20回島根合同開催地方会 (米子市). 2012年7月22日.
 - 松山梓, 横大路智治, 高橋仁, 森田栄伸, 松尾裕彰.

小麦水溶性アレルゲンの大腸菌における可溶化発現.
日本皮膚科学会第124回山陰・第20回島根合同開催
地方会(米子市). 2012年7月22日.

8. Hiroaki Matsuo, Tomoharu Yokooji, Hironobu Morita, Mina Ooi, Kana Urata, Shunsuke Takahagi, Kaori Ishii, Yuhki Yanase, Takaaki Hiragun, Shoji Mihara and Michihiro Hide. Aspirin Augments IgE-Mediated Histamine Release From Human Peripheral Basophils Via Syk Kinase Activation. 2013 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, San Antonio, Texas, 2013 Feb 22-26.
9. Tomoharu Yokooji, Saki Kurihara, Tomoko Murakami, Yuko Chinuki, Susumu Harada, Hitoshi Takahagi, Eishin Morita, Kaori Ishii, Makiko Hiragun, Michihiro Hide and Hiroaki Matsuo. Characterization of the Causative Allergens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Proteins in Facial Soap. 2013 American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Annual Meeting, San Antonio, Texas, 2013 Feb 22-26.

(1) 論文発表 (矢上晶子)

1. Suzuki K, Hirokawa K, Yagami A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis from carmine in cosmetic blush. *Dermatitis*. 2012; 22: 348-9.
2. 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; 20: 224-232.

(2) 学会発表 (矢上晶子)

1. 中村政志, 矢上晶子, 太田理会, 松永佳世子: 加水分解コムギ末による小麦アレルギーの原因解析. 第37回日本化粧品学会. 2012年6月7日.
2. 小林東, 矢上晶子, 太田理会, 佐野晶代, 松永佳世子: グルパール 231 含有ハムにより症状が誘発された加水分解小麦末含有石鹼使用者の一例. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012年6月24日.
3. 佐野昌代, 矢上晶子, 太田理会, 小林東, 西村景子, 有馬豪, 松永佳世子: 加水分解小麦含有石鹼により感作された小麦アレルギー103例の経時的変化の検討. 第260回日本皮膚科学会東海地方会. 2012年6月24

日

4. 中村政志, 矢上晶子, 原和宏, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 福富友馬, 手島玲子, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの解析. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012年7月13日.
5. 矢上晶子, 中村政志, 太田理会, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 茶のしづく石鹼に含まれる加水分解コムギ末感作により生じた経口小麦アレルギーにおいて重要なアレルゲンはグルパール 19S である. 第42回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2012年7月13日.
6. 中村政志, 矢上晶子, 佐野晶代, 小林東, 松永佳世子: 加水分解コムギ末感作により生じた小麦アレルギーの診断方法の構築と発症機序の解析. 藤田学園医学会 第44回総会. 2012年10月4日.
7. 矢上晶子, 松永佳世子: 意外と多いかぶれとアレルギー. 第64回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2012年10月28日.

(1) 論文発表 (下条直樹)

1. Takeuchi K, Mashimo Y, Shimojo N, Arima T, Inoue Y, Morita Y, Sato K, Suzuki S, Nishimuta T, Watanabe H, Hoshioka A, Tomiita M, Yamaide A, Watanabe M, Okamoto Y, Kohno Y, Hata A, Suzuki Y. Functional variants in the thromboxane A2 receptor gene are associated with lung function in childhood-onset asthma. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43: 413-24.
2. Itazawa T, Adachi Y, Ito Y, Higuchi O, Mochizuki H, Shimojo N, Inoue T. Aerosol characteristics of admixture of budesonide inhalation suspension with a beta2-agonist, procaterol. *Allergol Int*. 2013; 62: 131-5.
3. Morita Y, Iwakura H, Ohtsuka H, Kohno Y, Shimojo N. Milk allergy in the neonatal intensive care unit: comparison between premature and full-term neonates. *Asia Pac Allergy*. 2013; 3: 35-41.
4. Ochiai S, Shimojo N, Morita Y, Tomiita M, Arima T, Inoue Y, Nakaya M, Uehara N, Sato Y, Mori C, Suzuki Y, Kohno Y. Cytokine biomarker candidates in breast milk associated with the development of atopic dermatitis in 6-month-old