

### Ⅲ. 平成25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	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
	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
	松尾裕彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学	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	助教
	芝間さやか	東京医科歯科大学大学院生体応答学講座皮膚科学分野	医員
	大澤陽子	福井大学医学部耳鼻咽喉科	科長
	中村政志	藤田保健衛生大学医学部皮膚科	大学院生
	杉山晃子	国立病院機構福岡病院アレルギー科	医師
	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

## 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予後調査、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 (FDEIA) と口腔アレルギー症候群 (OAS) の診断基準の作成、治療指針の策定を行うことを目的とした。

平成 25 年度は引き続き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った。平成 26 年 2 月現在国内で 2107 名 (女性 2020 名、男性 87 名) の患者が確認されたこと、県別の石鹸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、石鹸の中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギ IgE 抗体価、小麦関連抗原 IgE 抗体価および小麦抗原に対する好塩基球ヒスタミン遊離試験や好塩基球活性化試験の低下が見られていること、平成 25 年 10 月現在約 26% の患者が略治の状態であることが明らかとなった。また、年齢 30 歳以下では治癒し易く、強感作例では治癒しにくいことが半明した。発症機序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を明らかにした。併せて FDEIA と OAS の診断基準の作成のため、食物アレルギー患者 980 名の症例集積を行い、その病型、原因食品、検査の陽性率を検討した。

### 研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授

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

### 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

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

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) の患者実態調査に基づき、疾患概念や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25年度は以下の4課題についての検討を行った。

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査
2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析
3. FDEIAの実態調査
4. OASの実態調査

## 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

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。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。加水分解コムギアレルギーの感作状況の把握、予後調査、重症度に関与する要因を調査した。

2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析

当該石鹼に含有されていた加水分解コムギを患者血清を用いて抗原の性状を解析した。

3. 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219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。

4. 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204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。患者血清を用いたELISA法や免疫ブロット法の診断における有用性を検討した。福井県下

の耳鼻科医療施設を受診した患者のうち、OAS症例および対照患者の抗原特異的IgEおよびアレルギーコンポーネント特異的IgEの測定を行った。

## C. 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) 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継続し、症例を集積した。平成26年2月20日時点で確実例は2107例、うち女性2020例 (96%)、男性87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30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296例、北海道123例、東京都123例、大阪府118例、広島県109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) 患者の小麦製品摂取後の症状は、蕁麻疹、眼瞼腫脹、鼻閉、鼻水、呼吸困難、嘔吐、下痢、アナフィラキシーショックなどであり、アナフィラキシーショックを呈した症例は25%あった。

(3) 患者血清中の抗原特異的IgE検査の陽性率では、加水分解コムギ76% (ELISA法)、小麦43% (CAP-PEIA法)、グルテン48% (CAP-PEIA法)、 $\omega$ -5グリアジン6% (CAP-PEIA法)であった。加水分解コムギ特異的IgEの推移を検討できた404例では、当該石鹼の中止によりほぼ全例で抗体価の低下がみられた。小麦抗原に対する好塩基球ヒスタミン遊離試験や好塩基球活性化試験での反応性の低下がみられた。重篤な臨床症状に関与する要因は、若年であること、小麦関連抗原特異的IgEが高値であること、であった。

(4) 島根大学病院、相模原病院、広島大学病院、福岡病院、藤田保健衛生大学病院を受診した加水分解コムギアレルギー患者260例の予後調査を行った。小麦摂取制限を解除して3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治と判定すると、69例 (26%) が略治と判定された。また、年齢30歳以下では治癒し易く、

強感作例では治癒しにくいことが判明した。

(5) オンライン登録された2107例の実態調査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。

([http://www.jsaweb.jp/modules/news\\_topics/index.php?page=article&storyid=114](http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114))。

## 2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析

(1) 加水分解コムギ（当該石鹼に使用されたグルパール 19S®）のアレルゲン性について患者血清を用いて解析した。ブ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ゲン性の要因であることが明らかとなった。

(2) 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。

(3) アスピリンの服用が、皮膚のタイトジャンクション構成蛋白質 occludin、Zo-1 の低下を来し、感作を促進した可能性が示唆された。

## 3. FDEIA の実態調査

(1) FDEIA の概念を「即時型食物アレルギーの特殊型で、特定の食物摂取と運動等の二次的要因の組み合わせで蕁麻疹等のアレルギー症状をきたすものをいい、重篤な場合はショックをきたす。」とした。

(2) 分担研究者および研究協力者の所属施設を2009～2011年の間に受診した通常型 FDEIA 症例219例を解析した。その症状は、蕁麻疹（87%）、呼吸器症状（53%）、ショック（47%）などであった。219例の原因食物の内訳は、小麦61.7%、甲殻類12.6%、果物7.4%、魚類1.3%、大豆1.3%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37.2%、グルテン59.3%、ω-5 グリアジン71.4%であった。ω-5 グリアジンの陽性率は16歳以上77.0%（77/100 症例）、16歳未満25.0%（3/12 症例）であった。甲殻類が原因となる FDEIA における特異的 IgE 検査の陽性率は、エビ29.6%（8/27 症例）、カニ28.6%（6/21 症例）であった。一方、プリックテストの陽性

率は、エビ85.7%（18/21 症例）、カニ75.0%（3/4 症例）であった。

(3) 小麦による FDEIA の診断基準を、小麦製品の摂取後数時間以内に、運動等の二次的要因により蕁麻疹などのアナフィラキシー症状を生じる、に加えて、①血清中に小麦タンパク質（ω-5 グリアジンを含む）特異的 IgE が証明される、②小麦タンパク質のプリックテストが陽性を示す、③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）で即時型症状が誘発される、のいずれか1つ以上を満たす、と定義すると FDEIA 症例141例のうち73.7%が該当した（感度73.7%）。

## 4. OAS の実態調査

(1) OAS の概念を「即時型アレルギーの特殊型で、食物摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状をきたすものをいい、重篤な場合はショックをきたす。」とした。

(2) 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204例を解析した。その症状は、口腔咽頭症状（88%）、呼吸器症状（41%）、蕁麻疹（36%）、血管性浮腫（27%）、消化器症状（23%）などであった。原因食品（計374食品）に対する内訳は、リンゴ57件（15.2%）、モモ49件（13.1%）、キウイ44件（11.8%）、メロン29件（7.8%）、バナナ17件（4.5%）、大豆16件（4.3%）、サクランボ4.0%（15件）の順に多かった。バラ科の果物（リンゴ、モモ、サクランボ、西洋ナシ、アンズ）が原因の症例は100症例（49.0%）であった。その合併症は、花粉症69.0%（69 症例）、アトピー性皮膚炎18.0%（18 症例）、気管支喘息12.0%（12 症例）、その他の合併症8.0%（8 症例）であった。特異的 IgE 検査の陽性率はリンゴ63.2%（36/57 症例）、モモ71.7%（43/60 症例）、Bet v1 60.4%（29/48 症例）、Pru p3 10.9%（5/46 症例）であった。皮膚テストの陽性率は、リンゴ61.0%（36/59 症例）、モモ72.0%（18/25 症例）であった。

(3) バラ科の果物による OAS の診断基準を、バラ科の果物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す、に加えて①血清中にバラ科の果物特異的 IgE が証明される、②血清中にシラカバあるいはハンノキ特異

的 IgE が証明される、③バラ科の果物によるプリックテストが陽性を示す、のいずれか 1 つ以上を満たす（ただし非アレルギー性の血管性浮腫は除く）、と定義すると OAS100 例のうち 92.5%が該当した（感度 92.5%）。

(4) 患者血清を用いた免疫ブロット法や ELISA 法による血清中抗原特異的 IgE の検出を試み、プリックテストの陽性率 82%、CAP-FEIA 法 64%に対して、免疫ブロット法 64%、ELISA 法 30%であり、感度は低いものの併用して検査する価値のあるものと思われた。

(5) 福井県下の医療機関における対照および OAS 患者の抗原特異的 IgE は、シラカバ花粉(対照 4%, OAS30%:  $p < 0.05$ )、ハンノキ花粉(対照 0%, OAS12%:  $p < 0.01$ )、ヒノキ花粉(対照 10%, OAS49%:  $p < 0.05$ )、Bet v1(対照 9%, OAS29%:  $p < 0.0001$ )、A1n g1(対照 7%, OAS27%:  $p < 0.0001$ )、Cor a1.0101(対照 7%, OAS27%:  $p < 0.0001$ )、Ara h8(対照 2%, OAS17%:  $p < 0.0001$ )、Cor a1.0401(対照 5%, OAS25%:  $p < 0.0001$ )、Gly m4(対照 2%, OAS11%:  $p < 0.0001$ )、Mal d1(対照 6%, OAS25%:  $p < 0.0001$ )、Pur p1(対照 5%, OAS21%:  $p < 0.0001$ )、Api d8(対照 0%, OAS3%:  $p = 0.027$ )、Act g1(対照 1%, OAS4%:  $p = 0.097$ )であった。

#### D. 考察

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は、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明らかにすることができた。日本全国からのオンライン登録システムにおいて、2013 年の同時期の登録から 277 例が追加登録されたが、その年齢分布、男女比は同様であった。都道府県別の石鹼出荷個数と登録患者数には高い関連がみられ、一定の割合で感作が成立していることが判明した。本年度は、それに加えて加水分解コムギアレルギー患者の予後調査を実施し、石鹼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、血清小麦関連抗原特異的 IgE、小麦抗原にたいする好塩基球の反応性が低下し、患者の約 4 分の 1 は略治の状

態であることが明らかとなった。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、強感作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、抗 IgE 抗体療法の有用性を調査する医師主導臨床研究が行われる予定である。

加水分解コムギの感作能に関しては、当該石鹼に含有されたグルパール 19S®は比較的大きな分子量の成分を含有しており、このことが感作をおこす大きな要因となったことが考えられた。また、患者血清を用いたエピトープ解析結果から酸による加水分解中に生じた脱アミノ化も感作能に関与していると思われた。

併せて本年度は、FDEIA および OAS の概念を定め、その診断基準の策定を試みた。そのための資料として、通常型の FDEIA および OAS の症例を集積し、その症状、原因食物、抗原特異的 IgE 検査、プリックテストの陽性率を調査した。その実態は従来から認識されている実態と大きな相違はないと思われた。しかし、アレルギーの同定に広く利用されている抗原特異的 IgE 検査の陽性率は、FDEIA、OAS とともに低く、今後感度の高い検査として原因アレルギーの同定に基づく特異的 IgE 検査法の開発が望まれる。FDEIA のうち最も頻度の高い小麦による FDEIA および OAS のうち最も頻度の高いバラ科果物による OAS についてそれぞれ診断基準案を策定し、今回集積した症例において感度を検討した。その感度は、小麦による FDEIA で 73.7%、バラ科果物による OAS で 92.5%であった。今回の検討では、特異度は検定できなかったが、その感度は臨床的には満足できるものと思われる。次年度はその精度を検定し、修正を行いたいと考える。

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、甲殻類による FDEIA の診断基準の作成と検定、OAS の診断については、バラ科以外の OAS の診断基準の作成と検定、OAS の交差抗原の同定が可能な検査法の確立など、今後検討すべき課題が山積である。また、FDEIA および OAS の治療

指針の策定はほとんど手つかずの状態であり、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 FDEIA および OAS の概念の作成と診断基準案の作成を行い、その感度を検定した。診断基準案の修正と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. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):199-207.
2. 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*. 2013 Dec;62(4):435-45.
3. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H. Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2013; 71(3): 155-9.
4. 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 Jun;62(2):229-38.

### (2) 学会発表 (森田栄伸)

1. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦による小麦アレルギー

の予後調査. 大塚藤男教授退任記念 第81回日本皮膚科学会茨城地方会. つくば市, 2013年3月

2. 横大路智治, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田 晋, 高橋 仁, 森田栄伸, 石井 香, 平郡真記子, 秀 道広, 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の解析. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
4. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮, 馬場由美, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田栄伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの2例. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
5. 金子 栄, 森田栄伸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーが疑われたアトピー性皮膚炎にコリン性蕁麻疹を合併した1例. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
6. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜市, 2013年6月
7. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者28例の発症原因と交差反応に関する検討. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会. さいたま市, 2013年9月
8. 千貫祐子, 石橋賢治, 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 (続報). 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 鹿児島市, 2013年11月
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 特異的 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. 金沢市, 2013年11月
10. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギーの意外な実態. 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IV. 金沢市, 2013年12月
11. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮,

- 馬場由香, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田榮伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの3例. 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. 金沢市, 2013年12月
12. 千貫祐子, 井上政弥, 川上耕史, 熊野御堂慧, 森山一郎, 鈴宮淳司, 森田榮伸: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの1例. 第137回日本皮膚科学会宮崎地方会 瀬戸山充教授退任記念. 宮崎市, 2014年3月
- (1) 論文発表 (足立厚子)
1. 足立厚子: 口腔アレルギー症候群, *modern physician*, 33: 203-7, 2013
  2. 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 199-203, 2013
  3. 足立厚子: 果物・野菜・ナッツのアレルギー, *MBデアルマ* 205: 1-10, 2013
  4. 足立厚子, 田中昭, 千貫祐子, 森田榮伸: エビアレルギーにおける70kda蛋白の新規アレルゲンとしての可能性について, *アレルギー*, 62: 960-967, 2013
  5. 足立厚子: 口腔アレルギー症候群, 皮膚科の臨床 55(12) 1690-1695, 2013
  6. 足立厚子, 森山達哉: 大豆アレルギー, 食物アレルギー 外来診療のポイント 63: 111-112, 2013
- (2) 学会発表 (足立厚子)
1. 指宿千恵子, 足立厚子: ソーマチンライクプロテインがアレルゲン候補分子と疑われたゴボウアレルギーの1例. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013年5月
  2. 足立厚子, 竹森千尋, 指宿千恵子, 佐々木祥人, 松尾正文, 上田正登, 干谷奈穂: 当科で経験したナッツアレルギー7例の検討. 106回近畿皮膚科集談会. 大阪, 2013年7月
  3. 足立厚子: ジャガイモ菓子およびバレイショデンプン含有菓子摂取によるアナフィラキシーショック. 第64回日本皮膚科学会中部学術大会. 名古屋, 2013年11月
  4. 足立厚子: 大豆アレルギーにおける Gly m 4, Gly m 5, Gly m 6 特異 IgE の重要性および Gly m 5, Gly m 6 サブユニット特異 IgE について. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 金沢, 2013年11月
- (1) 論文発表 (松尾裕彰)
1. 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 Jun;62(2):229-38.
  2. Yokooji T, Hamura K, Matsuo H. Intestinal absorption of lysozyme, an egg-white allergen, in rats: Kinetics and effect of NSAIDs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013 Aug;438(1):61-5.
  3. 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.* 2013 Dec;62(4):435-45.
  4. 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 - secondary publication. *Allergol Int.* 2013 Sep;62(3):351-8.
  5. 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.* 2013 Dec;62(4):503-11.
  6. 吉田流音, 船坂陽子, 藤本和久, 長田真一, 菊地伊豆実, 原田晋, 松尾裕彰, 川名誠司. ミソプロストールとクロモグリク酸ナトリウムにより誘発が抑制され



たエビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例. 皮膚科の臨床. 2013 July;55(7):883-887.

7. 森田栄伸, 千貫祐子, 松尾裕彰. 【すべては経皮感作から始まる】経皮感作による小麦アレルギー. 皮膚アレルギーフロンティア. 2013 11(3):141-44.

(2) 学会発表 (松尾裕彰)

1. 横大路智治, 羽村光, 巖原美穂, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬の服用による食物アレルギーの吸収増加機構の解明. 日本膜学会第35年会. 東京都, 2013年5月.
2. 横大路智治, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田晋, 高橋仁, 森田栄伸, 石井香, 平郡真記子, 秀道広, 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の解析. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月.
3. 井上大知, 横大路智治, 中村好貴, 山口道也, 武藤正彦, 松尾裕彰: エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシー患者の原因抗原解析. 第52回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中四国支部学術大会. 松山市, 2013年10月.
4. 横大路智治, 羽村光, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬の服用による食物アレルギーの吸収増加機構の解明. 膜シンポジウム2013. 京都市, 2013年11月.
5. 横大路智治, 羽村光, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬による食物アレルギーの吸収増加機構の解明. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013年11月.
6. 徳田 玲子, 長尾 みづほ, 貝沼 圭吾, 松田 幹, 横大路智治, 松尾 裕彰, 藤澤 隆夫: 小児の即時型小麦アレルギーにおける原因抗原の解析. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013年11月.
7. 金子 栄, 森田 栄伸, 松尾 裕彰, 直良 浩司, 各務 竹康. アトピー性皮膚炎(AD)患者への外用指導の薬剤師へのアンケート調査. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013年11月.
8. 松尾裕彰, 横大路智治, 羽村光: ラット消化管における卵白リゾチーム吸収に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の影響. 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. 金沢市, 2013年11月.

9. 松尾裕彰, 千貫祐子, 高橋仁, 神谷栞, 横大路智治, 森田栄伸: エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因アレルゲンの同定. 日本皮膚科学会第127回山陰・第23回島根合同地方会. 出雲市, 2014年3月.

(1) 論文発表 (堀川達弥)

1. 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 62:229-238, 2013
2. 堀川達弥: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの診断と予防の実際. MB Derma 205:37-42, 2013
3. 堀川達弥: 口腔アレルギー症候群-最近の動向と具体的対処法- Medical Practice 31:266-270, 2014
4. 堀川達弥: 食物の形態および消化・吸収と食物アレルギー. Seminaria Dermatologie 226:37-40, 2013

(2) 学会発表 (堀川達弥)

1. 堀川達弥: 皮膚・粘膜感作と即時型食物アレルギー. 平成25年度日本臨床皮膚科医会中国ブロック総会. 岡山, 2013年7月.
2. 足立厚子, 森山達哉, 清水秀樹, 堀川達弥, 田中昭, Sigrid Sjorander: 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. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 金沢, 2013年11月.

(1) 論文発表 (伊藤浩明)

1. 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネント特異的IgE抗体, アレルギー・免疫, 20(1), 74-83, 2013
2. Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K: Effects of a short-term parental education on childhood atopic dermatitis: a randomised controlled trial. Pediatric Dermatology, 30(4), 438-443, 2013

3. 伊藤浩明: 蕁麻疹, 日本小児皮膚科学会誌, 32(1), 1-5, 2013
4. 榎村春江, 和泉秀彦, 伊藤浩明: 経口負荷試験と試験結果に基づく食事指導, 薬局, 64(3), 459-465, 2013
5. Ito K: Diagnosis of food allergies: the impact of oral food challenge testing, Asia Pacific Allergy, 3, 59-69, 2013
6. 伊藤浩明: 特異的IgE抗体検査 アレルゲンコンポーネントを利用した診断・検査, 検査と技術, 41(3), 205-208, 2013
7. 伊藤浩明: 食物アレルギー診療ガイドライン2012 第5章食物アレルギー, 日本小児アレルギー学会誌, 26, 776-780, 2013
8. 伊藤浩明: 食物アレルギーの診療における進歩と課題, アレルギ-の臨床, 33(4), 306-307, 2013
9. Tsuge I, Ito K, Kando N, Ohye T, Kondo Y, Nakjima Y, Inuo C, Kurahasi H, Urisu A, Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. Pediatric Pulmonology DOI 10.1002/ppul.22814, 1-4, 2013
10. 榎村春江, 和泉秀彦, 伊藤浩明: 除去解除を目指した食事指導, アレルギ-の臨床, 33(4), 334-338, 2013
11. 伊藤浩明: 疾患を見つけるための Point と Topics 27: 食物アレルギー, 小児科学レクチャー小児の健診 Q&A -乳幼児健診から学校検診まで, 3(3), 772-778, 2013
12. Ebisawa M, Brostedt P, Sjolander S, Sato S, Borres M, Ito K: Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. J Allergy Clin Immunol, 132(4), 976-978, 2013
13. 中川朋子, 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネントと食物アレルギー, 小児科, 54(3), 329-333, 2013
14. 中田如音, 伊藤浩明: 解除のための食物負荷試験, 小児内科, 45(5), 977-979, 2013
15. 中川朋子, 伊藤浩明: 食物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネントの有用性, Monthly Book Derma, 205, 77-82, 2013
16. 小林貴江, 漢人直之, 羽根田泰宏, 安井正宏, 前田徹, 榎村春江, 小田奈穂, 伊藤浩明: 食物経口負荷試験の結果に基づくアレルゲン食品摂取指導 (第1報), 日本小児アレルギー学会誌, 27(2), 179-187, 2013
17. 伊藤浩明: 食物アレルギー診療ガイドライン2012 第7章診断と検査 (食物経口負荷試験を除く), 日本小児アレルギー学会誌, 27(2), 211-216, 2013
18. 日野明日香, 前田徹, 安井正弘, 漢人直之, 伊藤浩明: 食物経口負荷試験における新たなスコアリングシート” Anaphylaxis Scoring Aichi (ASCA)” の提案と検討, アレルギ-, 62(8), 968-979, 2013
19. 伊藤浩明: 食物アレルギーへの対応 Up to date, 日本小児科学会雑誌, 117(11), 1739-1745, 2013
20. 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, 27(4), 621-628, 2013
21. 伊藤浩明: 第IV章食物アレルギー 小児アレルギーエデュケーターテキスト (基礎編), 61-93, 2013
22. 伊藤浩明: 食物アレルギーの除去解除を進める食事指導, 明日の臨床, 25(1), 33-39 2013
23. 中田如音, 中川朋子, 田中賀治代, 佐々木溪円, 漢人直之, 伊藤浩明: 当センターにおけるエピペン処方の現状と使用症例について. 食物アレルギー研究会会誌, 13(2), 39, 2013
24. 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネント検査とその意義, 食物アレルギー研究会会誌, 13(2), 81-87, 2013
25. 安井正宏, 日野明日香, 前田徹, 小林貴江, 羽根田泰宏, 漢人直之, 伊藤浩明: 当科でアドレナリン自己注射器を処方した患者の実態調査. 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 684-691, 2013
26. 小林貴江, 漢人直之, 羽根田泰宏, 安井正宏, 前田徹, 日野明日香, 榎村春江, 小田奈穂, 伊藤浩明: 鶏卵経口負荷試験陽性者に対する除去解除を目指した食事指導 (第2報). 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 692-700, 2013
27. 小田奈穂, 榎村春江, 小林貴江, 漢人直之, 伊藤浩明: 牛乳アレルギーにおける除去解除のための食事指導 (第3報). 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 701-709, 2013
28. 榎村春江, 小田奈穂, 小林貴江, 漢人直之, 和泉秀彦, 伊藤浩明: タンパク質換算を用いた小麦アレルギー患者への除去解除指導 (第4報). 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 710-720, 2013

(2) 学会発表 (伊藤浩明)

1. 伊藤浩明: 食物アレルギー Up to date. 第 116 回日本小児科学会教育講演. 広島, 2013 年 4 月.
2. 田中賀治代、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明: 食物アレルギー児の誕生月に関する検討. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013 年 5 月.
3. 佐々木溪円、中川朋子、田中賀治代、中田如音、漢人直之、伊藤浩明: 既往歴を考慮した牛乳特異的 IgE 値の probability curve と経口負荷試験の適応. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013 年 5 月.
4. 丸山伸之、Cerrone Cabanos、澤田真千子、田中昭、伊藤浩明、佐藤さくら、海老澤元宏: 大豆アレルギー臨床診断に有効なコンポーネントの探索. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013 年 5 月.
5. 漢人直之、伊藤浩明: 除去食解除のための食事指導. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム. 横浜, 2013 年 5 月.
6. 伊藤浩明: 食物アレルギーの原因アレルゲン. 第 30 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演. つくば, 2013 年 6 月.
7. 榎村春江、小田奈穂、和泉秀彦、伊藤浩明: 食物アレルギー児の食物除去から解除に向けた食生活実態調査. 第 30 回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. つくば, 2013 年 6 月.
8. Ito K, Kando N, Nakayama S, Tanaka A, Borres MP: Component-resolved diagnostics of peanut allergy in Japanese children. EAACI-WAO 2013. Milan, 2013 年 6 月.
9. Ito K: Improved management of food allergy - what is relevant? EAACI-WAO 2013. Milan, 2013 年 6 月.
10. 中田如音、中川朋子、松井照明、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明: 養護教諭がアドレナリン自己注射器 (エピペン) を使用した食物アレルギーの 2 症例. 第 49 回中部日本小児科学会. 津, 2013 年 8 月.
11. 伊藤浩明: 日常診療で利用できるコンポーネント ( $\omega$ -5 グリアジン、Ara h 2) の実際. 第 50 回日本小児アレルギー学会スポンサードシンポジウム. 横浜, 2013 年 10 月.
12. 加納美紀、榎村春江、和泉秀彦、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明: 急速経口免疫療法を受けた患児と保護者の漢族土や負担感に関するアンケート調査. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜, 2013 年 10 月.
13. 佐々木溪円、榎村春江、小田奈穂、中川朋子、松井照明、中田如音、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明: 管理栄養士による食事指導が離乳期の体重増加不良の改善に寄与した食物アレルギー事例. 第 50 回日本小児アレルギー学会. 横浜, 2013 年 10 月.
14. Ito K: Oral Immunotherapy for Food Allergy. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Symposium. Taipei, 2013 年 11 月.
15. Nakagawa T, Kando N, Ito K, Sato S, Ebisawa M, Maruyama N: Component-resolved diagnostics of Japanese children with sesame allergy, 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology. Taipei, 2013 年 11 月.
16. 伊藤浩明: 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 (小麦アレルギーを中心に). 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会 イブニングシンポジウム. 東京, 2013 年 11 月.
17. 板澤寿子、足立雄一、高橋豊、三浦克志、海老澤元宏、上原由美子、伊藤浩明、亀田誠、喜多村哲朗、楠目和代、手塚純一郎: 全国における経口食物負荷試験による誘発症状に関する前向き調査. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.
18. 杉浦至郎、松井照明、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、漢人直之、伊藤浩明: 鶏卵経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.
19. 漢人直之、松井照明、杉浦至郎、佐々木溪円、中川朋子、中田如音、伊藤浩明: 卵白特異的 IgE 高値例に対するゆで卵白負荷試験の摂取間隔と摂取量についての検討. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.
20. 小張真吾、磯崎淳、田中晶、菊地信行、安藤枝里子、内田理、宮地裕美子、小堀大河、菅井和子、伊藤浩明、中村陽一: アナフィラキシースコアリング・あいちを用いた経口負荷試験の 2 施設間での比較. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.

21. 中田如音, 松井照明, 中川朋子, 杉浦至郎, 漢人直之, 伊藤浩明, 弘田辰彦, 加藤慎二, 山田和久, 中村康則: 乳幼児アトピー性皮膚炎に対する *Lactobacillus acidophilus* L-92 の治療補助効果についての検討. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.
  22. 松井照明, 中川朋子, 中田如音, 杉浦至郎, 佐々木溪円, 漢人直之, 伊藤浩明: 生後 6 か月以下の乳幼児における, IgE, TARC, 特異 IgE 抗体の季節性についての検討. 第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013 年 11 月.
  23. 樫山瑞季, 加藤基, 加納美紀, 榎村春江, 漢人直之, 伊藤浩明: 食物アレルギー児の食物除去解除後の食生活調査について. 第 15 回子ども健康科学会. 名古屋, 2013 年 12 月.
  24. 遠山萌, 加藤基, 加納美紀, 榎村春江, 漢人直之, 伊藤浩明: 急速経口免疫療法を受けた患児の QOL 調査. 第 15 回子ども健康科学会. 名古屋, 2013 年 12 月.
  25. 伊藤浩明: 食物経口負荷試験の進め方. 第 14 回食物アレルギー研究会. 東京, 2014 年 1 月.
  26. 中西里映子, 伊藤浩明: 学校給食における食物アレルギー対応の現状～患者の立場から～. 第 14 回食物アレルギー研究会. 東京, 2014 年 1 月.
  27. 加納美紀, 榎村春江, 和泉秀彦, 佐々木溪円, 松井照明, 中川朋子, 中田如音, 杉浦至郎, 漢人直之, 伊藤浩明: 患児と保護者の QOL 及び 生活の実態に関するアンケート調査. 第 14 回食物アレルギー研究会. 東京, 2014 年 1 月.
- (1) 論文発表 (高橋 仁)
1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):199-207.
  2. 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*. 2013 Dec;62(4):435-45.
- (2) 学会発表 (高橋 仁)
1. 高橋 仁: 食物アレルギーの実態調査. 山陰皮膚疾患アカデミー レクチャー. 松江市, 2013 年 8 月.
  2. 横大路智治, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田 晋, 高橋 仁, 森田栄伸, 石井 香, 平郡眞記子, 秀 道広, 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の解析. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013 年 5 月.
  3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013 年 5 月.
  4. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮, 馬場由美, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田栄伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの 2 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013 年 5 月.
  5. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第 112 回日本皮膚科学会総会. 横浜市, 2013 年 6 月.
  6. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 28 例の発症原因と交差反応に関する検討. 第 77 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. さいたま市, 2013 年 9 月.
  7. 千貫祐子, 石渡賢治, 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 (続報). 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 鹿児島市,

2013年11月.

8. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギーの意外な実態. 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IV. 金沢市, 2013年12月.
9. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮, 馬場由香, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田栄伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの3例. 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. 金沢市, 2013年12月.
10. 松尾裕彰, 千貫祐子, 高橋 仁, 神谷栞, 横大路智治, 森田栄伸: エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因アレルゲンの同定. 日本皮膚科学会第127回山陰・第23回島根合同地方会. 出雲市, 2014年3月.

#### 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。

## 加水分解コムギ型小麦アレルギーの予後

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  
研究協力者 猪又 直子 横浜市立大学院大学医学研究科環境免疫病態皮膚科学准教授  
宮川 まみ 横浜市立大学附属病院 指導診療医

### 研究要旨

加水分解コムギ含有石鹼使用者に発症した小麦アレルギーは、経皮感作により発症したものと考えられており、消化管感作による従来型小麦アレルギーと予後が異なる可能性がある。そこで、本研究では、本症の予後を把握するため、臨床経過、及び小麦やグルパール 19S®に関するアレルギー検査の経時的変化を検討した。本症 15 例を対象に診断時から 2013 年 12 月時点までの調査をしたところ、小麦摂取制限を完全に解除に至った例はおらず、全例が一部ないし完全除去を行っていた。茶のしずく石鹼使用中止や小麦食品摂取制限をした結果、2013 年 12 月時点で、15 例中 13 例 (86.7%) は、小麦、グルテン、 $\omega$ -5 グリアジンの 3 種の特異的 IgE が陰性となった。また、グルパール 19S®に関する検査について、特異的 IgE 測定は、14 例中 4 例 (28.6%) が陰性となり、残り 10 例 (71.4%) も陰性には至らないが改善していた。好塩基球活性化試験(BAT)は、陰性は 2 例 (16.7%)、改善は 7 例 (58.3%)、不変が 3 例 (25.0%) であった。BAT 陰性の 2 例は、プリックテストも陰性であった。以上のように、症例の検査結果は改善傾向を示した。しかし、詳細を精査すると、グルパール 19S®感作の重症例は、検査の改善に遅延がみられたり、経過中に経口誘発を繰り返すなど、寛解に至るまでには依然時間を要する可能性が示唆された。

### A. 研究目的

茶のしずく石鹼®使用者に発症した、加水分解コムギ型小麦アレルギーは、経皮感作により発症したものと考えられており、消化管感作による従来型小麦アレルギーと臨床経過が異なる可能性が示唆されている。本研究では、本症の予後を含めた臨床経過について解析を行った。

### B. 研究方法

対象は、2009 年以降、当科に通院中に、加水分解コムギ型小麦アレルギーと診断された 15 例 (M : F = 0 : 15) , 平均年齢 46.4 歳 (27 - 68 歳) とした。加水分解コムギ (グルパール 19S®)アレルギーの診断は、アレルギー学会特別委員会の診断基準に則り、明ら

かな病歴とグルパール 19S®溶液によるプリックテストが陽性であった場合とした。なお、15 例中 5 例から同意が得られ、負荷試験を実施しており、全例陽性であった。方法は、小麦摂取状況を確認するとともに、小麦、グルテン、 $\omega$ -5 グリアジンに対する血清特異的 IgE 抗体測定 (ImmunoCAP)、グルパール 19S®に対する血清特異的 IgE 抗体測定 (藤田保健衛生大学にて測定)、好塩基球活性化試験 (CD203c 発現)、プリックテストなどの検査を経時的に施行し、診断時と比較し 2013 年 12 月の時点で変化を評価した。検査結果については、診断時に比べ、悪化、不変、改善、陰性化の 4 段階で評価することとした。なお、好塩基球活性化試験 (CD203c 発現) は、Allergenicity kit (Beckman Coulter)を用いて行い、CD203c を発現した好塩基球につい

てFACSにより検出した。プリックテストについて、診断時以外は、長期に経口誘発がみられず、*in vitro*検査が陰性化した場合に実施した。

#### (倫理面への配慮)

本研究について、横浜市立大学附属病院当院の研究倫理委員会の審査の承認を得た上で実施した。また、患者に書面にて説明し、同意を得たのちに行った。

### C. 結果

#### 1) 小麦摂取状況について

日本アレルギー学会特別委員会の評価方法に準じて、小麦摂取状況を評価すると、2013年12月時点では、以下のとおりであった。

1. 診断前と変わらず食べている。0例 (0%)
2. 運動を避けて食べている。3例 (20%)
3. 量を控えて食べている。6例 (40%)
4. 小麦製品そのものの摂取はさけて、醤油などの調味料に含まれるもののみ食べている。6例 (40%)
5. 全く摂取していない。(調味料も避けている) 0例 (0%)

2013年12月時点で病歴、負荷試験を含めた検査結果を考慮した上で、小麦摂取制限を完全に解除に至った例はおらず、全例が一部ないし完全除去を行っていた。15例中5例 (33.3%)は、経過中に誤食により症状誘発がみられた。その場合、必ずしも強度の強い運動やNSAIDs内服などの二次的要因が関与しない例も存在した。

#### 2) ImmunoCAPによる小麦関連血清特異的IgE抗体測定

2013年12月時点の結果は、以下のとおりである。小麦は、改善が1例 (6.7%)、陰性が14例 (93.3%)。

グルテンは、改善2例 (13.3%)、陰性13例 (86.7%)。

$\omega$ -5グリアジン、陰性15例 (100%)。

13例 (86.7%)が、小麦、グルテン、 $\omega$ -5グリアジンの3種とも陰性であり、悪化や不変であった例はいなかった。

#### 3) グルパール 19S®特異的IgE測定

2013年12月時点までグルパール 19S®特異的IgE測定の経過が追えた14例のうち、悪化や不変であった例はおらず、10例 (71.4%)は陰性化には至らないが改善しており、残り4例 (28.6%)は陰性であった。ただし、現在も100unit以上が1例、90以上100unit以下が1例と高値のまま推移している例も存在する。

#### 4) グルパール 19S®BAT

2013年12月時点までBATの経過を追うことできた12例について、診断時に比べ悪化した例は0例 (0%)、不変であった例は3例 (25.0%)、診断時より改善した例は7例 (58.3%)、陰性であった例は2例 (16.7%)であった。

#### 5) グルパール 19S®プリックテスト

BATが陰性であった2例 (13.3%)に対して、グルパール 19S®を用いたプリックテストを施行したところ、2例とも陰性であった。

### D. 考察

本研究の対象となった15例の殆どは、加水分解コムギ石鹼使用の中止ならびに、小麦食品の摂取制限により、ImmunoCAPによる小麦関連項目の検査、及び、グルパール 19S®に関する検査が改善傾向にあり、すべての検査結果が陰性となった症例は2例 (13.3%)存在した。グルパール 19S®の特異的IgE抗体測定、プリックテスト、BATすべてが陰性化した2例については、小麦摂取解除を促し、同意が得られれば負荷試験にて寛解を確認す

る予定である。しかし、症例のなかには、検査値は改善傾向にあるものの、依然グルパール 19S®に対して強い反応を示す例や、改善が遅延している例が存在することも明らかとなった。

## E. 結論

茶のしずく石鹼®使用者に発症した、加水分解コムギ型小麦アレルギーは、茶のしずく石鹼使用中止や小麦食品摂取制限により小麦関連の検査結果は全体には改善傾向を示すことが明らかとなった。しかし、グルパール 19S®感作の重症度により、検査の改善に遅延がみられたり、経過中に経口誘発を繰り返すなど、寛解には依然時間を要する症例が存在することも判明した。本症は、経皮感作による食物アレルギーという前例のない事例であり、今後も症例を注意深く観察し、小麦摂取の解除時期について、さらに検討を重ねる必要がある。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Yamaguchi Y, Honjo T, Kawamura Y, Narita H, Aihara M : Identification of peamaclein as a marker allergen related to systemic reactions in peach allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 112:175-183, 2014.
2. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, Chinuki Y, Morita E, Teshima R, Matsunaga K : A new reliable method for detecting specific IgE antibodies in the patients with immediate type wheat allergy due to hydrolyzed wheat protein: Correlation of its titer and clinical severity. *Allergology International*, in press, 2013.
3. Nakagawara R, Itagaki Y, Kohno M, Matsukura S, Miyazawa M, Kumasaka K, Kojima T, Ikezawa Z, Aihara M : Analysis of novel soybean sprout allergens that cause food-induced anaphylaxis. *Food sci. Technol. Res*, 19(4):617-621, 2013.

4. 池田信昭, 伊藤香世子, 相原道子 : オレンジアレルギー. *皮膚病診療*, 35(2):153-156, 2013.
5. 岡田里佳, 澤城晴名, 相原道子 : クロモグリク酸ナトリウム内服で症状が増強されたエビアレルギーの1例. *日小皮膚会誌*, 32(2):143-147, 2013.

### (2) 学会発表

1. Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Narita H, Aihara M : Identification of an antimicrobial peptide, Snakin, as a novel peach allergen, which relates to systemic reactions. EAACI-WAO 2013, Milan, 2013,6,23.
2. Matsuura M, Inomata N, Nomura Y, Aihara M : Comparison of clinical characteristics of oral allergy syndrome between children grouped according to age. EAACI-WAO 2013, Milan, 2013,6,23.
3. 相原道子 : シンポジウムIV 蕁麻疹・食物アレルギーの臨床所見を読み解く 経皮感作と口腔アレルギー症候群. 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, 金沢, 2013,12,1.
4. 猪又直子, 長島真由美, 白田阿美子, 伊藤香世子, 相原道子 : 経皮感作によって発症したと考えられた食物アレルギーの検討-職業性と美容性の比較-. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2013,6,15.
5. 篠田純子, 松倉節子, 久田恭子, 守田亜希子, 中村和子, 山川有子, 相原道子, 蒲原 毅 : オレンジを含む多種の果物野菜によるPFASの1例. 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, 金沢, 2013,12,1.
6. 田中理子, 猪又直子, 鈴木亜希, 石田修一, 松浦みどり, 蘇原瑞恵, 相原道子 : ジェルカプセル感冒薬内服で発症した, ゼラチンによるアナフィラキシーショックの1例. 日本皮膚科学会第847回東京地方会, 川崎, 2013,1,19.
7. 若松美智子, 中村和子, 佐野 遥, 久田恭子, 守田亜希子, 松倉節子, 蒲原 毅, 内田真梨子, 白井秀治, 相原道子 : お好み焼き粉に繁殖したダニが原因と考えられたアナフィラキシーの親子例. 日本皮膚科学会第848回東京地方会, 川崎, 2013,5,18.



G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

## 口腔アレルギー症候群 (花粉-食物アレルギー症候群) の診断における 各種検査法の有用性に関する検討

研究分担者	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
研究協力者	室田 浩之	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学講師
	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	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院 皮膚科
	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 大学院生

### 研究要旨

近年、果物や野菜の摂取後に、口腔粘膜に対するアレルギー反応を生じる口腔アレルギー症候群 (OAS) が増加している。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物抗原により食物アレルギーを発症する花粉-食物アレルギー症候群 (PFAS) の増加や若年化が懸念されている。本研究では、昨年度より OAS (PFAS) における非侵襲的な検査方法について検討を行っている。

OAS (PFAS) 患者に対し、従来の検査法である原因食物に対する CAP-RAST 法による特異的 IgE 検査と Prick test を行い、それらの結果と食物抽出物をもちいた患者血清に対する immunoblot 法と ELISA 法の結果について検討を行った。

特異的 IgE 検査と Prick test にて陽性を示す食物抗原に対し、immunoblot 法や ELISA 法でも陽性を示す症例を認めた。また、特異的 IgE 抗体検査や Prick test で陰性を示す食物抗原に対して、immunoblot 法または ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。本研究において、OAS (PFAS) の診断に対し、prick test は一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発のリスクもあるため、immunoblot 検査や ELISA 検査の併用が有用であると考えられた。

### A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (oral allergy syndrome : OAS) は従来の経粘膜感作で発症するクラス 1 食物アレルギーと花粉やラテックスなどの環境抗原によってまず感作が成立し、感作抗原と交差反応性を持つ野菜や果物を経口摂取することにより症状が誘発されるクラス 2 食物アレルギーの 2 つに分類される。特に、花粉症の増加に伴い、感作された花粉と交差反応する野菜や果物に対し食物アレルギーを発症する、花粉-食物アレルギー症候群 (pollen-food allergy syndrome : PFAS) の増加や若年化が懸念されている。しかし、それらの発症までの経過や病態については未だ不

明な点が多い。

OAS (PFAS) の診断は詳細な問診と疑わしい食品に対する特異的 IgE 抗体検査を参考に行われているが、新鮮な食物を用いた Prick test が有用とされている。しかし、侵襲を伴う Prick test を何度も患者に施行するのは困難である。よって本研究では、OAS (PFAS) における非侵襲的な検査方法を確立する目的で昨年度より各種検査法の有用性について検討を行っている。

### B. 研究方法

OAS (PFAS) 患者 17 名に対し、CAP-RAST 法による特異的 IgE 抗体検査、Prick test、

Immunoblot 法、ELISA 法にて検討した。さらに花粉との交叉反応性を ELISA の阻害実験にて確認した。

(判定方法) ①Immunoblot 法：各種食物の原因抗原として知られているタンパクの有無を判定し、ELISA 法は吸光度を ROC 解析にて判定した (特異度 75%以上、感度 64~85%の陽性率)。②阻害実験：ELISA 法において花粉添加にて 75%以下に低下したものを阻害されたと判定した。③特異的 IgE 抗体：class2 以上を陽性と判定し、Prick test は生食と等しい反応を陰性、生食より大きくヒスタミンの 1/2 未満を 1+、1/2 以上で同等未満を 2+、同等の反応を 3+、2 倍以上の反応を 4+とし 2+以上で陽性と判定した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言を遵守し、検査の危険性や利点などを説明し、同意を得た。

### C. 結果

OAS 症状を認めた食物に対する各種検査の陽性率は Prick test：82%、特異的 IgE 抗体検査：64%、Immunoblot 法：64%、ELISA 法：30%であった。特異的 IgE 抗体検査にて陰性を示した食物に対して、他の検査で陽性を示す症例や陽性率が高い Prick test において陰性を示した食物に対しても、Immunoblot 法や ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。OAS 症状を認めない花粉と交差反応を示す食物に対しても、これらすべての検査で陽性、一部の検査で陽性を示す症例を認めた。ELISA 法における阻害実験では花粉との交差反応性が確認でき、PFAS とクラス 1 食物アレルギーである経粘膜感作による OAS が鑑別できた。

### D. 考察、結論

近年、花粉症は増加傾向にあるため、今後 OAS (PFAS) も増加すると思われる。それらの診断に対し、従来の特異的 IgE 抗体検査や

Prick test では偽陰性を示す食物がある。また、Prick test は侵襲的で、一度に検査できる項目に限りがあり、アナフィラキシー誘発の危険がある。よって、Immunoblot 法や ELISA 法の併用が原因食物の同定、患者指導に有用であると考えられた。

### F. 研究発表

#### (1) 論文発表

1. Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I. Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report. *J Dermatol*. 2013 Feb; 40(2): 124-5.
2. Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2013 Mar;62(1):105-12.
3. Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, Katayama I, Masuzawa M, Nakashima Y. Epithelioid angiosarcoma of the skin with spontaneous regression. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):215-7.
4. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):98-101.
5. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsunashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):344-54.
6. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I. Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):413-4.
7. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.

8. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
9. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63910.
10. Tanaka A, Nakano M, Tani M, Kira M, Katayama I, Nakagawa J, Tahara K, Koh S, Goto S, Takahashi R. Adult case of Stevens-Johnson syndrome possibly induced by *Chlamydomydia pneumoniae* infection with severe involvement of bronchial epithelium resulting in obstructive respiratory disorder. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):492-4.
11. Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res*. 2013 Oct;30(10):2664-74.
12. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I. CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):201-4.
13. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1314-8.
14. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
15. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):473-8.
16. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76416.
17. Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17945-50.
18. 片山一朗 見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え 発疹に潜む重症全身疾患 3 環状紅斑. *Modern Physician* 33(8):599-605. 2013
19. 片山一朗 TRP とアレルギー疾患. *アレルギーと神経ペプチド* 9:13. 2013
20. 片山一朗 アトピー性皮膚炎《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》. *Modern Physician* 33(2):160-164
21. 片山一朗 皮膚アレルギーに対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 60(2):189-195
22. 片山一朗 加水分解コムギ含有石鹼によるアナフィラキシー. *日本医師会雑誌* 142(6):1305

## (2) 学会発表

- 小野慧美、松村智加、松井佐起、木嶋晶子、北場俊、室田浩之、片山一朗 大阪大学皮膚科における口腔アレルギー症候群 (OAS) の検討. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜 2013. 6. 14-16
- 小野慧美、松村智加、松井佐起、木嶋晶子、北場俊、室田浩之、片山一朗. 口腔アレルギー症候群 (OAS) の診断における免疫プロット、ELISA、immunoCAP、プリックテストの有用性に関する症例集積検討. 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. 金沢 2013. 11. 29-12. 1

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

なし