

## 加水分解コムギによる即時型小麦アレルギー患者の経過と アスピリンの経皮感作に及ぼす影響についての研究

研究分担者	岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科医長
研究協力者	杉山 晃子	国立病院機構福岡病院皮膚科医師
	下田 照文	国立病院機構福岡病院臨床研究部長
	西江 温子	国立病院機構福岡病院皮膚科
	岩永 知秋	国立病院機構福岡病院院長
	田辺 創一	広島大学大学院生物圏科学研究科教授

### 研究要旨

加水分解コムギ含有石鹼使用による小麦アレルギー患者の日常生活への影響を検討し、今後の治療に役立てる。当院で診断された加水分解コムギによる小麦アレルギー患者 142 名に H25 年 5 月にアンケートを郵送し、12 月までに 78 名回収された。成人発症の小麦アレルギーの多くは日常の食生活で不自由を感じている。小麦摂取制限により極度の生活規制があることがうかがわれた。成人発症の小麦アレルギー感作条件として定期アスピリン内服の影響が考えられた。皮膚バリア機能を実験的に観察した結果、サリチル酸添加により、タイトジャンクション蛋白の低下が認められたことから、アスピリン内服は皮膚のバリア機能に影響を及ぼす可能性が考えられた。さらに石鹼中の界面活性剤は透過性の亢進来し、アスピリンの促進作用を強めた可能性がうかがわれた。今回の成人発症小麦アレルギー患者の重症度は時間の経過とともに軽症化しているが、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。成人発症の背景としてアスピリン内服は経皮感作を促進する因子の一つとして可能性が考えられる。

### A. 研究目的

成人発症の小麦アレルギーの多くは日常の食生活で不自由を感じている。1) 加水分解コムギ含有石鹼を使用による小麦アレルギー患者の日常生活への影響を検討し、また 2) アレルギー歴のなかった成人が皮膚から感作され、小麦食物アレルギーを発症した感作条件についても解析し、今後の治療・予防に役立てる。

### B. 研究方法

1) 当院で診断された加水分解コムギによる小麦アレルギー患者 142 名に H25 年 5 月からアンケートを郵送し、12 月末までに回収された調査表を検討した。

2) 試料として Japan Tissue Engineering の人工表皮エピモデル®を使用した。アスピリンは肝臓で代謝され、サリチル酸となるため、被検物質はサリチル酸として、これをアッセイ培地側に添加し、バリア機能の変化を観察した。予備実験をもとに、サリチル酸の濃度は 0.1mM、1.0mM とし、24 時間の経過で解析を行った。解析項目は①IL-8、②PGE、③タイトジャンクションの遺伝子発現量 (occludin, Claudin, zo-1, cox 関連)、④細胞接着因子 (カドヘリン) の定性、ATP 活性とした。また茶のしずく®の石鹼液を 1%、0.1% 希釈した検体の添加群と非添加群でも同様の解析を行い、さらに石鹼添加による経上皮電気抵抗値 (TER) についても検討を行った。

## (倫理面への配慮)

本研究は当院倫理規定委員会に審査を受け、承認された。また問診表調査を行うにあたり、個人の同意を得て、ヘルシンキ宣言にしたがって調査を行った。

## C. 結果

### 1) アンケート調査結果

当院を受診して加水分解コムギによる即時型小麦アレルギー患者 142 名に平成 25 年 5 月に調査用紙を郵送し、平成 25 年 12 月末までに 78 名 (回収率 54.9%) が返送されてきた。男性 7 名、女性 71 名で平均年齢  $48.2 \pm 14.5$  歳 (19~76 歳) で、これらの患者の石鹼使用開始年齢は平均 42.5 歳で、使用期間  $36.9 \pm 24.4$  か月間、何らかの症状が出現するまでの使用期間は平均  $22.5 \pm 22.3$  か月間で (0.5~127 か月間) あった。石鹼中止後平均  $2.8 \pm 0.9$  年 (1~6 年) 経過している。これらの 78 名は「現在小麦食品を摂取している」が 51 名 (65.4%) であった。小麦食品摂取者の小麦食品摂取率は 78 名のうち 41 名が回答しており、発症前と比較して 39.2% (1~100%) であった。抗アレルギー薬の内服については 78 名中 30 名が定期内服 (38.5%)、必要時内服 9 名 (11.5%)、内服なし 28 名 (35.9%)、記載なし 11 名 (14.5%) であった。さらに小麦食品摂取後の症状は、記載なし 22 名、症状なし 12 名 (15.4%)、症状あり 44 名 (56.4%) で、症状ありのうち、複数回答可で多い順に、痒み 29 名/44 名 (65.9%)、じんましん 23 名/44 名 (52.3%)、眼周囲の浮腫 17 名/44 名 (38.6%)、呼吸困難感・下痢各々 7 名/44 名 (15.9%)、腹痛 5 名/44 名 (11.4%)、咳・唇の浮腫・頭痛・くしゃみ各々 3 名/44 名 (6.8%) の他、口腔内違和感・咽喉頭違和感各々 2 名、目がかすむ・血圧低下・血便・虚脱感・全身腫脹各々 1 名の症状が見られていた。日常生活の支障は 56 名 (71.8%) がありと回答し、なしは 0、記

載なし 22 名 (28.2%) であった。日常生活支障の具体的な内容は小麦摂取、誤食への不安・恐怖、つきあいができない、鎮痛薬の使用への不安、シャンプー・リンス使用への不安、運動への不安、体重減少、症状出現時の生活制限などが記載されていた。患者の不安解消、治療・予防対策として講習会開催を希望するかどうかは希望する 59 名 (75.6%)、希望しない 12 名 (15.4%)、記載なし 7 名 (9%) であった。

2) サリチル酸添加群では IL-8 の上昇、COX-2 の上昇が認められた。リアルタイム PCR で occludin、Zo-1 の有意な低下が認められた。また、カドヘリン染色の定性では Control と比較して、1.0mM サリチル酸添加群の発色が弱かった。ATP 活性についてもサリチル酸添加群の低下が認められた。現在、石鹼液添加群についての解析を行っているが、石鹼液添加群では TER の低下が認められ、濃度依存性の低下が認められている。

## D. 考察

平成 25 年に入り、加水分解コムギによる即時型小麦アレルギーを主訴として初診する例は現在では非常に少なくなり、再来患者が時々受診する状況となってきた。当院では 200 名以上の茶のしずく石鹼使用后、何らかの症状が出現した方が即時型小麦アレルギーを疑って受診され、142 名が確実例と診断され、16 名が疑いのまま経過している。定期または不定期に受診している患者は少なく、即時型小麦アレルギーと診断がついた後ほとんど転帰が不明で、どのように日常生活を送っているか、また完治例があるかなどの転帰を知ることと、一人の患者から尋ねられた治療・予防対策としての講習会などの開催についての必要性の有無についての調査となった。今回回答した 78 名の患者の年齢は平均 43.8 歳、当該石鹼使用開始年齢は平均 42.5 歳で、石鹼中止後 1~6 年経過している。小麦含有

食品は 51 名 (65.4%) が摂取しており、発症前の平均 39% の摂取量であった。石鹼使中止期間と摂取量との関係を見ると相関関係はみられず、発症時の重症度、薬剤使用頻度、不安の程度など多くの背景因子が影響していることが考えられた。いずれも平成 24 年 10 月調査時に比較して軽症化していると考えられたが、眼瞼腫脹・痒み、鼻アレルギー症状が主で、摂取後腹痛、下痢症状が起こる例は量を控え目にしていた。前回の予後調査ではまだアナフィラキシー症状が誘発されていた。今回は誘発された症状の頻度から 78 例中 1 例のみ起こしていたと思われる。また日常生活の中では外出ができないと思っている例が多く、付随して旅行、冠婚葬祭時に不都合を生じる、他の家族と別に食事を準備する必要がある、小麦除去食を摂取しなければならないなど食事内容に関する二重の食生活や除去食に費用がかかることへの不満が生じている。また、小麦食品摂取時の起こるかもしれない反応に恐怖を感じる傾向があり、生活の質がかなり低下していることがうかがわれた。我々はアンケート調査後 1 か月以内に回収された 58 名の結果から小麦アレルギー患者を対象に講習会を開催した。講習会では最も日常的な食事へのアドバイス、当院では食物依存性運動誘発アナフィラキシー症状を起こした例が多いため、運動の強度、運動と食事の関係および今回のアンケート調査結果報告、さらに日本アレルギー学会特別委員会で患者遺伝子調査が行われることになったのでその採血協力依頼の呼びかけを行った。今回の講習会参加者を対象に、限定しない包括的な QOL 尺度 (SF36) の質問表調査を行った。身体機能、日常役割機能、身体の痛み、全体的健康観、活力、社会生活機能、日常生活機能 (精神)、心の健康項目で評価すると小麦アレルギーの患者は社会的な生活機能である「他とのつきあいの減少」がより強く制限されていることが示された。これは小麦摂取制限により極度の生活規制が原因と考えられ、

健康の将来的な展望がみえず不安や疲労感などで神経質で憂鬱な気分の傾向がうかがわれた。

一方、アスピリン負荷によって WDEIA の症状が増強されることは知られている。今回、当院で経験した茶のしずくによる WDEIA の患者のうち、65 歳以上の症例数は少なく、高齢者では基礎疾患に対してアスピリンを使用している患者が多かった。また、アスピリンを内服していた患者の ELISA によるグルパール 19S 特異抗体価の値が石鹼は短期間の使用であっても高値であった。このことから、アスピリンが経皮感作そのものを促進させている可能性について検討した。さらに石鹼を使用開始し、症状が出現しはじめた期間や石鹼中止した期間と小麦摂取率との間にはほとんど関係が見られなかった理由の一つとしてアスピリンを含む薬剤使用との関係が浮かび上がっていた。成人発症の加水分解コムギによる即時型小麦アレルギーの感作・発症に関して少数人数ではあるが、アスピリンを定期内服している患者の発症の速さに気付き、アスピリンが症状を強めるのみでなく感作・発症しやすい状況が生じるのではないかとの仮説を立て、実験を行った。

アスピリンはアスピリン内服と経皮感作との関連については、サリチル酸添加により、タイトジャンクション蛋白の低下が認められたことから、アスピリン内服は皮膚のバリア機能に影響を及ぼす可能性が考えられた。Occludin の低下については複数回の実験においても低下をみとめていることから、有意なものであり、ATP の低下はミトコンドリアの障害が感挙げられ、タイトジャンクション障害の一つの要因となりうる。IL-8 や COX-2 はタイトジャンクションの障害により上昇したものと考えられるが、アスピリンの作用機序としては COX-2 に対して抑制的に働くことが知られており、COX-2 の上昇については今後 NF $\kappa$ -B など COX-2 を上昇させる因

子についても検討を行いたい。石鹼液の添加によってTERが低下したことは皮膚透過性が増強されたことを示しており、これは石鹼に含まれる界面活性剤が影響している可能性がある。今回、加水分解コムギ含有石鹼により経皮的に感作が生じた原因のひとつには、石鹼の界面活性剤の影響は大きい。石鹼使用による皮膚透過性の増強に加えて皮膚タイトジャンクションの障害が起こったことから、アスピリン内服により経皮感作が促進されたのではないかと考える。

今後は石鹼液添加でも同様の解析をすすめ、比較検討していきたい。

## E. 結論

成人発症の小麦アレルギー患者は、時間の経過で軽症化しているが、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。成人発症の背景としてアスピリン内服は経皮感作を促進する因子の一つとして可能性が考えられる。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. 杉山晃子, 岸川禮子. 加水分解コムギによるコムギアレルギーの治療について. 臨床免疫・アレルギー科 60(4), 405-410, 2013
2. 杉山晃子, 岸川禮子, 下田照文, 西江温子, 嶋田清隆, 岩永知秋, 古江増隆, 西間三馨. 小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの確診例 41 例の臨床的検討. アレルギー 投稿中
3. 岸川禮子, 杉山晃子, 嶋田清隆, 西江温子, 石松明子, 下田照文, 岩永知秋, 西間三馨 :
4. 美容石鹼使用後発症したコムギ食物アレルギー症例の経過、日本職業・環境アレルギー学会誌 (平成 25 年 12 月投稿、平成 26 年 3 月受理)

### (2) 学会発表

1. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 嶋田清隆, 下田照文, 岩永知秋, 古江増隆, 西間三馨. 小麦運動負荷試験を行った加水分解コムギによる

即時型コムギアレルギー41 例の臨床的検討. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部総会 2013/11/9-10, 鹿児島

2. 杉山晃子, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 古江増隆, 西間三馨. 加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー症状における予後因子の検討. 第 63 回アレルギー学会秋季学術大会 2013/11/28-30 東京
3. 杉山晃子. 化粧品により生じた未知のアレルギー. 市民公開講座 2014/3/15 福岡
4. 杉山晃子, 田辺創一, 岸川禮子, 西江温子, 下田照文, 岩永知秋, 高原正和, 古江増隆.
5. アスピリン内服が経皮感作を増強する可能性についての検討. 第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 2014/5/9-11、京都.報告予定
6. 岸川禮子, 杉山晃子, 西江温子, 下田照文, 福富友馬, 岩永知秋. :コムギアレルギー患者の日常生活への影響、第 26 回アレルギー学会春季臨床大会 2014/5/9-11、京都.報告予定

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

今回の成人発症の小麦アレルギー患者は、時間の経過とともに軽症化しているが、完治困難で、社会活動が著しく低下している。そのための対策を講じる必要がある。

## 食物依存性運動誘発アナフィラキシーおよび口腔アレルギー症候群の実態調査

研究分担者 塩飽 邦憲 島根大学 理事

### 研究要旨

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) の実態を明らかにするため、研究班の施設から 980 例の食物アレルギーの症例を集積し、病型分類を行うとともに原因食品、症状、合併症、抗原特異的 IgE 検査の感度および皮膚テストの感度を調査した。FDEIA の原因食品は小麦が最も高く、次いで甲殻類であった。FDEIA の症状は蕁麻疹のみならず、呼吸器症状あるいはショックを呈することが確認された。小麦が原因となる FDEIA において、16 歳以上の症例における  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査の感度は 77.0% と高く診断に有用であることが確認された。一方、甲殻類の抗原特異的 IgE 検査の感度は 30% 未満と低く、臨床診断への有用性は不十分であった。OAS の原因食品は果物が多く、バラ科の果物が原因となる症例は 49% を占めた。OAS は口腔咽頭症状のみならず、呼吸器症状あるいは蕁麻疹を呈し、花粉症との関連が示唆された。バラ科果物が原因となる OAS における特異的 IgE 検査および皮膚テストの陽性率は 60-70% であったが、今後、原因果物と個々の特異的 IgE 検査および皮膚テストの特異度を検討する必要がある。本調査によって、FDEIA および OAS の診断基準の策定に向けた基礎的情報が得られた。

### A. 研究目的

食物依存性運動誘発アナフィラキシー (Food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) および口腔アレルギー症候群 (Oral allergy syndrome: OAS) は、複雑な病態をとる食物アレルギーである。その診断基準および治療指針は確定されておらず、またその有病率も明らかでない。

本研究は、FDEIA および OAS の疾患概念、診断基準を確立するため、FDEIA および OAS の実態を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

研究分担者および研究協力者が所属する 12 施設から 980 症例を蓄積した。これらの症例を FDEIA、OAS、その他の食物アレルギー、および、加水分解コムギ製品による小麦アレルギーとして下記の基準に基づいて分類した。

FDEIA の分類基準は、原因食品の摂取とともに運動あるいは他の二次的要因によってアレルギー症状を呈した症例とした。OAS の分類基準は、原因食品の摂取後に口腔咽頭症状を呈した症例とした。加水分解コムギによる小麦アレルギーの分類基準は、日本アレルギー学会の特別委員会が設定した診断基準に基づいた。FDEIA および OAS における原因食品、患者背景、特異的 IgE 検査および皮膚テストの陽性率を算出した。特異的 IgE 検査における陽性は、クラス 2 以上とした。

### (倫理面への配慮)

研究分担者および研究協力者の診療施設を受診した食物アレルギー患者の診療録から年齢、性別、合併症、確定診断に至った検査法、原因食品、症状、抗原特異的 IgE 検査、皮膚テストの情報を後方視的に集積し、連結可能匿名化を行った上で島根大学にて解析を

行った。

本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った（承認番号：1064）。

### C. 結果

(1) 病型分類：980例の内訳は、FDEIA219症例、OAS204症例、加水分解コムギによる小麦アレルギー症例245症例、これら以外の食物アレルギー312症例であった。FDEIAの症状は、蕁麻疹（87%）、呼吸器症状（53%）、ショック（47%）が多く、OASの症状は、口腔咽頭症状（88%）、呼吸器症状（41%）、蕁麻疹（36%）であった。

(2) FDEIAの原因食品と検査の陽性率：FDEIA219症例の原因食品の割合は、小麦が61.7%と最も高く、続いて甲殻類（12.6%）、果物（7.4%）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37.2%、グルテン59.3%、 $\omega$ -5グリアジン71.4%であった。16歳以上および16歳未満の症例における $\omega$ -5グリアジンの陽性率はそれぞれ77.0%（77/100症例）、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、SPT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) OASの原因食品と検査の陽性率：OASの原因食品（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。バラ科の果物が原因となるOASの症例のうち、リンゴ、モモ、サクランボ、西洋ナシ、アンズに対して症状を呈する症例は100症例（49.0%）であった。これらの症例における合併症の有病率は、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。バラ科の食品が原因食品となる症例での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。

### D. 考察

小麦が原因となるFDEIAにおいて、 $\omega$ -5グリアジンに対する特異的IgE検査の陽性率が高いことが確認されたものの、これまで報告した陽性率よりも若干低いものであった（Morita E, et al. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis-Importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis- Allergol Int 2009 ;58 : 493-498）。これは、今回12施設で症例を集積したため $\omega$ -5グリアジンとは異なる小麦蛋白質を抗原とする症例が多く含まれた可能性を示唆する。甲殻類のFDEIAにおける特異的IgE検査の陽性率は30%以下と低く、今後精製抗原を利用した新たな検査の開発が必要であることを示している。

バラ科の果物が原因となるOASにおいて特異的IgE検査と皮膚テストの陽性率は同等であるものの、個々の原因果物に対する特異的IgE検査および皮膚テストの特異度は明らかでなく、今後検討する必要がある。OASにおける花粉症の有病率は高く、リンゴあるいはモモ特異的IgE検査の陽性率とBet v1の陽性率はほぼ同等であった。これは従来指摘されてきたシラカバ花粉抗原とバラ科果物の抗原の交差反応を支持するものである。一方、モモのLipid transfer proteinであるPru p3は熱および消化酵素に対して耐性を示すため、消化管から吸収されて全身症状を起こしやすい抗原と報告されているが、今回集積した症例におけるPru p3の陽性率は低いものであった。今後、Pru p3

特異的IgEの陽性と全身症状の有無について検討する必要がある。

## E. 結論

今回の検討で、FDEIAは約半数でショックがみられ、重篤な食物アレルギーであることが裏付けられた。FDEIAの原因食品は小麦が最も多く、次いで甲殻類であった。小麦が原因となるFDEIAにおいて、 $\omega$ -5グリアジン特異的IgE検査は診断に有用であるものの、甲殻類のFDEIAにおけるエビあるいはカニ特異的IgE検査の陽性率は低いことが確認された。

OASの原因食品は果物が最も多く、花粉症との関連が示唆された。バラ科の果物が原因となるOASにおいて、リンゴ、モモに対する特異的IgE検査の陽性率と皮膚テストの陽性率は同等であった。OASの症状は口腔咽頭症状のみならず、呼吸器症状あるいは蕁麻疹も呈することが明らかとなった。

登録された症例のうち、加水分解コムギによる小麦アレルギー症例は25%を占め、本症のアウトブレイクを反映したものであった。

これらの結果は、FDEIAおよびOASの診断基準の策定に向けた基礎的情報として有用である。

## F. 研究発表

1. Mutombo PB, Yamasaki M, Hamano T, Isomura M, Nabika T, Shiwaku K. MC4Rrs17782313 gene polymorphism was associated with glycated hemoglobin independently of its effect on BMI in Japanese: the Shimane COHRE study. *Endocr Res*. 2013, in press.
2. Yamasaki M, Ogawa T, Wang L, Katsube T, Yamasaki Y, Sun X, Shiwaku K. Anti-obesity effects of hot water extract from Wasabi (*Wasabia japonica* Matsum.) leaves in mice fed high-fat diets. *Nutr Res Pract*. 2013; 7(4): 267-72.
3. Kamada M, Kitayuguchi J, Inoue S, Ishikawa Y, Nishiuchi H, Okada S, Harada K, Kamioka H, Shiwaku K. A community-wide campaign to promote physical activity in middle-aged and elderly people: a cluster randomized controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013; 9(10): 44.
4. Onoda K, Hamano T, Nabika Y, Aoyama A, Takayoshi H, Nakagawa T, Ishihara M, Mitaki S, Yamaguchi T, Oguro H, Shiwaku K, Yamaguchi S. Validation of a new mass screening tool for cognitive impairment: Cognitive Assessment for Dementia, iPad version. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 353-60.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

なし

## 加水分解コムギアレルギーの予後調査と抗原性に関する検討

研究分担者 千貫 祐子 島根大学医学部皮膚科 講師  
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  
岸川 禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長  
松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 教授  
秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授  
研究協力者 高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教

### 研究要旨

近年、国内で多発した加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの予後を検討する目的で、分担研究者の所属する5施設で経過観察をした患者260例の予後調査を行った。小麦製品摂取制限解除をして3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治とすると69例(26.5%)が略治と判定された。また、加水分解コムギの抗原性を検討する目的で、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。その結果、当該石鹼に含有されていたグルパール19Sは分子量1万以上の高分子蛋白質を多く含むことが特性で、患者血清中のIgEは50kDa付近の加水分解コムギ蛋白質に強く結合することから、グルパール19Sのアレルゲン性には分子量の大きさが関与している可能性が考えられた。

### A. 研究目的

近年、石鹼中の加水分解コムギで経皮感作されて小麦アレルギーを発症したと思われる患者が多発した。2011年5月以降販売メーカーが製品の自主回収を開始してから、2年以上が経過している。自主回収以後、新規の患者の発生は激減したが、日本アレルギー学会の特別委員会の調査では2014年2月時点で2000名を超える患者が確認されている。本研究では、加水分解コムギアレルギー患者の予後を調査する目的で、分担研究者の所属する5施設を受診した患者のうち経過を観察できた260例の小麦製品摂取状況と症状の有無を調査した。

また、これらの患者の多くが成人小麦アレルギーの主要アレルゲンである $\omega$ -5グリアジンに対する特異的IgEを有しておらず、従来的小麦依存性運動誘発アナフィラキシーとは異なるア

レルゲンにて発症している可能性がある。本研究では併せて、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。

### B. 研究方法

【対象】分担研究者の所属する5施設(国立病院機構相模原病院、国立病院機構福岡病院、藤田保健衛生大学病院、広島大学病院、島根大学病院)を受診した患者のうち経過を観察できた260例を対象とした。加水分解コムギアレルギーは日本アレルギー学会の特別委員会の診断基準により診断した。

【方法】加水分解コムギアレルギー患者の小麦製品摂取状況およびアレルギー症状の有無、程度を問診にて調査し、小麦製品摂取制限なしで3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治、



アレルギー症状がある場合、条件付き小麦製品摂取の場合を未治癒、小麦製品未摂取の場合を未摂取と区分した。また、国内で販売されている6種の加水分解コムギのアレルゲン性をゲル濾過クロマトグラフィーおよび患者血清を用いた免疫ブロット法にて解析した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は島根大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行った(承認番号:469,703)。

### C. 結果

#### 1. 加水分解コムギアレルギー患者の予後調査結果

260例中、略治例69例(26.5%)、未治癒例122例(47%)、未摂取例69例(26.5%)であった。

#### 2. グルパール19Sのアレルゲン性の検討

ゲル濾過クロマトグラフィーによる分析では、当該石鹼に含有されていたグルパール19Sおよびもう一つのグルパールは分子量1万以上の高分子蛋白質を多く含んでいたが、他の4製品は分子量1万以下の蛋白質を多く含んでいた。また、患者血清中のIgEはグルパール19Sの50kDa付近の加水分解コムギ蛋白質に強く結合した。

### D. 考察

今回の予後調査により、加水分解コムギ含有石鹼の自己回収後2年以上経過した時点では、患者の約4分の1が略治の状態であることが明らかになった。これは、患者血清中の小麦抗原特異的IgEがほとんどの症例で低下していること、患者の末梢血好塩基球の小麦抗原に対する反応性が著しく低下していることと考え併せて、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いる。これは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。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る。

### E. 結論

近年、国内で多発した加水分解コムギアレルギー患者の約4分の1は略治の状態である。加水分解コムギグルパール19Sは分子量1万以上の蛋白質を多く含んでおり、分子量の大きさがアレルゲン性に影響している可能性がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, et al: Laminin  $\gamma$ -1 and collagen  $\alpha$ -1 (VI) chain are galactose- $\alpha$ -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 69: 199-207, 2014.
2. Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, et al: Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap (containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy. *Intern Med*. 53: 151-154, 2014.
3. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, et al: Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis*. 68: 86-93, 2013.
4. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H: Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 71: 155-159, 2013.
5. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, et al: 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.

6. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, et al: Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int.* 62: 435-445, 2013.
7. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 他: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例. *日皮会誌.* 124: 179-183, 2014
8. 千貫祐子, 森田栄伸: CD203c 測定の実際と蕁麻疹診療における位置づけ. *アレルギー・免疫.* 20: 234-235, 2013.
9. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブと  $\alpha$ -gal IgE. *アレルギー・免疫.* 20: 1838-1842, 2013.
10. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦による小麦アレルギー. *MB Derma.* 205: 53-59, 2013.
11. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解コムギ含有石鹼による全身性小麦アレルギー. *アレルギー・免疫.* 20: 884-891, 2013.
12. 千貫祐子, 森田栄伸: 食物アレルギーに対する低アレルゲン食とオマリズマブの試み. *日皮会誌.* 123: 2603-2605, 2013.
13. 千貫祐子, 森田栄伸: 抗 EGFR 抗体製剤等による副作用～多様なアレルギー反応～. *日皮会誌.* 123: 2693-2695, 2013.
14. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 20 例の臨床的および血清学的解析. *日皮会誌.* 123: 1807-1814, 2013.
15. 松木真吾, 千貫祐子, 新原寛之, 他: 診断に好塩基球活性化マーカーCD203c が有用であった豆乳アナフィラキシーの 1 例. 75: 496-498, 2013.
16. 千貫祐子: 肉アレルギー ( $\alpha$ -gal). 症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて. 224-225, 海老澤元宏編, 2013.
17. 千貫祐子, 森田栄伸: 皮膚即時型アレルギー疾患の診断に必要な基礎知識. *日皮会誌.* 123: 2219-2225, 2013.
18. 足立厚子, 田中昭, 千貫祐子, 他: エビアレルギーにおける 70kDa 蛋白質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.
19. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: がん治療薬と食物アレルギー. *静脈経腸栄養.* 28: 615-618, 2013.

## 2. 学会発表

1. 千貫祐子, 井上政弥, 川上耕史, 他: 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, 宮崎市, 2014.
2. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 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学術大会, 横浜市, 2013.
3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 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.
4. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 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.
5. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 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.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

高分子量の加水分解コムギ含有石鹼の継続的な使用により、経皮的に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ある。

厚生労働科学研究費補助金  
(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 免疫アレルギー研究分野))  
分担研究報告書

加水分解小麦アレルギーの診断基準の確立と症例集積 (アレルギー学会特別委員会と連携)

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  
研究協力者 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) 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) 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) 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

研究要旨

背景：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日本アレルギー学会において「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」を設置し、明らかにしてきた。方法： GP19S によるコムギアレルギーの実態調査、全国の医療施設 255 施設、1526 例に ELISA 法を施行し検査法の確立および予後調査を実施した。また、原因抗原の解析を行った。結果：実態調査では 2020 例に上る症例の登録を得た (2014 年 2 月 20 日現在)。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。結論：患者登録システムにより、全国的な患者数の把握および実態調査を実施し、多くの患者は当該石鹼の使用中止後疾患が軽快化する傾向を示すことを明らかにした。グルテンの脱アミド化で生じた新規のアミノ酸配列がエピトープになると考えた。

A. 研究目的

「茶のしずく」石鹼による皮膚アレルギーおよび小麦関連アレルギー疾患発症に関しては、今や大きな社会的問題となっており、日本アレルギー学会としては、今後学会としての責任ある立場として、本件に対しての患者

向け、医療従事者向け、一般国民向けの正確な情報提供を行うとともに、診療可能施設についての適切な選定と情報提供、さらには今後の同様な問題の発生防止のための調査研究実施等を行うための特別委員会を発足し、検討を行っている。本研究において、特別委員

会との連携を分担する。

## B. 研究方法

1. グルパール 19S(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 グリアジンに対する 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。各製造工程サンプルと血清中 IgE 抗体の反応を 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。

### (倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学倫理委員会にて承認を受けて実施した (倫理審査委員会承認番号 11-210)。

## C. 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 月までの確実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。

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。

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、陰性の比較の結果は以下の通りであった。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。

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。

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。

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。

## 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℃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。

### 2-2) SDS-PAGEの結果

酸添加直後の分解、95℃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。Western Blottingの結果、(酸添加後)95℃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。

### 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にて、高分子量側に新たなピークの誕生が確認された。

### 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。

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。

## 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2107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。コムギを摂取できて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られる。

## 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。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. 松永佳世子、矢上晶子、中村政志、佐野晶代、小林束：(旧) 茶のしずくによる石鹼アレルギー。公衆衛生。2013;77:801-806.
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.
3. 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。J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2013;7:34-43.
4. 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。J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2013;10:78-86.

### (2) 学会発表

#### 2-1) 国際学会

1. Matsunaga K; Occupational contact dermatitis in Asia-Pacific. 12th ASIA-PASIFIC Environmental and Occupational Dermatology Symposium (APEODS). 2013: 10. 21-22. Yogyakarta, Indonesia.
2. Matsunaga K, Yagami A, Nakamura M: Safety information about hydrolyzed wheat proteins from Japan. CIR Expert Panel Meeting, Washington D.C., March 17, 2014.

#### 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. 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.
  6. 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.
  7. 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皮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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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皮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
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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 回那須ティーチイン学術集会. 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.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## H. 健康危険情報

化粧品に含まれた加水分解コムギにより 2107 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。



## 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患者における末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験陽性率の経月的推移

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授  
研究協力者 平郡 真記子 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 大学院生  
石井 香 広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 研究員

### 研究要旨

【目的】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は石鹼の使用を中止することにより、徐々にグルパール 19S に対する過敏性が低下することが報告されている。本研究では、本疾患の治癒率とグルパール 19S に対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）の陰性化率を検討する。

【方法】広島大学皮膚科外来を受診した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患者 108 人を対象に石鹼使用中止後の治癒率を Kaplan-Meier 法を用いて検討した。また、HRT を実施した例ではグルパール 19S に対する反応の陰性化率について同様に検討した。

【結果】石鹼の使用中止後治癒までの中央値は 60.6 カ月、治癒率は 1 年：3.2%、2 年：10.6%、3 年：19.4%、4 年：32.3%であった。一方グルパール 19S に対する HRT の陰性化率は 1 年：2.0%、2 年：7.6%、3 年：37.0%、4 年：56.8%であった。一方、臨床的に治癒と判定した時点でグルパール 19S に対する HRT が完全に陰性化している患者は 12 例中 2 例であった。

【結論】加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後、HRT においてもグルパール 19S に対する過敏性の低下を認めた。また、治癒率も徐々に上昇することが確認できた。

### A. 研究目的

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（以後加水分解コムギアレルギー患者と略す）の石鹼使用中止後の治癒率とグルパール 19S に対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験（HRT）の陰性化率を検討する。

### B. 研究方法

2010 年から 2013 年 12 月末までに広島大学病院皮膚科を受診した加水分解コムギアレルギー患者 108 人を対象とし、加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後から治癒またはグルパール 19S に対する HRT が陰性化するまでの期間を

Kaplan-Meier 法で検討した。次に、治癒またはグルパール 19S に対する HRT 陰性化に関与する因子（年齢、性別、石鹼の使用期間、初診時の小麦・グルテン・ $\omega$ 5 グリアジン IgE の値、初診時の発作の程度）について、Log-rank test で解析した。治癒とは、小麦および運動の制限が全くない状態で 3 か月以上発作がない状態とした。HRT の陰性化とは、グルパール 19S に対するヒスタミン遊離率が 5%未満を陰性とした。

また、治癒患者におけるグルパール 19S に対するプリックテスト、HRT 陰性化についても確認した。

(倫理面への配慮)

本研究は本学疫学研究倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 結果

2010年1月から2013年12月までに当科を受診した加水分解コムギアレルギー患者は診断確定例が108例であり、小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (WDEIA) が92例、運動非依存性が12例、接触蕁麻疹のみが4例であった。年齢、性別の詳細を表1に示す。WDEIA患者92例中治癒が確認できた症例は14例、通院中の患者が27例、すでに通院を中断している患者が51例であった。運動非依存性の12例のうち通院中の患者は3例、すでに通院を中断している患者は9例であった。接触蕁麻疹のみの患者では2例は治癒を確認したが、2例は通院を中断しており詳細が不明であった。

前述の108症例について石鹼中止から治癒までの期間についてKaplan-Meier法で検討したところ、治癒率は12カ月、24か月、36か月でそれぞれ推定3.1%、10.6%、19.4%であった(図1)。

また、治癒率に関与する因子について、Log-rank testで検討したところ、30歳未満の患者では、30歳以上の患者より有意に治癒率が高かった( $p=0.0067$ )。一方その他の性別、石鹼の使用期間、初診時の小麦・グルテン・ $\omega$ -5グリアジンIgEの値、初診時の発作の程度については有意差を認めなかった。

HRTを実施した症例について茶のしずく石鹼の使用中止後グルパール19Sに対する反応が陰性化するまでの期間について検討したところ12カ月、24か月、36か月でそれぞれ2.0%、7.6%、37.0%であった。同様にLog-rank testで前述の因子について検討したが、HRTの陰性化率に有意に関与する因子はなかった。

一方、2013年12月末の時点で治癒を確認できたWDEIA症例14例中HRTでグルパールの陰性化が確認できている症例は2/12例、直近のプリックテストでの陰性化が確認できている

症例は1/9例のみであった。

表 1

	人数	年齢 (平均)	男女比
WDEIA	92	42.6	5:87
運動非依存性	12	50.9	1:11
接触蕁麻疹	4	58	0:4

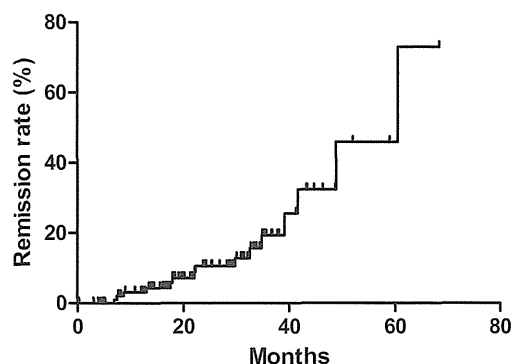


図 1

### D. 考察

加水分解コムギアレルギー患者のグルパールに対する過敏性はHRTにおいても徐々に軽減していた。Kaplan-Meier解析ではHRTの陰性化の方が治癒よりも早くみえるが、実際の治癒患者におけるHRT陰性化率はわずか12例中2例であった。つまり、HRTの陽性・陰性と臨床的治癒は必ずしも一致していない。この理由としては、好塩球の反応が陰性化しても肥満細胞での反応が残存しているという可能性と、すでに過敏性が消失しているが患者が食事制限を継続しているという可能性が考えられる。

また、我々は30歳未満の患者では、有意に治癒が得られやすいという解析結果を得たが、その理由は未だ不明である。小児の食物アレルギーでは、徐々に耐性獲得できることが多いことは通説であり。成人と小児では免疫寛容の強さに差があるのかもしれない。

## E. 結論

加水分解コムギアレルギー患者のグルパールの過敏性はHRTでは徐々に軽減しており、治療患者も徐々に増加傾向である。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Yanase Y, Hiragun T, Yanase T, Kawaguchi T, Ishii K, Hide M: Application of SPR imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of type I allergy, *Allergol Int*; 62(2): 163-9, 2013.
2. Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am*; 34(1): 53-72, 2014.
3. 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, *Allergol Int*; 62(3): 351-8, 2013
4. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, Yanase Y, Bartels J, Schröder JM, Hide M: Fungal protein MGL\_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*; 132(3): 608-15, 2013.
5. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M: Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine, *Allergy*; 68(2): 229-35, 2013.
6. 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*; 62(4): 503-11, 2013.
7. Choi H, Tanaka M, Hiragun T, Hide M, Sugimoto K: Non-tumor mast cells cultured in vitro on a honeycomb-like structured film proliferate with multinucleated formation, *Nanomedicine*, 10(2): 313-319, 2014.
8. 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*; 62(4): 435-45, 2013.

9. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CE, Hide M, Kaplan AP, Makris M, Simons FE, Zhao Z, Zuberbier T, Church MK: GA2LEN Taskforce on unmet needs in urticaria: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update, *Br J Dermatol*; 168(2): 455-6, 2013.
10. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y, Mihara S, Haruta Y, Kohno N, Hide M: Elevated Serum IgE against MGL\_1304 in Patients with Atopic Dermatitis and Cholinergic Urticaria, *Allergol Int*; 63(1): 83-93, 2014.
11. Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Sakamoto K, Hide M: Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis, *Sensors (Basel)*; 14(3): 4948-59, 2014.

### <総説>

1. 平郡真記子、秀 道広: 蕁麻疹・即時型アレルギーの血液検査, *Visual Dermatology*, 2013; 12(4), 368-372.
2. 戸田さゆり、秀 道広: アトピー性皮膚炎の評価方法と重症度分類, *薬局*, 2013; 64(6), 1871-1877.
3. 秀 道広: 序 ～蕁麻疹の病態の点をつなぐ糸～, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 207.
4. 森桶 聡、秀 道広: 蕁麻疹と感染症の関わり, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 216-222.
5. 戸田さゆり、秀 道広: 機械性蕁麻疹の診断と治療, *アレルギー・免疫*, 2013; 20(2), 272-278.
6. 秀 道広: 蕁麻疹診療ガイドラインについて, *日本臨床皮膚科医会雑誌*, 2013; 30(3), 302-312.
7. 宮地良樹、古江増隆、秀 道広、佐藤伸一、川島眞: 慢性蕁麻疹に対する患者自覚症状・治療実態調査, *Progress in Medicine*, 2013; 33(9), 2031-2041.
8. 平郡真記子、秀 道広: 抗ヒスタミン薬のアドヒアランスを高めるために, *皮膚アレルギーフロンティア*, 2013; 11(2), 91-95.
9. 秀 道広: 内科診療にガイドラインを生かす, *medicina* 2013; 50(11), 500-505.

10. 平郡真記子：蕁麻疹の予後，アレルギー・免疫，2013; 20(2), 264-271.

<原著（症例報告）>

1. 大原直樹、秀道広：全身に結節が多発した肥満細胞症の1例，日小皮会誌，2013; 32(1), 49-53.

<原著（研究）>

1. 金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀道広、森田栄伸：アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違，日本皮膚科学会雑誌，2013; 123(1), 2091-2013.

(2) 学会発表

1. Michihiro Hide. Application of SPR imaging for detection of individual living cell reaction and clinical diagnosis. International Workshop on Nanodevice and Bio Systems Technologies 2013.2013.3. Higashi-Hiroshima, Japan.

2. Michihiro Hide. Urticaria in Asia. European Academy of Allergy and Clinical Immunology & World Allergy Organization World Allergy & Asthma Congress. 2013.6. Milan, Italy.

3. Michihiro Hide. Surface plasmon resonance for cell-based diagnosis. 5th Hiroshima Conference on Education and Science in Dentistry. 2013.10. Hiroshima, Japan.

4. 秀道広. 蕁麻疹の病型と治療. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム 11. 2013.5. 横浜.

5. 秀道広. 蕁麻疹治療における薬物治療の意義と抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第112回日本皮膚科学会総会イブニングセミナー. 2013.6. 横浜.

6. 秀道広. 蕁麻疹治療を巡る国際コンセンサスにおける抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会イブニングセミナー1. 2013.9. 埼玉県大宮.

7. 秀道広. 蕁麻疹治療の国際動向における抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第366回日本皮膚科学会福岡地方会. 2013.9. 福岡.

8. 秀道広. 原因不明の蕁麻疹をどう治療するか. 第64回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ランチョンセミナー9. 2013. 11. 名古屋.

9. 秀道広. 抗ヒスタミン薬に抵抗する蕁麻疹に対する次の一手. 第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会ランチョンセミナー8. 2013.11. 熊本.

10. 秀道広. Antihistamines in Japanese guidelines. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポ

ジウムシンポジウム 1「Antihistamine update (English Session)」. 2013.11. 東京.

11. 秀道広. 蕁麻疹における抗ヒスタミン薬の位置づけと使い方. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 教育セミナー4(ES4). 2013.11. 東京.

12. 秀道広. 慢性蕁麻疹をいかにして治癒に導くか. 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. 2013. 12. 金沢.

13. 秀道広. タリオン増量Up date Trial. 第112回日本皮膚科学会総会(ポスターセッション). 2013.6. 横浜.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし