

牛乳経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.

9. 中川朋子、酒井一徳、林直史、佐藤有沙、佐々木 溪田、武藤太一郎、杉浦至郎、松井照明、漢人直之、伊藤浩明. 食物依存性運動誘発試験の陽性 26 症例. 第 51 回日本小児アレルギー学会. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.
10. Ito K. Management of food allergies: Dietary instruction and oral immunotherapy. 第 51 回日本小児アレルギー学会 International Pediatric Allergy Symposia. 四日市. 2014 年 11 月 8 日.

#### 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。

厚生労働科学研究費補助金  
(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)))  
分担研究報告書

重症モモアレルギー診断における Peamaclein の重要性

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

モモは重症アナフィラキシーの原因食品として知られているが、本邦の重症モモアレルギー患者を適切にスクリーニングするための検査法は確立していない。そこで本研究では、我々が重症マーカー候補として、新規に精製したピマクレイン Peamaclein について、そのアレルギー性を検討した。結果について、ヨーロッパの重症マーカーとされる rPru p 3 は、ImmunoCAP で全身症状群の 1 例のみが陽性であった。一方、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ギーであると考えられた。また、Peamaclein は全身症状群の 64.3% (9/14)、口腔症状群の 12.6% (2/16) 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 ( $p < 0.01$ )。本研究の成果から、ピマクレイン (Peamaclein, Pru p 7) が、本邦のモモアレルギーにおける重症マーカーの 1 つであることが明らかになった。

A. 研究目的

近年、花粉症の増加とともに、口腔アレルギー症候群 (Oral allergy syndrome: OAS) という食物アレルギーの一型に注目が集まっている。これまで、OAS 研究はヨーロッパがリードしてきたため、アレルギー検査は、ヨーロッパの知見に基づいて行われてきた。しかし、我々は、本邦の OAS の実態を解析する過程で、日本の重症果物アレルギーの抱える課題に気づき、本研究を計画するに至った。

まず、我々は、OAS の実態を明らかにするため、2006 年に、横浜在住の OAS 症例 63 例 (2000-2005) 原因食物を解析したところ、原因食品は 1 位がリンゴ、2 位がモモとキウイであることが明らかになった (猪又直子ほか: アレルギー 56: 1276-1284, 2007)。OAS は、近年増加する花粉症との関連が深く、花

粉抗原との交差反応性により発症することが想定されたため、カバノキ花粉であるハンノキ花粉やシラカンバ花粉、その主要抗原 Bet v 1 や Bet v 2 に対する特異的 IgE 抗体の陽性率を調べ、上位食品による OAS 発症との相関を確認した。その結果、リンゴやモモは、カバノキ科花粉感作と有意な相関がみられ、リンゴやモモの OAS の多くは、カバノキ科花粉に感作されたことが原因である可能性が示唆された (守田亜希子, 猪又直子ほか: アレルギー 57(2): 138-146, 2008. Maeda N, Inomata N, et al. Ann Allergy Asthma Immunol.; 104(3): 205-10, 2010.)。花粉との交差反応で生じる OAS は、一般に軽微な口腔症状しか現れず、軽症とされているが、モモ OAS 症例の一部には、カバノキ科花粉の感作がなく、アナフィラキシーに至る重症例が

潜在することをつきとめた。興味深いことに、このような重症例は、一般に頻用されるアレルギー検査法の一つ、ImmunoCAP ではスクリーニングできないことも判明した。すなわち、モモアレルギー重症例では、モモや、ヨーロッパのモモアレルギーの重症マーカーと称される Pru p 3 に対する IgE が ImmunoCAP で検出されない (前田修子, 猪又直子ほか: アレルギー58(2):140-7, 2009, Asero R, et al.: Allergy. 2002; 57: 900-906.)。したがって、このような本邦の現状では、適切なスクリーニング法がないために、重篤例が診断でされない恐れがある。そこで、我々は、本邦の重症モモアレルギー患者を適切にスクリーニングするための検査法の確立を目指し、本邦の重症マーカーを特定することを試みることにした。今回の研究では、我々が重症マーカー候補として、新規に精製したタンパク質 (ピマクレイン Peamaclein) について、そのアレルギー性を検討した。

## B. 研究方法

対象は、当科に通院するモモアレルギー患者30例とした。臨床症状から、2つ以上の臓器症状を伴う全身症状群と口腔症状単独群に大きく分けられた。全身症状群は男女比 7 : 7 平均年齢32.0 歳、口症状群は 男女比 4 : 12、平均年齢32.3歳であった。

まず、日本産モモ抽出液から、抗体を用いた精製技術によりピマクレイン Peamaclein (Pru p 7) を精製した。次に、Peamaclein に対する特異的IgEをELISA法にて測定し、Peamacleinのアレルギー性、及び全身症状との相関を統計学的に解析した。また、ImmunoCAP (Thermo Fisher Inc.) によりモモ、rPru p 1, rPru p 3, rPru p 4の特異的IgEを測定した。

(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

モモの ImmunoCAP は、全身症状群では 42.8% (6/14)、口腔症状群では 81.3% (13/16) と、全身症状群で低い傾向があった。rPru p 1 と rPru p 4 は、花粉との交差反応の可能性を示唆するマーカーであるが、口腔症状群では各々 68.7%、56.2%で、全身症状群では 28.6%、0%で陽性を示し、口腔症状との関連性が推察された。ただし、この中で統計学的に有意な相関がみられたのは、口腔症状群と rPru p 4 陽性の関係であった ( $p < 0.05$ )。また、ヨーロッパの重症マーカーとされる rPru p 3 は、全身症状群の 1 例のみが陽性であった。一方、我々が精製した Peamaclein は全身症状群の 64.3% (9/14)、口腔症状群の 12.6% (2/16) 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 ( $p < 0.01$ )。

## D. 考察

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ギーであると考えられた。特に、全身症状群との間に相関がみられたことから、本邦における重症マーカーの候補と推察された。

Peamaclein は 63 アミノ酸から構成される 7 kDa のタンパク質であり、食物アレルギーの中では比較的分子量が小さいアレルギーであるが、消化耐性が高く、抗原性が安定しているために、経消化管感作を引き起こし、強い全身症状を誘発するものと推察される。

## E. 結論

モモは重症アナフィラキシーの原因食品として知られているが、本研究の成果から、ピマクレイン(Peamaclein, Pru p 7)が、本邦のモモアレルギーにおける重症マーカーの1つであることが明らかになった。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Inomata N, Nagashima M, Hakuta A, Aihara M. Food allergy preceded by contact urticarial due to the same food : involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol Int.* 2015;64:73-78.
2. 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.* 2014;112(2):175-177.
3. Inomata N, Chin K, Aihara M. Anaphylaxis caused by ingesting jellyfish in a subject with fermented soybean allergy: Possibility of epicutaneous sensitization to poly-gamma-glutamic acid by jellyfish stings. *J Dermatol.* 2014;41:752-774.
4. 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. *Allergol Int.* 2014;63:243-249.
5. 山川有子, 山野朋子, 相原道子, 穂山 浩, 池澤善郎. フランス製赤色マカロンに含まれるコチニール色素が原因と思われるアナフィラキシーの1例-最近のコチニールアレルギーについて-. *皮膚臨床.* 2014;

56(9):1241-1245.

6. 中村和子, 松倉節子, 岡田瑠奈, 大野真梨恵, 守田亜希子, 池澤優子, 相原道子, 中村政志, 矢上晶子, 松永佳世子, 蒲原 毅. 加水分解コムギ含有石鹼使用後に発症した小麦アレルギーの臨床経過についての検討. *J Environ Dermatol Cutan Allergol.* 2014;8:264-270.
7. 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. オレンジと多種の果物による pollen-food allergy syndorome の1例. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌.* 2014; 17:58-60.
8. 白田阿美子, 松浦みどり, 藤村奈緒, 猪又直子, 松倉節子, 池澤善郎, 北村 薫, 中山 哲, 相原道子. ラテックスアレルギーコンポーネントの臨床的検討. *日本ラテックスアレルギー研究会会誌.* 2014;17:85-90.
9. 種子島智彦, 池田信昭, 井上雄介, 相原道子. トニックウォーターによる固定疹の1例. *臨皮.* 2014;68(3):207-210.

### 著書

1. 相原道子, 池澤善郎. 1 問診による食物アレルギーの原因の推定. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの検査・診断. *食物アレルギー A to Z* (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他7名編): 7-9, 第一出版(東京), 2014.
2. 相原道子, 池澤善郎. 2 食物アレルギーの検査と意義-. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの検査・診断. *食物アレルギー A to Z* (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他7名編): 9-11, 第一出版(東京), 2014.
3. 相原道子, 池澤善郎. 3 まとめ. 第1章 食物アレルギーの基礎 3 食物アレルギーの

検査・診断. 食物アレルギー A to Z (中村丁次, 板垣康治, 池澤善郎, 他 7 名編): 11-12, 第一出版(東京), 2014.

## (2) 学会発表

1. Ikezawa Z, Isoda Y, Inomata N, Matsukura S, Aihara M. Clinical review of 18 patients with late-onset anaphylaxis after ingestion of *Bacillus subtilis*-fermented soybeans (natto). The 30<sup>th</sup> Symposium of CIA, Pertersberg, 2014年9月13日.
2. Inomata N, Kobayashi Y, Ito K, Shiomi K, Aihara M. Component-resolved diagnosis of Anisakis allergy using 9 Anisakis components. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014, Copenhagen, 2014年6月.
4. 猪又直子, 中河原怜子, 相原道子. 小鳥飼育者に発症した, 経気道感作による雑穀の食物アナフィラキシー: 気道症状単独例との抗原比較. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都, 2014年5月9日.
3. 猪又直子, 野村有希, 岡崎史子, 森山達哉, 成田浩史, 相原道子. モモ ImmunoCAP が陰性であった, モモアレルギー10例におけるピマクレイン Pru p 7 の感作率. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
4. 白田阿美子, 渡邊みどり, 猪又直子, 松倉節子, 蒲原 毅, 相原道子. 大豆, 果物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネントの臨床的検討. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
5. 長島真由美, 中村和子, 久田恭子, 相原道子, 蒲原 毅. 経皮感作と考えられたキウイ・パイナップル・サルナシによる口腔アレルギー症候群の1例. 第19回日本ラテックスアレルギー研究会, 東京, 2014年7月27日.
6. 長島真由美, 中村和子, 久田恭子, 相原道子, 蒲原 毅. 経皮感作と考えられたキウイ・パイナップル・サルナシによる口腔アレルギー症候群の1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月23日.
7. 石田修一, 大川智子, 上原沙織, 白田阿美子, 相原道子. 睡眠不足が誘発増強因子となった小麦の食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例. 日本皮膚科学会第856回東京地方会, 横浜, 2014年9月20日.
8. 堀田亜紗, 猪又直子, 種子島智彦, 佐野沙織, 小田香世子, 宮川まみ, 井上雄介, 相原道子. モモ, ウメ等による食物依存性運動誘発アナフィラキシー. 日本皮膚科学会第857回東京地方会, 横浜, 2014年11月15日.
9. 片山美穂, 猪又直子, 稲川紀彰, 大川智子, 袋 秀平, 相原道子. ハチミツの洗顔・パックによる経皮感作の関与が疑われた, ハチミツアレルギーの1例. 第44回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 仙台, 2014年11月22日.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## 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 一朝 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准教授  
北場 俊 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科  
特任研究員  
松井 佐起 地方独立行政法人 大阪府立行政機構 大阪府立呼吸器・  
アレルギー医療センター 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 (pollen-food allergy syndrome: PFAS)の増加や若年化が懸念されている。本研究では、OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行った。

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。

OAS 症状を呈した食物において、Prick test は 81.6%と高い陽性率を示した。特異的 IgE 抗体検査は 61.4%であり、immunoblot 法、ELISA 法は約半数の症例で陽性を示した。

本研究において、OAS(PFAS)の診断に対し、prick test が有用であるが、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。immunoblot 検査や ELISA 検査の併用が患者指導に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) は特定の食物摂取により口腔や咽頭に症状が出現する、IgE を介した即時型アレルギーである。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。近年、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 (pollen-food allergy syndrome : PFAS)の増加が懸念されている。

OAS (PFAS) の診断は詳細な病歴の問診と疑わしい食物に対する特異的 IgE 抗体検査を参考に行われているが、特異的 IgE 抗体検査は偽陰性が多いため、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にて、一昨年度より各種検査方法の有用性について検討を行った。

## B. 研究方法

OAS(PFAS)患者 27 人 (男性 : 9 人、女性 : 18 人) 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。さらに花粉との交差反応性を 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 : 83.3%、特異的 IgE 抗体検査 : 68.2%、Immunoblot 法 : 45.5%、ELISA 法 : 55.6%であった。OAS 症状を認めた食物に対し高い陽性率を示す Prick test で陰性を示した症例において、Immunoblot 法や ELISA 法で陽性を示す症例 (Immunoblot 法 : 1 例、ELISA 法 : 2 例) を認めた。

検査時に OAS 症状は認めないが、花粉と交差反応を示す食物に対し、これらの検査を

行ったところ、すべての検査や一部の検査で陽性を示す症例を認めた。4 検査中 3 検査以上が陽性になる割合は 24.6%であった。

花粉抗原との交差反応性を検討する目的にて行った ELISA 法における阻害実験の陽性率は、48.2%であった。ELISA 法における阻害実験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。OAS (PFAS) の診断には、従来の特異的 IgE 抗体検査や Prick test は有用であるが、偽陰性を示す食物がある。また、Prick test は侵襲性で、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もある。

Immunoblot 法や ELISA 法の陽性率は約 5 割であり、今後の改良が必要と思われるが、特異的 IgE 抗体検査や Prick test も偽陰性を示す食物があるため、これらの検査に Immunoblot 法や ELISA 法を併用する事が原因食物の同定、患者指導に有用であると考えられた。また、ELISA 法による阻害実験は花粉との交差反応性を確認するために有用であった。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Murota H, Ei-Latif MA, Tamura T, Katayama I. Olopatadine hydrochloride decreases tissue interleukin-31 levels in an atopic dermatitis mouse model. Acta Derm Venereol. 94(1): 78-79. 2014.
2. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Dynamic analysis of

- histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3 $\beta$  activation. *J Invest Dermatol.* 134(2): 326-334. 2014.
3. Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, Katayama I. Effective oral psoralen plus ultraviolet a therapy for digital ulcers with revascularization in systemic sclerosis. *Acta Derm Venereol.* 94(2): 250-251. 2014.
  4. Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, Wataya-Kaneda M, Tsuruta D, Ishii M, Katayama I. Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo. *J Dermatol Sci.* 73(1):83-85. 2014.
  5. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I. Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 $\beta$ -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol.* 23(1): 68-70. 2014.
  6. Yamaga K, Hanafusa T, Azukizawa H, Tanemura A, Nii T, Nishide M, Narazaki M, Katayama I. Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with adult-onset Still's disease. graft-versus-host-like skin reaction with possible asymptomatic human herpes virus reactivation during steroid tapering. *Eur J Dermatol.* 24(1): 101-103. 2014.
  7. Yamaoka T, Murota H, Tani M, Katayama I. Severe rosacea with prominent Demodex folliculorum in a patient with HIV. *J Dermatol.* 41(2):195-196. 2014.
  8. Hashimoto N, Tanemura A, Yamada M, Itoi S, Katayama I. Hepatitis C-related mixed type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome. *J Dermatol.* 41(2): 185-6. 2014.
  9. Suma A, Murota H, Kitaba S, Yamaoka T, Kato K, Matsui S, Takahashi A, Yokomi A, Katayama I. Idiopathic Pure Sudomotor Failure Responding to Oral Antihistamine with Sweating Activities. *Acta Derm Venereol.* 2014; 723-724. 2014.
  10. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka S, Ebina K, Shi K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111(10): 3787-3792. 2014.
  11. Yang L, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Kudo A, Naka T, Katayama I. Histamine Contributes to Tissue Remodeling via Periostin Expression. *J Invest Dermatol* 134(8): 2105-2113. 2014.
  12. Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, Katayama I. Systemic sclerosis with sarcoidosis. case report and review of the published work. *J Dermatol.* 41(5): 421-423. 2014.
  13. Tamiya H, Terao M, Takiuchi T, Nakahara M, Sasaki Y, Katayama I, Yoshikawa H, Iwai K. IFN- $\gamma$  or IFN- $\alpha$  ameliorates chronic proliferative dermatitis by inducing expression of linear ubiquitin chain assembly complex. *J Immunol.* 192(8): 3793-3804. 2014.
  14. Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating. *J Dermatol Sci.* 74(3): 260-261. 2014.
  15. Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, Katayama I.



- 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation. *PLoS One*. 9(3): e93051. 2014.
16. Kotobuki Y, Yang L, Serada S, Tanemura A, Yang F, Nomura S, Kudo A, Izuhara K, Murota H, Fujimoto M, Katayama I, Naka T. Periostin accelerates human malignant melanoma progression by modifying the melanoma microenvironment. *Pigment Cell Melanoma Res*. 27(4): 630-639. 2014.
  17. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, Katayama I. Two Japanese cases of birt-hogg-dube syndrome with pulmonary cysts, fibrofolliculomas, and renal cell carcinomas. *Case Rep Dermatol*. 6(1): 20-28. 2014.
  18. Itoi S, Tanemura A, Tsuji C, Kitaba S, Yokomi A, Katayama I, Tateishi C, Tsuruta D. A rare case of male bullous lupus erythematosus complicated with subsequent annular hypopigmentation. *Case Rep Dermatol*. 6(1): 91-97. 2014.
  19. Tanaka A, Hayaishi N, Kondo Y, Kurachi K, Tanemura A, Katayama I. Severe gangrene accompanied by varicella zoster virus-related vasculitis mimicking rheumatoid vasculitis. *Case Rep Dermatol*. 6(1): 103-107. 2014.
  20. Oiso N, Nomi N, Fukai K, Tanemura A, Suzuki T, Katayama I, Wakamatsu K, Muto M, Kawada A. Nevus depigmentosus with pale skin, yellow-brown hair and a light brown iris. *Eur J Dermatol*. 24(3): 406-407. 2014.
  21. Itoi S, Tanemura A, Tani M, Kitaba S, Terao M, Murota H, Oiso N, Katayama I. Immunohistochemical Analysis of Interleukin-17 Producing T Helper Cells and Regulatory T Cells Infiltration in Annular Erythema Associated with Sjögren's Syndrome. *Ann Dermatol*. 26(2): 203-208. 2014.
  22. Kato K, Hanafusa T, Igawa K, Tatsumi M, Takahashi Y, Yamanaka T, Katayama I. A rare case of annular pustular psoriasis associated with pemphigus foliaceus. *Ann Dermatol*. 26(2): 260-261. 2014.
  23. Yang F, Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, Katayama I. Topical application of rapamycin ointment ameliorates *Dermatophagoides farinae* body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice. *Exp Dermatol*. 23(8): 568-572. 2014.
  24. Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Horie K, Yoshimura Y, Yamauchi K, Suemori H, Yokozeki H, Toyoda M, Kiyokawa N, Okita H, Miyagawa Y, Akutsu H, Umezawa A, Katayama I, Takeda J. Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Transl Med*. 3(9): 992-1001. 2014.
  25. Yamaoka T, Doi C, Yokomi A, Tanemura A, Murota H, Tani M, Saruban H, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Katayama I. Anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis with lethal progressive interstitial lung disease and advanced gastric cancer. *Eur J Dermatol*. 24(4): 490-491. 2014.
  26. Hashimoto N, Yamaoka T, Koguchi-Yoshioka H, Tanaka A, Tanemura A, Azukizawa H, Murota H, Kang J, Nakagawa Y, Shimazu T, Katayama I. Development of Necrotising Fasciitis in a Patient Treated for Rheumatoid Arthritis with Tocilizumab. *Acta Derm Venereol*. (in press) 2014.
  27. Yang L, Fujimoto M, Murota H, Serada S,

- Fujimoto M, Honda H, Yamada K, Suzuki K, Nishikawa A, Hosono Y, Yoneda Y, Takehara K, Imura Y, Mimori T, Takeuchi T, Katayama I, Naka T. Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon. *Rheumatology (Oxford)*: (in press) 2014.
28. Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K; Japanese Society of Allergology. Japanese guideline for atopic dermatitis 2014. *Allergol Int.* 63(3): 377-398. 2014.
29. Kurata R, Futaki S, Nakano I, Tanemura A, Murota H, Katayama I, Sekiguchi K. Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin. *Cell Struct Funct.* 39(2): 101-112. 2014.
30. Murota H, Matsui S, Ono E, Kijima A, Kikuta J, Ishii M, Katayama I. Sweat, the driving force behind normal skin. An emerging perspective on functional biology and regulatory mechanisms. *J Dermatol Sci.* (in press) 2014.
31. Koguchi-Yoshioka H, Wataya-Kaneda M, Yutani M, Murota H, Nakano H, Sawamura D, Katayama I. Atopic Diathesis in Hypohidrotic/Anhidrotic Ectodermal Dysplasia. *Acta Derm Venereol.* (in press) 2014.
32. Horimukai K, Morita K, Katayama I, Saito H, Ohya Y. (26人中19番目). Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 34(4): 824-830.e6. 2014.
33. Hayashi M, Tanemura A, Matsuda K, Hosokawa K, Izumi M, Ohara K, Mihm MC, Katayama I. Pigmented epithelioid melanocytoma with lymph node metastasis in a patient with uncontrolled atopic dermatitis. *J Dermatol.* 41(11): 1023-1025. 2014.
34. Itoi S, Tanemura A, Hayashi M, Nagata N, Tani M, Katayama I. Transient Wheal Attack Corresponding to the Tumor Lesions of Primary Cutaneous Diffuse Large B Cell Lymphoma, Leg Type after Successive Rituximab Treatment. *Case Rep Dermatol.* 6(3): 218-221. 2014.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
- H. 健康危険情報  
なし

厚生労働科学研究費補助金  
(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))  
分担研究報告書

成人発症の加水分解コムギによる即時型アレルギー患者の臨床経過と

アスピリンの経皮感作に及ぼす研究

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
	西江 温子	国立病院機構福岡病院皮膚科医師
	田辺 創一	広島大学生物圏化学研究科教授

要旨

加水分解コムギによる即時型アレルギーの症状の経過と食生活の現状を把握し、患者に情報提供することを目的としてアンケート調査を行った結果、回答者の約 2/3 は軽い症状がまだ出現していた。また、コムギ摂取可能でも発症前の摂取量の 10%以下が多く、ADL の低下はなお続いていた。その結果をもとに講習会、資料配布を行ったが患者にとって有用な情報収集の場となった。一方、アスピリン内服により皮膚のバリア機能が障害され、経皮感作が促進される可能性について検討するため、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ことから、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 つの研究は加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの臨床とその経過、関与するリスクファクターを明らかにし、患者の QOL を向上させ、予後改善につながるものである。

A. 研究目的

- 1) 加水分解コムギによる即時型アレルギーの症状の経過と食生活の現状を把握し、患者に広く情報提供することを目的とする。
- 2) アスピリン負荷により WDEIA の症状が増強することは知られている。当院で経験した症例では、基礎疾患でアスピリン内服をしている患者は石鹼を使用開始してから症状を呈するまでの期間が短い傾向にあった。また、アスピリンを内服している患者は ELISA でグルパール 19S 特異的 IgE 抗体価が高い傾向にあった。このことから、アスピリンが経皮感作を促進する可能性について検討した。

B. 研究方法

- 1) 対象は加水分解コムギによる即時型アレルギー症例を主とする成人発症の小麦アレルギー症例 160 例にアンケートを送付し、回答が得られた症例 57 例を対象とした。(解析方法) 2014 年 7 月から 8 月にかけてアンケートを送付・回収した。アンケート内容は、①石鹼の使用期間と症状出現までの期間、②石鹼中止時期、③小麦食品の摂取の有無、④摂取時の症状の有無と具体的な症状、⑤小麦食品の摂取量、⑥抗アレルギー薬内服の有無、⑦日常生活での工夫や不安について質問した。その結果を集計して、患者およびその家族を対象に講習会を開催した。
- 2) 正常な BAL/Bc マウス 5 匹に高用量アスピリン 4.0 mg/日 (0.2 mg/g) を 1 週間投与し、

投与前と投与後に皮膚のパンチバイオプシーを行い、タイトジャンクションの構成タンパク occludin, claudin-1・3・4、ZO-1 の mRNA 発現変化を観察した。また、皮膚バリア機能に損傷があるモデルにアスピリンを投与したときの皮膚バリア機能の変化についても検討した。NC/Nga マウスに4% SDS を2週間塗布し、その後2週間アスピリン 4.0 mg/日を投与し、タイトジャンクションの構成タンパクの変化を観察した。さらに、アスピリン投与群と非投与群の BAL/Bc マウスと NC/Nga マウスをシェービングし、テープストリッピングした上で sulfo-NHS-LC-biotin を塗布し、投与群と非投与群の透過性を比較した。

#### (倫理面への配慮)

これらの研究は当施設の倫理規定委員会と個人の人権遵守と個人情報の安全確保および個人への有用な情報提供ができるよう配慮した。また動物実験においては同じく倫理規定委員会で審議を受け、むやみに実験を反復することなく、小動物の生命の尊厳に留意して行った。

#### C. 結果

1) 1 か月間のアンケート回収率は 36%であった。小麦を摂取していると回答したのは 63%で、そのうち 66%が症状ありと回答した。小麦食品の摂取量は発症前と比較して 10%以下しか摂取できていないと回答した例が最も多く、27 例 (47%) であった。抗アレルギー薬の内服は毎日内服していると回答したのは 5 例、症状時内服していると回答したのは 11 例であった。石鹼中止後の期間と小麦摂取状況の結果では、石鹼を中止して 5 年以上経過している症例 7 例中 5 例は小麦を摂取していないという結果であった。また、講習会には 16 名参加し、資料希望者は 44 名であった。

2) BAL/Bc マウス、NC/Nga にマウス両者において、アスピリン投与によるタイトジャンクションの構成タンパクの有意な変化は認めなかった。しかし、sulfo-NHS-LC-biotin では、両者ともに投与群では、非投与群と比較して、真皮まで透過しており、透過性が亢進していた。

#### D. 考察

2013 年の結果では、小麦を摂取していると回答したのは 67%で、摂取量は 10%以下の例が最も多く、これは今回のアンケート結果もほぼ同様の結果であった。また、石鹼中止後の期間が 5 年以上の症例では、診断まで時間がかかっており、重症例が多く、症状を繰り返した経緯もあったため、不安が強くて未だに小麦食品を摂取できないと考えられた。また、抗アレルギー薬を定期内服している症例は小麦摂取をしておらず、不安が強い患者ほど小麦食品摂取できず、また、抗アレルギー薬を予防的に内服する傾向にあることがわかった。講習会では質問も多く、多くの質問が予防や悪化因子、また自身の素因に関するものであった。講習会は患者自身の抱える不安や疑問点を解決する方法として有用であった。

また、マウスの実験では sulfo-NHS-LC-biotin の透過性が亢進していたことから、アスピリン投与が経皮感作と関与する可能性が考えられた。しかし、今回の実験系ではタイトジャンクションに変化は見られなかった。現在は BAL/Bc マウスに 4%SDS を2週間塗布し、同時にアスピリン投与して、透過性の変化をみる方針としている。また、BLT-2 遺伝子、12-HHT、TNF $\alpha$  の変化、TSLP、IL-33 についても考えていきたい。

#### E. 結論

上述した 2 つの研究から、加水分解コムギによる即時型コムギアレルギーの臨床とそ

の経過、関与するリスクファクターを明らかにし、患者に広く情報提供していくことが患者自身の QOL の向上につながる。アスピリン内服は皮膚のバリア機能に対して影響を及ぼし、経皮感作に関連するリスクファクターの一つである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、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. 2014; 63(6):775-786.
2. 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. 美容石鹸使用後発症した即時型コムギアレルギー症の経過. 職業・環境アレルギー誌. 2014;21(2):63-71.
3. 岸川禮子、杉山晃子. グルパール 19S による皮膚感作コムギアレルギー、加水分解コムギアレルギーの予後因子と日常生活への影響. 臨床免疫・アレルギー科. 科学評論社. 2014;62(5):505-509.

### (2) 学会発表

1. 杉山晃子、田辺創一、岸川禮子、下田照文、西江温子、岩永知秋、高原正和、古江増隆. 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 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014 年 5 月 11 日. 京都.
2. 岸川禮子、杉山晃子、下田照文、西江温子、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 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014 年 5 月 11 日. 京都.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし

厚生労働科学研究費補助金  
(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)))  
分担研究報告書

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

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) の実態調査を基に両病型の診断基準を策定することを目的とした。研究班の施設から集積した 980 例の食物アレルギーの症例の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、策定した診断基準の感度を算定した。

小麦が原因となる FDEIA の診断基準を、①アレルギー症状の運動誘発、②小麦経口負荷試験陽性、③小麦蛋白質特異的 IgE 検査陽性、④小麦蛋白質のプリックテスト陽性、の 4 項目の組み合わせで作成した。その感度は 80.0%であった。OAS の診断基準を、①口腔・咽頭粘膜のアレルギー症状、②プリックテスト陽性、③抗原特異的 IgE 検査陽性、の 3 項目の組み合わせで作成した。その感度は 58.1%であった。

小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -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。OAS では、花粉症の有病率は 59.6%であり、花粉症との関連が支持された。また、ショックをきたす場合 (9%程度) があることが明らかとなった。

A. 研究目的

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) 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 の実態調査を基に、両病型の診断基準を策定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 11 施設を 2009 年から 2011 年の 3 年間に受診した食物アレルギー症例を対象とした。FDEIA の収集基準は、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 の収集基準は、原因食品の摂取後に口腔咽頭症状を呈した症例とした。なお、加水分解コムギによる小麦アレルギーは、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き診断した。FDEIA および OAS の収集基準を満たす症例において、原因食品、患者背景、抗原特異的 IgE 検査および皮膚テストの陽性率を算出した。アレルギー症状の様式、抗原特異的 IgE 検査、プリックテストを組み合わせで診断基準を作成し、感度を検定した。

(倫理面への配慮)

研究分担者および研究協力者の 11 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) 収集症例：

研究分担者および研究協力者が所属する 11 施設から 980 例が収集された。集積された 980 例の内訳は、FDEIA 219 症例、OAS 204 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。

### (2) FDEIA の原因食品の割合：

収集された 980 例のうち、運動など 2 次的要因で誘発され、加水分解コムギアレルギーを除く 192 症例（成人 143 例、小児 49 例）を解析した。1 種類の食品が原因となる症例の内訳は、小麦が 61.5% (118 例)、甲殻類（エビ・カニ）10.9% (21 例)、果物 7.8% (15 例) であった。一方、複数の食品が原因となる症例は 8 例 (4.2%) であった。8 例の原因食品は、7 例で小麦、3 例でエビ、2 例で果物、それぞれ 1 例でイカ、ソバ、木の实、ピーナッツが含まれていた。

複数の食品が原因となる症例における原因食品を合わせると、全食品数は 202 食品であり、そのうち、小麦が 61.9% (125 件) と最も多く、次いで、甲殻類（エビ・カニ）11.9% (24 件)、果物 8.4% (17 件) であった（図 1）。

### (3) 小麦が原因となる FDEIA の診断基準：

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（ $\omega$ -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。小麦が原因となる 125 例のうち、上記基準を満たす症例は 100 例であった（感度 80.0%）。100 例の症状の内訳は、蕁麻疹（94.9%）が最も高く、次いで、ショック（63.8%）、呼吸器症状（48.5%）の順であった。皮膚テストの陽性率は、小麦 83.3% (65/78 例)、グルテン 89.7% (26/29 例) であった。一方、抗原特異的 IgE 検査の陽性率は、小麦 23.7% (22/93 例)、グルテン 56.0% (51/91 例)、 $\omega$ -5 グリアジン 72.0% (59/82 例) であった。小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -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症例が 10 数例含まれていた。

### (4) OAS の原因食品の割合：

収集された 980 例のうち、食品摂取後に口腔・咽頭のアレルギー症状を示す 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）の内訳を図 2A に示す。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%)、サクラソビ 15 件 (3.7%)、バナナ 15 件 (3.7%) の順に多かった。

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%) の順に多かった。

(図 2B)。

#### (5) OAS の診断基準：

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。179 例のうち 104 例が上記の診断基準を満たした（感度 58.1%）。104 例における症状の内訳は、口腔咽頭症状（100%）、呼吸器症状（38.0%）、蕁麻疹（36.3%）、血管性浮腫（29.8%）、消化器症状（23.7%）、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。これら 104 例のうち、バラ科の食品（リンゴ、モモ、サクランボ、イチゴ、ビワ、ナシ、ウメ、スモモ、アンズ）が原因となる症例は 60 例と最も多く、次いで、ウリ科の食品が原因となる症例は 22 例であった。バラ科の食品が原因となる 60 例での皮膚テストの陽性率は、リンゴ 65.7%（23/35 例）、モモ 71.4%（15/21 例）、西洋ナシ 83.3%（5/6 例）であったのに対し、RAST の陽性率は、リンゴ 69.0%（29/42 例）、モモ 82.2%（37/45 例）、西洋ナシ 42.9%（6/14 例）、シラカンバ 80.0%（20/25 例）、ハンノキ 86.7%（39/45 例）であった。

#### D. 考察

小麦が原因となる FDEIA および OAS の診断基準の感度は、それぞれ、80.0%、58.1% と算定された。OAS の診断基準の感度が低い原因として、解析した症例の一部に皮膚テストや抗原特異的 IgE 検査が実施されていない症例が多く含まれているためである可能性が考えられた。

小麦が原因となる FDEIA の診断基準を満

たす症例において、ショックを呈する症例が 63.8%を占め、本病型が重篤な食物アレルギーであることが確認された。 $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 検査の陽性率は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低かった（Morita E, et al. Allergol Int 2009 ;58 : 493-498）。小麦が原因となる FDEIA 症例の中には、 $\omega$ -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。また、小麦以外の FDEIA の診断基準の作成が今後の検討課題である。

バラ科の果物が原因となる OAS において抗原特異的 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、バラ科の食品が原因となる OAS においてカバノキ科花粉（シラカンバおよびハンノキ）特異的 IgE 検査の陽性率が高かった。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り、バラ科の食品とカバノキ科花粉の特異的 IgE 検査の結果は OAS の診断において参考所見として有用と考えられる。

#### E. 結論

小麦による FDEIA および OAS の診断基準を作成した。小麦による FDEIA は、ショックをきたす割合が高く重篤な食物アレルギーであることが確認された。小麦による FDEIA には  $\omega$ -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。OAS においても 9%でショックがみられた。花粉症との関連が支持され、花粉特異的 IgE 検査結果を参考することは、OAS の診断に有用である。



## F. 研究発表

### (1) 論文発表

1. Sun X, Yamasaki M, Katsube T, Shiwaku K. Effects of quercetin derivatives from mulberry leaves to improve lipid and glucose metabolism in high-fat mice. Nutr Res Pract. (in press).
2. Sundquist K, Hamano T, Li X, Kawakami N, Shiwaku K, Sundquist J. Linking social capital and mortality in the elderly: a Swedish national cohort study. Exp Gerontol. 2014; 55: 29-36.
3. Sundquist J, Hamano T, Li X, Kawakami N, Shiwaku K, Sundquist K. Neighborhood linking social capital as a predictor of psychiatric medication prescription in the elderly: a Swedish national cohort study. J Psychiatr Res. 2014; 55: 44-51.
4. Mutombo PB, Yamasaki M, Hamano T, Isomura M, Nabika T, Shiwaku K. MC4R rs17782313 gene polymorphism was associated with glycated hemoglobin independently of its effect on BMI in Japanese: the Shimane COHRE study. Endocr Res. 2014; 39(3): 115-119.
5. Kohno K, Niihara H, Hamano T, Takeda M, Yamasaki M, Mizumoto K, Nabika T, Morita E, Shiwaku K. Standing posture at work and overweight exacerbate varicose veins: Shimane CoHRE Study. J Dermatol. 2014; 41(11): 964-968.
6. Kamada M, Kitayuguchi J, Lee IM, Hamano T, Imamura F, Inoue S, Miyachi M, Shiwaku K. Relationship between physical activity and chronic musculoskeletal pain among community-dwelling Japanese adults. J Epidemiol. 2014; 24(6): 474-483.
7. Kakazu N, Yamane H, Miyachi M, Shiwaku K, Hosoi H. Identification of the 12q15 amplicon within the homogeneously staining regions in the embryonal rhabdomyosarcoma cell line RMS-YM. Cytogenet Genome Res. 2014; 142(3): 167-173.
8. Hamano T, Li X, Lonn SL, Nabika T, Shiwaku K, Sundquist J, Sundquist K. Depression, stroke and gender: evidence of a stronger association in men. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014.
9. Hamano T, Kamada M, Kitayuguchi J, Sundquist K, Sundquist J, Shiwaku K. Association of overweight and elevation with chronic knee and low back pain: a cross-sectional study. Int J Environ Res Public Health. 2014; 11(4): 4417-4426.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし

## H. 健康危険情報

なし

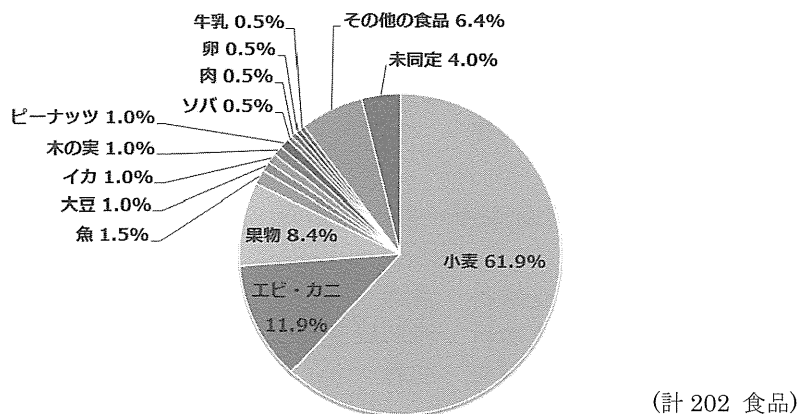


図 1. 192 症例 (成人 143 症例、小児 49 症例) の FDEIA における原因食品の内訳。

本研究班班員の 11 診療施設を 2009-2011 年の間に受診した患者のうち、食品の摂取と運動等の組み合わせで即時型アレルギー症状を呈した 192 症例の原因食品の延べ数を示す。ただし、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症例は除く。

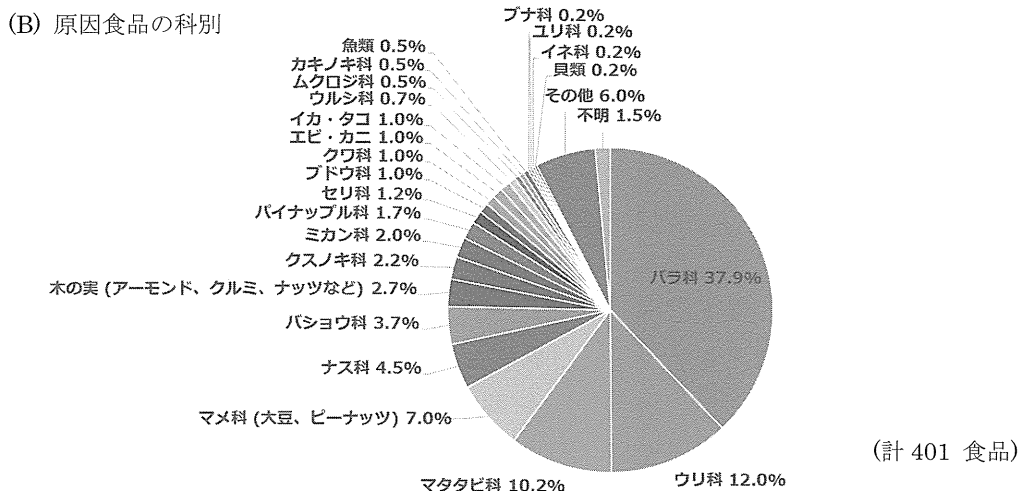
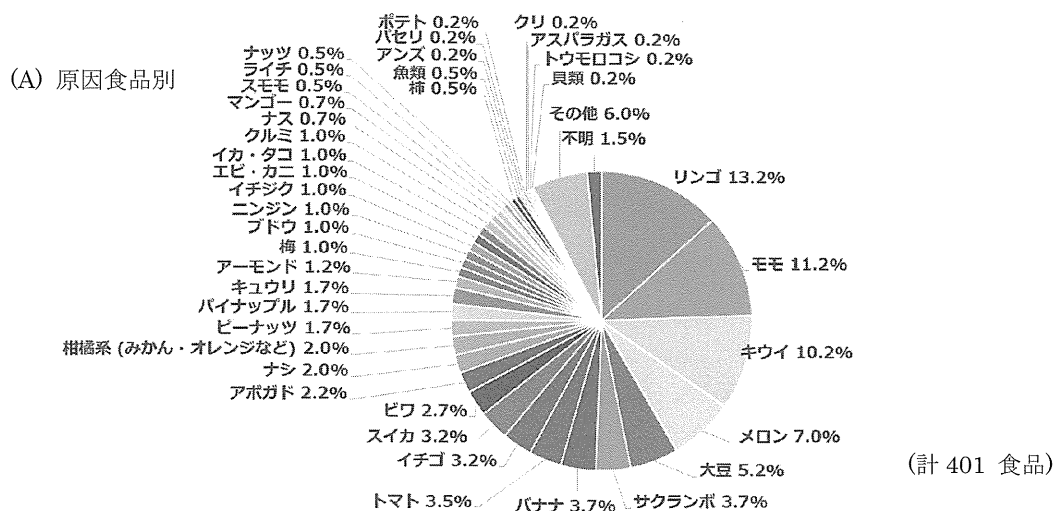


図 2. 食物を摂取後に口腔咽頭症状を呈する 179 症例 (成人 135 症例、小児 43 症例、不明 1 例) における原因食品の内訳。

本研究班班員の 11 診療施設を 2009-2011 年の間に受診した患者のうち、食品の摂取後に口腔咽頭症状を呈した 179 症例の原因食品の延べ数を示す。(A) は原因食品数の割合を示し、(B) は原因食品の植物学的な分類 (科) による割合を示す。なお、アーモンド、クルミ、ナッツなどは、これらの果実に含まれる実であるため、木の实として分類した。

## 加水分解コムギ型小麦アレルギーの予後調査

研究分担者 千貫 祐子 島根大学医学部皮膚科 講師  
研究協力者 河野 邦江 島根大学医学部皮膚科 特別研究員  
高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教

### 研究要旨

石鹼中の加水分解コムギ（グルパール 19S）で経皮感作され、小麦アレルギーを発症した患者 300 名の予後調査を行った。特に制限なく小麦製品を摂取して 3 ヶ月以上アレルギー症状がみられていない患者を小麦アレルギー略治と定義した。Kaplan-Meier 法を用いた略治期間の推定中央値は、当該石鹼の使用中止後 65.3 ヶ月であった。さらにロジスティック回帰分析によって、予後に関与する因子を評価した。その結果、小麦アレルギー症状が皮膚に留まらず、アナフィラキシーに至ったことがある患者、初診時に小麦製品の摂取を完全に避けていた患者、小麦・グルテンとともに  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE も検出されていた患者が治りにくい傾向があった。

### A. 研究目的

2004 年 3 月～2010 年 9 月 26 日まで、加水分解コムギ（グルパール 19S）が配合された石鹼が、4650 万個、延べ 466 万人に販売された。当該石鹼を使用した消費者の一部が石鹼中の加水分解コムギで経皮感作され、その後通常的小麦製品摂取時にもアレルギー症状を呈するようになった。日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」の統計では、2014 年 10 月 20 日時点で、当該石鹼を使用したために小麦アレルギーを発症したと確定診断された患者（加水分解コムギ型小麦アレルギー患者）は 2111 名に上る。本研究では、患者の予後調査を行い、予後に関与する因子を検索することを目的とした。

### B. 研究方法

島根大学、藤田保健衛生大学、広島大学、横浜市立大学、東京医科歯科大学、大阪大学、国立病院機構相模原病院、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の 10 施設において、継続的に経過を評価している加水分解コムギ型小麦アレルギー患者 350 名を対象として、問診、血液検査などによる評価を行った。小麦アレルギー略治の定義を、特に制限なく小麦製品を摂取して 3 ヶ月以上アレルギー症状がみられていない状態とし、Kaplan-Meier 法にて当該石鹼の使用中止から略治までの期間を推定した。また、ロジスティック回帰分析にて、略治に影響する因子を検討した。

### （倫理面への配慮）

研究施行に際しては、対象者に、本研究の目的を説明して同意を得た上で行った。同意は対象患者の意思によりいつでも撤回することができることとした。検査データは他の研究に供することはなく、得られたデータの医学誌への掲載並びに学会での発表に際して個人名は公表しないこと、得られたデータは研究目的の他には使用しないこと、個人

情報を厳守することを説明し、かつ遵守した。

### C. 結果

加水分解コムギ型小麦アレルギー患者のうち追跡調査が可能であった 350 名について、加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後の略治例の割合は、1 年後が 3.1%、2 年後が 12.2%、3 年後が 21.4%、4 年後が 30.5%であることが明らかとなり、経年的に略治例が増加していることが判明した。(図 1)。少数例の解析であるが、5 年後は 41.6%、6 年後は 51.8%が略治すると推定された。略治期間の推定中央値は 65.3 ヶ月であった。また、略治に関与する要因をロジスティック回帰分析にて検討した結果、皮膚以外にも症状がみられた症例(アナフィラキシーおよびアナフィラキシーショックを生じた症例)、初診時に小麦未摂取の症例、血清  $\omega$ -5 グリアジン特異的 IgE 抗体価が検出された症例では、略治しにくいことが示された(表 1)。

### D. 考察

加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後、4 年で 30.5%の加水分解コムギ型小麦アレルギー患者が略治すると推定される。ただし、略治と評価できない患者の中には既に過敏性が消失しているが不安感などのために食事制限を継続している患者が存在する可能性もあり、今後の検討を要する。

### E. 結論

加水分解コムギ型小麦アレルギーの略治患者は徐々に増加しており、Kaplan-Meier 法を用いた略治期間の推定中央値は、当該石鹼の使用中止後 65.3 ヶ月であった。元々のアレルギー症状が重症であった患者が略治しにくい傾向があった。

## F. 研究発表

### (1) 論文発表

- 1) Yokooji T, Okamura Y, Chinuki Y, Morita E, Harada S, Hiragun M, Hide M, Matsuo H: Prevalences of specific IgE to wheat gliadin components in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int* 2015;64(2):206-208.
- 2) Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, Kato T: Chronic Headaches and Sleepiness Caused by Facial Soap (Containing Hydrolyzed Wheat Proteins)- Induced Wheat Allergy. *Intern Med* 2014;53:151-154.
- 3) 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. *Allergol Int.* 2014;63(2):243-249.
- 4) 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;69:199-207.
- 5) 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内 薫, 高橋 仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの 4 例— $\alpha$ -gal 特異的 IgE 検出による回避の可能性—. *日本皮膚科学会雑誌*. 2014;124(2):179-183.
- 6) 千貫祐子, 伊藤和行, 高橋 仁, 森田栄伸: セツキシマブによるアナフィラキシーの予知予防. *日本皮膚科学会雑誌*. 2014;124(13):3090-3092.

### (2) 学会発表

- 1) Morita E, Chinuki Y, Takahashi H, Takeda M, Takeuchi K, Ito K: Galactose- $\alpha$ -1,3-galactose ( $\alpha$ -gal)-specific IgE test is highly useful for predicting Cetuximab-induced Anaphylaxis.