

6th Drug Hypersensitivity Meeting.
Switzerland, April 9-12, 2014

- 2) 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と α -gal. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム 6. 京都市, 2014 年 5 月
- 3) 千貫祐子, 森田栄伸 : 加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーとその予後. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会 シンポジウム 13. 京都市, 2014 年 5 月
- 4) 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. 第 113 回日本皮膚科学会総会教育講演. 京都市, 2014 年 6 月
- 5) 千貫祐子 : マダニ咬傷から始まる牛肉・セツキシマブアレルギー. 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 シンポジウム 5. 仙台市, 2014 年 11 月
- 6) 千貫祐子, 森田栄伸 : イネ科の花粉尘に交差反応したと思われる小麦アレルギーの 3 例. 第 438 回京滋地方会—宮地良樹教授退職記念地方会—. 京都市, 2014 年 12 月
- 7) 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, 森田栄伸 : 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
- 8) 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸 : 獣肉アレルギー 30 例の発症原因と血液型の関与, 交差反応性に関する解析. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都市, 2014 年 5 月
- 9) 千貫祐子, 森田栄伸 : 「茶のしずく石鹼」が引き起こした小麦アレルギーから学ぶ. 第 87 回日本産業衛生学会 シンポジウム 7. 岡山市, 2014 年 5 月
- 10) 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 竹内 薫, 小田直治, 高橋 仁, 森田栄伸 : 頭頸部癌

患者 64 名における α -Gal 関連抗原特異的 IgE 保有率とセツキシマブによるアナフィラキシー回避の試み. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 2014 年 11 月

- 11) 中川優生, 千貫祐子, 天野芳宏, 村田 将, 松木真吾, 新原寛之, 飛田礼子, 森田栄伸 : マダニ咬傷後の牛肉特異的 IgE 値の推移. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 2014 年 11 月
- 12) 野上京子, 千貫祐子, 澄川靖之, 今岡かおる, 森田栄伸, 福代新治, 高橋賢史 : 塩酸エペリゾンによるアナフィラキシー型薬疹の 2 例. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 2014 年 11 月
- 13) 飛田礼子, 千貫祐子, 野上京子, 森田栄伸 : カルボシステインの固定薬疹の診断におけるチオジグリコール酸を用いた貼付試験の検討. 第 66 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 高松市, 2014 年 11 月
- 14) 佐藤文子, 角田孝彦, 千貫祐子 : ワラビアアレルギーの 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. 仙台市, 2014 年 11 月

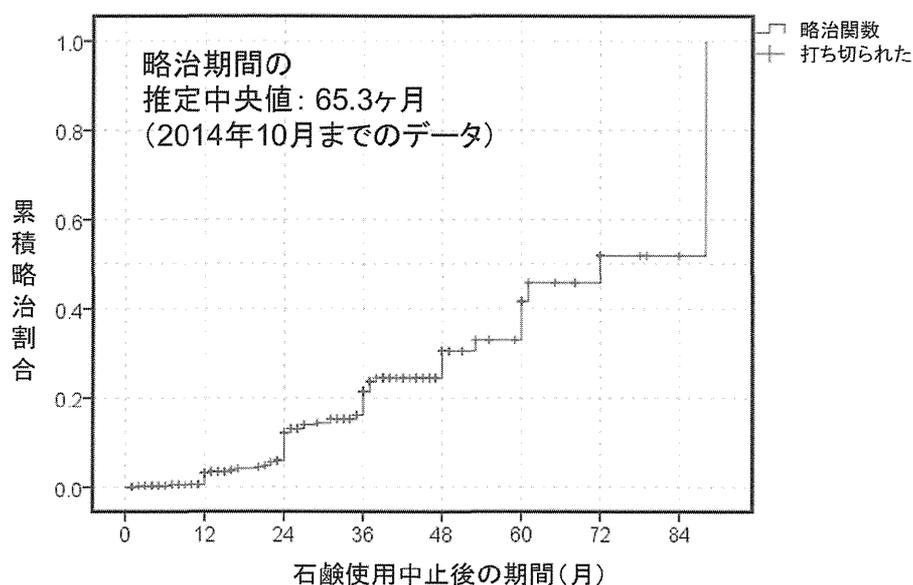
G. 知的財産権の出願・登録状況

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



石鹼使用中止後の期間(月)	0	12	24	36	48	60	72
累積略治割合 (%)	0	3.1	12.2	21.4	30.5	41.6	51.8
Number at risk	350	316	256	173	63	23	9

図1. Kaplan-Meier法を用いた略治曲線

表1. 略治を予測する因子の解析
(ロジスティック回帰分析による推定)

	Crude OR (95%CI)	P
年齢 (years)	0.99 (0.97-1.01)	0.190
石鹼使用期間 (months)	0.99 (0.98-1.01)	0.339
小麦アレルギーの症状		
なしあるいは目に限局	1.00 (Ref.)	
目以外の皮膚にも蕁麻疹出現	0.64 (0.29-1.42)	0.273
臓器症状有り(ショックを除く)	0.31 (0.15-0.64)	0.002
アナフィラキシーショック (血圧低下、意識消失)	0.29 (0.13-0.66)	0.003
初診時小麦摂取状況		
条件なし小麦摂取	1.00 (Ref.)	
条件付き小麦摂取	1.01 (0.47-2.15)	0.989
未摂取	0.32 (0.11-0.93)	0.037
小麦Class 0 (Ref. Class 1)	1.34 (0.77-2.33)	0.303
グルテンClass 0 (Ref. Class 1)	1.27 (0.70-2.29)	0.429
ω5Class 0 (Ref. Class 1)	3.48 (1.04-11.69)	0.043

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

グルパール 19S による即時型コムギアレルギーの疫学調査と
特異 IgE 抗体の経時的検査を指標とした予後調査結果

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
研究協力者	佐野 晶代	藤田保健衛生大学医学部 皮膚科学 助教
研究協力者	小林 東	藤田保健衛生大学医学部 皮膚科学 助教
研究協力者	中村 政志	藤田保健衛生大学大学院医学研究科 皮膚科学専攻 研究生
研究協力者	杉浦 伸一	名古屋大学大学院医学系研究科 特任研究部門 特任准教授

研究要旨

H26 年度は 2 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全国追跡調査を継続し、症例の新たな登録はなくなり 2014 年 10 月に登録を終了とした。その結果、确实症例数は 2,111 例であった。継続調査している症例の多くは GP19S に対する特異的 IgE 抗体価も減少しており、コムギ摂取が可能になってきている。2) 藤田保健衛生大学で経験した 53 例の症例について詳細を検討した結果、ELISA 法による GP19S 抗体価とプリックテスト最低惹起濃度は有意な負の相関を示した。そして、ELISA 法による GP19S 抗体価は重症度と有意な相関を示した。

A. 研究目的

近年、加水分解コムギ、グルパール 19S (GP19S) を含有した石鹸使用者に即時型のコムギアレルギー患者が多発し、症例の約半数がコムギ製品摂取後にアナフィラキシー症状を示す重症例であったことから、おおきな社会問題となった。この事例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示した。

本年度は、以下を研究目的とした。

(1) GP19S による即時型コムギアレルギーの全国実態調査の最終報告を行うとともに、GP19S 特異 IgE 抗体の推移を報告する。

(2) GP19S による即時型コムギアレルギーの診断方法として、ELISA 法とプリックテストの有用性と相関性を藤田保健衛生大学病院の 53 例を対象に検討した。

B. 研究方法

(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. 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)。

(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。

(2) GP19S による即時型コムギアレルギーを疑った症例 122 例について、プリックテストと ELISA 法による特異 IgE 抗体による検査を行った。その中で診断基準により確定診断した 53 例について臨床症状と検査値の相関性を検討した。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。

(倫理面への配慮)

本研究は、藤田保健衛生大学疫学・臨床研究倫理審査委員会の承認を得て行った。すなわち、ヘルシンキ宣言に準拠し、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除に配慮し、研究の内容について研究者から説明を行い書面での同意（インフォームド・コンセント）を得て行った。

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. 全国追跡調査を継続し症例の新たな登録はなくなり2014年10月に登録を終了とした。2014年10月20日時点、確実例は2,111例であった(図1)。女性2025例

(95.9%)、男性86例(4.1%)であった。年齢は1歳(男児)から93歳(女性)、平均45.8歳で、多くは20代から60代の女性だった。

(1)-2. 登録患者の都道府県別陽性症例数は、福岡県がトップで311例、次いで東京都125例、北海道124例、大阪府123例、第5位は広島県110例であった(図2)。登録は最近はほとんど無くなっている(図3)。(1)-3.最終症例の間診結果を図3-7および表1、2に示す。

(1)-4. 確実例177例の経過では、GP19Sに対する抗体は多くの症例で減少している(図8)。

(2) 藤田保健衛生大学で経験した53例の症例について詳細を検討した結果、ELISA法によるGP19S抗体価は重症度と有意な相関を示した(図9)。

D. 考察

GP19S によるコムギアレルギー症例は全国調査で最終的に2,111名登録されており、実際の症例の大部分が集積されたと推定される。患者の予後については、研究代表者森田栄伸の研究班(H24-難治等(免)-一般-005)によるGP19S即時型コムギアレルギーの予後調査の結果が報告されており、日常生活で制限なくコムギ摂取しても即時型症状でない略治となる中央値は65.3か月であるとの結果が得られている(図10)。多くの症例がコムギ摂取可能になってきており、約4年半で半数が略治となることが期待できる。しかし、抗体が下がらず、症状の再燃をみる症例があり、現在もその治療方法の開発が待たれるところである

GP19S による即時型コムギアレルギーの診断にはプリックテストと ELISA による抗体が有用であり、コムギ摂取可能か否かについては、好塩基球活性化試験、およびコムギ負荷試験などがより確実な試験といえる。さらに抗原の解析は、本研究班でもすでに多くがなされているが、今後は他の加水分解タン

パク質の経皮感作性の予知とリスク回避に有用な検査法が求められる。

E. 結論

1) GP19S による即時型コムギアレルギーは原因抗原の接触回避により、回復している。

2) 経皮感作食物アレルギーの症例の診断にはプリックテスト、ELISA 法、2D-WB が有用である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. 松永佳世子. ロドデノール誘発性脱色素斑. 皮膚病診療. 2015;37(1):6-13
2. Nishigori C, Aoyama Y, Ito A, Suzuki K, Suzuki T, Tanemura A, Ito M, Katayama I, Oiso N, Kagohashi Y, Sugiura S, Fukai K, Funasaka Y, Yamashita T, Matsunaga K. Guide for medical professionals (i.e. dermatologists) for the management of Rhododendrol-induced leukoderma. J Dermatol. 2015;42:113-128.
3. Sasaki M, Kondo M, Sato K, Umeda M, Kawabata K, Takahashi Y, Suzuki T, Matsunaga K and Inoue D. Rhododendrol, a depigmentation-inducing phenolic compound, exerts melanocyte cytotoxicity via a tyrosinase-dependent mechanism. Pigment Cell Melanoma Res. 2014;27(5):754-63.
4. 松永佳世子. 化粧品による皮膚障害. 現代医学. 2014;62(1): 101 -105.
5. Tatebayashi M, Oiso N, Wada T, Suzuki K, Matsunaga K and Kawada A. Possible allergic contact dermatitis with reticulate postinflammatory pigmentation caused by hydroquinone. J Dermatol. 2014;41(7):669-670.
6. 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):243-9.
7. Horita K, Tanoue C, Yasoshima M, Ohtani T, Matsunaga K. Study of the usefulness of patch testing and use test to predict the safety of commercial topical drugs. J Dermatol. 2014; 41(6):505-13.
8. 青山裕美, 伊藤明子, 鈴木加余子, 鈴木民夫, 種村篤, 錦織千佳子, 伊藤雅章, 片山一朗, 杉浦伸一, 松永佳世子. ロドデノール誘発性脱色素斑症例における一次全国疫学調査結果. 日皮会誌. 2014; 124(11):2095-2109.
9. Kasamatsu S, Hachiya A, Nakamura S, Yasuda Y, Fujimori T, Takano K, Moriwaki S, Hase T, Suzuki T, Matsunaga K. Depigmentation caused by application of the active brightening material, rhododendrol, is related to tyrosinase activity at a certain threshold. J Dermatol Sci. 2014;76(1):16-24.
10. Kuroda Y, Takahashi Y, Sakaguchi H, Matsunaga K, Suzuki T. Depigmentation of the skin induced by 4- (4-hydroxyphenyl)-2-butanol is spontaneously re-pigmented in brown and black guinea pigs. J Toxicol Sci. 2014; 39(4):615-23.
11. Yagami A, Suzuki K, Morita Y, Iwata Y, Sano A, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis caused by 3-o-ethyl-L-ascorbic acid (vitamin C ethyl). Contact Dermatitis. 2014;70(6):376-7.
12. 矢上 晶子, 松永 佳世子. 皮膚のアレルギーのトピックス. 皮膚と美容. 2014;46(2).

(2) 学会発表

<国内学会>

1. 松永佳世子. 女性医師支援を進める実践プログラム. 第64回日本泌尿器学会中部総会. アクトシティ浜松. 2014年10月

17-19日. 静岡.

2. 松永佳世子. 皮膚科医から見た化粧品安全性の現状と安全性確保のための提案. 日本化粧品学会. 第39回教育セミナー. ヤクルトホール. 2014年10月17日. 東京.
3. 矢上晶子, 鈴木加余子, 佐野晶代, 森田雄介, 小林東, 岩田洋平, 松永佳世子. 別々の美白化粧品によりアレルギー性接触皮膚炎と脱色素斑を含有した一例. 第269回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬(株)名古屋支店. 2014年9月21日. 愛知.
4. 伊藤紫, 村手和歌子, 佐々木良輔, 鈴木加余子, 松永佳世子. CPKの著明な高値を認めたマムシ咬症の1例. 第269回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬(株)名古屋支店. 2014年9月21日. 愛知.
5. 松永佳世子. 産官学連携「化粧品等皮膚安全性症例情報ネット」. 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. 都市センターホテル. 2014年11月22日. 東京.
6. 佐野晶代, 矢上晶子, 山北高志, 小林東, 岩田洋平, 有馬豪, 鈴木加余子, 山田雅啓, 松永佳世子. 最近経験したラテックスアレルギーの3例. ラテックスアレルギー・OASフォーラム2014, 第19回日本ラテックスアレルギー研究会. 一橋大学一橋講堂. 2014年7月27日. 東京.
7. 松永佳世子, 鈴木加余子, 矢上晶子, 秋田浩孝, 佐野晶代, 田中紅. ロドデノール誘発性脱色素斑 111例と他の美白剤等による脱色素斑が疑われた21例の臨床像と治療経過. 第32回日本美容皮膚科学会学術大会. 東京ベイ舞浜ホテルクラブリゾート. 2014年7月12-13日. 千葉.
8. 松永佳世子, 矢上晶子, 中村政志, 佐野晶代, 小林東. グルパール19S経皮感作による全身性コムギアレルギーの全国調査小児例35例の疫学調査と免疫学的検査結果

のまとめ. 第38回日本小児皮膚科学会. セルリアンタワー東急ホテル. 2014年7月5-6日. 東京.

9. 鈴木加余子, 伊藤紫, 西和歌子, 佐々木良輔, 佐野晶代, 矢上晶子, 松永佳世子. 当院ICUで入院治療を要したアナフィラキシー患者(小児例を除く)のまとめ. 第268回日本皮膚科学会 東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014年6月8日. 愛知.
10. 齋藤健太, 矢上晶子, 山北高志, 佐野晶代, 小林東, 沼田茂樹, 安藤亜紀, 松永佳世子. 経費感作による魚アレルギーの1例. 第268回日本皮膚科学会東海地方会. 大正製薬名古屋支店. 2014年6月8日. 愛知.
11. 松永佳世子. 化粧品における最近の健康被害例と課題. 第39回日本化粧品学会. 有楽町朝日ホール. 2014年6月5-6日. 東京.
12. 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼とロドデノール含有化粧品に学ぶ職業アレルギーの新たな課題. 第87回日本産業衛生学会. 岡山コンベンションセンター. 2014年5月23日. 岡山.
13. 矢上晶子, 松永佳世子. 経皮感作による食物アレルギーの病態と治療. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014年5月9-11日. 京都.
14. 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. 小麦依存性運動誘発アナフィラキシー37例の臨床経過と小麦関連IgEの経時的変化. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 国立京都国際会館. 2014年5月9-11日. 京都.

<国際学会>

1. Matsunaga K. What we can learn and share about contact allergens from this session. EADC 2014 3rd Eastern Asia Dermatology Congress, International convention center Jeju. 2014年

9月24-26日. Korea.

2. Matsunaga K. Contact dermatitis in Asia- The Japanese experience. Focus session "Contact dermatitis, a global approach. Which is the status in different parts of the world". 12th Congress of the European Society of Contact Dermatitis (ESCD). PALAU DE CONGRESSOS DE CATALU-NYA. Barcelona. 2014年6月25-28日. Barcelona, Spain.
3. Nakamura M, Yagami A, Matsunaga K. Antigen in Glupearl 19S were developed by acid-heat treatment. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015. 2015年2月20-24日.
4. Yagami A, Suzuki K, Nakamura M, Sano A, Arima M, Iwata Y, Kobayashi T, Hara K, Matsunaga K. Clinical analysis of immediate hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins in soap. American Association of Asthma, Allergy and Immunology Annual Meeting 2015. 2015年2月20-24日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
記載事項なし
2. 実用新案登録
記載事項なし

H. 健康危険情報

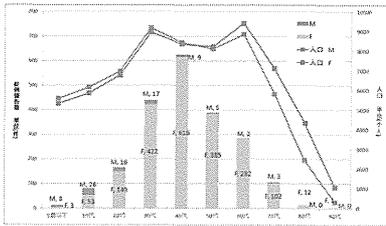
記載事項なし

年齢・性別 確定症例数 2014.10.20

年齢	性別		合計
	男	女	
9歳以下	0	0	0
10代	53	26	79
20代	149	16	165
30代	432	17	449
40代	616	0	616
50代	385	0	385
60代	282	2	284
70代	102	3	105
80代	12	0	12
90代	1	0	1
合計	2095	66	2161

男性 4.1% 最 1歳男性
女性 95.9% 最 93歳女性

平均 45.8歳



(図1) GP19Sによる即時型コムギアレルギー全国疫学調査 2014. 10. 20 2, 111 例の年齢、性別分布

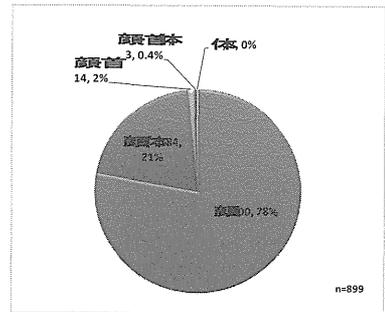
使用状況

使用開始年	使用回数 (n=99)
2004	10
2005	65
2006	137
2007	120
2008	184
2009	229
2010	97
2011	7
合計	899

使用終了年	使用回数 (n=99)
2006	1
2007	9
2008	79
2009	88
2010	279
2011	445
2012	41
2013	1
不明	13
合計	899

使用部位	使用回数 (n=99)
顔	700
顔+体	184
顔+首	10
顔+首+体	3
体	2
合計	899

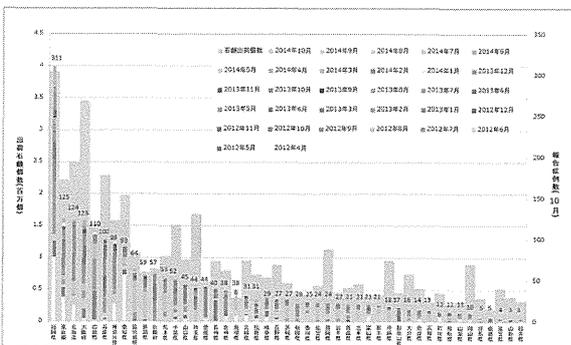
使用回数	使用回数 (n=99)
2004	1
2005	2
2006	24
2007	64
2008	108
2009	222
2010	292
2011	151
2012	27
2013	1
不明	7
合計	899



2014年10月20日現在

(図4) 旧茶のしずく石鹸の使用状況

都道府県別 確定症例数 2014.10.20

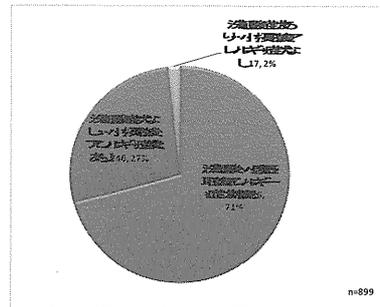


(図2) GP19Sによる即時型コムギアレルギーの全国都道府県別症例数

症状

洗顔後・小麦摂取後アレルギー症状あり	636
洗顔後症状なし・小麦摂取後アレルギー症状あり	246
洗顔後症状あり・小麦摂取後アレルギー症状なし	17
合計	899

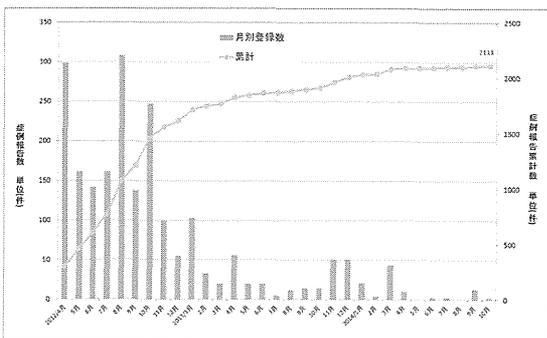
症状グラフ



2014年10月20日現在

(図5) GP19Sによる即時型コムギアレルギーの症状;小麦摂取後とGP19S含有石鹸洗顔後の症状の有無

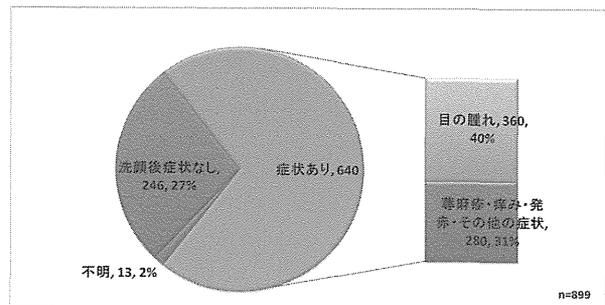
症例報告数推移 2014.10.20



(図3) 登録症例の経時的変化

洗顔中もしくは洗顔後の使用部位の皮膚症状

洗顔時の皮膚症状グラフ



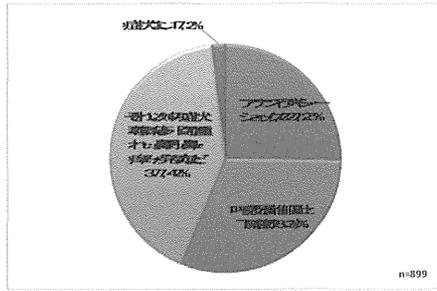
2014年10月20日現在

(図6) GP19S含有石鹸洗顔時・洗顔後の症状

小麦摂取後の症状

アナフィラキシー	227
呼吸困難、嘔吐、下痢	278
それ以外の症状、発疹、目の腫れ、鼻閉、清水、痛み、発赤など	377
症状なし	17
合計	899

小麦摂取後の症状グラフ



2014年10月20日現在

(図7) 小麦摂取後の臨床症状の重症度別頻度

小麦摂取後の症状

症状	回答数 (%)
眼瞼の腫脹	694 (77.8%)
痒み	278 (30.9%)
蕁麻疹	537 (59.7%)
発赤	344 (38.3%)
呼吸困難	385 (38.3%)
アナフィラキシー	227 (25.3%)
鼻水	117 (13.0%)
鼻閉	95 (10.6%)
下痢	148 (16.5%)
吐き気	122 (13.6%)
嘔吐	103 (11.5%)
症状なし	17 (1.9%)
アンケート回答数	899 (100%)

2014年10月20日現在

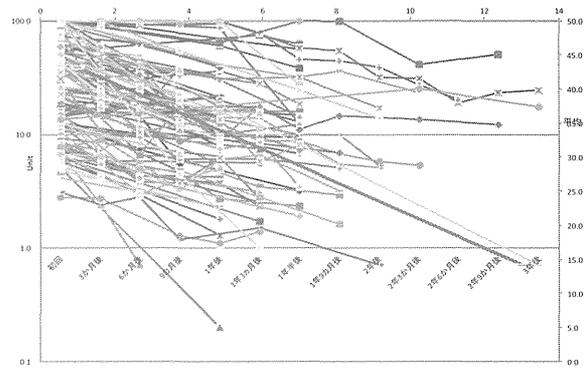
表1. 小麦摂取後の症状別発現頻度

アレルギー疾患の既往

合併疾患	症例数 (%)
アトピー性皮膚炎	107 (11.9%)
花粉症・アレルギー性鼻炎	297 (33.0%)
蕁麻疹	42 (4.7%)
かぶれ(接触皮膚炎)	8 (0.9%)
その他	34 (3.8%)
詳細記入なし・合併症ありと答える	8 (0.9%)
アレルギー疾患合併あり	488 (54.3%)
アレルギー疾患の合併なし	411 (45.7%)
全回答数	899(100%)

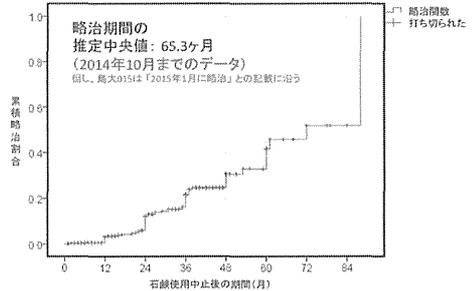
2014年10月20日現在

表2. GP19S による即時型コムギアレルギー患者のその他のアレルギー疾患の既往・合併頻度



(図8) GP19S による即時型コムギアレルギー患者における特異 IgE 抗体の経時的変化 (対象：確実例 177 症例)

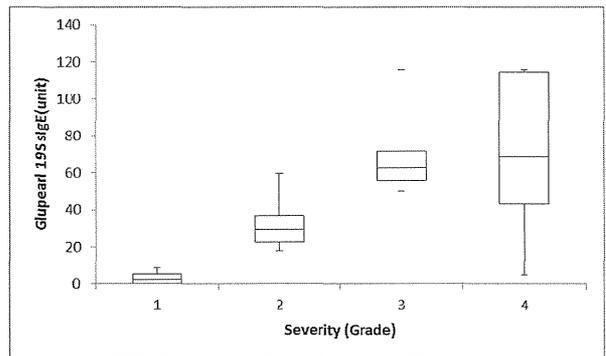
2-1. Kaplan-Meier法を用いた略治曲線



石砕使用中止後の期間(月)	0	12	24	36	48	60	72	84
累積略治割合 (%)	0	3.1	12.2	21.4	30.5	41.6	51.8	
Number at risk	350	316	256	173	63	23	9	

厚生労働科学研究費補助金「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発及び治療指針の策定」より

(図9) GP10 による即時型コムギアレルギーの予後調査 厚生労働科学研究「生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発及び治療指針の策定」より提供・引用



(図10) 特異 igE 抗体と臨床重症度レベルは相関した (p=0.001)。

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

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の経過調査
—アンケート調査による現状の把握—

研究分担者 秀 道広 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門皮膚
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統合健康科学部門皮膚
科学 助教

研究要旨

我々は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の予後について、診療記録を参考に治癒率を推定してきた。しかし、カルテベースの統計では通院中断後の患者の状態が不明であり、Kaplan-Meier法を用いてもその推定値がどの程度現状を反映しているのかがわからなかった。そこで、H26年度の研究として広島大学病院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にアンケートを行った。アンケートは2014年8月に郵送で返信用封筒を同封して発送し、9月末を回収期限とし、46人(41.8%)から回収、56人(50.9%)は未回収、8人(7.3%)が住所不明であった。2011年5月の旧茶のしずく®石鹼の自主回収からすでに3年半が経過しているが、アンケート調査の結果完全に治癒していると考えられた患者は23.9%と限られていた。厳密な小麦制限を必要とする患者はごく少数であったが、条件つきでの小麦摂取を継続している患者が最も多かった。加水分解コムギによる経皮感作によってもたらされたコムギアレルギーは感作源である加水分解コムギ含有石鹼の使用中止により治癒する例が確認された。ただし、一部では症状が持続している患者がおり継続した調査が必要である。

A. 研究目的

2010年から加水分解コムギ含有石鹼(特に旧茶のしずく®石鹼)を使用後に非典型的な小麦依存性運動誘発アナフィラキシーをおこす症例が複数の施設で報告された。2011年7月には日本アレルギー学会において特別委員会が設置され、「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(以降:加水分解コムギアレルギーと略す)」の診断基準が設けられた。旧茶のしずく®等グルパール19Sを含む石鹼は自主回収され、

現在新たな患者の発症はない。この社会的現象から経皮感作の重要性について認識が高まったが、経皮感作によってもたらされたコムギアレルギーが石鹼の使用を中止することによってどのように変化していくのかということは不明であり、未だに重要な検討課題である。前年度我々は、当院皮膚科を通院中の患者についてグルパール19S刺激による末梢血好塩基球ヒスタミン遊離の陰性化率および治癒率を検討したが、その際石鹼中止から年月が経過するごとに通院を中断する人数が増え、Kaplan-Meier法で解析を試

みたが、現状については確認することはできなかった。そこで、本年度は加水分解コムギアレルギー患者の旧茶のしずく石鹸使用中後の経過についてアンケートを用いて再調査することとした。

B. 研究方法

2010年から2013年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110人にコムギアレルギーの診断後から現在に至るまでの小麦摂取および発作の状況をアンケートで調査した。アンケートは2014年8月に郵送で返信用封筒を同封して発送し、9月末を回収期限とした。

(倫理面への配慮)

本研究は広島大学疫学研究倫理委員会の承認を得た上で実施した。

C. 結果

アンケートは46人(41.8%)から回収、56人(50.9%)は未回収、8人(7.3%)が住所不明であった。

2014年8~9月の時点での小麦摂取状況	人 (割合:%)	2014年以降発作あり
①つなぎや調味料等への混入も含めてすべて除去している	2人 (4.3%)	0人
②つなぎや調味料等への混入のみなら摂取している	3人 (6.5%)	1人
③量を制限しながら摂取している	7人 (15.2%)	3人 (1人記入なし)
④鎮痛剤や運動との併用は制限している	15人 (32.6%)	5人
③+④	7人 (15.2%)	3人
⑤全く制限していないし、鎮痛剤や運動との併用も気にしていない。	12人 (26.1%)	1人

完全に小麦を制限していない12人のうち、1人のみ2014年7月に軽度の発作が出現したと回答していたが、その他の11人(23.9%)については最終発作が2013年11月以前であり治癒していると考えられた。発作の時期について、計13人(28.3%)が2014年以降発作の自覚があったと回答していた。

アンケートの情報からKaplan-Meier法で推定した治癒率は4年で17.4%であったのに対し、診療記録の情報から推定した治癒率は4年で27.0%と乖離があった。アンケート及び診療記録の両者の情報を合わせた治癒率は4年で21.4%であった。

D. 考察

2011年5月に旧茶のしずく[®]石鹸が自主回収されてからすでに3年半が経過しているが、アンケート調査の結果完全に治癒していると考えられた患者は23.9%と限られていた。条件つきでの小麦摂取を継続している患者が最も多く、少数の患者は厳密な小麦制限を続けていた。

今回のアンケート調査では、当科への通院中断後「治癒した」と回答した患者よりも、「何らかの小麦摂取制限を継続している」と回答した人数の方が多かったため、治癒率は診療記録のみの情報よりもやや低値であった。アンケート調査では、元来軽症で治癒した患者よりも、重症で症状が持続している患者がより協力的であった可能性も考えられる。

E. 結論

加水分解コムギによる経皮感作によってもたらされたコムギアレルギーは、感作源である加水分解コムギ含有石鹸の使用中止後一部の患者で治癒していること、また、多くの患者は無症状ではあるが、部分的な小麦摂取制限を続けていることが確認された。しか

し、未だ症状が持続している患者がおり、継続した調査が必要である。

F. 研究発表

(1) 論文発表

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*. 12(4), 368-372, 2013.
2. 小林紘子、大原直樹、秀道広. ダカルバジンによる光線過敏型蕁麻疹の1例. *臨床皮膚科*, 68; 493-497, 2014.
3. 平郡真記子、平郡隆明、石井香、秀道広. アトピー性皮膚炎と汗アレルギー. *アレルギーの臨床*, 34; 855-859, 2014.
4. 平郡真記子、平郡隆明、秀道広. アトピー性皮膚炎と汗抗原. *臨床皮膚科*, 68; 43-46, 2014.
5. 平郡真記子、秀道広. 蕁麻疹/接触皮膚炎. イチから知りたいアレルギー診療, 122-129, 2014.
6. 平郡真記子、秀道広. 加水分解コムギアレルギー. *アレルギー*, 63; 63-64, 2014.
7. 平郡真記子、秀道広. 汗とアレルギー. *Derma*, 220; 67-72, 2014
8. 平郡真記子、秀道広. 汗アレルギーとコリン性蕁麻疹. *皮膚病診療*, 36; 706-710, 2014.
9. 平郡隆明、平郡真記子、秀道広. アトピー性皮膚炎と汗抗原. *皮膚アレルギーフロンティア*, 12; 97-101, 2014.
10. 平郡真記子、平郡隆明、石井香、秀道広. アトピー性皮膚炎と汗アレルギー. *アレルギーの臨床*, 34; 855-859, 2014.
11. 平郡真記子、石井香、秀道広. 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のグルパール19S刺激での末梢血好塩基球ヒスタミン遊離陰性化率の検討. *臨床皮膚科免疫・アレルギー科*, 62; 500-504, 2014.
12. 平郡真記子、石井香、平郡隆明、秀道広. 真菌による湿疹・皮膚炎. *小児内科*, 46(12); 1771-1775, 2014.
13. 森桶聡、秀道広. 頭頸部領域の血管性浮腫. *ENTONI*, 170; 48-53, 2014.
14. 森桶聡、秀道広. 慢性蕁麻疹の抗アレルギー薬増量療法. *臨床皮膚科*, 68; 84-88, 2014.
15. 秀道広. 皮疹の種類とその発症機序 膨疹. *Medicina*, 51; 802-807, 2014.
16. 柳瀬雄輝、秀道広. PAR-2. アレルギー, 63; 64, 2014.
17. 小原隆之、柳瀬雄輝、隈崎修孝、秀道広. SPRイメージングによるアレルギー検査法. *Bio Clinica*, 29; 68-7, 2014.
18. 小原隆之、柳瀬雄輝、隈崎修孝、秀道広. 好塩基球のSPRイメージングによるI型アレルギー原因抗原の同定法. *アレルギーの臨床*, 34; 173-178, 2014.
19. 秀道広. じんま疹. *臨床病態学* 3. 240-243, 2014.
20. 柳瀬雄輝、秀道広. SPRイメージングを利用した即時型アレルギー診断法. *化学工業*, 65; 582-587, 2014.
21. 平郡隆明、秀道広. アトピー性皮膚炎の汗：アトピー性皮膚炎増悪のメカニズム. *WHAT'S NEW 臨床皮膚科学*. 54-55, 2014.
22. 平郡隆明、秀道広. 汗がなぜADを悪化させるのか？その解決法は？. *苦手な外来皮膚疾患 100 の解決法～そのとき達人達はどのように苦手皮膚科疾患を克服したか？～*. 46-47, 2014.
23. 秀道広. 抗ヒスタミン薬・抗アレルギー薬. *治療薬 Up-To-Date 2014*, 664-669, 2014.
24. 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*. 2014; 10(2):313-319.
25. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H,

- Tanaka A, Yanase Y, et al. Elevated serum IgE against MGL_1304 in patients with atopic dermatitis and cholinergic urticaria. *Allergol Int.* 2014;63(1):83-93.
26. Hiragun T, Yanase Y, Okabe T, Hiragun M, Kawai M, Hide M. Establishment of a mast cell line, NCL-2, without Kit mutation, derived from NC mouse bone marrow. *FEBS Open Bio.* 2014;4:342-346.
27. Iwamoto K, Morioka S, Yanase Y, Uchida K, Hide M. Tissue factor expression on the surface of monocytes from a patient with hereditary angioedema. *J Dermatol.* 2014;41(10):929-932.
28. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, et al. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. *Allergol Int.* 2013;62(4):503-511.
29. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano A, Kobayashi T, Aihara M, Hide M, et al. 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.
30. Onitake T, Ueno Y, Tanaka S, Sagami S, Hayashi R, Nagai K, Hide M, et al. Pulverized konjac glucomannan ameliorates oxazolone-induced colitis in mice. *Eur J Nutr.* 2014.
31. Segawa R, Yamashita S, Mizuno N, Shiraki M, Hatayama T, Satou N, Hide M, et al. Identification of a cell line producing high levels of TSLP: advantages for screening of anti-allergic drugs. *J Immunol Methods.* 2014;402(1-2):9-14.
32. Shibuya M, Takahashi N, Yabe M, Iwamoto K, Hide M. Hereditary angioedema as the cause of death from asphyxia: postmortem computed tomography study. *Allergol Int.* 2014;63(3):493-494.
33. Leiding JW, Beakes D, Dreskin SC, Grumach A, Hide M, Reshef A, et al. Case Title: 45 year-old male with recurrent angioedema: WAO international case-based discussions. *World Allergy Organ. J* 2014;7(1):2.
34. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, Hide M, et al. Methods report on the development of the 2013 revision and update of the EAACI/GA2 LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2014;69(7):e1-29.
35. Hide M, Hiragun M, Hiragun T. Diagnostic tests for urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34(1):53-72.
36. Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Hide M, et al. Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis. *Sensors (Basel).* 2014;14(3):4948-4959.
- (2) 学会発表
1. 平郡真記子, 石井香, 平郡隆明, 秀道広. 加水分解コムギアレルギー患者のグルパール19S刺激での末梢血好塩基球ヒスタミン遊離陰性化率について. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会, 京都市, 2014年5月9-11日.
 2. 平郡真記子, 平郡隆明, 石井香, 秀道広. コリン性蕁麻疹におけるマラセチア抗原関与の可能性について. 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21-23日.
 3. 秀道広. 国際ガイドラインとなったEAACI版蕁麻疹診療ガイドラインの要点と我が国の現状. 第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会. (ランチョンセミナー)

東京都, 2014年2月16日.

4. 秀道広. 自己免疫性蕁麻疹. 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. (シンポジウム) 京都市, 2014年5月10日.
5. 秀道広. 蕁麻疹治療における薬物療法の意義と抗ヒスタミン薬の位置づけ. 第113回日本皮膚科学会総会. (教育講演) 京都市, 2014年5月30日.
6. 秀道広. 蕁麻疹・血管性浮腫における国際的コンセンサスと治療目標. 日本皮膚科学会第127回山陰・第23回島根合同開催地方会(記念特別講演) 松江市, 2014年8月31日.
7. 秀道広. 蕁麻疹診療ガイドライン. 日本アレルギー学会第1回総合アレルギー講習会. (講演). Yokohama, Dec 20, 2014.
8. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Hide M. Remission rate of patients with wheat allergy sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap. East Asia Allergy Symposium 2014. Kyoto, May 11, 2014.
9. Hide M. Application of SPR imaging for detection of individual living cell reaction and clinical diagnosis. 2014 4th Research Week-International Symposium of Oral Medicine. Taipei, May 24, 2014.
10. Hide M. Management of urticaria based on the international guideline and its adaptations: Tips from Japanese guideline for urticaria. 3rd Eastern Asia Dermatology Congress (EADC). Jeju, Korea, Sep 25, 2014.
11. Hide M. Chronic Urticaria and Atopic Dermatitis in the Elderly. WAO International Scientific Conference (WISC). Rio de Janeiro, Brazil, Dec 9, 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

該当なし

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

加水分解コムギアレルギー患者集団における臨床亜型

研究分担者 福富友馬 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 診断・治療薬開発研究室
研究協力者 南 崇史 国立病院機構相模原病院臨床研究センター
齋藤明美 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

研究要旨

加水分解コムギが含有されていた「(旧) 茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギー(以下、加水分解コムギアレルギー)の臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。また、小麦摂取後の眼瞼腫脹は最も頻度の高い重要な症状であるが、アナフィラキシーを来しても眼瞼腫脹を来さない患者も存在する。本研究の目的は、当該疾患患者集団に対してクラスター解析を行い、当該疾患の臨床亜型の多様性を明らかにすることである

カルテレビューにより、初診時までのアナフィラキシー症状回数、非運動時の小麦アレルギー症状の既往の有無、小麦摂取時の誘発症状の詳細に基づき階層的クラスター解析を行った。同定されたクラスターと血液特異的 IgE 抗体価の関係も評価した。

クラスター 1 (n=40) ; 眼瞼腫脹を伴うアナフィラキシーを頻回に繰り返す患者群、クラスター 2 (n=29) ; 眼瞼腫脹のみで全身性症状はないかあっても稀で軽微である患者群、クラスター 3 (n=14) ; 眼瞼腫脹を伴わない即時型症状をきたす患者群の三つのクラスターが同定された。理由は不明であるが、クラスター 3 は高い IgE 抗体価によって特徴づけられた。

本研究により、加水分解コムギアレルギー患者集団における臨床的多様性と臨床亜型が明らかになった。

A. 研究目的

加水分解コムギが含有されていた「(旧) 茶のしずく石鹼」(悠香)の使用により発症したコムギアレルギー(以下、加水分解コムギアレルギー)の臨床像は、その重症度に関して必ずしも均質的ではない。すなわち、小麦摂取後運動したときのみ眼瞼浮腫のみが誘発される軽症例から、ごく少量の小麦摂取で運動の関与なくアナフィラキシーを来す重症例まで、その重症度は様々である。また、小麦摂取後の眼瞼腫脹は最も頻度の高い

重要な症状であるが、アナフィラキシーを来しても眼瞼腫脹を来さない患者も存在する。本研究の目的は、当該疾患患者集団に対してクラスター解析を行い、当該疾患の臨床亜型の多様性を明らかにすることである。

B. 研究方法

当院の外来で 2012 年 8 月までに確定診断をした、加水分解小麦アレルギー症例 83 例を対象とする。カルテレビューにより、初診時における患者の年齢、性別、石鹼使用期間、

石鹼使用時の症状、合併症の有無、アレルギー検査の結果、小麦摂取時の誘発症状、これまでの症状回数、運動誘発と症状の関係などを調査した。初診時までのアナフィラキシー症状回数、非運動時の小麦アレルギー症状の既往の有無、小麦摂取時の誘発症状の詳細に基づき階層的クラスター解析を行った。同定されたクラスターと血液特異的 IgE 抗体価の関係も評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 結果

階層的クラスター解析により以下の三つのクラスターが同定された。

クラスター 1 (n=40); 眼瞼腫脹を伴うアナフィラキシーを頻回に繰り返す患者群

クラスター 2 (n=29); 眼瞼腫脹のみで全身性症状はないかあっても稀で軽微である患者群

クラスター 3 (n=14); 眼瞼腫脹を伴わない即時型症状をきたす患者群

三つのクラスターを分ける因子としては、小麦摂取時の症状としての眼瞼腫脹の有無、全身倦怠感、全身性皮膚症状の有無、これまでに経験したアナフィラキシーの回数などの因子が重要であることが示唆された。これらのクラスターと抗原特異的 IgE 抗体価の関係を下図に示す。3群のうちクラスター 3 が最も高いグルパール 19S 特異的 IgE 抗体価を示していた。

D. 考察

眼瞼腫脹を伴わないが重篤なアレルギー症状を示す 1 群 (クラスター 3) が存在することが明らかになった。理由は不明であるが、この群は高い IgE 抗体価によって特徴づけられた。統計学的有意差は無かったが、クラスター 3 は局所症状 + 頻回の全身症状で特徴づけられる

重症患者群であるクラスター 1 よりも IgE 抗体価が高値を示す傾向にあった。この知見の理由としては、クラスター 3 は、グルパール 19S に対して眼球結膜の局所的な感作ではなく、全身性の感作をうけて即時型アレルギー病態

図 1. 階層的クラスター解析におけるデンドログラム

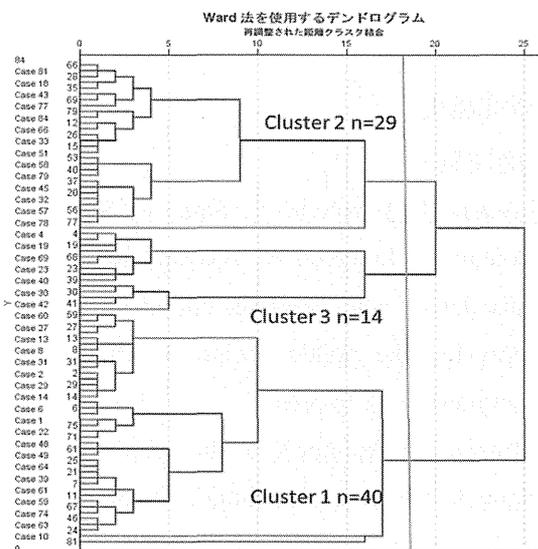
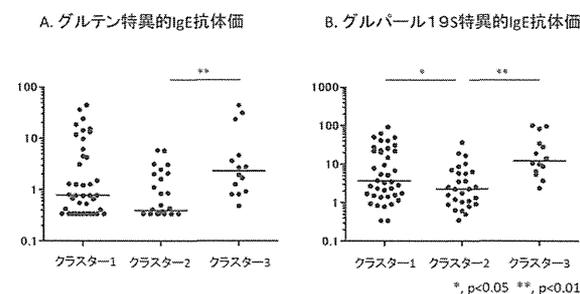


表 1. 各クラスターの特徴

	クラスター1	クラスター2	クラスター3	P value
N	40	29	14	
初診時年齢 (yrs, median)	39	41	40	n.s.
性別(女性, %)	100%	100%	100%	n.s.
石鹼使用期間(month, median)	26	24	24	n.s.
石鹼使用時の接触尋麻疹症状あり (%)	75	55	86	n.s.
合併症 (%)				
AR	50	52	50	n.s.
AD	13	7	21	n.s.
BA	8	7	10	n.s.
何らかの精神疾患	0	3	21	0.005
初診までの小麦アレルギー発作回数が5回以上 (%)	65	62	50	n.s.
初診までの小麦アラフィラキシー回数が3回以上 (%)	58	10	21	<0.001
安静時誘発のエピソードあり (%)	73	45	64	n.s.
小麦摂取時の誘発症状(もっとも悪い時)				
眼瞼腫脹	100	100	29	<0.001
鼻症状	78	48	21	<0.001
顔面全体の発赤腫脹	83	38	57	<0.001
全身性尋麻疹	90	14	79	<0.001
呼吸器症状	73	21	36	<0.001
消化器症状	45	4	43	<0.001
血圧低下とその関連症状	58	10	50	<0.001
全身倦怠感	0	0	36	<0.001

図 2. 小麦アレルギー症状クラスターと初診時における特異的 IgE 抗体価の関係



が形成されている一群であり、それが高 IgE 値と関係している可能性を考えている。同じ疾患群でも感作の機序とルートが患者により若干異なるためにこのような臨床重症の差が生じている可能性があるかもしれない。

E. 結論

加水分解コムギアレルギー患者集団における臨床重症が明らかになった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Minami T, Fukutomi Y, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Taniguchi M, Akiyama K. Frequent episodes of adult soybean allergy during and following the pollen season. *J Allergy Clin Immunol Pract.* In press.
2. Minami T, Fukutomi Y, Lidholm J, Yasueda H, Saito A, Sekiya K, Tsuburai T, Maeda Y, Mori A, Taniguchi M, Hasegawa M, Akiyama K. IgE Abs to Der p 1 and Der p 2 as diagnostic markers of house dust mite allergy as defined by a bronchoprovocation test. *Allergol Int.* 2015;64(1):90-5.
3. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014;69(10):1405-11.
4. Takahashi K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Sekiya K, Watai K, Mitsui C, Tanimoto H, Oshikata C, Tsuburai T, Tsurikisawa N, Minoguchi K, Nakajima H, Akiyama K. Oral Mite Anaphylaxis Caused by Mite-Contaminated Okonomiyaki/Pancake -Mix in Japan: 8 Case Reports and a Review of 28 Reported Cases. *Allergol Int.* 2014;63(1):51-6.

(2) 学会発表

1. 福富友馬, 谷口正実, 齋藤明美, 安枝 浩,

秋山一男. 日本における吸入アレルギー感作率の地域差. 第 24 回 国際喘息学会日本・北アジア部会. 名古屋. 2014 年 7 月 18-19 日.

2. 福富友馬, 谷口 正実, 入江 真理, 下田 照文, 岡田 千春, 中村 陽一, 秋山 一男. 中年期成人における肥満指標と喘息の関係: 2011 年特定健康診査からの知見. 第 24 回 国際喘息学会日本・北アジア部会. 名古屋. 2014 年 7 月 18-19 日.
3. Fukutomi Y, Kishikawa R, Sugiyama A, Minami T, Taniguchi M, Akiyama K. Risk factors for the development of wheat allergy among individuals who have used a facial soap containing hydrolyzed wheat protein: case-control study. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014.* Copenhagen, Denmark. 2014 年 6 月 7-11 日.
4. 福富友馬, 谷口正実, 秋山一男. 成人喘息の有病率の動向に関する ecological study. 第 45 回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会. 福岡市. 2014 年 6 月 28-29 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

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

小児 OAS と花粉症との関係

研究分担者 藤枝 重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
研究協力者 大澤 陽子 福井赤十字病院 耳鼻咽喉科 副部長
高橋 昇 福井総合病院 耳鼻咽喉科 医長

研究要旨：

(背景) 花粉と食物の交差感作による Pollen-food allergy syndrome (PFAS) は、口腔アレルギー症候群 (OAS) の代表疾患である。今回、OAS と花粉症の関係を花粉症の急増する小児において検討した。(方法) 福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上 15 歳未満の患者を対象に、OAS 症状を記述式アンケートにて確認し、同意を得られた患者の血清を用いて、花粉抗原と相同性抗原を有する食物のアレルゲンコンポーネント IgE を測定し、OAS 症状との関係を検討した。(結果) 392 名の有効回答を得た。OAS を認めたのは、男児 11.3%、女児 11.6%であった。花粉症の既往と Class1 食物アレルギーの既往のある児に有意に多く OAS の症状が認められた。OAS 症状のある 45 名の発症時期の検討では、OAS 先行>同時期=花粉症先行=花粉症なしであった。(結語) 小児 OAS は、11%の有病率で性差はなく、花粉症と class1 食物アレルギーの既往のある児に多く認められた。PFAS において、OAS の発症は花粉症の発症と前後する可能性が示唆された。

A. 研究目的

口腔アレルギー症候群 (OAS) は食品 (野菜・果物など) が口腔粘膜に直接接触して IgE 依存性にアレルギー反応を惹起する病態であるとされている。狭義の OAS では、原因は花粉蛋白やラッセックスの中にある相同性蛋白抗原(pan-allergen)と食物抗原の交差感作 (交差反応) が介在するとされている。花粉蛋白と食物抗原の交差感作 (交差反応) によるものを pollen-food allergy syndrome (PFAS)と呼んでいる。我々は昨年、国内の OAS 様症状を有する患者に、どのような花粉抗原や食物の相同蛋白抗原の感作が関与しているかを調査した。今回は、花粉症が急増する (感作→発症が進行する) 学童期以上の小児において、OAS と花粉症との関係を検討した。

B. 研究方法

福井大学および関連病院を受診した 10 歳以上 15 歳未満の患者 (受診疾患は問わない) を対象に、記述式アンケート調査を実施した。アンケート内容としては、年齢、性別、OAS の有無、OAS の原因食物、OAS の発症時期、花粉症の有無、花粉症の症状発現部位、その他アレルギーの既往歴を調査した。アンケートにて OAS 症状を確認し、同意を得られた患者に対して採血を行い、血清中のアレルゲンコンポーネント IgE を測定した。アレルゲンコンポーネントは、PR-10 蛋白抗原 10 種類 : Bet v1 (シラカバ花粉)、Aln g1 (ハンノキ花粉)、Cor a1.0101 (ハシバミ花粉)、Act d8 (キウイ)、Api g1 (セロリ)、Ara h8 (ピーナッツ)、Cor a1.0401 (ヘーゼルナッツ)、Gly m4 (大豆)、Mal d1 (リンゴ)、Pur p1 (モモ) を測定した。さらにスギ、ヒノキ、ブタクサ、オオアワガエリのコンポー

ネット IgE も測定した。

(倫理面への配慮)

アンケートは無記名方式で行い、アンケートを拒否しても診療に影響が無いことを説明した上に実施した。検体は識別番号を付け、個人が特定できない形式で測定した。福井大学医学部倫理委員会の承認を得て本研究を行った。

C. 研究結果

392 名(男児 194 名; $12.0y \pm 1.37$, 女児 198 名; $11.6y \pm 1.37$)の有効回答を得た。OAS を認めたのは、男児 22 名(11.3%)、女児 23 名(11.6%)と男女差は認めなかった。原因食物として多いのは、メロン・キウイ・スイカ・パイナップル・トマトの順であった。既往歴としては、花粉症の既往 (OAS なし群, OAS あり群; 44.5%, 82.6%; $p < 0.0001$, オッズ比 5.29) と Class1 食物アレルギーの既往 (6.92%, 31.1%; $p < 0.0001$, オッズ比 6.08) のある児に有意に多く OAS の症状が認められた。一方、気管支喘息 (15.9%, 26.7%; $p = 0.0698$ オッズ比 1.93)、薬剤アレルギー (2.31%, 4.44%; $p = 0.3919$ オッズ比 1.97)、ゴム手袋過敏症の既往 (1.15%, 4.44%; $p = 0.0906$ オッズ比 3.99) との強い関連は認められなかった。また、花粉症がある児(192 名)の検討で、花粉症の症状発現部位 (鼻・喉・皮膚・眼) との比較をしたが、鼻症状のみ (OAS なし群, OAS あり群; 61.0%, 52.6%; $p = 0.3446$, オッズ比 0.71)、喉症状あり (20.8%, 31.6%; $p = 0.1560$ オッズ比 1.76)、皮膚症状あり (11.7%, 18.4%; $p = 0.2694$ オッズ比 0.71)、眼症状あり (14.3%, 13.2%; $p = 0.8579$ オッズ比 0.909) と特に有意差は認められなかった。OAS 症状のある 45 名の発症時期の検討では、花粉症既往なし 7 名(15.6%)・OAS 先行発症 19 名(42.2%)・同時期発症 7 名(15.6%)・花粉症先

行発症 7 名(15.6%)・発症時期不明 5 名(11.1%)であった。実際に、花粉と食物のアレルゲンコンポーネント IgE を測定し得た PFAS 確実例のなかでも、OAS 先行、同時期、花粉症先行発症がそれぞれ存在した。それぞれのコンポーネントに対する IgE は 10 名の児童で測定した。いずれも OAS 症状を有する。その結果、Bet v1 陽性は 3 名で、その 3 名はリンゴ (Mal d1)、モモ (Pru p1)、大豆 (Gly m4) が陽性であった。そのうち 1 名はキウイ (Act d8)、セロリ (Api g1) も陽性であった。全員スギ (Cry j1) は陽性であった。Bet v1 陽性の 3 名以外、それぞれ果実・野菜に関連するコンポーネントはすべて陰性であった。シラカンバ陽性者にヨモギ、ブタクサ、オオアワガエリの陽性者を加えると計 8 名であった。すなわち OAS を認める小児において、確実にスギ花粉症と関連しているのは、80%であった。

D. 考察

花粉に対する感作は学童期以降に急増すると報告されている。従って、OAS の中でも花粉蛋白と食物抗原の交差感作 (交差反応) による PFAS は、学童期以降に増加すると推測される。今回の調査では 10 歳から 15 歳に限定した解析を行った。平成 24 年度に報告した成人を含めた 8600 名のアンケート調査では、男女比は 1:2 であった。しかし、小児に限定して解析すると男女比はなく、それぞれ約 11%という結果であった。花粉症は小児期において男児に多く、成人は女性に多いと報告されている。今回ターゲットとした 10 歳から 15 歳はこの移行期に相当するのかもしれない。

既往歴との関係は予想通り、花粉症と強く関連し、昨年度報告した様に PR-10 等の花粉蛋白抗原との交差感作 (交差反応) が強く関連していることと一致している。一方、ゴム手袋過敏症との関連は認められず、ラテッ

クスをはじめとした profilin による交差感作(交差反応)の存在がまれである可能性が示唆される。また、気管支喘息の関連はなく、このことは、吸入抗原のなかでも花粉抗原のみが OAS と強く関連していることと一致している。昨年度、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG 感作と OAS 患者の強い関連を報告したが、薬剤アレルギーの既往と関連は示されなかった。

花粉症症状の発現部位と OAS 症状の関連は、特に認められず、臓器過敏性との関連は低いことが示唆された。

OAS 症状と花粉症症状の発現時期の調査では、OAS 先行、同時期、花粉症先行発症がそれぞれ存在した。小児期は花粉症の発症間もない患者が多く、発症時期の記憶が比較的鮮明であると推測される。このことから、PFAS において、花粉抗原の感作後、OAS と花粉症の発症は前後する可能性が示唆された。

E. 結論

福井県の小児 OAS は、11%の有病率で性差は認められなかった。花粉症と(従来型)食物アレルギーの既往のある児に多く認められた。PFAS において、OAS の発症は花粉症の発症と前後する可能性が示唆された。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Ogi K, Takabayashi T, Sakashita M, Susuki D, Yamada T, Manabe Y, Fujieda S. Effect of Asian sand dust on Japanese cedar pollinosis. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(6):518-22.
2. Yamada T, Saito H, Fujieda S. Present state of Japanese cedar pollinosis: the national affliction. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):632-9.e5.
3. Kato Y, Akasaki S, Muto-Haenuki Y, Fujieda S, Matsushita K, Yoshimoto T. Nasal

sensitization with ragweed pollen induces local-allergic-rhinitis-like symptoms in mice. *PLoS One*. 2014;9(8): e103540.

4. Kimura Y, Chihara K, Honjoh C, Takeuchi K, Yamauchi S, Yoshiki H, Fujieda S, Sada K. Dectin-1-mediated signaling leads to characteristic gene expressions and cytokine secretion via spleen tyrosine kinase (Syk) in rat mast cells. *J Biol Chem*. 2014; 289(45):31565-75.
5. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamijo A, Gotoh M, Suzuki M, Takeno S, Terada T, Hanazawa T, Horiguchi S, Honda K, Matsune S, Yamada T, Yuta A, Nakayama T, Fujieda S. Guiding principles of subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis in Japan. *Auris Nasus Larynx*. 2014;41(1): 1-5.

(2) 学会発表

1. 大澤陽子、森川太洋、伊藤有未、杉本千鶴、森 繁人、須長 寛、藤枝重治. OAS 様症状を有する患者の粗抗原およびアレルギーコンポーネントに対する感作の検討. 第 27 回日本口腔科・咽頭学会総会. 2014 年 9 月. 札幌.
2. 大澤陽子、伊藤有未、高橋 昇、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治. 口腔アレルギー症候群の抗原成分解析. 第 32 回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー学会. 2014 年 2 月. 徳島.
3. 大澤陽子、伊藤有未、高橋 昇、杉本千鶴、森繁人、藤枝重治. アレルギーコンポーネント解析からみた口腔アレルギー症候群. 第 26 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 2014 年 5 月. 京都.
4. 大澤陽子、杉本千鶴、河野陽子、森 繁人、藤枝重治. 小児 OAS と花粉症との関係. 第 8 回日本小児耳鼻咽喉科学会総会. 2014 年 6 月. 浜松.
5. 藤枝重治. 花粉症と口腔アレルギー症候群. 第 78 回日本皮膚科学会東京支部学