

表 1-2.患者の性・年齢

	男性	女性
総数	7	12
20～29歳	2	
30～39歳		2
40～49歳	3	3
50～59歳	1	2
60～69歳	1	4
70～79歳		1

表 1-3.原因製品の使用回数または期間

原因物質	件数
1回	8
2回	2
1週間	1
1ヵ月間	3
1年以上	1
不明	4

表 1-4.部位別症状

部位	症例数	具体的症状
眼	1	腫脹
顔	2	眼周囲発赤、顔全体発赤
体軀	5	皮膚掻痒感、膨隆疹、白斑 両手
全身	1	アナフィラキシー(呼吸器喘息、顔面浮腫)

12. その他

化粧品や医薬部外品に添加されている食品由来成分についての意見を以下に列記した。

現状については、

- ・化粧品が原因と疑われても成分確認が難しい。重症であれば調べる必要があるかもしれないが、実際はやめて改善すればそれで終わってしまうので詳しく調べることはない。調べるための時間と手間の確保が難しい。
- ・海外からの製品に表示内容が異なる成分や、不明な成分が混入している可能性が高いのではないか。
- ・確認の為の検査が手軽に出来るものが少ない。(コマーシャルベースでは出来ないことが多い)

・化粧品を使用される方への危険性の周知が十分ではないか。

・コチニールを含む食品摂取にて症状がある時もある。

・毛染で皮膚炎を起こした症例を診たことがあるが、成分までの詳細は不明。

・治療がメインなので、アレルゲンとしてつきとめることはあまりない。

・自然(天然)なら無害という思い込みはよくない。

・食べられるものだから塗っても安全だという思い込みは一般的に強くある。

・茶のしずく石鹸の件で経皮的に感作されることが判明したことに意義があったと思う。

・成分表示の不備が目立つ。含有量を表記していない医薬部外品も多数見受けられる。宣伝に関しても客観性にとぼしいものを見受ける。消費者側が賢くなる以外に根本的な対策はないと思う。

さらに、要望としては、

・成分を公表した上で副作用と思われる例、症状などを公開していけば、使用者の自己責任であるという前提があれば、有効なのであれば使用継続可能であると思う。売るためだけの成分は、リスクにしかならないことを事業者も自覚すべきだと思う。

・成分ごとに、輸入先(国、地域など)を商品に記載してほしい。

・医療関係者だけにでも、企業秘密をこえて公開すべきである。

・皮内反応用テスト液などがあると便利である。

・添加物の詳細な表示が必要である。

・アレルギーをおこしやすいものがあるのであれば被害が拡がらないようもっと国民に早く知らせる手段を考えるべきである。

・何らかの規定が必要だと思われる。

・詳細も不明な場合が多いのだろうが、「何か」が入っている時は「何が」入っている旨、明示すべきである。

・化粧品、医薬部外品の添加物について医師が情報を収集するのは難しい。添付文書を詳細に記載する義務付けをして欲しい。

・自分に合った化粧品、また、テレビや新聞、雑誌による宣伝にまどわされず添加物やサプリメントに対して慎重で適切な対応と一般の人としてほしい。

以上のような意見が挙げられた。

D. 考察

アンケートの回収率は今年度も 6.0%と低値であった。これは、毎回、同じ医療機関から回答が得られていることが推定される。

回答した医師の性別は圧倒的に男性が多く、86.3%を占めていた。これは、全国平均(83.1%、「医師・歯科医師・薬剤師調査」厚生労働省)と同等の割合であった。

「茶のしずく」洗顔石鹸が原因で発症した患者の「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」への登録に関しても、昨年同様、登録していないと回答した割合が高い。

食品由来の成分が添加されている化粧品や医薬部外品については、コラーゲンが2例、キトサンで1例において、アレルギーなどの健康被害が起きていた。そのほかの特記事項としては、本学教員の息女において、はちみつを含む化粧品によるアレルギー発症事例が確認されているが、詳細な解析までには至っていない。

北海道に限定して実施した調査において、3例の発症例が認められたことから、全国においても一定数の健康被害が発生している可能性があるものと推定される。今回、報告されたコラーゲン

は、現在、BSEに対する懸念から、魚由来のコラーゲンが化粧品などの原材料として広く使用されている。コラーゲンは魚アレルギーの原因物質としても知られているため、使用に当たっては十分な注意が必要である。

E. 結論

・食品由来の成分を添加している化粧品、医薬部外品でのアレルギー発症例は、コラーゲン、キトサンの3例が確認された。症状として、アナフィラキシーなどが回答として得られており、注意が必要である。

・食品由来であっても、化粧品や医薬部外品に使用される場合には、アレルギー発症のリスクがあることを国民へ直接、あるいは間接的に、かつ効果的に情報を伝えることが重要である。

・化粧品や医薬部外品を製造するメーカーだけが製品に対する責任を負うのではなく、素材を供給するメーカーにおいても、厳しく安全性について検討する必要があると考えられる。

・表示に関しては、医師だけでなく、患者も確認できるような方法を検討する必要があると考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 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

3. その他

なし

平成 26 年度厚生労働科学研究 医薬品等規制調和・評価研究事業
医薬部外品・化粧品に含有される成分によるアレルギー症状発症に関するアンケート調査

・開業または医療機関等に勤務されている医師の方にお聞きします。何卒、ご協力のほど、お願いいたします。

本調査は、平成 26 年度厚生労働科学研究 医薬品等規制調和・評価研究事業
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
に基づくアンケート調査です。

【調査内容】 今年度の本調査は、市販されている化粧品、医薬部外品に添加物として使用されている食品由来成分（たとえばコラーゲン、はちみつ、コチニール、米ぬかなど）が原因と考えられる食物アレルギー発症事例に関する調査です。

【実施方法】 アンケート用紙は郵送で送付し、FAX にて回収いたします。

送信先 FAX 番号（フリーダイヤル） 0120-938-850 北海道文教大学 板垣康治 宛

※ 2～4 ページ（合計 3 枚）をご返送ください。

※ FAX 番号をお間違いないようお願いいたします。

【実施期間】 平成 26 年 11 月 1 日（土）～11 月 30 日（日）迄

【回答取扱】 得られた結果は、統計学的な解析を行い、厚生労働省へ報告いたします。なお、ご協力いただきました結果につきましては、本研究以外の目的には使用いたしません。

【実施責任者】 ○北海道文教大学 人間科学部健康栄養学科 板垣 康治（分担研究者）
北海道文教大学人間科学部健康栄養学科 手嶋哲子

【問合せ先】 北海道文教大学人間科学部健康栄養学科 板垣 康治

電話 0123-34-1639

メール yitagaki@do-bunkyo-dai.ac.jp

送付先FAX番号：0120-938-850

【問10】【問9】で「登録した」と答えた方にお聞きします。症例登録制度はどのようにして知りましたか。

をしてください。

日本アレルギー学会HP テレビ 新聞・雑誌 本アンケート調査

その他

【問11】 食品由来成分（コラーゲン、ゼラチン、はちみつ、コチニール、米ぬか、白子由来タンパク質、パパイン、キシリトール、エリスリトールなど。ただし、加水分解物を除く）を含有している化粧品や医薬部外品が原因と考えられる食物アレルギーの症例を診察した経験はありますか？ これまでに何件くらの症例を診察されましたか？

ない ある（ 例）

「ない」と答えられた方は、【問14】にお進みください。

【問12】 【問11】で「ある」と答えた方にお聞きします。原因となった商品が判明している場合は、商品ごとに商品名、メーカー名と件数をご記入ください。

例) 商品名：〇〇洗顔石鹸 原因物質名：魚コラーゲン 件数： 3 件
メーカー名： 〇〇化粧品(株)

1. 商品名：_____ 原因物質名：_____ 件数：_____ 件
メーカー名：_____
2. 商品名：_____ 原因物質名：_____ 件数：_____ 件
メーカー名：_____
3. 商品名：_____ メーカー名：_____ 件数：_____ 件
メーカー名：_____

【問13】 【問11】で「ある」と答えた方にお聞きします。

①原因となった食品成分を含有する化粧品や医薬部外品を患者様が使用した期間（または回数）をご記入ください。（複数回答可）

1. 1回のみ（ 人） 2. 2回（ 人） 3. 3回（ 人） 4. 1週間（ 人）
5. 1カ月間（ 人） 6. 3カ月間（ 人） 7. 6カ月間（ 人）
8. 1年以上（ 人） 9. 不明

②患者様の性別をご記入ください。

1. 男性（ 人） 2. 女性（ 人） 3. 不明（ 人）

③患者様の年齢をご記入ください。

〔男性〕

1. 0～9歳（ 人） 2. 10～19歳（ 人） 3. 20～29歳（ 人）
4. 30～39歳（ 人） 5. 40～49歳（ 人） 6. 50～59歳（ 人）
7. 60～69歳（ 人） 8. 70～79歳（ 人） 9. 80歳以上（ 人）

送付先 F A X 番号 : 0120-938-850

〔女性〕

1. 0～9歳 (人) 2. 10～19歳 (人) 3. 20～29歳 (人)
4. 30～39歳 (人) 5. 40～49歳 (人) 6. 50～59歳 (人)
7. 60～69歳 (人) 8. 70～79歳 (人) 9. 80歳以上 (人)

④症状についてお答えください。発症部位、例数、具体的な症状についてご記入ください。

1. 眼 ; _____ 例 (_____)
2. 鼻 ; _____ 例 (_____)
3. 顔 (眼、鼻以外) ; _____ 例 (_____)
4. 口腔・咽喉頭部 ; _____ 例 (_____)
5. 気道 ; _____ 例 (_____)
6. 体躯 ; _____ 例 (_____)
7. アナフィラキシー ; _____ 例 (_____)

④他にアレルギー疾患をお持ちでしたでしょうか？

1. ない 2. ある

⑤④で「ある」と答えた方にお聞きします。具体的なアレルギー疾患名をお答えください。

1. 食物アレルギー (_____ 例)、 2. 花粉症 (_____ 例)、 3. アトピー性皮膚炎 (_____ 例)
4. 喘息 (_____ 例) 5. その他 (_____ 例)

⑥⑤で「食物アレルギー」と答えた方にお聞きします。具体的な原因食品名をお答えください。

1. _____ (_____ 例) 2. _____ (_____ 例) 3. _____ (_____ 例)
4. _____ (_____ 例) 5. _____ (_____ 例) 6. _____ (_____ 例)

【問 14】化粧品、医薬部外品の添加物（食品由来成分）に関して、お気づきの点、ご意見をお書きください。

以上で質問は終了です。お忙しいところご協力をいただきまして誠にありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」
分担研究報告書(平成26年度)

医薬部外品等による国内外のアレルギー発症事例の文献調査

研究分担者 海老澤 元宏 国立病院機構相模原病医院臨床研究センター
アレルギー性疾患研究部 部長

研究要旨：文献的調査によって、医薬部外品による接触皮膚炎やアレルギー症状などの健康被害の実態を明らかにすることを目的とした。方法：医薬部外品によるアレルギー発症事例について、本邦および諸外国における報告事例を調査した。内服薬は2014年、外用製品は2013-2014年の文献を調査し、昨年度までの報告に追加した。結果：内服薬による副作用報告は、2014年に本邦の文献ではトラネキサム酸による1例、海外ではacetaminophenによる2例の薬疹の報告を認めた。2004年-2014年には海外でのacetaminophenによる3例のアナフィラキシーやリン酸リボフラビンナトリウム(ビタミンB2)による1例のアナフィラキシーショックの報告を認めた。また漢方に用いられる生薬による薬疹や甘草によるアナフィラキシーの報告を認めた。外用製品では、2013-2014年に本邦で新たにrhododendrolによる脱色素斑の報告を39例認め、海外では、methylisothiazolinoneによる接触性皮膚炎の報告が26149例と増加していた。2007-2014年には、本邦での外用製品では、加水分解小麦含有石鹼による蕁麻疹やアナフィラキシーの報告が114例と最も多く認められた。考察：一般的に安全と捉えられやすい医薬部外品によるアナフィラキシーや接触皮膚炎の報告例があることが判明した。医薬部外品に関する注意事項については、医療関係者だけでなく、薬局や理美容師、一般消費者に対しても周知していく必要がある。

協力研究者

永倉 颯一 国立病院機構相模原病院小児科
岡田 悠 国立病院機構相模原病院小児科

A. 研究目的

本研究は文献的調査によって国内外での発症報告事例を中心に医薬部外品による接触皮膚炎・アレルギー等の健康被害を明らかにすることを目的としている。

平成24年度は化粧品など外用薬を中心に調査を行い、診断用の試薬がある成分の接触皮膚炎の報告や食物成分を使用した製品によるアナフィラキシーの報告があることをまとめた。

平成25年度はドリンク剤・胃腸薬などの内服薬を中心に健康被害の調査を行い、解熱鎮痛剤やビタミン剤、漢方などの製品でのアナフィラキシー症例などの報告をまとめた。

平成26年度は、上記の研究に最新の報告を加え、調査全体を総括し、周知することが望まれる事項を明らかにする。

B. 研究方法

医薬部外品によるアレルギー発症事例について、本邦および諸外国における報告事例を調査した。内服薬は2014年、外用製品は2013-2014年の文献を調査し、昨年までの報告に追加した。調査期間は、内服薬は2004-2014年、外用製品は2007-2014年とした。

医学中央雑誌刊行会(医中誌)、U.S. National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed)を用い、表1、2に示す検索キーワードで検索を行い、得られた論文について検討した。

表1. 内服薬の検索キーワード

	key word
医中誌	ドリンク剤, 胃腸薬, カルシウム含有保健薬, 健胃薬, 瀉下薬, 消化薬, 生薬, 生薬含有保健薬, 整腸薬, ビタミン含有保健薬, アレルギー
PubMed	over the counter, nonprescription, allergy

表2. 外用製品の検索キーワード

	key word
医中誌	医薬部外品, 化粧品, 石鹸, 界面活性剤, 洗剤, 消毒剤, 美容液, 染毛剤, 保湿剤, 日焼け止め, 点眼薬, コンタクトレンズ, 装着液, 洗浄液, 口紅, リップクリーム, アロマ, 歯磨き粉, 口腔咽頭薬, 洗口剤, 防腐剤, 抗酸化剤, 油剤, 色素, 香料, アレルギー
PubMed	OTC, cosmetic, allergy

C. 研究結果

医中誌、PubMed 検索による医薬部外品のうち内服薬に関するアレルギー発症事例の検索結果を表3、表4に示す。それぞれの検索によって得られた報告症例数を表5、表6に示す。アナフィラキシーの症例報告を表7に示す。

表3. 内服薬の検索結果(医中誌)

key word	検索結果数
ドリンク剤	89
胃腸薬	3134
カルシウム含有保健薬	0
健胃薬	23
瀉下薬	24
消化薬	3159
生薬	585
生薬含有保健薬	0
整腸薬	84
ビタミン含有保健薬	2

表4. 内服薬の検索結果(PubMed)

key word	検索結果数
over the counter, nonprescription	286

2014年には、総合感冒薬に含まれる成分として本邦ではトラネキサム酸による1例、海外ではacetaminophenによる2例の薬疹が報告された(表5、表6)。

2004-2014年には、本邦での内服薬では、ウコンによる薬疹5例の報告が最も多かった(表5)。また、漢方に用いられる生薬では、麻黄、茴香(ウイキョウ)、縮砂(シュクシャ)による薬疹をそれぞれ1例、甘草によるアナフィラキシー1例の報告を認めた(表5、表7)。総合感冒薬に含まれる成分では、本邦ではトラネキサム酸、海外ではacetaminophenによる薬疹の報告を認めた(表5、表6)。諸外国では、acetaminophenによるアナフィラキシーを3例認めた。ビタミンでは、フルスルチアミン(ビタミンB1)による薬疹で1例、リン酸リボフラビンナトリウム(ビタミンB2)によるアナフィラキシーショックで1例の報告を認めた(表5、表7)。

表5. 内服薬の報告症例数

(アナフィラキシー症例を除く、医中誌)

製品	原因物質	論文数	薬疹	肝機能障害
ウコン茶など	ウコン	5	5	
センナ茶	センノシド	1	1	
麻黄附子細辛湯	麻黄	1	1	
胃腸薬	茴香(ウイキョウ)	1	1	
胃腸薬	縮砂(シュクシャ)	1	1	
胃腸薬	不明	1	1	
緩下剤	フェノールフタレイン	1	1	
ドリンク剤	フルスルチアミン(ビタミンB1)	1	1	
中国製ダイエット用健康食品	不明	2		2
防風通聖散	不明	1		1
アガリクス	カワハリタケ	1		1
風邪薬	トラネキサム酸	1	1	

表 6. 内服薬の報告症例数(アナフィラキシー症例を除く、PubMed)

製品	原因物質	論文数	症例	蕁麻疹	薬疹	腸閉塞	アナフィラキシー
解熱鎮痛剤	acetaminophen	3	19	13	3		3
解熱鎮痛剤	naproxen	1	2		2		
止痢剤	loperamide	1				1	
鎮咳薬	clobtinol	1	1				1

表 7. 内服薬のアナフィラキシー症例(医中誌、PubMed)

製品	原因物質	年齢	性別	症状	報告年	雑誌
ドリンク剤	Major Royal Jelly protein 1,2	17	男性	アナフィラキシー	2011	皮膚病診療
クラッシュゼリー	Major Royal Jelly protein 1,2	18	男性	アナフィラキシー	2011	昭和医学会雑誌
ドリンク剤	リン酸リボフラビンナトリウム (ビタミンB2)	23	女性	アナフィラキシーショック	2008	アレルギー
大黃甘草湯	甘草	31	女性	アナフィラキシー	2007	アレルギー
鎮咳薬	clobtinol	38	男性	アナフィラキシー	2007	Emerg Med J

外用製品に関するアレルギー発症事例の検索結果を表 8、表 9 に示す。それぞれの検索によって得られた報告症例数を表 10、表 11 に示す。アナフィラキシーの症例報告を表 12 に示す。

2013-2014 年に、本邦では、新たに美白化粧品である rhododendrol による脱色素斑の報告を 39 例認めた。海外では、抗殺菌作用のある methylisothiazolinone による接触皮膚炎の報告が 26149 例と増加していた(表 10)。

2007-2014 年には、本邦での外用製品では、加水分解小麦含有石鹼により小麦アレルギーを発症し、蕁麻疹やアナフィラキシーを認めた報告が 114 例と最も多く認められた。海外では、上記の methylisothiazolinone による 30452 例の他、Nickel Sulfate による 3120 例、Fragrance mix1(香料)による 2048 例などによる接触皮膚炎の報告を認めた(表 11)。染毛剤によるアナフィラキシーの報告は、p-Phenylenediamine の 5 例、p-Aminophenol の 4 例などで認めた。染毛剤による報告に加え、栗・牛乳等の食物成分が

含まれた製品の使用によってアナフィラキシーが発症した事例があった(表 12)。

表 8. 外用製品の検索結果(医中誌)

key word	検索結果数	key word	検索結果数
医薬部外品	19	装着液	0
化粧品	504	洗浄液	565
石鹼	168	口紅	15
界面活性剤	350	リップクリーム	7
洗剤	228	アロマ	58
消毒剤	327	歯磨き粉	1
美容液	11	口腔咽頭薬	0
染毛剤	49	洗口薬	61
保湿剤	374	防腐剤	24
日焼け止め	98	油剤	1080
点眼薬	491	色素	662
コンタクトレンズ	137	香料	19

表 9. 外用製品の検索結果(PubMed)

key word	検索結果数
OTC drug	43
Cosmetic	1090

表 10. 外用製品の報告症例数(アナフィラキシー症例を除く、医中誌)

物質	作用	論文	症例	接触皮膚炎	脱色素斑	蕁麻疹	アナフィラキシー	FEIAN
加水分解小麦	石鹼	15	114	1	0	16	3	95
p-Phenylenediamine	染毛剤	11	58	53	0	1	4	0
rhododendrol	美白化粧品	2	39	0	39	0	0	0
Solvent Yellow 33	着色料	3	12	12	0	0	0	0
p-Aminoazobenzene		4	9	9	0	0	0	0
p-Aminophenol	染毛剤	7	9	6	0	0	3	0
Balsam of Peru		3	6	6	0	0	0	0
Paraben mix		4	5	5	0	0	0	0
m-Aminophenol		3	4	3	0	0	1	0

表 11. 外用製品の報告症例数(アナフィラキシー症例を除く、PubMed)

物質	作用	論文	症例	接触皮膚炎	腎障害
methylisothiazolinone	抗殺菌	22	30452	30452	0
nickel surfate		10	3120	3120	0
Fragrance mix-1	香料	11	2048	2048	0
Fragrance mix-2	香料	6	1832	1832	0
p-Phenylenediamine	染毛剤	12	1783	1783	0
Balsam of Peru	香料	10	1690	0	10
cobalt chloride		6	1084	0	0
Hydroxysohexyl3-Cyclohexene carboxaldehyde		2	848	848	0

表 12. 外用製品のアナフィラキシー症例(医中誌、PubMed)

原因物質	作用	年齢	性別	症状	報告年	雑誌
p-Phenylenediamine	染毛剤	58	女性	アナフィラキシーショック	2013年	J. Environ Dermatol Cutan Allergol
p-Phenylenediamine	染毛剤	86	女性	アナフィラキシーショック	2014年	アレルギー
p-Phenylenediamine	染毛剤	38	女性	アナフィラキシーショック	2009年	臨床皮膚科
p-Aminophenol	染毛剤	52	女性	アナフィラキシーショック	2013年	J. Environ Dermatol Cutan Allergol
p-Aminophenol	染毛剤	49	女性	アナフィラキシー	2009年	臨床皮膚科
p-Aminophenol	染毛剤	71	女性	アナフィラキシーショック	2011年	皮膚科の臨床
p-Phenylenediamine m-Aminophenol 他2種	染毛剤	64	女性	アナフィラキシーショック	2011年	皮膚科の臨床
Macrogl6000 Polyoxyethylene polyoxypropyreneglycol	歯磨き粉	11	女性	アナフィラキシー	2007年	臨床小児医学
cow`s milk	歯磨き粉	3	男性	アナフィラキシーショック	2010年	アレルギー
Chlorhexidine Gluconate	点眼液	29	女性	アナフィラキシー	2013年	J. Environ Dermatol Cutan Allergol
chestnut	スキンピール	16	女性	アナフィラキシー	2011年	J Investing Allergol Clin Immunol
mint(mentha piperita)	歯磨き粉	46	女性	アナフィラキシー	2010年	Allergy
2-phenoxyethanol	保湿剤	42	女性	接触蕁麻疹 アナフィラキシー	2010年	J Investing Allergol Clin Immunol
Hen`s egg	自家製 ヘアマスク	46	女性	アナフィラキシー	2011年	Eur Ann Allergy Clin Immunol
p-Phenylenediamine	染毛剤	25	女性	アナフィラキシー	2014年	Ann Allergy Asthma Immunol

D. 考察

以下の事項は、一般消費者および各製品に関わる職種への周知が望まれる。

1. Acetaminophen、トラネキサム酸など市販の感冒薬に含まれる成分や漢方により、アナフィラキシーや重症薬疹など重篤な症状を呈した報告があった。薬局の従事者は、医薬部外品の販売時に、アレルギーが起こる可能性について伝えることが望まれる。

2. ビタミン剤や栄養ドリンク、食物成分入りの製品など、消費者の健康志向で使用されることが多い製品によるアナフィラキシーの報告があった。“天然成分だから安全”と誤解される表記は避けることが望まれる。特に食物成分入りの外用製品に関しては、食物アレルギーを発症する可能性を記載した方がよい。

3. ヨーロッパやアメリカにおいて、シャンプーや化粧品など外用製品に含まれることが多い methylisothiazolinone による接触皮膚炎の報告を多数認めた。海外から化粧品を輸入する際に methylisothiazolinone の配合量に上限はあるが、輸入が禁止されている成分ではない。本邦でも methylisothiazolinone が含まれる Kathon CG による接触皮膚炎の報告があり、注意が必要である。

4. 染毛剤によるアレルギー、アナフィラキシーの報告を多数認めた。染毛剤は理容室や美容室で使用されるだけでなく、一般消費者が薬局などで簡単に手に入れることができる。市販されている染毛剤には、使用前にパッチテスト(オープン法)を行うことを推奨しているものもある。しかし、実際に一般消費者がどの程度行っているか、またその結果によってアレルギー反応を防ぐことができているかは不明である。

5. アレルギーの基礎疾患がない患者でも、医薬部外品によるアナフィラキシーの報告があり、

医薬部外品によるアレルギーは誰にでも起こりうると認識されることが重要である。

E. 結論

医薬部外品に対する文献的調査を行うことによって、一般的に安全と考えられている医薬部外品によるアナフィラキシーや接触皮膚炎の報告例があることが判明した。

周知が望まれる事項については、医療関係者だけでなく、薬局や理美容師、一般消費者に対しても広く注意喚起をしていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takanori Imai, Noriyuki Yanagida, Mika Ogata, Takatsugu Komata, Morimitsu Tomikawa, Motohiro Ebisawa : The Skin Prick Test is Not Useful in the Diagnosis of the Immediate Type Food Allergy Tolerance Acquisition. *Allergology International*. 63(2). 205-10. 2014
- 2) Shimizu Y, Kishimura H, Kanno G, Nakamura A, Adachi R, Akiyama H, Watanabe K, Hara A, Ebisawa M, Saeki H. : Molecular and immunological characterization of β' -component (Onc k 5), a major IgE-binding protein in chum salmon roe. *Int Immunol*. 26(3). 139-47. 2014
- 3) Sakura Sato, Noriyuki Yanagida, Kiyotake Ogura, Takanori Imai, Tomohiro Utsunomiya, Katsuhito Iikura, Makiko Goto, Tomoyuki Asaumi, Yu Okada, Yumi Koike, Akinori Shukuya, Motohiro Ebisawa : Clinical Studies in Oral Allergen-Specific Immunotherapy: Differences among Allergens. *Int Arch Allergy Immunol*. 164. 1-9. 2014
- 4) Ebisawa M, Movérare R, Sato S, Magnus P. Borres, Komei Ito : The predictive relationship of peanut- and Ara h 2-specific serum IgE concentrations to peanut allergy. *JACI In Practice*. in press. 2014
- 5) Sakura Sato, Noriyuki Yanagida, Kiyotake

Ogura, Tomoyuki Asaumi, Yu Okada, Yumi Koike, Katsuhito Iikura, Akinori Syukuya, Motohiro Ebisawa : Immunotherapy in food allergy: towards new strategies . Asian Pac J Allergy Immunol. 32. 195-202. 2014

- 6) Yu Okada, Noriyuki Yanagida, Sakura Sato, Ayako Ogawa, Kanako Ogura, Kenichi Nagakura, Sigehito Emura, Tomoyuki Asaumi, Hiroto Unno, Tetsuharu Manabe, Kiyotake Ogura, Katsuhito Iikura, , Motohiro Ebisawa : Oral immunotherapy initiation for multi-nut allergy: a case report. Allergol Int. in press. 2014

2. 学会発表

- 1) Motohiro Ebisawa : Meet the Expert Oral food challenges, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2014. Copenhagen, Denmark. 2014. 6. 7-11
- 2) Motohiro Ebisawa : Lecture Food allergy from a molecular point of view, APAPARI Congress 2014. Yogyakarta, Indonesia. 2014. 10. 8-10
- 3) Motohiro Ebisawa : Lecture A prespective on immunotherapy for food allergies, APAPARI Congress 2014. Yogyakarta, Indonesia. 2014. 10. 8-10
- 4) 海老澤元宏 : 教育講演 食物アレルギーに対する経口免疫療法の実際と問題点, 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014. 5. 9-11
- 5) 海老澤元宏, 小倉聖剛, 佐藤さくら : 教育セミナー 食物アレルギーの診断 : プロバビリティカーブをどう用いるか?, 第26回日本アレルギー学会春季臨床大会. 京都. 2014. 5. 9-11
- 6) Motohiro Ebisawa : symposium Novel diagnostic in food allergy: clinical utility of CRD, 第51回日本小児アレルギー学会. 四日市市. 2014. 11. 8-9
- 7) 海老澤元宏 : シンポジウム 食物アレルギーの新しい診断法: CRDを中心として, 第51回日本小児アレルギー学会. 四日市市. 2014. 11. 8-9

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

医薬部外品等の国内のアレルギー発症事例調査並びに事後の経過観察

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・治療薬開発研究室長

研究要旨

茶のしずく石鹼®(悠香)の使用によりその添加成分である加水分解コムギ(グルパール19S®)に経皮経粘膜感作されることによって発症した経口小麦アレルギーの症例の、発症の事後の経過について明らかにするために観察研究を行った。

生存時間分析(Survival analysis)のモデルにより、石鹼使用中止後の経過期間と小麦アレルギー症状との関係について検討した。石鹼使用中止後5年を経過しても、略治に至っていないものの割合は50%を超えていた。略治の予測因子として、初診時に小麦アレルギー症状として呼吸器症状を有していないこと、初診時年齢が40歳未満、初診時のグルテンやグルパール19Sに対する特異的IgE抗体価が低いことが挙げられた。

特異的IgE抗体価の経年変化も評価した。概ね石鹼使用後の経過日数が長くなるにつれて抗体価は低下してゆく傾向にあったが、観察期間終了時に略治していない症例(難治例)は抗体価の低下が略治症例(改善例)に比べて緩徐である可能性も示された。

協力研究者

齋藤 明美 国立病院機構相模原病院
臨床研究センター

A. 研究目的

(旧)茶のしずく石鹼®(悠香)の使用により加水分解コムギ(グルパール19S®)に経皮経粘膜感作されることによって発症した経口小麦アレルギー症例の、事後の経過について明らかにする。

生存時間分析(Survival analysis)の統計モデルにより、石鹼使用中止から経過期間と小麦アレルギー症状の改善との関係について検討し

た。さらに、グルテン、グルパール特異的IgE抗体価の低下の推移を観察した。

B. 研究方法

1. 対象患者

NHO相模原病院アレルギー科を受診した、以下の3つの条件を満たす患者を調査対象とした。

- ① 日本アレルギー学会「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」作成の「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の診断基準(資料1)」を満たす。
- ② 2012年8月までに当科に初診。
- ③ 2012年9月以降1回以上の受診歴がある。

上記 ①②を満たす患者 84 名のうち、③も満たすものが 67 名存在した。67 名を調査対象とした。

2. 調査期間と調査対象

初診時から 2014 年 9 月 30 日までの、カルテ情報。初診時のカルテから抽出した調査項目は表 1 に示した。外来受診ごとに以下項目を評価した。

< 定期外来受診時の評価項目 >

✓ 投薬状況

抗ヒスタミン薬の予防内服の有無

✓ 小麦摂取状況

安静時の摂取状況

軽運動前の摂取状況

中等度運動前の摂取状況

強運動前の摂取状況

✓ 特異的 IgE 抗体価

小麦-IgE

グルテン-IgE

ω 5-gliadin-IgE

グルパール 19S-IgE

3. アウトカム

今回の検討では、抗アレルギー剤の内服なく、小麦を通常に摂取して中等度の運動（スポーツとして行う激しい運動ではなく、息が切れない程度の、日常生活で行う範囲内の運動）を症状なく習慣的に 3 か月以上行っている状態を「略治」と定義し、これをアウトカムとした。

4. 統計解析

Kaplan-Meier 曲線にて（旧）茶のしずく石鹼中止から経過期間と”略治”状態まで改善したものの割合との関係を示した。

コックス比例ハザードモデル（Cox's proportional hazard model）にて”略治”の予測因子の検

討を行った。

IgE 抗体価の経年変化は石鹼使用中止後の 6 か月ごとの抗体価を箱ヒゲ図に図示した。解析は SPSS（IBM 社）を用いて行った。

5. 倫理

本研究は、国立病院機構相模原病院倫理委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

図 1 に調査対象者 67 名の石鹼使用中止からの経過期間と「略治」状態まで改善したものの割合との関係を示す Kaplan-Meier 曲線を示す。石鹼使用中止後 3 年（36 か月）で累積略治者の割合が 25%、4 年（48 か月）で 28%、5 年（60 ヶ月）で 43%であった。経過中に、研究期間の終了という理由以外の理由で観察打ち切りとなった患者は 5 名（外来に受診しなくなった）であった。

表 2 にコックス回帰分析による、各背景因子と略治の関係について示した。年齢が 40 歳以上、安静時誘発のエピソードあり、初診までのアナフィラキシー経験回数 3 回以上、小麦アレルギー症状として全身性皮膚症状、呼吸器症状があると、略治しにくい（すなわち、予後が悪い）という傾向を認めた。また、小麦、パンによる Skin prick test 膨疹径、小麦、グルテン、グルパール 19S への特異的 IgE 抗体価が高いと予後が悪い傾向を認めた。

表 3 に示すのは、表 2 で有意差を認めた背景因子から多重共線性を考慮して重要なもののみを選択し投入したコックス回帰分析の結果である。年齢が 40 歳以上、小麦アレルギー症状としての呼吸器症状の存在、初診時のグルテンもしくはグルパール 19S 特異的 IgE 抗体価高値、といった因子があると、有意に略治しにくいという結果が得

られた。図2に、これらの予測因子別の Kaplan-Meier 曲線を示した。

さらに、今回の研究対象集団における、特異的 IgE 抗体価の経年変化を図3に示した。概して経年的に抗体価は低下傾向であるが、24 か月を過ぎ抗体価が低値になってきたあたりから、低下の速度が緩徐となっている傾向も認められた。

図4に本研究の観察期間終了時の小麦摂取状況別に見た IgE 抗体価の経年変化を示す。特に非略治症例は 18 か月を過ぎたあたりから抗体価の経年変化が緩徐となり、低値陽性が持続している。

D. 考察

Kaplan-Meier 曲線に示したとおり、経年的に「略治」状態になる患者が増加はしているが、石鹼中止後5年を経過してもその割合は43%に留まっていた。一方で本研究結果としては示していないが、5年経過しても一切小麦摂取ができていない患者も少なからず存在している。小麦アレルギー症状の改善傾向がすべて患者において例外なく認められているのかどうかは明らかではない。

初診時に年齢が高い、誘発症状として呼吸器症状あり、初診時の特異的 IgE 抗体価高値、の3つの因子が、予後不良の危険因子として見出された。臨床的な観察も含めて考察すると、概して初診時に重症で IgE 抗体価が高値であった患者は、抗体価が経年的に低下してある程度低値となると、低下の速度が低下し、症状も改善しにくい傾向が認められた。本研究結果には示していないが、小麦摂取再開で抗体価の再上昇を認める症例も存在する。当該疾患の長期予後に関して、必ずしもすべての患者で楽観視できるものではない可能性がある。

E. 結論

生存時間分析 (Survival analysis) のモデルにより、石鹼使用中止後の経過期間と小麦アレルギー症状との関係について検討した。石鹼使用中止からの時間が経過するほど、略治状態まで改善する患者の割合が増加している傾向が示されているが、石鹼中止後 4-5 年を経過しても略治に至っているものは半数に達していない。現在、略治に至っていない者の臨床症状が、今後間違いなく改善して行くのかどうかも明らかでなく、これらの患者に関しては今後も注意深い経過観察が必要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 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. Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, Akiyama K. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy.* 2014 Oct;69(10):1405-11.

3. 福富友馬. 成人の食物アレルギー. *日本医師会雑誌* 143 (3) p558-559 2014

4. 福富友馬. II 食物アレルギーの発症メカニズム 1. 経皮感作 アレルギー・免疫 21 (6)p18-25. 2014

福富 友馬 加水分解コムギアレルギー:最新の
知見 日本小児アレルギー学会雑誌 28 巻 (1)
p18-24. 2014

2. 学会発表

Fukutomi Y., Kishikawa R., Sugiyama A., Minami T.,
Taniguchi M., Akiyama K. Risk factors for the develop-
ment 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. 2014.6.7-11 Co-
penhagen, Denmark

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

3. その他

なし

資料1 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の診断基準

※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の診断基準

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用したことがある。
2. 以下のうち少なくとも一つの臨床症状があった。
 - 2-1) 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしずく石鹼等を使用して数分後から30分以内に、接触蕁麻疹（痒み、眼瞼浮腫、鼻汁、膨疹など）が出現した。
 - 2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状がでた。
3. 以下の検査で少なくとも一つ陽性を示す（備考参照）。
 - 3-1) グルパール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。
 - 3-2) ドットブロット、ELISA、ウエスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的IgE抗体が存在することを証明できる。
 - 3-3) グルパール19Sを抗原とした好塩基球活性化試験が陽性である。

表1 初診時の調査項目

Demographics	(旧) 茶のしずく石 鹼の使用状況	小麦アレルギー症状 (初診時)	アレルギー検査 (初診時)
初診時年齢	使用開始年月	これまでの症状の回数	SPT (小麦、パン、GLP19S)
性別	使用中止年月	これまでの An の回数	IgE (小麦、グルテン、GLP19S)
アレルギー性合併 症 (AR, AD, BA)	使用期間 (月)	運動誘発の有無	総 IgE
精神疾患の合併	使用時の接触症状 の有無	非運動時の症状誘発の 既往	
		誘発症状の内容	

図1 カプランマイヤー曲線：石鹼使用中止からの経過期間と「略治」状態まで改善したものの割合

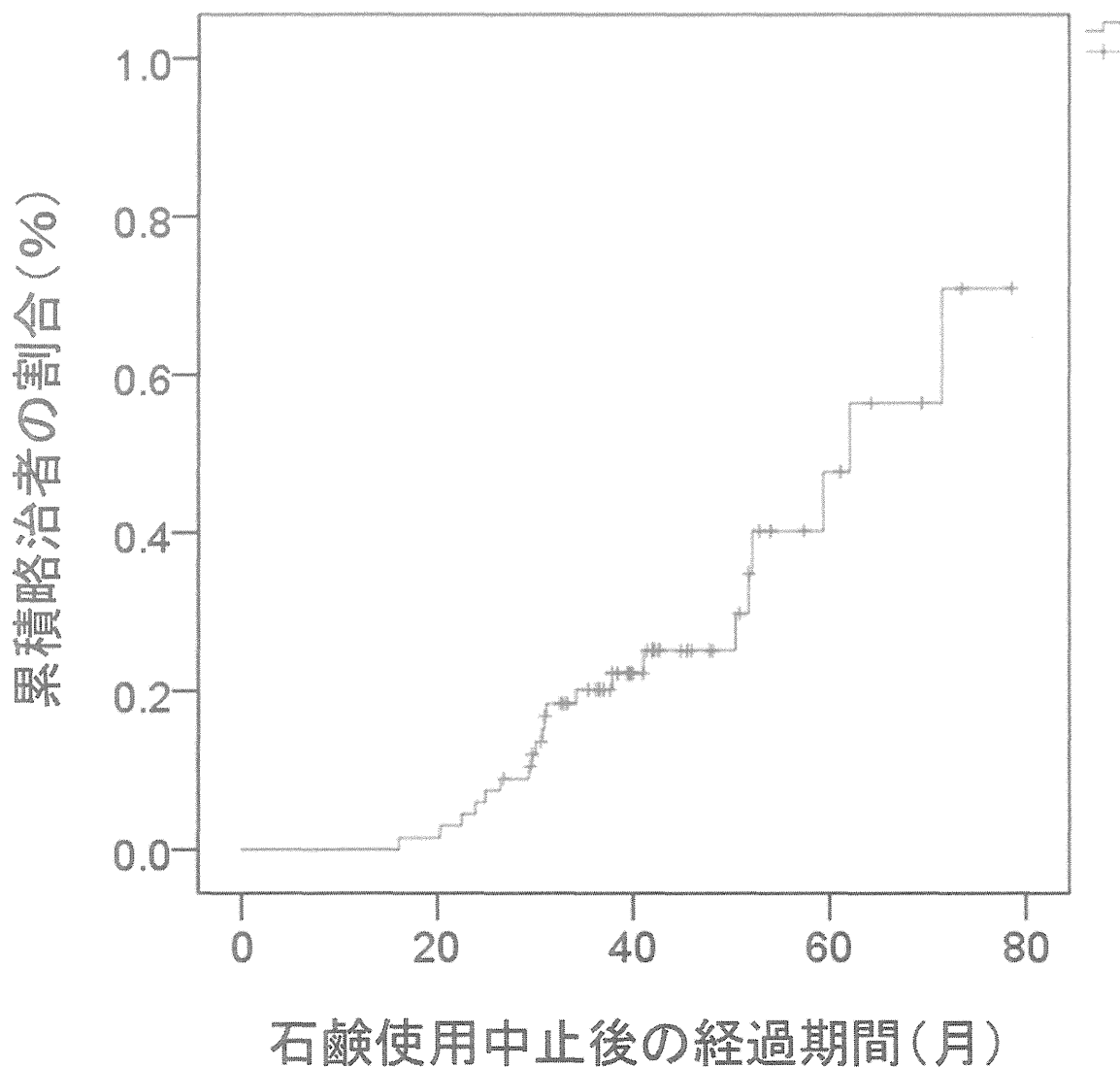


表 2. 略治の予測因子（調整されていないハザード比（95%信頼区間））

初診時の因子	Unadjusted HR (95%CI)	P value
初診時年齢 40 歳以上	0.37 (0.15-0.94)	0.036
石鹼使用状況		
使用期間(per 1-month increase)	0.99 (0.96-1.02)	n.s.
使用開始から発症までの期間(per 1-month increase)	0.99 (0.96-1.03)	n.s.
発症から使用中止までの期間 (per 1-month increase)	0.99 (0.95-1.03)	n.s.
使用時の接触蕁麻疹症状あり	0.50 (0.16-1.64)	n.s.
合併症		
AR	0.69 (0.29-1.66)	n.s.
AD	0.04 (0.00-12.20)	n.s.
BA	0.04 (0.00-61.46)	n.s.
何らかの精神疾患	0.05 (0.00-421.99)	n.s.
初診までの小麦アレルギー発作回数 が 5 回以上	0.50 (0.21-1.17)	n.s.
初診までの小麦によるアナフィラキシーが 3 回以上	0.29 (0.09-0.99)	0.05
小麦アレルギー症状：安静時誘発のエピソードあり	0.31 (0.13-0.75)	0.009
小麦アレルギー症状（最も重篤な時）		
眼瞼・鼻症状	1.53 (0.35-6.60)	n.s.
全身性皮膚症状	0.31 (0.13-0.77)	0.011
呼吸器症状	0.32 (0.12-0.87)	0.026
消化器症状	0.44 (0.16-1.21)	n.s.
血圧低下とその関連症状	0.51 (0.20-1.29)	n.s.
Skin prick test 膨疹径		
小麦 (per 1-mm increase)	0.64 (0.45-0.92)	0.015
パン (per 1-mm increase)	0.66 (0.46-0.94)	0.021
グルパール 19S 0.01% (per 1-mm increase)	0.85 (0.68-1.06)	n.s.
初診時特異的 IgE 抗体価(IU/mL, 対数変換値 (底 10)) †		
コムギ	0.26 (0.09-0.75)	0.013
グルテン	0.28 (0.11-0.74)	0.011
ω -5 グリアジン	0.11 (0.00-3.92)	n.s.
グルパール 19S	0.41 (0.18-0.93)	0.033

HR; Hazard ratio

CI; Confidence interval

n.s.; not significant

†, 発症から初診までの経過日数で調整後