

図 31. 施設区分

### 6. 病床数

回答した医師が勤務している医療機関の病床数は無床が 155 名 (62.2%) で最も多かったが、有床では、各区分に分散していた (図 32)。

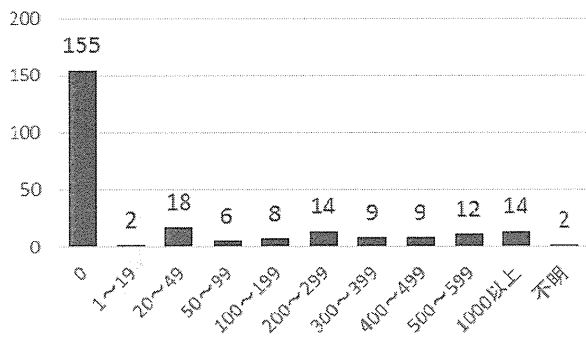


図 32. 病床数

### 7. 受診者数

回答した医師が勤務する医療機関における 1 か月の受診者数は、診療所、病院ともに 500~999 名が最も多く、次いで 500~999 名、0~499 名が同程度であり、これらをあわせると全体の約 8 割を占めていた (図 33)。

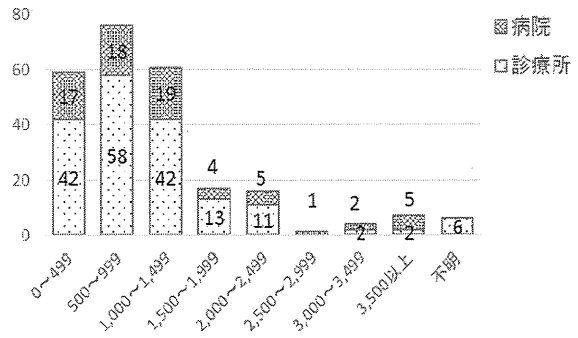


図 33. 受診者数

### 8. 食品由来成分使用の認知度

「茶のしずく」洗顔石鹸のように、小麦加水分解物などの食品由来の成分が化粧品や医薬部外品に添加物として使用されていることを「知っている」と回答した医師は 205 名 (82.7%) であり、大部分の医師は認知していたが、依然、化粧品や医薬部外品に食品由来の成分が添加されていることを知らないと回答した医師が 2 割程度いた (図 34)。

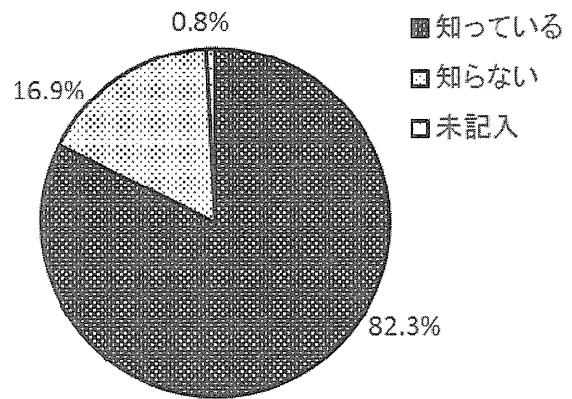


図 34. 食品由来成分使用の認知度

### 9. 「茶のしずく」アレルギー患者診察の有無

「茶のしずく」洗顔石鹸使用により、小麦アレルギーを発症した患者を診察した経験があると答えた医師は 22 名 (8.9%) であった (図 35)。

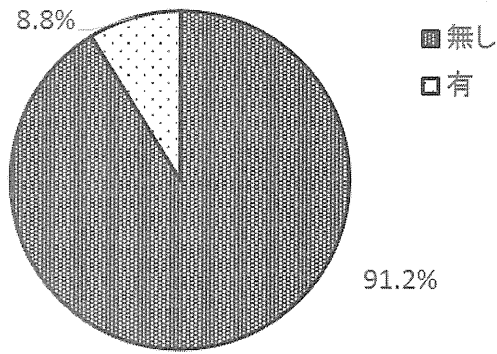


図 35. 「茶のしずく」アレルギー患者診察の有無

10. 「茶のしずく」アレルギー患者登録の有無

「茶のしずく」アレルギー患者診察経験のある医師 22 名中、「登録していない」と回答した医師は 17 名で約 77%を占めていた。(図 36)

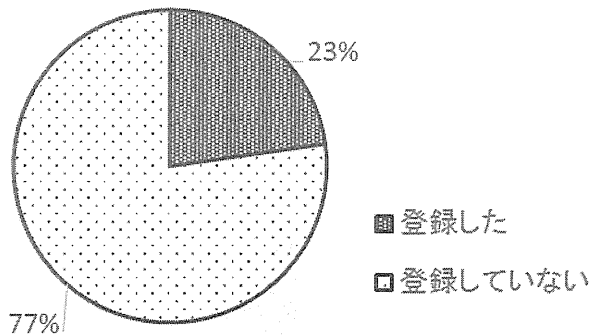


図 36. 患者の登録

患者登録をどのように知ったかについては、3 名が「学会HP」と答えていた。また、前年度の「本アンケート調査」によって知ったと答えた医師が 1 名いた (図 37)。

11. 食品由来成分によるアレルギー発症について

食品由来成分を添加した化粧品、あるいは医薬部外品を使用して食物アレルギーを発症した症例を経験したと答えた医師は 4 名であった(図 38)。

患者の状況を表 3 に示した。いずれも、原因物質が特定できているものでは、コラーゲンが 2 例、キトサンが 1 例であった。

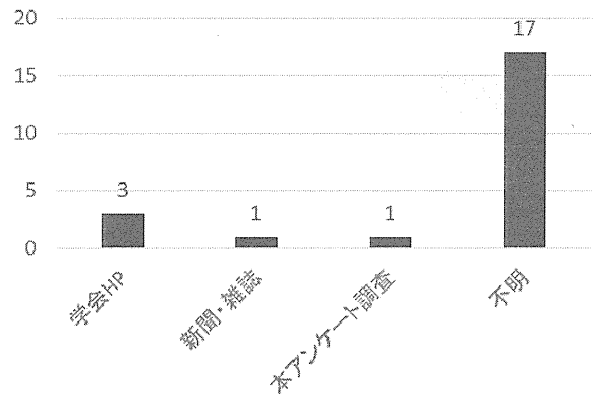


図 37. 登録制度をどのように知ったか

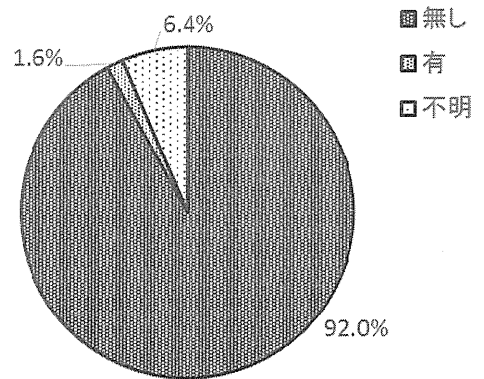


図 38. 食物由来成分症例

表 3-1. 症例数

報告番号	症例数	原因物質	件数
1	1	不明	1
2	5	コラーゲン	2
		キトサン	1
		不明	2
3	3	不明	3
4	10	不明	10

表 3-2.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 3-3.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カ月間	3
1年以上	1
不明	4

表 3-4.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
体躯	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。
- ・確認の為に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。
- ・皮内反应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もしてほしい。

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3年間を通じて低値であった。これは、回答者に開業医の占める割合が高いため、日常の診察が忙しく、回答する時間がないことが推定される。また、転居先が不明でアンケート用紙が返送されたり、廃業している例も散見された。

回答した医師の性別は圧倒的に男性が多く、勤務医に比べ開業医のほうが年齢が高い傾向が認められた。その割合は、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」への登録に関しては、約3/4の医師が登録していなかった。これは、当該サイトでの集計結果において、2012年12月までの登録数の「茶のしずく」洗顔石鹸の販売個数に対する割合が他の都府県と比較して北海道が著しく低い値となっていることを裏付ける結果となった。なお、最新の登録数（2013年3月）では、2013年1月に急激に登録数が増加している。これは、本調査を実施した時期と一致している。登録しなかった理

由としては、「知らなかった」が最も多かった。本調査で対象とした医師は、アレルギー科以外を専門として医師も多く、アレルギー学会へ入会していない場合も想定される。そのため、専門医以外に、いかに情報を知らせるか、その方法を工夫する必要があると思われる。

患者の性別および年齢については、30歳代を中心として20歳から60歳まで分布していた。これは、当該石鹸が比較的高価であることから、経済的に余裕のある30歳代以降の世代を中心に購買されていることによるものと推定される。

発症部位については、顔、とくに眼に症状が現れている症例が多いのは、これまでに学会等で報告されている症例と一致し、「茶のしずく」洗顔石鹸によるアレルギーの特徴の一つと考えられる。また、これまでにアレルギー疾患の既往歴がない場合であっても発症している例が比較的多く認められるのも同様である。

懸念された「茶のしずく」洗顔石鹸で使用されている小麦加水分解物（グルパール19S）以外に小麦加水分解物が添加されている化粧品や医薬部外品によって小麦アレルギーなどの健康被害が起きているかについては、本調査では確認されなかった。本調査の対象は、北海道内としており、またサンプル数も多くはないので断定的なことは言えないが、「茶のしずく」洗顔石鹸による小麦アレルギーの発症件数を考慮すると、発症のリスクはあまり高くないものと推定される。したがって、小麦加水分解物の調製法に関して、どのような方法で加水分解を行うか、どこまで分解するかなどについて具体的に示す必要があると思われる。また、医師、特に開業医やアレルギー以外を専門とする医師などに対して、重要かつ緊急性のある情報をいかに早く、的確に伝えるかについても検討するとともに、化粧品、医薬部外品の

素材を製造する業者や、最終製品を製造する業者に対しても、食品由来だからといって安全とは限らないことを認識したうえで、成分表示も含めて適切な製造方法を提示、指導することが重要であると考えられる。

平成 25 年度に実施した、小麦以外の加水分解物が添加されている化粧品や医薬部外品によってアレルギーなどの健康被害が起きているかについては、3 名の医師が症例を経験していると答えているが、原因物質など詳細については、明らかにすることは出来なかった。その一因として、回答者の多くが開業医であり、検索システムがないため、過去のカルテを精査することが困難であることが考えられる。本調査の対象地域は、北海道であり、サンプル数も多くはないので断定的なことは言えないが、前年度の調査において、「茶のしずく」洗顔石鹸以外の小麦加水分解物による発症例が確認できなかったことも考慮すると、小麦以外の加水分解物を添加した化粧品や医薬部外品によるアレルギー発症のリスクについても、あまり高くはないものと推定される。

小麦、およびその他の食品の加水分解物を使用した化粧品や医薬部外品による食物アレルギー発症に関して、小麦タンパク質、「茶のしずく」洗顔石鹸の特殊性が大きく影響している可能性が考えられる。すなわち、小麦に含まれるタンパク質は、いずれもアミノ酸組成が非常によく似ており、グルタミンを多く含むため加熱加水分解により脱アミド化がおきやすいこと、「茶のしずく」洗顔石鹸で使用された小麦加水分解物（グルパール 19S）の平均分子量が比較的大きいこと、さらに、販売個数が多かったことなどの要因が重なったことが、発症の一因として考えられる。

平成 26 年度に実施した、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よるアレルギー

発症例については、コラーゲンが 2 例、キトサンで 1 例、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

- ・「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」への患者登録している医師の割合は、北海道では低いことが明らかとなった。
- ・「茶のしずく」洗顔石鹸で使用されている小麦加水分解物（グルパール 19S）以外の小麦加水分解物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確認できなかった。
- ・アレルギー以外の分野を専門とする医師、開業医などへの情報発信を、より効果的に行う必要性が示唆された。
- ・食品成分を化粧品、医薬部外品の素材として製造する業者や、最終製品に使用する業者に対して、成分表示も含めて適切な製造方法を提示、指導することが重要である。
- ・小麦以外の食品由来の加水分解物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確認されたが、非常に少なかった。しかし、発症した場合、アナフィラキシーなど重症化する可能性

があるため、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医師を介して、あるいは、国民へ直接、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。

・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。

・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、医師はもとより、患者も確実に認識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

1. Inuo, C., Kondo, Y., Itagaki, Y., Kurihara, K., Tsuge, I., Yoshikawa, T., Urisu, A., Anaphylactic reaction to dietary oats: The first case report. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2013, 110, 305-306

2. Nakamura, R., Nakamura, R., Adachi, R., Itagaki, Y., Fukutomi, Y., Teshima, R., Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Pro-

tein Using an in vitro Elicitation Test. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013, 160, 259-264.

3. Nakagawara, R., Itagaki, Y., Kohno, M., Matsukura, S., Miyazawa, M., Kumasaka, K., Kojima, T., Ikezawa, Z., Aihara, M. Analysis of Novel Soybean Allergens That Cause Food-Induced Anaphylaxis. *Food Sci. Technol. Res.* 2013, 19, 617-621.

### 2. 学会発表

1. 中村里香、中村亮介、安達玲子、板垣康治、福富友馬、手島玲子「酸加水分解小麦のIgE結合性および惹起能の比較検討」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月 大阪

2. 福富友馬、手島玲子、松永佳代子、板垣康治、谷口正実、秋山一男「グルパール19Sで感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月 大阪

3. 中村亮介、中村里香、安達玲子、板垣康治、松永佳代子、福富友馬、手島玲子「酸加水分解小麦含有石鹼で感作された患者IgEのin vitro活性化試験による交差反応性の評価」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月 大阪

4. 河野真純、松倉節子、板垣康治、中河原怜子、池澤善郎、相原道子、蒲原毅「ハンノキ花粉症と関連した大豆食品によるクラス2食物アレルギーの6例」第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012年5月 大阪

5. 高松伸枝、近藤康人、中島陽一、犬尾千聡、野村孝泰、山脇一夫、柘植郁哉、成瀬徳彦、鈴木聖子、田中健一、平田典子、安藤仁志、宇理須厚雄、板垣康治「アンケート調査による魚アレルギー患者の魚種別摂取状況」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012年11月 大阪

6. 板垣康治、近藤智彦、中村厚、箆島克裕、小川泰典、松宮政弘、田中健一、中島陽一、近藤康人、柘植郁哉、宇理須厚雄「魚アレルギー患者経口免疫療法のための低アレルゲン化魚類エキスの開発」第62回日本アレルギー学会秋季学術大

会 2012年11月 大阪

7. 中島陽一、近藤康人、大久保悠里子、田中健一、山脇一夫、成瀬徳彦、犬尾千聡、平田典子、鈴木聖子、柘植郁哉、宇理須厚雄、高松伸枝、箆島克裕、近藤智彦、板垣康治「低アレルギー化した鮭エキスをを用いた魚アレルギーの経口免疫療法を行った一例」第62回日本アレルギー学会秋季学術大会 2012年11月 大阪

#### 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

## 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2004～2014年、外用製品は2007～2014年の文献を調査した。結果: 内服薬による副作用報告は、本邦ではウコンによる薬疹5例が最も多く、漢方に用いられる麻黄、茴香(ウイキョウ)、縮砂(シュクシャ)による薬疹の報告や、甘草によるアナフィラキシーの報告を1例認めた。総合感冒薬に含まれる成分ではトラネキサム酸による薬疹、海外では acetaminophen による薬疹や3例のアナフィラキシーの報告を認めた。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の報告を1例ずつ認めた。外用製品では、本邦では加水分解小麦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。また、近年、本邦では rhododendrol、海外では methylisothiazolinone による接触皮膚炎の報告が増加していた。考察: 一般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。

### 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  
小俣 貴嗣 国立病院機構相模原病院小児科  
富川 盛光 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。

### 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2004-2014年分、外用製品は2007-2014年分を調査した。

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

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も 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	フェノールクレイン	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	カハリク	1		1
風邪薬	トラネキサム酸	1	1	

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。

本邦での外用製品では、加水分解小麦の含有石鹸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。また、2013 年以降は、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 30452 例の他、Nickel Sulfate による 3120 例、

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	clobtinal	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	clobtinal	38	男性	アナフィラキシー	2007	Emerg Med J

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。染毛剤による報告だけでなく、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)。

#### 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

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
石鹸	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	石鹸	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
Macrogol6000 Polyoxyethylene polyoxy-pyreneglycol	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	スキンボール	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

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 による接触性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 による接触性皮膚炎の報告は認めており、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が、実際に一般消費者がどの程度行っているかは不明である。

染毛剤に関しては、アナフィラキシーの発症頻度について更なる調査が望まれるとともに、市販の染毛剤によるアナフィラキシーが発症する可能性について注意喚起に記載するべきであると考えられる。

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性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。

また、アナフィラキシーの報告が多い染毛剤については、更なる調査を行うことが望ましい。

## 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  $\beta'$ -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
- 7) Ebisawa M, Brostedt P, Sjölander S, Sato S, Borres MP, Ito K: Gly m 2S albumin is a major allergen with a high diagnostic value in soybean-allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 132(4). 976-978. 2013
  - 8) M Ebisawa, S Nishima, H Ohnishi, N Kondo: Pediatric allergy and immunology in Japan. *Pediatric Allergy and Immunology.* 24(7). 704-14. 2013
  - 9) Burks AW, Tang M, Sicherer S, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA: ICON: Food allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 129(4). 906-20. 2012
  - 10) Ebisawa M, Moverare R, Sato S, Maruyama N, Borres MP, Komata T: Measurement of Ara h 1-, 2-, and 3-specific IgE antibodies is useful in diagnosis of peanut allergy in Japanese children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 23(6). 573-81. 2012
  - 11) Motohiro Ebisawa, Sakura Sato, Tomohiro Utsunomiya, Noriko Hayashi, Takanori Imai, Noriyuki Yanagida: Rush oral immunotherapy for the treatment of hen's egg- and cow's milk-induced anaphylaxis. *Translational Science: from Basic to Clinical Immunology and Allergy.* 359-64. 2012
  - 12) Ito Yoshihiro, Moritsugu Nozomi, Matsue Takahisa, Mitsukoshi Kiyomi, Ayame Hirohito, Okochi Norihiko, Hattori Hideshi, Tashiro Hideo, Sato Sakura, Ebisawa Motohiro: An automated multiplex specific IgE assay system using a photoimmobilized microarray. *Journal of biotechnology.* 161(4). 414-21. 2012
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
  - 8) Motohiro Ebisawa: Course Oral Immunotherapy for Anaphyractic Food Allergies, Annual Meeting the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology 2013. San Antonio, USA. 2013. 2. 22-26
  - 9) Motohiro Ebisawa: Plenary Symposium Management of food allergy, EAACI - WAO World Allergy & Asthma Congress. Milan, Italy. 2013. 6. 22-26
  - 10) Motohiro Ebisawa: Scientific presentation Oral Immunotherapy for Food Allergy, 7th International Summit on Allergic Diseases. Beijing, China. 2013. 7. 27
  - 11) Motohiro Ebisawa: Symposium2 Immunotherapy in respiratory allergy, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 12) Motohiro Ebisawa: Symposium3 Recent advance in food allergy diagnosis, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 13) Motohiro Ebisawa: FA Symposium3 Food allergen immunotherapy, can anyone develop tolerance?, APAPARI-AAIAT Joint Congress 2013. Bangkok, Thailand. 2013. 10. 2-4
  - 14) Motohiro Ebisawa: Scientific program Use of Allergen Components: A New Era in Allergology, WAO Symposium on Immunotherapy and Biologics 2013. Chicago, USA. 2013. 12. 13-14
  - 15) Motohiro Ebisawa: Symposium: World Allergy Forum Causes of Anaphylaxis, 2014 AAAAI ANNUAL MEETING. San Diego, USA. 2014. 2. 28-3. 4
  - 16) 海老澤元宏, 柳田紀之, 小倉聖剛, 佐藤さくら: イブニングシンポジウム 食物アレルギーに対する経口免疫療法の意義と作用機序, 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市. 2013. 5. 11-12
  - 17) 海老澤元宏: シンポジウム 5 経口免疫療法の現状-急速法・緩徐法のまとめ-, 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区. 2013. 11. 28-30
  - 18) 海老澤元宏, 佐藤さくら: イブニングシンポジウム 10 ピーナッツ・大豆アレルギー診療におけるコンポーネント特異的 IgE 測定の意義・活用方法, 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 千代田区. 2013. 11. 28-30
  - 19) Motohiro Ebisawa: Satellite Symposium 25th

- Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy Japan Food Allergen Labeling Regulation History and Evaluation, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012. 5. 17-19
- 20) Motohiro Ebisawa : Satellite Symposium 25th Anniversary Congress of The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease: New Horizon in Food Allergy Advances in Management of Food Allergy, The 8th Congress of Asian Society for Pediatric Research. Seoul, Korea. 2012. 5. 17-19
- 21) Motohiro Ebisawa : workshop Therapeutic approaches of wheat anaphylaxis, European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress 2012. Geneva, Switzerland. 2012. 6. 16-20
- 22) Motohiro Ebisawa : Symposium Countermeasures against Anaphylaxis, Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. TAIWAN. 2012. 10. 19-21
- 23) Motohiro Ebisawa : Symposium Recent Advances in Management of Food Allergy, Joint Congress of APAPARI 2012 & 16th TAPAAI & 34th TCSI. TAIWAN. 2012. 10. 19-21
- 24) Motohiro Ebisawa : Postgraduate course Component Resolved Diagnostic (CRD), 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
- 25) Motohiro Ebisawa : Postgraduate course Practical Management of Food Allergy, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
- 26) Motohiro Ebisawa : Symposium Component Analysis for Diagnosis, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
- 27) Motohiro Ebisawa : Plenary Session Prevention of Food Allergy: Is it Feasible?, 2012 WAO International Scientific Conference. Hyderabad, India. 2012. 12. 6-9
- 28) 海老澤元宏 : 教育セミナー 牛乳アレルギーと最新の管理法, 第 115 回小児科学会学術集会. 福岡. 2012. 4. 20-22
- 29) 海老澤元宏 : 分野別シンポジウム 食物アレルギーの診断、治療と今後の展望, 第 115 回小児科学会学術集会. 福岡. 2012. 4. 20-22
- 30) 海老澤元宏 : 教育講演 食物アレルギーの診断・治療の進歩と今後の展望, 第 24 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 大阪. 2012. 5. 12-13
- 31) 海老澤元宏 : イブニングシンポジウム 食物アレルギー診療ガイドライン 2012 (JPGFA2012), 第 49 回日本小児アレルギー学会. 大阪. 2012. 9. 15-16
- 32) 海老澤元宏, 小俣貴嗣, 佐藤さくら : 教育セミナー 食物アレルギーの診断の進歩, 第 62 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 大阪. 2012. 11. 29-12. 1

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 【平成 24-26 年度報告書】

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

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

研究代表者 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  
斎藤明美 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

### 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。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と抗体価は低下傾向にあったが、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が示された。

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。

### 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」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。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

ω5-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として示した。

解析は SPSS（IBM 社）を用いて行った。

5. 倫理

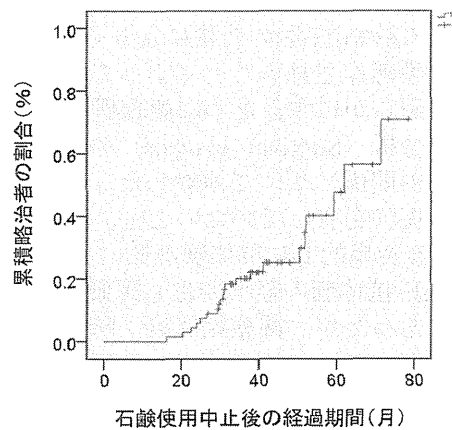
本研究は、国立病院機構相模原病院倫理委員会の承認を経て行われた。

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 か月）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（外来に受診しなかった）であった。

図 1 Kaplan-Meier 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



単変量コックス回帰分析にて、背景因子と略治の関係について検討した。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。

多変量コックス回帰分析から、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。

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 2 に示した。概して経年的に抗体価は低下傾向を示した。しかし、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 2 特異的 IgE 抗体価 (Ua/mL) の経年変化



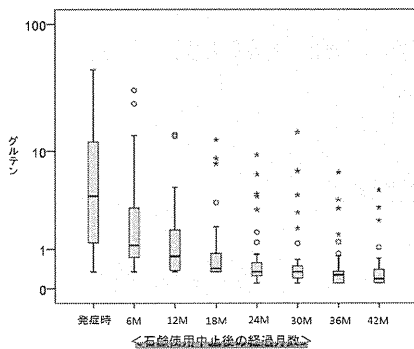
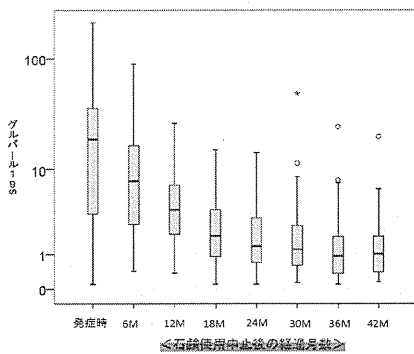
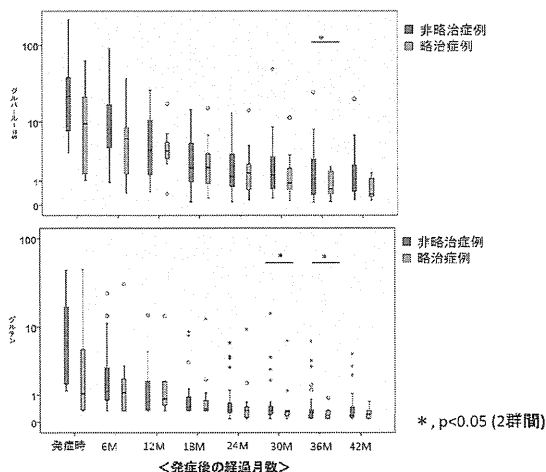


図3に本研究の観察期間終了時の小麦摂取状況別に見たIgE抗体価の経年変化を示す。特に非略治症例は18か月を過ぎたあたりから抗体価の経年変化が緩徐となり、低値陽性が持続している。

図3. 観察期間終了時の小麦摂取状況別に見た、特異的IgE抗体価の経年変化



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ます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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.

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

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

Nakamura R, Nakamura R, Sakai S, Adachi R, Hachisuka A, Urisu A, Fukutomi Y, Teshima R. Tissue transglutaminase generates deamidated epitopes on gluten, increasing reactivity with hydrolyzed wheat protein-sensitized IgE. J Allergy Clin Immunol. 2013 Dec; 132(6): 1436-1438. e4.

Nakamura R, Nakamura R, Adachi R, Itagaki Y, Fukutomi Y, Teshima R. Evaluation of Allergenicity of Acid-Hydrolyzed Wheat Protein Using an in vitro Elicitation Test. Int Arch Allergy Immunol. 2013; 160(3): 259-64.

福富友馬 国立病院機構 相模原病院 臨床研究センター (旧) 茶のしずく石鹼による小麦アレルギー問題からの教訓 職業・環境アレルギー誌 20 (2) p1-11 2013

Sekiya K, Fukutomi Y, Nakazawa T, Taniguchi M, Akiyama K. Delayed anaphylactic reaction to mammalian meat. J Investig Allergol Clin Immunol. 2012; 22(6): 446-7.

Adachi R, Nakamura R, Sakai S, Fukutomi Y, Teshima R. Sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein by transdermal administration to BALB/c mice, and comparison with gluten. *Allergy*. 2012 Sep 21.

福富友馬. 食物関連化粧品添加成分により発症する経口食物アレルギー: 臨床免疫・アレルギー58(1) p57-62 2012

## 2. 学会発表

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. 2014.6.7-11 Copenhagen, Denmark

福富友馬 茶のしずく石けんによる小麦アレルギーの総括 第13回 食物アレルギー研究会 特別プログラム 2013.1.27 東京

福富友馬 内科アレルギー科医師がみるアナフィラキシーの実態と対策 第25回アレルギー学会 春季臨床大会 イブニングシンポジウム 2013.5.11 横浜

福富友馬 加水分解コムギアレルギー: 最新の知見. 第50回日本小児アレルギー学会 シンポジウム 2013/10/19 横浜

福富友馬 成人の吸入性アレルギー・食物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネント解析. 第63回 日本アレルギー学会秋季学術大会 シンポジウム 2013.11.29 東京

Yuma Fukutomi, Masami Taniguchi, Hiroyuki Nakamura, Kazuo Akiyama. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in skin and hair care products. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) congress* 2012 2012.6.18 Geneva, Switzerland

福富友馬 茶のしずく石けんによる小麦アレルギーの総括 第13回食物アレルギー研究会 2013.1.27 東京

福富友馬 (旧) 茶のしずく石けんによる小麦アレルギー問題からの教訓 第43回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会 2012.6.15 東京

福富友馬 南崇史 谷口正実 秋山一男. 通

常の成人小麦アレルギーと加水分解小麦への経皮経粘膜感作により発症した小麦アレルギー患者の臨床像と臨床経過の差異. 第66回国立病院総合医学会 2012.11.16 神戸

福富友馬 手島玲子 松永佳世子 板垣康治 谷口正実 秋山一男. グルパール19Sで感作された加水分解小麦アレルギー患者におけるその他の加水分解小麦への感作状況. 第24回日本アレルギー学会春季臨床大会 2012.5.12 大阪.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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)

(総合) 研究報告書

「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」

研究代表者 手島玲子 国立医薬品食品衛生研究所 代謝生化学部 部長

医薬部外品等によるアレルギー発症例の診断法に関する研究

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

研究要旨：

加水分解コムギ末グルパール 19S(GP19S)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示した。1) GP19S 経皮感作コムギアレルギー例は 2014 年 10 月に登録を終了とした。确实症例数は 2,111 例、継続調査している症例の GP19S に対する特異的 IgE 抗体価は減少していた。2) 藤田保健衛生大学 53 例の検討結果は、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。3) 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。4) 化粧品のタンパク質成分のコチニール色素のアレルギーと、大豆成分による経皮感作食物アレルギー症例が確認された。

協力研究者

特任研究部門 医療行政学 特任准教授

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 医学部

皮膚科学 助教

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

佐々木和実

独立行政法人 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

独立行政法人 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

独立行政法人 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

杉浦 伸一

名古屋大学大学院医学系研究科

附属病院教育研究支援センター

## 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。また、GP19S 以外の加水分解コムギならびにその他のタンパク質も経皮感作食物アレルギーを起こし得ることが我々の緊急疫学調査 (H24-特別-指定-027; 代表研究者: 松永佳世子; 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) で明らかになった。

本研究は、以下の4つを研究目的とした。

- (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。
- (3) GP19S のエピトープ解析を試みた。
- (4) コチニール色素による症例が複数確認され 38kDa の蛋白質 (CC38K) が抗原として報告されているが、未だ不明点が多い。よって、プロテオミクス手法による網羅的な抗原解析を行った。
- (5) 全身用ローションに含まれた大豆成分による経皮感作食物アレルギーの症例の診断と抗原解析方法を検討した。

(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<sup>1)</sup>。

(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<sup>2)</sup>。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。

(3) GP19S の抗原性の解析

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。各製造工程と血清中 IgE 抗体の反応性を、ELISA 法、及び Western Blotting (WB) 法により評価した。各試料をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に供した。さらに各試料を 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。

(4) コチニール色素による経皮感作食物アレルギー症例の抗原解析

緊急疫学調査で収集した症例を中心に 7 例を対象とした。コチニール原虫より蛋白質を抽出、2次元電気泳動法 (2D) で分離し、Western Blot 法 (WB) で血清中 IgE 抗体と反応する蛋白質を特定した。その蛋白質を質量分析により解析した。

(4) 当科で大豆の食物アレルギー症例について、経皮感作食物アレルギーの可能性を疑い、使用していた化粧品の成分を確認し、プリックテストを行い、原料の提供を企業に依頼し、プリックテストと 2D-WB で血清中 IgE 抗体と反応する蛋白質を特定した。その蛋白質を質量分析により解析した。