

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)

**生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの
実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定**

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森田 栄伸

平成 26(2014)年 3 月

目次

総括研究報告

研究代表者 森田栄伸

分担研究報告

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授

片山一郎 大阪大学医学部皮膚科 教授

岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長

塩飽邦憲 島根大学 理事

千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師

松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授

秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授

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

藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授

横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授

研究成果の刊行に関する一覧表

生命予後に関わる重篤な食物アレルギーの実態調査・新規治療法の開発および治療指針の策定

研究代表者 森田 栄伸 島根大学医学部皮膚科 教授

研究要旨

近年、本邦においてある特定の加水分解コムギを含有した石鹼の使用者が小麦摂取時に即時型アレルギーを呈する事例が多発した。本研究では、この加水分解コムギアレルギーの診断基準を作成し、実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。併せて、本邦における重篤な食物アレルギーである食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)と口腔アレルギー症候群(OAS)の診断基準の作成、治療指針の策定を行うことを目的とした。

平成25年度は引き続き日本アレルギー学会特別委員会との協力により、加水分解コムギアレルギーの実態調査を行った。平成26年2月現在国内で2107名(女性2020名、男性87名)の患者が確認されたこと、県別の石鹼の出荷数と患者数は相関していたこと、小麦関連の血清中特異的IgEの値が症状の重篤度と関連があり患者の25%はアナフィラキシーショックを経験していたこと、石鹼の中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギIgE抗体価、小麦関連抗原IgE抗体価および小麦抗原に対する好塩基球ヒスタミン遊離試験や好塩基球活性化試験の低下が見られていること、平成25年10月現在約26%の患者が略治の状態であることが明らかとなった。また、年齢30歳以下では治癒し易く、強感作例では治癒しにくいことが判明した。発症機序には加水分解コムギの分子量の大きさが関与していることを明らかにした。併せてFDEIAとOASの診断基準の作成のため、食物アレルギー患者980名の症例集積を行い、その病型、原因食品、検査の陽性率を検討した。

研究分担者

相原道子 横浜市立大学医学部皮膚科 教授	松永佳世子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科学 教授
片山一郎 大阪大学医学部皮膚科 教授	秀 道広 広島大学医学部皮膚科 教授
岸川禮子 国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長	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
塩飽邦憲 島根大学 理事	藤枝重治 福井大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科 教授
千貫祐子 島根大学医学部皮膚科 講師	横関博雄 東京医科歯科大学医学部皮膚科 教授

研究協力者

足立厚子 兵庫県立加古川医療センター皮膚科 部長	平郡真記子 広島大学医学部皮膚科 大学院生
下条直樹 千葉大学医学部小児科 准教授	伊藤浩明 あいち小児保健医療センター 部長
高橋 仁 島根大学医学部皮膚科 助教	矢上晶子 藤田保健衛生大学医学部皮膚科 准教授
堀川達弥 西神戸医療センター皮膚科 部長	松尾裕彰 広島大学大学院医歯薬保健学研究科 病態解析治療学 教授

A. 研究目的

近年、本邦においてある特定の加水分解コムギを含有した石鹼の使用者が小麦摂取時に即時型アレル

ギーを呈する事例が多発した。本研究は、加水分解コムギアレルギーの診断基準を作成し実態調査を行うとともに予後調査、治療指針の策定を目的とした。

併せて成人の重篤な食物アレルギーである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）の患者実態調査に基づき、疾患概念や診断基準および治療指針を確立し、それを啓発することを目的とした。この目的のため平成25年度は以下の4課題についての検討を行った。

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査
2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析
3. FDEIAの実態調査
4. OASの実態調査

B. 研究方法

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

この課題については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」および難治性疾患等克服研究事業（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）福富班と密接に連携し活動した。加水分解コムギアレルギーの診断基準は平成24年度作成の基準（平成24年度報告書に記載）を使用し、症例のオンライン登録を継続して行い、日本全国から症例を集積した。加水分解コムギアレルギーの感作状況の把握、予後調査、重症度に関与する要因を調査した。

2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析

当該石鹼に含有されていた加水分解コムギを患者血清を用いて抗原の性状を解析した。

3. FDEIAの実態調査

分担研究者および研究協力者の所属施設を過去3年間に受診したFDEIA症例219例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。

4. OASの実態調査

分担研究者および研究協力者の所属施設を過去3年間に受診したOAS症例204例を集積し、その実態を把握するとともに、診断基準の作成に有用な情報を解析した。患者血清を用いたELISA法や免疫プロット法の診断における有用性を検討した。福井県下

の耳鼻科医療施設を受診した患者のうち、OAS症例および対照患者の抗原特異的IgEおよびアレルゲンコンポーネント特異的IgEの測定を行った。

C. 結果

1. 加水分解コムギアレルギーの実態把握と予後調査

(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」との連携により、加水分解コムギアレルギーの実態把握のためオンライン登録を継続し、症例を集積した。平成26年2月20日時点で確実例は2107例、うち女性2020例（96%）、男性87例（4%）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30代から60代の女性であった。登録患者の都道府県別症例数は、福岡県296例、北海道123例、東京都123例、大阪府118例、広島県109例が上位であった。都道府県別の石鹼出荷個数と症例数はよく相関していた。

(2) 患者の小麦製品摂取後の症状は、蕁麻疹、眼瞼腫脹、鼻閉、鼻水、呼吸困難、嘔吐、下痢、アナフィラキシーショックなどであり、アナフィラキシーショックを呈した症例は25%あった。

(3) 患者血清中の抗原特異的IgE検査の陽性率では、加水分解コムギ76%（ELISA法）、小麦43%（CAP-FEIA法）、グルテン48%（CAP-FEIA法）、 γ -5グリアジン6%（CAP-FEIA法）であった。加水分解コムギ特異的IgEの推移を検討できた404例では、当該石鹼の中止によりほぼ全例で抗体価の低下がみられた。小麦抗原に対する好塩基球ヒスタミン遊離試験や好塩基球活性化試験での反応性の低下がみられた。重篤な臨床症状に関与する要因は、若年であること、小麦関連抗原特異的IgEが高値であること、であった。

(4) 島根大学病院、相模原病院、広島大学病院、福岡病院、藤田保健衛生大学病院を受診した加水分解コムギアレルギー患者260例の予後調査を行った。小麦摂取制限を解除して3ヶ月以上アレルギー症状のない場合を略治と判定すると、69例（26%）が略治と判定された。また、年齢30歳以下では治癒し易

く、強感作例では治癒しにくいことが判明した。

(5) オンライン登録された 2107 例の実態調査成果を日本アレルギー学会および日本皮膚アレルギー学会・接触皮膚炎学会ホームページに掲載し、一般向け、医療従事者向けに情報を公開した。

(http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114)

2. 加水分解コムギの抗原解析と発症機序の解析

(1) 加水分解コムギ(当該石鹼に使用されたグルパール 19S®)のアレルゲン性について患者血清を用いて解析した。プロット法にて数種類の加水分解コムギに対する患者血清 IgE の反応性をみたところ、グルパール 19S®は分子量の大きい加水分解コムギ成分を含んでおり、高分子量が高いアレルゲン性の要因であることが明らかとなった。

(2) 加水分解コムギに対する患者血清中 IgE は小麦 γ -グリアジンに最も強く交差反応すること、そのエピトープは QPQQPFQ であることも明らかになった。

(3) アスピリンの服用が、皮膚のタイトジャンクション構成蛋白質 occludin、Zo-1 の低下を来し、感作を促進した可能性が示唆された。

3. FDEIA の実態調査

(1) FDEIA の概念を「即時型食物アレルギーの特殊型で、特定の食物摂取と運動等の二次的要因の組み合わせで蕁麻疹等のアレルギー症状をきたすものをいい、重篤な場合はショックをきたす。」とした。

(2) 分担研究者および研究協力者の所属施設を 2009～2011 年の間に受診した通常型 FDEIA 症例 219 例を解析した。その症状は、蕁麻疹 (87%)、呼吸器症状 (53%)、ショック (47%) などであった。219 例の原因食物の内訳は、小麦 61.7%、甲殻類 12.6%、果物 7.4%、魚類 1.3%、大豆 1.3% であった。小麦が原因となる FDEIA における特異的 IgE 検査の陽性率は、小麦 37.2%、グルテン 59.3%、 γ -グリアジン 71.4% であった。 γ -グリアジンの陽性率は 16 歳以上 77.0% (77/100 症例)、16 歳未満 25.0% (3/12 症例) であった。甲殻類が原因となる FDEIA における特異的 IgE 検査の陽性率は、エビ 29.6% (8/27 症例)、カニ 28.6% (6/21 症例) であった。一方、プリクテ

ストの陽性率は、エビ 85.7% (18/21 症例)、カニ 75.0% (3/4 症例) であった。

(3) 小麦による FDEIA の診断基準を、小麦製品の摂取後数時間以内に、運動等の二次的要因により蕁麻疹などのアナフィラキシー症状を生じる、に加えて、血清中に小麦タンパク質 (γ -グリアジンを含む) 特異的 IgE が証明される、小麦タンパク質のプリクテストが陽性を示す、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) で即時型症状が誘発される、のいずれか 1 つ以上を満たす、と定義すると FDEIA 症例 141 例のうち 73.7% が該当した (感度 73.7%)。

4. OAS の実態調査

(1) OAS の概念を「即時型アレルギーの特殊型で、食物摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状をきたすものをいい、重篤な場合はショックをきたす。」とした。

(2) 分担研究者および研究協力者の所属施設を 2009～2011 年の間に受診した OAS 症例 204 例を解析した。その症状は、口腔咽頭症状 (88%)、呼吸器症状 (41%)、蕁麻疹 (36%)、血管性浮腫 (27%)、消化器症状 (23%) などであった。原因食品 (計 374 食品) に対する内訳は、リンゴ 57 件 (15.2%)、モモ 49 件 (13.1%)、キウイ 44 件 (11.8%)、メロン 29 件 (7.8%)、バナナ 17 件 (4.5%)、大豆 16 件 (4.3%)、サクランボ 4.0% (15 件) の順に多かった。バラ科の果物 (リンゴ、モモ、サクランボ、西洋ナシ、アンズ) が原因の症例は 100 症例 (49.0%) であった。その合併症は、花粉症 69.0% (69 症例)、アトピー性皮膚炎 18.0% (18 症例)、気管支喘息 12.0% (12 症例)、その他の合併症 8.0% (8 症例) であった。特異的 IgE 検査の陽性率はリンゴ 63.2% (36/57 症例)、モモ 71.7% (43/60 症例)、Bet v1 60.4% (29/48 症例)、Pru p3 10.9% (5/46 症例) であった。皮膚テストの陽性率は、リンゴ 61.0% (36/59 症例)、モモ 72.0% (18/25 症例) であった。

(3) バラ科の果物による OAS の診断基準を、バラ科の果物を摂取時に口腔・咽頭粘膜の過敏症状を示す、に加えて血清中にバラ科の果物特異的 IgE が証明される、血清中にシラカバあるいはハンノキ特異

的 IgE が証明される、バラ科の果物によるプリックテストが陽性を示す、のいずれか 1 つ以上を満たす(ただし非アレルギー性の血管性浮腫は除く)と定義すると OAS100 例のうち 92.5%が該当した(感度 92.5%)。

(4) 患者血清を用いた免疫プロット法や ELISA 法による血清中抗原特異的 IgE の検出を試み、プリックテストの陽性率 82%、CAP-FEIA 法 64%に対して、免疫プロット法 64%、ELISA 法 30%であり、感度は低いものの併用して検査する価値のあるものと思われた。

(5) 福井県下の医療機関における対照および OAS 患者の抗原特異的 IgE は、シラカバ花粉(対照 4%, OAS30%: $p < 0.05$)、ハンノキ花粉(対照 0%, OAS12%: $p < 0.01$)、ヒノキ花粉(対照 10%, OAS49%: $p < 0.05$)、Bet v1(対照 9%, OAS29%: $p < 0.0001$)、Aln g1(対照 7%, OAS27%: $p < 0.0001$)、Cor a1.0101(対照 7%, OAS27%: $p < 0.0001$)、Ara h8(対照 2%, OAS17%: $p < 0.0001$)、Cor a1.0401(対照 5%, OAS25%: $p < 0.0001$)、Gly m4(対照 2%, OAS11%: $p < 0.0001$)、Mal d1(対照 6%, OAS25%: $p < 0.0001$)、Pur p1(対照 5%, OAS21%: $p < 0.0001$)、Api d8(対照 0%, OAS3%: $p = 0.027$)、Act g1(対照 1%, OAS4%: $p = 0.097$)であった。

D. 考察

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーの患者実態は、日本アレルギー学会特別委員会との密接な連携による調査で明らかにすることができた。日本全国からのオンライン登録システムにおいて、2013 年の同時期の登録から 277 例が追加登録されたが、その年齢分布、男女比は同様であった。都道府県別の石鹼出荷個数と登録患者数には高い関連がみられ、一定の割合で感作が成立していることが判明した。本年度は、それに加えて加水分解コムギアレルギー患者の予後調査を実施し、石鹼使用中止により患者のほとんどで血清加水分解コムギ特異的 IgE、血清小麦関連抗原特異的 IgE、小麦抗原にたいする好塩基球の反応性が低下し、患者の約 4 分の 1 は略治の状態であることが明らかとなった。このことは

経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短時間で感作が低下することを示唆しており、通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。一方、強感作例では治癒しにくいことも判明した。これらの治癒遷延例に対しては、抗 IgE 抗体療法の有用性を調査する医師主導臨床研究が行われる予定である。

加水分解コムギの感作能に関しては、当該石鹼に含有されたグルパール 19S[®]は比較的大きな分子量の成分を含有しており、このことが感作をおこす大きな要因となったことが考えられた。また、患者血清を用いたエピトープ解析結果から酸による加水分解中に生じた脱アミノ化も感作能に関与していると思われた。

併せて本年度は、FDEIA および OAS の概念を定め、その診断基準の策定を試みた。そのための資料として、通常型の FDEIA および OAS の症例を集積し、その症状、原因食物、抗原特異的 IgE 検査、プリックテストの陽性率を調査した。その実態は従来から認識されている実態と大きな相違はないと思われた。しかし、アレルゲンの同定に広く利用されている抗原特異的 IgE 検査の陽性率は、FDEIA、OAS とともに低く、今後感度の高い検査として原因アレルゲンの同定に基づく特異的 IgE 検査法の開発が望まれる。FDEIA のうち最も頻度の高い小麦による FDEIA および OAS のうち最も頻度の高いバラ科果物による OAS についてそれぞれ診断基準案を策定し、今回集積した症例において感度を検討した。その感度は、小麦による FDEIA で 73.7%、バラ科果物による OAS で 92.5%であった。今回の検討では、特異度は検定できなかったが、その感度は臨床的には満足できるものと思われる。次年度はその精度を検定し、修正を行いたいと考える。

FDEIA の診断については、運動誘発の既往のない即時型食物アレルギーとの異同、甲殻類による FDEIA の診断基準の作成と検定、OAS の診断については、バラ科以外の OAS の診断基準の作成と検定、OAS の交差抗原の同定が可能な検査法の確立など、今後検討すべき課題が山積である。また、FDEIA および OAS の治療指針の策定はほとんど手つかずの状態であり、

今後の検討課題である。

E. 結論

加水分解コムギ含有石鹼による小麦アレルギーのアウトブレイク実態およびその予後を明らかにすることができた。また従来型のFDEIAおよびOASの概念の作成と診断基準案の作成を行い、その感度を検定した。診断基準案の修正と治療指針の策定が今後の課題である。

F. 研究発表

(1) 論文発表 (森田栄伸)

1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):199-207.
2. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H. Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):435-45.
3. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H. Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2013; 71(3): 155-9.
4. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2013 Jun;62(2):229-38.

(2) 学会発表 (森田栄伸)

1. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦による小麦アレルギーの予後調査. 大塚藤男教授退任記念 第 81 回

- 日本皮膚科学会茨城地方会. つくば市, 2013年3月
2. 横大路智治, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田 晋, 高橋 仁, 森田栄伸, 石井 香, 平郡真記子, 秀 道広, 松尾裕彰: 加水分解小麦感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの原因抗原の解析. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
4. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮, 馬場由美, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田栄伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの 2 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
5. 金子 栄, 森田栄伸: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーが疑われたアトピー性皮膚炎にコリン性蕁麻疹を合併した 1 例. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013年5月
6. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与. 第 112 回日本皮膚科学会総会. 横浜市, 2013年6月
7. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 28 例の発症原因と交差反応に関する検討. 第 77 回日本皮膚科学会東部支部学術大会. さいたま市, 2013年9月
8. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギーの発症原因と交差反応性に関する検討 (続報). 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 鹿児島市, 2013年11月
9. 中村政志, 矢上晶子, 相原道子, 森田栄伸, 秀 道広, 手島玲子, 松永佳世子: ELISA 法によるグルバール 19S 特異的 IgE 抗体評価を施行した全症例のまとめ. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 金沢市, 2013年11月
10. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋 仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギーの意外な実態. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 シンポジウム. 金沢市, 2013年12月

11. 花田美穂, 高橋 仁, 中川倫代, 櫻井英一, 佐藤隆亮, 馬場由香, 馬場俊右, 森 志朋, 千貫祐子, 森田栄伸, 赤坂俊英: 獣肉による遅発性アナフィラキシーの3例. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 金沢市, 2013年12月
12. 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 瀬戸山充教授受任記念. 宮崎市, 2014年3月

(1) 論文発表 (足立厚子)

1. 足立厚子: 口腔アレルギー症候群, modern physician, 33: 203-7, 2013
2. 足立厚子: 食物による非アレルギー性の蕁麻疹の種類・検査・対処法, 皮膚科臨床アセット: 蕁麻疹・血管性浮腫, 中山書店 199-203, 2013
3. 足立厚子: 果物・野菜・ナッツのアレルギー, MB デルマ 205: 1-10, 2013
4. 足立厚子, 田中昭, 千貫祐子, 森田栄伸: エビアレルギーにおける70kda 蛋白の新規アレルゲンとしての可能性について, アレルギー, 62: 960-967 2013
5. 足立厚子: 口腔アレルギー症候群, 皮膚科の臨床 55(12) 1690-1695 2013
6. 足立厚子, 森山達哉: 大豆アレルギー, 食物アレルギー 外来診療のポイント 63: 111-112, 2013

(2) 学会発表 (足立厚子)

1. 指宿千恵子, 足立厚子: ソーマチンライクプロテインがアレルゲン候補分子と疑われたゴボウアレルギーの1例. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013年5月
2. 足立厚子, 竹森千尋, 指宿千恵子, 佐々木祥人, 松尾正文, 上田正登, 干谷奈穂: 当科で経験したナッツアレルギー7例の検討. 106回近畿皮膚科集談会. 大阪, 2013年7月
3. 足立厚子: ジャガイモ菓子およびバレイショデンプン含有菓子摂取によるアナフィラキシーショック.

第64回日本皮膚科学会中部学術大会. 名古屋, 2013年11月

4. 足立厚子: 大豆アレルギーにおける Gly m 4, Gly m 5, Gly m 6 特異 IgE の重要性および Gly m 5, Gly m 6 サブユニット特異 IgE について. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会. 金沢, 2013年11月

(1) 論文発表 (松尾裕彰)

1. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergol Int. 2013 Jun;62(2):229-38.
2. Yokooji T, Hamura K, Matsuo H. Intestinal absorption of lysozyme, an egg-white allergen, in rats: Kinetics and effect of NSAIDs. Biochem Biophys Res Commun. 2013 Aug;438(1):61-5.
3. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H. Characterization of Causative Allergens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Proteins in Facial Soap. Allergol Int. 2013 Dec;62(4):435-45.
4. Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H, Hide M. The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap - secondary publication. Allergol Int. 2013 Sep;62(3):351-8.
5. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, Takahagi S, Yanase Y, Hiragun T, Mihara S, Hide M. Aspirin augments IgE-mediated histamine release from human peripheral basophils via Syk kinase activation. Allergol Int. 2013 Dec;62(4):503-11.

6. 吉田流音, 船坂陽子, 藤本和久, 長田真一, 菊地伊豆実, 原田晋, 松尾裕彰, 川名誠司. ミソプロストールとクロモグリク酸ナトリウムにより誘発が抑制されたエビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの1例. 皮膚科の臨床. 2013 July;55(7):883-887.
7. 森田栄伸, 千貫祐子, 松尾裕彰. 【すべては経皮感作から始まる】 経皮感作による小麦アレルギー. 皮膚アレルギーフロンティア. 2013 11(3):141-44.
8. 松尾裕彰, 横大路智治, 羽村光. ラット消化管における卵白リゾチーム吸収に及ぼす非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の影響. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 金沢市, 2013 年 11 月.
9. 松尾裕彰, 千貫祐子, 高橋仁, 神谷栞, 横大路智治, 森田栄伸: エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因アレルゲンの同定. 日本皮膚科学会第 127 回山陰・第 23 回島根合同地方会. 出雲市, 2014 年 3 月.

(2) 学会発表 (松尾裕彰)

1. 横大路智治, 羽村光, 巖原美穂, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬の服用による食物アレルゲンの吸収増加機構の解明. 日本膜学会第 35 年会. 東京都, 2013 年 5 月.
2. 横大路智治, 栗原早紀, 千貫祐子, 原田晋, 高橋仁, 森田栄伸, 石井香, 平郡真記子, 秀道広, 松尾裕彰: 加水分解小麦感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの原因抗原の解析. 第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜市, 2013 年 5 月.
3. 井上大知, 横大路智治, 中村好貴, 山口道也, 武藤正彦, 松尾裕彰: エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシー患者の原因抗原解析. 第 52 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中四国支部学術大会. 松山市, 2013 年 10 月.
4. 横大路智治, 羽村光, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬の服用による食物アレルゲンの吸収増加機構の解明. 膜シンポジウム 2013. 京都市, 2013 年 11 月.
5. 横大路智治, 羽村光, 松尾裕彰: 非ステロイド性抗炎症薬による食物アレルゲンの吸収増加機構の解明. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013 年 11 月.
6. 徳田 玲子, 長尾 みづほ, 貝沼 圭吾, 松田 幹, 横大路 智治, 松尾 裕彰, 藤澤 隆夫: 小児の即時型小麦アレルギーにおける原因抗原の解析. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013 年 11 月.
7. 金子 栄, 森田 栄伸, 松尾 裕彰, 直良 浩司, 各務 竹康. アトピー性皮膚炎(AD)患者への外用指導の薬剤師へのアンケート調査. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京都, 2013 年 11 月.
8. 松尾裕彰, 横大路智治, 羽村光: ラット消化管におけ

(1) 論文発表 (堀川達弥)

1. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E: Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergol Int 62:229-238, 2013
2. 堀川達弥: 食物依存性運動誘発アナフィラキシーの診断と予防の実際. MB Derma 205:37-42, 2013
3. 堀川達弥: 口腔アレルギー症候群. 最近の動向と具体的対処法. Medical Practice 31:266-270, 2014
4. 堀川達弥: 食物の形態および消化・吸収と食物アレルギー. Seminaria Dermatologie 226:37-40, 2013

(2) 学会発表 (堀川達弥)

1. 堀川達弥: 皮膚・粘膜感作と即時型食物アレルギー. 平成 25 年度日本臨床皮膚科医会中国ブロック総会. 岡山, 2013 年 7 月.
2. 足立厚子, 森山達哉, 清水秀樹, 堀川達弥, 田中昭, Sigrid Sjorander: 大豆アレルギーにおける Gly m4, Gly m5, Gly m6 特異 IgE の重要性および Gly m5, Gly m6 サブユニット特異 IgE について. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会. 金沢, 2013 年 11 月.

(1) 論文発表 (伊藤浩明)

1. 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネント特異的 IgE 抗体, アレルギー・免疫, 20(1), 74-83, 2013

2. Futamura M, Masuko I, Hayashi K, Ohya Y, Ito K: Effects of a short-term parental education on childhood atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Pediatric Dermatology*, 30(4), 438-443, 2013
3. 伊藤浩明: 蕁麻疹, *日本小児皮膚科学会誌*, 32(1), 1-5, 2013
4. 榎村春江, 和泉秀彦, 伊藤浩明: 経口負荷試験と試験結果に基づく食事指導, *薬局*, 64(3), 459-465, 2013
5. Ito K: Diagnosis of food allergies: the impact of oral food challenge testing, *Asia Pacific Allergy*, 3, 59-69, 2013
6. 伊藤浩明: 特異的 IgE 抗体検査 アレルゲンコンポーネントを利用した診断・検査, *検査と技術*, 41(3), 205-208, 2013
7. 伊藤浩明: 食物アレルギー診療ガイドライン 2012 第 5 章食物アレルギー, *日本小児アレルギー学会誌*, 26, 776-780, 2013
8. 伊藤浩明: 食物アレルギーの診療における進歩と課題, *アレルギーの臨床*, 33(4), 306-307, 2013
9. Tsuge I, Ito K, Kando N, Ohya T, Kondo Y, Nakjima Y, Inuo C, Kurahasi H, Urisu A, Acute eosinophilic pneumonia occurring in a dedicator of cytokinesis 8 (DOCK8) deficient patient. *Pediatric Pulmonology* DOI 10.1002/ppul.22814, 1-4, 2013
10. 榎村春江, 和泉秀彦, 伊藤浩明: 除去解除を目指した食事指導, *アレルギーの臨床*, 33(4), 334-338, 2013
11. 伊藤浩明: 疾患を見つけるための Point と Topics 27: 食物アレルギー, *小児科学レクチャー小児の健診 Q&A -乳幼児健診から学校検診まで*, 3(3), 772-778, 2013
12. Ebisawa M, Brostedt P, Sjolander S, Sato S, Borres M, 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
13. 中川朋子, 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネントと食物アレルギー, *小児科*, 54(3), 329-333, 2013
14. 中田如音, 伊藤浩明: 解除のための食物負荷試験, *小児内科*, 45(5), 977-979, 2013
15. 中川朋子, 伊藤浩明: 食物アレルギーにおけるアレルゲンコンポーネントの有用性, *Monthly Book Derma*, 205, 77-82, 2013
16. 小林貴江, 漢人直之, 羽根田泰宏, 安井正宏, 前田徹, 榎村春江, 小田奈穂, 伊藤浩明: 食物経口負荷試験の結果に基づくアレルゲン食品摂取指導(第1報), *日本小児アレルギー学会誌*, 27(2), 179-187, 2013
17. 伊藤浩明: 食物アレルギー診療ガイドライン 2012 第 7 章診断と検査(食物経口負荷試験を除く), *日本小児アレルギー学会誌*, 27(2), 211-216, 2013
18. 日野明日香, 前田徹, 安井正弘, 漢人直之, 伊藤浩明: 食物経口負荷試験における新たなスコアリングシート "Anaphylaxis Scoring Aichi (ASCA)" の提案と検討, *アレルギー*, 62(8), 968-979, 2013
19. 伊藤浩明: 食物アレルギーへの対応 Up to date, *日本小児科学会雑誌*, 117(11), 1739-1745, 2013
20. 海老澤元宏, 伊藤浩明: ピーナッツアレルギー診断における Ara h 2 特異的 IgE 抗体測定の意義, *日本小児アレルギー学会誌*, 27(4), 621-628, 2013
21. 伊藤浩明: 第 7 章食物アレルギー 小児アレルギーエデュケーターテキスト(基礎編), 61-93, 2013
22. 伊藤浩明: 食物アレルギーの除去解除を進める食事指導, *明日の臨床*, 25(1), 33-39 2013
23. 中田如音, 中川朋子, 田中賀治代, 佐々木溪円, 漢人直之, 伊藤浩明: 当センターにおけるエビペン処方 の現状と使用症例について, *食物アレルギー研究会 会誌*, 13(2), 39, 2013
24. 伊藤浩明: アレルゲンコンポーネント検査とその意義, *食物アレルギー研究会会誌*, 13(2), 81-87, 2013
25. 安井正宏, 日野明日香, 前田徹, 小林貴江, 羽根田泰宏, 漢人直之, 伊藤浩明: 当科でアドレナリン自己注射器を処方した患者の実態調査, *日本小児アレルギー学会誌*, 27(5), 684-691, 2013
26. 小林貴江, 漢人直之, 羽根田泰宏, 安井正宏, 前田徹, 日野明日香, 榎村春江, 小田奈穂, 伊藤浩明: 鶏卵経口負荷試験陽性者に対する除去解除を目指した食事指導(第2報) *日本小児アレルギー学会誌*, 27(5), 692-700, 2013
27. 小田奈穂, 榎村春江, 小林貴江, 漢人直之, 伊藤浩明: 牛乳アレルギーにおける除去解除のための食事

- 指導 (第3報). 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 701-709, 2013
28. 榎村春江, 小田奈穂, 小林貴江, 漢人直之, 和泉秀彦, 伊藤浩明: タンパク質換算を用いた小麦アレルギー患者への除去解除指導 (第4報). 日本小児アレルギー学会誌, 27(5), 710-720, 2013
- (2) 学会発表 (伊藤浩明)
1. 伊藤浩明: 食物アレルギー Up to date. 第116回日本小児科学会教育講演. 広島, 2013年4月.
 2. 田中賀治代, 佐々木溪円, 中川朋子, 中田如音, 漢人直之, 伊藤浩明: 食物アレルギー児の誕生月に関する検討. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013年5月.
 3. 佐々木溪円, 中川朋子, 田中賀治代, 中田如音, 漢人直之, 伊藤浩明: 既往歴を考慮した牛乳特異的IgE値のprobability curveと経口負荷試験の適応. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013年5月.
 4. 丸山伸之, Cerrone Cabanos, 澤田真千子, 田中昭, 伊藤浩明, 佐藤さくら, 海老澤元宏: 大豆アレルギー臨床診断に有効なコンポーネントの探索. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会. 横浜, 2013年5月.
 5. 漢人直之, 伊藤浩明: 除去食解除のための食事指導. 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会シンポジウム. 横浜, 2013年5月.
 6. 伊藤浩明: 食物アレルギーの原因アレルゲン. 第30回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会教育講演. つくば, 2013年6月.
 7. 榎村春江, 小田奈穂, 和泉秀彦, 伊藤浩明: 食物アレルギー児の食物除去から解除に向けた食生活実態調査. 第30回日本小児難治喘息・アレルギー疾患学会. つくば, 2013年6月.
 8. Ito K, Kando N, Nakayama S, Tanaka A, Borres MP: Component-resolved diagnostics of peanut allergy in Japanese children. EAACI-WAO 2013. Milan, 2013年6月.
 9. Ito K: Improved management of food allergy - what is relevant? EAACI-WAO 2013. Milan, 2013年6月.
 10. 中田如音, 中川朋子, 松井照明, 杉浦至郎, 漢人直之, 伊藤浩明: 養護教諭がアドレナリン自己注射器 (エピペン)を使用した食物アレルギーの2症例. 第49回中部日本小児科学会. 津, 2013年8月.
 11. 伊藤浩明: 日常診療で利用できるコンポーネント(-5 グリアジン, Ara h 2)の実際. 第50回日本小児アレルギー学会スポンサーシンポジウム. 横浜, 2013年10月.
 12. 加納美紀, 榎村春江, 和泉秀彦, 中川朋子, 中田如音, 漢人直之, 伊藤浩明: 急速経口免疫療法を受けた患児と保護者の漢族土や負担感に関するアンケート調査. 第50回日本小児アレルギー学会. 横浜, 2013年10月.
 13. 佐々木溪円, 榎村春江, 小田奈穂, 中川朋子, 松井照明, 中田如音, 杉浦至郎, 漢人直之, 伊藤浩明: 管理栄養士による食事指導が離乳期の体重増加不良の改善に寄与した食物アレルギー事例. 第50回日本小児アレルギー学会. 横浜, 2013年10月.
 14. Ito K: Oral Immunotherapy for Food Allergy. 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology, Symposium. Taipei, 2013年11月.
 15. Nakagawa T, Kando N, Ito K, Sato S, Ebisawa M, Maruyama N: Component-resolved diagnostics of Japanese children with sesame allergy, 2013 Asia Pacific Congress of Allergy, Asthma and Clinical Immunology. Taipei, 2013年11月.
 16. 伊藤浩明: 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 (小麦アレルギーを中心に). 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会 イブニングシンポジウム. 東京, 2013年11月.
 17. 板澤寿子, 足立雄一, 高橋豊, 三浦克志, 海老澤元宏, 上原由美子, 伊藤浩明, 亀田誠, 喜多村哲朗, 楠目和代, 手塚純一郎: 全国における経口食物負荷試験による誘発症状に関する前向き調査. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013年11月.
 18. 杉浦至郎, 松井照明, 佐々木溪円, 中川朋子, 中田如音, 漢人直之, 伊藤浩明: 鶏卵経口負荷試験の誘発リスクに影響する因子の検討. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 東京, 2013年11月.
 19. 漢人直之, 松井照明, 杉浦至郎, 佐々木溪円, 中川

- 朋子、中田如音、伊藤浩明：卵白特異的 IgE 高値例に対するゆで卵白負荷試験の摂取間隔と摂取量についての検討。第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会。東京、2013 年 11 月。
20. 小張真吾、磯崎享、田中晶、菊地信行、安藤枝里子、内田理、宮地裕美子、小堀大河、菅井和子、伊藤浩明、中村陽一：アナフィラキシースコアリング・あいちを用いた経口負荷試験の 2 施設間での比較。第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会。東京、2013 年 11 月。
21. 中田如音、松井照明、中川朋子、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明、弘田辰彦、加藤慎二、山田和久、中村康則：乳幼児アトピー性皮膚炎に対する *Lactobacillus acidophilus* L-92 の治療補助効果についての検討。第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会。東京、2013 年 11 月。
22. 松井照明、中川朋子、中田如音、杉浦至郎、佐々木溪円、漢人直之、伊藤浩明：生後 6 か月以下の乳幼児における、IgE、TARC、特異 IgE 抗体の季節性についての検討。第 63 回 日本アレルギー学会秋季学術大会。東京、2013 年 11 月。
23. 樺山瑞季、加藤基、加納美紀、榎村春江、漢人直之、伊藤浩明：食物アレルギー児の食物除去解除後の食生活調査について。第 15 回子ども健康科学会。名古屋、2013 年 12 月。
24. 遠山萌、加藤基、加納美紀、榎村春江、漢人直之、伊藤浩明：急速経口免疫療法を受けた患児の QOL 調査。第 15 回子ども健康科学会。名古屋、2013 年 12 月。
25. 伊藤浩明：食物経口負荷試験の進め方。第 14 回食物アレルギー研究会。東京、2014 年 1 月。
26. 中西里映子、伊藤浩明：学校給食における食物アレルギー対応の現状～患者の立場から～。第 14 回食物アレルギー研究会。東京、2014 年 1 月。
27. 加納美紀、榎村春江、和泉秀彦、佐々木溪円、松井照明、中川朋子、中田如音、杉浦至郎、漢人直之、伊藤浩明：患児と保護者の QOL 及び生活の実態に関するアンケート調査。第 14 回食物アレルギー研究会。東京、2014 年 1 月。

(1) 論文発表 (高橋 仁)

1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, Morita E. Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 2014 Feb;69(2):199-207.
2. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H. Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):435-45.
3. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H. Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 2013; 71(3): 155-9.
4. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E. Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2013 Jun;62(2):229-38.

(2) 学会発表 (高橋 仁)

1. 高橋 仁：食物アレルギーの実態調査。山陰皮膚疾患アカデミー レクチャー。松江市、2013 年 8 月。
2. 横大路智治、栗原早紀、千貫祐子、原田 晋、高橋 仁、森田栄伸、石井 香、平郡真記子、秀 道広、松尾裕彰：加水分解小麦感作による小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの原因抗原の解析。第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会。横浜市、2013 年 5 月。
3. 千貫祐子、石渡賢治、高橋 仁、森田栄伸：牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与。第 25 回日本アレルギー学会春季臨床大会。横浜市、2013 年 5 月。
4. 花田美穂、高橋 仁、中川倫代、櫻井英一、佐藤隆亮、馬場由美、馬場俊右、森 志朋、千貫祐子、森田栄伸、赤坂俊英：獣肉による遅発性アナフィラキ

シーの2例.第25回日本アレルギー学会春季臨床大会.横浜市,2013年5月.

5. 千貫祐子,石渡賢治,高橋 仁,森田栄伸:牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与.第112回日本皮膚科学会総会.横浜市,2013年6月.
6. 千貫祐子,石渡賢治,高橋 仁,森田栄伸:牛肉アレルギー患者28例の発症原因と交差反応に関する検討.第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会.さいたま市,2013年9月.
7. 千貫祐子,石橋賢治,高橋 仁,森田栄伸:牛肉アレルギーの発症原因と交差反応性に関する検討(続報).第65回日本皮膚科学会西部支部学術大会.鹿児島市,2013年11月.
8. 千貫祐子,石渡賢治,高橋 仁,森田栄伸:牛肉アレルギーの意外な実態.第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会 シンポジウム.金沢市,2013年12月.
9. 花田美穂,高橋 仁,中川倫代,櫻井英一,佐藤隆亮,馬場由香,馬場俊右,森 志朋,千貫祐子,森田栄伸,赤坂俊英:獣肉による遅発性アナフィラキシーの3例.第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会.金沢市,2013年12月.
10. 松尾裕章,千貫祐子,高橋 仁,神谷栞,横大路智治,森田栄伸:エビによる食物依存性運動誘発アナフィラキシーの原因アレルゲンの同定.日本皮膚科学会第127回山陰・第23回島根合同地方会.出雲市,2014年3月.

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。

加水分解コムギ型小麦アレルギーの予後

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

加水分解コムギ含有石鹼使用者に発症した小麦アレルギーは、経皮感作により発症したものと考えられており、消化管感作による従来型小麦アレルギーと予後が異なる可能性がある。そこで、本研究では、本症の予後を把握するため、臨床経過、及び小麦やグルパール 19S®に関するアレルギー検査の経時的変化を検討した。本症 15 例を対象に診断時から 2013 年 12 月時点までの調査をしたところ、小麦摂取制限を完全に解除に至った例はならず、全例が一部ないし完全除去を行っていた。茶のしずく石鹼使用中止や小麦食品摂取制限をした結果、2013 年 12 月時点で、15 例中 13 例(86.7%)は、小麦、グルテン、 γ -5 グリアジンの 3 種の特異的 IgE が陰性となった。また、グルパール 19S®に関する検査について、特異的 IgE 測定は、14 例中 4 例(28.6%)が陰性となり、残り 10 例(71.4%)も陰性には至らないが改善していた。好塩基球活性化試験(BAT)は、陰性は 2 例(16.7%)、改善は 7 例(58.3%)、不変が 3 例(25.0%)であった。BAT 陰性の 2 例は、プリックテストも陰性であった。以上のように、症例の検査結果は改善傾向を示した。しかし、詳細を精査すると、グルパール 19S®感作の重症例は、検査の改善に遅延がみられたり、経過中に経口誘発を繰り返すなど、寛解に至るまでには依然時間を要する可能性が示唆された。

A. 研究目的

茶のしずく石鹼®使用者に発症した、加水分解コムギ型小麦アレルギーは、経皮感作により発症したものと考えられており、消化管感作による従来型小麦アレルギーと臨床経過が異なる可能性が示唆されている。本研究では、本症の予後を含めた臨床経過について解析を行った。

B. 研究方法

対象は、2009 年以降、当科に通院中に、加水分解コムギ型小麦アレルギーと診断された 15 例(M:F = 0:15)、平均年齢 46.4 歳(27-68 歳)とした。加水分解コムギ(グルパール 19S®)アレルギーの診断は、アレルギー学会特別委員会の診断基準に則り、明ら

かな病歴とグルパール 19S®溶液によるプリックテストが陽性であった場合とした。なお、15 例中 5 例から同意が得られ、負荷試験を実施しており、全例陽性であった。方法は、小麦摂取状況を確認するとともに、小麦、グルテン、 γ -5 グリアジンに対する血清特異的 IgE 抗体測定(ImmunoCAP)、グルパール 19S®に対する血清特異的 IgE 抗体測定(藤田保健衛生大学にて測定)、好塩基球活性化試験(CD203c 発現)、プリックテストなどの検査を経時的に施行し、診断時と比較し 2013 年 12 月の時点で変化を評価した。検査結果については、診断時に比べ、悪化、不変、改善、陰性化の 4 段階で評価することとした。なお、好塩基球活性化試験(CD203c 発現)は、Allergenecity kit(Beckman Coulter)を用いて行い、CD203c を発現した好塩基球につい

て FACS により検出した。プリックテストについて、診断時以外は、長期に経口誘発がみられず、*in vitro* 検査が陰性化した場合に実施した。

(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

1) 小麦摂取状況について

日本アレルギー学会特別委員会の評価方法に準じて、小麦摂取状況を評価すると、2013年12月時点では、以下のとおりであった。

1. 診断前と変わりなく食べている。0例(0%)
2. 運動を避けて食べている。3例(20%)
3. 量を控えて食べている。6例(40%)
4. 小麦製品そのものの摂取はさけて、醤油などの調味料に含まれるもののみ食べている。6例(40%)
5. 全く摂取していない。(調味料も避けている)0例(0%)

2013年12月時点で病歴、負荷試験を含めた検査結果を考慮した上で、小麦摂取制限を完全に解除に至った例はおらず、全例が一部ないし完全除去を行っていた。15例中5例(33.3%)は、経過中に誤食により症状誘発がみられた。その場合、必ずしも強度の強い運動や NSAIDs 内服などの二次的要因が関与しない例も存在した。

2) ImmunoCAP による小麦関連血清特異的 IgE 抗体測定

2013年12月時点の結果は、以下のとおりである。
小麦は、改善が1例(6.7%)、陰性が14例(93.3%)

グルテンは、改善2例(13.3%)、陰性13例(86.7%)

-5 グリアジンは、陰性15例(100%)
13例(86.7%)が、小麦、グルテン、-5 グリアジンの3種とも陰性であり、悪化や不変であった例はいなかった。

3) グルパール 19S[®]特異的 IgE 測定

2013年12月時点までグルパール 19S^R特異的 IgE 測定の経過が追えた14例のうち、悪化や不変であった例はおらず、10例(71.4%)は陰性化には至らないが改善しており、残り4例(28.6%)は陰性であった。ただし、現在も100unit以上が1例、90以上100unit以下が1例と高値のまま推移している例も存在する。

4) グルパール 19S[®]BAT

2013年12月時点までBATの経過を追うことできた12例について、診断時に比べ悪化した例は0例(0%)、不変であった例は3例(25.0%)、診断時より改善した例は7例(58.3%)、陰性であった例は2例(16.7%)であった。

5) グルパール 19S[®] プリックテスト

BAT が陰性であった2例(13.3%)に対して、グルパール 19S[®]を用いたプリックテストを施行したところ、2例とも陰性であった。

D. 考察

本研究の対象となった15例の殆どは、加水分解コムギ石鹼使用の中止ならびに、小麦食品の摂取制限により、ImmunoCAP による小麦関連項目の検査、及び、グルパール 19S[®]に関する検査が改善傾向にあり、すべての検査結果が陰性となった症例は2例(13.3%)存在した。グルパール 19S[®]の特異的 IgE 抗体測定、プリックテスト、BAT すべてが陰性化した2例については、小麦摂取解除を促し、同意が得られれば負荷試験にて寛解を確認す

る予定である。しかし、症例のなかには、検査値は改善傾向にあるものの、依然グルパール 19S®に対して強い反応を示す例や、改善が遅延している例が存在することも明らかとなった。

E. 結論

茶のしずく石鹼®使用者に発症した、加水分解コムギ型小麦アレルギーは、茶のしずく石鹼使用中止や小麦食品摂取制限により小麦関連の検査結果は全体には改善傾向を示すことが明らかとなった。しかし、グルパール 19S®感作の重症度により、検査の改善に遅延がみられたり、経過中に経口誘発を繰り返すなど、寛解には依然時間を要する症例が存在することも判明した。本症は、経皮感作による食物アレルギーという前例のない事例であり、今後も症例を注意深く観察し、小麦摂取の解除時期について、さらに検討を重ねる必要がある。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. 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*, 112:175-183, 2014.
2. 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. *Allergology International*, in press, 2013.
3. Nakagawara R, Itagaki Y, Kohno M, Matsukura S, Miyazawa M, Kumasaka K, Kojima T, Ikezawa Z, Aihara M : Analysis of novel soybean sprout allergens that cause food-induced anaphylaxis. *Food sci. Technol. Res*, 19(4):617-621, 2013.

4. 池田信昭, 伊藤香世子, 相原道子 : オレンジアレルギー. *皮膚病診療*, 35(2):153-156, 2013.
5. 岡田里佳, 澤城晴名, 相原道子 : クロモグリク酸ナトリウム内服で症状が増強されたエビアレルギーの1例. *日小皮膚会誌*, 32(2):143-147, 2013.

(2) 学会発表

1. Inomata N, Okazaki F, Moriyama T, Nomura Y, Narita H, Aihara M : Identification of an antimicrobial peptide, Snakin, as a novel peach allergen, which relates to systemic reactions. EAACI-WAO 2013, Milan, 2013,6,23.
2. Matsuura M, Inomata N, Nomura Y, Aihara M : Comparison of clinical characteristics of oral allergy syndrome between children grouped according to age. EAACI-WAO 2013, Milan, 2013,6,23.
3. 相原道子 : シンポジウム 蕁麻疹・食物アレルギーの臨床所見を読み解く 経皮感作と口腔アレルギー症候群. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 金沢, 2013,12,1.
4. 猪又直子, 長島真由美, 白田阿美子, 伊藤香世子, 相原道子 : 経皮感作によって発症したと考えられた食物アレルギーの検討-職業性と美容性の比較-. 第112回日本皮膚科学会総会, 横浜, 2013,6,15.
5. 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 : オレンジを含む多種の果物野菜によるPFASの1例. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 金沢, 2013,12,1.
6. 田中理子, 猪又直子, 鈴木亜希, 石田修一, 松浦みどり, 蘇原瑞恵, 相原道子 : ジェルカプセル感冒薬内服で発症した, ゼラチンによるアナフィラキシーショックの1例. 日本皮膚科学会第847回東京地方会, 川崎, 2013,1,19.
7. 若松美智子, 中村和子, 佐野 遥, 久田恭子, 守田亜希子, 松倉節子, 蒲原 毅, 内田真梨子, 白井秀治, 相原道子 : お好み焼き粉に繁殖したダニが原因と考えられたアナフィラキシーの親子例. 日本皮膚科学会第848回東京地方会, 川崎, 2013,5,18.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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 一郎	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講師
	北場 俊	公立学校共済組合 近畿中央病院皮膚科 医長
	松井 佐起	独立行政法人 労働者健康福祉機構 関西労災病院 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 (PFAS)の増加や若年化が懸念されている。本研究では、昨年度より OAS(PFAS)における非侵襲的な検査方法について検討を行っている。

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。

特異的 IgE 検査と Prick test にて陽性を示す食物抗原に対し、immunoblot 法や ELISA 法でも陽性を示す症例を認めた。また、特異的 IgE 抗体検査や Prick test で陰性を示す食物抗原に対して、immunoblot 法または ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。本研究において、OAS(PFAS)の診断に対し、prick test は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ため、immunoblot 検査や ELISA 検査の併用が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。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に対し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。しかし、それらの発症までの経過や病態については未だ不

明な点が多い。

OAS(PFAS)の診断は詳細な問診と疑わしい食品に対する特異的 IgE 抗体検査を参考に行われているが、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で昨年度より各種検査法の有用性について検討を行っている。

B. 研究方法

OAS(PFAS)患者 17 名に対し、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。さらに花粉との交叉反応性を ELISA の阻害実験にて確認した。

(判定方法) Immunoblot 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)。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。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 : 82%、特異的 IgE 抗体検査 : 64%、Immunoblot 法 : 64%、ELISA 法 : 30%であった。特異的 IgE 抗体検査にて陰性を示した食物に対して、他の検査で陽性を示す症例や陽性率が高い Prick test において陰性を示した食物に対しても、Immunoblot 法や ELISA 法で陽性を示す症例を認めた。OAS 症状を認めない花粉と交差反応を示す食物に対しても、これらすべての検査で陽性、一部の検査で陽性を示す症例を認めた。ELISA 法における阻害実験で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。それらの診断に対し、従来の特異的 IgE 抗体検査や

Prick test では偽陰性を示す食物がある。また、Prick test は侵襲的で、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がある。よって、Immunoblot 法や ELISA 法の併用が原因食物の同定、患者指導に有用であると考えられた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I. Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report. *J Dermatol*. 2013 Feb; 40(2): 124-5.
2. Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. *Allergol Int*. 2013 Mar;62(1):105-12.
3. Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, Katayama I, Masuzawa M, Nakashima Y. Epithelioid angiosarcoma of the skin with spontaneous regression. *J Dermatol*. 2013 Mar;40(3):215-7.
4. Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I. Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation. *Exp Dermatol*. 2013 Feb;22(2):98-101.
5. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):344-54.
6. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I. Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1. *J Dermatol*. 2013 May;40(5):413-4.
7. Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I. Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma. *Clin Exp Immunol*. 2013 Jun;172(3):507-12.

8. Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S. Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65.
9. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63910.
10. Tanaka A, Nakano M, Tani M, Kira M, Katayama I, Nakagawa J, Tahara K, Koh S, Goto S, Takahashi R. Adult case of Stevens-Johnson syndrome possibly induced by *Chlamydomyces pneumoniae* infection with severe involvement of bronchial epithelium resulting in obstructive respiratory disorder. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):492-4.
11. Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S. Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device. *Pharm Res*. 2013 Oct;30(10):2664-74.
12. Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I. CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit. *Br J Dermatol*. 2013 Jul;169(1):201-4.
13. Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I. First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1314-8.
14. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11-Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70.
15. Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I. Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa. *Allergol Int*. 2013 Dec;62(4):473-8.
16. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76416.
17. Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S. Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17945-50.
18. 片山一朗 見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え 発疹に潜む重症全身疾患 3 環状紅斑. *Modern Physician* 33(8):599-605. 2013
19. 片山一朗 TRP とアレルギー疾患. *アレルギーと神経ペプチド* 9:13. 2013
20. 片山一朗 アトピー性皮膚炎《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》. *Modern Physician* 33(2):160-164
21. 片山一朗 皮膚アレルギーに対する免疫療法. *臨床免疫・アレルギー科* 60(2):189-195
22. 片山一朗 加水分解コムギ含有石鹼によるアナフィラキシー. *日本医師会雑誌* 142(6):1305

(2) 学会発表

1. 小野慧美, 松村智加, 松井佐起, 木嶋晶子, 北場俊, 室田浩之, 片山一朗 大阪大学皮膚科における口腔アレルギー症候群(OAS)の検討. 第112回日本皮膚科学会総会. 横浜 2013.6.14-16
2. 小野慧美, 松村智加, 松井佐起, 木嶋晶子, 北場俊, 室田浩之, 片山一朗 口腔アレルギー症候群(OAS)の診断における免疫プロット、ELISA、immunoCAP、プリックテストの有用性に関する症例集積検討. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 金沢 2013.11.29-12.1

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

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

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

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 結果

1) アンケート調査結果

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

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

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

今後は石鹼液添加でも同様の解析をすすめ、比較検討していきたい。

E. 結論

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

F. 研究発表

(1) 論文発表

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

(2) 学会発表

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

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

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

食物依存性運動誘発アナフィラキシーおよび口腔アレルギー症候群の実態調査

研究分担者 塩飽 邦憲 島根大学 理事

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

行った。

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

C. 結果

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

(2) **FDEIAの原因食品と検査の陽性率**：FDEIA219症例の原因食品の割合は、小麦が61.7%と最も高く、続いて甲殻類(12.6%)、果物(7.4%)であった。小麦が原因となるFDEIAにおける特異的IgE検査の陽性率は、小麦37.2%、グルテン59.3%、-5グリアジン71.4%であった。16歳以上および16歳未満の症例における-5グリアジンの陽性率はそれぞれ77.0%(77/100症例)、25.0%(3/12症例)であった。甲殻類が原因となるFDEIAにおける特異的IgE検査の陽性率は、エビ29.6%(8/27症例)、カニ28.6%(6/21症例)であった。一方、SPTの陽性率は、エビ85.7%(18/21症例)、カニ75.0%(3/4症例)であった。

(3) **OASの原因食品と検査の陽性率**：OASの原因食品(計374食品)に対する内訳は、リンゴ57件(15.2%)、モモ49件(13.1%)、キウイ44件(11.8%)、メロン29件(7.8%)、バナナ17件(4.5%)、大豆16件(4.3%)、サクランボ4.0%(15件)の順に多かった。バラ科の果物が原因となるOASの症例のうち、リンゴ、モモ、サクランボ、西洋ナシ、アンズに対して症状を呈する症例は100症例(49.0%)であった。これらの症例における合併症の有病率は、花粉症69.0%(69症例)、アトピー性皮膚炎18.0%(18症例)、気管支喘息12.0%(12症例)、その他の合併症8.0%(8

症例)であった。特異的IgE検査の陽性率はリンゴ63.2%(36/57症例)、モモ71.7%(43/60症例)、Bet v1 60.4%(29/48症例)、Pru p3 10.9%(5/46症例)であった。バラ科の食品が原因食品となる症例での皮膚テストの陽性率は、リンゴ61.0%(36/59症例)、モモ72.0%(18/25症例)であった。

D. 考察

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

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

特異的IgEの陽性と全身症状の有無について検討する必要がある。

E. 結論

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

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

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

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

F. 研究発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

加水分解コムギアレルギーの予後調査と抗原性に関する検討

研究分担者	千貫 祐子	島根大学医学部皮膚科 講師
	福富 友馬	国立病院機構相模原病院臨床研究センター診断・治療薬開発研究室長
	岸川 禮子	国立病院機構福岡病院アレルギー科 医長
	松永佳世子	藤田保健衛生大学医学部皮膚科学講座 教授
	秀 道広	広島大学大学院医歯薬保健学研究院皮膚科学 教授
研究協力者	高橋 仁	島根大学医学部皮膚科 助教

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

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

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 結果

1. 加水分解コムギアレルギー患者の予後調査結果

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

2. グルパール19Sのアレルゲン性の検討

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

D. 考察

今回の予後調査により、加水分解コムギ含有石鹼の自己回収後2年以上経過した時点では、患者の約4分の1が略治の状態であることが明らかになった。これは、患者血清中の小麦抗原特異的IgEがほとんどの症例で低下していること、患者の末梢血好塩基球の小麦抗原に対する反応性が著しく低下していることと考え併せて、経皮感作による加水分解コムギアレルギーの場合、抗原を完全に排除すると比較的短期間で感作が低下することを示唆している。これは通常型の成人小麦アレルギーが難治性であることと対照的である。これらの治癒遷延例に対しては、

抗IgE抗体療法の有用性を調査する医師主導臨床研究が行われる予定である。

加水分解コムギの感作能に関しては、当該石鹼に含有されたグルパール19Sは比較的大きな分子量の成分を含有しており、このことが感作をおこす大きな要因となったことが考えられた。また、患者血清を用いたエピトープ解析結果から酸による加水分解中に生じた脱アミノ化も感作能に関与していると思われる。

E. 結論

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

F. 研究発表

- 論文発表
1. Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A, et al: Laminin γ -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose- α -1,3-galactose-bound allergens in beef. *Allergy*. 69: 199-207, 2014.
2. Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, et al: Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap (containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy. *Intern Med*. 53: 151-154, 2014.
3. Chinuki Y, Takahashi H, Dekio I, et al: Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization. *Contact Dermatitis*. 68: 86-93, 2013.
4. Morita E, Chinuki Y, Takahashi H: Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Dermatol Sci*. 71: 155-159, 2013.
5. Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, et al: Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 62: 229-238, 2013.

6. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, et al: Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap. *Allergol Int.* 62: 435-445, 2013.
 7. 千貫祐子, 伊藤和行, 武田真紀子, 他: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの4例. *日皮会誌*. 124: 179-183, 2014
 8. 千貫祐子, 森田栄伸: CD203c 測定の実際と蕁麻疹診療における位置づけ. *アレルギー・免疫*. 20: 234-235, 2013.
 9. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: セツキシマブと γ -gal IgE. *アレルギー・免疫*. 20: 1838-1842, 2013.
 10. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解小麦による小麦アレルギー. *MB Derma*. 205: 53-59, 2013.
 11. 千貫祐子, 森田栄伸: 加水分解コムギ含有石鹼による全身性小麦アレルギー. *アレルギー・免疫*. 20: 884-891, 2013.
 12. 千貫祐子, 森田栄伸: 食物アレルギーに対する低アレルゲン食とオマリズマブの試み. *日皮会誌*. 123: 2603-2605, 2013.
 13. 千貫祐子, 森田栄伸: 抗 EGFR 抗体製剤等による副作用～多様なアレルギー反応～. *日皮会誌*. 123: 2693-2695, 2013.
 14. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: 牛肉アレルギー患者 20 例の臨床的および血清学的解析. *日皮会誌*. 123: 1807-1814, 2013.
 15. 松木真吾, 千貫祐子, 新原寛之, 他: 診断に好塩基球活性化マーカーCD203c が有用であった豆乳アナフィラキシーの 1 例. 75: 496-498, 2013.
 16. 千貫祐子: 肉アレルギー (γ -gal). 症例を通して学ぶ食物アレルギーのすべて. 224-225, 海老澤元宏編, 2013.
 17. 千貫祐子, 森田栄伸: 皮膚即時型アレルギー疾患の診断に必要な基礎知識. *日皮会誌*. 123: 2219-2225, 2013.
 18. 足立厚子, 田中昭, 千貫祐子, 他: エピアレルギーにおける 70kDa 蛋白質の新規アレルゲンとしての可能性について. *アレルギー*. 62: 960-967, 2013.
 19. 千貫祐子, 高橋仁, 森田栄伸: がん治療薬と食物アレルギー. *静脈経腸栄養*. 28: 615-618, 2013.
2. 学会発表
1. 千貫祐子, 井上政弥, 川上耕史, 他: セツキシマブによるアナフィラキシーショックの 1 例, 第 137 回日本皮膚科学会宮崎地方会 宮崎市, 2014.
 2. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与, 第 25 回日本アレルギー学会春季学術大会, 横浜市, 2013.
 3. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー発症におけるマダニ咬傷の関与, 第 112 回日本皮膚科学会総会, 横浜市, 2013.
 4. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギー患者 28 例の発症原因と交差反応に関する検討, 第 77 回日本皮膚科学会東部支部学術大会, さいたま市, 2013.
 5. 千貫祐子, 石渡賢治, 高橋仁, 他: 牛肉アレルギーの発症原因と交差反応性に関する検討(続報) 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 鹿児島市, 2013.
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
- なし
- H. 健康危険情報**
- 高分子量の加水分解コムギ含有石鹼の継続的な使用により、経皮的に加水分解コムギに感作され、小麦製品の摂取による即時型アレルギー症状をきたすことがある。

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野))
分担研究報告書

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

研究分担者	松永 佳世子	藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 教授
研究協力者	矢上 晶子	藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 准教授
	佐野 晶代	藤田保健衛生大学 医学部皮膚科学 助教
	小林 束	藤田保健衛生大学 大学院医学研究科 大学院生 皮膚科学専攻
	中村 政志	藤田保健衛生大学 大学院医学研究科 研究生 皮膚科学専攻
	杉浦 伸一	名古屋大学 医学系研究科 医療システム管理学寄附講座 准教授
	佐々木 和実	(独) 製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセンター 情報解析課生体分子解析室 室長
	西嶋 桂子	(独) 製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセンター 情報解析課生体分子解析室 主査
	安宅 花子	(独) 製品評価技術基盤機構 バイオテクノロジーセンター 情報解析課生体分子解析室 主任

研究要旨

背景: 加水分解コムギ末グルパール 19S(GP19S)含有石鹼使用による即時型コムギアレルギーの健康被害は、化粧品に含まれる加水分解タンパク質が、経皮感作食物アレルギーを発生させるリスクがあることを日本アレルギー学会において「化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会」を設置し、明らかにしてきた。**方法:** GP19Sによるコムギアレルギーの実態調査、全国の医療施設 255 施設、1526 例に ELISA 法を施行し検査法の確立および予後調査を実施した。また、原因抗原の解析を行った。**結果:** 実態調査では 2020 例に上る症例の登録を得た(2014 年 2 月 20 日現在)。H25 年度は 3 つの研究結果を得た。1) GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて特異的 IgE 抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19S に対する特異的 IgE 抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていた。2) GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 γ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。**結論:** 患者登録システムにより、全国的な患者数の把握および実態調査を実施し、多くの患者は当該石鹼の使用中止後疾患が軽快化する傾向を示すことを明らかにした。グルテンの脱アミド化で生じた新規のアミノ酸配列がエピトープになると考えた。

A. 研究目的

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

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

会との連携を分担する。

B. 研究方法

1. グルパール 19S(GP19S)経皮感作コムギアレ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レルギーと考えられる症例を、医師の症例情報登録、患者問診票、および追加調査票により、全国より収集した。

1-2) 診断は日本アレルギー学会化粧品中のタンパク加水分解物に関する特別委員会の診断基準により確実例と診断できる症例を登録した。

1-3) 藤田保健衛生大学において、各施設より送付された血清を ELISA 法により GPS 特異的 IgE 抗体価を測定した。GP19S は 2013 年 11 月現在 255 施設より 1,526 例の血清送付症例があった。

1-4) 症例は施設内登録番号を付し連結可能匿名化し、個人情報管理を行った。可能な症例においては、経時的に GP19S 特異的 IgE 抗体価を測定した。

1-5) 血清送付時にコムギ、グルテン、 γ -5 グリアジンに対する IgE 抗体価の検査結果、GP19S によるプリックテスト結果の情報を得た。これらの陽性判定率を求め比較した。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例 116 例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状を比較した。臨床症状の重症度は、レベル 1：目の周りの痒み・腫れ、鼻水、レベル 2：全身の蕁麻疹、レベル 3：呼吸困難、下痢・嘔吐、レベル 4：血圧低下、意識消失(ショック)とした。

2. GP19S の抗原性の解析

2-1) 製造工程、及びその工程中サンプルを、片山化学工業研究所より入手した。各製造工程サンプルと血清中 IgE 抗体の反応を ELISA 法、及び Western Blotting 法により評価した。

2-2) 各試料をサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) に供した。

2-3) 各試料を SDS-PAGE で分離し、ゲル内トリプシン消化後、質量分析装置 (LC/MS/MS) に供し、アミノ酸配列を分析した。グルテン構成タンパク質の、 γ -グリアジン、 β -グリアジン、LMW-グルテニン、HMW-グルテニンについての、含有比、及び、グルタミンからグルタミン酸への変換率について評価した。

(倫理面への配慮)

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

C. 結果

1. GP19S 経皮感作コムギアレレルギーについて特異的 IgE 抗体価の推移と臨床症状の全国追跡調査

1-1) 2014 年 2 月までの確実症例全国調査の結果、女性 2,020 例(96%)、男性 87 例(4%)、平均 45.8 歳(1 歳男児~93 歳女性)が登録された。30~60 代の女性に多かった。

1-2) 全国都道府県別登録数では福岡県 296 例、北海道 123 例、東京都 123 例、大阪府 118 例、広島県 109 例であった。福井県が 3 例と最も低かった。

1-3) GP19S は 2013 年 11 月現在 255 施設より 1,526 例に施行できた。プリックテスト陽性、陰性と ELISA 法の陽性、疑陽性、陰性の比較の結果は以下の通りであった。プリックテストの陽性 886 例中 ELISA 法陽性は 642 例(72.4%)、疑陽性 78 例を入れた 720 例(81.3%)であり、ELISA 法陽性の 771 例中プリックテスト陽性は 642 例(83.3%)であった。

1-4) GP19S、コムギ、グルテン、 γ -5 グリアジンに対する特異 IgE 抗体がすべて施行された GP19S によるコムギアレレルギー症例の 597 検体の陽性判定率は GP19S が 76%、と最も高く、コムギ 43%、グルテン 48%、 γ -5 グリア

ジンは6%であった。

1-5) 経過の追えた404例(1246検体)の初回検査より経時的な特異的IgE抗体の価の推移を示した。減少傾向の悪い72例(17.8%)を除き多くの症例で抗体は減少していた。

1-6) コムギ摂取時の臨床症状の有無を確認できた症例116例について、コムギ摂取による最も重症な臨床症状と最終再診時点のコムギ摂取による症状では、当初レベル3,4の症例が、摂取時症状がない、あるいは、目が腫れるなどの軽度の症状に移行していることが判明した。

2.GP19Sの抗原性の解析

2-1) 製造工程中サンプルの抗原性評価

ELISAの結果、酸添加後、95℃に加熱した段階で従来の小麦アレルギー患者(CO-WDEIA)の血清中IgE抗体の反応はほぼ消失し、当該疾患患者(HWP-IWA)の反応が顕著になった。

2-2) SDS-PAGEの結果

酸添加直後の分解、95℃に加熱した際のスメア状分布などが確認されるとともに、中性での可溶性が増すなどの物性変化も確認された。Western Blottingの結果、(酸添加後)95℃に加熱した時点において、CO-WDEIAの反応性が大きく減弱するとともに、HWP-IWAにおいて低分子量から高分子量に分布する特徴的な反応が確認された。

2-3)各サンプルのサイズ排除クロマトグラフィーによる分子量分布の評価

酸添加直後、加熱時、中和時に特に大きな変化が生じ、2-1の実験において抗原性が顕著に増した段階にて、高分子量側に新たなピークの誕生が確認された。

2-4)アミノ酸配列の分析

初期原料であるグルテンで多く存在するHMW-グルテニンは酸添加直後に即座に減少し、工程を経る毎にLMW-グルテニンの存在比が多くなっていった。また、上記実験にて新たに生じたピークについても、LMW-グルテニンが多く検出された。

2-5)酸添加後、高温に加熱することでグルテンからグルタミン酸への変換率は増加した。

D. 考察

1. GP19Sによる即時型コムギアレルギー症例は2014年2月の時点で2107例となり、登録症例の増加は、少なくなっている。本症は女性が96%と圧倒的に多く、また、年齢も30~60歳代に多くなっていた。出荷石鹼個数と報告症例数をみるとなお、登録されていない症例もあることが推測される。

本症の診断にはGP19S 0.1%溶液にブリックテスト陽性であることを診断基準に明記した。このブリックテストが最も感度が高い。コムギを摂取できていてもブリックテストは陽性の症例もあるために、コムギ製品の摂取可否をブリックテストでは判定しがたい。これには、好塩基球活性化試験、グルテニンに対する特異抗体価がより有用であるとの、日本アレルギー特別委員会での報告もあり、今後の検討を要する点である。GP19Sの抗体は多くの症例で減少しており、やがて陰性化することが推測される。

また、コムギ摂取時の惹起症状も軽症となっており、症状の出現しない症例の数も多く認められた。

2. 加水分解コムギは、医薬部外品・化粧品品の汎用原料である。これまでにグルパール19S以外での甚大な副作用事例は無く、この抗原を詳細に解析することは、安全な医薬部外品・化粧品成分の規格設定において非常に重要であると考えられる。よって本研究では、グルパール19Sの製造工程サンプルの抗原性とタンパク質組成の特徴についての検討を行った。

グルパール19Sはグルテンに酸を添加し、加熱、pH4での等電点沈殿、中和、フリーズドライ、を主な工程としている。ELISA法、及びWestern Blotting法による血清中IgE抗体の

反応性評価から、塩酸添加後に 95 に加熱する工程で当該疾患に関する抗原が誕生すること、その際に CO-WDEIA の抗原は消失することが分かった。

また、SDS-PAGE の結果から、酸加熱処理の工程を経ることで、スメア状を呈する様な分子量分布、pH4 で不溶・中性で可溶という元来のグルテンから大きな物性の変化が起きていることも確認された。これらの結果から、グルパール 19S の抗原は、この物性変化に寄与した部分であると考えられた。

サイズ排除クロマトグラフィーの結果は、当該疾患に関する抗原の誕生と同時に、超巨大分子の形成を示していた。その成分は、LMW-グルテニンがリッチな、元来のグルテンとは大きく異なる組成であり、約 50%のグルタミンがグルタミン酸に変化したものであった。一方で、SDS-PAGE の結果では、超巨大分子の存在が認められず、グルタミン酸への変化によって生じた電荷が作用点となった、電気的な結合による巨大分子様凝集体であると考えられた。よって、グルパール 19S の主要抗原は LMW-グルテニンの脱アミド化物であると考えられた。

S. Denery-Papini らは、食品添加物の加水分解コムギで生じたアレルギーについて、 γ -グリアジンの繰り返し配列の脱アミド化が原因であったことを報告している。グルパール 19S 中の γ -グリアジンの検出率が決して低いものでは無い事も考慮すると、 γ -グリアジンについても検討が必要であると考えられる。

E. 結論

1. GP19S 経皮感作コムギアレルギーについて

特異的 IgE 抗体価と臨床症状の経時的推移について全国追跡調査を行い、GP19S に対する特異的 IgE 抗体価は減少しており、コムギ摂取もおおむね可能な症例が多くなっていた。

2. GP19S の抗原性は、グルテンから GP19S に

至る酸加熱処理の工程以降で顕著に認められ、グルテン中の LMW-グルテニン、及び、 γ -グリアジンが酸加熱処理によって脱アミド化され、ここで生じた新規のアミノ酸配列が GP19S のエピトープであると考えられた。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. 松永佳世子、矢上晶子、中村政志、佐野晶代、小林束：(旧)茶のしずくによる石鹼アレルギー。公衆衛生。2013;77:801-806.
2. 矢上晶子、松永佳世子：加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義。アレルギー・免疫。2013;20:224-232.
3. 古田加奈子、伊佐見真実子、矢上晶子、鶴田京子、田中紅、美浦麻衣子、廣川景子、亀山梨奈、稲葉弥寿子、鈴木加余子、松永佳世子：化粧品パッチテスト 2009 年のまとめ。J Environ Dermatol Cutan Allergol.2013;7:34-43.
4. 西村 景子、矢上晶子、佐野晶代、古田 加奈子、伊佐見 真実子、松永佳世子：化粧品パッチテスト 2010 年のまとめ。J Environ Dermatol Cutan Allergol. 2013;10:78-86.

(2) 学会発表

2-1) 国際学会

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

2-2) 国内学会

1. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤松眞木、橋本隆、松永佳世子。連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討。第 112 回日本皮膚科学会総会。2013.6.14-16. 神奈川。
2. 安藤亜紀、矢上晶子、佐野晶代、高橋正幸、沼田茂樹、岩田洋平、有馬豪、松永佳世子。コチニール色素によるアナフィラキシーの 1 例。第

- 264 回日本皮膚科学会東海地方会. 2013.6.23. 愛知.
3. 松永佳世子. 美肌を目的とした食品成分の利用における安全性と効果の実績. 第 13 回日本抗加齢医学会総会. 2013.6.29. 神奈川.
 4. 松永佳世子. アレルギー性疾患等. 第 37 回日本小児皮膚科学会. 2013.7.14. 東京
 5. 矢上晶子, 松永佳世子. 食物アレルギーの最新情報. 第 64 回日本皮膚科学会中部支部学術大会. 2013.11.2-3. 名古屋.
 6. 松永佳世子. グルパール 19S による経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 7. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギによる経皮感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 8. 中村政志, 矢上晶子, 相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA 法によるグルパール 19S 特異 IgE 抗体評価の有用性評価. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 9. 佐野晶代, 矢上晶子, 小林束, 中村政志, 有馬豪、岩田洋平、松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギー 57 例の予後調査. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 10. 矢上晶子, 松永佳世子, 杉浦伸一. 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30 東京.
 11. 中村政志, 矢上晶子, 佐野晶代, 佐々木和実, 西嶋桂子, 安宅花子, 松永佳世子. 加水分解コムギ含有石鹼により生じた即時型コムギアレルギーの抗原解析. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 12. 中村亮介, 中村政志, 矢上晶子, 酒井信夫、中村里香、安達玲子、齋藤嘉朗、相原道子、秀道広、千貫祐子、森田栄伸、松永佳世子、手島玲子. 加水分解コムギ感作血清中 IgE の EXiLE 法による検出とその有用性評価. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京.
 13. 北野高道、山下弘高、安達玲子、手島玲子、福富友馬、松永佳世子、稲垣直樹、田中宏幸. 加水分解コムギにより経皮感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響. 第 63 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28-30. 東京
 14. 松永佳世子. グルパール 19S による経皮感作コムギアレルギー全国疫学調査結果からみえてきたこと. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 15. 合原みち、矢上晶子、森田雄介、佐々木良輔、鈴木加余子、中村節子、稲垣とよみ、赤町眞木、橋本隆、松永佳世子. 連鎖販売による会員制化粧品シリーズによる接触皮膚炎の検討. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 16. 鈴木加余子、高橋正幸、森田雄介、田中紅、佐野晶代、岩田洋平、有馬豪、矢上晶子、松永佳世子. 化粧品による接触皮膚炎を疑いパッチテストを施行した症例 2012 年のまとめ. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 17. 中村政志, 矢上晶子, 相原道子、森田栄伸、秀道広、手島玲子、松永佳世子. ELISA 法によるグルパール 19S 特異 IgE 抗体評価を施行した全症例のまとめ. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 18. 佐々木和実, 西嶋桂子, 安宅花子, 中村政志, 矢上晶子, 佐野晶代, 松永佳世子. 加水分解コムギグルパール 19S の製造工程中試料の分子量分布変化と脱アミド化の確認. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 19. 矢上晶子, 松永佳世子, 杉浦伸一. 化粧品中のタンパク質等の安全性に関する緊急疫学調査. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 20. 松永佳世子. パッチテストで確定できたアレルギー性接触皮膚炎 2012 年度の疫学調査結果. 第 43 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会. 2013.11.29-12.1. 石川.
 21. 矢上晶子, 鈴木加余子、中村政志, 佐野晶代、岩田洋平、小林束、有馬豪、松永佳世子. 経皮感作に基づく魚類 (Parvalbumin) と豆類 (Phaseolin) による食物アレルギー. 第 266 回日本皮膚科学会東海地方会. 2013.12.8. 愛知.

2-3) 講演会

1. 松永佳世子. 成人発症の食物アレルギー：旧茶のしずく石鹸使用者のコムギアレルギーから学んだこと. エピペン Web シンポジウム. 2013.6.7.東京.
2. 松永佳世子. 接触皮膚炎を楽しく診るコツ. 長野県中北信皮膚科女性の会. 2013.7.20.長野県.
3. 松永佳世子. 食物アレルギーの New face：経皮感作・経粘膜感作食物アレルギー. 第18回那須ティーチイン学術集会. 2013.7.27.東京.
4. 松永佳世子. 接触皮膚炎を楽しく診るコツ. 第8回東京感染症アレルギーフォーラム. 2013.7.11.東京.
5. 松永佳世子. 経皮感作による食物アレルギー. 第13回皮膚疾患治療セミナー. 2013.9.12.愛知.
6. 松永佳世子. パッチテスト・プリックテストのすすめ. 秋田県皮膚科談話会. 2013.9.28.秋田.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

化粧品に含まれた加水分解コムギにより2107例の全身性の即時型コムギアレルギーが発症したことは重大な健康危険情報である。

茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー患者における末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験陽性率の経月的推移

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

研究要旨

【目的】茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーは石鹼の使用を中止することにより、徐々にグルパール19Sに対する過敏性が低下することが報告されている。本研究では、本疾患の治療率とグルパール19Sに対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)の陰性化率を検討する。

【方法】広島大学皮膚科外来を受診した茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギによる即時型コムギアレルギー患者108人を対象に石鹼使用中止後の治療率をKaplan-Meier法を用いて検討した。また、HRTを実施した例ではグルパール19Sに対する反応の陰性化率について同様に検討した。

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

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

A. 研究目的

茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギー患者(以後加水分解コムギアレルギー患者と略す)の石鹼使用中止後の治療率とグルパール19Sに対する末梢血好塩基球ヒスタミン遊離試験(HRT)の陰性化率を検討する。

B. 研究方法

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

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

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

(倫理面への配慮)

本研究は本学疫学研究倫理委員会の承認を得て行った。

C. 結果

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

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

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

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

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

症例は1/9例のみであった。

表1

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

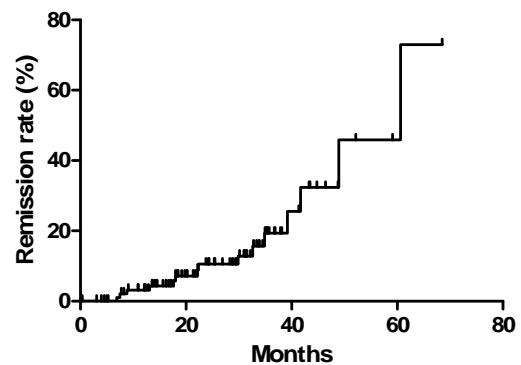


図1

D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yanase Y, Hiragun T, Yanase T, Kawaguchi T, Ishii K, Hide M: Application of SPR imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of type I allergy, *Allergol Int*; 62(2): 163-9, 2013.
2. Hide M, Hiragun M, Hiragun T: Diagnostic tests for urticaria, *Immunol Allergy Clin North Am*; 34(1): 53-72, 2014.
3. Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H, Hide M: The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap, *Allergol Int*; 62(3): 351-8, 2013
4. Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, Yanase Y, Bartels J, Schröder JM, Hide M: Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients, *J Allergy Clin Immunol*; 132(3): 608-15, 2013.
5. Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M: Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine, *Allergy*; 68(2): 229-35, 2013.
6. Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, Takahagi S, Yanase Y, Hiragun T, Mihara S, Hide M: Aspirin Augments IgE-Mediated Histamine Release from Human Peripheral Basophils via Syk Kinase Activation, *Allergol Int*; 62(4): 503-11, 2013.
7. Choi H, Tanaka M, Hiragun T, Hide M, Sugimoto K: Non-tumor mast cells cultured in vitro on a honeycomb-like structured film proliferate with multinucleated formation, *Nanomedicine*, 10(2): 313-319, 2014.
8. Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H: Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat

proteins in facial soap, *Allergol Int*; 62(4): 435-45, 2013.

9. Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CE, Hide M, Kaplan AP, Makris M, Simons FE, Zhao Z, Zuberbier T, Church MK; GA2LEN Taskforce on unmet needs in urticaria: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update, *Br J Dermatol*; 168(2): 455-6, 2013.
10. Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y, Mihara S, Haruta Y, Kohno N, Hide M: Elevated Serum IgE against MGL_1304 in Patients with Atopic Dermatitis and Cholinergic Urticaria, *Allergol Int*; 63(1): 83-93, 2014.
11. Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Sakamoto K, Hide M: Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis, *Sensors (Basel)*; 14(3): 4948-59, 2014.

<総説>

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

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

<原著（症例報告）>

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

<原著（研究）>

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

(2) 学会発表

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

12. 秀道広. 慢性蕁麻疹をいかにして治癒に導くか. 第43回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会シンポジウム. 2013. 12. 金沢.

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

加水分解コムギアレルギーの重症化に寄与する因子

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
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。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。

本研究では、相模原病院を受診した85例の当該疾患患者を対象として、当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにした。若年であることと、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。アレルギー疾患の合併、石鹼使用期間と臨床症状の重症度との関連は認められなかった。

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。当該疾患の重症化に関わる因子に関しては不明な点が多い。当該疾患の重篤な臨床症状に関わる因子を明らかにすることを本研究の目的とする。

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。

小麦摂取により出現したこれまで最も重篤であった症状の重症度に基づき、患者を1)眼・鼻粘膜症状限局群、2)全身性症状群(全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの)、3)アナフィラキシー群(皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち2つ以上の症状を有するもの)の3群の重症度に分け、重症度とその他の背景因子との関係を検討した。

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、加水分解コムギアレルギー症例85例を対象とした。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、

(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

解析に先立ち、小麦アレルギーによる誘発症状の因子分析を行った。表1に示すように、5つの因子が見出された。因子1が全身性アナフィラキシーを示す因子と解釈され、因子2が目や鼻に限局した局所症状、因子3が全身性皮膚症状を示す因子と解釈された。したがって、対象症例の重症度を、1) 眼・鼻粘膜症状限局群、2) 全身性症状群(全身性症状を有しているがアナフィラキシーには至っていないもの)、3) アナフィラキシー群(皮膚、消化器、呼吸器、血圧低下のうち2つ以上の症状を有するもの)の3群に分けることが妥当であると判断された。

3群における背景因子の比較を表2に示す。アナフィラキシー群で有意に年齢が低い傾向にあった。有意水準としてはMarginalであるが総IgE値、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価が高いほうが重症である傾向を認めた。これらのIgE抗体価と重症度の関係は、IgE抗体価の重要な交絡因子である「使用中止から初診までの期間」の影響を調整すると、統計学的に有意な関係となった(図1)。その他の因子で重症度に影響を与える明らかな因子は認められなかった。

表1. 誘発症状の因子分析(主因子法バリマックスローテーション)

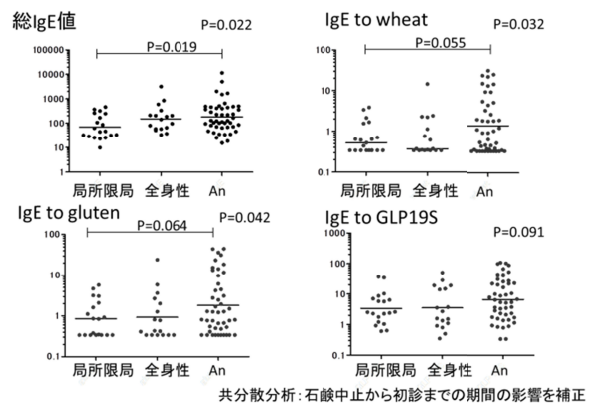
	回転後の因子行列 ^a				
	1	2	3	4	5
眼まぶた		.649			
鼻		.726			
顔全体			.402		.388
全身性皮膚症状	.351		.677		
呼吸器	.520				.348
消化器	.806				
血圧低下	.594				
頭痛				.753	
動悸					.389
喉のかゆみ					
だるさ					

因子抽出法: 主因子法
 回転法: Kaiserの正規化を伴うバリマックス法
 a. 7回の反復で回転が収束しました。

表2 初診時における小麦アレルギー症状の重症度と背景因子の関係

	眼・鼻粘膜 症状限局群	全身性症状 群	アナフィラキ シー群	P value
N	21	18	46	
初診時年齢 (yrs, mean)	43	47	39	0.05
性別(女性、%)	100%	100%	100%	n.s.
喫煙習慣あり(%)	19%	17%	7%	n.s.
石鹸使用状況				
使用期間(month, median)	30	30	30	n.s.
使用開始から発症までの期間(month, median)	20	23	20	n.s.
使用中止から初診までの期間(month, median)	9	11	10	n.s.
使用中止時の接触蕁麻疹症状あり(%)	57	78	70	n.s.
合併症(%)				
AR	62	61	43	n.s.
AD	5	11	15	n.s.
BA	5	17	7	n.s.
何らかの精神疾患	0	17	2	0.02
初診までの小麦アレルギー発作回数 が5回以上(%)	62	72	59	n.s.
運動誘発のエピソードあり(%)	90	89	98	n.s.
安静時誘発のエピソードあり(%)	43	67	67	n.s.
Skin prick test陽性症				
小麦(mm, mean)	1.5	1.7	2.1	n.s.
パン(mm, mean)	1.4	1.8	2.2	n.s.
グルパール19S 0.01(mm, mean)	3.3	3.2	3.8	n.s.
血清総IgE値 (IU/mL, median)	46.3	142	128	0.03
特異的IgE抗体価 (IU/mL, median)				
コムギ	0.52	0.37	0.91	0.11
グルテン	0.84	0.43	1.24	0.16
ω-5 gliadin	-0.34	-0.34	-0.34	0.05
グルパール19S	2.53	2.70	5.96	0.17

図1. 誘発症状の重症度と抗体価



D. 考察

石鹸使用期間や合併症は重症化と関係せず、IgE抗体価が最も重要な重症化因子であった。患者のfollow up時にもIgE抗体価の評価が重要である可能性を示唆している。

E. 結論

若年であることと、小麦、グルテン、グルパール19S特異的IgE抗体価高値が、加水分解コムギアレルギーの初診時の重篤な臨床症状と関係していることが明らかになった。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1) 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. in press
- 2) 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.
- 3) Sekiya K, Taniguchi M, Fukutomi Y, Watai K, Minami T, Hayashi H, Ito J, Tanimoto H, Oshikata C, Tsurikisawa N, Tsuburai T, Hasegawa M, Akiyama K. Age-Specific Characteristics of Inpatients with Severe Asthma Exacerbation. Allergol Int. 2013 Jun 25.
- 4) Nakazawa T, Khan AF, Yasueda H, Saito A, Fukutomi Y, Takai T, Zaman K, Yunus M, Takeuchi H, Iwata T, Akiyama K. Immunization of rabbits with nematode *Ascaris lumbricoides* antigens induces antibodies cross-reactive to house dust mite *Dermatophagoides farinae* antigens. Biosci Biotechnol Biochem. 2013;77(1):145-50.
- 5) 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.
- 6) 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 鱈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
- 7) 福富友馬 谷口正実 難治性喘息の概念・定義・疫学. 呼吸器内科 23 (2), p123-129, 2013
- 8) 秋山 一男 福富友馬 ハウスダストの構成アレルギー. アレルギー・免疫 20 (3), p86-93, 2013
- 9) 福富友馬 谷口正実 秋山一男. 喘息発症・難治化リスクとしての肥満 IgE practice 7(1), p21-24 2013
- (2) 学会発表
- 1) 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. 東京 2013.1.27
- 2) 福富友馬. 環境中の吸入性昆虫アレルギー. 第 4 回 横浜環境アレルギー研究会 横浜 2013.3.6
- 3) 福富友馬 谷口正実 柴田夕夏 粒来崇博 齋藤明美 安枝 浩 長谷川真紀 秋山一男. 成人喘息における感作抗原と喘息重症度の関係. 5 3 回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2013.4.21
- 4) 福富友馬. アレルゲンの特徴と診断法. 第 25 回アレルギー学会 春季臨床大会. 横浜 2013.5.11
- 5) 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 横浜 2013.5.11
- 6) 柴田夕夏 福富友馬 三井千尋 谷口正実 秋山一男. 日本における薬剤アレルギーおよびアナフィラキシーの有病率およびリスクファクター. 第 25 回アレルギー学会春季臨床大会. 横浜. 2013.5.11
- 7) 福富友馬. 吸入性アレルギー: 最近の話題. 第 44 回 日本・職業環境アレルギー学会 総会. 相模原 2013/7/6
- 8) 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. 横浜 2013/10/19
- 9) 福富友馬. 室内環境のカビ・ダニ・花粉・その他の生物由来アレルギーとその対応. 第 57 回生活と環境全国大会 公開講座. 高松. 2013/11/1
- 10) 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ギー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. 東京 2013.11.29
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
なし
- H. 健康危険情報**
なし

口腔アレルギー症候群に関する血清学的検討

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	公立丹南病院 耳鼻咽喉科 科長
	高橋 昇	福井総合病院 耳鼻咽喉科 医長
	杉本 千鶴	社会保険福井病院 耳鼻咽喉科 医長
	河野 陽子	ここの内科耳鼻咽喉科 副院長
	森 繁人	森クリニック 院長

研究要旨

平成 24 年度口腔アレルギー症候群 (OAS) に関する大規模アンケート調査を実施した。平成 25 年度は、OAS 症状の有無を記述式アンケートにて確認し、同意を得られた患者から採血し、抗原特異的 IgE/IgA/IgG およびイムノコンポーネントの検討をした。その結果、シラカバ・ハンノキ・ヒノキ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。ラテックスに対する抗原特異的 IgE は両群とも低かった。抗原特異的 IgA は両群間で差が認められなかった。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で高率に陽性となった。イムノコンポーネント解析では、PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった。結論として、本調査における OAS は花粉蛋白が多く、ラテックス関連はまれであった。一方で OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

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アレルギー反応を惹起する病態であるとされている。原因食物摂取後、数分以内に口腔を中心とした掻痒感・しびれ・粘膜浮腫などが出現する。喘鳴・嘔吐・皮疹などの全身症状が起こる場合もあるが、非常にまれである。狭義では、原因抗原の花粉蛋白 (pollen-food allergy syndrome: PFAS) やラテックス (Latex fruit syndrome: LFS) との交差反応症状とされている。昨年度、OAS の花粉症との関連の大規模アンケート調査を実施し、喘息、食物アレルギー、薬剤アレルギーやラテックスアレルギーとの関連、および花粉症との関連を報告した。そこで今回、OAS 症状を持つ患者の血清学的検討を実施することにした。

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。アンケートにて OAS 症状を確認し、同意を得られた患者 (コントロール群 50 名、OAS 群 49 名) に対して血清学的調査 (IgE 33 種・IgA 99 種・IgG 99 種) を実施した。抗原特異的 IgE 測定は MAST33 にて、抗原特異的 IgA/IgG 測定は IgA/IgG96 Standard Food Panel; Ambrosia 社および IgA/IgG Pain Killer Panel; Ambrosia 社を用いた。また、同様に同意を得られた患者 (コントロール群 151 名、OAS 群 249 名) に対して採血を行い、血清中のイムノコンポーネント (PR-10: 10 種、LTP: 9 種) に対する ImmunoCAP 法; Phadia 社にて測定した。いずれも class II 以上を陽性として判定した。

(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。また、同意を得て採血した血清は、番号識別にて取り扱うことにより、個人が特定できない形式にて解析した。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. 結果

シラカバ花粉(control; 4%, OAS; 30%: $p < 0.05$)・ハンノキ花粉(0%, 12%: $p < 0.01$)・ヒノキ花粉(10%, 49%: $p < 0.05$)花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率が OAS 群で有意に高かった。一方、スギ花粉に対する抗原特異的 IgE の陽性率は両群間で差がなかった(34%, 59%: $p = 0.4078$)。ラテックスに対する抗原特異的 IgE の陽性率は両群とも低かった(2%, 6%: $p = 0.6777$)。

96 種の食物抗原特異的 IgA の陽性率はいずれも低率であり、両群間で差が認められなかった。一方、大部分の食物抗原特異的 IgG 陽性率は両群間で差が認められなかったが、以下の食物で有意差が認められた。 $p < 0.0001$; カレー粉(8%, 45%), カキ(24%, 84%), サトウキビ(0%, 27%), キュウリ(0%, 20%), $p < 0.01$; パナナ(2%, 8%), パイナップル(0%, 18%), ブロッコリー(0%, 14%), モヤシ(0%, 14%), オート麦(0%, 4%), グルテン(6%, 14%), ショウガ(2%, 20%), トウガラシ(2%, 22%), バニラ(12%, 37%), ビール酵母(6%, 27%), $p < 0.05$; スイカ(0%, 12%), キャベツ(0%, 12%), トマト(0%, 12%), ニラ(2%, 14%), タケノコ(6%, 22%), マッシュルーム(2%, 14%), 全麦(4%, 14%), アワビ(8%, 27%), ビール酵母(14%, 51%)。

鎮痛剤に対する抗原特異的 IgA は、イブプロフェンのみ OAS 群で有意に高率であった(4%, 29%: $p < 0.001$)。一方、鎮痛剤に対する抗原特異的 IgG は OAS 群で 3 種類すべて高率に陽性となった; アセトアミノフェン(4%, 33%: $p < 0.001$), サリチル酸(6%, 35%: $p < 0.001$), イブ

プロフェン(18%, 92%: $p < 0.0001$)。これは、3 種いずれかが陽性(class II 以上)は、49 名中 47 名(92%)であり、偽陽性(class I)も含めると OAS 群 49 名全員が 3 種いずれかの鎮痛剤特異的 IgG が陽性であった。

PR-10 蛋白群の 10 種類の抗原構成成分のうち 9 種類において OAS 群で有意に高率に陽性であった; Bet v1/シラカバ花粉(9%, 29%: $p < 0.0001$), Aln g1/ハンノキ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Cor a1.0101/ハシバミ花粉(7%, 27%: $p < 0.0001$), Ara h8/ピーナッツ(2%, 17%: $p < 0.0001$), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(5%, 25%: $p < 0.0001$), Gly m4/大豆(2%, 11%: $p < 0.0001$), Mal d1/リンゴ(6%, 25%: $p < 0.0001$), Pur p1/モモ(5%, 21%: $p < 0.0001$), Api d8/セロリ(0%, 3%: $p = 0.0270$), Act g1/キウイ(1%, 4%: $p = 0.0974$)。また、両群に共通して、花粉抗原が単独で陽性となる症例はあるが、食物抗原が単独で陽性となる症例は存在しなかった。一方、OAS 群の食物抗原陽性者において、実際に症状が発現しているかを検討したところ、Pur p1/モモ(抗原陽性者 53 名, 有症者 37 名; 70%), Mal d1/リンゴ(62 名, 27 名; 44%), Act g1/キウイ(9 名, 5 名; 56%), Api d8/セロリ(8 名, 2 名; 25%), Gly m4/大豆(28 名, 3 名; 11%), ピーナッツ(41 名, 2 名; 5%), Cor a1.0401/ヘーゼルナッツ(62 名, 2 名; 3%)というように、食物抗原が陽性でも実際に OAS 症状が出ている率は食物間で大きな差があった。

LTP 蛋白群 9 種すべて陽性率は極めて低く、両群間での差も認められなかった; Art v 3/ヨモギ花粉(control; 0%, OAS; 0.7%: $p = 0.3775$), Ole e7/オリーブ花粉(0%, 0%), Par j2/ヒカゲミズ花粉(0%, 0%), Pla a3/プラタナス花粉(0%, 0%), Ara h9/ピーナッツ(0%, 0%), Cor a8/ヘーゼルナッツ(0%, 0%), Jug r3/クルミ(0%, 0%), Pur p3/モモ(0.4%, 0.7%), Tri a14/小麦(0%, 0.7%)。

D. 考察

抗原特異的 IgE の検討結果より、福井県の OAS 患者は花粉抗原陽性者が多く、ラテックス抗原陽性者はほとんど認められなかった。すなわち、花粉を感作抗原とした PFAS が多く、ラテックスを感作抗原とする LFS が少ないことが示された。このことは、イムノコンポーネント解析の結果からも裏付けられる。PR-10 蛋白群である Bet v1/シラカバ花粉・Aln g1/ハンノキ花粉が感作抗原と考える Mal d1/リンゴ・Pur p1/モモ・Api d8/セロリ・Act g1/キウイなどの OAS 患者が示された。従来報告のあるように、シラカバ・ハンノキ花粉が日本人の OAS の主要素であるという報告と一致している。

今回の IgE 解析において、ヒノキ花粉と OAS の関連が示唆された。一方で、スギ花粉と OAS との関連が低いことが示唆された。一般的に、スギ花粉のイムノコンポーネントである Cry j1 や Cry j2 とヒノキ花粉のイムノコンポーネントの Cao-1 は交差反応があるとされている。海外では、ヒノキ花粉とモモとの交差反応の報告がある。しかし、国内において花粉症患者の大半を占めるスギ花粉症患者に OAS 症状を訴える人は非常にまれである。ヒノキ花粉/Cao 1 とスギ花粉/Cry j1/Cryj2 との違いを比較検討することは、OAS の成立機序や交差反応機序を解明するためには興味深いと考える。

IgA は粘膜免疫に強く関与する。しかし、今回の検討において、食物抗原特異的 IgA の陽性率は 96 種すべてで低率であり、control 群と OAS 群の間に有意差も全く認められなかった。このことは、OAS の感作成立が、花粉抗原を主とする class II アレルギーであることを裏付ける結果と考えるが、negative data であるため明確な裏付けにはなっていない。

IgG は感作後期において発現する。一説では、遅発性アレルギー反応に関与しているという報告もある。96 種の食物抗原の大部分は、両群間で有意差は認められなかったが、23 種において

有意に OAS 群で特異的 IgG が陽性となった。このことは、昨年度に報告した大規模アンケート調査における、食物アレルギー（全身症状）の既往のある人に OAS 患者が多いという結果に一致する。一概に、特異的 IgG を遅延型アレルギーと結びつけることは危険であるが、何らかの関連が示唆されたと考える。

鎮痛剤との関連も示唆された。鎮痛剤特異的 IgA はイブプロフェンのみ OAS 群で高率となったが、特異的 IgG は 3 種すべてで OAS 群に高率に陽性となり、偽陽性も含めると OAS 群の全員（100%）が 3 種のうちいずれかが陽性となった。以前より、食物アレルギー負荷試験における NASID 刺激やアスピリン喘息など、アレルギー関連症状と鎮痛剤との関連が認められている。このことから、鎮痛剤が（食物）アレルギーの感作・発症などを含めた何らかの adjuvant factor になっている可能性が示唆された。鎮痛剤の使用歴や常用歴と OAS 症状の発現との関係を調査することも興味深い。

イムノコンポーネント解析では、冒頭に述べたように、日本人において OAS 症状の発現に PR-10 蛋白群による PFAS の存在が確認された。一方で、同様の交叉蛋白抗原である LTP 蛋白群は control 群と OAS 群の両群ともに陽性率が低く有意差も認められなかった。PR-10 蛋白は、植物間で相同性が高い共通抗原であるが、抗原性が不安定で加熱や酵素処理に非常に弱く、容易に抗原性を失う。そのため、全身的・重篤なアレルギー症状が発現しにくいと考えられている。LTP 蛋白群も同様に相同性が高い共通抗原であるが、比較的安定しており加熱や酵素処理に抵抗的で、そのため全身症状を引き起こすとされている。今回の検討において、OAS 群で PR-10 蛋白群の陽性率は高率であったが、LTP は低率であった。ヨーロッパでは LTP 蛋白群である Art v 3/ヨモギ花粉・Ole e7/オリーブ花粉・Par j2/ヒカゲミズ花粉・Pla a3/プラタナス花粉が原因の花粉症患者が多いが、日本国内では比較的少ない。日本人の LTP による PFAS

が、PR-10 と比較して非常に少ないため、国内における OAS の重症化が比較的まれであることが示唆される。全国的な大規模調査により、国内の OAS 患者に占める、全身症状（または重篤な症状）の発現率を調査し、海外の報告と比較することも興味深い。

E. 結論

国内(福井県)の OAS は PFAS が多く、LFS はまれであった。OAS と鎮痛剤との何らかの関連が示唆された。また、海外の報告と同様に、日本人の OAS の原因の 1 つとして、PR-10 蛋白の交差反応が存在することが確認された。

F. 研究発表

(1) 論文発表

1. Yamada T, Saito H, Fujieda S: Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):632-639.e5.
2. Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamiyo 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.
3. Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N.: Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population. *PLoS One.* 2013;8(12):e80941.
4. Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A.: Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells. *PLoS One.* 2013;8(10):e76160.
5. Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S: Cystatin SN upregulation in patients

with seasonal allergic rhinitis. *PLoS One.* 2013;8(8):e67057.

6. Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M.: Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population. *Allergy.* 2013;68(1):92-100.

(2) 学会発表

1. 大澤陽子, 森川太洋, 伊藤有未, 小嶋章弘, 高橋 昇, 杉本千鶴, 森 繁人, 藤枝重治: 福井県における口腔アレルギー症候群の調査報告(第2報). 第63回日本アレルギー学会 2013.11.28. 東京
2. 二之宮貴裕, 徳永貴広, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の全高校生を対象としたアレルギーに関する疫学調査について. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28. 東京
3. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 大澤陽子, 藤枝重治: 便通異常と乳酸菌常用摂取がアレルギー疾患の発症・寛解に与える影響 - 福井県高校生における疫学的解析. 第63回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2013.11.28. 東京
4. 大澤陽子, 伊藤有未, 杉本千鶴, 森 繁人, 藤枝重治: 口腔アレルギー症候群の血清学的検討 第26回日本口腔・咽頭科学学会 2013.9.12. 名古屋
5. 徳永貴広, 二之宮貴裕, 意元義政, 坂下雅文, 大澤陽子, 藤枝重治: 福井県の高校生を対象としたアレルギー性鼻炎に関する疫学的解析. 第52回日本鼻科学会. 2013.9.
6. Ninomiya T, Tokunaga T, Osawa Y, Fujieda S: The factors of development and remission of allergic disease - an epidemiological analysis in Fukui. 16th Asian Research Symposium in Rhinology. 2013.8.
7. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 当院における年代別花粉症症状調査 第25回日本アレルギー学会春季臨床大会 2013.5.12. 横浜
8. 大澤陽子, 森川太洋, 藤枝重治: 小児と成

人の花粉症症状の違い, 第 31 回日本耳鼻
咽喉科免疫アレルギー学会, 2013.2

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

当科を受診した小麦アレルギー患者のまとめ

研究分担者	横関 博雄	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	教授
研究協力者	芝間 さやか	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	医員
	宇賀神 つかさ	東京医科歯科大学大学院	皮膚科学分野	助教

研究要旨

2009年から2012年に当科を受診した加水分解小麦アレルギー患者について、症状や検査結果の傾向を分析し、さらに経時的な評価を行った。主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は従来的小麦アレルギーに比べて低かった。小麦・グルテン特異的IgE抗体の陽性率は5グリアジンに比し高い傾向にあった。石鹼の使用を中止した後、小麦特異的IgE抗体は、多数の症例で低下した。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは2例だが、1例はIgE抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在し、複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

A. 研究目的

当科を受診した小麦アレルギー患者の傾向について解析する。

B. 研究方法

2009年から2012年に当科を受診し、加水分解小麦アレルギーが疑われた患者(Hydrolyzed wheat protein、以下HWP群)30人(18-82歳)、従来的小麦アレルギーが疑われた患者(Wheat protein、以下WP群)7人(31-71歳)を対象とし、症状・検査結果(RAST、プリックテスト、好塩基球活性化試験(CD203c))について一部経時的に評価した。

C. 結果

HWP群では80%(24人/30人)に小麦摂取後の眼瞼・顔面の腫脹を認めた。アナフィラキシーを呈したのは、HWP群が36.7%(11人/30人)：WP群では85.7%(6人/7人)であった。そのうち、運動により誘発されたFDEIAと診断され

たのは、HWP群では63.6%(7人/11人)：WP群では100%(6人/6人)であった。

RASTでは、小麦特異的IgE抗体の陽性率は、HWP群が34.6%(9人/26人)：WP群が57.1%(4人/7人)、グルテンの陽性率は、HWP群が36.8%(7人/19人)：WP群が100%(1人/1人)、5グリアジンの陽性率は、HWP群が4.8%(1人/21人)：WP群が100%(2人/2人)だった。プリックテストでは、加水分解小麦の陽性率は(HWP群のみで施行)、60.7%(17人/28人)だった。小麦(トリエ)の陽性率はHWP群が34.6%(9人/26人)：WP群が66.7%(4人/6人)だった。好塩基球活性化試験は、HWP群のうち4例(Responder 3例、Non-responder 1例)で検討し、Responder全例でグルパール19Sによる好塩基球の活性化を確認した。HWP群の患者については、日本アレルギー学会の診断基準に従い、17人が確定例、3人が疑い例と診断した。

茶のしずく石鹼の使用と、重症例では小麦摂取を禁じ、検査結果を経時的に評価した。小麦

特異的 IgE 抗体は、83.3% (5 人/6 人) で 21 ヶ月以内に陰転化した。プリックテストで経過を追った症例は 2 例であるが、18 ヶ月以内で 1 例は陰転化した、1 例は陽性のままであった。好塩基球活性化試験は、66.7% (2 人/3 人) で、経時的に活性化の減弱を認めた。

D. 考察

HWP 群は、主症状は眼瞼・顔面の腫脹であり、アナフィラキシーを呈する頻度は WP 群に比し低い傾向にあった。また HWP 群では、小麦・グルテン特異的 IgE 抗体の陽性率が 5 グリアジンに比し高い傾向にあり、これらは千貫らの報告と同様であった (Chinuki et al. *Allergology International*, 2012)。治療後、経時的な評価を行ったが、小麦特異的 IgE 抗体は、多数の症例で、陰転化・低下傾向を認め、これまでの報告と合致した (千貫ら. *MB Derma*, 2013; Hiragunet al. *Allergology International*, 2013)。好塩基球活性化試験も同様の傾向が見られた。プリックテストで経過を追ったのは 2 例であるが、1 例は IgE 抗体が検出感度以下まで低下したにも関わらずプリックテストは陽性のままであった。

E. 結論

経時的な評価では、検査結果が解離する症例も存在した。複数の検査結果を併せて判断する必要があると思われる。

F. 研究発表

(1) 論文発表

- 1) Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H. Acrosyringial Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis. *Acta Derm Venereol.* 10;93(1).2013.
- 2) Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H. Sasaki S, Uchida S. Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands. *J Dermatol.* 70(1):26-33.2013.

- 3) Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H. Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis. *J Dermatol.* 40(11) 886-890.2013.
- 4) Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H. Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T. Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332. *JAMA Dermatol.* 2013 Nov 1;149(11):1308-13.
- 5) Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H. Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma. *Clin Immunol.* 2013 Oct;149(1):1-10.
- 6) Higuchi T, Satoh T, Yokozeki H. Using CD40 Ligand Expression to Detect Antigen-specific T Cells in Patients with Drug Eruptions. *Acta Derm Venereol.* 2013 May 27
- 7) Saeki K, Satoh T, Yokozeki H. $\alpha(1,3)$ Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2013 Sep;133(9):2161-9.
- 8) Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H. Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis. *Immunology.* 2013 Sep;140(1):78-86.
- 9) Okiyama N, Sugihara T, Oida T, Ohata J, Yokozeki H. Miyasaka N, Kohsaka H. T lymphocytes and muscle condition act like seeds and soil in a murine polymyositis model. *Arthritis Rheum.* 64(11): 3741-9.2012.
- 10) Sekine R, Satoh T, Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H. Anti-pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior. *Exp Dermatol* 21: 201-204.2012.
- 11) Kanai Y, Satoh T, Igawa K, Yokozeki H. Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis. *Acta Derm-Venereol* 92: 367-371.2012.
- 12) Kishi Y, Higuchi T, Phoon S, Sakamaki Y, Kamiya K, Riemekasten G, Akiyoshi K, Weigert MG, Tsubata T. Apoptotic marginal zone deletion of anti-Sm/ribonucleoprotein B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012 May 15;109(20):7811-6. doi: 10.1073/pnas.1204509109. Epub 2012 Apr 30.
- 13) Matsushima Y, Satoh T, Yamamoto Y, Nakamura M,

Yokozecki H. Distinct roles of prostaglandin D2 receptors in chronic skin inflammation. *Mol Immunol.* 2011 304-310.

- 14) Ugajin T., Satoh T, Kanamori T, Aritake K, Urade Y, Yokozecki H. FcεRI, but not FcγR, signals induce prostaglandin D2 and E2 production from basophils. *Am J Pathol.* 2011 179:775-82. 2011.
- 15) Yamamoto Y, Otani S, Hirai H, Nagata K, Aritake K, Urade Y, Narumiya S, Yokozecki H., Nakamura M, Satoh T. Dual functions of prostaglandin D2 in murine contact hypersensitivity via DP and CRTH2. *Am J Pathol* 179:302-14. 2011
- 16) 横関博雄、アクセサリーオーガンとオーラルケアの化粧品学 エチケットのサイエンス 発汗の機序と発汗異常を伴う疾患、日本化粧品学会誌、36巻2号 Page108-113、2012.
- 17) 横関博雄、接触皮膚炎診療ガイドラインダイジェスト、最新の疾患別治療マニュアル、19-20、2012
- 18) 佐藤貴浩, 横関博雄, 片山一朗, 室田浩之, 新樹, 朴 紀央, 椛島健治, 中溝 聡, 高森建二, 塩原哲夫, 三橋善比古, 森田栄伸、日本皮膚科学会ガイドライン 慢性痒疹診療ガイドライン：Source：日本皮膚科学会雑誌 122： 1-16、2012.
- 19) 横関博雄：【最新の膠原病診療-そのパラダイムシフト】ステロイド外用薬の使い方と留意点、日本医師会雑誌：140、2331-2335、2012.
- 20) 横関博雄：皮膚アレルギー疾患における核酸医薬療法、Jpn J Clin Immunol, 35(2), 107-111, 2012.

(2) 学会発表

- 1) 横関博雄：「花粉症とアトピー性皮膚炎」公益財団法人日本アレルギー協会 アレルギー研修会（賛助会員向け）、2013年3月1日、東京（講演）
- 2) 横関博雄：「スギ花粉皮膚炎アップデート」千代田区耳鼻科医会講演会、2013年3月22日、東京（招待講演）
- 3) 横関博雄：「発汗異常を伴う皮膚アレルギー疾患：アップデート」つくば皮膚フォーラム、2013年4月25日、つくば市（招待講演）
- 4) 横関博雄：「アトピー性皮膚炎の病態と新規治療法」第6回 NAGASAKI DERMATOLOGY FORUM、2013年7月4日、長崎市（招待講演）

- 5) 横関博雄：「ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診療・考え方」第40回東三河皮膚科フォーラム、2013年9月5日、豊橋市（招待講演）
- 6) 横関博雄：「スギ花粉症皮膚炎の病態と治療」第2回日本眼科アレルギー講習会、2013年10月5日、東京
- 7) 横関博雄：「発汗異常と皮膚アレルギー：アップデート」第43回名古屋しゃちほこ皮膚科セミナー、2013年10月5日、名古屋市（招待講演）
- 8) IGAWA K., HORIE K., YUSA K., YOKOZEKI H., KATAYAMA I., TAKEDA. J.: Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. International Investigative Dermatology. 8th - 11th May 2013, Edinburgh, Scotland
- 9) IGAWA K.: Efficient keratinocytes differentiation from transgene-free human induced pluripotent stem cell line: Implication for therapeutic application. 第8回箱根カンファレンス 2013年8月24、25日 淡路島。(招待講演)
- 10) Saeki K., Satoh T., Yokozecki H. : Basophils require interaction with CD49b(+)/c-kit(+) cells through L-selectin for induction of immunoglobulin E-mediated chronic allergic inflammation. 第42回日本免疫学会学術集会. 2013.12.11. 千葉. (一般演題)
- 11) 高山 かおる：職業性アレルギー性皮膚疾患の診療のこつ アレルギーの臨床(0285-6379)34巻1号 Page98-99(2014.01)
- 12) 高山 かおる：臨床と基礎のクロストークから生まれる接触皮膚炎の新世界 接触皮膚炎ガイドラインを知っていますか？ 活用方法について J EDCA (1882-0123)7巻5号 Page379(2013.11)
- 13) 高山 かおる, 横関博雄, 戸倉 新樹, 松永 佳世子, 片山 一朗, 池澤 善郎, 矢上 晶子：職業アレルギーガイドライン 2013 刊行記念シンポジウム 職業性アレルギー皮膚疾患 日本職業・環境アレルギー学会雑誌(1349-5461)21巻1号 Page33(2013.06)
- 14) 高山 かおる：接触皮膚炎診療ガイドライン。日本皮膚科学会第76回東京支部学術大会、2013年2月16-17日、東京
- 15) 高山 かおる：接触皮膚炎診療ガイドラインを上

手に使おう. 第 112 回日本皮膚科学会総会,2013 年 6 月 14-15 日,横浜市 (教育講演)

- 16) 宇賀神つかさ: グローブアレルギー (型、型): キンバリークラーク株式会社.2013.9.6. 横浜市. (講演)
- 17) 西田圭吾、宇賀神つかさ、山崎哲、鈴木純子、三田征治、久保允人、横関博雄、平野俊夫: 亜鉛結合蛋白は好塩基球のサイトカイン産生を調節する. メタロバイオサイエンス研究会 2013.9.26. 静岡.
- 18) 加藤恒平、西澤綾、佐藤貴浩、横関博雄: 無汗性外胚葉形成不全症患者に対するアンケート調査 - アトピー性皮膚炎の合併との関連について - .第 21 回日本発汗学会総会 .2013.8.30 ,31 . 松本市 . (一般演題)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 健康危険情報

なし

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
森田栄伸	食べたあと運動するとショックになる食物アレルギーがあると聞きましたがどのようなものですか？	宮地良樹	続・患者さんから浴びせられる 皮膚疾患100の質問～達人はどう答え、どう対応するか～	メディカルレビュー社	東京	2013	54-55
森田栄伸 千貫祐子	Molecular allergology(MA)によるアレルギー特異的IgE抗体価の測定は職業性蕁麻疹(職業性接触蕁麻疹)の診断に有用か？	協和企画	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013	協和企画	東京	2013	96-97
森田栄伸	食物依存性運動誘発アナフィラキシー	海老澤元宏	症例を通じて学ぶ年代別食物アレルギーのすべて	南山堂	東京	2013	212-213
森田栄伸	経皮感作とアレルギーマーチ	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	56-57
森田栄伸	食物依存性運動誘発アナフィラキシー(FDEIA)診断の決め手 FDEIAの診断に迷うときの解決法は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患100の解決法～その時達人はどのように苦手皮膚疾患を克服したか？～	メディカルレビュー社	東京	2014	60-61
片山一朗	蕁麻疹 蕁麻疹の類症 71.アトピー性皮膚炎と蕁麻疹の関係 診る・わかる・治す	古江増隆	皮膚科臨床アセット16 蕁麻疹・血管性浮腫 パーフェクトマスター	中山書店	東京	2013	306-311
片山一朗	膠原病および類似疾患 9.Sjogren症候群	瀧川雅浩 渡辺晋一	皮膚疾患の最新の治療2013-2014	南江堂	東京	2013	90
片山一朗	炎症性皮膚疾患 第12章 膠原病とその類症	橋本 隆 岩月啓氏 照井 正	標準皮膚科学	医学書院	東京	2013	158-185
片山一朗	様々な皮膚疾患と関連領域 第33章 粘膜炎とその関連疾患	橋本 隆 岩月啓氏 照井 正	標準皮膚科学	医学書院	東京	2013	547-557
片山一朗	掌蹠膿疱症 第1章 各疾患の診断と治療 I.湿疹と類症	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイントー	医薬ジャーナル	東京	2013	50-54
片山一朗	アトピー性皮膚炎 ポケットサイズのステロイド	宮坂信之	診療マニュアル	新興医学出版社	東京	2013	148-153
千貫祐子	肉アレルギー(α-gal)	海老澤元宏	症例を通じて学ぶ年代別食物アレルギーのすべて	南山堂	東京	2013	224-225
千貫祐子	小麦アレルギーの多彩な症状と対応抗原	宮地良樹	WHAT'S NEW in 皮膚科学 2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	50-51
佐藤貴浩	紅斑の発症メカニズム	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店	東京	2013	7-11
高山かおる	成人Still病に伴う紅斑の症状・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅斑症と痒疹群」	中山書店	東京	2013	91-95

岡 恵子	点状紅斑の概念・病態・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	149-152
沢田泰之	手掌紅斑の概念・病態・診断・治療	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	153-157
佐藤貴浩	痒疹の定義・分類	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	166
宇賀神つかさ	痒疹発症における好塩基球の役割.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	167-171
佐藤貴浩	急性痒疹・亜急性痒疹の概念・病態・症状.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	172-173
西澤 綾	急性痒疹・亜急性痒疹の診断・治療・生活指導.	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	174-178
横関博雄	慢性痒疹の定義・分類・症状・病理・診断・鑑別診断	古江増隆 横関博雄	皮膚科臨床アセット18「紅班症と痒疹群」	中山書店.	東京	2013	179-183
佐藤貴浩	第1章 各疾患の診断と治療. I.湿疹と類症. 1.皮膚癢痒症	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	12
高山かおる	第1章 各疾患の診断と治療. I.湿疹と類症. 2.接触皮膚炎	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	14
井川 健	第1章 各疾患の診断と治療. I.湿疹と類症. 6.ピダール苔癬.	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	28
佐藤貴浩	第1章 各疾患の診断と治療. I.湿疹と類症. 9.多形慢性痒疹.	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	41-43
沢田泰之	第1章 各疾患の診断と治療. III.物理的障害および薬剤による疾患 1.下腿潰瘍、静脈瘤、慢性色素性紫斑	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	70-78
高山かおる	第1章 各疾患の診断と治療. III.物理的障害および薬剤による疾患 6.胼胝・鶏眼	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	97-99
西澤 綾	第1章 各疾患の診断と治療. III.物理的障害および薬剤による疾患 8.扁平苔癬	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	104-107
高山かおる	第1章 各疾患の診断と治療. IV.老化に伴う皮膚変化 6.爪の変化	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	127-129
高河慎介 沢田泰之	第1章 各疾患の診断と治療. VIII.デルマトローム 1.糖尿病性皮膚症	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	206-211

井川 健	第2章 外用剤の種類と使い方. I.ステロイド外用剤	横関博雄 片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラス	医薬ジャーナル	東京	2013	224-230
井川 健	肉芽腫性皮膚疾患 サルコイドーシス・ 他の肉芽腫. Vリ ポイド類壊死症. 38. リポイド類壊死 症の治療と経過	横関博雄 片山一朗	皮膚科臨床アセット 14	中山書店	東京	2013	221-223

論文

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, Matsunaka H, Murakami Y, Yamashita R, Morita E, Katoh N	Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis.	Clin Exp Immunol	171(3)	330-337	2013
Morita E, Chinuki Y, Takahashi H	Recent advances of in vitro tests for the diagnosis of food-dependent exercise-induced anaphylaxis.	J Dermatol Sci	71	155-159	2013
Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun K, Hide M, Matsuo H	Characterization of Causative Allergens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Proteins in Facial Soap.	Allergol Int	62(4)	435-445	2013
Takahashi H, Chinuki Y, Tanaka A Morita E	Laminin α -1 and collagen α -1 (VI) chain are galactose α -1,3-galactose-bound allergens in beef.	Allergy	69	199-207	2014
Kohno K, Matsuo H, Takahashi H, Niihara H, Chinuki Y, Kaneko S, Honjoh T, Horikawa T, Mihara S, Morita E	Serum gliadin monitoring extracts patients with false negative results in challenge tests for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.	Allergol Int.	62 (2)	229-238	2013
Iseki C, Kawanami T, Tsunoda T, Chinuki Y, et al.	Chronic headaches and sleepiness caused by facial soap (containing hydrolyzed wheat proteins)-induced wheat allergy.	Intern Med.	53	151-154	2014
Chinuki Y, Takahashi H, et al.	Higher allergenicity of high molecular weight hydrolysed wheat protein in cosmetics for percutaneous sensitization.	Contact Dermatitis.	68	86-93	2013
森田栄伸	蕁麻疹・即時型アレルギーの臨床診断の注意点.	Visual Dermatolog y	12(4)	373-377	2013
森田栄伸, 千貫祐子, 松尾裕彰	経皮感作による小麦アレルギー.	皮膚アレルギーフロンティア	11(3)	17-20	2013

千貫祐子, 森田栄伸	皮膚アレルギー検査のスキルアップ 「Molecular Allergology」時代の 到来.	MB Derma	203	19-24	2013
高橋 仁, 千貫祐子, 森田 栄伸	牛肉アレルギーとセツキシマブアレ ルギー.	臨床皮膚科	67(増5)	14-17	2013
千貫祐子, 森田栄伸	加水分解小麦含有石鹼による全身性 小麦アレルギー.	アレルギー ・免疫	20(6)	884-891	2013
千貫祐子, 森田栄伸	加水分解小麦による小麦アレルギー .	MB Derma	205	53-59	2013
森田栄伸	食物依存性運動誘発アナフィラキシ ー.	Modern Physician	33(8)	1016-10 18	2013
千貫祐子, 高橋 仁, 森田 栄伸	牛肉アレルギー患者20例の臨床的 および血清学的解析.	日本皮膚科 学会雑誌	123(9)	1807-18 14	2013
足立厚子, 田中 昭, 千貫 祐子, 森田栄伸	エビアレルギーにおける70kDa蛋白 の新規アレルゲンとしての可能性に ついて.	アレルギー	62(8)	960-961	2013
千貫祐子, 森田栄伸	皮膚即時型アレルギー疾患の診断に 必要な基礎知識.	日本皮膚科 学会雑誌	123(12)	2219-22 25	2013
松木真吾, 千貫祐子, 新原 寛之, 森田栄伸	診断に好塩基球活性化マーカー CD203c測定が有用であった豆乳ア ナフィラキシーの1例.	西日本皮膚 科	75(6)	496-498	2013
千貫祐子, 森田栄伸	食物アレルギーに対する低アレルゲ ン食とオマリズマブの試み.	日本皮膚科 学会雑誌	123(13)	2603-26 05	2013
千貫祐子, 森田栄伸	抗EGFR抗体製剤等による副作用.	日本皮膚科 学会雑誌	123(13)	2693-26 95	2013
千貫祐子, 高橋 仁, 森田 栄伸	セツキシマブと α -gal IgE.	アレルギー ・免疫	20(12)	1838-18 42	2013
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 α -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	124(2)	179-183	2014
森田栄伸, 千貫祐子, 高橋 仁	牛肉による蕁麻疹は抗がん剤の副作 用を予知している.	日皮協ジャー ナル	36(2)	93-96	2014
森田栄伸	食物依存性運動誘発アナフィラキシ ー 病態と治療の最前線とその実際 .	Medical Practice	31(2)	299-302	2014
森田栄伸, 千貫祐子, 高橋 仁	蕁麻疹~牛肉による蕁麻疹はセツキ シマブのアナフィラキシーを予知し ている~.	アレルギー ・免疫	21(3)	465-580	
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	112	175-183	2014
池田信昭, 伊藤香世子, 相 原道子	オレンジアレルギー オレンジアレル ギー.	皮膚病診療	35(2)	153-156	2013

岡田里佳, 澤城晴名, 相原道子	クロモグリク酸ナトリウム内服で症状が増強されたエビアレルギーの1例 .	日小皮膚会誌	32(2)	143-147	2013
Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, Katayama I	Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report.	J Dermatol.	40(2).	124-125	2013
Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, Katayama I	Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis.	Allergol Int.	62(1)	105-112	2013
Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, Katayama I, Masuzawa M, Nakashima Y	Epithelioid angiosarcoma of the skin with spontaneous regression.	J Dermatol.	40(3)	215-217	2013
Terao M, Itoi S, Murota H, Katayama I	Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation.	Exp Dermatol.	22(2)	98-101.	2013
Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioka M, Fujimoto T, Fukai K, Kawakami T, Tsukamoto K, Yamaguchi Y, Sano S, Mitsuhashi Y, Nishigori C, Morita A, Nakagawa H, Mizoguchi M, Katayama I	Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan.	J Dermatol.	40(5)	344-354.	2013
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I	Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1.	J Dermatol.	40(5)	413-414.	2013
Hanafusa T, Matsui S, Murota H, Tani M, Igawa K, Katayama I	Increased frequency of skin-infiltrating FoxP3+ regulatory T cells as a diagnostic indicator of severe atopic dermatitis from cutaneous T cell lymphoma.	Clin Exp Immunol.	172(3)	507-512.	2013
Nakajima K, Terao M, Takaishi M, Kataoka S, Goto-Inoue N, Setou M, Horie K, Sakamoto F, Ito M, Azukizawa H, Kitaba S, Murota H, Itami S, Katayama I, Takeda J, Sano S	Barrier abnormality due to ceramide deficiency leads to psoriasiform inflammation in a mouse model.	J Invest Dermatol.	133(11)	2555-2565.	2013
Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T,	Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex	PLoS One.	8(5)	e63910.	2013

Katayama I	manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients.				
Tanaka A, Nakano M, Tani M, Kira M, Katayama I, Nakagawa J, Tahara K, Koh S, Goto S, Takahashi R	Adult case of Stevens-Johnson syndrome possibly induced by Chlamydophila pneumoniae infection with severe involvement of bronchial epithelium resulting in constructive respiratory disorder.	J Dermatol.	40(6)	492-494.	2013
Hirobe S, Azukizawa H, Matsuo K, Zhai Y, Quan YS, Kamiyama F, Suzuki H, Katayama I, Okada N, Nakagawa S	Development and clinical study of a self-dissolving microneedle patch for transcutaneous immunization device.	Pharm Res.	30(10)	2664-2674.	2013
Arase N, Wataya-Kaneda M, Oiso N, Arase H, Katayama I	CD1a-positive familial cutaneous mastocytosis without germ-line or somatic mutations in c-kit.	Br J Dermatol.	69(1)	201-204.	2013
Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H	Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma.	Clin Immunol.	149(1)	1-10.	2013
Tanaka M, Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I	First left-right comparative study of topical rapamycin vs. vehicle for facial angiofibromas in patients with tuberous sclerosis complex.	Br J Dermatol.	169(6)	1314-1318.	2013
Takahashi A, Murota H, Matsui S, Kijima A, Kitaba S, Lee JB, Katayama I	Decreased Sudomotor Function is Involved in the Formation of Atopic Eczema in the Cubital Fossa.	Allergol Int.	62(4)	473-478.	2013
Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I	11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes.	Biochem Biophys Res Commun.	440(2)	265-270.	2013
Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I	Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes.	PLoS One.	8(10)	e76416.	2013
Sugiyama D, Nishikawa H, Maeda Y, Nishioka M, Tanemura A, Katayama I, Ezoe S, Kanakura Y, Sato E, Fukumori Y, Karbach J, Jäger E, Sakaguchi S	Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans.	Proc Natl Acad Sci U S A.	110(44)	17945-17950.	2013
片山一朗	見逃したくない皮膚症状～全身疾患を診断するための考え 発疹に潜む重症全身疾患 3環状紅斑.	Modern Physician	vol.33 No8	947-951.	2013

片山一朗	TRPとアレルギー疾患.	アレルギーと神経ペプチド	9	13	2013
片山一朗	アトピー性皮膚炎《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》	Modern Physician	33(2)	160-164	2013
片山一朗	皮膚アレルギーに対する免疫療法.	臨床免疫・アレルギー科	60(2)	189-195	2013
片山一朗	加水分解コムギ含有石鹼によるアナフィラキシー.	日本医師会雑誌	142(6)	1305	2013
杉山晃子, 岸川禮子	加水分解コムギによるコムギアレルギーの治療について.	臨床免疫・アレルギー科	60(4)	405-410	2013
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	53	151-154	2014
松永佳世子、矢上晶子、中村政志、佐野晶代、小林東	(旧)茶のしずくによる石鹼アレルギー	公衆衛生	77	801-808	2013
矢上晶子、松永佳世子	加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギーの疫学と社会的意義	アレルギー・免疫	20	224-232	2013
古田加奈子、伊佐見真実子、矢上晶子、鶴田京子、田中紅、美浦麻衣子、廣川景子、亀山梨奈、稲葉弥寿子、鈴木加余子、松永佳世子	化粧品パッチテスト2009年のまとめ	J Environ Dermatol Cutan Allergol	7	34-43	2013
西村 景子、矢上晶子、佐野晶代、古田 加奈子、伊佐見 真実子、松永佳世子	化粧品パッチテスト2010年のまとめ	J Environ Dermatol Cutan Allergol	10	78-86	2013
Yanase Y, Hiragun T, Yanase T, Kawaguchi T, Ishii K, Hide M	Application of SPR imaging sensor for detection of individual living cell reactions and clinical diagnosis of type I allergy.	Allergol Int	62	163-9	2013
Hide M, Hiragun M, Hiragun T	Diagnostic tests for urticaria.	Immunol Allergy Clin North Am	34	53-72	2014
Hiragun M, Ishii K, Hiragun T, Shindo H, Mihara S, Matsuo H, Hide M	The sensitivity and clinical course of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized to hydrolyzed wheat protein in facial soap.	Allergol Int	62	351-8	2013
Hiragun T, Ishii K, Hiragun M, Suzuki H, Kan T, Mihara S, Yanase Y, Bartels J, Schröder JM, Hide M	Fungal protein MGL_1304 in sweat is an allergen for atopic dermatitis patients.	J Allergy Clin Immunol;	132	608-15	2013
Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, Akita T, Tanaka J, Hide M	Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of	Allergy	68	229-35	2013

	antihistamine				
Matsuo H, Yokooji T, Morita H, Ooi M, Urata K, Ishii K, Takahagi S, Yanase Y, Hiragun T, Mihara S, Hide M	Aspirin Augments IgE-Mediated Histamine Release from Human Peripheral Basophils via Syk Kinase Activation.	Allergol Int	62	503-11	2013
Choi H, Tanaka M, Hiragun T, Hide M	Non-tumor mast cells cultured in vitro on a honeycomb-like structured film proliferate with multinucleated formation.	Nanomedicine	10	313-319	2014
Yokooji T, Kurihara S, Murakami T, Chinuki Y, Takahashi H, Morita E, Harada S, Ishii K, Hiragun M, Hide M, Matsuo H	Characterization of causative allergens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis sensitized with hydrolyzed wheat proteins in facial soap.	Allergol Int	62	435-45	2013
Maurer M, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Godse K, Grattan CE, Hide M, Kaplan AP, Makris M, Simons FE, Zhao Z, Zuberbier T, Church MK	GA2LEN Taskforce on unmet needs in urticaria: Chronic idiopathic urticaria (CIU) is no longer idiopathic: time for an update.	Br J Dermatol	168	455-6	2013
Hiragun M, Hiragun T, Ishii K, Suzuki H, Tanaka A, Yanase Y, Mihara S, Haruta Y, Kohno N, Hide M.	Elevated Serum IgE against MGL_1304 in Patients with Atopic Dermatitis and Cholinergic Urticaria.	Allergol Int	63	83-93	2014
Yanase Y, Hiragun T, Ishii K, Kawaguchi T, Yanase T, Kawai M, Sakamoto K, Hide M.	Surface plasmon resonance for cell-based clinical diagnosis.	Sensors (Basel)	14	44948-59	2014
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	368-372	2013
戸田さゆり、秀 道広	アトピー性皮膚炎の評価方法と重症度分類.	薬局	64	1871-1877	2013
秀 道広	序 ~ 蕁麻疹の病態の点をつなぐ糸 ~.	アレルギー・免疫	20	207	2013
森桶 聡、秀 道広	蕁麻疹と感染症の関わり.	アレルギー・免疫	20	216-222	2013
戸田さゆり、秀 道広	機械性蕁麻疹の診断と治療.	アレルギー・免疫	20	272-278	2013
秀 道広	蕁麻疹診療ガイドラインについて.	日本臨床皮膚科医会雑誌	30	302-312	2013
宮地良樹、古江増隆、秀 道広、佐藤伸一、川島 眞	慢性蕁麻疹に対する患者自覚症状・治療実態調査.	Progress in Medicine	33	2031-2041	2013
平郡真記子、秀 道広	抗ヒスタミン薬のアドヒアランスを高めるために.	皮膚アレルギーフロンティア	11	91-95	2013

秀 道広	内科診療にガイドラインを生かす.	medicina	50	500-505	2013
平郡真記子	蕁麻疹の予後.	アレルギー・免疫	20	264-271	2013
大原直樹、秀 道広	全身に結節が多発した肥満細胞症の1例.	日小皮会誌	32	49-53	2013
金子 栄、各務竹康、澄川靖之、大原直樹、秀 道広、森田栄伸	アトピー性皮膚炎患者指導に関する医師および患者を対象としたアンケート調査：両者間でみられた認識の相違.	日本皮膚科学会雑誌	123	2091-2013	2013
福富 友馬	(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
Yamada T, Saito H, Fujieda S	Present state of Japanese cedar pollinosis: The national affliction.	J Allergy Clin Immunol.	133(3)	632-639	2014
Okamoto Y, Ohta N, Okano M, Kamiyo 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	41(1)	1-5	2014
Yatagai Y, Sakamoto T, Masuko H, Kaneko Y, Yamada H, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Imoto Y, Tokunaga T, Fujieda S, Konno S, Nishimura M, Hizawa N	Genome-wide association study for levels of total serum IgE identifies HLA-C in a Japanese population.	PLoS One	8(12)	e80941	2013
Nagai K, Tahara-Hanaoka S, Morishima Y, Tokunaga T, Imoto Y, Noguchi E, Kanemaru K, Imai M, Shibayama S, Hizawa N, Fujieda S, Yamagata K, Shibuya A	Expression and function of Allergin-1 on human primary mast cells.	PLoS One	8(10)	e76160	2013
Imoto Y, Tokunaga T, Matsumoto Y, Hamada Y, Ono M, Yamada T, Ito Y, Arinami T, Okano M, Noguchi E, Fujieda S	Cystatin SN upregulation in patients with seasonal allergic rhinitis.	PLoS One	8(8)	e67057	2013
Tomita K, Sakashita M, Hirota T, Tanaka S, Masuyama K, Yamada T, Fujieda S, Miyatake A, Hizawa N, Kubo M, Nakamura Y, Tamari M	Variants in the 17q21 asthma susceptibility locus are associated with allergic rhinitis in the Japanese population.	Allergy	68 (1)	92-100	2013
Takahashi E, Yokozeki	Atrophic fibrous hamartoma of	J Dermatol.	40(3)	212-4	2013

H, Satoh T	infancy with epidermal and adnexal change.				
Nishizawa A, Satoh T, Yokozeki H	Close association between metal allergy and nail lichen planus: detection of causative metals in nail lesions.	J Eur Acad Dermatol Venereol.	27(2)	e231-4	2013
Satoh T, Ikeda H, Yokozeki H	Acrosyringeal Involvement of Palmoplantar Lesions of Eosinophilic Pustular Folliculitis.	Acta Derm Venereol.	10	93(1)	2013
Inoue R, Sohara E, Rai T, Satoh T, Yokozeki H, Sasaki S, Uchida S	Immunolocalization and translocation of aquaporin-5 water channel in sweat glands.	J Dermatol Sci.	70(1)	26-33.	2013
Fujimoto T, Kawahara K, Yokozeki H	Epidemiological study and considerations of primary focal hyperhidrosis in Japan: From questionnaire analysis.	J Dermatol.	40(11)	886-890	2013
Sakaguchi M, Bito T, Oda Y, Kikusawa A, Nishigori C, Munetsugu T, Yokozeki H, Itotani Y, Niguma T, Tsuruta D, Tateishi C, Ishii N, Koga H, Hashimoto T	Three Cases of Linear IgA/IgG Bullous Dermatitis Showing IgA and IgG Reactivity With Multiple Antigens, Particularly Laminin-332.	Dermatol.	149(11)	1308-13	2013
Takehara Y, Satoh T, Nishizawa A, Saeki K, Nakamura M, Masuzawa M, Kaneda Y, Katayama I, Yokozeki H	Anti-tumor effects of inactivated Sendai virus particles with an IL-2 gene on angiosarcoma.	Clin Immunol.	149(1)	1-10	2013
Saeki K, Satoh T, Yokozeki H	$\alpha(1,3)$ Fucosyltransferases IV and VII are essential for the initial recruitment of basophils in chronic allergic inflammation.	J Invest Dermatol	133(9)	2161-9	2013
Kataoka N, Satoh T, Hirai A, Saeki K, Yokozeki H	Indomethacin inhibits eosinophil migration to prostaglandin D2 : therapeutic potential of CRTH2 desensitization for eosinophilic pustular folliculitis.	Immunology	140(1)	78-86.	2013
Kato K, Satoh T, Tanaka-Fujimoto T, Ueda N, Yokozeki H	IgG4-positive cells in skin lesions of cutaneous and systemic plasmacytosis.	Eur J Dermatol.	23(2)	255-6	2013
横関 博雄	ガイドラインに沿った接触皮膚炎の診方・考え方.	東海花粉症研究会誌	24	73-74	2013
横関 博雄	【皮膚アレルギーの研究 アップデート～経皮感作とアレルギー～】スギ花粉の経皮感作による皮膚炎.	アレルギー・免疫	20	862-871	2013
横関 博雄	【主訴から診断へ-臨床現場の思考経路】全身的な訴え 発汗異常 発汗異常を訴える患者が来たら.	診断と治療	101:Suppl	56-61	2013
横関 博雄	【経皮感作とアレルギー】スギ花粉の経皮感作による皮膚炎の病態と治	臨床免疫・アレルギー科	59	591-597	2013

	療.				
横関 博雄	【日常診療に役立つ皮膚アレルギー入門forフレッシューズ】 (Part3.)アトピー性皮膚炎.アトピー性皮膚炎の問診と診断手順.	Visual Dermatologist	12	378-382	2013
横関 博雄	【総合アレルギー診療を目指して】 《アレルギー疾患ガイドラインとその使い方》接触皮膚炎.	Modern Physician	33	183-187	2013