

平成24年度国立医薬品食品衛生研究所シンポジウム

「食のレギュラトリーサイエンス、食の安全を目指して」

化粧品に含まれていた食物アレルギー
での感作事例—再発防止にむけて—

平成24年7月27日(金)

代謝生化学部 手島 玲子

I. 化粧品等に含まれる加水分解小麦によるアレルギー発症事例の歴史的経過

II. 現在の患者数に関する状況の把握

III. 再発防止に向けた研究の現状について

加水分解小麦(HWP)によるアレルギー発症事例

(ヨーロッパ)

2000-: 非アトピー患者における加水分解コムギ含有美容クリームに対する接触皮膚炎の2例報告

Sanchez-Perez J. et al. *Contact Dermatitis* 42, 360, 2000

Varjonen E. et al. *Allergy* 55, 294, 2000

2006: 加水分解コムギに対する接触蕁麻疹症例の一部で、食物含有加水分解コムギで重篤な経口アレルギーが引き起こされた例の初めて報告。

Lauriere M. et al. *Contact Dermatitis* 54, 283, 2006

その後、ヨーロッパにおいても、小麦加水分解物を含む食品（保存食、ハム、レバーパテ等）の経口摂取によるアレルギー発症の症例が数例報告。

(日本)

2009-: 小麦加水分解物を含む茶のしずくの使用により接触性感作により発症したと思われる重篤な経口アレルギー（小麦依存性運動誘発アナフィラキシー（WDEIA））の症例が、数例初めて報告され、その後、多くの類似症例が報告される。

Fukutomi Y. et al. *Jpn J. Allergol.* 58, 1325, 2009

Sugiura M. et al. *Jpn J Dermatol.* 120, 675, 2010

Chinuki Y. et al. *Jpn J. Dermatol.* 120, 2421, 2010

Chinuki Y. et al. *Contact. Dermatitis.* 65, 55, 2011

Fukutomi Y. et al. *J Allergol Clin Immunol* 127, 531, 2011

医薬部外品・化粧品に含まれる食物アレルギー

加水分解コムギ末を含有する石けん

使用後の顔のかゆみの他、小麦含有食品摂取後の運動時にアナフィラキシー反応等の全身性のアレルギー（**食物依存性運動誘発アナフィラキシー**）を発症した症例が複数報告された。

福富友馬ら、第59回日本アレルギー学会秋季学術大会(2009)

Y. Fukutomi et al., J. Allergy Clin. Immunol 127, 531 (2011)

症例1:

加水分解コムギ末を含有する石けんの使用により、顔のかゆみが出るようになった。症状は経年的に増悪する傾向にあった。

約2年後、**食物依存性運動誘発アナフィラキシー**を発症した。

（**パン**を食べた後に**テニス**をしたところ、15分後に、目のかゆみが始まり、続いて顔面の発赤・腫脹、全身の発赤・膨疹、その後の血圧低下、腹痛等、アナフィラキシー反応が起きた。）

症例2:

加水分解コムギ末を含有する石けんの使用により、皮膚のかゆみ、膨疹等が出現。

約2年後、**食物依存性運動誘発アナフィラキシー**を発症した。

（**パン**を食べた後に**自転車**に乗ったところ、5、6分後に、手のかゆみが始まり、続いて鼻づまり、全身の発赤・膨疹、腹痛等、アナフィラキシー反応が起きた。）

医薬部外品・化粧品に含まれる食物アレルギー

厚生労働省 注意喚起

「加水分解コムギ末を含有する医薬部外品・化粧品の使用上の注意事項について」

（平成22年10月15日 薬食安発1015第2号・薬食審査発1015第13号）

1. 加水分解コムギ末を含有する医薬部外品・化粧品については、
『小麦由来成分が含まれていること』
『使用中に異常があった場合は利用を控えること』
を容器または外箱に記載すること。
2. 製品の使用者で全身性アレルギーを発症した症例が報告された場合には、製造販売業者は医薬品医療機器総合機構に速やかに報告するとともに、情報収集と報告を行うこと。
その際、製品に、
『眼、鼻等の粘膜への使用を避けるとともに、異常が現れた場合は速やかに医師に相談すること』
という注意事項を記載すること。

その後の行政的対応について

・厚生労働省 報道発表資料

小麦加水分解物含有石鹼「茶のしずく石鹼」の自主回収について

(平成23年5月20日)

平成22年10月、小麦を加水分解した成分を含有した製品の使用者において、小麦含有食品を摂取してその後に運動した際に全身性のアレルギー(運動誘発性のアレルギー)を発症した事例が報告されたことを受けて、小麦加水分解物を含有する医薬部外品・化粧品について、小麦アレルギーに関する注意喚起、副作用報告の徹底等を製造販売業者に対して通知しました。

その後、(株)悠香が製造販売する「茶のしずく石鹼」(愛称)(小麦加水分解物を含有する旧製品注))の使用者において、「運動誘発性のアレルギー」に関する副作用報告が集積したことを踏まえ、旧製品を自主的に回収するとともに、旧製品の使用者に対して注意喚起することとしたと報告がありましたのでお知らせします。

(回収対象の製品:平成22年12月7日以前に企業が出荷したもの。)

(回収対象の製品を所有する方は、この製品を使わないようにし、返品・交換や製品についての問い合わせ先に連絡のこと。)

・国民生活センター商品テスト部

小麦加水分解物を含有する「旧茶のしずく石鹼(2010年12月7日以前の販売分)」による危害状況についてーアナフィラキシーを発症したケースもー

(平成23年7月14日)

酸加水分解小麦含有石鹼によるアレルギー

• 背景

- 近年、加水分解小麦(HWP)を含有する石鹼の使用者がHWPにより感作され、小麦による運動誘発性アナフィラキシー(WDEIA)を発症することが社会問題となっている。すなわち、当該石鹼が含有するHWP「グルパール19S」で感作された患者が小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧低下などの全身症状のでることがある。



(茶のしずく含有タンパク質の推移)

グルパール19S → プロモイスWG-SP → 加水分解シルク液 → 加水分解タンパク
2010/9/26 (低分子量小麦加水分解物) 2010/12/7 2011/6/20 質未使用

茶のしずく原因究明のための動き

1. 日本アレルギー学会

2011.7.17 :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設置
(委員長:松永佳世子)

(委員:相原道子、池澤善郎、板垣康治、宇理須厚雄、加藤善一郎、岸川禮子、澤 充、杉浦伸一、田中宏幸、千貫祐子、手島玲子、秀 道広、福島敦樹、福富友馬、森田栄伸、矢上晶子)

2011.10:茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準作成

2012.5.28:中間報告をホームページに掲載

2. 厚生労働科学研究費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

2011.7-2012.3: 医薬品添加剤等の安全性確保に関する研究(研究代表者:手島)

2012.4- :医薬部外品添加剤等の安全性確保に関する研究(同上)

2012.3.12:「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」を立ち上げ、医師による登録による症例の把握を開始し、今後3年間1月ごとの報告を継続して行う。(2012.7.12現在 777症例登録済み)

茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準(特別委員会作成 2011.10.11)

【確実例】

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

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

【否定できる基準】

4. グルパール 0.1%溶液でプリックテスト陰性

【疑い例】

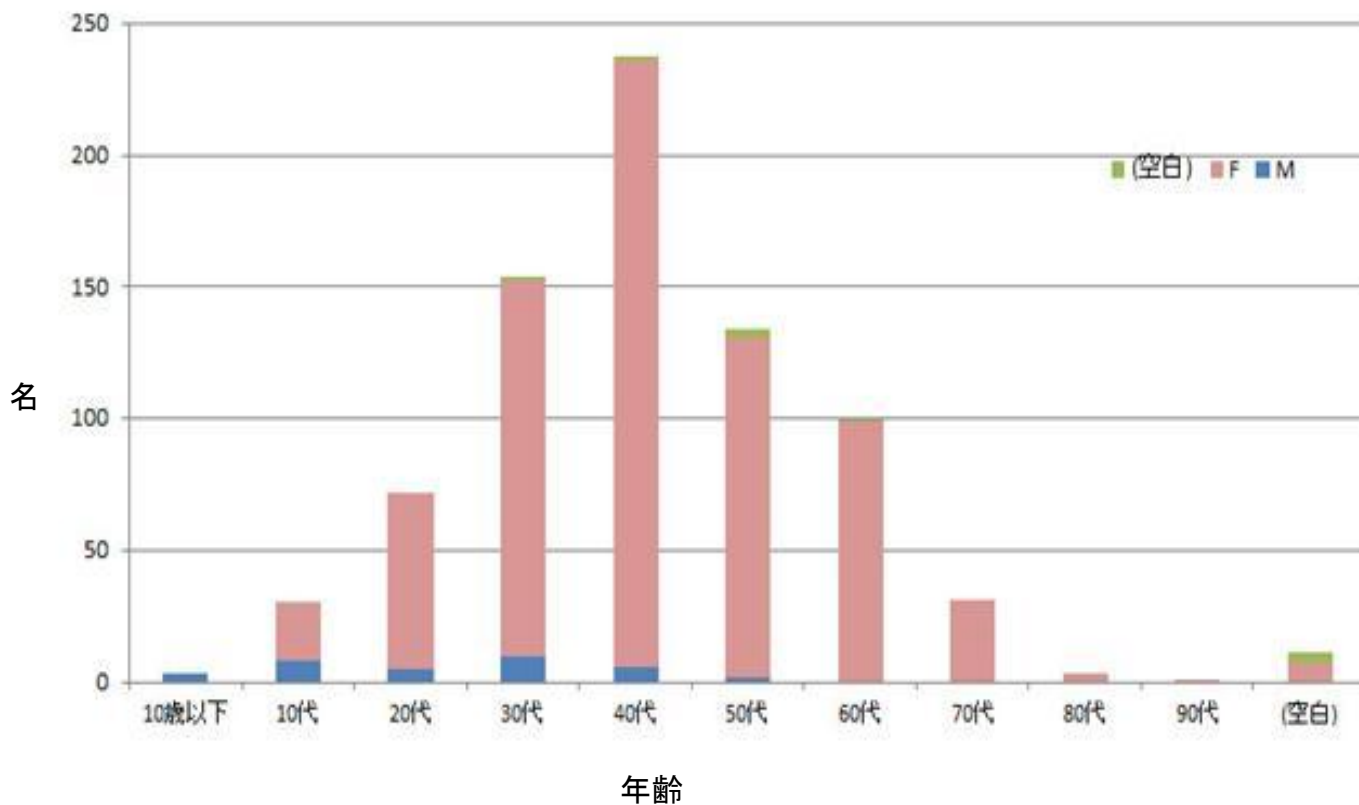
- 1, 2 を満たすが3 を満たさない場合は疑い例となる。

I. 化粧品等に含まれる加水分解小麦によるアレルギー発症事例の歴史的経過

II. 現在の患者数に関する状況の把握

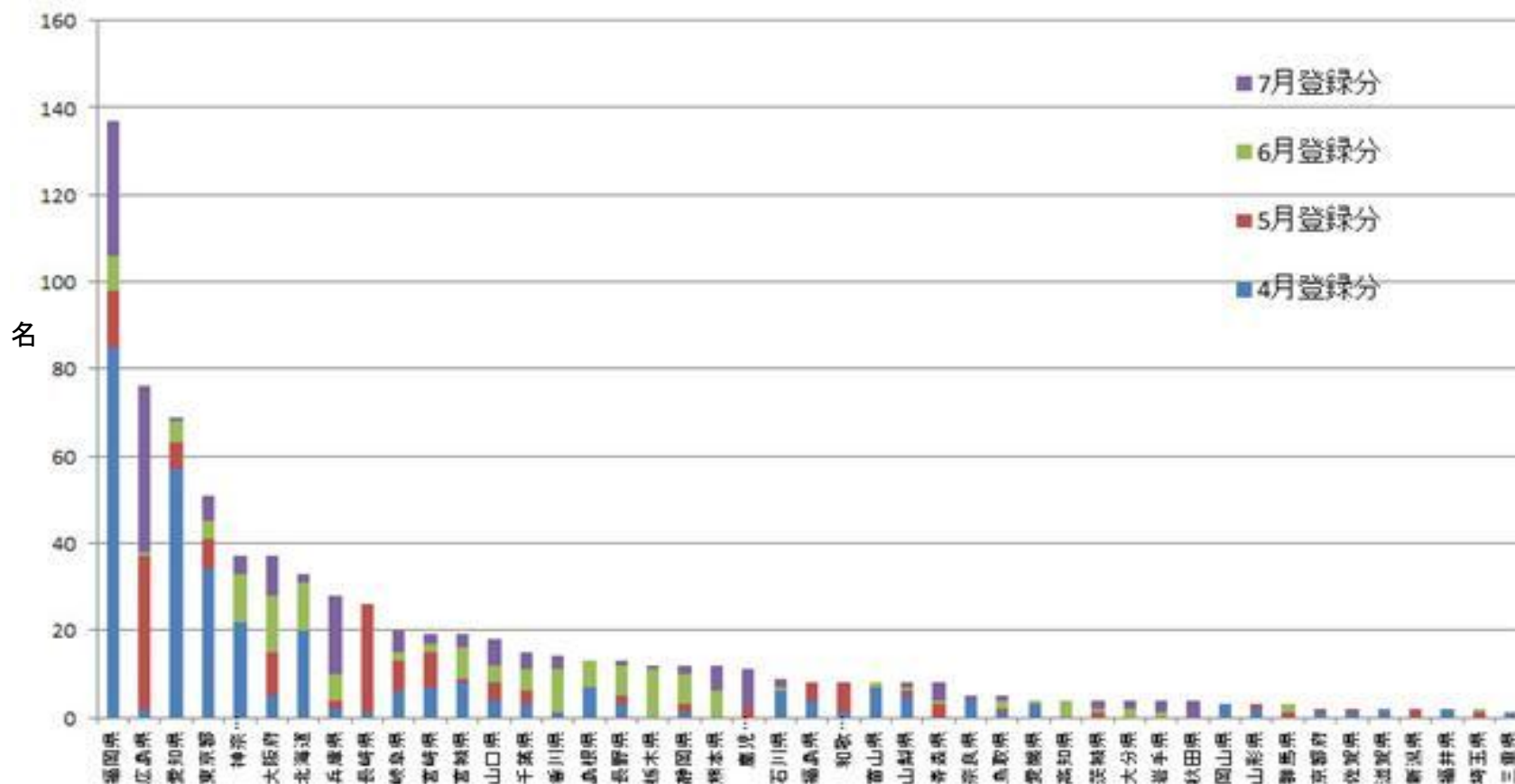
III. 再発防止に向けた研究の現状について

(旧)茶のしずく石鹼コムギアレルギーの症例の年齢と性別(2012.7.10集計)



症例登録数: 777 (女性731例(94%), 男性34例(4.3%), 不明12例)
年齢: 2才男児から93才女性まで、40代にピークあり

(旧)茶のしずくアレルギー都道府県別報告症例数(2012.7.10集計)



第1位福岡県137例、第2位広島県 76例、第3位愛知県69例、第4位東京都51例、
第5位神奈川県37例

(旧)茶のしずく石鹼コムギアレルギー 症例の石鹼使用状況

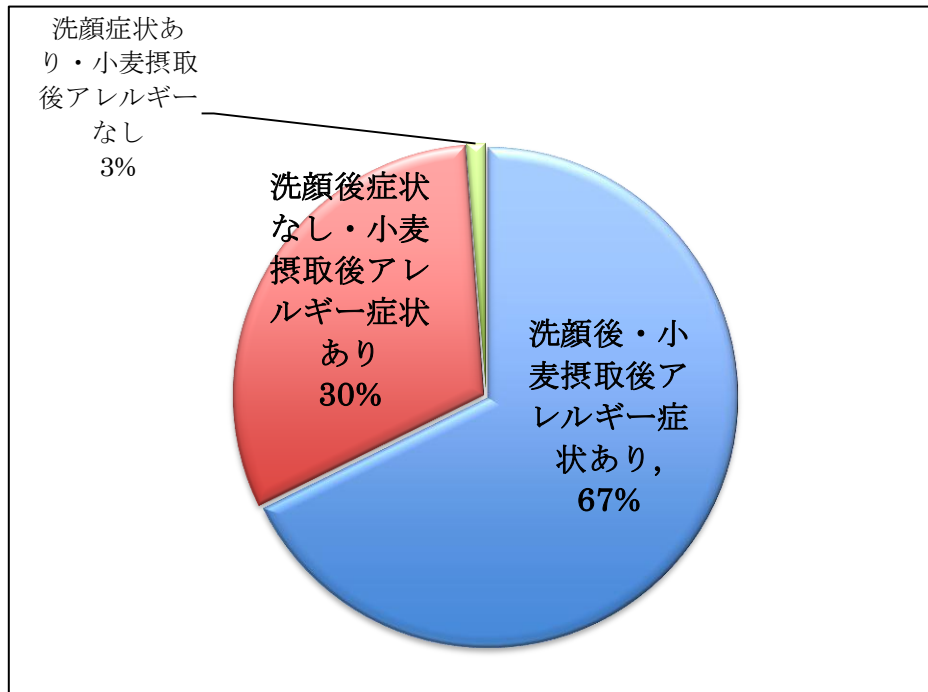
「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」2012年5月10日までの患者問診票 254例の統計結果から

- (1) **石鹼を使用開始した年**: 2004年に3例、2005年に22例、2006年29例、2007年34例と徐々に増加し、2008年64例、2009年60例とピークになり、2010年33例、2011年1例となっている。
なお、問題となったグルパール19Sは2004年3月から2010年9月26日まで製造された旧茶のしずく石鹼に含有されていた。
- (2) **石鹼を使用中止した年**: 症例の多くは2010年および2011年で石鹼使用を中止
- (3) **症状が発生した年**: 2005年に1例、2006年に6例、2007年に8例、2008年に36例、2009年に52例、2010年には73例が発症していた。厚労省の通達後の2011年に発症した症例も58例、2012年に2例認められている。
- (4) **1人当たり使用した石鹼の数**: 10個が最も多く23例、20個が22例であった。最少1個、最多70個、平均15.6個であった。
- (5) **1日の使用回数**: 1回74例、2回114例、3回13例、4回4例で平均1.7回であった。
- (6) **石鹼の使用部位**: 顔だけ 64%、顔と体17%、顔と首 2%、顔・腕・手 1%。体だけはなし。記載なし 16%。顔面に解答したうち 20%は顔面以外の部位にも使用していた。

(旧)茶のしずく石鹼コムギアレルギー 症例の臨床症状の特徴

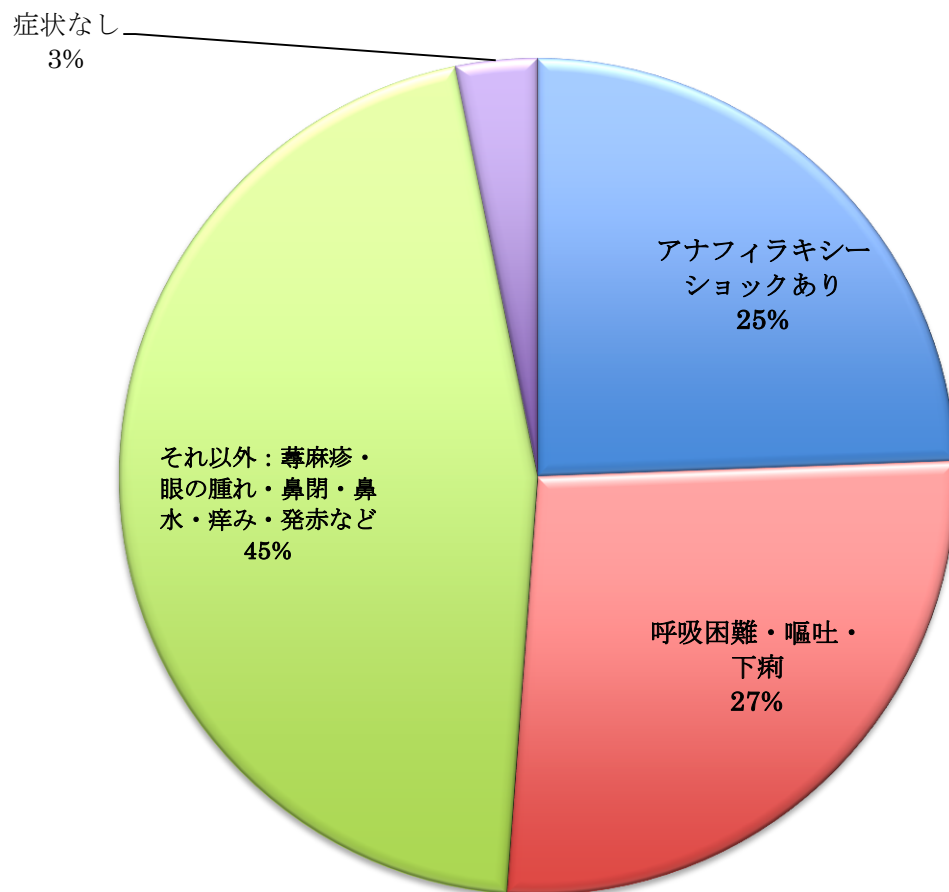
「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」2012年5月10日までの患者問診票 254例の統計結果から

(1) 洗顔後と小麦摂取後のアレルギー症状の組み合わせ:



洗顔後に眼が腫れる、顔に蕁麻疹がでるなどのアレルギー接触蕁麻疹症状と小麦摂取後全身アレルギー症状の両者のある症例が67%、洗顔後の症状はなく、小麦摂取後アレルギー症状ありが30%、洗顔後症状があり、小麦摂取後アレルギー症状なしが3%であった。

(2) 小麦接種後の症状



アナフィラキシーショック
25%、ショック症状はないが、
呼吸困難・嘔吐や下痢を生じた
症例 27%あり、合計52%がア
ナフィラキシー症状を起こして
いた。アナフィラキシー以外の
蕁麻疹・眼の腫れ・鼻閉・鼻水・
痒みなどは45%でみられた。

(旧)茶のしずく石鹼コムギアレルギーの特徴

これまでの小麦コムギによる運動誘発アナフィラキシーとの違いは、以下の4点にまとめられる。なお、これは、すでに報告されている事項でもある。

- 1) 茶のしずく石鹼の使用がコムギアレルギー症状発症に先行する。
- 2) 圧倒的に女性に多い：男女比は1:19で、年齢では20代から60代に多く、40代にピークがあった。美白効果を口コミに、女性が薬用石けんとして洗顔に使用していたことに起因すると思われる。
- 3) 眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などを生じる：ほぼ全例が、小麦摂取後に眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などの症状をが生じていた。これはこれまでのコムギアレルギーが全身に膨疹を発症するのに比べて特徴を持っている。
- 4) 運動依存性が低い：従来的小麦による運動誘発アナフィラキシーでは、相当量の運動負荷をかけなければ症状は現れないが、茶のしずく石鹼小麦アレルギーの症状は買い物や家事などの軽度の運動で生じたり、明らかな運動負荷がなくとも症状が誘発されることがある。

通常型のWDEIAと「茶のしずく石鹸」により発症した小麦アレルギーの鑑別のポイント

	茶のしずく石鹸により発症した小麦アレルギー	通常型のWDEIA
男女比	女性>>>男性	男性>女性
年 齢	20-50代	若年～高齢
“茶のしずく石鹸”の使用歴	+	-
“茶のしずく石鹸”使用時のアレルギー症状	目の痒み くしゃみ 鼻みず 顔面皮膚の痒み	-
アナフィラキシーの初期症状	眼・顔面の痒み・腫脹	全身の痒みと膨疹
アナフィラキシーの進行症状	消化器・呼吸器症状 血圧低下	血圧低下
特異的IgE抗体価陽性率 (ImmunoCAP ^R による成績 ^{注)})	小麦：70% (n=20) グルテン：80% (n=20) ω-5グリアジン：10% (n=20) グルテン-IgE>ω-5グリアジンIgE	小麦：44% (n=50) グルテン：48% (n=50) ω-5グリアジン：82% (n=50) グルテン-IgE<ω-5グリアジンIgE

注) 島根大学皮膚科学教室受診症例の統計

アレルギー情報センター ホームページより引用

I. 化粧品等に含まれる加水分解小麦によるアレルギー発症事例の歴史的経過

II. 現在の患者数に関する状況の把握

III. 再発防止に向けた研究の現状について

(1) グルパール19Sに対する血液中特異IgE抗体を検出するELISA法の開発 (患者の予後の調査にも使用)

プリックテストと免疫学的手法(ELISA) の結果比較

当該アレルギー疾患を主訴とし当科を受診した122例

平成24年4月23日現在

		プリックテスト				
		陽性	陰性	判定不能	未実施	計
ELISA	陽性	40	0	1	5	46
	疑陽性	5	2	0	3	10
	陰性	2	40	0	9	51
	未実施	1	12	0	2	15
	計	48	54	1	19	122

- プリックテストとELISAの相関は非常に高い。
- ELISA陽性例は、原則プリックテスト陽性であった。
- ELISA陰性、プリックテスト陽性例は、今後の検討課題。
- 感度: プリックテスト $\geq$ ELISA
エピソードから強く疑われる場合はELISA陰性でもプリックテストを施行すべき。

(藤田保健衛生大学松永先生データ)

茶のしずく石鹼コムギアレルギー発症のメカニズム

茶のしずく石鹼は、洗浄によって皮膚を清潔にすることが目的の製品であるので、界面活性剤を含む。この中にグルパール19Sという加水分解小麦末(HWP)が0.3%含有されていたが、繰り返し、この石鹼で入念に洗顔することで、抗原が毎日少しずつ経皮的に、また経粘膜的に吸収され、抗原提示細胞によって抗原がリンパ球に提示され、感作特異IgE抗体を産生し、これが、肥満細胞の表面に結合して、アレルギー症状の準備状況をつくったと考えられている。

グルパール19Sがコムギアレルギーを発生した原因、すなわち、グルパール19Sの抗原決定基(エピトープ)については、現在解析が進められているところであるが、現在までの知見をまとめると、以下のようになる。

- a) HWP患者IgE抗体は、グルパール19S中の比較的高分子(分子量3.5-5万)に結合することより、従来の小麦タンパク質(グルテン)に存在する抗原決定基に加えて、酸分解により新たな抗原決定基が出現した可能性が考えられる。
- b) HWP患者IgE抗体は、従来の小麦アレルギー患者(CO-WDEIA)のIgE抗体と異なり、 ω -5グリアジンに対する反応性が低いので、 ω -5以外のグリアジンと反応する可能性が考えられる。

全体のまとめ

1. 茶のしずく石鹼を使用後の即時型アレルギーの原因物質は、酸加水分解コムギのグルパール19Sであった、
2. 経皮・経粘膜にてグルパール19Sが吸収され、体内にグルパール19S特異的IgE抗体が産生し、その抗体が小麦と交差反応したことが発症機序と考えられた。
3. グルパール19Sは、高分子量の抗原性タンパク質が多く含まれていたことが、強いIgE抗体の産生に関与していると考えられた。
4. グルテンの酸加水分解の時間を長くすると、分子量も低下し、IgE抗体との反応性は低下することが示された。
5. 今後、コムギの加水分解の処理の仕方による抗原性の変化についてのデータを蓄積し、化粧品・医薬部外品の規格への反映が重要と思われる。
6. 茶のしずく患者の予後の調査も今後の同様の事例の再発防止のためにも重要と思われる。