

食物アレルギーをめぐる最近の話題 — 加水分解コムギ含有石鹼の事例 —

加水分解コムギ含有石鹼によるコムギアレルギー発症

近年、加水分解コムギ(グルパール19S)を含有する石鹼の使用者が、この成分により感作され、コムギアレルギーを発症する(重篤な場合にはコムギ依存性運動誘発アナフィラキシー(WDEIA)を発症する)事例が多数報告され、社会問題となっている。



※WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

コムギを含有する食品を摂取した後に何らかの運動をすることにより、全身の痒み・膨疹、血圧低下等の全身症状が誘発される、重篤なアレルギー症状。

この事例は、皮膚あるいは目や鼻の粘膜を介してグルパール19Sが吸収されて、体内でグルパール19S特異的抗体が産生され、その抗体が、食品として摂取したコムギ製品中のコムギタンパク質と反応したことにより、発症したものと考えられた。

本件の経過(1)

- 2004年3月 (株)悠香、「茶のしずく」石鹼(加水分解コムギ(グルパール19S)0.3%含有)を発売
- 2009年10月 国立病院機構相模原病院 福富友馬氏、学会にて症例報告
「洗顔石鹼中の加水分解コムギに対する経皮経粘膜感作が発症原因として疑われた成人コムギアナフィラキシーの4例」 第59回日本アレルギー学会秋季学術大会
- 2010年10月 島根大学医学部皮膚科 森田栄伸氏の症例報告論文 受理
「石鹼中の加水分解コムギで感作されコムギ依存運動誘発アナフィラキシーを発症したと思われる3例」 日本皮膚科学会雑誌 120, 2421 (2010)
- 2010年10月 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)

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)

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。)

本件の経過(2)

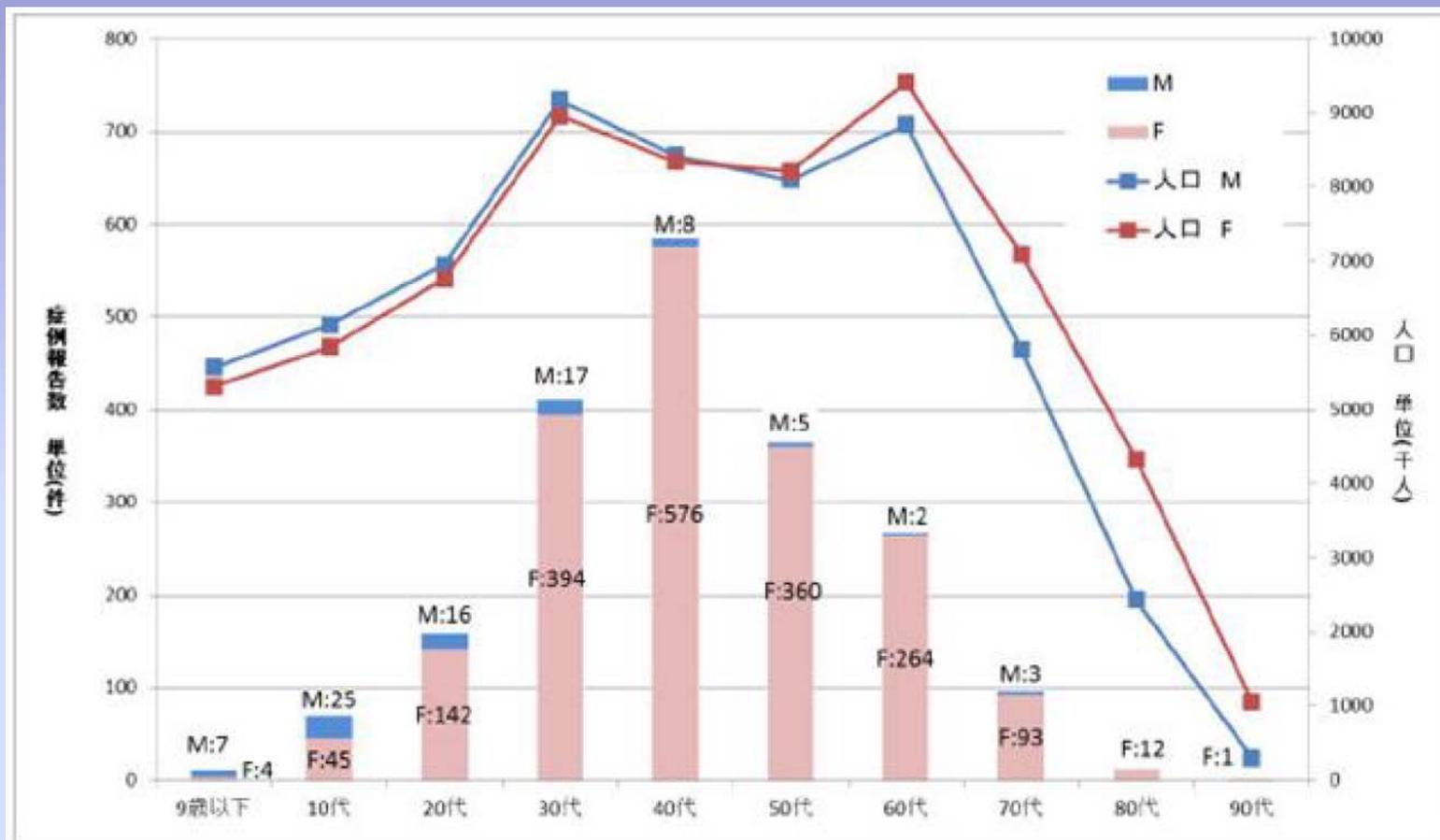
- 2010年11月 国立病院機構相模原病院 福富友馬氏、症例報告論文
Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.
J Allergy Clin Immunol 127, 531-533 (2011)
- 2010年12月 (株)悠香、加水分解コムギを含有しない石鹼に変更、発売
- 2011年5月 (株)悠香、加水分解コムギを含有する旧「茶のしずく」石鹼の自主回収を開始
- 2011年6月 消費者庁 注意喚起
「コムギ加水分解物含有石鹼『茶のしずく石鹼』について」
- 2011年6月 日本アレルギー学会
「化粧品中のタンパク質加水分解物の安全性に関する特別委員会」設立
(委員長:藤田保健衛生大学皮膚科 松永佳世子氏)
- 2011年7月 国民生活センター 注意喚起
「コムギ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 -アナフィラキシーを発症したケースも-

本件の経過(3)

- 2011年8月 厚生労働省 症例報告の徹底を通知
「医薬部外品又は化粧品の使用による健康被害の報告について」(平成23年8月24日 薬食発0824第4号)
- 2011年10月 日本アレルギー学会特別委員会 診断基準を作成
- 2011年11月 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会で報告
- 2011年11月 日本アレルギー学会特別委員会 注意喚起
- 2012年 3月 日本アレルギー学会特別委員会 症例疫学調査開始
1ヶ月に一度、集計結果を公開
- 2012年 5月 日本アレルギー学会特別委員会 中間報告
(http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114)
- 2013年 10月 日本アレルギー学会特別委員会 一般の方向けFAQの改訂

グルパール19Sによるコムギアレルギー症例の疫学調査中間報告より

(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 (2013.10.21集計)



症例登録数: 1,974例

女性1,891例(95.8%)、男性83例(4.2%)

年齢: 1才男児から93才女性まで、40代にピークあり

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

加水分解コムギタンパク質の経皮感作性に関する マウスモデル実験系を用いた検討

皮膚:アレルギー性疾患における抗原感作の1つの経路

加水分解コムギタンパク質を含有する洗顔石鹸の長期使用によるコムギアレルギー発症においても、皮膚が感作経路となったのではないかと考えられている。
(他に、目や鼻の粘膜を介する感作経路も考えられる。)

食物アレルギーを用いた経皮感作動物試験の例:

例1) 卵白アルブミン 100 μg をBALB/cマウス(雌性、8-12w)背部に貼付
([7日間貼付-7日間休止] \times 3回)
(KY Hsieh et al., Clin Exp Allergy 33, 1067 (2003))

例2) ヘーゼルナッツタンパク質 5-500 μg をBALB/cマウス(雌性、6-8w)背部に貼付
([3日間貼付-4日間休止] \times 6回)
(NP Birmingham et al., Int Arch Allergy Immunol 144, 203 (2007))

→ 経皮感作のマウスモデル実験系を利用し、加水分解コムギタンパク質の経皮感作能について検討した。

経皮感作性に関するマウスモデル実験系

R Adachi, R Nakamura et al., Allergy 67, 1392 (2012)

BALB/cマウス(雌性、8週齢、n=5~10)

1. 背面片側を剃毛 (Day 0)
2. セロハンテープで上皮角質層をはがす (10回)
 - ↓ 検体500 μg (50 μL)を含んだパッチを貼付 (パッチテスター「トリイ」(鳥居薬品))
 - ↓ サージカルテープを巻き、パッチを保護
 - ↓ エリザベスカラーを装着3日後、パッチをはがす
この操作を1回/週で4回 (4週) 繰り返す (Day 1-3、8-10、15-17、22-24)
3. 上記感作期間中に3回採血し (Day 1、18、23)、ELISAにより抗原特異的抗体価の上昇を確認

スケジュール



経皮感作性に関するマウスモデル実験系

R Adachi, R Nakamura et al., Allergy 67, 1392 (2012)

BALB/cマウス(雌性、8週齢、n=5~10)

- 感作終了翌日、**検体1 mg (100 μ L)**を**腹腔内投与**することにより、**アナフィラキシーを惹起**
直腸温測定(30分間)
アナフィラキシー症状スコアリング(30分間)
血中**ヒスタミン濃度**測定(30分後)
- 脾臓**を摘出し、抗原共存下で脾臓細胞を3日間培養(**抗原再刺激**)
→培養上清中の**サイトカイン**を定量
(Bio-Plexシステム、またはELISA)

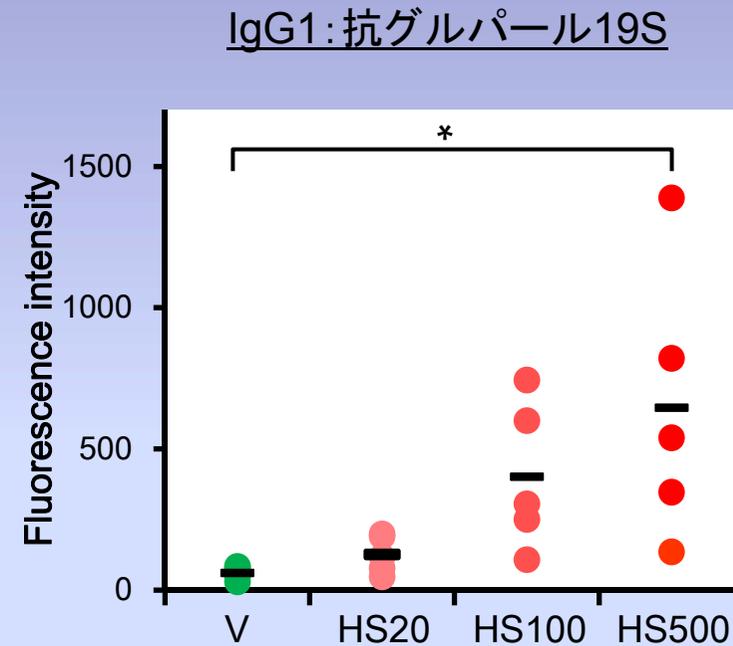
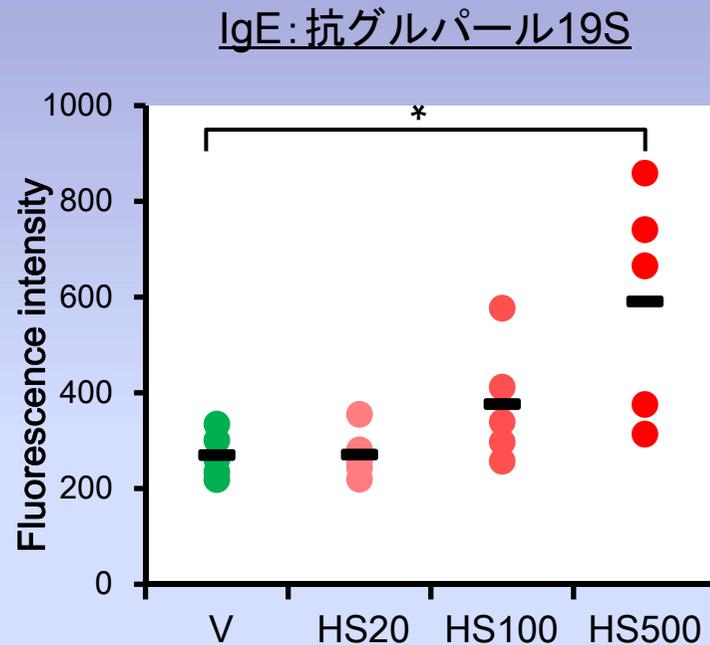
スケジュール



マウスを用いた経皮感作実験系

R Adachi, R Nakamura et al., Allergy 67, 1392 (2012)

抗原特異的抗体産生(抗原用量依存性)



V: Vehicle (PBS+0.5% SDS)
HS20: グルパール19S (20ug)+0.5%SDS
HS100: グルパール19S (100ug)+0.5%SDS
HS500: グルパール19S (500ug)+0.5%SDS

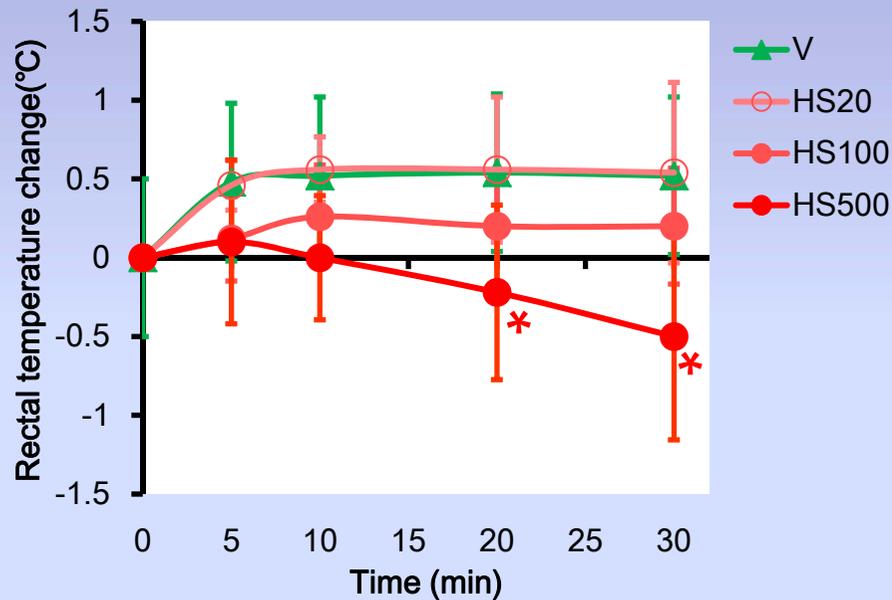
グルパール19Sに対する抗体の産生は、感作時のグルパール19Sの用量に依存していた。

マウスを用いた経皮感作実験系

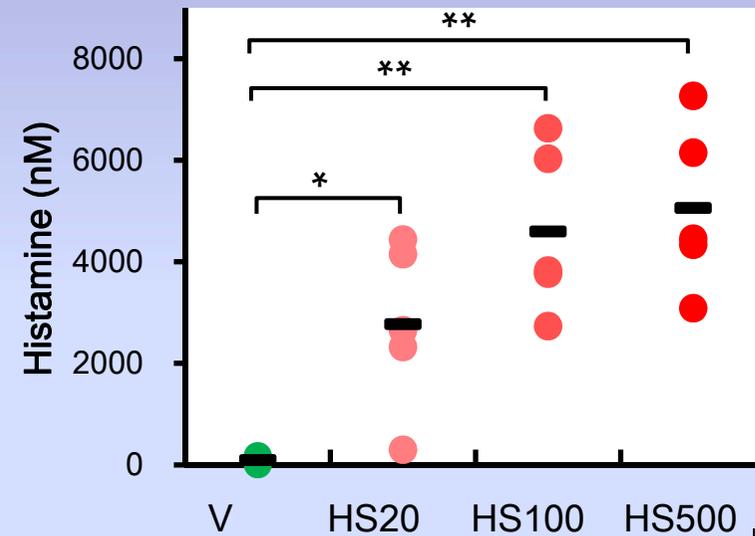
R Adachi, R Nakamura et al., Allergy 67, 1392 (2012)

抗原腹腔内投与によるアナフィラキシー反応惹起

体温低下



血中ヒスタミン濃度



V: Vehicle (PBS+0.5% SDS)
HS20: グルパール19S (20ug)+0.5%SDS
HS100: グルパール19S (100ug)+0.5%SDS
HS500: グルパール19S (500ug)+0.5%SDS

感作終了後の抗原腹腔内投与によるアナフィラキシー惹起では、感作時のグルパール19Sの用量に依存して強い症状が見られた。



加水分解コムギタンパク質の経皮感作性に関する マウスモデル実験系を用いた検討の結果

- **グルパール19Sは経皮感作能を有し**、感作後の腹腔内投与によりアナフィラキシー反応が惹起された。
感作による抗体産生、及びアナフィラキシー反応は、感作時の**グルパール19Sの用量に依存して増大した**。

今後、同様の事例の再発を防ぐために・・・

- 加水分解コムギタンパク質の**感作性、及び感作に影響する要因に関する解析**が重要。
- **できる限り多くの症例を把握**すること、また、個々の患者の**予後を追跡調査**することが重要。