

第69回藤田医科大学アレルギー勉強会 Q&A

質問	回答
<p>1 化粧品や日用品には、グルパール19S以外にもたくさんの添加物が使用されていると思いますが、今後もこのような事例はおこりうるのでしょうか。</p>	<p>食物アレルギーの原因として報告のある食物由来原料を化粧品等で使用していることから、同様に経皮感作食物アレルギーを発症する可能性はあります。食物由来抗原がどのような性状（加水分解の有無、分子量など）で含まれているのかにより感作能力にも違いがあります。私たちはグルパール19Sやロドデノールの皮膚健康被害事例に多くを学び、一般社団法人SSCI-Netなど、副作用事例を早期に察知できる仕組みを作っています。社会問題となるような多数例の健康被害事例を再発させないように全国の先生方とこれからも協力していきたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。</p>
<p>2 茶のしずく石鹸の事例後、化粧品や日用品が開発される際に新たな規制などができたのでしょうか。</p>	<p>茶のしずく石鹸の事例の後には、加水分解コムギの医薬部外品原料規格が改定されています。また、ロドデノールの事例の後には、医薬部外品等の承認申請の見直しが行われ、医薬部外品の承認申請の際に「ヒトにおける長期投与（安全性）試験に関する資料」が求められるようになりました。いずれの事例も大きな訴訟となっており、メーカー側もより安全性に配慮するようになっています。</p>
<p>3 正常成人の人が、グルパール19Sに感作された原因について教えてください。</p>	<p>遺伝子研究の結果として、罹患した人はグルパール19Sに対する感受性が高かった可能性があります。また、洗顔石鹸にグルパール19Sが使用されたため、眼や鼻の粘膜（経皮吸収性が高い）付近で使用されたこと、界面活性剤により経皮吸収性が高まったことで、本来は防御しなければならない皮膚から小麦タンパク質が体内に取り込まれ、免疫担当細胞が異物と認識し、特異的IgE抗体が産生されてしまったと推察されています。Kurodらは、酸加水分解コムギタンパク質が、炎症経路とNF-κB経路を活性化し、ヒトケラチノサイトでL型TSLP転写を引き起こすメカニズムを示しました1,2)。つまり、普通の皮膚の人も、この石鹸を使っていることで、TSLPが角化細胞で産生されて、樹状細胞がTh2の免疫系を活性化するサイトカイン産生を促したと考えれば、アトピー性皮膚炎であっても同じような状況を作っていたと考えられます。</p> <p>1)Kuroda Y, …., Matsunaga K, Itagaki H. Long form of thymic stromal lymphopoietin of keratinocytes is induced by protein allergens. J Immunotoxicol. 2017 Dec;14(1):178-187. （角化細胞L型TSLPはタンパク抗原により誘導される：in vitro 即時型感作性検査開発）</p> <p>2)Kuroda Y, …., Matsunaga K, Itagaki H. An acid-hydrolyzed wheat protein activates the inflammatory and NF-κB pathways leading to long TSLP transcription in human keratinocytes. J Toxicol Sci. 2020;45(6):327-337. （酸加水分解コムギタンパク質は、炎症経路とNF-κB経路を活性化し、ヒトケラチノサイトでL型TSLP転写を引き起こす：酸加水分解タンパク質が角化細胞 I-TSLPを誘導する機序説明）</p>
<p>4 1 もともと皮膚のバリア障害を持っていたのでしょうか。もしくは、加水分解酵素などの残存で後天的に皮膚のバリア障害を生じたのでしょうか 2 患者に、例えばフィラグリンのような遺伝的な背景があったのでしょうか 3 グルパール19Sの分子量の小さいものが正常皮膚から体内に取り込まれたのでしょうか</p>	<p>遺伝子研究や疫学調査からは、フィラグリン遺伝子との関連が報告されているアトピー性皮膚炎と茶のしずく石鹸による小麦アレルギーの発症とで関連はみられていません。また、グルパール19Sは酸と加熱による分解ですの、残存した加水分解酵素がバリア機能を障害したということもありません。より分子量の小さいものが吸収性の高い粘膜等から取り込まれた可能性は充分にあると思いますが、あまりに小さいものは免疫応答しにくいと思います。グルパール19Sの分子量分布は非常に大きく、免疫応答しやすい適度な大きさのものが発症に関わった可能性があるのではないのでしょうか。また、質問3にも記載しましたが、酸加水分解コムギタンパク質が、炎症経路とNF-κB経路を活性化し、ヒトケラチノサイトでL型TSLP転写を引き起こして、普通の皮膚の人も、この石鹸を使っていることで、TSLPが角化細胞で産生されて、樹状細胞がTh2の免疫系を活性化するサイトカイン産生を促したと考えれば、アトピー性皮膚炎であっても同じような状況を作っていたと考えられます。</p>

質問	回答
<p>5 小麦由来の化粧品原料はグルパール19S以外にもあったと思いますが、他の加水分解コムギでは小麦アレルギーを発症していないのですか？</p>	<p>グルパール19Sは国内のみで流通したのですが、海外で加水分解コムギの症例報告が出ています。つまり、グルパール19S以外でも同様な経皮感作食物アレルギーが発生する可能性はあると考えますが、茶のしずく石鹸のように大規模な障害事例はありませんでした。わたしたちはグルパール19Sと交差抗原性を持つ加水分解コムギがあることを報告していますが、それによる症例報告は確認できていません。現在、私たちが調べた限りではグルパール19Sと交差抗原性を示す加水分解コムギは国内では流通していません。</p>
<p>6 グルパール19S以外の経皮感作食物アレルギーについて教えてください。福富先生が気づいたから今回はわかったのですが、私のようなクリニックにそのような患者さんが来ても気づけないと思います。どのような点を普段から気にしていると気づけるのでしょうか。</p>	<p>私たちがAMEDの研究でおこなった調査では、コチニール、コラーゲンなどが同様な機序の食物アレルギーの原因となっています。また、職業性に魚や小麦、大豆などで経皮感作し、食物アレルギーを発症する事例も確認できています。多くの食物アレルギーは、疫学調査では乳幼児期に発症し、加齢とともに寛解する（問題なく食べられるようになる）と報告されており、成人で新規に食物アレルギーを発症した場合は、食物に携わる職業ではないか、日常使いの化粧品に食物由来成分が含まれていないのかを常に気にする必要があります。『もしかして?』という気持ちを常に持っていることが大事です。</p>
<p>7 感作は遺伝的背景ということだとすると、消化管から脱アミド化された小麦タンパクによって、その人は消化管アレルギーになる可能性はないでしょうか？ もしくは逆に免疫寛容の機序をきたす可能性はないでしょうか</p>	<p>遺伝子解析の結果から、脱アミド化小麦タンパク質とHLAがマッチする状況が確認されましたので、ご指摘の通り、トランスグルタミナーゼなどで脱アミド化された小麦タンパク質を免疫担当細胞が認識し、消化管アレルギーを発症する可能性は否定はできません。小麦による消化管アレルギー症例を対象にゲノム解析を行うと同様な遺伝子背景を持つ方が多くいるのかもしれませんが、私たちの研究では茶のしずく石鹸による小麦アレルギー症例だけを対象としましたので、申し訳ございませんが明確な回答は持ち合わせておりません。消化管から小麦タンパク質が吸収されて免疫寛容になっていた人で、皮膚からその免疫寛容を破綻させるだけのグルパール19S（脱アミド化したLMW グルテニンなどが主な抗原と推定）が入ってきた人において、今回の症状が惹起された可能性があります。毎日2回以上、石鹸として、経皮感作が繰り返されましたので。</p>
<p>8 大人の食物アレルギーの患者さんは皮膚科に紹介すればよいのでしょうか。大人の食物アレルギーを診療する医療機関は少ないように思います。</p>	<p>すべての皮膚科医が食物アレルギーの診療ができるとは限りません。呼吸器内科医で食物アレルギーの診療に長けた先生もいらっしゃいます。日本アレルギー学会のアレルギー専門医取得の有無はひとつの参考になるかもしれませんが、ご指摘のように、大人の食物アレルギーを診療する医療機関が少ないことは確かです。今後解決すべき大きな課題であるとわたくしたちも認識しております。食物アレルギーの診療を県単位、国単位でどのように教育充実していくかは、アレルギー疾患対策基本法ができて、アレルギー疾患対策推進協議会（藤田医科大学総合アレルギーセンター長の矢上晶子教授も委員です）が活動して推進しています。全国に都道府県アレルギー疾患医療拠点病院があります。まずは、この拠点病院で大人の食物アレルギーを診療することができるようにするのが基本だと思います。現在、大人の食物アレルギーを診療していらっしゃる施設はグルパール19Sによる小麦アレルギーの症例登録をいただいた全国270施設の中に含まれるのではないかと推察しております。</p>
<p>9 門外漢で失礼いたします。酸加水分解タンパク質が皮膚から吸収されて感作しIgEなどを誘導したということで宜しいでしょうか。低分子のタンパク質が安全性が低いということで宜しいでしょうか。</p>	<p>はい。酸加水分解コムギタンパク質が、皮膚から吸収されて感作したと考えています。低分子の定義が大変難しいのですが、十分に加水分解し、マスト細胞上のIgE抗体の架橋ができないレベルまで分解（平均分子量が3000を切るくらい）すると、抗原性は（ほぼ）なくなると考えられます。この基準が、現在、加水分解コムギの医薬部外品原料規格に採用されています。</p>

	質問	回答
10	皮膚にはバリア機能があると思いますが、微量であればやはり透過してしまうと考えるのが妥当でしょうか。よろしくお願いたします。	皮膚にはバリア機能がありますが、近年ではランゲルハンス細胞などが角層まで手を伸ばしてタンパク質をとらえている像が確認されています。界面活性剤により吸収性が増す、また一部バリア機能を障害して角層内に侵入することで、免疫系に載ってしまった結果、小麦アレルギーの発症につながると推察されます。
11	症状が出てしまった患者さんはどのような治療によって改善を目指しているのですか。	予後調査の結果では、グルパール19Sを含有した茶のしずく石鹸の使用をやめることだけで、多くの症例が小麦摂取可能にまで改善していることが確認されました。石鹸の使用中止（抗原との接触を断つ）以外で改善につながった明らかな要因は確認されませんでした。予後不良の要因はグルパール19Sに対する強い感作であることを報告しました。もう少し待っていると改善がみられる可能性があります。また、バイオ製剤（オマリズマブなど）で症状を抑制できることが報告されています。予後不良症例の治療法については、さらなる検討が必要と考えています。
12	ここまで形にして下さり、ありがとうございました。	10年でようやくまとめることができました。関係のみなさまに深く感謝申し上げます。