



## PRESS RELEASE

### Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan

#### 【要旨】

従来から、加水分解された小麦のタンパク質（加水分解コムギ）は、様々な化粧品に使用されてきましたが、大規模な副作用の報告はありませんでした。本邦において、特定の加水分解コムギ（グルパール 19S）を含有した洗顔石鹼の使用者に、合計 2,111 人がアレルギー反応を示し、社会問題となりました。経皮および/または経粘膜曝露により、体内に加水分解コムギに対する特異的 IgE が産生し、摂取した小麦タンパク質と交差反応したことで、アナフィラキシー等のアレルギー反応を引き起こしたと考えられます。

本研究成果は、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（委員長 松永佳世子）」が、厚生労働科学研究費の支援を受けて実施したものです。日本時間 6 月 17 日 13 時 30 分に、免疫アレルギー分野で世界最高峰の臨床医学雑誌の一つである、『Journal of Allergy and Clinical Immunology』より発表されます。

#### 【研究の内容】

グルパール 19S を含有した当該石鹼は、2004 年 3 月から 2010 年 12 月まで、約 4,650 万個が、約 467 万人に販売されました。これは、日本人の成人女性の 12 人に 1 人が使用したことになります。2009 年の秋の日本アレルギー学会で、当該石鹼を使っているうちに小麦を食べるとショックになるという重篤なアレルギーを発症した例が国内ではじめて報告されて以来、症例は増え続け、大きな社会問題となりました。厚生労働省は、2010 年 10 月に消費者に対し、加水分解コムギを使った石鹼全般に対する注意を発表、メーカーは 2011 年 5 月に自主回収を開始しました。

日本アレルギー学会では、本事例に対応するため、「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（委員長 松永佳世子）」を設置し、診断基準の策定（表 1）、検査法の構築、発症機序の解明、障害実態の把握（本研究）、症例集積方法の確立などを実施するとともに、適切な医療提供のため、メーカーと関連学会、官公庁協力のもと、診療可能施設一覧などの情報提供も行ってまいりました。

疫学調査は、2012年4月から2014年10月までの期間に行い、全国270の医療施設を受診した、2,111例の確実例がいることを明らかにしました（図1）。性別は、女性が2,025例、男性が86例でした。年齢は、最年少が1歳、最年長が93歳で、平均は45.8±14.5歳でした。いずれの症例も、当該石鹼を使用する前に、小麦アレルギーの明らかな既往はありませんでした。

詳細な症状が確認できた899例の調査結果から、症例の25%がアナフィラキシーショックを経験、43%が呼吸困難を経験していることが分かりました。当該石鹼を使用したことにより、新たに小麦アレルギーを発症し、多くの方が生命のリスクにさらされた実態が把握できました。

茶のしづく石鹼等に含まれた加水分解コムギ（グルバール19S）による即時型コムギアレルギーの診断基準  
(化粧品中のタンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会作成 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（グルバール19S）を含有する茶のしづ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（グルバール19S）を含有する茶のしづ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、膨脹などが出現した。

2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨脹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血压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（備考参照）。

3-1) グルバール19S 0.1%溶液、あるいは、それより薄い溶液でブリックテスが陽性を示す。

3-2) ドットプロット、ELISA、ウエスタンプロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルバール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) グルバール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. グルバール19S 0.1%溶液でブリックテス陰性

【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。

\*ただし1、2を満たすが3を満たさない場合でも、血液特異的IgE抗体検査やブリックテスでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつω5グリアジンに対する過敏性がないか、コムギおよびグルテンに対する過敏症よりも低い場合は強く疑われる例としてよい。

表1：診断基準

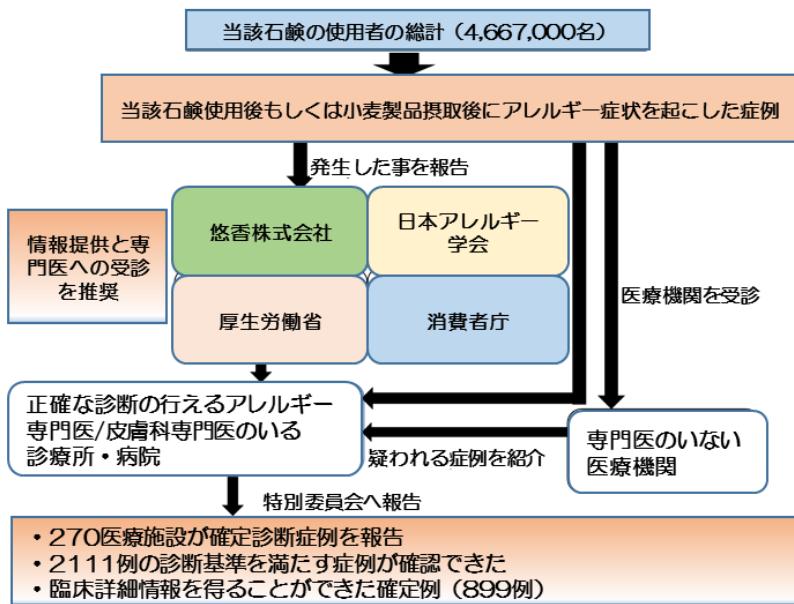


図1：症例集積のフローチャート

石鹼を使用中または使用後の皮膚症状

・皮膚症状あり	640 (71%)
眼瞼の腫れ	360 (40%)
尋麻疹、痒み、発赤	280 (31%)
・皮膚症状なし	246 (27%)
・不明	13 (2%)
小麦摂取後の症状	
眼瞼の腫れ	694 (77%)
尋麻疹	537 (60%)
呼吸困難	385 (43%)
紅斑	344 (38%)
痒み	278 (31%)
アナフィラキシーショック	227 (25%)
下痢	148 (16%)
吐き気	122 (14%)
鼻水	117 (13%)
嘔吐	103 (11%)
鼻づまり	95 (11%)

表2：症状のまとめ (899例)

小麦摂取後の眼瞼腫脹が本疾患の特徴であることも分かってきました。成人の小麦アレルギーには、小麦製品を食べることによって発症したと思われる小麦依存性運動誘発アナフィラキシーという病気が多いことが知られていますが、この疾患で眼瞼腫脹が出現することはあまりありません。本疾患は、洗顔時に眼の粘膜から感作した可能性を示していると思われます。

また、多くの症例は石鹼使用時にかゆみ等、何らかの症状を自覚していましたが、27%もの症例で、石鹼使用時の自覚症状はありませんでした。当該石鹼と小麦アレルギーの関連性に気づくのが遅れた大きな要因のひとつであると考えられます。

当該症例の血液中には、グルパール 19S に結合する IgE 抗体が認められます（図2）。小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの症例では、グルパール 19S に対する IgE 抗体の反応は見られません。

確実例の血液検査を行うと、多くの症例でグルテンに対する IgE 抗体の反応が認められます。グルパール 19S に感作したことで体内に作られた IgE 抗体は、食事中の小麦に対しても交差的に結合し、アレルギー症状が誘発されたと考えられます。これらの結果は、当該石鹼に使用されたグルパール 19S が、本疾患の発症原因であることを示しています。

グルパール 19S は、小麦グルテンを酸加熱処理による加水分解によって作製されます。小麦グルテンに含まれるグルテニンは、グルタミンを多く含み、水溶性が低いことが特徴ですが、酸加熱処理により、脱アミド化反応が起こり、グルタミンがグルタミン酸に変化します。その結果、水溶性が増し、保湿効果などの機能性を求め、化粧品原料として使用されます。

これまでの他の研究から、酸加熱処理により抗原性が増すこと、当該症例の IgE 抗体は小麦タンパク質の脱アミド化されたアミノ酸配列に強く結合すること、などが分かってきています。小麦の脱アミド化されたタンパク質が、経皮・経粘膜的に感作し、発症したと考えられます。

実際に、当該石鹼の販売終了、自主回収の施行、様々な注意喚起を行った結果、確実例と新たに診断される症例は経時的に減少しています（図3）。

また、当該石鹼の使用を中止した後、つまり、感作源との接触を断った結果、経時的にグルパール 19S 特異的 IgE 抗体は減少し、症状も緩和、小麦摂取可能にまで回復した症例も多く見られるようになってきています。

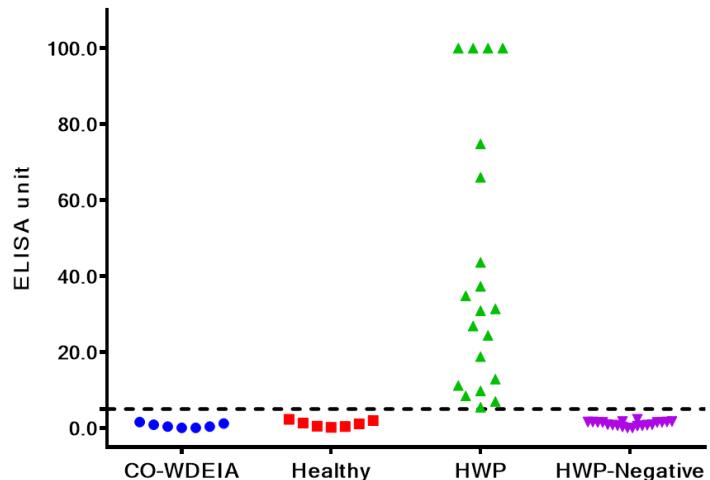


図2：グルパール 19S 特異的 IgE 抗体の評価

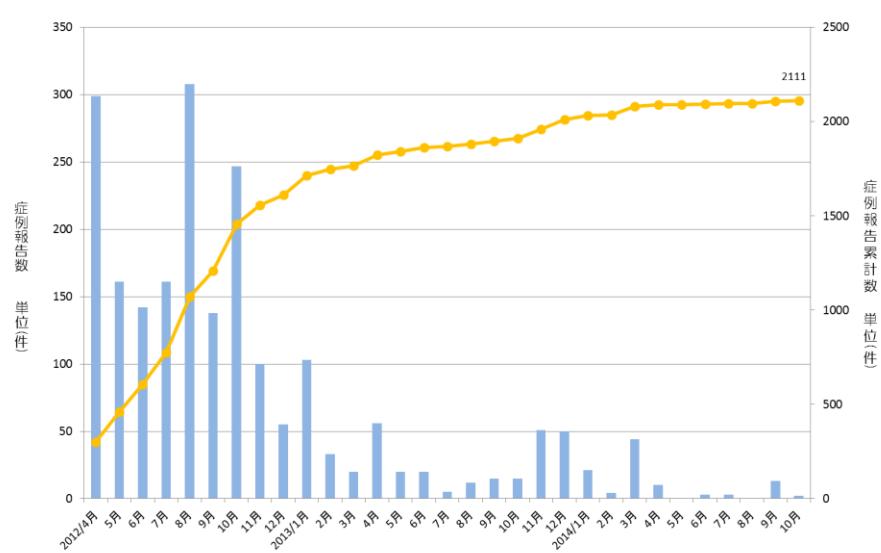


図3：確実例と診断された症例数の推移

## 【今後の展望】

- 特別委員会は、2015年5月末日に解散しましたが、本疾患の疫学調査は、日本医療研究開発機構（AMED）の「医薬部外品及び化粧品配合成分の安全性確保のための規格等に関する研究（研究代表者：国立医薬品食品衛生研究所 生化学部 安達玲子）」として継続しています。
- 当該石鹼の使用を中止したこと（原因物質からの回避）で、多くの症例は小麦摂取を再開できるようになっており、今後もその割合は増えていくことが予想されます。
- 一方、現在も小麦の摂取を回避している、制限のある状況で小麦を摂取している症例もいることから、治療法に関する研究 AMED の「生命予後に關わる重篤な食物アレルギーの新規治療法・予防法の開発（研究代表者：島根大学医学部皮膚科 森田栄伸）」も行われています。
- グルパール 19S の様々な解析結果を参考に、国内外で“加水分解コムギ末”の安全性に関する規格（国内では医薬部外品原料規格）の見直しが行われています。

## 【用語解説】

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

試料中に含まれる抗体あるいは抗原の濃度を検出・定量する際に用いられる方法で、本研究ではグルパール 19S に結合する血清中の IgE 抗体の検出・定量に用いた。

## 【お問い合わせ先】

藤田保健衛生大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学

教授 松永 佳世子

電話番号 0562-93-9441

E-mail : kamatsu@fujita-hu.ac.jp

## 【この研究の成果を詳しく解説できる専門家】

藤田保健衛生大学 医学部 総合アレルギー科

教授 矢上 晶子

電話番号 : 052-321-8171

E-mail : ayagami@fujita-hu.ac.jp

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 皮膚科学

教授 秀 道広

電話番号 082-257-5235

E-mail : ed1h-w1de-road@hiroshima-u.ac.jp

島根大学 医学部 皮膚科学

教授 森田 栄伸

電話番号 0853-20-2210

E-mail : emorita@med.shimane-u.ac.jp