

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報告

第2回(第6回) 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

日時: 2012年10月8日(月・祝日) 11:00~15:30

場所: 日本アレルギー学会事務局 会議室

出席者: 委員・理事 16名、陪席 2名

松永佳世子委員長、委員: 相原道子、池澤善郎、板垣康治、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 各委員、秋山一男担当理事

オブザーバー: 中村政志(藤田保健衛生大学)、佐々木和実(製品評価技術基盤機構)

欠席者: 宇理須厚雄(委任状提出)、加藤善一郎 各委員

議事概要

セッション1 抗原解析・動物実験、その他の進捗状況報告が、下記委員より行われた。

1) 手島委員

医薬部外品・化粧品に含まれる成分による免疫学的反応についての動物モデルに関する研究: 化粧品類に使用されている市販の加水分解コムギ製品及びグルテンの酸加水分解物について、マウスを用いた経皮感作能の試験を実施し、グルパール19Sとの比較を行った。その結果グルパール19Sと同様に高分子成分が残存しているHWP-1において、グルパール19Sと同じく経皮感作能を有することが示された。酸加水分解グルテンの経皮感作能は0.5hrの加水分解物が最も高く、加水分解時間が長くなるに従って、感作性が減弱することが示された。

酸加水分解小麦含有石鹼に感作された患者血清IgE反応性の解析: EXiLE(IgE Cross linking-induced Luciferase Expression)試験で、旧茶のしずく石鹼で感作された患者のIgEはグルパール19Sの他、0.1N HCL, 100℃で0.5~12時間分解したHWPにも強く反応した。加水分解処理により、何らかの新しいエピトープが生成しているものと思われる。EXiLE試験の応答性において、HW(茶のしずくHWP患者)群はCW(小児FA)群やAW(成人WDEIA)群とは明確に区別された。EXiLE法の検出感度はウェスタンブロットやドットブロットに比べて高く、有用と思われた。

眼科澤委員から、腸管から摂取された小麦アレルギーで眼部の腫脹などの症状が現れることから粘膜関連リンパ組織として目の粘膜の抗原特異的分泌型IgAについて検討ができると良い。マウス結膜での好酸球などの検索ができると良いと考えられるとのコメントが出された。

2) 板垣委員

抗原解析について、現在進めている概要を報告した。グルテンの溶解性、起泡性などの機能を向上するために行われている脱アミド化処理に特化して検討中。
結果を次回委員会にて報告予定。

3) 田中委員

皮膚感作の動物モデルに抗原を負荷することにより食物アレルギー症状が発生するかについて検討を行っている。①最適な皮膚感作条件の設定、②加水分解コムギによる全身感作マウスに及ぼす抗原経口負荷の影響、③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：今回の結果では体温変化および死亡率ともに顕著な影響は認められなかった。原因として、1) 皮膚感作、2) 飼料中の小麦成分除去の影響が考えられる。

1) については、総 IgE は腹腔内感作と同等以上に上昇しているため、2) の可能性を考えている。

次回は小麦入りの飼料を使用し再実験、中間生成物の感作性について併せて検討する。

4) 加藤委員（書面報告）

①遺伝子解析 PCR Luminex にて HLA 遺伝子解析。

②治療法開発 HLA 立体構造を基盤とした特異的加水分解プロダクトによるアレルギー治療法確立へ。

セッション2 医師登録サイトからの調査報告 9月30日までのまとめ

松永佳世子委員長

陽性症例：確実症例 1451（女性 1389、男性 62） 平均 45.2 歳。

症状：洗顔中後・小麦摂取後アレルギー症状 523 (67%)、洗顔中後症状なし・小麦摂取後アレルギー症状 177 (30%)、洗顔中症状あり・小麦摂取後症状なし 5 (1%)。

洗顔後皮膚症状：症状なし 190 (27%)、目の腫れ 257 (36%)、蕁麻疹・痒み・発赤 231 (33%)、不明 27 (4%)。

小麦摂取後症状：アナフィラキシーショック 178 (25%)、呼吸困難・嘔吐・下痢 190 (27%)、それ以外の症状(蕁麻疹・目の腫れ・鼻閉・鼻水・痒み・発赤等 318 (45%)、症状なし 5 (1%)、不明 14 (2%)。

アレルギー既往：既往なし 290 (41%)、既往あり 380 (54%)；花粉症・アレルギー性鼻炎 279 (40%)、アトピー性皮膚炎 39 (6%)、蕁麻疹 24 (3%)、その他 38 (5%)。

陰性症例：洗顔後症状なし 3 (1%)、目の腫れ 85 (40%)、蕁麻疹・痒み・発赤他 60 (28%)、不明 66 (31%)。

小麦摂取後症状：不明 153 (71%)、症状なし 15 (7%)、蕁麻疹・目の腫れ・鼻閉・鼻水・痒み・発赤等 30 (14%)、呼吸困難・嘔吐・下痢 14 (7%)、アナフィラキシーショック 2 (1%)。

アレルギー既往：なし 75 (35%)、あり 126 (59%)；花粉症・アレルギー性鼻炎 88 (41%)、アトピー性皮膚炎 5 (3%)、蕁麻疹 9 (4%)、その他 24 (11%)。

小麦摂取後症状の出現した 46 症例。

セッション3 症例検討会：臨床系委員 6 施設からの報告

1) 国立病院機構福岡病院 岸川委員

2008～2012/9 に受診した 232 例の皮膚テストから、確実例 137 例、否定された例 95 例（症状があるがテスト陰性 73 例、症状はないが心配して受診 3 例、症状から他疾患と診断 19 例）。

皮膚テスト陰性で負荷検査実施4例（陽性2例、陰性2例：ダニアレルギー、気管支拡張症）、ELISA 試行と非典型例3例に関する報告。48歳F:プリック陽性、グルパール19S ELISA 陰性 → 食物負荷試験陰性、アスピリン500mg 前投与負荷試験陰性にて経過観察中。当院受診後1年以上経過した症例ではコムギ食品回避より調整摂取が多い状況であるが、回避例は重症者で誤食の不安が強い。回避と定期的に薬剤を服用して症状なしの症例も見られた。

2) 島根医科大学 千貫委員・森田委員

茶のしずく石鹼使用 受診者 43例

確実例 34例（小麦アレルギー未治療と思われる症例17例、小麦略治例8例、遠方などの理由でフォロー出来ていない症例9例）

否定された症例（臨床症状が疑われるが、プリックテスト、血清診断が陰性 5例（うち3例は好塩基球活性化試験も陰性）

臨床症状が無く、心配していただだけの症例 2例

臨床症状から、他の疾患と診断した症例 2例

好塩基球活性化試験が治癒の指標になるか検討中

3) 広島大学 秀委員

典型例と診断した患者98名のうち臨床上完全に治癒した例 3例

→うちグルパールに対するHRT・ELISAが完全に消失している例が2例、1例はグルパールに対するHRT/ELISAは陽性であったが、その時点で治癒したと判断。

HRT/CAP-RASTで小麦・グルテンの陰性化が確認出来ている症例は多数。

グルパールELISAを試行した60例中、陰性化した又は陰性14例。

グルパールHRTを2回以上施行した28例(Low Responderであった症例を除く)中、陰性化を確認した例は4例。

4) 藤田保健衛生大学 中村氏

全国878検体(179施設) ELISA 検査からの報告

プリックテスト結果とELISA結果の相関性は高いが、それから外れる症例もわずかに存在する。また、典型例の中にもサブクラスが存在する。

- ・典型例：プリックテスト陽性、ELISA陽性(330例)

グルテンsIgE > 小麦sIgEが大多数だが、一部逆転する症例がある。ω5が陽性になる場合は、小麦、グルテン、グルパール19SのsIgE値が高い。

- ・非典型例1：プリックテスト陽性、ELISA陰性(99例)

殆どの症例が、小麦、グルテンのsIgE抗体が陰性。sIgEが認められる場合には、グルテンsIgE < 小麦sIgEとなる例が比較的多い。経時的に陰性化している可能性がある。

- ・非典型例2：プリックテスト陰性、ELISA陽性(12例 ※3例は同一症例)

プリックテストでの判断が難しかった症例（抗アレルギー剤内服、機械性蕁麻疹、膨疹が小さい、茶のしずく石鹼は陽性だがグルパール19Sは陰性、など）が多い。

- ・その他

茶のしずく石鹼の使用個数が少ないにも関わらず、ELISAが高値の症例があった。

藤田保健衛生大学 矢上委員

ブリック陰性・ELISA陰性であったが、茶のしずく石鹼による症状ではないとした医師の診断に納得せず、病院、学会、厚労省に異議を申し出ている事例について、検討が求められた。

負荷試験が拒否されており現在の検査データでは茶のしずく石鹼使用による症例とは判断するデータがない。

5) 横浜市立大学 相原委員

1. 典型例の予後と経過

2012年9月までに加水分解コムギ（グルパール19S）による即時型コムギアレルギーと診断した患者21症例について

臨床症状の推移

- ・21例中13例(62%)が確定診断後も小麦を摂取し、そのうち9例がアレルギー症状を呈した。症状を呈していない例は、運動やNSAIDs併用などに注意し摂取していた。
- ・小麦・加水分解コムギが含まれていると気づかず誤って摂取し、症状が誘発された例が3例あった。

検査結果の推移

- ・小麦、グルテン、 ω -5グリアジンの特異的IgE値を経時的に測定できた16例中15例では6カ月～1年の経過で何れの値も低下した。1例のみ低下傾向が見られなかった。
- ・グルパール19S特異的IgE値は14例のうち11例で低下傾向を示した。
- ・小麦グルテンの血中特異的IgE抗体値が陰転化しても、小麦摂取により症状を呈する例が4例みられた。
- ・経時的にSPTを検査した4例では、反応は減弱傾向であった

2. 非典型例をどう考えるか。

誘発時眼瞼浮腫を伴わない例

- ・負荷試験：小麦20g単独摂取で前腕に膨疹出現。
- ・茶のしずく石鹼使用による接触蕁麻疹のエピソードはあるものの、経口誘発時は顔面の症状はなく、消化器症状、体幹四肢の膨疹が主症状。
- ・小麦、グルテン特異的IgE値は経過中陰転化したが、グルパール19S特異的IgE抗体は低下しておらず乖離がみられる。

3. 確定診断に至らなかった症例

A. 茶のしずく石鹼等による小麦アレルギーを疑って受診した症例 32例

B. 確実例として診断した症例 21例

C. 否定された症例 10例（臨床症状が疑われるが、SPT・血清診断が陰性 5例、臨床症状から、他の疾患と診断した症例 5例）

診断に至らなかった症例（検査未施行）1例

6) 国立病院機構相模原病院 福富委員

A. 母数 143

B. 確実例 90

C. 否定された症例数

- 1) 臨床症状が疑われるが SPT 陰性 0
- 2) 心配していただけ 5
- 3) 他疾患と診断 33
- 4) 遅延型反応と考えられた症例 3
- 5) 判定不能 2

血液の小麦、グルテン特異的 IgE 抗体価が検出感度以下になっても、小麦摂取時（運動なし）に食物アレルギー症状が誘発されている患者は少なくない。

セッション4 総合討論

典型例については石鹼の使用中止により殆どの患者は小麦グルテンの抗体価低下と同時にグルパール 19S に対する抗体価も下がり、小麦を食べられる人が多いが、運動負荷、体調により強い反応が出ることもあるので注意を要する。中には抗体価が下がらない人、当初高い抗体価であった場合中々下がらない人もいる。小麦を食べても、またそこにさらに運動負荷をかけても反応が起きない場合を小麦アレルギーが略治したとするならば、現在までに3%くらいの患者が略治したと思われる。IgE 抗体は出ないが茶のしずく石鹼を使用し目の腫れる等の症状の現れる少数例についてはもう少し詳しい検討が必要で、このような症例に対しては負荷試験の妥当性等を検討する必要がある。また典型例と一致しない人は他のタンパクで起こっている可能性があるため、その点も今後究明していく。本委員会の診断基準は診断時点での状態を判断するものであって、過去の過敏性を診断するものではない。この点を含めた注釈については今後検討する。

次回委員会（12月1日 12:10～13:10 大阪）にて継続して審議することとする。