

加水分解コムギ含有石鹼の使用後に発症した小麦依存性運動誘発 アナフィラキシーとその経過について

¹⁾広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学

²⁾同 医歯薬学総合研究科病態薬物治療学講座

平郡真記子¹⁾ 石井 香¹⁾ 平郡 隆明¹⁾ 信藤 肇¹⁾
三原 祥嗣¹⁾ 松尾 裕彰²⁾ 秀 道広¹⁾

【背景・目的】近年本邦では加水分解コムギ含有石鹼の使用後に小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症したとする症例（HWP-WDEIA）の報告が相次いでいる。そこで、加水分解コムギ含有石鹼の発症への関与について調査しその後の経過についても検討した。

【方法】2010年1月～2011年6月に当院を受診しWDEIAと診断した患者を対象とし、問診、プリックテスト、血液検査およびその後の臨床症状の経過を調査した。

【結果】WDEIA患者36人中30人に同じ銘柄の加水分解コムギ含有石鹼の使用歴があった。HWP-WDEIAでは顔面のかゆみや紅斑、血管性浮腫の割合が高く、血圧低下の割合は低めであった。ω5-グリアジン特異的IgEは陰性例が多く、グルテン特異的IgEの陽性率が高かった。ヒスタミン遊離試験は測定した15人では全例加水分解コムギに陽性であり、従来の小麦成分ではグルテニンの陽性率が高かった。またグルテン特異的IgE値、グルテニンに対するヒスタミン遊離は石鹼の使用中止により経月的に改善した。

【結語】HWP-WDEIAと石鹼の使用には関連があり、石鹼の使用中止によりその過敏性は低下し、治癒することもある。

Key words: clinical course — histamine release test — hydrolyzed wheat protein —
IgE — wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

緒 言

加水分解コムギは小麦を酸や酵素で加水分解することにより得られる。すぐれた発泡性と泡の持続性を有するため、刺激感のある既存の気泡剤と置き換えることにより、泡の量を減らすことなく

刺激感を低減できるため、多くの石鹼、シャンプー、クリームなどに使用されている¹⁾²⁾。近年、化粧品にふくまれる加水分解コムギに対する小麦の即時型アレルギーの報告が散見されるようになり¹⁾⁻³⁾、Snegaroffら³⁾は、それらの患者の一部では小麦を摂取後運動することによりアレルギー症状

Received: August 26, 2011, Accepted: November 24, 2011

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

Abbreviations: FDEIA “food-dependent exercise-induced anaphylaxis”, HRT “histamine release test”, HWP “hydrolyzed wheat protein”, HWP-soap “hydrolyzed wheat protein-containing soap”, WDEIA “wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis”, HWP-WDEIA “hydrolyzed wheat protein-WDEIA”, Co-WDEIA “conventional WDEIA”

平郡真記子: 広島大学医歯薬学総合研究科皮膚科学 [〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3]

E-mail: mako@rg7.so-net.ne.jp

が誘発される小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis: WDEIA) の臨床像を呈したことを報告した。近年、本邦でも加水分解コムギ含有石鹼の使用後 WDEIA を発症したとする報告が相次ぎ^{4)~7)}、これらの患者が使用していた石鹼はいずれも同一の銘柄のものであった。

当院では、平成 22 年初め頃より WDEIA 患者が急増し、その多くに加水分解コムギ含有石鹼の使用歴があった。そこで、近年当院で経験した WDEIA 患者の臨床像、検査データ、対応、加水分解コムギ含有石鹼使用中止後の経過について解析し、報告する。

研究対象、方法

1) 対象

2010 年 1 月~2011 年 6 月に当院を受診した患者 (初診および再診) で WDEIA と診断した患者を対象とし、そのうち加水分解コムギ含有石鹼使用後に WDEIA を発症した患者を hydrolyzed wheat protein-WDEIA (HWP-WDEIA)、当該石鹼または他の加水分解コムギ入り外用品の使用歴がない WDEIA 患者を conventional-WDEIA (Co-WDEIA) とした。小麦摂取後の運動により 1 回以上のアナフィラキシー症状または 2 回以上のアレルギー症状出現の既往があることに加え、プリックテスト、抗原特異的 IgE、ヒスタミン遊離試験のいずれかの検査で小麦または小麦成分に対する過敏性が確認された患者を WDEIA と診断し今回の統計の対象とした。

2) 方法

問診票、カルテから年齢、性別、加水分解コムギ含有石鹼の使用状況、既往歴 (特にアレルギー疾患)、臨床症状およびその発症時期 (顔面のかゆみ、蕁麻疹、血管性浮腫、呼吸器症状、消化器症状、血圧低下)、入院およびエピネフリン注射の既往について調査した。

症状誘発までの最小運動負荷量についてはグレード 1: 入浴・家事など自宅内での日常生活動作、グレード 2: 歩行や買い物など軽度の運動、グレード 3: マラソンやその他のスポーツとした。

臨床症状のグレードはグレード 1: 皮膚症状の既往のみ、グレード 2: 皮膚以外のアナフィラキシー症状

を伴うが血圧低下なし、グレード 3: アナフィラキシーショックの既往があり、と定義した。

プリックテストはプリックランセット (ヤヨイ)、アレルゲンスクラッチエキス「トリイ」のパンと小麦粉 (鳥居薬品株式会社)、陰性コントロールとして生理食塩水、陽性コントロールとして二塩酸ヒスタミン水溶液 (10mg/ml) を用いた。15 分後に膨疹の直径 mm (最長径とその中点に垂直な径の平均値) を測定し、ヒスタミンの 1/2 以上を陽性とした⁷⁾。

抗原特異的 IgE 値は CAP-FEIA 法 (ファディア) により測定した小麦、グルテン、 ω 5-グリアジンの値について検討した。

ヒスタミン遊離試験 (histamine release test: HRT) は末梢血より好塩基球を分離し抗原と反応させ、遊離ヒスタミン量/全ヒスタミン量の割合を %histamine release とした。抗原刺激により惹起された %histamine release から緩衝液のみで自発的に遊離された %histamine release を引いた値 (Net %histamine release) が 5% 以上を陽性と定義した。抗原はグリアジンミックス (東京化生)、グルテニンミックス (東京化生)、 ω 5-グリアジン⁸⁾ を用いた。加水分解コムギについては患者が使用していた石鹼に含有されていたもの (グルパール 19S、片山化学工業研究所) を使用した。ただし、原料の入手が 2010 年 5 月末までできなかったため、2010 年 6 月初診の 1 人以外は、加水分解コムギ含有石鹼使用中止後の再診時に測定した。

統計学的な処理は Graph Pad Prism バージョン 5 を用いて行い、 $p < 0.05$ で有意とした。

なお、この研究は広島大学疫学研究倫理審査委員会の承認 (疫-445 号) を受けて行った。

結果

1) 患者背景 (Table 1)

臨床的に WDEIA と診断した患者は 40 人であった。そのうち、加水分解コムギ含有石鹼の使用歴について問診が可能であった患者は 36 人であった。

36 人中 HWP-WDEIA は 30 人、Co-WDEIA 患者は 4 人、石鹼使用と発症との関係がはっきりしなかった人が 2 人であり、高率に加水分解コムギ含有石鹼の使用歴があった。HWP-WDEIA 患者が

Table 1 Clinical characteristics of patients with WDEIA
— Demography —

| | HWP-WDEIA | Co-WDEIA |
|---|-----------------|----------------|
| Number of patients | 30 | 4 |
| Average of age (years) | 40.3 (15-75) * | 36.8 (30-43) * |
| Gender (Male: Female) | 2 : 28 | 2 : 2 |
| Use periods of HWP-soap by the onset (months) | 12.8 (0.5-48) | none |
| Total use periods of HWP-soap (months) | 18.1 (1-60) | none |
| Complication of eczema (History of eczema) | 6/30 (10/30) | 0/4 (1/4) |

*Range of age.

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.

HWP-WDEIA: hydrolyzed wheat protein-WDEIA.

Co-WDEIA: conventional WDEIA.

使用していた加水分解コムギ含有石鹼はすべてが同一社(茶のしずく®, 悠香, 福岡)のものであった。当該石鹼の使用と発症との関係がはっきりしなかった2人のうち1人は発症後に加水分解コムギ含有石鹼を使用することがあり, もう1人は類似した商品を使用していたが, 商品名を覚えておらず成分に加水分解コムギが含まれているかを含めて詳細不明であった。

WDEIA 全体40人の平均年齢は37.6歳で, 男性7人(平均24歳), 女性33人(平均40.5歳)であった。

HWP-WDEIA は男性2人, 女性28人で平均年齢は40.3±16.9歳(平均±標準偏差, 以下同様)であった。Co-WDEIA では男性2人, 女性2人で平均年齢は36.8±6.2歳であった。

HWP-WDEIA 患者で加水分解コムギ含有石鹼の使用開始からアレルギー症状発症までの期間がはっきりしている患者は29人であり, 一番早い人では1カ月以内, 最も長い人では48カ月であった。平均は12.8±13.1カ月であった。加水分解コムギ含有化粧品の使用開始から中止までの期間は18.1±13.1カ月であった。

HWP-WDEIA 患者におけるアレルギー疾患の合併はアトピー性皮膚炎6(4)人(括弧内は既往のみの人数, 以下同様), 喘息2(4)人, アレルギー性鼻炎4(4)人, アレルギー性結膜炎3(2)人であった。Co-WDEIA 患者の4人にはこれらのアレ

ルギー疾患の合併はなく, 1人にアトピー性皮膚炎の既往があるのみであった。

2) HWP-WDEIA 患者の臨床症状 (Table 2)

蕁麻疹27/30(90.0%), 血管性浮腫22/29(75.8%), 呼吸器症状22/28(78.6%), 顔面のかゆみ・紅斑18/30(60.0%), 血圧低下11/28(39.3%), 消化器症状7/30(23.3%)を認めた。入院加療を要した者が6人おり, うち3人はエピネフリン注射の既往があった。

症状誘発までの最小運動量が明らかであったHWP-WDEIA 患者26人において, 運動負荷はグレード1:6人, グレード2:15人, グレード3:5人であった。Co-WDEIA 患者4人ではグレード1:0人, グレード2:3人, グレード3:1人で, グレード1での症状誘発例はなかった。

発作後の症状持続時間であるが, HWP-WDEIA 患者では3~4日以上症状が持続する患者が24人中10人と多く, 2時間以上1日以内が8人, 2時間以内に消失する患者が6人であった。Co-WDEIA 患者においては, 確認できた2人について2人とも2時間以内に症状が消失していた。

3) プリックテスト

HWP-WDEIA 患者では小麦18/22(81.8%), パン17/22(77.8%)と8割近い陽性率であったが, 3人は両者ともに陰性であった (Table 2)。

4) HWP-WDEIA 患者の抗原特異的 IgE 値

末梢血好酸球数 平均3.5% (1.1-13.3%), 総

Table 2 Clinical characteristics of patients with WDEIA
— Symptoms and skin reactions in prick test —

| | HWP-WDEIA | Co-WDEIA |
|---------------------------|------------------|------------|
| Urticaria | 27/30 (90%) | 4/4 (100%) |
| Angioedema | 22/29 (76%) | 1/3 (33%) |
| Respiratory symptom | 22/28 (79%) | 2/2 (100%) |
| Face flush or itchy | 18/30 (60%) | 1/4 (25%) |
| Blood pressure reductions | 11/28 (39%) | 2/3 (67%) |
| Abdominal symptom | 7/30 (23%) | 1/3 (33%) |
| Skin prick test | Wheat (Torii) | 2/2 (100%) |
| | Bread (Torii) | 3/3 (100%) |

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis.

HWP-WDEIA: hydrolyzed wheat protein-WDEIA.

Co-WDEIA: conventional WDEIA.

IgE 値 平均 357.6IU/ml (41.6-2459IU/ml), 小麦特異的 IgE 値 (CAP-FEIA) : class2 以上 23/30 (76.7%), class1 以上 27/30 (90.0%), グルテン特異的 IgE 値 (CAP-FEIA) : class2 以上 26/30 (86.7%), class1 以上 29/30 (96.7%), ω5-グリアジン特異的 IgE 値 (CAP-FEIA) : class2 以上 1/29 (3.4%), class1 以上 4/29 (13.8%) であった (Fig. 1-A). ω5-グリアジン特異的 IgE 値は他の抗原に対する特異的 IgE 値と比較し有意に低値であった (One-way ANOVA, $p < 0.05$) (Fig. 1-B). また, 臨床症状のグレードが高くなるにつれ, グルテン特異的 IgE はより高い値を示す患者が多くなり, 平均値も高くなった. しかし, 同じグレード内でもグルテン特異的 IgE 値にはばらつきがあったためか, 各グレード間で有意差はなかった (One-way ANOVA) (Fig. 2).

5) HWP-WDEIA 患者のヒスタミン遊離試験結果

HWP-WDEIA 患者 28 人に小麦成分に対する HRT を施行した. 4 人は Low-responder (抗 IgE 抗体の刺激でも Net % histamine release が 5% 未満の患者) であり, 陽性率の解析からは除外した. Low-responder を除く 24 人中グリアジンミックスでは 11/24 (45.8%), グルテニンミックスでは 17/24 (70.8%), ω5-グリアジンでは 4/24 (16.7%) が陽性であり, グルテニンが主要な抗原であった.

また従来 WDEIA で主要な抗原とされていた ω5-グリアジンでは他の抗原と比較し有意に陰性例が多かった (One-way ANOVA, $p < 0.05$) (Fig. 3-A, B).

加水分解コムギによる HRT は HWP-WDEIA 患者 16 人において施行しており, Low-responder 1 人を除く 15 人全例で陽性であった (Fig. 3-C, D). 一方, Co-WDEIA では 2 人の患者に加水分解コムギによる HRT を施行し, いずれも陰性であった. その他のアレルギー疾患であるアトピー性皮膚炎 5 人・コリン性蕁麻疹患者 1 人 (いずれも小麦アレルギーはない) においても同様に加水分解コムギによる HRT を施行したが陰性であった.

6) 加水分解コムギ含有石鹼の使用とグルテン特異的 IgE 値について (Fig. 4)

加水分解コムギ含有石鹼の使用期間とグルテン特異的 IgE 値は弱い正の相関を示した ($n = 29$).

7) HWP-WDEIA 患者の加水分解コムギ含有石鹼使用中止後の経過

HWP-WDEIA 患者で経時的にグルテン特異的 IgE 値を測定できた例は 11 例あり, 加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後グルテン特異的 IgE 値は 3 カ月以上経過してもなお徐々に低下していた. グルテン特異的 IgE 値低下の経時的推移を図

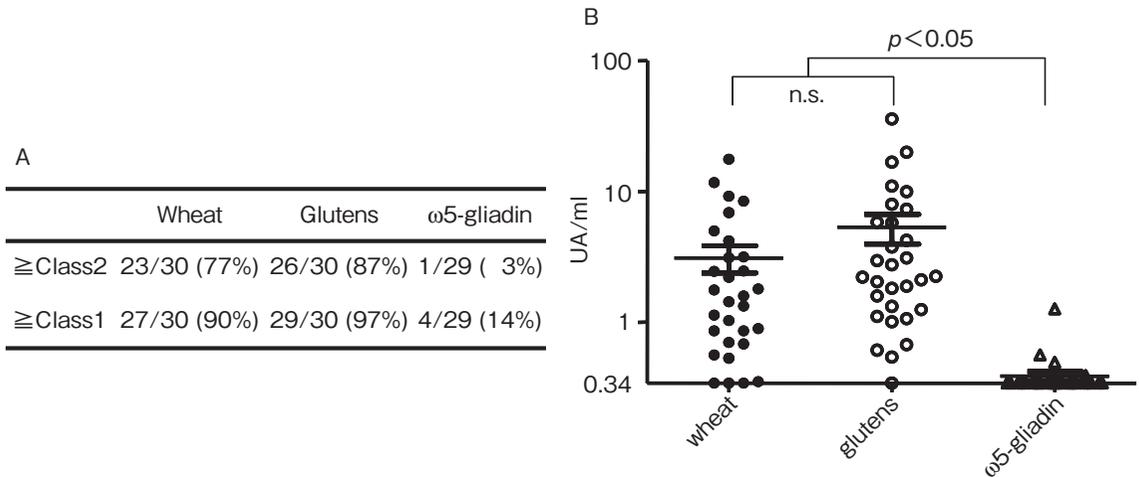


Fig. 1. Serum antigen-specific IgE levels with HWP-WDEIA.

A: Positive rate of specific IgE against wheat antigens.

B: Levels of antigen-specific IgE against wheat and those against glutens were significantly higher than those against ω -5 gliadin. Values less than 0.34 were accounted as 0.34 UA/ml for statistical calculations.

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

HWP-WDEIA: hydrolyzed wheat protein-WDEIA

に示す (Fig. 5-A).

また、加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後、3カ月以上経過してHRTを再検できた例は6例あり、グルテンでのNet % histamine release/anti-IgE Net % histamine releaseは中止後3カ月以降で有意に低下していた ($p < 0.05$, Fig. 5-B)。HRTで小麦成分3種類のすべての陰性化が確認できたうち1人に小麦摂取後の運動を許可したところ、許可後2週間後に1回のみパン摂取後の運動中に軽い血管性浮腫と呼吸苦が出現したが、抗ヒスタミン薬の内服ですぐに症状は軽快した。以降5カ月間は同様の小麦摂取後の運動負荷を経験していたが発作は起こっていない。

グルテン特異的IgE値またはヒスタミン遊離試験で過敏性が低下を確認できた12人のうち、9人は小麦の摂取と運動または鎮痛薬内服の組み合わせを禁止していたが、安静時に少量の小麦を摂取することは許可していた。また、1人は月1回程度小麦摂取を継続しており、2人は運動の有無にかかわらず完全に小麦摂取を制限していた。

考 察

我々は、1. 今回の調査からWDEIA患者の割合が増加し、その大部分がHWP-WDEIAの患者であったこと、2. HWP-WDEIAの患者は多くが女性でCo-WDEIAよりもやや年齢層が高いこと、3. HWP-WDEIA患者は血清中のグルテン特異的IgE値が高く、 ω 5-グリアジン特異的IgE値は低いこと、4. このパターンはHRTでも同様であること、5. 加水分解コムギ含有石鹼の使用期間とグルテン特異的IgE値は弱いながら相関する傾向があること、6. そして、それらの過敏性は石鹼の使用中止後経月的に軽快および治癒する可能性があることを示した。

2010年1月～2011年6月の1年6カ月間に当院を受診した食物依存性運動誘発アナフィラキシー (food-dependent exercise-induced anaphylaxis: FDEIA) 患者数は46人であったが、我々が以前に報告した2003年から2005年7月までの1年8カ月間のFDEIA患者数がわずか5人であっ

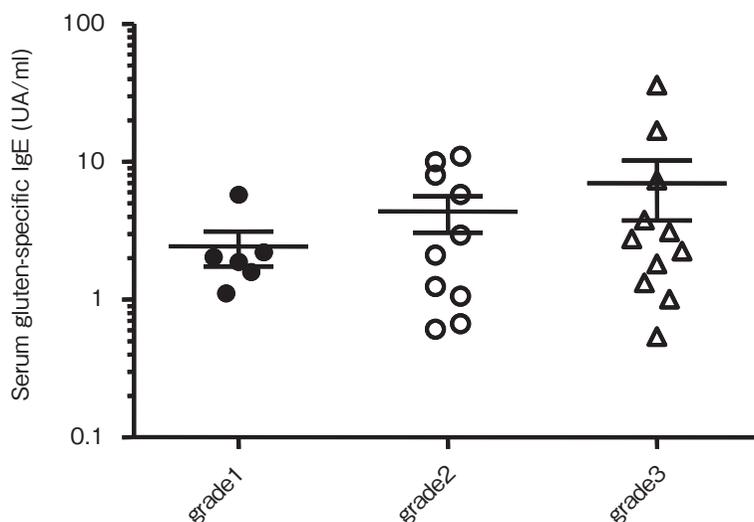


Fig. 2. Relation between serum gluten-specific IgE levels and grades of clinical symptoms in patients with HWP-WDEIA.

Mean levels of gluten-specific IgE in grade3 is the highest among 3 groups. There was no statistical difference among 3 clinical groups (One-way ANOVA). Grade1: Patients had only skin symptoms, Grade2: Patients had anaphylaxis symptoms, but not blood pressure reduction. Grade3: Patients had histories of anaphylactic shock.

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

HWP-WDEIA: hydrolyzed wheat protein-WDEIA

た⁹⁾ことを考えると FDEIA 患者数は顕著に増加しているといえる。また、このたびの我々の調査では FDEIA46 人中小麦が原因であった患者は 40 人 (87.0%) で、2003 年の望月ら¹⁰⁾の FDEIA の原因内訳 (小麦が 57%) と比較し、明らかに小麦の割合が増加している。

我々が調査した FDEIA 患者 46 人の平均年齢は 37.6 歳、男性 9 人、女性 37 人であったが、これは以前の久本ら¹¹⁾の FDEIA68 例の報告において平均初診年齢が 20.1 歳、男性が 48 人 (70.6%)、女性が 20 人 (29.4%) であったことと比較して女性が多く、平均年齢が上昇していた。小麦を原因とする女性で年齢層のやや高い FDEIA の増加の原因は診察当初は不明であったが、2010 年末頃から加水分解コムギ含有石鹸の使用後に WDEIA を発症したとする症例報告が相次いだことにより、当院で WDEIA 患者に問診をし直したところ、高率な加水分解コムギ含有石鹸の使用歴 (83.3%) が

明らかとなった。

当施設で我々が経験した HWP-WDEIA 患者では Co-WDEIA 患者と比較し顔面のかゆみ、血管性浮腫を訴える割合が多く、血圧低下や腹痛などの症状をきたす割合が少なかった。千貫らも Co-WDEIA と HWP-WDEIA 患者の特徴を比較し、Co-WDEIA では主症状が蕁麻疹 (膨疹) であるが、HWP-WDEIA では血管性浮腫 (とくに眼瞼周囲) であり、また Co-WDEIA ではしばしばショックとなるが、HWP-WDEIA ではその頻度は少ないことを報告している¹²⁾。その他の臨床症状の差異としては、発作誘発までの運動量がある。HWP-WDEIA 患者では家庭内での家事や入浴などによっても症状が誘発された患者が 6 人 (22.2%) おり、Co-WDEIA 患者と比べ軽度の運動により症状が誘発される可能性がある。また、症状の持続時間についても、HWP-WDEIA 患者は血管性浮腫を合併する患者が多いためか、症状の消失までに

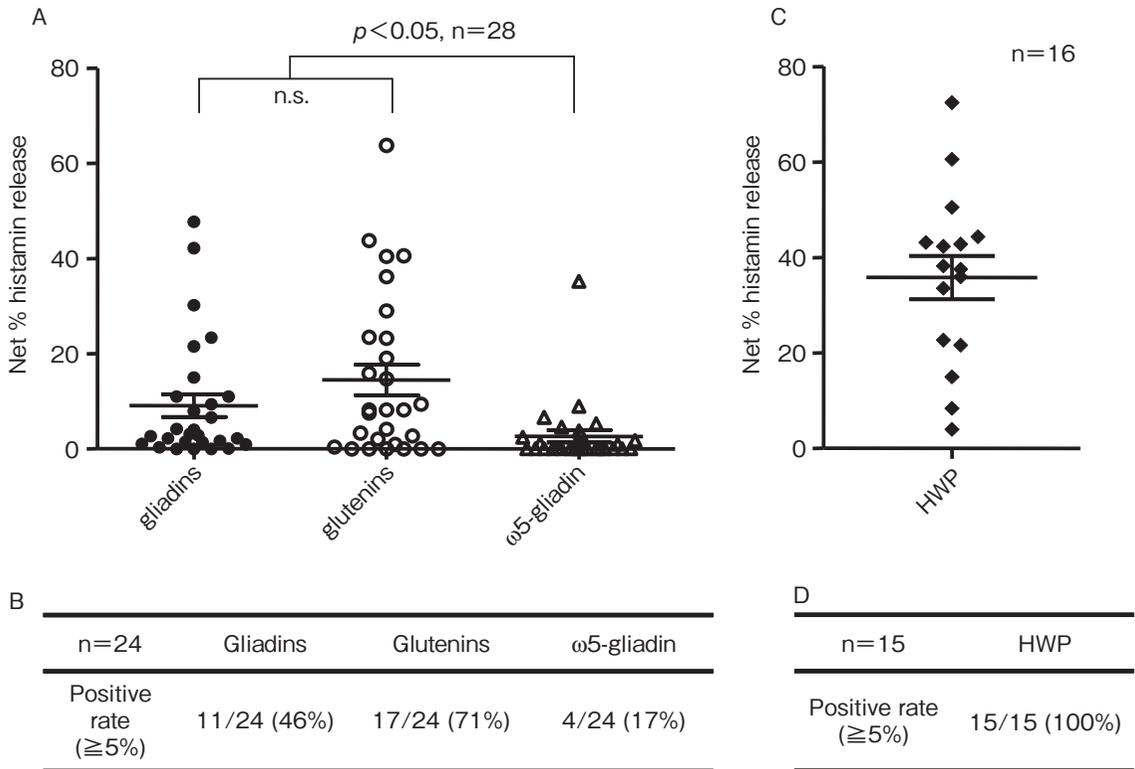


Fig. 3. Histamine release tests in patients with HWP-WDEIA.

A: Histamine release in response to gliadins and that to glutenins were significantly higher than that against $\omega 5$ gliadin.

B: Positive rate of histamine release test against wheat antigens in patients with HWP-WDEIA. We defined $\geq 5\%$ Net %histamine release as positive. The patients who had low response against anti-IgE ($< 5\%$) were excluded from statistical calculations.

C: Histamine release against HWP containing soap that HWP-WDEIA patients used. Although some patients were already stopped the use of HWP-containing soap, levels of net% histamine release against HWP were still extremely high.

D: Positive rate of histamine release test against HWP in patients with HWP-WDEIA. All patients showed positive responses against HWP. We defined $\geq 5\%$ Net %histamine release as positive. The patients who showed low responses against anti-IgE ($< 5\%$) were excluded from statistical calculations.

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

HWP-WDEIA: hydrolyzed wheat protein-WDEIA

HWP: hydrolyzed wheat protein

3~4日を要する患者が41.7%と多かった。

検査については、トリイのプリック液を用いた小麦とパンのプリックテストでHWP-WDEIA患

者の81.8%, 77.2%が陽性であったが陰性例もあり、注意が必要である。なお、血清中の抗原特異的IgEに関して、HWP-WDEIA患者はこれまで

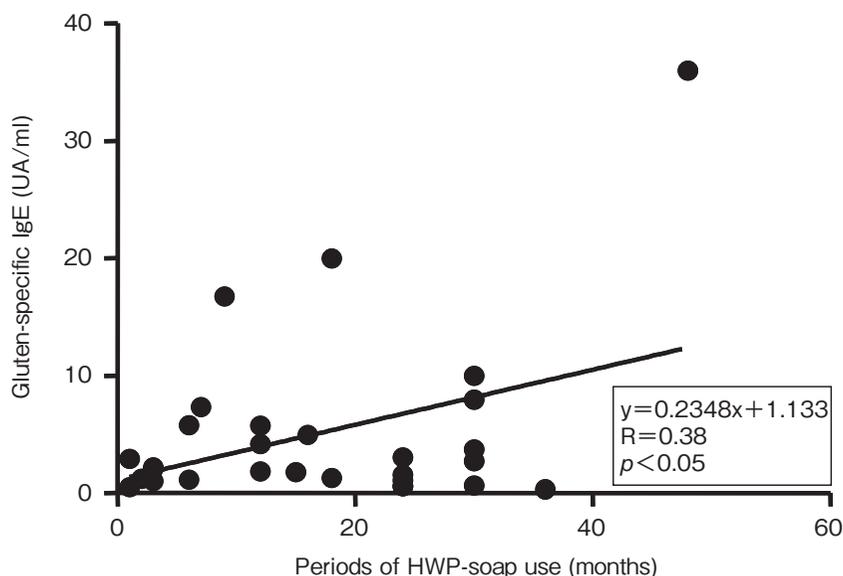


Fig. 4. Gluten-specific IgE antibodies and periods of HWP-soap use (n = 29).

Levels of gluten-specific IgE were weakly co-related to periods of HWP-soap use. Values less than 0.34 were calculated as 0.34 UA/ml for statistical calculations.

HWP: hydrolyzed wheat protein

に報告されてきた Co-WDEIA と異なり、抗 ω 5-グリアジン IgE 陰性例が多かった。一方、抗グルテン IgE 陽性率は高く、抗 ω 5-グリアジン IgE が陽性であっても、小麦およびグルテンに対する IgE はそれ以上に高値であった。Fukutomi ら⁴⁾や千貫ら⁷⁾の報告でも、HWP-WDEIA では ω 5-グリアジン特異的 IgE は陰性である例が多いことを指摘しており、小麦・グルテン特異的 IgE 陽性、 ω 5-グリアジン特異的 IgE 陰性は Co-WDEIA と HWP-WDEIA を鑑別する指標とできる可能性がある。

次に、HRT で小麦成分に対する反応性を検討したところ、グルテンの成分であるグルテニンに対する陽性率が最も高く、 ω 5-グリアジンに対する陽性率はやはり有意に低値であった。また、 ω 5-グリアジンに対する反応が陽性であっても、その値は全例でグルテニンよりも低値であった。また、加水分解コムギによる HRT では確認できた 16 人中 Low-responder を除く全例で陽性であり、

HWP-WDEIA 患者では小麦そのものよりも加水分解コムギにより感作された可能性を強く示唆する結果となった。

今回我々が経験した HWP-WDEIA 患者の 1 人は、プリックテスト及び小麦、グルテン、 ω 5-グリアジン特異的 IgE がすべて陰性であったが、ヒスタミン遊離試験ではグルテニンと ω 5-グリアジンに対する反応が陽性であり、病歴とあわせて WDEIA と診断した。逆に、ヒスタミン遊離試験では Low-responder で判定不能、プリックテストでは陰性であったが、グルテンと小麦に対する特異的 IgE が陽性で、病歴と合わせて WDEIA と診断した 1 例もあった。よって、一部の検査で小麦や小麦成分に対する反応が確認できなかったからといって直ちに WDEIA を否定するのではなく、病歴から WDEIA が疑われる場合には複数の検査を行って診断する必要がある。

さらに、加水分解コムギ含有石鹸の使用と WDEIA 発症および検査データとの関連を明らか

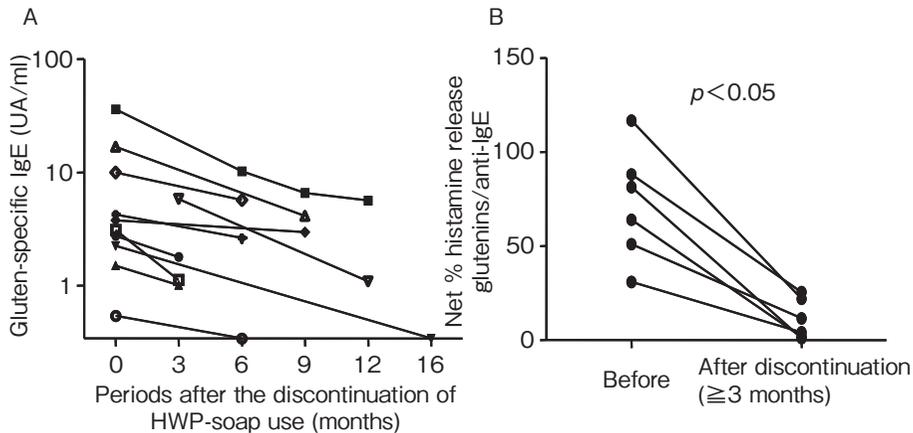


Fig. 5. Changes of HWP-hypersensitivities in patients with HWP-WDEIA after the discontinuation of HWP-soap use.

A: Levels of gluten-specific IgE antibodies decreased after stopping the use of HWP-soap (n = 11).

B: Histamine release in response to glutenins before and after the discontinuation of HWP-soap (n = 6).

WDEIA: wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis

HWP: hydrolyzed wheat protein

にするために、加水分解コムギ含有石鹼使用期間とグルテン特異的IgE値について検討したところ、両者は弱いながら正の相関を認めた ($p < 0.05$)。Fukutomiら⁴⁾は、HWP-WDEIA患者と従来のWDEIA患者の血清を用いてインヒビションELISAを行い、HWP-WDEIA患者では血清を事前に加水分解コムギと反応させることでELISAにおける小麦抽出物への反応が抑制されることを示している。これらの結果は、いずれもHWP-WDEIA患者における石鹼の使用とWDEIA発症の関連を示唆しており、今回我々が経験したHWP-WDEIAもまた、ヒスタミン遊離試験で従来の小麦成分よりも加水分解コムギで高い陽性率を示しており、人工的な加水分解コムギが経皮的かつ継続的に皮膚や粘膜に暴露されることにより起った可能性が高い。千貫ら⁷⁾は、加水分解コムギ含有石鹼の使用により感作が成立した要因として、石鹼に含有されている界面活性剤が皮膚のバリア機能を破壊し加水分解コムギが感作されやすい状態となった可能性を指摘している。なお、千貫らの報告⁷⁾ではHWP-WDEIAの12人中

1例しかアトピー性皮膚炎の合併はなかったが、我々の検討では30人中6人(20.0%)がアトピー性皮膚炎を合併していた。我が国におけるアトピー性皮膚炎の有症率は50代+60代で2.5%、40代で4.8%、30代で8.3%、20代で9.4%と報告されており¹³⁾、アトピー性皮膚炎患者はHWP-WDEIAを発症しやすいという可能性も十分に考えられる。

Co-WDEIAを含め、成人となって獲得した小麦アレルギーについては、発症後の経過に関する報告は少なく、特に軽快に関する情報は乏しい。しかし、我々が示した加水分解コムギ含有石鹼の使用中止後のグルテン特異的IgE値およびHRTでのグルテンに対する反応性の有意な低下は、加水分解コムギ含有石鹼の使用とWDEIA発症の関連性のみでなく、小麦に対して獲得した過敏性自体が当該石鹼の使用中止により改善する可能性を示唆する。なお、当院では、WDEIA患者に対して完全な小麦の除去ではなく、もっぱら小麦と運動または鎮痛薬の組み合わせをさけることを指導しており、今回グルテン特異的IgEまたはヒスタ

ミン遊離試験で過敏性の軽快が認められた12人中9人はその条件下で少量の小麦摂取を継続していた。今回の検討の範囲では、完全に小麦を除去していた患者と少量の小麦摂取を続けていた患者で加水分解コムギ含有石鹼使用中止後の過敏性の変化に明らかな違いは見出し得ていない。しかし、継続的な小麦摂取は過敏性の維持よりもむしろ腸管免疫寛容の役割を果たした可能性¹⁰⁾も考えられる。HWP-WDEIA患者の加水分解コムギ含有石鹼使用中止後の過敏性の変化と経口的な小麦摂取との関係については、多施設からのさらなる報告の蓄積を期待したい。

今回われわれが経験したHWP-WDEIA患者および本邦ですでに報告されたHWP-WDEIA患者はすべて同一銘柄の加水分解コムギ含有石鹼を使用していた。しかし、この加水分解コムギは他社の化粧品等にも含有されており、これまでに他社の加水分解コムギ含有製品の報告がない理由は明らかでない。この石鹼は過去2004年から2010年の間に4600万個に上る数が販売されたという経緯があり、使用者数の違いがHWP-WDEIA発症患者数に反映されていることが考えられるが、加水分解コムギ以外の他の成分との配合や石鹼の使われ方の違い等についても検討することが必要であろう。なお、この加水分解コムギ含有石鹼の銘柄についてはすでに販売会社による自主回収が行われている。また、この石鹼に含まれていたものと同じ加水分解コムギを製造していた原料メーカーはすでにこの製品の販売・製造を中止していることから、今後の発症患者は減少すると考えられる。しかし、今回原因となった加水分解コムギ末以外にも、様々な程度に加水分解されたコムギ蛋白が化粧品や食品の材料として幅広く使用されている。今回該当する石鹼に含まれていた加水分解コムギが特に感作をおこしやすいのか、他の種類の加水分解コムギ末でも同様に小麦アレルギーを発症し得るのかは重要な問題であり、今後の調査・検討が必要である。

この論文の要旨は、第23回日本アレルギー学会春季臨床大会(2011年5月、幕張)にて発表した。

文 献

- 1) Laurière M, Pecquet C, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Bayrou O, Raison-Peyron N, et al. Hydrolyzed wheat proteins present in cosmetics can induce immediate hypersensitivities. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 283-9.
- 2) Laurière M, Pecquet C, Boulenc E, Bouchez-Mahiout I, Snégaroff J, Choudat D, et al. Genetic differences in omega-gliadins involved in two different immediate food hypersensitivities to wheat. *Allergy* 2007; 62: 890-6.
- 3) Snégaroff J, Bouchez-Mahiout I, Pecquet C, Branlard G, Laurière M. Study of IgE antigenic relationships in hypersensitivity to hydrolyzed wheat proteins and wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 139: 201-8.
- 4) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, Saito A, Yasueda H, Nakazawa T, et al. Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 531-3.
- 5) 千貫祐子, 崎枝 薫, 金子 栄, 中村千春, 村田 将, 澄川靖之, 他. 石鹼中の加水分解小麦で感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症したと思われる3例. *日皮会誌* 2010; 120: 2421-5.
- 6) 田尻明彦, 青木洋子. 「お茶石鹼」による感作が原因と考えられる蕁麻疹の2例. *日臨皮医会誌* 2010; 27: 725-8.
- 7) 千貫祐子, 金子 栄, 出来尾格, 澄川靖之, 新原寛之, 今岡かおる, 他. 石鹼中の加水分解コムギで感作され小麦依存性運動誘発アナフィラキシーを発症した12例の解析. *J Environ Dermatol Cutan Allergol* 2011; 5: 387-94.
- 8) Matsuo H, Kohno K, Morita E. Molecular cloning, recombinant expression and IgE-binding epitope of ω -5 gliadin, a major allergen in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *FEBS Journal* 2005; 272: 4431-8.
- 9) 田中稔彦, 亀好良一, 秀 道広. 広島大学皮膚科外来での蕁麻疹の病型別患者数. *アレルギー* 2006; 55: 134-9.
- 10) 望月 満, 森本謙一, 秀 道広. [小児の皮膚疾患] 食物依存性運動誘発アナフィラキシー. *小児科診療* 2003; 66: 39-42.

- 11) 久志本東. 蕁麻疹 食物依存性運動誘発アナフィラキシー. 日臨皮医学会誌 1997; 52: 110-5.
- 12) 千貫祐子, 森田栄伸. 加水分解コムギによる感作とは何か. 皮膚病診療 2011; 33: 444-50.
- 13) 厚生労働科学研究班. 「アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2008」.
- 14) Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1331-6.

THE SENSITIVITY AND CLINICAL COURSE OF PATIENTS WITH WHEAT-DEPENDENT EXERCISE-INDUCED ANAPHYLAXIS SENSITIZED TO HYDROLYZED WHEAT PROTEIN IN FACIAL SOAP

Makiko Hiragun¹, Kaori Ishii¹, Takaaki Hiragun¹, Hajime Shindo¹,
Shoji Mihara¹, Hiroaki Matsuo² and Michihiro Hide¹

¹*Division of Molecular Medical Science, Department of Dermatology,
Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

²*Division of Clinical Pharmacotherapeutics, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University*

Background: Recently an increasing number of patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA), developed during or after using hydrolyzed wheat protein (HWP)-containing soap (HWP-WDEIA), were reported in Japan.

Methods: To clarify the relation between WDEIA and HWP-containing soap and their prognosis, we investigated the patients who visited Hiroshima University Hospital and were diagnosed as WDEIA from January 2010 to June 2011. We took detailed clinical histories, performed skin prick tests, serum immunoassays for antigen-specific IgE and basophil histamine release test, and followed up their clinical courses after the diagnosis.

Results: Among 36 patients with WDEIA, 30 patients had used only one type of HWP-soap. The patients with HWP-WDEIA were mainly women and had developed facial symptoms and angioedema. They suffered from blood pressure reductions less frequently than patients with conventional WDEIA. The levels of glutens-specific IgE were higher than those of ω -5 gliadin in patients with HWP-WDEIA ($p < 0.05$, One-way ANOVA). All patients with HWP-WDEIA were positive against HWP in histamine release test. Among the conventional wheat antigens, glutenins induced highest histamine release from basophils of patients with HWP-WDEIA. The sensitivities of patients against glutens and glutenins were reduced over months along with the discontinuance of HWP-soap.

Conclusions: The development of HWP-WDEIA is associated with the use of HWP-soap. The sensitivities to HWP that cross reacts with non-processed wheat may be reduced or possibly cured after the discontinuation of HWP-soap.