

化粧品に含まれた蛋白質 による経皮感作食物アレ ルギーの最新情報

・ ○中村政志^{1,2)}, 矢上晶子³⁾, 松永佳世子¹⁾

1) 藤田医科大学 医学部 アレルギー疾患対策医療学

2) ホーユー株式会社

3) 藤田医科大学 医学部 総合アレルギー科

本日の発表内容

1. 化粧品による経皮感作食物アレルギーの概要
2. 化粧品や医薬部外品に含まれる蛋白質とその安全性について
 - 同じ/類似の表示であったとしても原料毎に安全性は異なる
3. 加水分解コムギ以外で化粧品等に含有された蛋白質成分によるアレルギー発症事例について

化粧品による 経皮感作食物アレルギー

- 以前は食物アレルギーの既往が無かったのに、特定の化粧品を使用するようになってから、含有成分に関連した食物アレルギーを新たに発症する。
- 多くの症例で、化粧品使用時に接触部位の痒みや蕁麻疹が見られる（全身症状は極稀）。
 - ただし、茶のしずく石鹸の事例では、石鹸使用時の接触部位の症状が無かった症例が3割存在した。
- 食物アレルギーの症状は、重篤なものが多い。
- 化粧品による経皮感作食物アレルギーは、食物アレルギーの症状が目立つため、化粧品との関連に気づきにくく、大規模化、重篤化しやすいので注意が必要。

(旧)茶のしずく石鹸による経皮感作 小麦アレルギー（ポイント）

- 従来から、加水分解された小麦のタンパク質は、様々な化粧品に使用されてきたが、大規模な副作用の報告はなかった。
- 加水分解コムギ（グルパール19S）を含んだ洗顔石鹸（旧）茶のしずく石鹸）に使用者に、2,111例の小麦アレルギー患者が生じ社会問題となった。
- 当該石鹸を使用する前に明らかな小麦アレルギーの既往は無かった。
- 小麦摂取後、ほぼ全例で即時型アレルギー症状があり、約半数はアナフィラキシー症状が認められた。
- (旧)茶のしずく石鹸の使用を中止すること（原因を除去すること）で、多くの症例が小麦摂取可能にまで回復した。
 - O-126 2016年度（旧）茶のしずく石鹸による即時型コムギアレルギーの予後調査結果

化粧品や医薬部外品に含まれる蛋白質とその安全性について

化粧品/医薬部外品の 主な構成と蛋白質を含む成分

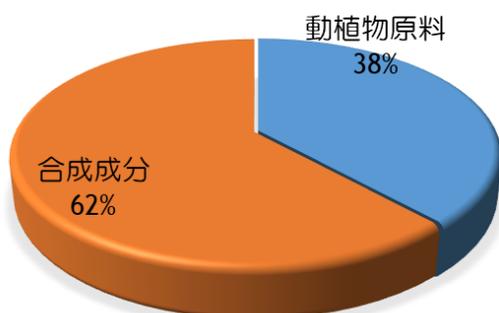
- **油性成分**
 - 植物油（例：オリーブ油）
 - 動物油（例：ラノリン）
- **界面活性剤**
 - 非イオン系（例：ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド）
- **保湿成分**
 - 生体高分子（例：コラーゲン）
- **高分子物質**
 - 生体高分子（例：コラーゲン）
- 増粘剤
- 溶剤
- **色材**
 - 天然色素（例：コチニール）
- **香料**
 - 天然香料（例：天然エキス）
- 紫外線防止剤
- 抗菌剤
- 酸化防止剤
- キレート剤
- pH調整剤
- 酸化剤
- 還元剤
- 浸透剤
- **生理活性成分**
 - 美白剤（例：植物エキス）
 - 血行促進剤（例：トウガラシエキス）
 - 抗酸化剤（例：カロテン）
 - 抗炎症剤（例：リゾチーム）

参考：身の回りの製品に含まれる化学物質シリーズ
化粧品（（独）製品評価技術基盤機構）

頻回に摂取する食品由来も多い

- 日本化粧品工業連合会作成の「化粧品の成分表示名称リスト」において、2012年度調査時では11,082成分（現時点では13,624成分）が掲載。

動植物由来成分 vs 合成成分



何由来？



由来
コムギ
エビ・カニ（甲殻類）
カラスムギ
牛乳
ダイズ
コラーゲン
シルク
カイガラムシ
タマゴ
ハトムギ
アーモンド
コメ
オレンジ
魚卵
...

化粧品は配合成分の全てが表示されている

- “化粧品”は「医薬品医療機器等法」で“全成分表示を行う”と定められており、『成分の名称は、“日本化粧品工業連合会作成の「化粧品の成分表示名称リスト」等を使用する”ことにより、消費者における混乱を防ぐよう留意すること』と、厚生労働省から通知が発出されている（平成13年3月6日付厚生労働省医薬局審査管理課長、厚生労働省 医薬局監視指導・麻薬対策課長通知）。
- “薬用化粧品（医薬部外品）”は、日本化粧品工業連合会の“自主基準として全成分表示”を行っている。

加工の仕方で表示名称は異なる



- 加水分解コムギ Hydrolyzed Wheat Flour
 - 定義 本品は、小麦粉(*)を酸、酵素又は他の方法で加水分解して得られるものである。
- 加水分解コムグルテン Hydrolyzed Wheat Gluten
 - 定義 本品は、コムグルテンを酸、酵素又は他の方法により加水分解して得られたものである。
- 加水分解コムギタンパク Hydrolyzed Wheat Protein
 - 定義 本品は、小麦たん白を酸、酵素又は他の方法で加水分解して得られるものである。
- 加水分解コムギタンパクコムギ胚芽油脂肪酸アミドプロピルジメチルアミン Wheatgermamidopropyl Dimethylamine Hydrolyzed Wheat Protein
 - 定義 本品は、加水分解コムギタンパク(*)のコムギ胚芽油脂肪酸アミドプロピルジメチルアミン塩である。
- 加水分解コムギタンパク/酢酸PEG-7ジメチコン Hydrolyzed Wheat Protein/Dimethicone PEG-7 Acetate
 - 定義 本品は、PEG-7ジメチコン(*)の酢酸エステルと加水分解コムギタンパク(*)の反応生成物である。
- 加水分解コムギデンプン Hydrolyzed Wheat Starch
 - 定義 本品は、コムギデンプン(*)を酸、酵素又は他の方法によって加水分解したものである。
- カチオン化加水分解コムギタンパク-1 Steardimonium Hydroxypropyl Hydrolyzed Wheat Protein
 - 定義 本品は、次の化学式で表される4級アンモニウム塩である。
- クオタニウム-79加水分解コムギタンパク Quaternium-79 Hydrolyzed Wheat Protein
 - 定義 本品は、次の化学式で表される4級アンモニウム塩である。
- ココイル加水分解コムギタンパクグルタミン酸Na Sodium Cocoyl Hydrolyzed Wheat Protein Glutamate
 - 定義 本品は、ココイル加水分解コムギタンパクNa(*)とグルタミン酸(*)の反応物のナトリウム塩である。
- コムグルテン Triticum Vulgare (Wheat) Gluten
 - 定義 本品は、コムギ Triticum vulgare より得られるグルテンである。

86種類！

加水分解
発酵
カチオン化
アシル化
エチルエステル化
シリル化
サクシニル化
etc



化粧品と医薬部外品の安全性

化粧品基準

- 化粧品の原料は、それに含有される不純物等も含め、感染のおそれがある物を含む等その使用によって保健衛生上の危険を生じるおそれがある物であってはならない。
- 配合禁止成分
 - 医薬品の成分(基)
 - 生物由来原料基
 - リストに掲げる物(
- ポジティブリスト
 - 防腐剤、紫外線吸
 - 防腐剤、紫外線吸

安全性データの提出は求められない

医薬部外品および新規ポジティブリスト掲載成分で求められる安全性および効能に関する添付すべき資料の範囲

薬事法施行規則第40条第1項第3号で定める資料	左欄資料の範囲
ニ 安全性に関する資料	1 単回投与毒性(急性毒性)に関する資料 2 反復投与毒性(亜急性毒性及び慢性毒性)に関する資料 3 生殖発生毒性に関する資料 4 抗原性(皮膚感作試験、光感作試験等)に関する資料 5 遺伝毒性に関する資料 6 がん原性に関する資料 7 局所刺激(皮膚刺激試験、光毒性、粘膜刺激試験等)に関する資料 8 吸収・分布・代謝・排泄に関する資料
ホ 効能又は効果に関する資料	1 効能又は効果を裏付ける基礎試験に関する資料 2 ヒトにおける使用成績に関する資料

安全性データが要求されるが、即時型アレルギーについては求められていない

加水分解コムギ
同じ/類似の表示であったとしても原料毎に安全性は異なる

個々の原料で物性は様々

サンプル	加水分解方法	平均分子量	性状
GP19S	acid	55,000 Da	powder
HWP-1	alkali and enzyme	数100 Da	powder
HWP-2	enzyme	80,000 Da	powder
HWP-3	enzyme	500 Da	solution
HWP-4	enzyme	2,500–5,000 Da	solution
HWP-5	enzyme	2,500–5,000 Da	solution
HWP-6	enzyme	3,000 Da	powder
HWP-7	enzyme	1,000 Da	solution
HWP-8	enzyme	3,500 Da	solution
HWP-9	alkali	100,000 Da	solution

(旧) 茶のしずく石鹸患者の反応

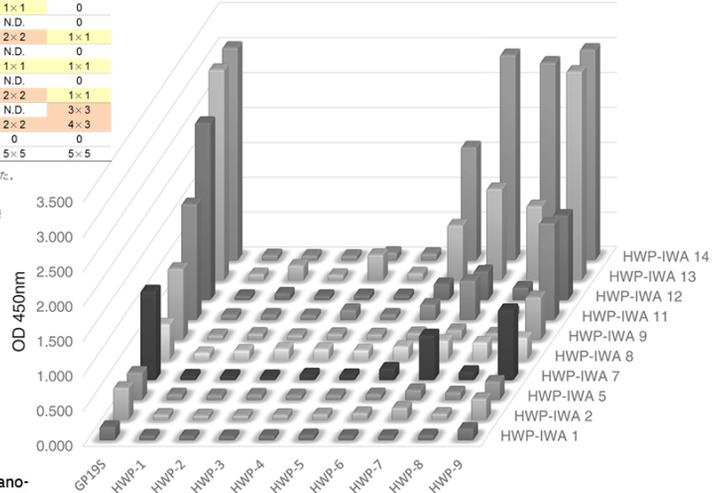
茶のしずく石鹸患者のプリックテスト結果

Sample	conc.	GP19S-IWA							
		8	10	11	12	13	14	15	16
GP19S	0.01%	5×6	5×5	4×4	4×4	3×3	5×5	N.D.	3×3
	0.10%	6×4	11×8	6×6	N.D.	5×3	N.D.	5×5	3×3
HWP-1	0.01%	3×3	3×3	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	3×3	3×3	0	1×1	2×2	0	0	0
HWP-2	0.01%	2×2	2×2	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×3	2×2	0	0	0	0	2×2	0
HWP-3	0.01%	2×2	2×2	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	2×2	0	0	0	0	0	0
HWP-4	0.01%	2×2	1×1	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	1×1	0	0	0	0	0	0
HWP-5	0.01%	2×2	1×1	N.D.	N.D.	0	N.D.	N.D.	0
	0.10%	2×2	1×1	0	1×1	0	0	1×1	0
HWP-6	0.01%	4×4	5×5	N.D.	N.D.	3×3	N.D.	N.D.	0
	0.10%	5×5	8×8	3×3	2×3	5×3	3×3	2×2	1×1
HWP-7	0.01%	4×4	4×4	N.D.	N.D.	2×2	N.D.	N.D.	0
	0.10%	6×6	5×5	3×3	2×2	2×3	0	1×1	1×1
HWP-8	0.01%	4×4	4×4	N.D.	N.D.	2×2	N.D.	N.D.	0
	0.10%	5×4	6×6	3×3	2×2	3×3	3×3	2×2	1×1
HWP-9	0.01%	5×5	5×5	N.D.	N.D.	5×4	N.D.	N.D.	3×3
	0.10%	10×6	8×8	3×3	5×3	4×4	3×3	2×2	4×3
PS		0	0	0	0	2	2	0	0
Histamin		5×5	4×4	4×4	5×4	5×5	5×5	5×5	5×5

各HWPを用いたプリックテストの結果

腫疹の長径×短径(mm)を示した。
N.D.: Not Done
PS: 生理食塩水
Histamine: 1%ヒスタミン溶液

ELISA法による 茶のしずく石鹸患者 IgE抗体の結合性 評価結果



Evaluation of the cross-reactivity of antigens in Glupearl 19S and other hydrolysed wheat proteins in cosmetics. Nakamura M, Yagami A, Hara K, Sano-Nagai A, Kobayashi T, Matsunaga K. Contact Dermatitis. 2016 Jun;74(6):346-52.

ここまでのポイント

1. 全成分表示を参考に“**どんな食物**”由来原料が使用されているか確認する。
2. “**原料毎に安全性は異なる**”ため、実際に症状が出現した製品、それに配合された原料で、皮膚テストなどを行い原因を特定する必要がある。
 - 製造時期により使用原料が変わる可能性もあるため、ロット情報なども重要。
3. 原因物質との接触を断つことで、重篤化を抑制、食物摂取を再開できるまで回復する場合もあるため、迅速な対処が望ましい。

Appendix 1

日本医療研究開発機構（AMED） 安達班：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、によって、**安全性の観点**から、加水分解コムギ等の医薬部外品原料規格が改定されました

医薬部外品の原料には規格がある

薬食発第 0331030 号
平成 18 年 3 月 31 日

各都道府県知事 殿

厚生労働省医薬食品局長



医薬部外品原料規格 2006 について

医薬部外品原料規格については、平成 3 年 5 月 14 日薬発第 535 号薬務局長通知「医薬部外品原料規格について」、平成 5 年 2 月 10 日薬発第 115 号薬務局長通知同追補、平成 6 年 3 月 15 日薬発第 243 号薬務局長通知同追補 2、平成 10 年 3 月 24 日医薬発第 296 号医薬安全局長通知同追補 3 及び平成 10 年 5 月 22 日医薬発第 476 号医薬安全局長通知同追補 4（以下「旧外原規」と総称する。）により定めていたところであるが、今般、見直しを行い、別添のとおり、「医薬部外品原料規格 2006」（以下「外原規 2006」という。）として取りまとめたので、下記の事項を御了知の上、貴管下関係業者に対し、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、平成 18 年 3 月 31 日をもって、旧外原規及び化粧品種別配合成分規格（平成 5 年 10 月 1 日薬審第 813 号審査課長通知。以下「粧配規」という。）は廃止する。

医薬部外品原料規格の改定

平成29年3月30日薬生発0330第2号【医薬部外品】

医薬部外品原料規格各条別記Ⅱの部加水分解コムギ末の条強熱残分の項の次に**分子量分布の項を加え**、次のように定める。

加水分解コムギ末 Hydrolyzed Wheat Powder

分子量分布 本品 0.1g をとり、加水分解コムギ末用 0.02mol/L トリス試液 5 mL を加えて振り混ぜた後、1 時間静置する。これに加水分解コムギ末用酸性 0.02mol/L トリス・塩化ナトリウム試液 5 mL を加えて振り混ぜた後、メンブランフィルター (0.22 μ m) でろ過したものを試料溶液とする。別に、チトクロム c 1 mg を移動相 1 mL に溶かし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 20 μ L ずつをとり、次の条件で液体クロマトグラフィーにより試験を行うとき、試料溶液において、チトクロム c の保持時間以降に認められるピーク面積は、試験条件の面積測定範囲に認められるピークの合計面積の 75% 以上である。

試験条件

検出器：紫外吸光光度計（測定波長：210nm）

カラム：内径 10mm、長さ 30cm のガラス管に 8～13 μ m の液体クロマトグラフィー用高度架橋アガロース-デキストランゲルを充填する。

カラム温度：25 $^{\circ}$ C 付近の一定温度

移動相：トリスヒドロキシメチルアミノメタン 2.42g 及び塩化ナトリウム 11.7g に水 1000mL を加えて溶かし、塩酸 1.5mL を加える。

流量：チトクロム c の保持時間が約 23 分となるように調整する。

面積測定範囲：試料注入後約 35 分間

システム適合性

システムの性能：ウシ肺由来アプロチニン、チトクロム c 及び酵母由来ミオキナーゼそれぞれ 0.2mg を移動相 1 mL に溶かし、システム性能用試料溶液とする。システム性能用試料溶液 20 μ L につき、上記の条件で操作するとき、ミオキナーゼ、チトクロム c 及びアプロチニンの順に溶出し、それぞれの分離度は 1.5 以上である。

Appendix 2

即時型アレルギーに関するリスク評価の最新情報

- 動物実験
- 動物実験代替法

Original Article

Anaphylactic augmentation by epicutaneous sensitization to acid-hydrolyzed wheat protein in a guinea pig model

Kayoko Matsunaga¹, Yasutaka Kuroda², Shinobu Sakai³, Reiko Adachi³, Reiko Teshima⁴, Akiko Yagami¹ and Hiroshi Itagaki²

¹Department of Dermatology, Fujita Health University School of Medicine, 1-98, Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470-1192, Japan

²Department of Material Science and Engineering, Faculty of Engineering, Yokohama National University, 79-5, Tokiwadai, Hodogaya-ku, Yokohama, Kanagawa 240-8501, Japan

³Division of Biochemistry, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

⁴Division of Foods, National Institute of Health Sciences, 1-18-1, Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan

(Received July 1, 2015; Accepted ...)

ABSTRACT — Recent reports suggest that hydrolyzed whey protein 19S (GP19S) induce immediate-type hypersensitivity via elicitation of strong allergens is a key step in product assessment reports have described the estimation of actual and potential strength of immediate-type hypersensitivity inducing potential these strengths via the EC route using an EC or intradermal strength of immediate-type hypersensitivity by evaluating sensitized subjects using passive cutaneous anaphylaxis (PCA) reactivity between GP19S and gluten. GP19S and gluten application obvious IgG1-mediated PCA reactions. GP19S had stronger to the serum titers and dye spot diameters. The difference was 16-fold for the EC method versus 2-fold for the ID method hydrolysis of gluten increased anaphylactic sensitizing capacity study is the first to quantitatively confirm that HWP and gluten through an intact skin. These findings suggest that acid-hydrolyzed wheat protein (HWP) is more potent than gluten because of the ease with which the former confer

Key words: Acid-hydrolyzed wheat protein, Cross-reactivity, Passive cutaneous anaphylaxis

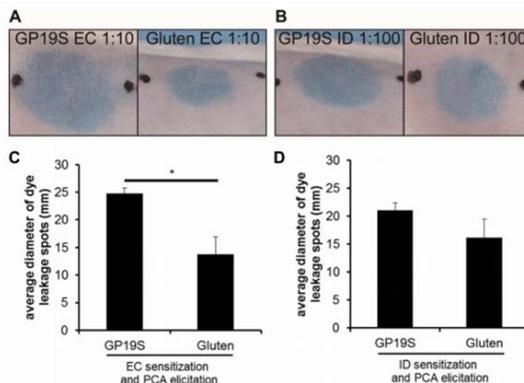


Fig. 1. Effect of acid hydrolysis as indicated by PCA reactions to GP19S and gluten. (A) The localized vascular hyperpermeability induced by the anti-sera of EC sensitized animals and corresponding antigen resulted in the extravasation of Evans blue into the skin. (B) The localized vascular hyperpermeability induced by the anti-sera of intradermally sensitized animals and antigen resulted in extravasation of Evans blue into the skin. The distance between black spots was about 25 mm. (C) The average diameter of the dye leakage spots caused by the 1:10 diluted sera derived from EC sensitized animals was quantified (GP19S: n = 3, Gluten: n = 3). (D) The average diameter of the dye leakage spots caused by the 1:100 diluted sera obtained from the ID sensitized animals was quantified (GP19S: n = 4, Gluten: n = 6). Values are shown as means ± S.D. *P < 0.05.

JOURNAL OF IMMUNOTOXICOLOGY, 2017
VOL. 14, NO. 1, 178-187
https://doi.org/10.1080/1547691X.2017.1349220



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS Check for updates

Long form of thymic stromal lymphopoietin of keratinocytes is induced by protein allergens

Yasutaka Kuroda^{a,b}, Takuo Yuki^a, Yutaka Takahashi^a, Hitoshi Sakaguchi^a, Kayoko Matsunaga^c and Hiroshi Itagaki^b

^aSafety Science Research Laboratories, Kao Corporation, Haga-Gun, Japan; ^bDepartment of Materials Science and Engineering, Faculty of Engineering, Yokohama National University, Yokohama, Japan; ^cDepartment of Integrative Medical Science for Allergic Disease, Fujita Health University School of Medicine, Toyoake, Japan

ABSTRACT

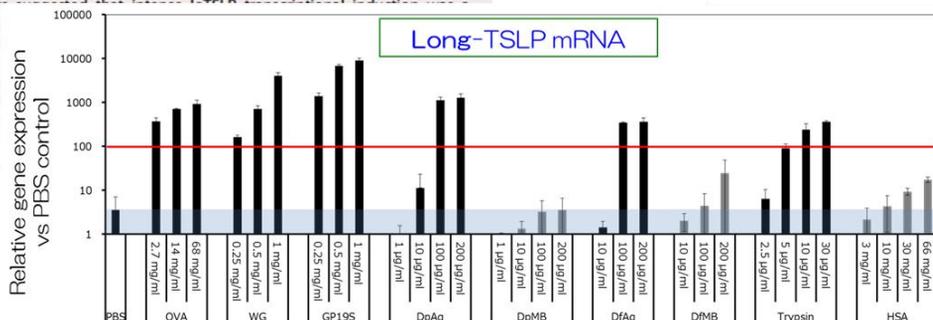
A growing body of evidence suggests that epicutaneous sensitization of protein allergens induces immediate-type hypersensitivity (IHS) following induction of Type 2 immune responses in animals and humans. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) derived from keratinocytes is a cytokine that can activate dendritic cells and has been implicated in development of inflammatory Type 2 helper T-cells. However, there is no direct evidence that allergens directly regulate TSLP expression in keratinocytes. This study aimed to evaluate the response of TSLP to protein allergens in cultured human keratinocytes and to identify appropriate endpoints for IHS. The transcription of long-form TSLP (loTSLP) was strongly induced by ovalbumin, wheat gluten (WG), acid-hydrolyzed WG (acid-HWG), and extracts from feces of *Dermatophagoides pteronyssinus* and *D. farinae*, and trypsin, but not by rare allergens, human serum albumin (HSA), or extracts of mite bodies. In acid-HWG, loTSLP mRNA was significantly augmented by acid hydrolysis of WG for 0.5 h compared to WG. However, prolonged acid hydrolysis attenuated this induction similarly to that reported in previous animal studies. These results are characteristic of a high-allergenic protein, ovalbumin, WG, and acid-HWG in combination with tumor necrosis factor (TNF)- α . However, the presence of these cytokines. With this study, we describe the transcription of loTSLP in cultured keratinocytes and identify appropriate indicators that can be used for *in vitro* studies.

ARTICLE HISTORY

Received 29 April 2017
Revised 19 June 2017
Accepted 27 June 2017

KEYWORDS

TSLP; immediate-type hypersensitivity; Type I allergy; protein allergen; *in vitro* test; keratinocytes



HSA, MBを除くアレルゲンにてLong-TSLP mRNAが100倍以上増加

加水分解コムギ以外で 化粧品等に含有された蛋白質成分に よるアレルギー発症事例について

SSCI-Net 登録の 化粧品に関するアレルギー性接触蕁麻疹 の症例/製品（2017年11月末まで）

症例	年齢	性別	製品分類	職業との関連性
1	62	F	染毛剤	なし
2	47	F	染毛剤	なし
			染毛剤	なし
3	37	F	ヘッドスパ用品	あり：美容師
			ヘッドスパ用品	あり：美容師
			染毛料（ヘナ）	あり：美容師
			染毛料（ヘナ）	あり：美容師
4	24	F	染毛剤	あり：美容師
			染毛剤	あり：美容師
5	68	F	ヘアマスカラ	なし
6	65	F	染毛剤	なし
			染毛剤	なし
7	71	F	染毛料（ヘナ）	なし
8	39	F	石鹸	なし
9	18	M	制汗剤	なし

<化粧品以外>

- ・ゴム手袋
- ・外用薬（軟膏）
- ・坐薬
- etc

経皮感作食物アレルギーの症例

石鹼に含まれたオート麦（カラスムギ）による経皮感作食物アレルギー

• 商品の分類

- 石鹼

• 診断名

- アレルギー性接触蕁麻疹
- 経口摂取による即時型アレルギー

• 既往歴

- アトピー性皮膚炎／アレルギー性鼻炎

• 具体的な症状

- 小麦、ナッツ製品を摂取後、アナフィラキシーを発症。

• 備考

- 石鹼に、オート麦、アーモンドを含有。
- オート麦、小麦、ナッツ類に対する特異的IgE抗体が上昇。

過去に“加水分解カラスムギ”による感作が疑われた例や、オート麦を含んだ食品摂取後に即時型アレルギーを発症した事例が複数存在している。

京都府立医科大学 皮膚科 峠岡理沙先生より紹介

AMED

経皮感作食物アレルギーの調査

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
(16mk0101031h0302)

日本アレルギー学会 タンパク加水分解物の安全性に関する特別委員会による疫学調査で確認された確実例2,111例の診療を行っている医療施設に対して、以下のアンケート調査を実施した。

- ① グルパール19S以外の化粧品原料が原因と考えられる食物アレルギー（2015年度）
- ② 化粧品以外で経皮感作が疑われる食物アレルギー（2015年度、2016年度）

藤田保健衛生大学 事務局

2,111例の確実例を診察した医療施設



アンケート調査票の送付と集計

郵送／FAX
／メール



① グルパール19S以外の化粧品原料が原因と考えられる食物アレルギー

- 3症例の報告があり、何れも成人女性で“コチニール色素”によるアレルギーであった。

年齢	性別	症状	誘発食材	使用していた製品(化粧品)	症状が生じた年月
36	F	眼囲膨疹・腫脹、呼吸困難	魚肉ソーセージ、ガバアジュース(コチニール色素含有)	(詳細不明の)化粧品で顔面腫脹	2013年頃
33	F	全身蕁麻疹、腹痛、下痢	赤色マカロン	アイシャドウ(カルミン酸含有)	2014年5月
45	F	腹痛、下痢、蕁麻疹	スプモーニ、赤いシロップ、香料	口紅	1991年~1995年
		胃痛、下痢	赤いマカロン、杏仁豆腐にかかっている赤い甘いシロップ(中華料理屋)	頬紅	2013年

※ 33歳女性は、デパート化粧品売場の店員

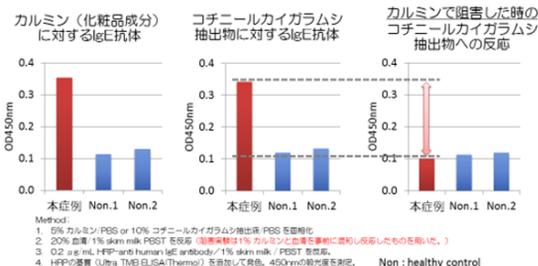
化粧品成分のカルミンに含まれる蛋白質が原因抗原

- 全国の確実例を収集し、免疫プロットによる抗原解析を行った結果、多くの症例の血中IgE抗体が、CC38Kと結合することが明らかとなった*。
- また、“カルミン”のプリックテスト試薬による皮膚テストが、診断に有効である可能性が示唆された。
- このことは、夾雑蛋白質の除去が抗原性低下に有効であることを示唆する。

抗原解析 (ELISA法)

化粧品との関連性を検討

ELISA法により特異的IgE抗体検査を施行した



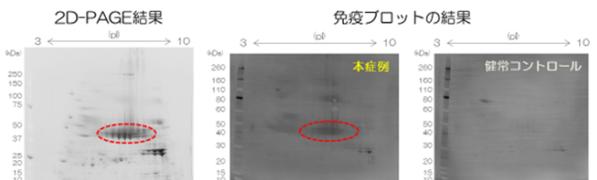
- カルミンに対する特異的IgE抗体が検出された
- 本症例のIgE抗体が結合した抗原が、コチニールカイガラシ抽出物とカルミンに共通して含まれることが示唆された

抗原解析 (2D-Western Blot法)

コチニールカイガラシ中の抗原解析を2D-Western Blot法で行った

Method:

- コチニールカイガラシからタンパク質を抽出し、2D-PAGEで分離後、PVDF膜へ転写。
- 5% skim milk / PBST でブロッキング
- 5% 血清 / 5% skim milk PBST で反応
- 0.4 μg/mL HFP-anti human IgE antibody / 5% skim milk PBST で反応
- HFP濃度 (ECLplus Thermo) を追加し、蛍光をTyphoon 9600 (GE healthcare) で読み取った。



- 本症例は、約38 kDaの赤丸のタンパク質に対するIgE抗体を有していた。
- このタンパク質は、質量分析による解析の結果、CC38Kであることが確認された。
- CC38Kは、ハチ抗原であるホスホリバーゼA1関連タンパク質と相同性が高いことが知られており、コチニールアレルギーの主要抗原と推測されている¹⁾。

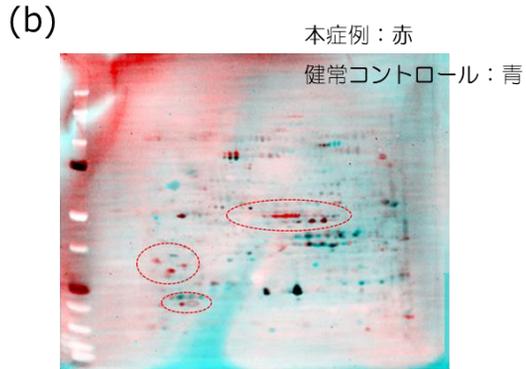
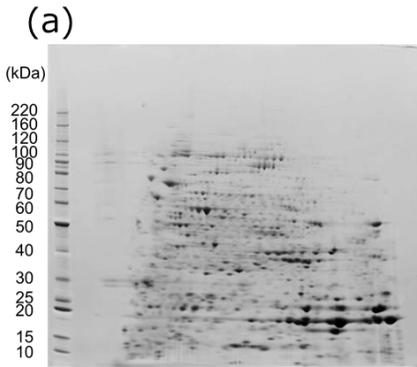
1) Ohnoya Y. et al. : J Allergy Clin Immunol. ; 123: 1157. 2009

※ プロテオミクス手法によるコチニール色素アレルギーの抗原解析 中村政志, 矢上晶子, 佐々木和実, 西嶋桂子, 安宅花子, 竹尾直子, 福富友馬, 三井直弥, 原田晋, 山口正雄, 宇賀神つかさ, 穠山浩, 佐藤奈由, 佐野晶代, 松永佳世子. 日本ラテックスアレルギー研究会誌 19(2): 66-70 2015年12月

トウモロコシ含有石鹸による トウモロコシアレルギー



- トウモロコシを含む石鹸を使用した結果、トウモロコシに経皮感作し、トウモロコシを食べたときにアレルギー症状が誘発された。



二次元電気泳動結果、及び、免疫プロットの結果

- (a) : トウモロコシのタンパク質を2D-PAGEで分離した結果
(b) : 免疫プロットの結果

京都府立医科大学 皮膚科 峠岡理沙先生より紹介

大豆成分含有化粧水による 大豆アレルギー(エステシャン)



症例： 30歳 女性
初診日： 2011年7月
主訴： 蕁麻疹
既往歴：アトピー性皮膚炎
食物アレルギー歴なし



2004年 エステシャンとして就業を開始。当初はエステで用いる化粧品を使用しても症状はなかった。

2009年 手指に難治性の皮疹が出現するようになった。

その後、豆乳や大豆を含有する食品の摂取後、口唇や咽頭の痒みが出現した。

2011年 豆乳・大豆製品摂取後に、全身蕁麻疹、呼吸困難などが出現するようになった。

特異IgE抗体 (CAP FEIA)

総IgE 3280 IU/ml、TARC 715 pg/ml

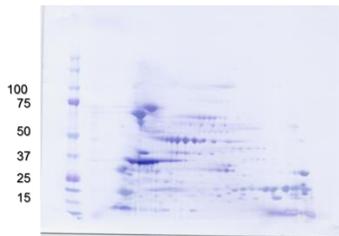
	アレルゲン	UA/ml (Class)
花粉関連	ハウスダスト	198(6)
	ヤケモウヒダニ	210(6)
	シラカハノコ	1.24(2)
	ハンノキノク	0.63(1)
大豆	大豆	19.3(4)
	コムギ	<0.35(0)
コムギ関連	グルテン	<0.35(0)
	ω-5グリタジン	<0.35(0)
	ラチウス	<0.35(0)

プリックテスト・スクラッチテスト

化粧品、大豆製品、ラチウス製ゴム手袋によるアレルギーを疑いプリックテストを施行した。

	試験結果	プリックテスト(mm)	score	スクラッチテスト(mm)	score
患者が就業時に使用していた化粧品	オキシソーン	10×5	4	nt.	—
	オキシオール	0×0	0	0	0
豆乳	市販豆乳 (飲料用)	5×7	3	nt.	—
	天保ゴムラチウス抽出液：痒みあり (nt. 0)	2×2	1	0	0
ラチウス製手袋	天保ゴムラチウス製手袋 (グローバルスコ)	2×2	1	2	0
	ラチウス(コシヒナ)肌膜痒みあり (22.02.2011) (100g/ml-EKCMAY)	2×2	1	2	0
陽性コントロール	生理食塩水 (大塚製薬)	0×0	0	0	0
陰性コントロール	2塩化ヒスタミン (10mg/ml 和光純薬)	5×5	6	6	0

大豆特異IgE値が陽性。患者が使用し、プリックテストで陽性になった化粧水には大豆成分が入っていた。



2D-SDS PAGE



2D Western blotting

Fig. Results of 2D-PAGE and 2D Western blot assay of soybeans using the patient's serum

抗原解析の結果、

glycinin A-2-B-1a subunit precursor, partial [Glycine max] (Gly m 6) と同定した。

Yagami A, et al. Case of anaphylactic reaction to soy following percutaneous sensitization by soy-based ingredients in cosmetic products. J Dermatol. 2015 Sep;42(9):917-8

② 化粧品以外で経皮感作が疑われる食物アレルギー

年齢	性別	症状	誘発食材	経皮感作した食材	症状が生じた年月	備考
22	女	アナフィラキシー	ホッケ	だし(カツオ)	2010年	2年前より調理師、手湿疹があった。出汁をさわると掻痒感があった。ホッケ摂取時にアナフィラキシー。プリックテスト(ししゃも、たい、ぶり、かれい、サーモン、さば、で陽性。)
23	男	顔面掻痒感 口唇腫張	ハモ、シャケ、生シラス	ハモ	2013年	2年前より居酒屋でバイト。半年経過した頃から、ハモをさわると掻痒感を自覚。生シラス摂取後に、膨疹、顔面浮腫が出現。寿司で口唇腫脹、ハモの天ぷらで口腔内違和感。RASTはすべて(魚類)陰性。加熱サケ、非加熱サケ、加熱ハモ、非加熱ハモで陰性。
40	男	アナフィラキシー	甲殻類	甲殻類	2012年5月	レストランの調理師、手湿疹あり。調理をしていて経皮、経気道感作。
26	女	アナフィラキシー	魚類全般	魚類全般	不詳	スーパーの総菜コーナーで魚類の調理業、手湿疹あり。調理をしていて経皮、経気道感作。
25	女	アナフィラキシー	魚類全般	魚類全般	不詳	バイトで魚類の調理業、手湿疹あり。調理をしていて経皮、経気道感作。
34	男	アナフィラキシー	鶏卵	鶏卵	2002年	小児期に鶏卵アレルギー。AD、手湿疹あり。バイトで卵調理していた。悪化。
61	男	アナフィラキシー	小麦、ライ麦、その他雑穀類	パン	2010年9月	

魚が多いようです



職業性の経皮感作魚アレルギーの抗原解析

17歳女性

主訴：魚摂取後の咽頭腫脹、腹痛、頭痛

現病歴：約1年前より回転寿司店でアルバイトを開始した。就業3カ月後からアナゴを触ると約5分後より手が痒くなった。その9カ月後に、アナゴ、クロダイ、サーモンなどのお寿司を摂取した数分後に咽頭が腫脹し、頭痛、腹痛を生じた。

既往歴：結膜炎(手湿疹・アトピー性皮膚炎等はなかった)

特異 IgE 抗体

抗原		特異IgE抗体 (AU/ml)	クラス
タラ	魚類	0.92	2
サバ		0.8	2
タコ	軟体類	0.1>	0
イカ		0.1>	0
カニ	甲殻類	0.1>	0
エビ		0.1>	0
ムラサキガイ	貝類	0.1>	0
ホタテ		0.1>	0
アサリ		0.1>	0
カキ		0.1>	0
アニサキス	寄生虫	0.1>	0

プリックテスト

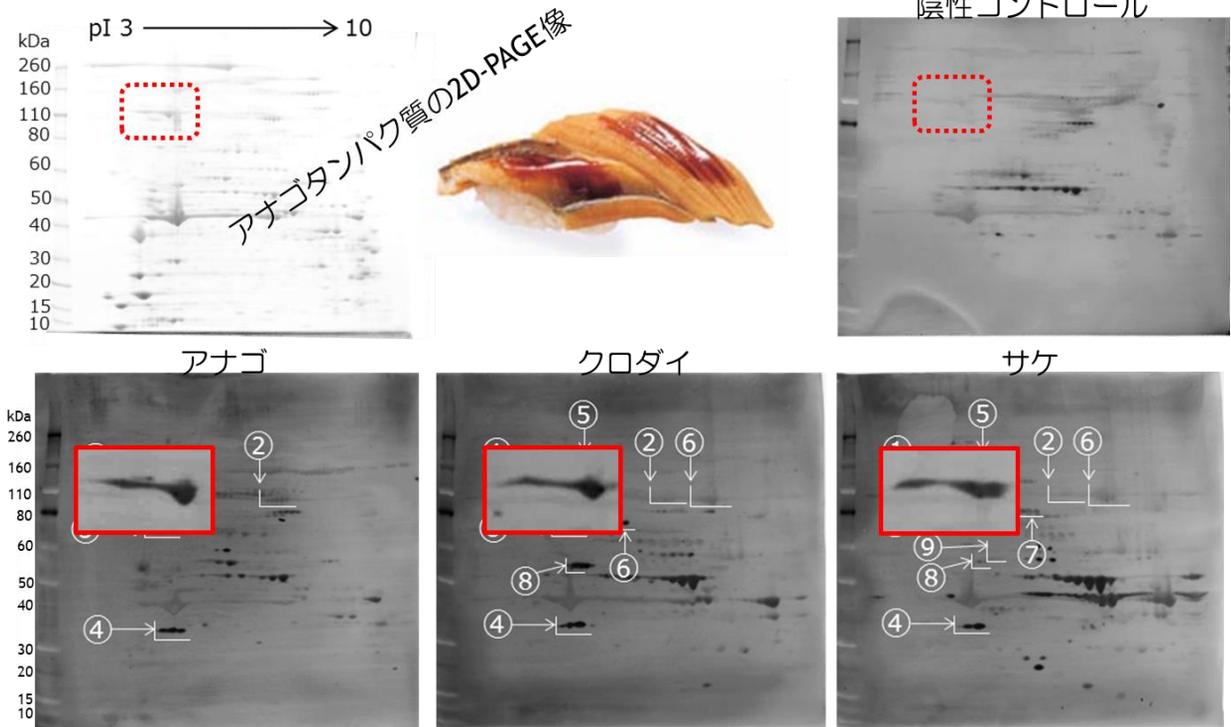
試料	方法	prick test (mm×mm)	score	scratch test (mm)	
アナゴ	p.p.	3×3	2+	NT	接触部麻疹、接触後に眼瞼腫脹、全身痒み
ハマチ	p.p.	5×5	3+	NT	不明
アジ	p.p.	4×4	2+	NT	不明
タイ	p.p.	5×4	3+	NT	不明
クロダイ	p.p.	10×5	4+	NT	咽頭腫脹、頭痛、腹痛
サーモン	p.p.	0×0	0	NT	咽頭腫脹、頭痛、腹痛
エンガワ	p.p.	0×0	0	NT	
アニサキス		0×0	-	NT	
生理食塩水		0×0			
ヒスタミン2塩酸塩		6×5			



p.p. prick by prick NT not tested

“ α -actinin-3” が主要抗原であった

また、 α -actinin-3 が各種魚間で交叉した抗原であることが分かった。



Shimojo N, Yagami A, Nakamura M, Nagai A, Matsunaga K. Occupational fish allergy caused by percutaneous sensitization with α -actinin-3. Contact Dermatitis. 2017 May;76(5):322-323

加水分解コムギ以外で 化粧品等に含有された蛋白質成分によるアレルギー発症事例のまとめ

- 化粧品中に含まれた、カルミン（≡コチニール色素）、トウモロコシ、大豆、オートムギ（≡カラスムギ）などの症例が見ついている。
 - 特にコチニールは症例が多い。
- 化粧品以外での経皮感作食物アレルギーは、魚、甲殻類、小麦、卵などが見ついているおり、化粧品原料として利用されている食材であることから、注意が必要と考えられた。
 - 本学会においても経皮感作が疑われる魚アレルギーの発症事例が複数あった。

経皮感作による食物アレルギー

- 化粧品が原因で食物アレルギーを発症した場合、感作源に気づきにくく、重篤化・大規模化しやすい。
 - ▶ 特に“女性で成人になってから発症”した食物アレルギーについては、化粧品の関与を疑ってみた方が良い。
 - ▶ 医療現場で気づいた症例があれば、できるだけ早急にSSCI-NETにご連絡いただくなど、関係各所へ情報共有することが重要。
- 感作源との接触を断つことで、経時的に食物摂取を再開できるまで回復する場合もある。
 - ▶ 感作源の迅速な特定が重要である。
- 特に湿潤状態やバリア機能が低い皮膚において、特定の物質が頻回に皮膚に曝露されると経皮感作が成立する傾向がある。
 - ▶ 粘膜周辺に使用する化粧品、頻回に使用する化粧品、アトピー素因のある方、については特に注意が必要。

謝辞



国立研究開発法人 日本医療研究開発機構
Japan Agency for Medical Research and Development

・本研究の一部は、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（16mk0101031h0302）：代表者 安達玲子 により行われました。

あおきクリニック
クリニック公団ほし
ジョイ皮膚科クリニック
せしもクリニック
たじり皮膚科医院
ちとふな皮膚科クリニック
フタバ皮膚科形成外科医院
みなりのクリニック内科呼吸器科所属
医療法人大坪医院
医療法人同友会 共和病院小児科
医療法人 三河台内科
刈谷整形外科
岐阜大学
宮城県立こども病院 総合診療科
牛田病院附属牛田クリニック内科
京都府立医科大学 皮膚科学教室
九段坂病院皮膚科
原医院
原皮フ科
広島赤十字・原爆病院皮膚科
高知大学医学部皮膚科
国際医療福祉大学熱海病院皮膚科
国立病院機構 福岡病院
国立病院機構 相模原病院
国立病院機構 富山病院
大阪府立大学医学部附属病院皮膚科

斎藤医院
市立旭川病院皮膚科
若津内科皮膚科医院
順天堂大学医学部附属浦安病院小児科
小金平医院皮膚科
昭和大学病院附属東病院皮膚科
松阪市民病院皮膚科
松田小児科医院
神戸大学皮膚科
水越医院内科呼吸器科アレルギー科小児科
水戸赤十字病院皮膚科
成田赤十字病院リウマチ・アレルギー内科
西さっぽろ皮フ科・アレルギー科
前川診療所
大阪厚生病院皮膚科
大阪はびきの医療センター
大阪府済生会中津病院
大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター皮膚科
中谷病院
町立中標津病院皮膚科
長野赤十字病院皮膚科
渡辺医院
東海大学 専門診療学系皮膚科
東京女子医科大学皮膚科
新潟大学医学部総合病院皮膚科

東邦大学医療センター佐倉病院皮膚科
藤田保健衛生大学 坂文種報徳會病院小児科
藤田保健衛生大学皮膚科
同愛記念病院
奈良県立医科大学附属病院皮膚科
南豊崎ひふり診療所
尼崎医療生協病院皮膚科
日高クリニック
日野クリニック皮膚科・アレルギー科
梅野小児科内科医院
萩市民病院小児科
尾崎病院
付属総合南東北病院
富山大学医学部小児科
飯沼皮膚科アレルギー科
福岡山王病院
兵庫県立加古川医療センター皮膚科
穂高病院
おかべアレルギークリニック
北摂総合病院
北里大学病院皮膚科
宝保小児科医院
和歌山県立医科大学附属病院皮膚科
廣田医院
医療法人社団ティオーアイ 土屋内科医院

国立医薬品食品衛生研究所

National Institute of Health Sciences



岐阜薬科大学
Gifu Pharmaceutical University



京都府立医科大学
京都府立医科大学



National Institute of Technology and Evaluation
独立行政法人 製品評価技術基盤機構

本発表にあたり、多くの先生方にご協力いただきました。ありがとうございました。

SSCI-Net
Skin Safety Case Information Network
皮膚安全性症例情報ネットワーク

症例情報でつなぐ皮膚の安全

私達は、医学界と産業界の連携により、化粧品等による国民の皮膚健康被害を早期に発見し、これを最小化することを通じ、我が国をより安全で安心な国とすることを目的としています。

藤田保健衛生大学医学部
アレルギー疾患対策医療学講座
すべてはアレルギー患者さんのために All for Allergic Disease Patients

久野 千枝 看護師
枝松 栄子 秘書

