

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 2012年5月28日中間報告

一般社団法人 日本アレルギー学会

理事長 秋山一男

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

委員 相原道子、池澤善郎、板垣康治、宇理須厚雄、加藤善一郎、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

(旧)茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール®19S)による即時型コムギアレルギー(以下「(旧)茶のしずく石鹼コムギアレルギー」と表記)発症に関しては、大きな社会的問題となっており、日本アレルギー学会は責任ある立場として、本件に対しての患者向け、医療従事者向け、一般国民向けの正確な情報提供を行うとともに、診療可能施設についての適切な選定と情報提供、さらには今後の同様な問題の発生防止のための調査研究実施等を行うための特別委員会「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」を2011年7月4日に設置し、2011年7月17日から2012年5月13日までに5回の特別委員会を開き、情報収集と分析、原因の解明 研究、予後の調査などを行ってきました。

この報告では、まず「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」疫学調査結果の最新情報を報告します。次に、これまで特別委員会で作成した診断基準、確定診断に必要な検査の一つであるELISA法、予後や発症のメカニズムについて述べます。

A. 「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」疫学調査結果の最新情報

この調査は、厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「医薬部外品・化粧品に含有される成分の安全性確保に関する研究」(H24-医薬-指定-014)として、正確な症例の把握と、予後の調査などを目的に行っている疫学調査研究です。

図1には2012年5月10日までに医師より症例登録のあった40都道府県の登録施設数を示します。

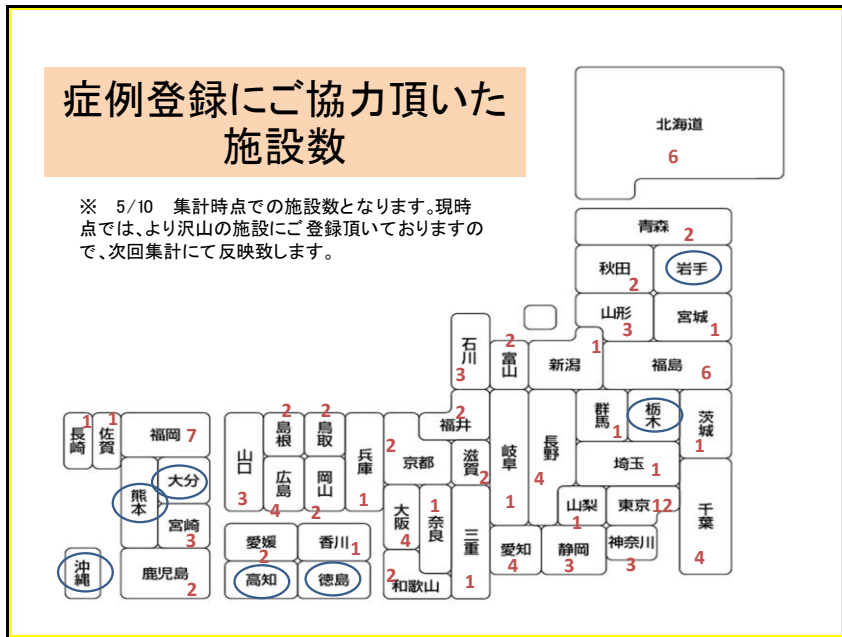


図1. 都道府県別 症例登録施設数(2012.5.10 集計)

1. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーの症例登録数

- 1) 全国 40 都道府県 102 施設より **463 名の確実例**が登録されました。
- 2) 女性 437 名 (94%) 男性 22 名(5%) 不明 4 名でした。
- 3) 年齢 9 歳男児から 93 歳女性まで 40 代にピークがありました。

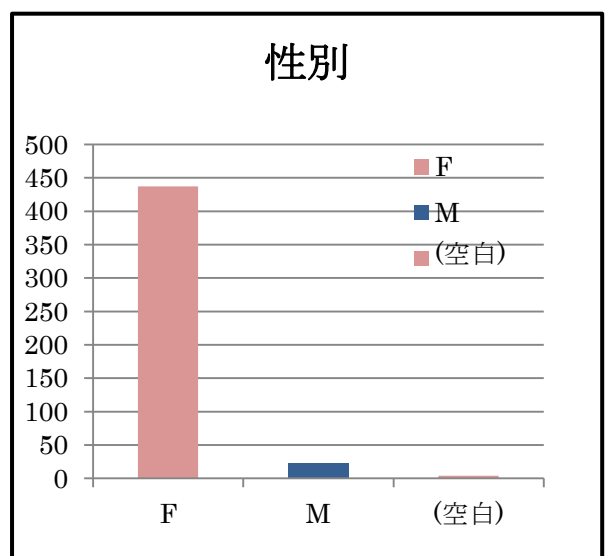
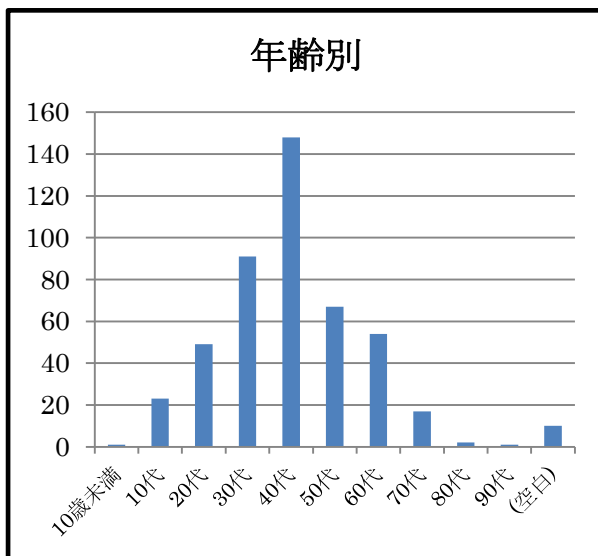


図2. 症例の年齢と性別(2012.5.10 集計)

4) 都道府県別集計 (図3)

第1位 福岡県 98例、第2位 愛知県 63例、第3位 東京都 41例、第4位 広島県 37例、第5位 長崎県 26例になっています。まだ、登録が済んでいない症例があると推測しております。

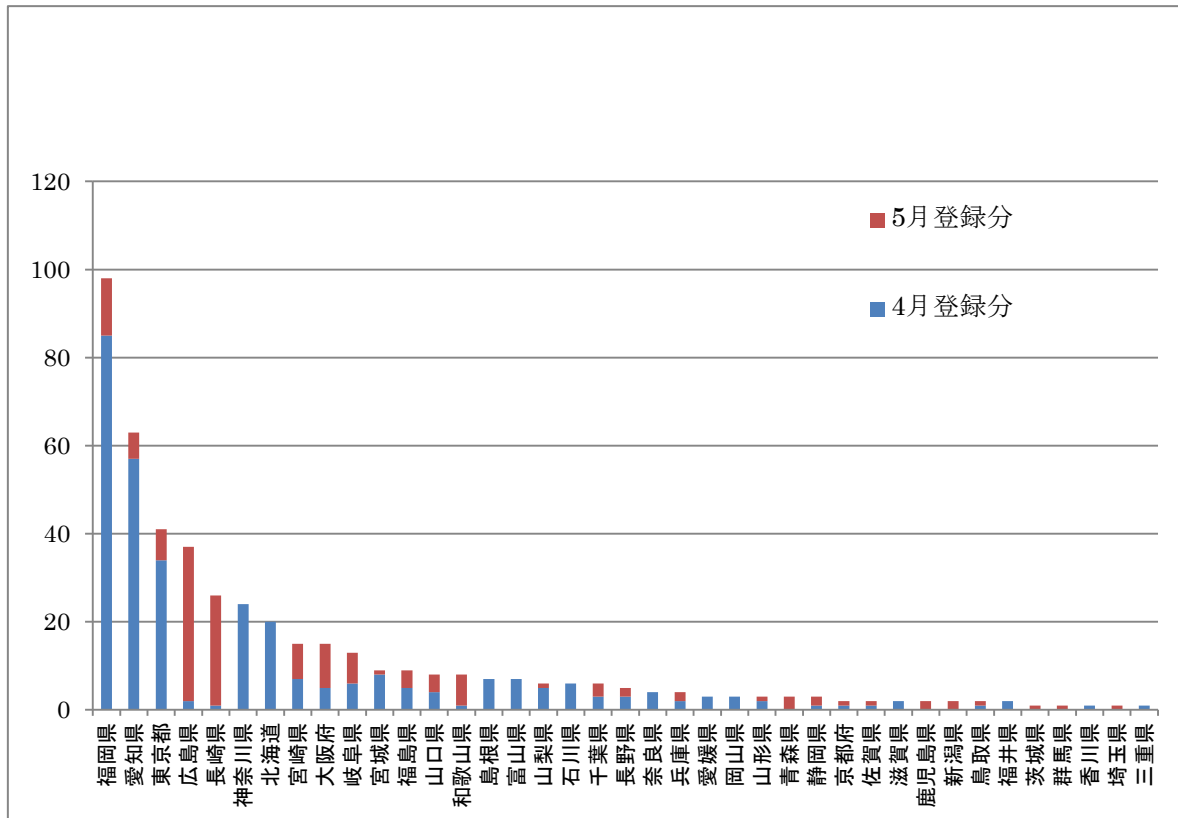


図3. 都道府県別報告症例数(2012.5.10集計)

【補足】「茶のしずく石鹸等による小麦アレルギー情報サイト」と厚労省に寄せられている症例の報告数の違い

(株)悠香から厚労省へは 報告日：2012年4月20日 集計期間：2011年5月20日～2012年4月6日のデータとして、顧客からの診断書などにより得られた症例は**1,971件** (特別委員会診断基準による確実例は**480件**)。

医療関係者 (医薬品医療機器総合機構経由)：医療関係者が、副作用感染症報告 (医療機関報告) に基づき、(独) 医薬品医療機器総合機構に、情報提供した症例で、(独) 医薬品医療機器総合機構より悠香に情報提供されたもの **219件**

(このうち診断基準により「確実例」と医師により診断されたもの **27 件**)。上記の 2 つの情報提供元の症例には重複した報告が含まれます。

診療した医師から「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」への症例の登録が終了していないこと、悠香から厚労省へ報告した 1,971 件の中には、旧茶のしずく石鹼アレルギーではない症例が含まれていることも考えられます。

2. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー症例の石鹼使用状況

「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」2012 年 5 月 10 日までの患者問診票 254 例の統計結果から

石鹼使用開始年 2004 年に 3 例でしたが、2005 年に 22 例、2006 年 29 例、2007 年 34 例と徐々に増加し、2008 年 64 例、2009 年 60 例とピークになり、2010 年 33 例、2011 年 1 例となっています。

問題となったグルパール 19S は 2004 年 3 月から 2010 年 9 月 26 日まで製造された旧茶のしずく石鹼に含有されていましたが、その後は同年 12 月 7 日までプロモイス、12 月 8 日から 2011 年 6 月 19 日まで加水分解シルクが配合されていました。6 月 20 日以後加水分解物は除去された(現)茶のしずく石鹼が販売されています。

石鹼使用中止年 症例の多くは 2010 年および 2011 年で石鹼使用を中止しており、これらは「小麦加水分解物を含有する医薬部外品・化粧品による全身性アレルギーの発症について(2010 年 10 月 15 日 厚生労働省 医薬食品局安全対策課)」、および「小麦加水分解物含有石鹼「茶のしずく石鹼」の自主回収について(2011 年 5 月 20 日厚生労働省 医薬食品局安全対策課)」の時期に一致していました。

症状が発生した年 2005 年に 1 例、2006 年に 6 例、2007 年に 8 例、2008 年に 36 例、2009 年に 52 例、2010 年には 73 例が発症していたことがわかります。厚労省の通達後の 2011 年に発症した症例も 58 例、2012 年に 2 例認められています。

1人当たり使用した石鹼の数 10個が最も多く23例、20個が22例でした。最少1個、最多70個、平均15.6個でした。

1日の使用回数 1回74例、2回114例、3回13例、4回4例で平均1.7回でした。

石鹼の使用部位 顔だけ64%、顔と体17%、顔と首2%、顔・腕・手1%。体だけはなし。記載なし16%。顔面に解答した84%の全員が顔面に使用し、20%は顔面以外の部位にも使用していました（図4）。

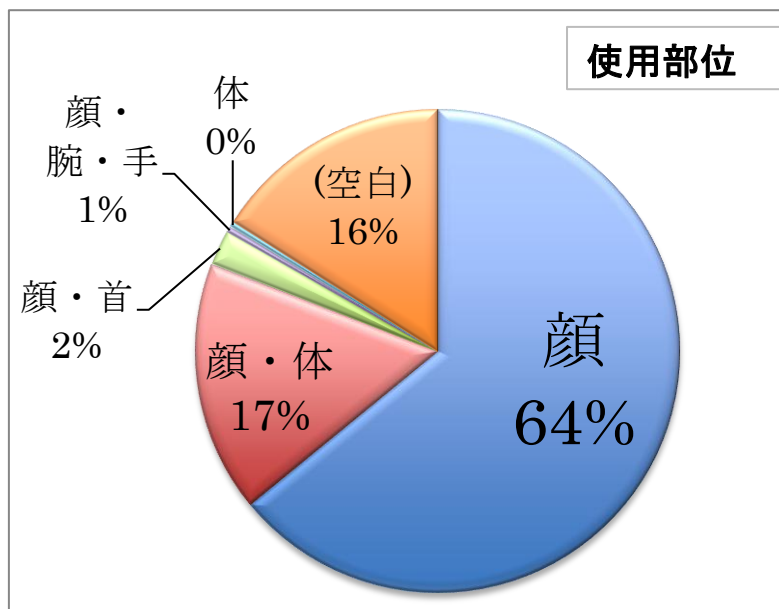


図4. 石鹼の使用状況

3. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー症例の臨床症状

「茶のしずく石鹼等による小麦アレルギー情報サイト」2012年5月10日までの患者問診票 254例の統計結果から

洗顔後と小麦摂取後のアレルギー症状の組み合わせ 洗顔後に眼が腫れる、顔に蕁麻疹がでるなどのアレルギー症状と小麦摂取後アレルギー症状の両方の症状があった症例が67%、洗顔後の症状はなく小麦摂取後アレルギー症状ありが30%、洗顔後症状があり小麦摂取後アレルギー症状なしが3%でした。つまり、

97%の症例は小麦摂取後にアレルギー症状を発症していました（図5）。

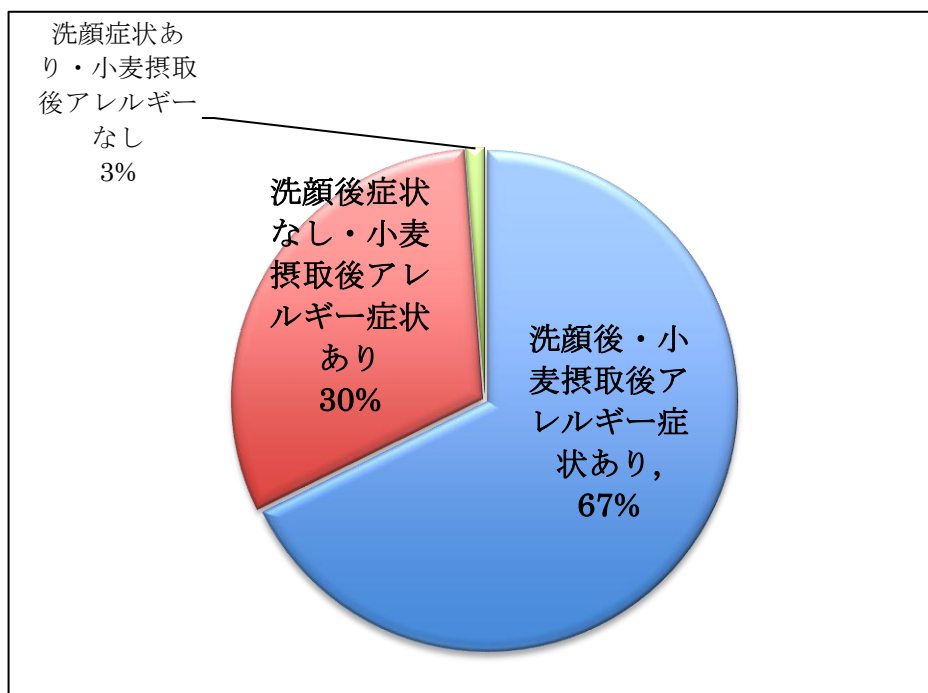


図5. 洗顔後と小麦摂取後のアレルギー症状の組み合わせ

洗顔後の症状は 洗顔後に症状のないものが30%ありました。眼瞼の腫脹、蕁麻疹、痒みが多くみられましたが、呼吸困難、ショック症状をきたした症例はありませんでした。

小麦摂取後の症状は アナフィラキシーショック 25%、ショック症状はないが、呼吸困難・嘔吐や下痢を生じた症例 27%あり、合計**52%がアナフィラキシー症状**を起こしていました。アナフィラキシー以外の蕁麻疹・眼の腫れ・鼻閉・鼻水・痒みなどは45%でみられました（図6）。

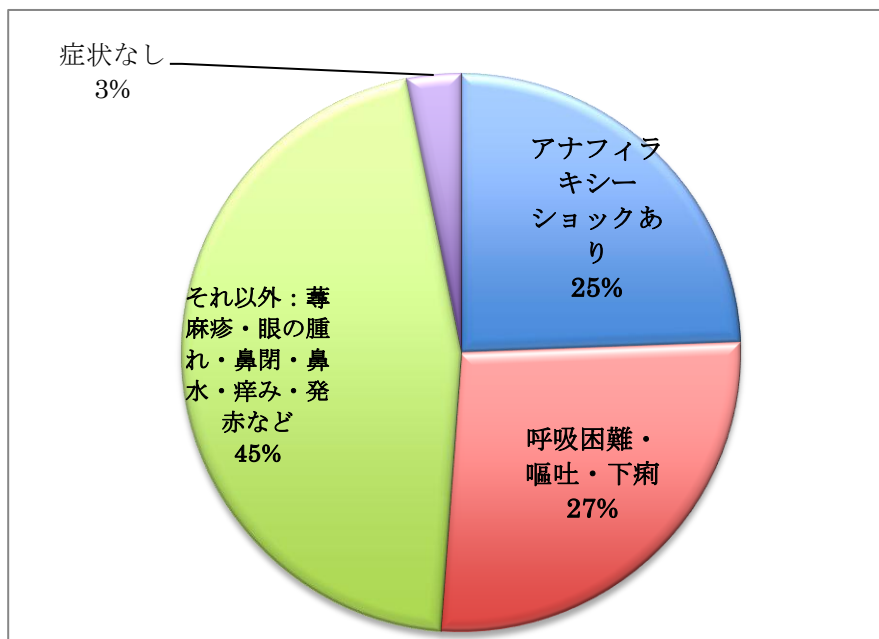


図 6. 小麦摂取後の症状

4. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーの特徴

これまでのコムギによる運動誘発アナフィラキシーとの違いは、以下の 4 点にまとめられます。これは、すでに報告されている事項です。

- 1) 茶のしずく石鹼の使用がコムギアレルギー症状発症に先行する。
- 2) 圧倒的に女性に多い：男女比は 1 : 19 で、年齢では 20 代から 60 代に多く、40 代にピークがありました。美白効果を口コミに、女性が薬用石けんとして洗顔に使用していたことに起因すると思われます。
- 3) 眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などを生じる：ほぼ全例が小麦摂取後に眼瞼浮腫、顔面の膨疹、痒み、鼻水などの症状を生じていました。これはこれまでのコムギアレルギーが全身に膨疹を発症するのに比べて特徴を持っています。
- 4) 運動依存性が低い：従来的小麦による運動誘発アナフィラキシーでは、相当量の運動負荷をかけなければ症状は現れませんが、茶のしずく石鹼小麦アレルギーの症状は買い物や家事などの軽度の運動で生じたり、明らかな運動負荷がなくとも誘発されることがあります。

5. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーも運動と非ステロイド抗炎症薬内服で症状が誘発される

(旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー症例も症状発現時に運動負荷ありが 56%で、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)を内服していた人が 16%いました(図6)。NSAID 内服例は合計 26 例で、(旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー全体の 10%を占め、アスピリンが 11 例で最も多く、次いでロキソプロフェン 8 例、イブプロフェン 6 例、ジクロフェナク 1 例などでした。また、抗アレルギー薬を内服していたが症状が誘発されたと答えた人は 6 例でした。

6. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーを発症した人としなかった人の違い

症例の約 50%にアレルギー疾患の既往歴がありました。アレルギー疾患のなかでは花粉症が 8 割、全体では 40%を占め、その他のアレルギー疾患は全体の 10%でした。この頻度は同年齢の一般の人の有病率と明らかな差は認めませんでした。50%の人にはアレルギー疾患の既往はなく、健常人にも感作が成立することがわかります。どのような人に感作しやすいかは、現在、研究がすすめられています。

7. 重篤化している人とそうでない人との違い

これについては、素因というものがあると考えています。しかし、詳細はまだ、明らかにできておらず、現在、研究がすすめられています。

B. これまで特別委員会で作成した診断基準、確定診断に必要な検査の一つである ELISA 法、予後や発症のメカニズムについての調査研究進捗状況

1. (旧) 茶のしずく石鹼小麦アレルギーの診断

「茶のしずく石鹼等に含まれた加水分解コムギ(グルパール19S)による即時型コムギアレルギーの診断基準」が2011年10月11日にこの特別委員会で作成され、公表されています。

http://www.jsaweb.jp/modules/news_topics/index.php?page=article&storyid=114

以下に引用します。

【確実例】

以下の1, 2, 3をすべて満たす。

1. 加水分解コムギ（グルパール19S）を含有する茶のしず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（グルパール19S）を含有する茶のしず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、膨疹などが出現した。

2-2) 小麦製品摂取後4時間以内に痒み、膨疹、眼瞼浮腫、鼻汁、呼吸困難、悪心、嘔吐、腹痛、下痢、血圧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) グルパール19S 0.1%溶液,あるいは、それより薄い溶液でプリックテストが陽性を示す。

3-2) ドットブロット, **ELISA**, ウェスタンブロットなどの免疫学的方法により、血液中にグルパール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) グルパール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.グルパール19S 0.1%溶液でプリックテスト陰性

【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 抗体価検査やプリックテストでコムギまたはグルテンに対する感作が証明され、かつ ω 5 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。

2. グルパール19Sに対する血中特異 IgE 抗体を検出する ELISA 法

ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) は、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す。「酵素結合免疫吸着法」などの訳語がありますが定訳はなく、一般に、エライサあるいはエライザと呼ばれます。免疫学的方法により、血液中にグルパール19Sに対する特異的 IgE 抗体が存在することを証明できます。

特別委員会で施行しているグルパール19Sに対する特異IgE抗体ELISA法検査については特別委員会委員の5施設でのバリデーションが終了しています(表1)。

表1. 5施設によるグルパール19SELISA法のバリデーション結果

Sample	施設A		施設B		施設C		施設D		施設E	
	unit	判定	unit	判定	unit	判定	unit	判定	unit	判定
Healthy 1	0.7	陰性	1.4	陰性	0.7	陰性	0.2	陰性	0.8	陰性
Healthy 2	1.0	陰性	0.9	陰性	0.6	陰性	0.3	陰性	0.8	陰性
Healthy 3	0.9	陰性	0.3	陰性	0.7	陰性	0.3	陰性	0.9	陰性
Healthy 4	0.9	陰性	0.3	陰性	0.7	陰性	0.9	陰性	1.0	陰性
Healthy 5	0.7	陰性	1.3	陰性	0.5	陰性	0.4	陰性	0.8	陰性
CO-WDEIA 1	2.4	陰性	0.8	陰性	1.5	陰性	1.3	陰性	1.4	陰性
CO-WDEIA 2	1.9	陰性	0.5	陰性	1.7	陰性	1.0	陰性	1.4	陰性
CO-WDEIA 3	1.0	陰性	0.6	陰性	0.9	陰性	0.7	陰性	1.0	陰性
CO-WDEIA 4	1.1	陰性	0.6	陰性	1.0	陰性	0.7	陰性	0.9	陰性
CO-WDEIA 5	2.0	陰性	0.4	陰性	1.6	陰性	0.9	陰性	1.2	陰性
HWP A 1	111.4	陽性	246.6	陽性	142.8	陽性	141.8	陽性	127.8	陽性
HWP A 2	81.5	陽性	98.0	陽性	105.2	陽性	98.2	陽性	102.2	陽性
HWP A 3	78.0	陽性	83.1	陽性	101.9	陽性	92.0	陽性	95.5	陽性
HWP A 4	82.6	陽性	87.0	陽性	105.9	陽性	90.6	陽性	93.4	陽性
HWP A 5	64.4	陽性	70.0	陽性	75.6	陽性	70.3	陽性	79.9	陽性
HWP A 6	65.9	陽性	73.6	陽性	78.1	陽性	65.6	陽性	75.9	陽性
HWP A 7	62.1	陽性	58.5	陽性	64.5	陽性	59.4	陽性	73.7	陽性
HWP A 8	33.1	陽性	35.8	陽性	40.9	陽性	33.1	陽性	40.5	陽性
HWP A 9	40.6	陽性	41.2	陽性	48.3	陽性	37.8	陽性	43.4	陽性
HWP A 10	27.8	陽性	29.6	陽性	38.0	陽性	28.1	陽性	26.7	陽性

現在までに、藤田保健衛生大学症例 122 例での、プリックテストとの相関性は高く、定量的でハイスループット（同時に多数のサンプルを反応・処理できること）な診断方法が構築できたと判断しています（図7）。

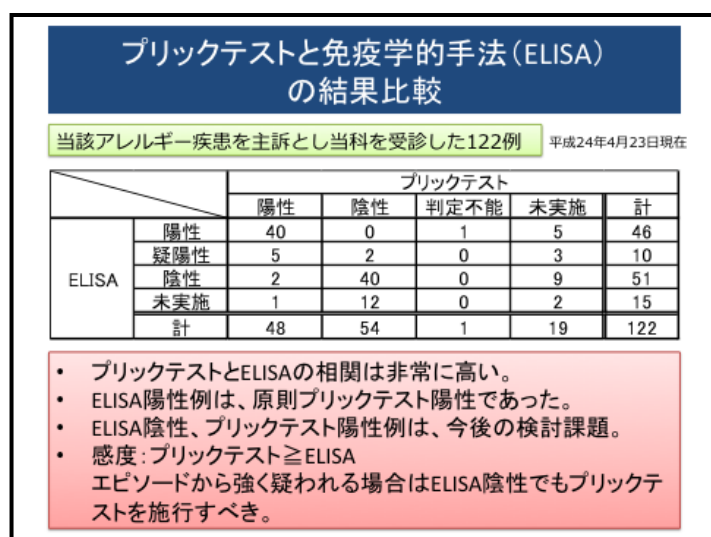


図7. プリックテストとELISA法の結果の比較

3. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギー発症のメカニズム

茶のしずく石鹼は、洗浄によって皮膚を清潔にすることが目的の製品ですから、界面活性剤を含みます。この中にグルパール 19S という加水分解小麦末が 0.3% 含有されていました。繰り返し、この石鹼で入念に洗顔することで、抗原が毎日少しずつ経皮的に、また経粘膜的に吸収され、抗原提示細胞によって抗原がリンパ球に提示され、感作特異 IgE 抗体を産生し、これが、肥満細胞の表面に結合して、アレルギー症状の準備状況をつくったと考えられています。

経皮・経粘膜的に感作され、特異 IgE 抗体を産生し続けた個体では、やがて、コムギ製品を摂取すると全身性のアレルギー症状を発症するようになりました。経皮的に吸収されるグルパール 19S の抗原量と、パンや、うどんなどとして一度に 100 g を超える量を摂取する食品中の交叉反応する抗原量では、後者の方が圧倒的に多いと考えられます。疫学研究でも、石鹼洗顔後の症状は眼瞼浮腫、痒み、顔の膨疹、鼻汁などの軽度の症状が主で、アナフィラキシーを生じた症例はありませんでしたが、小麦摂取後には 50% を超える人が呼吸困難や嘔吐下痢などの重篤な症状を発生し、25% の人がショック症状を起こしていました。

4. グルパール 19S がコムギアレルギーを発生した原因

この点について、調査研究と実験をすすめているところです。現在は、抗原タンパク質の立体構造、エピトープ解析をすすめています。まだデータはそろっていません。確実な情報が得られましたら報告します。

5. (旧) 茶のしずく石鹼コムギアレルギーの予後

グルパール 19S の入った旧茶のしずく石鹼を使用していて発症した小麦アレルギー患者の予後については、少しずつ調査・研究がすすんできました。福富、森田、千貫委員等の「石鹼使用中止後の小麦タンパク特異的 IgE 抗体の経年的変化」の研究では 11 例を対象に経過を検討しています。その結果、全例で、小麦、グルテン特異的 IgE 抗体の減少傾向を認めており、10 例は指数関数的な急峻な減少（半減期：7-8 か月）を認めましたが、1 例緩徐な症例もあったと報告されています。松永委員のグループの検討でも、グルテン、小麦に対する特異 IgE 抗体もほぼ全例で減少し、ELISA 法で経過を追ったグルパール 19S に対する抗体は半減期 5.1 か月で減少しています（図 8）。

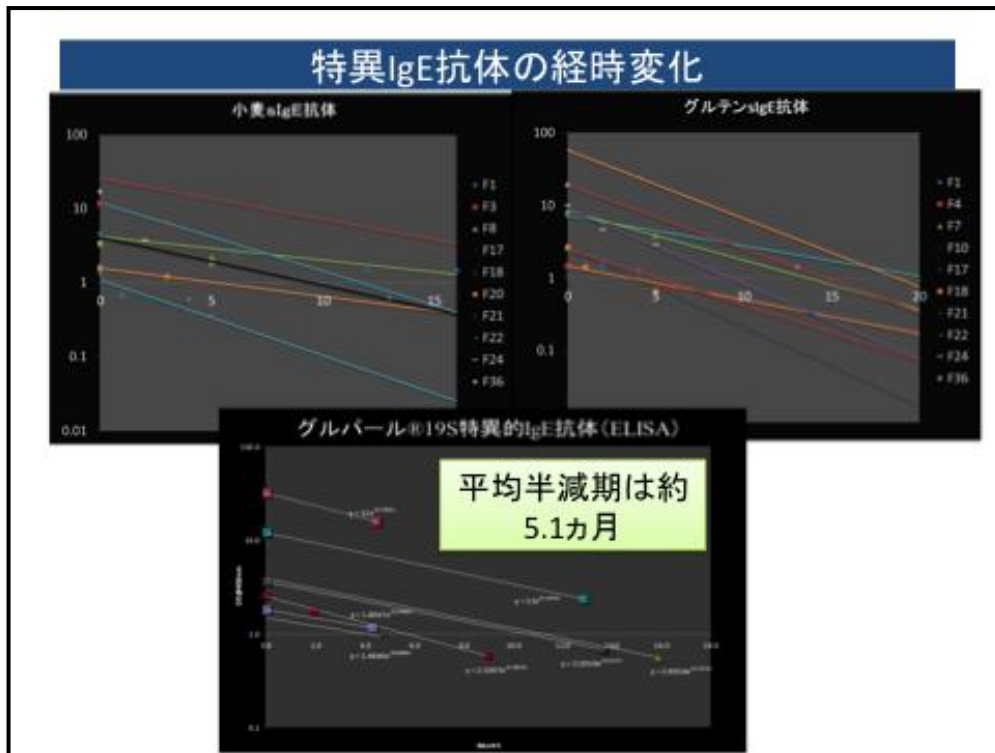


図8.藤田保健衛生大学病院の患者10例の小麦、グルテン、グルパール19Sに対する抗体の経時変化

初診時に小麦が摂取できなかった症例も、原因の石鹼使用を中止することによって、島根大学31例の症例中3例は運動負荷をかけても小麦製品を摂取できるようになっています。ただし、グルパール19Sと類似した加水分解タンパク質を含む食品を摂取した場合の安全性については、まだ確認できていません。グルパール®には食品添加物として販売していた7000、9000、231がありましたが、現在はいずれも販売を中止しています。

以上、2012年5月28日の時点での中間報告をまとめました。次回の疫学調査の結果は6月10日までの結果を6月12日までに報告予定しています。

以上