

# マルホ皮膚科セミナー

2018年11月29日放送

「第117回日本皮膚科学会総会 ⑦

教育講演19-2 動物と経皮感作型食物アレルギー」

横浜市立大学大学院 環境免疫病態皮膚科学  
准教授 猪又 直子

## はじめに

最近、皮膚科領域では、食物アレルギーの話題を耳にすることが多くなりました。そのきっかけは、経皮感作という概念が登場したからではないでしょうか。食物アレルギーは、従来、食物抗原が腸管粘膜で感作されて起こると考えられてきました。しかし、最近、抗原が皮膚に触れることによって起こるという考えが受け入れられつつあります。

今日は、『経皮感作型食物アレルギー』について取り上げたいと思います。前半では、この概念の提唱からこれまでの経緯について、後半では、最新の話題として、動物刺傷の関わりについてお話しします。

## 経皮感作型食物アレルギーの提唱

経皮感作という概念を、食物アレルギーに導入したのは、イギリスの小児科医 Lack 医師です。2008年に二重抗原曝露仮説を提唱しました<sup>1)</sup>。すなわち、経口曝露は免疫寛容を誘導するのであって、アレルギーの成立には、バリア機能が損なわれた皮膚からの抗原曝露が関与するというものです。この仮説は、アトピー性皮膚炎のある乳幼児の食物アレルギーの機序として提唱されましたが、今では、小児のみならず、成人の様々な食物アレルギーの発掘につながっています。

成人において、経皮感作型の存在を決定づけたのが、加水分解小麦を含有する石鹼を使って小麦アレルギーになるという事例です<sup>2)</sup>。洗顔中に、石鹼に含まれた小麦成分

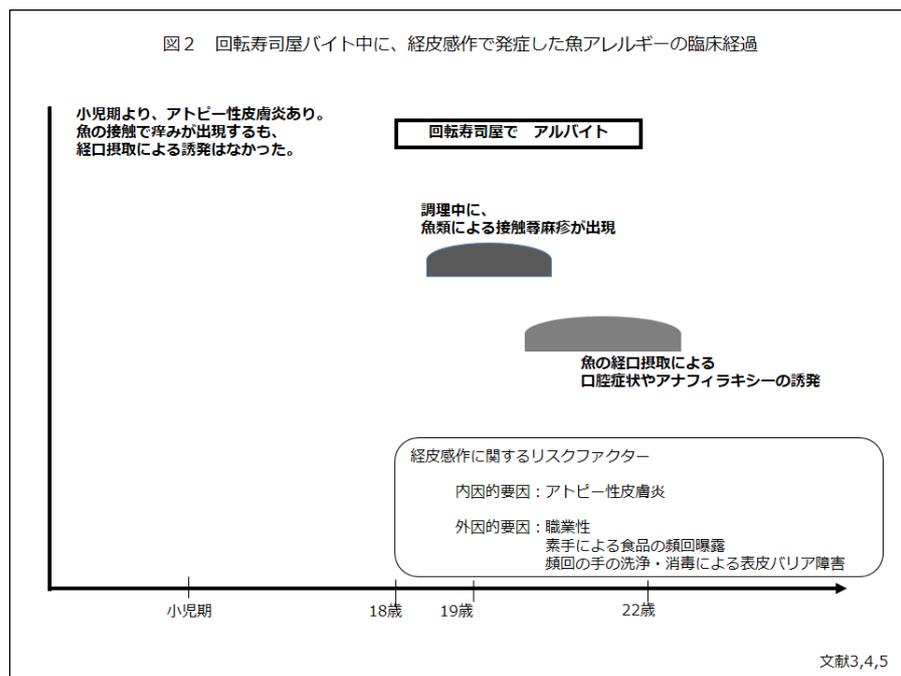
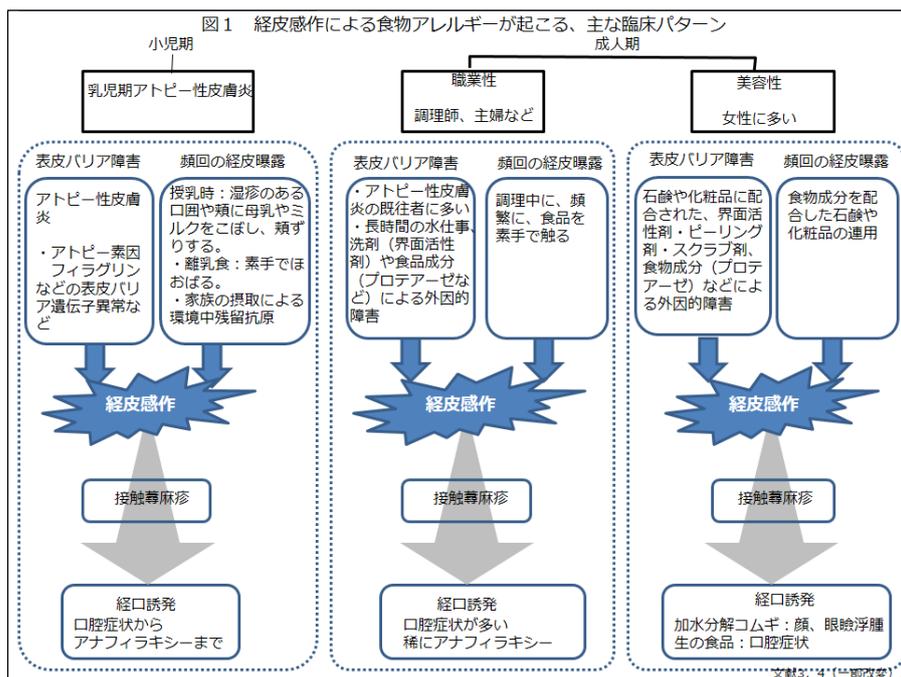
が、皮膚や粘膜から入って感作が成立し、小麦を食べた時にもアレルギー症状が誘発されました。この事例は、一見、特別な出来事のようにみえますが、経皮感作型食物アレルギーは、もっと身近なところでも起こります。

当科で集計したところ、成人の経皮感作型食物アレルギーには2つのタイプがあることがわかりました(図1)<sup>3,4)</sup>。それは、「職業性」と「美容性」です。

職業性では、食材を素手で扱う職業で起こります。例えば、お寿司屋や魚屋に生じた魚介類のアレルギー、コックに生じたレタスアレルギーなどです(図2)<sup>3,4,5,6)</sup>。また、毎日食事を作る主婦にも生じます。原因は野菜、穀類、魚介類など、実に様々です。美容性では、最近流行りのハチミツ美容法を取り入れてハチミツアレルギーになった方がいます<sup>7)</sup>。石鹸やシャンプーにハチミツを混ぜて全身を洗っていました。多くの場合、アトピー性皮膚炎や湿疹の既往があります。皮膚バリアが障害された状態で、食物成分に繰り返し曝露されることによって、感作が成立したものと考えられます。

さて、ここまでの経皮感作型食物アレルギーでは、食物が感作源でした。ところが、最近、少し変わった感作源が注目されています。

それは、生きた動物です。生きた動物に刺された結果、食物アレルギーになるというのです。



## 動物刺傷から始まる

### 経皮感作型食物アレルギー

動物刺傷による食物アレルギーは、現在、2種類報告されています(図3)<sup>8,9,10</sup>。それは、肉アレルギーと納豆アレルギーです。

肉アレルギーは、昆虫のマダニに刺されて発症します。一方、納豆アレルギーは、クラゲなどの刺胞動物に刺されて感作されると考えられています。

このような動物刺咬症では、皮膚を障害する毒素や酵素をはじめ、種々の物質が皮膚内に挿入され、皮膚炎が惹起されます。炎症部位で抗原感作が成立し、その後、感作抗原と同一、もしくは、相同性の高い物質を含む食品を食べることでアレルギーが起こるものと考えられます(図4)。

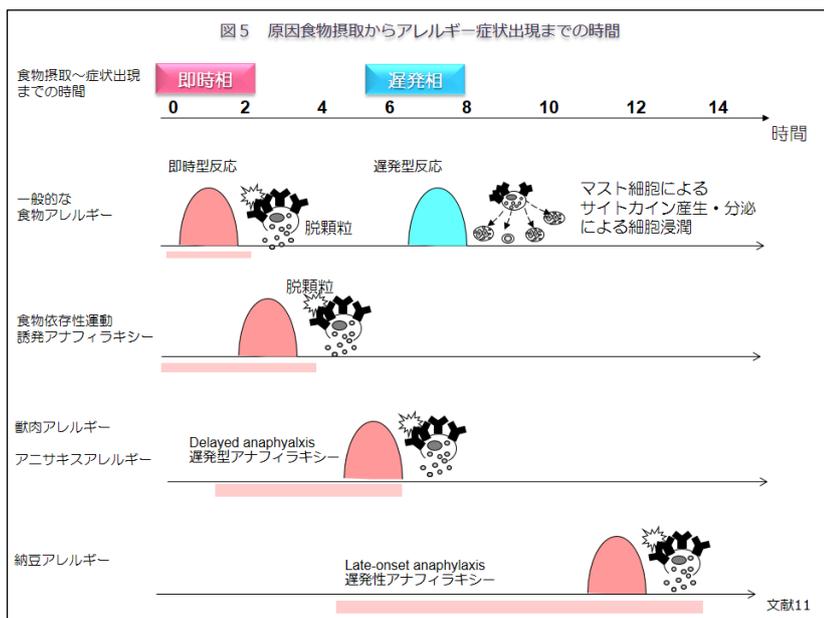
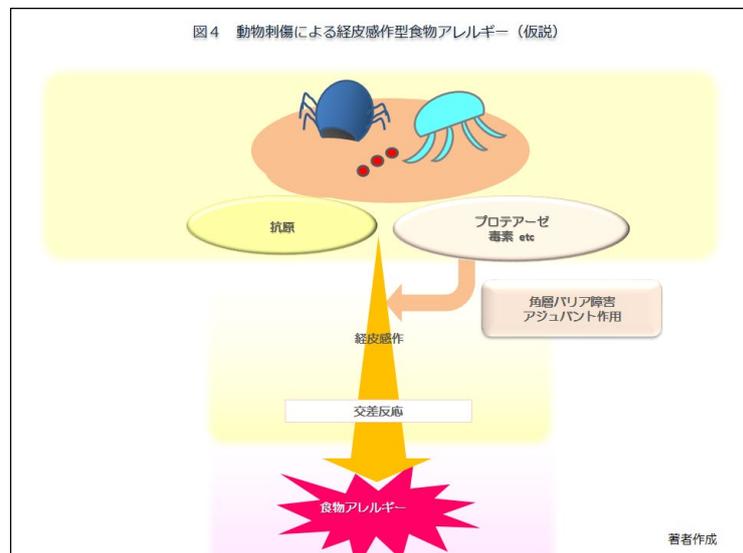
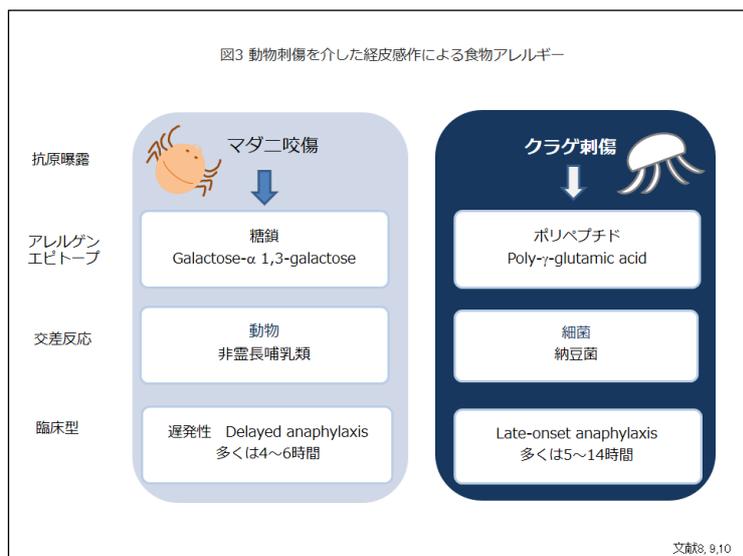
また、この2つのアレルギーには、ほかにも興味深い特徴があります<sup>9,10</sup>。1つは、抗原曝露からアレルギー発症までの時間が長いこと、もう1つは、アレルギーが通常より大きかったり小さかったりする点です(図5)<sup>11</sup>。

## 獣肉による delayed anaphylaxis

### (alpha-gal 症候群)

肉アレルギーでは、肉を食べて約3-6時間後に発症することがあります(図6)<sup>11-16</sup>。このように、一般的な食物アレルギーよりも遅れて、遅発相に発症するものを、遅発型アナフィラキシー (delayed anaphylaxis) と呼びます。

原因抗原は、galactose alpha-1,3-galactose、いわゆる alpha-gal とばれる糖鎖です。食物アレルギー



の多くが1～7万ダルトン(Da)の糖たんぱく質であることを考えると、分子量360ほどの小さな糖鎖がアレルゲンになるとは意外です。

alpha-gal は、非霊長類の肉や組織中に豊富に含まれています。実は、マダニの唾液中にも存在しますので、マダニに繰り返し刺されるうちに alpha-gal で感作され、alpha-gal を含む肉を食べたときにアレルギーが起こるのです<sup>15)</sup>。ちなみに、原因となる肉は、牛、豚、羊、馬など4つ足動物の肉で、鳥肉は原因になりません<sup>16)</sup>。

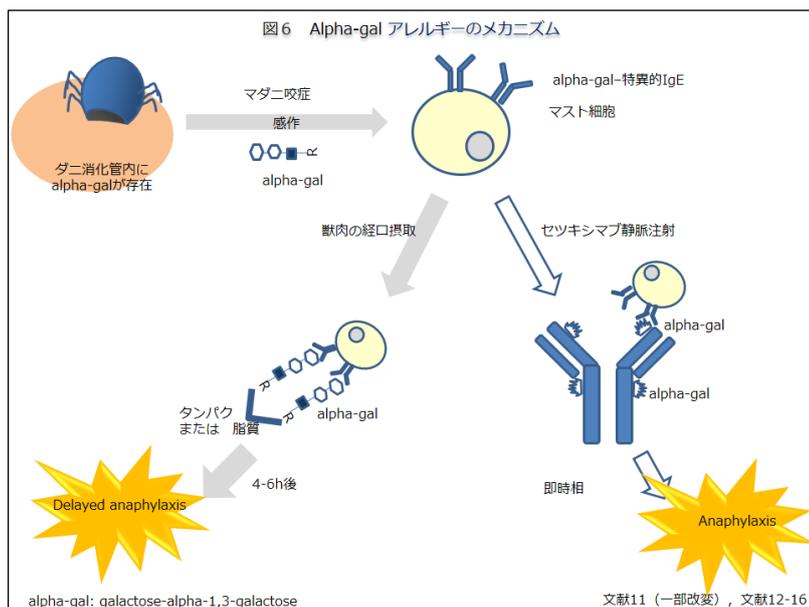
マダニと肉アレルギーの関係を初めて報告したのは、2009年アメリカとオーストラリアの研究者です<sup>12,17)</sup>。なぜ、このような面白い仮説に至ったかは、次の通りです。肉アレルギー患者の居住地は一部の地域に集中しており、その地域はマダニ刺咬症の好発地域でした。また、患者の多くは、肉アレルギーの発症以前に、マダニに刺された経験があることから、この仮説が思い浮かんだというのです。

また、興味深いことに、alpha-gal アレルギーは、抗がん薬である抗EGF受容体抗体製剤、セツキシマブによるアナフィラキシーとも関係があります<sup>13)</sup>。マダニ咬傷後に alpha-gal 特異的 IgE 抗体を保有してしまった人は、セツキシマブ治療を受けると、セツキシマブにも alpha-gal が含まれるため、アナフィラキシーが生じるのです。このように、マダニ、肉、セツキシマブの3つの関係は、alpha-gal によって結び付けられました。現在、alpha-gal アレルギーは、アメリカ、オーストラリアをはじめ、ヨーロッパ、アフリカ、アジアなど、世界中のマダニ刺咬症の発生地域から報告され、検証が進んでいます。

### 納豆による Late-onset anaphylaxis (PGA アレルギー)

納豆アレルギーは、納豆摂取から約半日後に、突如、蕁麻疹、呼吸苦を伴うアナフィラキシーとして現れます(図7)<sup>11,18-21)</sup>。遅発相よりさらに遅く発症することから、遅発性アナフィラキシー (Late-onset anaphylaxis) といいます(図5)<sup>11)</sup>。

主要アレルゲンは、粘稠物質の、ポリガンマグルタミン酸 (poly- $\gamma$ - glutamic acid: 以下、PGA) です<sup>22)</sup>。

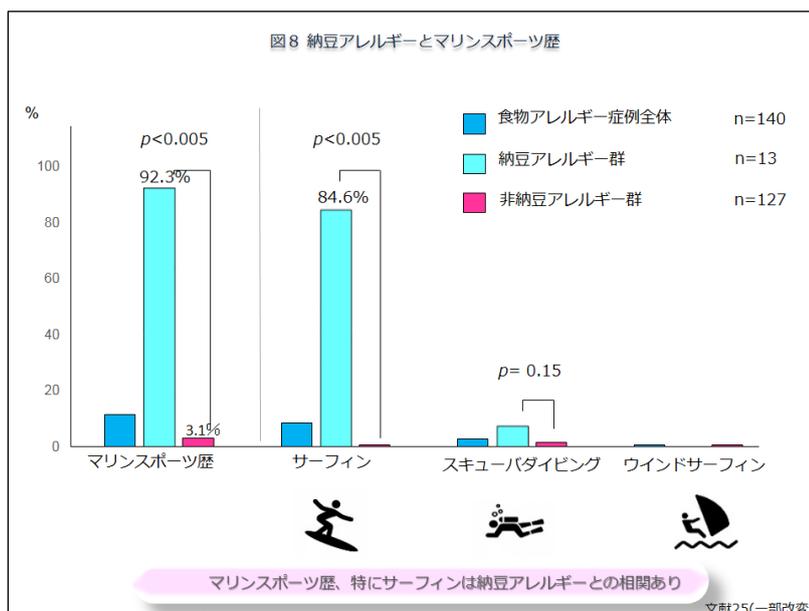
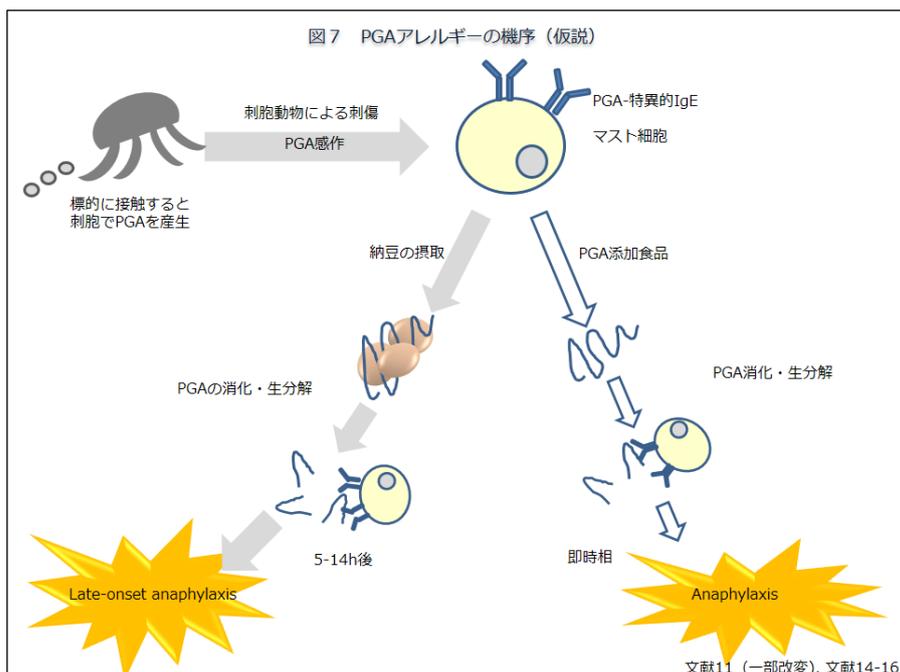


PGA は、分子量が 10～100 万 Da もある高分子ポリマーです。納豆アレルギーが「遅発性」である理由は、高分子の PGA が腸管内で分解、吸収されるのに時間を要するためと考えています<sup>20)</sup>。

また、PGA の感作は、納豆による消化管感作より、むしろ刺胞動物に刺されることによると推察しています<sup>23)</sup>。この仮説に至った経緯ですが、納豆アレルギー患者に、サーファーが多いと気づいたことからはじまりました。そし

て、ある患者、クラゲアレルギーを併発したことから、クラゲにも注目しました<sup>23)</sup>。PGA を産生する生物は、現在のところ、納豆菌と刺胞動物しか報告されていません<sup>24)</sup>。クラゲは、触手が標的に触れると、刺胞内で PGA を産生し、浸透圧変化を利用して毒針を標的に差し込みます。したがって、サーファーのように、海の中に長時間漂い、クラゲに繰り返し刺されていると、PGA に感作されてしまい、PGA を含む納豆を食べたときにアナフィラキシーが誘発されるのではないかと考えています。

この仮説を検証するため、食物アレルギー患者 140 例を対象に、マリンスポーツ歴に関する調査を行いました(図 8)<sup>25)</sup>。その結果、納豆アレルギー患者の 92.3%が『マリンスポーツ歴がある』と答えました。なかでも、『サーフィンをする』と答えた人は 84.6%にもものぼり、大多数を占めました。一方、納豆以外の食物アレルギー患者のなかで、『マリンスポーツ歴がある』と答えたのはわずか 3.1%でした。このように、マリンスポーツ、特にサーフィンは、納豆アレルギーの発症リスクになることが統計学的に証明されました。なお、納豆の経口摂取量や年に 1～2 回の海水浴は、納豆アレルギー発症と有意な相関はみられませんでした。



納豆アレルギーの診断の鍵を握る、遅発性、サーファー、クラゲなどのキーワードの登場により、最近では日本各地から報告が増えています。

## おわりに

今日は、経皮感作型食物アレルギーについてお話ししました。経皮感作という視点をもつことによって、食物と動物、それを繋ぐ皮膚免疫の不思議な関係が見えてきました。この経皮感作型食物アレルギーの探求は、まだ始まったばかりです。今後のさらなる発見へと期待を膨らませながら、今日のお話を終えたいと思います。

## 文献

- 1) Lack G: Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 121:1331-1336, 2008
- 2) Fukutomi Y, Itagaki Y, Taniguchi M, et al: Rhinoconjunctival sensitization to hydrolyzed wheat protein in facial soap can induce wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 127:531-533, 2011.
- 3) 猪又直子: アトピー性皮膚炎と経皮感作. 臨床免疫・アレルギー科. 58: 225-233, 2012.
- 4) Inomata N, Nagashima M, Hakuta A, Aihara M: Food allergy preceded by contact urticaria due to the same food: involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol Int.* 64:73-78, 2015.
- 5) 山口絢子, 猪又直子, 広門未知子ほか: シーフードによる職業性の接触蕁麻疹と口腔アレルギー症候群の1例. *アレルギー*56: 49-53, 2007.
- 6) 守田亜希子, 猪又直子, 近藤恵ほか: アナフィラキシーまでに至ったレタス、チコリによる職業性接触蕁麻疹症候群の1例. 日本皮膚アレルギー学会総会・日本接触皮膚炎学会総会合同学術大会プログラム・抄録集 36回・31回 2006, 90.
- 7) Katayama M, Inomata N, Inagawa N, Fukuro S, Aihara M: A case of contact urticaria syndrome stage 3 after honey ingestion, induced by epicutaneous sensitization during skin care with honey. *Contact Dermatitis.* 74:189-191, 2016.
- 8) Commins SP, Platts-Mills TA: Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep.* 13:72-77, 2013.

- 9) 猪又直子 : Dermatology Year Book 2016-2017, What' s New? (宮地良樹、鶴田大輔編) メディカルレビュー社, 東京. pp 56-57, 2016.
- 10) 猪又直子 : 経皮感作による食物アレルギー —意外な交差感作— (納豆アレルギー、牛肉アレルギーなどを含めて) . 喘息・アレルギー. 99:61-65, 2017.
- 11) 猪又直子 : アレルギー性の蕁麻疹が疑われる患者にどう対応するか. MB Derma. 276:1-9, 2018.
- 12) Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al: Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ 1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 123, 426-433, 2009.
- 13) Chung CH, Mirakhur B, Chan E, et al: Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *N Engl J Med.* 358, 1109-1117, 2008.
- 14) Wolver S, Sun DR, Commins SP, Schwartz LB: A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose- $\alpha$ -1,3-galactose found in mammalian meat. *J Gen Intern Med.* 28:322-325, 2012.
- 15) Hamsten C, Starkhammar M, Tran TA, et al. Identification of galactose- $\alpha$ -1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy.* 68:549-552, 2013.
- 16) Commins SP, Jerath MR, Cox K, Erickson LD, Platts-Mills T: Delayed anaphylaxis to  $\alpha$ -gal, an oligosaccharide in mammalian meat. *Allergol Int.* 65:16-20, 2016.
- 17) Van Nunen SA, O' Connor KS, Clarke LR, et al: An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust.* 190:510-511, 2009.
- 18) Inomata N, Osuna H, Ikezawa Z: Late-onset anaphylaxis to *Bacillus natto*-fermented soybeans (natto). *J Allergy Clin Immunol.* 113:998-1000, 2004.
- 19) Inomata N, Osuna H, Yanagimachi M, et al: Late-onset anaphylaxis to fermented soybeans: the first confirmation of food-induced, late-onset anaphylaxis by provocation test. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 94:402-6, 2005.
- 20) Inomata N, Osuna H, Kawano K, et al: Late-onset anaphylaxis to

*Bacillus subtilis*- fermented soybeans (natto): clinical review of 7 patients. *Allergol Int.* 56:257-261, 2007.

21) Inomata N, Chin K, Nagashima M, Ikezawa Z: Late-onset anaphylaxis due to poly ( $\gamma$ -glutamic acid) in the soup of commercial cold Chinese noodles in a patient with allergy to fermented soybeans (natto). *Allergol Int.* 60:393-396, 2011.

22) Inomata N, Nomura Y, Ikezawa Z: Involvement of poly ( $\gamma$ -glutamic acid) as an allergen in late-onset anaphylaxis due to fermented soybeans (natto). *J Dermatol.* 39:409-412, 2012.

23) Inomata N, Chin K, Aihara M: Anaphylaxis caused by ingesting jellyfish in a subject with fermented soybean allergy: possibility of epicutaneous sensitization to poly-gamma-glutamic acid by jellyfish stings. *J Dermatol.* 41:752-753, 2014.

24) Weber J: Poly( $\gamma$ -glutamic acid)s are the major constituents of nematocysts in Hydra (Hydrozoa, Cnidaria). *J Biol Chem.* 265:9664-9669, 1990.

25) Inomata N, Miyakawa M, Aihara M: Surfing as a risk factor for sensitization to poly( $\gamma$ -glutamic acid) in fermented soybeans, natto, allergy. *Allergol Int.* 67:341-346, 2018.