

# マルホ皮膚科セミナー

2016年10月13日放送

「第32回日本臨床皮膚科医会 ⑤ Tomorrow's Practice 4-3

食物アレルギーを引き起こす意外なアレルゲン」

はらだ皮膚科クリニック  
院長 原田 晋

食物自体が抗原性を有して発症に至る食物アレルギーでは診断は比較的容易ですが、食物中に含まれる添加物・着色料・甘味料などが原因物質である場合、通常診断は困難を極めます。そこで今回、近年食物アレルゲンとして注目されている添加物・着色料・甘味料などについてお話ししたいと思います。

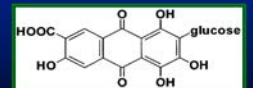
## コチニール色素

まず最初に、コチニール色素によるアレルギーについてお話しします。コチニール色素とは、サボテン科のベニコイチジクなどに寄生するカイガラムシ科エンジウムシの雌の乾燥虫体を、水あるいはエタノールで抽出して得られる天然の赤色色素を言います。コチニールの主色素はアントラキノン系のカルミン酸ですが、コチニール中には約2~4%のカルミン酸を含んでいます。大変興味深いことに、コチニール色素の経口摂取による即時型アレルギーの発症は、これまでに報告された全例が成人女性なのです。その理由として、コチニール色素を含む化粧品の使用による経皮感作の機序が疑われています。コチニール



## コチニールとは？

- サボテン科のベニコイチジクなどに寄生するカイガラムシ科エンジウムシの雌の乾燥虫体を、水ないしエタノールで抽出して得られる天然の赤色色素。
- コチニールの主色素はアントラキノン系カルミン酸であるが、コチニール中には、不純物として1.15~2.2%程度の虫体由来遺残蛋白を含んでいる。
- 現在なお多くの国で、食品(ジャム・ハム・ソーセージ・炭酸飲料水・イチゴ牛乳・漬け物・キャンディー・羊羹・蒲鉾・氷菓など)、化粧品(口紅・頬紅・マニキュア・ヘアダイ・アイシャドーなど)、医薬品(錠剤・粉末剤)などにコチニールは含まれている。



の経口摂取によるアレルギーの原因抗原としては、主成分であるカルミン酸自体を原因物質とする説もありますが、カルミン酸は分子量が 492 Da とのごく小さな物質であり、むしろ分子量約 39~45kDa であるコチニール色素中の虫体遺残蛋白を原因抗原と考える説が目下のところ有力です。

また、以前はカンパリが原因食品である場合が多かったのですが、2007年7月以降、コチニール色素から合成色素に変更され、カンパリ原液にコチニールは使用されなくなりました。それに代わって、近年ではフランス製赤色マカロンを原因食物とする発症が最多です。さらに、2011年以降のコチニール色素の経口摂取による即時型アレルギー症例報告では、驚くべきことに報告された14例全例が日本人での発症でした。近年のコチニールアレルギーの発症が何故日本人に限って生じるのかに関しては未だ明らかではありませんが、今後の重要な検討課題であると思われま

## エリスリトール

2番目に、エリスリトールアレルギーについて述べます。エリスリトールとは、ブドウ糖を原料とし酵母によって発酵させることにより作られる甘味料の一種です。カロリーは 0 kcal/g であるのに反して、砂糖の 60~80% の甘みを有しているため、近年急速に需要が拡大し、ノンカロリー食品への応用が広がっています。とりわけ、飲料における需要が高く、低カロリー飲料・野菜飲料・栄養ドリンクなどに多く含まれています。このエリスリトールに対しても、近年即時型アレルギー症例の報告が散見されていますが、エリスリトールアレルギーの場合には、いくつかの問題点が存在しています。その1つ目として、ブリックテストないしスクラッチテストを行っても陽性をきたしにくいために、診断が非常に困難であるとの問題点があります。エリスリトールは分子量わずか 122.12 Da とのごく小さな、直線状の鎖状構造からなる糖アルコールです。糖アルコールのエリスリトール自体が抗原性を有している訳ではなく、エリスリトールを精製する課程でキャリア蛋白との結合が起こり、エリスリトールが抗原性を獲得すると考えられています。そして、そのために皮膚テストが陽性になりにくいのではないかと推測されます。

### コチニールの経口摂取によるアレルギーの原因抗原は？

●コチニール色素は、不純物として約1.15~2.2%の蛋白質を含むとされ、即時型アレルギーの発症機序として、コチニール色素中の虫体の遺残蛋白に対する特異的IgEの作用との説が有力である。

●虫体の遺残蛋白中の原因抗原は20~50kDaとの報告が多いが、特に山川らはこの不純蛋白抗原は約39~45kDaの分子量を有していると論じている。

Yamakawa Y et al : J Dermatol, 36 : 72-, 2009  
山川有子ほか : 臨床皮膚科, 66 : 8-, 2012

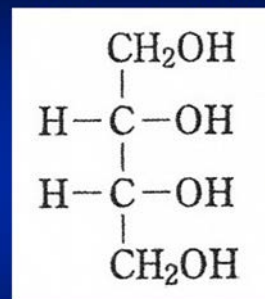
●さらに、Ohgiyaらはこの原因蛋白をCC38Kと命名し、エンジムシの分泌性リパーゼ様蛋白由来であると推測した。

Ohgiya Y et al : J Allergy Clin Immunol, 123 : 1157-, 2009

●しかし、Kagiら・Beaudouinら・Baldwinら・寿ら・豊永らは主成分であるカルミン酸を原因物質と考えた症例を報告している。

Kagi et al : Lancet, 344 : 60-, 1994  
Beaudouin et al : Ann Allergy Asthma Immunol, 74 : 427-, 1995  
Baldwin et al : Ann Allergy Asthma Immunol, 79 : 415-, 1997  
寿 順久ほか : アレルギー, 56 : 1510-, 2007  
豊永三恵子ほか : 皮膚病臨床, 33 : 515-, 2011

### エリスリトールの構造式



●分子量 : 122.12 Daの糖アルコール。

●環状構造を有さない直線状の鎖状構造である。

また、2つ目の問題点として、現行の法律ではエリスリトールを二次原料として使用した際には表示義務はないという点が挙げられます。このこともまた、エリスリトールアレルギーの診断を困難にする一因ですし、さらに、エリスリトールアレルギーを発症した患者さんにとっては、たとえ診断がついたとしても予防の術がないということになってしまいます。今後、この点が改善される様に、働きかけを行うことが必要と思われるます。

### ポリガンマグルタミン酸

3番目に、ポリガンマグルタミン酸アレルギーについてお話しします。ポリガンマグルタミン酸とは、分子量数百から数千kDaの高分子ポリマーであり、納豆が発酵する過程に産生される粘稠物質の構成成分の1つです。また、クラゲが毒針を刺す時に、触角細胞中にポリガンマグルタミン酸が産生されるため、ポリガンマグルタミン酸アレルギーはクラゲに刺されたことをきっかけにして感作が生じるとされており、そのため納豆アレルギーはサーファーを中心としたマリンスポーツ愛好家に発症しやすいことを特徴とします。また、納豆アレルギーで特記すべきことは、遅発性アレルギーとの臨床型で発症しやすいという点です。ちなみに、遅発性アレルギーとは、IgEに起因した本来即時型で生じるべき反応が、何らかの理由により10時間前後経過してから生じる場合を言います。一方、IgEにより規定された即時型反応が生じた数時間後に、同じ肥満細胞においてサイトカインの産生または分泌に起因した細胞浸潤によって生じる反応を遅発型反応と呼びますが、この両者の違いを明確に理解しておく必要があるでしょう。

何故、納豆を代表とするポリガンマグルタミン酸アレルギーが遅発性に発症するのかという点に関しては、ポリガンマグルタミン酸は巨大な分子量の高分子ポリマーであるため、通常は分子量が大きすぎて食物アレルギーとは成り得ません。しかし、微生物によって溶解される性質を持つ水溶性ポリマーですので、生体内で分解されていくうちに至適な分子量まで小さくなる可能性があります。納豆の場合、ポリガンマグルタミン酸が腸管内で徐々に分解されるうちに低分子化し、抗原性を有するようになるのですが、アレルギー症状の発現までには8~12時間程度の時間を要するものと考えられます。

ところが、実はポリガンマグルタミン酸は食品の保存料・増粘剤・旨味成分としても使用されており、健康塩、調味料、スポーツ飲料など、納豆からは連想できないものの中にも含まれています。実際、猪又らは、既に納豆アレルギーと診断され納豆の摂取は避けていたものの、冷やし中華摂取後にアナフィラキシー症状をきたし、ブリックテス

#### 何故PGAアレルギーは遅発性の臨床経過を示すのか？

- PGAは分子量が10万~100万Da以上もある高分子ポリマーであり、食物アレルギーの通常分子量に合致しないが、微生物により溶解される性質を持つ水溶性・生分解性ポリマーでもあり、生体内で分解されていくうちに至適な分子量まで小さくなる可能性がある。
  - 納豆はPGAが腸管内で徐々に分解されるうちに至適な分子量まで低分子化し、腸管内に緩徐に吸収されることが推察される。
- 従って、PGAの分解、吸収に時間がかかり、アレルギー症状の誘発には一定の時間がかかるものと考えられる。

猪又直子：MB Derma, 229：49-55, 2015より引用

トで冷やし中華の全食材中タレで陽性を示し、またタレの成分の中にポリガンマグルタミン酸が含まれていることを確認した症例を報告しています。従って、納豆アレルギーと診断された患者さんでは、ポリガンマグルタミン酸を含む納豆以外の食物の摂取に関しても気をつける必要があります。

## ペクチン

最後に、ペクチンアレルギーについて述べます。ペクチンとは、植物の細胞壁や中葉に含まれている複合多糖類ですが、食品添加物、とりわけ増粘安定剤としてジャム、ゼリー、ヨーグルト飲料などに含まれています。さらに、水に溶けるタイプの食物繊維として、栄養補助食品や医療品の分野にまで用途が広がっています。ペクチンによるアナフィラキシー発症の既報告は比較的少数のみですが、その臨床的な特徴として、カシューナッツアレルギーとの交差反応によって発症するとの見解が有力であるという点は特記すべきことです。従って、カシューナッツまたはピスタチオアレルギーの患者さんでは特に、ペクチンの摂取に対して注意が必要です。

### ペクチンとは？

- ペクチンとは、植物の細胞壁や中葉に含まれている複合多糖類であり、サトウダイコン・ヒマワリ・オレンジ・グレープフルーツ・ライム・レモン・リンゴなどから酸抽出される。
- 食品添加物(主として増粘安定剤)としてジャム・ゼリーなどのゲル化剤やヨーグルト飲料などの乳蛋白安定剤として使用されている。
- さらに、水に溶けるタイプの食物繊維として、栄養補助食品や医療品の分野にまで用途が広がっている。

## おわりに

このように、近年様々な食品添加物によるアレルギー反応の発症が報告されています。そのため、食後に複数回アナフィラキシー発作を繰り返すものの、摂取した食品に共通の成分を見出し得ない場合には、食品添加物を原因とするアナフィラキシーの可能性も疑う必要があると思われます。