

マルホ皮膚科セミナー

2015年5月21日放送

「第65回日本皮膚科学会中部支部学術大会③シンポジウム2-3

湘南サーファーを悩ます納豆アレルギー」

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

納豆は、日本の伝統的な大豆発酵食品であり、一般に、低アレルギー食品と考えられてきました。ところが、約10年前、患者さんのある一言で、納豆アレルギーの歴史が始まります。

「納豆を食べたら、半日経つとアナフィラキシーになるんです。」

「えっ、まさか!」と思いました。

なぜなら、食物アレルギーは、通常、食べてすぐに症状がでると考えられていたからです。しかし、ときに、このような、先入観にとらわれない患者さんの一言が、新しいアレルギーを見出してゆくのです。

納豆アレルギーでは、これまでに意外な特徴が3つも明らかになりました。1つ目は、「遅発性アナフィラキシー」という臨床経過です。

2つ目は、ポリガンマグルタミン酸(PGA)という主要アレルギーです。そして3つ目が、海中動物であるクラゲに関連する発症メカニズムです。

納豆アレルギーは、重篤なアナフィラキシーに陥る危険性が高いアレルギーであるにも関わらず診断が難しい疾患です。適切に診断するためには、その特徴を理解することが重要です。今日は、納豆アレルギーの特徴についてお話ししたいと思います。

納豆アレルギーの主な特徴

1. 臨床パターン：遅発性アナフィラキシー
2. アレルギー：ポリガンマグルタミン酸
3. 発症メカニズムの謎：海・クラゲ 経皮感作?

原因不明のアナフィラキシーをみたら・・・

“半日前に納豆を食べていませんか?”
“サーフィンをしませんか?”



1. 臨床経過：遅発性アナフィラキシー—late-onset anaphylaxis

まず、「遅発性アナフィラキシー」という臨床像についてお話ししましょう。

納豆アレルギーでは、その多くが遅発性アナフィラキシーという臨床像をとります。食物アレルギーでは、通常、原因食物を食べてから数分、遅くとも2時間以内に発症します。しかし、納豆の場合、食べてから約半日経って、ようやく症状が現れます(図1)(表1)。

I型アレルギーでは、ときに二相性の反応を示すことがありますが、納豆アレルギーは、二相性を示すわけではありません。

二相性反応の場合、即時相にマスト細胞や好塩基球の脱顆粒が起こり、約5～6時間後の遅発相にサイトカイン産生の影響による症状が現れます。しかし、納豆アレルギーは遅発相に脱顆粒が起こります。そのことは、経口負荷試験中の血漿ヒスタミン濃度の推移で確認されています。納豆を食べて数時間以内には、ヒスタミンの上昇はみられません、約半日後に症状とともに、突如急峻な上昇をみせます。ヒスタミンの血中半減期は約15～20分といわれていますので、この結果は食後半日後にはじめて脱顆粒が惹起されたことを意味しています。

このような特有の臨床経過を示すI型アレルギーを、二相性反応の「遅発型」反応と区別して、「遅発性」アレルギーと呼ぶこととしました。例えば、朝食に納豆を食べると昼～夕方にかけて発症します(図2)。もし夕食に納豆を食べれば、真夜中から早朝にかけて発症しますので非常に危険です。食事から発症までの時間が長いことが、両者の因果関係をわかりにくくしているものと考えます。

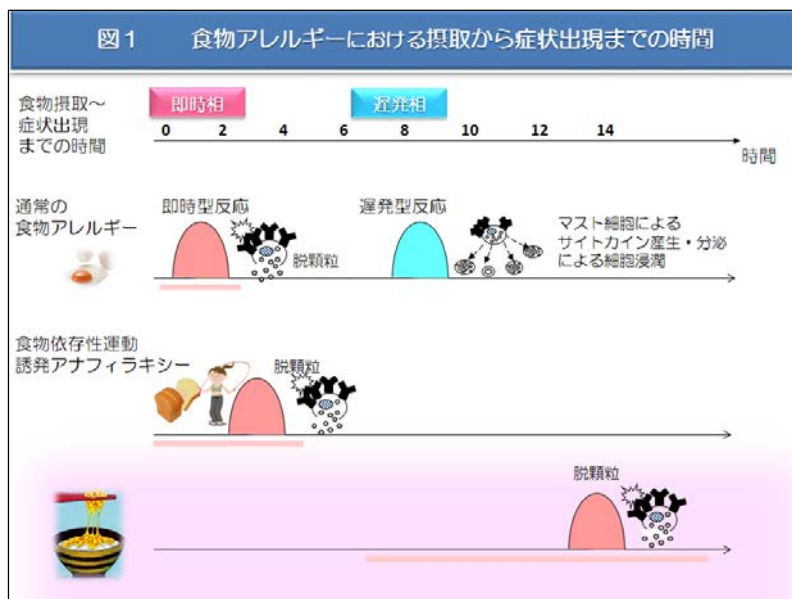


表1 納豆アレルギーの特徴	
1) 遅発性アレルギー	①摂取後2時間以内は無症状だが、半日程度(5～14時間)で症状が出現する。 ②I型アレルギー検査(フリックテスト、ELISAなど)で納豆が陽性になる 例えば、夕食に摂取した場合、深夜や早朝に発症し危険である。
2) アナフィラキシーになることが多い。	臨床症状として、蕁麻疹、呼吸困難が多く、意識消失や血圧低下を伴うアナフィラキシーショックになることも少なくない。
3) 運動や腸管粘膜障害により、納豆摂取から誘発までの時間が短縮することがある。	
4) 大豆や納豆菌に対するアレルギー検査は陰性。	通常、他の大豆食品(醤油、味噌、豆腐)のアレルギーは合併しない。
5) アレルゲンは、ポリガンマグルタミン酸(PGA)	納豆以外にも、食品や化粧品添加物として使用されているため、PGA含有製品も避ける。
6) サーフィンなどのマリン・スポーツ愛好者に多い。	

では、なぜこのような「遅発性」の経過をとるのでしょうか？その原因は、アレルゲンの性質にあります。

では、次に納豆のアレルゲンについてお話ししましょう。

2. アレルゲン：ポリガンマグルタミン酸

納豆アレルゲンの同定も、意外なところにヒントがありました。

当科では、納豆のプリックテストを行う際に、ネバナネと豆を分けて検査していました。興味深いことに、

豆よりも粘稠物質の方が、皮膚反応が強かったのです。そこで粘稠物質の主成分である、ポリガンマグルタミン酸のアレルゲン性を調べてみることにしました。すると、驚くべきことに、プリックテスト、好塩基球活性化試験ともに100%の確率でポリガンマグルタミン酸に陽性を示しました。つまり、粘稠成分である、ポリガンマグルタミン酸こそが、納豆の主要アレルゲンだったのです。ここからは、ポリガンマグルタミン酸をPGAと略してお話しします。

納豆は、ゆで大豆と納豆菌を発酵させて作るのですが、PGAは発酵中に納豆菌が新たに産生する物質です。したがって、納豆アレルギーの方は、大豆や納豆菌には通常、アレルギーはありません。

では、PGAのどのような点が、食物アレルゲンとして意外なのでしょう？まず、高分子ポリマーであることが挙げられます。食物アレルゲンは、通常10~70kDaの(糖)タンパク質ですが、PGAは100~1000kDaもある高分子です(図3)。もう一つは、「生分解性」という性質です。PGAは、微生物の作用により自然界で分解されます。ちなみに、このような性質を利用して、Drug Delivery System(DDS)における徐放性薬剤の担体としてもPGAは活用されています。

図2 納豆による遅発性アナフィラキシー症例の食物日誌

エピソード No. 時間経過	1回目	2回目	3回目
12h			
10h	20:00 夕食 納豆、卵、 にらの炒め物 TV デスクワーク	18:00 夕食 納豆(卵、ねぎ)	9:00 朝食 納豆(卵、ねぎ)
6h	0:00~ 入眠 ↑ 6:00 発症 起床し、外出の際に 気づく	0:00~ 入眠 ↑ 6:00 発症 布団のなかで気づく	10:00 海岸を散歩 13:00 サーフィン 15:00 間食 車の運転 買い物 車の運転
0			
発症			21:00 発症 車で帰宅した際に 気づく
納豆摂取 ~発症ま での時間	10 時間	12時間	12時間

図3 ポリガンマグルタミン酸
Poly (γ-glutamic acid) : PGA

構造式

Glutamic acid

- ①納豆菌が増殖する際に、菌の乾燥を防ぐために分泌されるポリペプチド
- ②高分子ポリマー：分子量：数十~数百万Da
- ③生分解性：自然界の微生物により分解される
- ④PGAの応用：食品の保存剤
健康補助食品用のミネラル吸収促進剤
化粧品用の保湿剤
医薬品のDDS担体

納豆アレルギーの「遅発性」の原因は、この2つの性質によるものと考えられます。すなわち、PGAは、食べる時は高分子ですが、腸管に入ると微生物の作用をうけて、ゆっくりと分解されて低分子になってゆきます。腸管吸収できるくらい低分子化されるまでに時間がかかるため、遅発性になるものと推察されます。

また、納豆アレルギーの食事指導についてですが、原因食品である納豆の除去が基本です。しかし、近年は、PGAが商品化され、様々な製品にPGAが添加されるようになったため、PGAを含むすべての製品を避けなければならなくなりました。PGAは、食品に、保存剤・増粘剤・旨味成分として添加されていますし、また化粧品には保湿剤として、健康補助食品にはミネラル吸収促進剤などとして幅広く利用されています。いずれの製品も、PGAが添加されていることが外観からはわかりにくいので、成分表示の確認が必要です。

3. 感作経路：クラゲPGAの経皮感作の可能性

では、最後に、発症機序についてお話ししましょう。

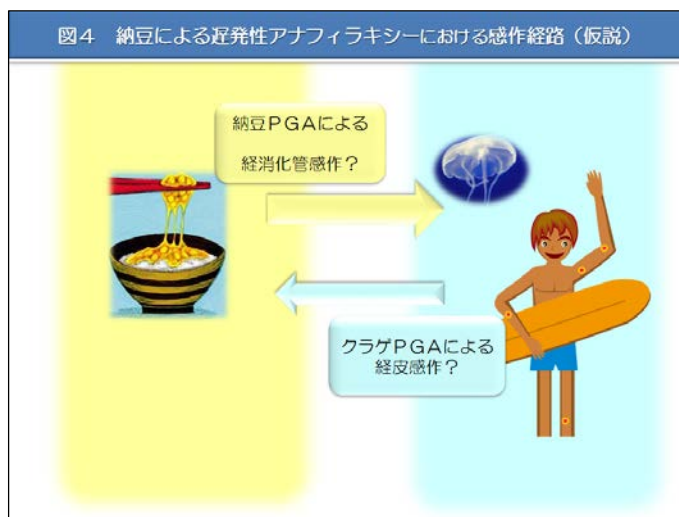
納豆アレルギーの発症機序については、クラゲ刺傷を介した、PGAの経皮感作を疑っています。納豆とクラゲ、全く無関係に見える、この2つには、どのような関係があるのでしょうか？

実は、予てから不思議に思っていたことがありました。患者さんの殆どがサーファーなのです。現在までに当科で診断された患者さんのうち70%がサーファーであり、ダイバーや潜水土まで含めると、実に8割がマリン・スポーツ愛好家です。納豆アレルギーと海との関係について調べていた矢先に、納豆アレルギー患者さんの一人が中華クラゲを食べてアナフィラキシーを発症したことから、新たな感作経路を疑うようになりました。

実は、納豆菌だけではなく、クラゲもPGAを産生するのです。クラゲは、標的となる生き物が触角に触れると、触角細胞の内部でPGAを産生します。PGAの浸透圧調節作用を利用して、ギガパスカルという超高速で、毒針を敵に刺し込むのです。もしそれが確かならば、サーファーが海に漂っている間に、クラゲに繰り返し刺され、クラゲのPGAに経皮感作されても不思議ではありません(図4)。

果たして納豆アレルギーの発症メカニズムは、クラゲ刺傷による経皮感作なのでしょうか？それとも、納豆の経口摂取による消化管感作なのでしょうか？この結論がでるまでには、さらなる解析が必要です。

しかし、いずれにせよ、サーファー歴は、納豆アレルギーにとって重要なKeywordです。当科では、原因不明のアナフィラキシーのスクリーニングに、「サーファー」というKeyword



を加えた結果、2014年度だけで7例も診断に至り、診断効率は格段に向上しました。ただし、サーファー歴がないからといって完全に否定はできません。成人女性や小児例も稀ながら存在します。特に、女性では、PGA含有スキンケア製品による経皮感作の発症リスクにも注意が必要です。

おわりに

今日は、納豆アレルギーの3つの特徴をお話いたしました。

第1に遅発性アナフィラキシーという臨床像、第2に高分子ポリマーのポリガンマグルタミン酸がアレルゲンであること、そして第3にサーファーなどのマリン・スポーツ歴がリスクファクターになり、クラゲ刺傷によるPGAの経皮感作が疑われること、どれも意外な特徴ばかりでした。納豆アレルギーは確かに変わっていますが、これらの特徴を理解していれば、診断は難しくありません。

もしも、原因不明のアナフィラキシーをみたら、

「半日前に納豆を食べていませんか？サーフィンをしませんか？」と尋ねてみてください。

最近では、湘南以外の地域からも納豆アレルギーのサーファーの報告が増えています。今後、さらに症例が蓄積され、納豆アレルギーの全貌が明らかになることを期待しています。

文献

1. Inomata N, Osuna H, Ikezawa Z: Late-onset anaphylaxis to *Bacillus natto*-fermented soybeans (natto). *J Allergy Clin Immunol*, 113:998-1000, 2004.
2. [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*, 94:402-406, 2005.
3. 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.
4. 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*, 60:393-6, 2011
5. 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(4):409-12, 2012
6. 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*, 41:752-3, 2014
7. 猪又直子： 日常皮膚診療に役立つアレルギー百科「納豆アレルギー」 *MB Derma* 2015;229.