



Title	北るもい地域におけるホタテガイ養殖従事者の納豆アレルギーに関する調査研究
Author(s)	黒鳥, 偉作
Description	配架番号 : 2758
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15440号
Issue Date	2023-03-23
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k15440">https://doi.org/10.14943/doctoral.k15440</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/89978">https://hdl.handle.net/2115/89978</a>
Type	doctoral thesis
File Information	KUROTORI_Isaku.pdf



# 学 位 論 文

北るもい地域におけるホタテガイ養殖従事者の  
納豆アレルギーに関する調査研究

(The observational study of natto-induced  
hypersensitivity reactions among scallop  
aquaculture workers in a local area of northern  
Japan)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

黒 鳥 偉 作



# 学 位 論 文

北るもい地域におけるホタテガイ養殖従事者の  
納豆アレルギーに関する調査研究

(The observational study of natto-induced  
hypersensitivity reactions among scallop  
aquaculture workers in a local area of northern  
Japan)

2023 年 3 月

北 海 道 大 学

黒 鳥 偉 作

## 目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
諸言	6 頁
方法	8 頁
結果	10 頁
考察	16 頁
結論	20 頁
謝辞	21 頁
利益相反	21 頁
引用文献	22 頁

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Isaku Kurotori, Takashi Kimura, Wataru Sasao, Masahiko Abe, Hideki Kumagai, Akiko Tamakoshi.

Scallop aquaculture has a potential risk of natto-induced hypersensitivity reactions in a local area of northern Japan.

Allergology International, Volume 72, Issue 1, Pages 128-134, (2022)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

2. Isaku Kurotori, Takashi Kimura, Wataru Sasao, Masahiko Abe, Hideki Kumagai, Akiko Tamakoshi.

The observational study of natto (fermented soybeans) allergy among fishery workers in a rural area.

第13回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会  
2022年6月11日～12日, 横浜.

## 要旨

### 【背景と目的】

納豆アレルギーは極めて稀な食物アレルギー疾患であり、遅発性アナフィラキシーを引き起こし、しばしば重篤化させる。この特徴的な臨床症状から、消化管吸収を遅延させるポリ- $\gamma$ -グルタミン酸がアレルゲンとして考えられている。ポリ- $\gamma$ -グルタミン酸はクラゲに含まれており、クラゲ刺傷によってポリ- $\gamma$ -グルタミン酸が経皮感作され、納豆アレルギーを引き起こす。特に、クラゲ刺傷を受けやすいマリンスポーツが納豆アレルギーの高リスクと考えられているが、同様にクラゲ刺傷を受けやすい漁業従事者の報告は皆無であった。一方、北海道立羽幌病院では、以前から納豆アレルギーを発症する患者がいること、ホタテガイ養殖従事者に納豆アレルギー患者が多いことが経験的に知られていた。しかし、当該地域は豪雪地帯であり、マリンスポーツが盛んな地域ではない。また、なぜホタテガイ養殖従事者のみに納豆アレルギー患者が限定されているのか不明であった。

よって本研究は、第一に当該病院の納豆アレルギーをもつ患者と背景を把握すること、第二に漁業従事者における納豆アレルギーのリスク要因、またホタテ養殖と納豆アレルギーとの関連を明らかにすることを目的とした。

### 【対象と方法】

- (1) 北海道立羽幌病院に、2009年4月1日から2020年8月31日の間に入院した患者を対象とし、納豆アレルギーによるアナフィラキシー患者について電子カルテおよび紙カルテを調査した。
- (2) ホタテガイ養殖に携わるパートタイム労働者および北るもい漁業協同組合の漁業従事者組合員に対して、2021年2月1日から5月31日の間に自記式質問紙を配布した。得られた回答をもとに、ホタテガイ養殖従事者の有無による納豆アレルギーのリスクを多重ロジスティック回帰分析により算出した。さらに、ホタテガイ養殖従事者の中で納豆アレルギーをもつ者ともたない者の特性を比較した。

### 【結果】

- (1) カルテ調査により、調査期間内に食物アレルギーのアナフィラキシーによって入院した患者が29名抽出され、そのうち6名が納豆アレルギーの遅発性アナフィラキシーショックによる入院であった。6名全てがホタテガイ養殖に関係があった。
- (2) ホタテガイ養殖の漁業従事者群211名とホタテガイ養殖以外の漁業従事者群106名から有効回答を得た。二つの群を含め、納豆アレルギーがあると回答した漁業従事者は27名(8.5%)おり、そのうちホタテガイ養殖の漁業従事者群は23名(10.9%)、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群は4名(3.8%)であった。納豆アレルギーをもつホタテガイ養殖以外の漁

業従事者群の 4 名 (3.8%) のうち、3 名が納豆アレルギーを発症した時にホタテガイ養殖に従事していたと回答した。一方、クラゲ刺傷の経験者は、ホタテガイ養殖の漁業従事者群で 36 名 (17.1%)、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群で 49 名 (46.2%) であった。

納豆を避けている、または、納豆を食べたことがない漁業従事者を除き、ホタテガイ養殖の漁業従事者群 (204 名) とホタテガイ養殖以外の漁業従事者群 (104 名) を説明変数とし、納豆アレルギーを従属変数とする他因子を調整した多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、オッズ比は 5.73 (1.46-22.56) であった。さらに、納豆を避けている、もしくは、納豆を食べたことがないと回答した者以外の、ホタテガイ養殖従事者 204 名に注目し、納豆アレルギーがある従事者群 (23 名) と納豆アレルギーがない従事者群 (181 名) の比較検討を行った。納豆アレルギーをもつホタテガイ養殖従事者 23 名のうち、22 名がホタテガイ養殖に従事する前に納豆アレルギーはなかったと回答した。解析の結果、ホタテガイ養殖従事者のうち、網の修繕作業などの経験、高年齢および長期間の経験年数と納豆アレルギーの関連が示された。

#### 【考察】

本研究は、漁業従事者における納豆アレルギーを調査した初めての報告であり、ホタテガイ養殖従事者、特に網の修繕作業を行う従事者と経験年数の長い従事者に納豆アレルギーの高いリスクがあることがわかった。

当該病院のカルテ調査により、納豆アレルギーのアナフィラキシーにて入院した 6 名の患者の詳細を明らかにした。全員がホタテガイ養殖に関係していた。また、納豆アレルギーに特徴的な遅発性アナフィラキシーを呈していた。

漁業従事者への自記式質問紙による横断的研究により、ホタテガイ養殖従事者は、他の漁業従事者と比べて、クラゲ刺傷が少ないにもかかわらず、納豆アレルギーの割合が高いことがわかった。また、他因子を調整して行った多重ロジスティック回帰分析においても、ホタテガイ養殖従事者の納豆アレルギーのリスクが高いことが示された。この結果から、ホタテガイ養殖の経験がこれまでに報告されているクラゲ刺傷とは別の経路によってポリマーグルタミン酸の曝露を受けている可能性が考えられた。

北るもい地域はホタテガイ稚貝を育成する一大産地の一つである。主にザブトン籠や丸籠といった特殊な網を用いて、ホタテガイ稚貝の育成のために海中に数ヶ月以上吊るし、ホタテガイ稚貝が成長するにつれ、より大きく目の粗い網に移し替えていく。その際に、網を一度切ってホタテガイを出す、その後、その網を再利用するため、切った箇所を手で結えるという修繕作業がある。一般的に漁業従事者は安全のためにゴム手袋を装着していることがほとんどである。しかし、ホタテガイ養殖における出荷作業や網の修繕作業は、細かな作業を必要とするため素手で扱うことも多い。網を洗浄する専用の機械はあるものの、海中に吊るしていた期間にこびりついた海の浮遊物を完全に除去することはできず、さら

に、ホタテガイ養殖では専用の網を長年繰り返し使用している。本研究の、網の修繕作業およびホタテガイ養殖の経験年数が納豆アレルギー発症に関係しているという結果から、素手で網に触れることによって網にこびりついた浮遊物に含まれるクラゲおよびポリ- $\gamma$ -グルタミン酸に曝露し、経皮感作を受けたのではないかと推測される。したがって、ホタテガイ養殖そのものが納豆アレルギーを引き起こすのではなく、ゴム手袋を装着するなど素手で網を扱わないことで納豆アレルギーを防ぐことができると考察する。

#### 【結論】

本研究にて、道立羽幌病院における納豆アレルギーの遅発性アナフィラキシーショックにより入院した患者の特性を調査し、納豆アレルギーとホタテガイ養殖の漁業従事者に何らかの関係があることを明らかにした。また、北のむい地域の漁業従事者への自記式質問紙による調査により、ホタテガイ養殖、特に網の修繕作業と長い経験年数に納豆アレルギーのリスクがあることが判明した。そして、網にこびりついた、クラゲやポリ- $\gamma$ -グルタミン酸が含まれる海中の浮遊物に素手で触れることにより、ポリ- $\gamma$ -グルタミン酸に経皮感作を受けている可能性が示唆された。

## 略語表

本文中および図表中で使用した略語は以下のとおりである。

CI Confidence intervals

OR Odds ratio

PGA Poly- $\gamma$ -glutamic acid

## 緒言

納豆は日本伝統の発酵食品であり、日本のみならずアジアや全世界で食されている。また、納豆は健康食品としても知られており、最近の研究では、抗酸化作用や血圧効果作用などにより心血管イベントの抑制や死亡率を低下させる、という報告もある(Katagari et al., 2020; Nagata et al., 2017; Nozue et al., 2017)。その作用には、納豆菌による発酵が重要な役割を担っていると考えられている(Frias et al., 2008)。納豆菌の発酵によって生成される物質の一つに、粘稠成分であるポリ- $\gamma$ -グルタミン酸(Poly- $\gamma$ -glutamic acid: PGA)という生分解性ポリマーが知られている(Richard and Margaritis, 2003)。PGA は分解されにくく保水性があり、さらに腸管内で分解され、吸収されるまでに時間を要する。そのため、化粧品や徐放剤、健康食品などに広く応用されている(Shih and Van, 2001)。

納豆の大豆は発酵によって分解されるため、大豆アレルギーをもつ患者でも納豆が症状なく摂取できる場合があり、納豆は低アレルゲン化された食物として一般的に認識されていた(日本小児アレルギー学会, 2021)。しかし、2000 年に入って、Inomata らが納豆アレルギーという極めて稀な食物アレルギーを報告した(Inomata et al., 2004)。納豆アレルギーは、IgE 抗体を介する I 型アレルギーであるにも関わらず、納豆摂取後数時間から半日後に発症するという遅発性アナフィラキシーをもたらす(Inomata et al., 2004; 日本小児アレルギー学会, 2021)。また、Inomata らは、納豆アレルギーをもつ患者が PGA の含まれる(しかし、納豆は含まれていない)冷凍食品を食べて遅発性アナフィラキシーを発症した症例を報告した(Inomata et al., 2011)。このことから、腸管吸収を遅延させ遅発性アナフィラキシーをもたらす PGA が納豆アレルギーのアレルゲンとして考えられた。さらに、Inomata らは、納豆アレルギーをもつ患者がクラゲを含む食事を食べ、納豆を食べていないにもかかわらず遅発性アナフィラキシーを発症した症例を報告した(Inomata et al., 2014)。クラゲを含む刺胞動物は PGA を産生することが知られている(Weber, 1990)。2014 年に Inomata らの報告した、納豆アレルギーをもちクラゲを食べて遅発性アナフィラキシーを発症した患者はサーファーであり、クラゲ刺傷をしばしば経験していたことから、クラゲ由来の PGA と納豆の粘稠成分由来の PGA に交差反応があり、そして、クラゲ刺傷という曝露によって PGA に経皮感作されると考えられた(Inomata et al., 2014)。さらに、Inomata らは納豆アレルギー患者とその他の食物アレルギー患者を対象としたアンケート調査による横断研究を行い、クラゲ刺傷の機会が多いサーフィンなどのマリンスポーツ愛好者に納豆アレルギーが多いことを明らかにし、マリンスポーツが納豆アレルギーのリスクになると報告した(Inomata et al., 2018)。Inomata らによって提言された、納豆アレルギーを疑った場合のマリンスポーツの経験の有無を聴取する重要性は、2021 年の食物アレルギー診療ガイドラインにも反映され納豆アレルギーの診断に寄与している(日本小児アレルギー学会, 2021)。なお、遅発性アナフィラキシーをもたらす他の食物アレルギーとして、マダニ刺傷を介して galactose- $\alpha$ -1,3-

galactose に曝露・感作され発症する獣肉アレルギー、アニサキスに汚染された海産物を食することにより発症するアニサキスアレルギーが知られている(日本小児アレルギー学会, 2021)。

納豆アレルギーは極めて稀な食物アレルギーであり、先行研究ではその多くが症例報告である(Fukuda et al., 2021; Honda et al., 2014; Ikemoto et al., 2014; Inomata et al., 2004; Inomata et al., 2005; Inomata et al., 2007; Inomata et al., 2011a; Inomata et al., 2011b; Inomata et al., 2014; Suzuki et al., 2020)。さらに、納豆アレルギーの原因となるクラゲ刺傷やマリンスポーツなどのリスクを検討した論文は少ない(Inomata et al., 2014; Suzuki et al., 2020)。小児の納豆アレルギーの症例報告はさらに限られ(Matsubayashi et al., 2010; Mori et al., 2017)、マリンスポーツとの関連を指摘している報告が一症例のみであった(Yamakawa et al., 2020)。納豆アレルギーやリスクについての研究が極めて少なく、なおかつ症例報告に限られている要因としては、納豆アレルギーが納豆摂取後すぐには発症しないことで診断が難しいこと、そもそも納豆アレルギーという食物アレルギーの認知度が低いこと、そして、血液検査などによる簡便な検査方法が存在しないことなどが考えられる。しかしながら、日本は島国であり、クラゲ刺傷は一般的な事象である。また、マリンスポーツと同様にクラゲ刺傷の機会が多いと考えられる職業、例えば漁業従事者に納豆アレルギーを含む食物アレルギーの職業的リスクがあるという報告はこれまでなかった(日本アレルギー学会, 2019)。漁業従事者を対象とし納豆アレルギーのリスクを検討した研究もこれまで皆無であった。

道北の日本海沿岸、北るもい地域に位置する北海道立羽幌病院では、以前から納豆アレルギーを発症する患者がいること、ホタテガイ養殖従事者に納豆アレルギー患者が多いこと、納豆アレルギーによるアナフィラキシーは遷延しかつ重症化することが臨床的に知られていた。当該地域はエビ、タコ、ウニ、ナマコ、海藻、そして、ホタテガイ養殖などの漁業が盛んな地域である。特に、ホタテガイ養殖においては、ホタテガイの幼生であるラーバが採苗でき、ホタテガイの成貝となる稚貝を出荷する、日本有数の地域の一つである。また、当該地域は豪雪地帯であり、マリンスポーツが盛んな地域ではない。にもかかわらず、なぜ納豆アレルギーの患者を当該病院でしばしば経験するのか、先行研究との矛盾があった。また、クラゲ刺傷を受ける機会が多いと考えられる漁業従事者全般ではなく、なぜホタテガイ養殖従事者のみに納豆アレルギー患者が限定されているのか不明であった。よって本研究は、第一に当該病院の納豆アレルギーをもつ患者の背景を把握すること、第二に漁業従事者における納豆アレルギーのリスク要因、またホタテ養殖従事者と納豆アレルギーとの関連を明らかにすることを目的とした。

## 方法

### 1. 納豆アレルギーのアナフィラキシーにより入院した患者の症例検討

北海道立羽幌病院に、2009年4月1日から2020年8月31日の間に納豆アレルギーによるアナフィラキシーにより入院した患者を対象とし、電子カルテおよび紙カルテを調査した。カルテ情報から、年齢、性別、入院期間、職業、納豆摂取から発症までの時間、納豆摂取後の運動、納豆アレルギーを含む食物アレルギーの既往、併存疾患、アナフィラキシーの重症度、最低収縮期血圧、アドレナリン使用の有無を同時に調査した。納豆アレルギーの診断は臨床的診断とし、納豆以外の食物ではその原因が説明できないこととした。アナフィラキシーの重症度はガイドラインを参照し、皮膚・粘膜症状、消化管症状、呼吸器症状、循環器症状、神経症状の各臓器でみられる症状をもとに重症度を示した。すなわち、グレード1(軽症):部分的な紅斑・蕁麻疹・膨疹、自製内の掻痒、部分的な口唇・眼瞼腫脹、口腔内・咽頭違和感、弱い腹痛、嘔気・単回の嘔吐・下痢、間欠的な咳嗽・鼻汁・くしゃみ、元気がない、グレード2(中等症):全身性の紅斑・蕁麻疹・膨疹、強い掻痒(自制できない)、顔全体の腫れ、咽頭痛、自製内の強い腹痛、複数回の嘔吐・下痢、断続的な咳嗽、聴診上の喘鳴、軽い息苦しさ、頻脈(+15回/分)、血圧軽度低下(<100mmHg)、蒼白、眠気、軽度頭痛、恐怖感、グレード3(重症):自制できない持続する強い腹痛、繰り返す嘔吐・便失禁、持続する強い咳き込み、犬吠様咳嗽、明らかな喘鳴、呼吸困難、チアノーゼ、呼吸停止、SpO<sub>2</sub>≤92%、締め付けられる感覚、嘔声、嚥下困難、不整脈、血圧低下(<90mmHg)、重度徐脈、心停止、ぐったり、不穏、失禁、意識消失である(日本アレルギー学会, 2019)。

### 2. 自記式質問紙による横断的研究

#### 対象者

日本国籍のあるホタテガイ養殖に携わるパートタイム労働者および北るもい漁業協同組合の漁業従事者組合員に対して、2021年2月1日から5月31日の間にそれぞれ異なる自記式質問紙を配布した。なお、配布当時、北るもい地域のホタテガイ養殖を行う経営体は25経営体あった。それぞれの経営体には10人から20人程度のホタテガイ養殖を行う漁業従事者が関わっており、また、利害関係の衝突が起こらないよう複数の経営体に関わる漁業従事者はいなかった。

#### 調査内容

性別、年齢に加え、先行文献により納豆アレルギーのリスク因子と考えられているクラゲ刺傷、アレルギー全般のリスクであるアトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、小児期の食物アレルギー歴を質問紙に含めた。また、北るもい漁業協同組合からホタテガイ養殖の具体的な作業内容を把握し、漁、出荷作業、網の修繕、その他の作業、ホタテガイ養殖の

経験年数を質問項目に含めた。

### **統計解析**

全ての項目はカテゴリ変数であり、n(%)を記載した。納豆アレルギーに関連するリスク因子を同定するため、単変量解析および多重ロジスティック回帰分析を行った。単変量解析ではカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を行った。多重ロジスティック回帰分析では、先行文献や臨床的な観点から示唆される変数をモデルに加えた。モデル 1 では年齢、性別、クラゲ刺傷、モデル 2 では年齢、性別、クラゲ刺傷、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、小児期の食物アレルギー歴を調整し、オッズ比(Odds ratio: OR)および 95%信頼区間(confidence intervals: CI)を推定した。有意性の検定は全て両側検定とし、*P*値は 0.05 未満を統計学的有意差があるとした。統計解析には統計ソフト SAS (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

### **倫理的配慮**

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づき行われた。また、北海道大学医の倫理委員会の承認を得た(医 20-030)。調査は匿名とし、質問紙への回答をもってインフォームド・コンセントを得たものとした。

## 結果

### 1. 納豆アレルギーのアナフィラキシーにより入院した患者の症例検討

カルテ調査により、調査期間内に当該病院に入院した患者は 7789 名であり、そのうち食物アレルギーのアナフィラキシーにより入院した患者は 29 名であった。29 名のうち 6 名が納豆アレルギーのアナフィラキシーにより入院し、その全てが納豆摂取から少なくとも 3 時間以上経過してから発症する遅発性アナフィラキシーおよびショック状態を呈していた。その詳細を表 1 に示す。

表 1. 納豆アレルギーによるアナフィラキシーを呈した患者の特徴と経過

症例(No)	1	2	3	4	5	6
年齢(年)	25	40	56	62	66	70
性別	女性	男性	男性	男性	女性	男性
入院時期(月)	5	5	5	4	6	6
職業	ホタテガイ 養殖従事者	ホタテガイ 漁師	ホタテガイ 養殖従事者	タコ漁師	ホタテガイ 養殖従事者	ホタテガイ 養殖従事者
ホタテガイ養殖と納豆摂取との関係	就労する前は食べても問題なかった。	食べる前に胃腸炎症状があった。	就労する前は食べても問題なかった。	5年前にホタテガイ養殖を辞めたため、あえて食べた。	-	同僚から食べないよう言われていたが、あえて食べた。
納豆摂取から発症までの時間(時間)	16	5	7	12	4	3
納豆摂取後の運動	出荷作業	-	-	漁	出荷作業	-
納豆アレルギー	-	-	-	+	-	-
納豆以外の食物アレルギー	-	-	-	-	カニ、エビ	ホッケ
併存疾患	気管支喘息	高尿酸血症	2型糖尿病	高血圧症、 高脂血症、 高尿酸血症	-	高血圧症
皮膚症状グレード	2 ~ 3	2 ~ 3	2 ~ 3	2 ~ 3	2 ~ 3	2 ~ 3
消化管症状グレード	1	2	3	1	1	1

呼吸器症状グレード	2	2	3	1	2	3
循環器症状グレード	3	3	3	3	3	3
神経症状グレード	2	3	3	2	3	2
最低収縮期血圧 (mmHg)	68	96	69	62	70	70
アドレナリン使用	+	+	-	+	+	+

6名全てがホタテガイ養殖に関係があった。クラゲ刺傷の既往についてはいずれもカルテ記載がなかった。6名とも入院後2日目に軽快し、数日間のうちに退院した。食物経口負荷試験は、遅発性アナフィラキシーによる重症化リスクがありいずれも実施されていなかった。また、常勤の皮膚科専門医が不在のため、プリックテストも施行されていなかった。納豆摂取を避けるよう指導後、いずれの患者も再発はしていない(退院後から調査までの日数の中央値:31ヶ月)。さらに、別の食物アレルギーのアナフィラキシーにより入院した患者23名のうち、納豆アレルギーの既往をもつ患者が7名いたが、その全てがホタテガイ養殖と何らかの関係があった。

## 2. 自記式質問紙による横断的研究

ホタテガイ養殖に携わるパートタイム労働者と漁業従事者に対する自記式質問紙による横断的研究の対象者選択および除外基準を図3に示す。

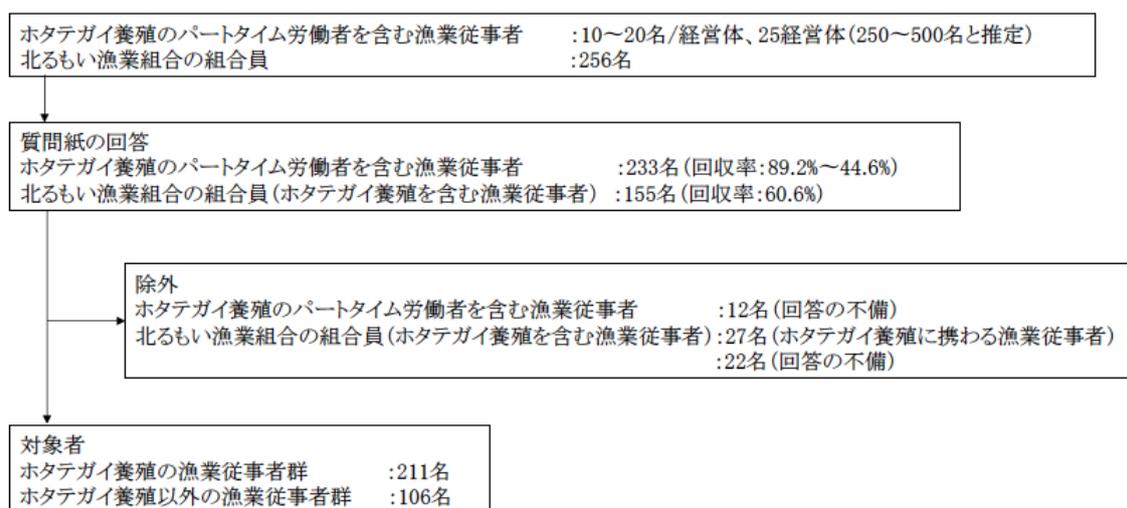


図3. 本研究の対象者選択/除外基準

ホタテガイ養殖の漁業従事者から223名の回答を得た。各経営体には10名から20名

程度の従事者がおり、調査時に 25 経営体あったことから対象者は 250 名から 500 名と考え、回収率を 89.2%から 44.6%と推定した。また、北るもい漁業協同組合の漁業従事者組合員 256 名から 155 名の回答があった(回収率 60.6%)。現在、ホタテガイ養殖に関わっていると回答した漁業従事者組合員は二重回答にあたるため、漁業組合員回答者からホタテガイ養殖に関わる回答者 27 名を除外した。その他、回答不備により 34 名を除外し、ホタテガイ養殖の漁業従事者群 211 名とホタテガイ養殖以外の漁業従事者群 106 名を対象とした。その特徴と単変量解析結果を表 2 に示す。

表 2. ホタテガイ養殖とホタテガイ養殖以外の漁業従事者の比較

	ホタテガイ養殖従事者 (n = 211)	ホタテガイ養殖以外 (n = 106)	P値
	% (数)	% (数)	(カイ二乗検定)
年齢			<0.01
0 - 29 歳	14.7 (31)	3.8 (4)	
30 - 39 歳	15.6 (33)	8.5 (9)	
40 - 49 歳	14.7 (31)	13.2 (14)	
50 - 59 歳	17.1 (36)	18.9 (20)	
60 - 69 歳	22.3 (47)	38.7 (41)	
>70 歳	15.6 (33)	17.0 (18)	
男性	50.7 (107)	99.1 (105)	<0.0001
クラゲ刺傷の経験			<0.0001
あり	17.1 (36)	46.2 (49)	
なし	72.5 (153)	40.6 (43)	
わからない	10.4 (22)	13.2 (14)	
納豆アレルギー			0.07
あり	10.9 (23)	3.8 (4)	
なし	85.8 (181)	94.3 (100)	
避けている	2.4 (5)	0.9 (1)	
食べたことがない	0.9 (2)	0.9 (1)	
アトピー性皮膚炎			0.87
あり	5.7 (12)	6.6 (7)	
なし	85.3 (180)	85.9 (91)	
わからない	9.0 (19)	7.6 (8)	
気管支喘息			0.75
あり	14.2 (30)	12.3 (13)	
なし	80.1 (169)	80.2 (85)	
わからない	5.7 (12)	7.6 (8)	
花粉症			0.03

あり	16.6 (35)	6.6 (7)	
なし	74.4 (157)	80.2 (85)	
わからない	9.0 (19)	13.2 (14)	
小児期食物アレルギー			0.80
あり	7.6 (16)	5.7 (6)	
なし	84.8 (179)	85.9 (91)	
わからない	7.6 (16)	8.5 (9)	

納豆アレルギーがあると回答した漁業従事者は全体で 27 名 (8.5%)、そのうちホタテガイ養殖の漁業従事者群は 23 名 (10.9%)、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群は 4 名 (3.8%) であった。ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群の 4 名のうち 3 名が納豆アレルギーを発症した時にホタテガイ養殖に従事していたと回答した。ホタテガイ養殖の漁業従事者群の 5 名、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群の 1 名は、納豆アレルギーがあるかどうかはわからないが納豆摂取を避けていると回答した。また、ホタテガイ養殖の漁業従事者群の 2 名、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群の 1 名は、これまで納豆を食べたことがないと回答した。ホタテガイ養殖の漁業従事者群の 2 名が納豆アレルギーとクラゲの食物アレルギーを両方もつと回答したが、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群の中にはいなかった。一方、クラゲ刺傷の経験者は、ホタテガイ養殖の漁業従事者群で 36 名 (17.1%)、ホタテガイ養殖以外の漁業従事者群で 49 名 (46.2%) であった。単変量解析により、両群間で年齢、性別、クラゲ刺傷の経験、花粉症の有無に有意差がみられた。

次に、納豆を避けている、または、納豆を食べたことがない者を除き、ホタテガイ養殖の有無を説明変数とし、納豆アレルギーを従属変数とする多重ロジスティック回帰分析を行った。結果を表 3 に示す。

表 3. ホタテガイ養殖の有無を説明変数とし、納豆アレルギーを従属変数とした多重ロジスティック回帰分析

	ホタテガイ養殖以外の 漁業従事者 n/N = 23/211	ホタテガイ養殖従事者 n/N = 4/106 OR <sup>†</sup> (95%CI <sup>‡</sup> )	P 値
クルードモデル	1.00	3.18 (1.07 - 9.43)	0.04
モデル 1 <sup>§</sup>	1.00	4.27 (1.19 - 15.29)	0.03
モデル 2 <sup>¶</sup>	1.00	5.73 (1.46 - 22.56)	0.01

<sup>†</sup>OR: Odds ratio, <sup>‡</sup>CI: Confidence intervals, <sup>§</sup>モデル 1: 年齢、性別、クラゲ刺傷

<sup>¶</sup>モデル 2: 年齢、性別、クラゲ刺傷、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、花粉症、小児期の食物アレルギー歴

ホタテガイ養殖従事ありなしに対する納豆アレルギーリスクは単変量解析の結果 OR3.18(CI: 1.07-9.43)、さらに調整を加えたモデル 1 では OR4.27(1.19-15.29)、モデル 2 では OR5.73(1.46-22.56)であった。

さらに、納豆を避けている、または、納豆を食べたことがない者を除いたホタテガイ養殖従事者の 204 名に注目し、納豆アレルギーがある従事者群(23 名)と納豆アレルギーがない従事者群(181 名)の比較検討を行った。その結果を表 4 に示す。

表 4. 納豆アレルギーの有無で比較したホタテガイ養殖従事者

	納豆アレルギーがあるホタテガイ養殖従事者 (n = 23)	納豆アレルギーがないホタテガイ養殖従事者 (n = 181)	P値
	% (数)	% (数)	
年齢			0.01 <sup>‡</sup>
0 - 29 歳	0 (0)	16.6 (30)	
30 - 39 歳	4.3 (1)	17.1 (31)	
40 - 49 歳	30.4 (7)	13.3 (24)	
50 - 59 歳	13.0 (3)	17.1 (31)	
60 - 69 歳	21.7 (5)	22.1 (40)	
>70 歳	30.4 (7)	13.8 (25)	
男性	43.5 (10)	52.5 (95)	0.66 <sup>†</sup>
クラゲ刺傷の経験			0.52 <sup>‡</sup>
あり	21.7 (5)	16.6 (30)	
なし	65.2 (15)	74.6 (135)	
わからない	13.0 (3)	8.8 (16)	
アトピー性皮膚炎			0.49 <sup>†</sup>
あり	0 (0)	6.1 (11)	
なし	95.7 (22)	84.5 (153)	
わからない	4.3 (1)	9.4 (17)	
気管支喘息			0.51 <sup>‡</sup>
あり	13.0 (3)	13.8 (25)	
なし	78.3 (18)	82.3 (149)	
わからない	8.7 (2)	3.9 (7)	
花粉症			0.34 <sup>‡</sup>
あり	8.7 (2)	18.2 (33)	
なし	78.3 (18)	74.6 (135)	
わからない	13.0 (3)	7.2 (13)	
小児期の食物アレルギー			0.88 <sup>†</sup>
あり	8.7 (2)	6.6 (12)	
なし	87.0 (20)	86.7 (157)	
わからない	4.3 (1)	6.6 (12)	
仕事内容			
漁	26.1 (6)	33.7 (61)	0.64 <sup>†</sup>
出荷作業	91.3 (21)	91.2 (165)	1.00 <sup>‡</sup>
網の修繕	87.0 (20)	58.0 (105)	<0.01 <sup>†</sup>
その他	39.1 (9)	15.5 (28)	0.02 <sup>‡</sup>

経験年数			<0.001 <sup>†</sup>
<5年	4.3 (1)	26.0 (47)	
5年≦, <10年	4.3 (1)	22.7 (41)	
10年≦, <20年	26.1 (6)	26.0 (47)	
20年≦	65.2 (15)	25.4 (46)	

<sup>†</sup>カイ二乗検定、<sup>‡</sup>フィッシャーの正確確率検定

納豆アレルギーありの漁業従事者 23 名のうち、22 名がホタテガイ養殖に従事する前に納豆アレルギーはなかったと回答した。解析した結果、ホタテガイ養殖従事者のうち、網の修繕作業と、漁・出荷作業・網の修繕作業以外のその他の作業、高年齢および長期間の経験年数が納豆アレルギーのあることと関連していた。一方、クラゲ刺傷の有無とは関連を認めなかった。

## 考察

本研究は、漁業従事者における納豆アレルギーを調査した初めての報告であり、ホタテガイ養殖従事者、特に網の修繕作業を行う従事者と経験年数の長い従事者に納豆アレルギーの高いリスクがあることがわかった。

### 納豆アレルギーのアナフィラキシーにより入院した患者の症例検討

当該病院のカルテ調査により、約 11 年間に納豆アレルギーのアナフィラキシーにて入院した 6 名の患者の詳細が明らかになり、その全員がホタテガイ養殖に関係があった。また、納豆摂取から発症まで 3 時間から 16 時間までの時間があり、納豆アレルギーに特徴的な遅発性アナフィラキシーを呈していた。先行研究では、即時型のアナフィラキシーを呈した納豆アレルギーの症例があるが(Ikemoto et al., 2014)、発症時間やアレルギー反応の重症度は納豆摂取の量や患者の健康状態に依存するという報告がある(Inomata et al., 2007)。本研究では、症例 6 が納豆摂取後 3 時間で納豆アレルギー発症しており、遅発性としてはやや早い経過である。また、症例 2 は、納豆を食べる前に胃腸炎症状があり、納豆アレルギーを発症しやすい状態であったことが考えられる。

入院時期をみると、6 名の入院患者全員が 4 月から 6 月の間に入院していた。この時期は、ホタテガイ稚貝を海中から引き上げ、入れ替えや箱入れを扱う時期と一致していた(図 4)。他地域での報告ではあるが、ホタテガイ稚貝には限定的にコノハクラゲが共生していることが報告されている(馬場ら, 2009)。このことから、ホタテガイ稚貝を扱うことでクラゲに接触する可能性が示唆された。



図 4.ホタテガイ養殖作業工程(北るもい漁業協同組合からの資料、許可を得て掲載)

### 自記式質問紙による横断的研究

次に、漁業従事者への自記式質問紙による横断的研究により、ホタテガイ養殖従事者は、他の漁業従事者と比べて、クラゲ刺傷が少ないにもかかわらず、納豆アレルギーの割合が高いことがわかった。また、他因子を調整して行った多重ロジスティック回帰分析においても、ホタテガイ養殖従事者の納豆アレルギーのリスクが高いことが示された。クラゲ刺傷の頻度によって納豆アレルギーの発症確率は変わってくると考えられていることから、本研究のようにクラゲ刺傷の有無を聞く質問項目だけでは不十分であったかもしれない (Inomata et al., 2018)。また、ホタテガイ養殖従事者が自覚していないままクラゲ刺傷を受けている可能性もある。しかし、本研究の結果は、ホタテガイ養殖の経験がこれまでに報告されているクラゲ刺傷とは別の経路によって PGA の曝露を受けている可能性を示している。

### ホタテガイ養殖におけるポリ-γ-グルタミン酸曝露と経皮感作

北るもい地域はホタテガイ稚貝を育成する一大産地の一つである。主にザブトン籠や丸籠といった特殊な網を用いて、ホタテガイ稚貝の育成のために海中に数ヶ月以上吊るしている。海底に沈めない理由は、ヒトデに食されてしまうからである。ホタテガイ稚貝が成長するにつれ、より大きく目の粗い網に移し替えていく。その際に、使用していた網を切ってホタテガイを出す。その後、その網を再利用するため、切った箇所を手で結えるという修繕作業がある。一般的に漁業従事者は安全のためにゴム手袋を装着しているが、出荷作業や網の修繕作業は、細かな作業を必要とするために素手で扱うことも多い(図4)。網を洗浄する専用の機械はあるものの、海中に吊るしていた期間にこびりついた海の浮遊物を完全に除去することはできず、また、ホタテガイ養殖で使用される専用の網は特殊なものであるため、長年繰り返し使用されている。小児が消化管を通して食物に感作されるのに対し、成人の食物アレルギーは経皮的曝露や経粘膜的暴露によって発症する事例が多いことが古くから知られており、花粉症やラテックス手袋によるアレルギーなどがその代表的な例である (Asero and Antonicelli., 2011; Inomata et al., 2015; Lack, 2008)。また、石鹼に含有されていた加水分解コムギによる経皮感作により小麦アレルギーおよび小麦依存性運動誘発性アナフィラキシーを発症した数千もの患者の報告がある (Yagami et al., 2017)。本研究の、網の修繕作業およびホタテガイ養殖の長い経験年数が納豆アレルギー発症に関係しているという結果から、素手で網に触れることによって網にこびりついた浮遊物に含まれるクラゲおよび PGA に曝露し、経皮感作を受けたのではないかと推測する。

### マリンスポーツとホタテガイ養殖の類似性

本研究におけるホタテガイ養殖の長い経験年数が納豆アレルギーの発症に関係しているという結果は、マリンスポーツの頻度や経験年数に影響を受けている可能性を指摘した先行研究と一致する (Inomata et al., 2018)。高頻度、もしくは長時間のマリンスポーツの

経験がクラゲ刺傷の機会を高めることと同様に、ホタテガイ養殖の、特に網の修繕作業の長期間にわたる従事と素手による作業が、網に付着したクラゲおよびPGAを含む浮遊物による経皮感作を蓄積させ、納豆アレルギーを発症させるのではないかと考察する。他方、ホタテガイ養殖そのものに納豆アレルギーのリスクがあるのではなく、ゴム手袋を装着するなど素手でホタテガイ養殖の網を触れないことで納豆アレルギーを防ぐ可能性が示唆される。

### 納豆とクラゲの食物アレルギーの関係性

漁業従事者への自記式質問紙では、2名の漁業従事者が納豆とクラゲ両方の食物アレルギーをもつと回答した。クラゲによる食物アレルギーも極めて稀であるが、繰り返しクラゲ刺傷を受けたことによってクラゲの食物アレルギーを発症したサーファーや漁師の報告がみられる(Imamura et al., 2013; Kawakami and Taga, 2018)。Inomataらは、納豆アレルギーをもつ患者がクラゲの食物アレルギーを発症した症例を報告し、アレルギーがPGAであれば両方の食物アレルギーを発症しうる可能性を指摘している(Inomata et al., 2014)。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、カルテ調査の対象例では納豆アレルギーの診断は臨床的に行っており、食物アレルギーの診断のゴールドスタンダードである食物経口負荷試験やプリックテストは行っていない。しかし、症例1と症例3はホタテガイ養殖に従事する前に納豆アレルギーを含め食物アレルギーはなかった。また、症例4と症例6は、納豆アレルギーが起こる可能性を知りつつあえて納豆を食べていることから、納豆アレルギーが強示唆される。また、いずれの患者も遅発性アナフィラキシーを呈しており、かつ、納豆アレルギー以外で説明可能な食物アレルギーはなかった。遅発性アナフィラキシーを呈する獣肉アレルギーやアニサキスアレルギーを完全に除外できてはいないが、ホタテガイ養殖従事者が獣肉アレルギーの原因となるマダニ刺傷を受ける機会が多いとは言えず、また、アニサキスに汚染された魚介類を選択的に摂取しているとは考えにくい。第二に、カルテ調査では単一の医療機関での後ろ向き調査、漁業従事者への質問紙を用いた調査は限られた地域および小さなサンプルサイズでの横断的な観察研究である。納豆アレルギーの有無は自記式質問紙を用いており、臨床診断ではなく、選択バイアスおよび情報バイアスの可能性がある。また、測定できない交絡因子が存在する可能性がある。しかし、現在、PGA以外の説明可能な納豆アレルギーの原因は指摘されていない。また、極めて稀な納豆アレルギーの疫学調査は過去になく、本研究は納豆アレルギーの研究において新たな知見を与えるものである。納豆アレルギーは遅発性であり診断が難しく、発症自体が稀で報告も限られている。今後、納豆アレルギーをもつ患者を対象とし、IgE測定などの情報集積を行うことで納豆アレルギーの解明、診断方法の確立に寄与できると考える。また、当該地域のみならず他地域のホタテガイ養殖従事者にも同様の納豆アレルギーのリスクがあるかどうか、広範囲のホタテガイ養殖従事者へのアンケート調査および追跡調査が求め

られる。最後に、納豆アレルギーが当該地域特有の現象である可能性も考えられ、この海域でのクラゲの生態学的調査が必要である。

## 結論

- ・道立羽幌病院において、極めて稀な食物アレルギーである納豆アレルギーの遅発性アナフィラキシーショックにより入院した患者の特性を調査し、納豆アレルギーとホタテガイ養殖の漁業従事者に何らかの関係があることを明らかにした。
- ・北るもい地域の漁業従事者への自記式質問紙による調査により、クラゲ刺傷の経験の有無に関わらず、ホタテガイ養殖が納豆アレルギーのリスクである可能性を見出した。特に、ホタテガイ養殖における網の修繕作業と長い経験年数が納豆アレルギーのリスクとして考えられた。
- ・ホタテガイ養殖では、稚貝を入れた特殊な構造をもつ専用の網をその育成のために海中に数ヶ月以上吊している。その網は長年繰り返し使用され、洗浄する専用の機械はあるものの、クラゲを含むこびりついた海の浮遊物を完全に除去することはできない。一般的に漁業従事者は安全のためにゴム手袋を装着している。一方、ホタテガイ養殖従事者は、稚貝の入れ替え作業や網の修繕作業などにて細かな作業を必要とするため、ゴム手袋を使わず素手で扱うことも多い。本研究により、長期間繰り返し使われ、海中の浮遊物が残存する網を素手で直接接触れることにより、PGA に経皮感作を受けている可能性が示唆された。

これまでの納豆アレルギーの報告はほとんどが症例報告であり、漁業従事者、ホタテガイ養殖従事者を対象としアンケート調査による横断研究を行った本研究は、納豆アレルギーの研究においても新たな知見を与えるものである。納豆アレルギーをもつ患者は少なく、遅発性アナフィラキシーを発症することから、詳細な問診がなければ診断困難である。納豆アレルギーの患者情報を集積することは困難であるが、本研究にて当該地域において 20 名を超える納豆アレルギーをもつ者がいることがわかった。今後、納豆アレルギーをもつ対象者を募り、さらに詳細な問診、血液検査などを行うことによって納豆アレルギーの解明、新たな診断方法の探索などの研究が展開できると考える。

ホタテガイ養殖に納豆アレルギーのリスクがある一方、当該地域特有の現象である可能性、そのリスクが限定されている可能性がある。稚貝に共生しやすいクラゲの存在など、この海域でのクラゲの生態学的調査も求められる。また、他地域のホタテガイ養殖にも同様の納豆アレルギーのリスクがあるかどうか、また、加工作業や網の修繕作業を素手で扱っているかどうか、広範囲のホタテガイ養殖従事者へのアンケート調査が今後必要と考える。

納豆アレルギーは臨床医にさえよく知られているとは言い難い。しかし、PGA は医薬品への応用がなされ、徐放剤にも使用されている。そのため、納豆アレルギーをもつ患者は、徐放剤服用後に遅発性アナフィラキシーを呈する可能性がある。マリンスポーツ愛好者やホタテ養殖従事者に納豆アレルギーのリスクがあること、納豆アレルギーがある者に

PGA の含まれる徐放剤による遅発性アナフィラキシーのリスクがあることを、臨床医に周知する必要があるかどうか検討することも今後の課題である。

## 謝辞

本研究にご協力くださった北るもい漁業協同組合の皆様、御指導いただいた北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室教授玉腰暁子先生、助教木村尚史先生、自治医科大学小児科学熊谷秀規教授、道立羽幌病院阿部昌彦院長、道立羽幌病院佐々尾航副院長に深謝します。

## 利益相反

開示すべき利益相反状態はありません。

## 引用文献

- Asero, R., and Antonicelli, L. (2011). Does sensitization to foods in adults occur always in the gut? *Int. Arch. Allergy Immunol.* *154*, 6–14.
- Frias, J., Song, Y. S., Martínez-Villaluenga, C., González de Mejía, E., and Vidal-Valverde, C. (2008). Immunoreactivity and amino acid content of fermented soybean products. *J. Agric. Food. Chem.* *56*, 99–105.
- Fukuda, R., Ouchi, T., Shiiya, C., Yasuda-Sekiguchi, F., Kouno, M., Takahashi, S., Amagai, M., and Takahashi, H. (2021). Urticaria due to natto (fermented soybeans). *Clin. Exp. Dermatol.* *46*, 932–4.
- Honda, T., Michigami, M., Miyachi, Y., and Kabashima, K. (2014). A case of late-onset anaphylaxis to fermented soybeans (natto). *J. Dermatol.* *41*, 940–1.
- Ikemoto, C., Tamagawa-Mineoka, R., Masuda, K., Iida, S., Inomata, N., and Katoh, N. (2014). Immediate-onset anaphylaxis of *Bacillus subtilis*-fermented soybeans (natto). *J. Dermatol.* *41*, 857–8.
- Imamura, K., Tsuruta, D., Tsuchisaka, A., Mori, T., Ohata, C., Furumura, M., and Hashimoto, T. (2013). Anaphylaxis caused by ingestion of jellyfish. *Eur. J. Dermatol.* *23*, 392–5.
- Inomata, N., Osuna, H., and Ikezawa, Z. (2004). Late-onset anaphylaxis to *Bacillus natto*-fermented soybeans (natto). *J. Allergy Clin. Immunol.* *113*, 998–1000.
- Inomata, N., Osuna, H., Kawano, K., Yamaguchi, J., Yanagimachi, M., Matsukura, S., and Ikezawa, Z. (2007). Late-onset anaphylaxis after ingestion of *Bacillus Subtilis*-fermented soybeans (Natto): clinical review of 7 patients. *Allergol. Int.* *56*, 257–61.
- Inomata, N., Osuna, H., Yanagimachi, M., and Ikezawa, Z. (2005). 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.
- Inomata, N., Chin, K., Nagashima, M., and Ikezawa, Z. (2011a). 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.

- Inomata, N., Nomura, Y., and Ikezawa, Z. (2011b). Involvement of poly ( $\gamma$ -glutamic acid) as an allergen in late-onset anaphylaxis due to fermented soybeans (natto). *J. Dermatol.* *39*, 409–12.
- Inomata, N., Chin, K., and Aihara, M. (2014). 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.
- Inomata, N., Nagashima, M., Hakuta, A., and Aihara, M. (2015). Food allergy preceded by contact urticaria due to the same hood: involvement of epicutaneous sensitization in food allergy. *Allergol. Int.* *64*, 73–8.
- Inomata, N., Miyakawa, M., and Aihara, M. (2018). Surfing as a risk factor for sensitization to poly ( $\gamma$ -glutamic acid) in fermented soybeans, natto, allergy. *Allergol. Int.* *67*, 341–6.
- Katagiri, R., Sawada, N., Goto, A., Yamaji, T., Iwasaki, M., Noda, M., Iso, H., and Tsugane, S. (2020). Association of soy and fermented soy product intake with total and cause specific mortality: prospective cohort study. *BMJ.* *368*, m34.
- Kawakami, Y., and Taga, S. (2018). Anaphylaxis due to ingestion of jellyfish with possible evidence of epicutaneous sensitization. *J. Dermatol.* *45*, e23–4.
- Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* *121*, 1331–6.
- Matsubayashi, R., Matsubayashi, T., Yokota, T., Ohro, Y., Fujita, N., Nakashima, Y., Takeda, S., and Enoki, H. (2010). Pediatric late-onset anaphylaxis caused by natto (fermented soybeans). *Pediatr. Int.* *52*, 657–8.
- Mori, S., Tsumagari, S., and Kurihara, K. (2017). A case of a 7-year-old girl with late-onset anaphylaxis to fermented soybeans. *Pediatr. Allergy Immunol.* *28*, 501–2.
- Nagata, C., Wada, K., Tamura, T., Konishi, K., Goto, Y., Koda, S., Kawachi, T., Tsuji, M., and Nakamura, K. (2017). Dietary soy and natto intake and cardiovascular disease mortality in Japanese adults: the Takayama study. *Am. J. Clin. Nutr.* *105*, 426–31.
- Nozue, M., Shimazu, T., Sasazuki, S., Charvat, H., Mori, N., Mutoh, M., Sawada, N., Iwasaki, M., Yamaji, T., Inoue, M., et al. (2017). Fermented soy product intake is inversely associated with the development of high blood pressure: the Japan public health center-based prospective study. *J. Nutr.* *147*, 1749–56.

Richard, A., and Margaritis, A. (2003). Rheology, oxygen transfer, and molecular weight characteristics of poly (glutamic acid) fermentation by *Bacillus subtilis*. *Biotechnol. Bioeng.* *82*, 299–305.

Shih, I. L., Van, Y. T. (2001). The production of poly-(gamma-glutamic acid) from microorganisms and its various applications. *Bioresour. Technol.* *79*, 207–25.

Suzuki, K., Futamura, K., Sato, N., Nakamura, M., Matsunaga, K., and Yagami, A. (2020). Two cases of fermented soybean (natto) allergy diagnosed using the skin prick test and enzyme linked immunosorbent assay for poly- $\gamma$ -glutamic acid. *J. Dermatol.* *47*, e429–30.

Weber, J. (1990). Poly (gamma-glutamic acid)s are the major constituents of nematocysts in Hydra (Hydrozoa, Cnidaria). *J. Biol. Chem.* *265*, 9664–9.

Yagami, A., Aihara, M., Ikezawa, Z., Hide, M., Kishikawa, R., Morita, E., Chinuki, Y., Fukutomi, Y., Urisu, A., Fukushima, A., et al. (2017). Outbreak of immediate-type hydrolyzed wheat protein allergy due to a facial soap in Japan. *J. Allergy Clin. Immunol.* *140*, 879–881, e7.

Yamakawa, K., Inomata, N., Fukuro, K., Sano, S., Nakagawara, R., and Aihara, M. (2020). Fermented soybean-induced late-onset anaphylaxis in a 7-year-old junior surfer. *J. Dermatol.* *47*, e17–8.

馬場勝寿, 宮園章, 河野象威, 久保田信. (2009). 噴火湾におけるヒドロ虫コノハクラゲの養殖ホタテガイ稚貝への共生と防除策. *北水試研報.* *76*, 45–49.

日本アレルギー学会. (2019). 職業性アレルギー疾患. アレルギー総合ガイドライン 2019, 東田有智. (東京, 協和企画), 590–635.

日本小児アレルギー学会. (2021). 食物アレルギー診療ガイドライン 2021, 海老澤元宏, 伊藤浩明, 藤澤隆夫. (東京, 協和企画).