

グルテンフリー穀物 食品と飲料, セリアック病-3

瀬口 正晴 (SEGUCHI Masaharu)^{1,2} 竹内 美貴 (TAKEUCHI Miki)³
中村 智英子 (NAKAMURA Chieko)³

¹ 神戸女子大学, ² 日本穀物科学研究会会長, ³ 神戸女子短期大学

Key Words : グルテンフリー セリアック病

本論文「グルテンフリー穀物 食品と飲料, セリアック病-3」は, “Gluten-Free Cereal Foods and Beverages” (Editted by E. K.Arendt and F.D.Bello) 2008 by Academic Press (ELSEVIER), の第1章 Celica disesse by Carlo Catassi and Alessio Fasano の一部を翻訳し紹介するものである。

病気の広がり と 治療 に対する 新しい 戦略

「セリアック病」の蔓延と病因解明の素早い展開は, 代替療法による新しい戦略を進めることが出来る。特に家族の中で, 誰か一人がすでに罹患している場合, 遺伝的にセリアック病になる可能性が高くなる。各人がグルテンを避けて発症を抑えることができるが, もっと少ないアプローチで大きなインパクトを与える。ゆっくりグルテンの減量を子供の食事に導入すると, 強い免疫原性である食事タンパク質と免疫システムが強力に対処するのを助けてくれるだろう (Stepniak and Koning, 2006a)。またグルテンの抗体には母乳で育てるといい効果がある。それは母乳中の IgA 抗体が病原性微生物に対する防御効果を強めるからである (Ivarsson *et al* 2002)。このアプローチはセリアック病を押さえるのに効果的で, その効能は研究されるべきである。いくつか GFD に代わるものが研究されているがバクテリアのプロリンオリゴペプチダーゼの利用はグルテンペプチドの分解に用いられ, 特に 33-mer を分解し害を除く区分が提案された (Shan *et al*, 2002)。

あるプロリンオリゴペプチダーゼがイースト

から取られ, それはグルテンを胃中で分解し, グルテン特異的 T cell の活性化を十二指腸内で阻害することが述べられている (Stepniak and Koning, 2006b)。グルテンペプチドの固有層の出入りを押さえることを傍細胞透過性を低下させゾヌリンインヒビターを使って可能となり, それは最近の医学研究の施行によって明らかにされている (Branski *et al* 2006)。

腸の tTG の阻害は, グルテンの免疫刺激特性を低下させた。この阻害剤の利用が制限されるのは, tTG は組織損傷の修復に関わることが知られたため, 安全性の問題は論じられるべきだろう。グルテンペプチドの HLA-DQ 分子に結合する事に関する妨害は, もう一つのオプション (いわゆるセリアック “ワクチン”) である。特異的 HLA-DQ ブロッカーは, 選択的に HLA-DQ2 -DQ8 分子をターゲットにし, 他の HLA 分子を損なわずに引き離す。この種のアプローチはそれゆえに安全であるが, 効果的なブロッカーの構築に挑戦するものであろう。さらにいろいろなアプローチ, たとえば前炎症性サイトカイン IL-15 のブロックや IL-p の治療が提案されている。しかし完全に安全な GFD

の代替効果がある時に、患者がこのような多くの二次効果がある治療に入るとどうかは疑がわしい (Stepniak and Koning, 2006b)。

小麦アレルギー

小麦アレルギーは、小麦を含む食品を食べて免疫反応メカニズムで起こされる有害反応である (Hischen huber *et al* 2006)。セリアック病よりは一般的ではないが、小麦アレルギーはこれまで考えられていたよりも多く起きている。特に北ヨーロッパで食物アレルギーに関わっている人は人口のうちの 10～20% という高比率である。病原性メカニズムには IgE- 仲介、および細胞仲介のアレルギーを含む。アレルギー反応を引き起こすグルテン抗体の範囲は広く、そこには α , β , γ , ω - グリアジンと低分子のグルテニンがはいる。試験管中で小麦、ライ麦、大麦タンパク質との間のクロス反応で実験が行われた。食品摂取と症状が現れるまでの時間が直ぐ反応がでる場合と直ぐ反応がでない場合がある。

直ちに起こる反応は、食事摂取後 2～3 時間以内で起こり、主に次のような徴候がある。それは蕁麻疹、あるいはまた欠陥浮腫、アナフィラキシー、むかつき、嘔吐、下痢、鼻炎、気管支閉塞のいずれのうちひとつか、または、それ以上で特徴づけられる。それらは IgE- 仲介であり、ブリックテスト (穴あけテスト, IgE アッセイ、口腔内投与試験) に陽反応のベースに基づく診断である。非迅速反応は数時間から 1～2 日間後、食事摂取後におこり、湿疹兆候、および緩い便、あるいは下痢の特徴がある。これらの患者では、T-cell 仲介病原菌メカニズムは関連する食品を摂取してパッチテストや、口腔摂取試験に陽性であることを基本にして示された。

小麦による運動誘発アナフィラキシーは、子供よりも大人で一般的である。この特徴は予測することが難しく、摂取する小麦量から兆候を示すのに必要な施行量と同様量を診断することが難しく、その量は非常にいろいろである。小麦アレルギーの診断は他の食品のアレルギー同様に症状の観察によって行なわれ、その食品に反応する時間によって行なわれる。最小のアレルギーを引き出す量は、明確に設定することが難しく、患者によって数 mg から数 g とバラバラである。小麦アレルギー患者は、セリアック病患者と同じ処方治療する。即ち GFD である。これらの患者のほとんどはグルテンフリー穀物 (例えばとうもろこし、米、またオート麦) に対して耐性があり、たとえ小麦とこれらの穀物間のクロスアレルギーであったとしてもそうである。各種セリアック病の点とは不一致である。小麦アレルギーは通常、特に子供で起こり、終世のモノではない。

結論

セリアック病は大人同様子供にもある一般的な病気である。病気の範囲は広く、近年には腸外症状 (たとえば貧血、短身長) がこれまでの吸収不良の症状以上に一般的である。医療関係者の高度の関心と血清学的セリアック病テストの自由な選択で、古い病気ではなく多くのものも診断出来る。そこで診療医は病気発見のプロセスの中心の役割をもつ。このユニークな自己免疫疾患に関する多くの鍵となる疑問は未回答のまま残されている。これらの疑問の幾つかに対する回答はセリアック病の病原因そして他の自己免疫病を巻き込んで、病態生理学的メカニズムのよりよい理解を与えてくれ、そこに革新的処理戦略の道を開いてくれるだろう。

参考文献

1. Akoben. A. K., Ramanan, A. V., Buchan, I., and Heller, R. F.: Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Arch. Dis. Child.* **91**: 39-43, 2006.
2. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: celiac sprue. *Gastroenterology* **120**: 1522-1525, 2001.
3. Amundsen. S. S., Monsuur, A.J., Wapenaar, M. C. *et al.*: Association analysis of MY09B gene polymorphisms with celiac disease in a Swedish/Norwegian cohort. *Hum. Immunol.* **67**: 341-345, 2006.
4. Ascher H., Holm. K., Kristiansson, B., and Maki, M.: Different features of coeliac disease in two neighbouring countries. *Arch. Dis. Child* **69**: 375-380, 1993.
5. Barera, G., Mora, S., and Brambilla. P. *et al.*, Body composition in children with celiac disease and the effects of a gluten-free diet: a prospective case-control study. *Am. J. Clin. Nutr.* **72**: 71-75, 2000.
6. Bdioui. F., Sakly. N., Hassine. M, and Saffar. H.: Prevalence of celiac disease in Tunisian blood donors. *Gastroenterol. Clin. Biol.* **30**: 33-36, 2006.
7. Bonamico, M, Mariani. P., and Danesi H. M. *et al.*: Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* **33**: 139-143, 2001.
8. Book, L., Hart, A., Black, J., Feolo. M., Zone, J. J., and Neuhausen, S. L.: Prevalence and clinical characteristics of celiac disease in Down's syndrome in a U.S. study. *Am. J. Med. Genet.* **98**: 70-74, 2001.
9. Branski. D., Fasano. A., and Troncone.R.: Latest developments in the pathogenesis and treatment of celiac disease. *J. Pediatr.* **149**: 295-300, 2006.
10. Cataldo, F., Marino, V., and Ventura. A. *et al.*: Prevalence and clinical features of selective immunoglobulin A deficiency in coeliac disease: an Italian multicentre study. Italian Society of Paediatric Gastroenterology and Hepatology (SIGEP) and "Club del Tenue" Working Groups on Coeliac Disease. *Gut* **42**: 362-365, 1998.
11. Catassi. C.: The world map of celiac disease. *Acta Gastroenteeol. Latinoam.* **35**: 37-55, 2005.
12. Catassi. C., Rossini, M., Ratsch, I. M. *et al.*: Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: a clinical and jejunal morphometric study. *Gut* **34**:1515-1519, 1993.
13. Catassi. C., Ratsch, I. M., Fabiani. E. *et al.*: Coeliac disease in the year 2000, exploring the iceberg. *Lancet* **343**: 200-203, 1994.
14. Catassi. C., Fabiani, E., Ratsch, I. M., *et al.*: The coeliac iceberg in Italy. A multicentre antigliadin antibodies screening for coeliac disease in school-age subjects. *Acta Paediatr. Suppl.* **412**: 29-35, 1996.
15. Catassi. C., Ratsch. I. M., Gandolfi, L. *et al.*: Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* **354**: 647-648, 1999.
16. Catassi. C., Doloretta, Macis, M., Ratsch. I. M., De Virgilis, S., and Cucca, F: The distribution of DQ genes in the Saharawi population provides only a partial explanation for the high celiac disease prevalence. *Tissue Antigens* **58**: 402-406, 2001.
17. Catassi. C., Bearzi, I., and Holmes, G. K.: Association of celiac disease and intestinal lymphomas and other cancers. *Gastroenterol.* **102** (4 Suppl 1) :S79-86, 2005.
18. Catassi. C., Kryszak, D., Jacques, O. L. *et al.*: Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am. J. Gastroenterol.* **102**:1454-1460, 2007a.
19. Catassi. C., Fabiani. E., Iacono, G. *et al.*: A prospective, double-blind, placebo-controlled trial to establish a safe gluten threshold for patients with celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **85**:160-166, 2007b.
20. Ciclitira, P. J., Evans, D. J., Fagg, N. L. K., Lennox, E.S., and Dowling, R. H.: Clinical testing of gliadin fractions in coeliac patients. *Clin. Sci.* **66**: 357-364, 1984.
21. Ciclitira, P. J., Cerio, R., Ellis, H. J., Maxton, D., Nelufer, J. M., and Macartney, J. M.: Evaluation of a gliadin-containing gluten-free products in coeliac patients. *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* **39C**: 303-308, 1985.
22. Clemente, M. G., Musu, M. P., Troncone, R. *et al.*: Enterocyte actin autoantibody detection: a new diagnostic tool in celiac disease diagnosis: results of a multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **99**: 1551-1556, 2004.
23. Collin, P., Thorell, L., Kaukinen, K., and Maki, M.: The safe threshold for gluten contamination in gluten-free products. Can trace amounts be accepted in the treatment of celiac disease? *Aliment. Pharmacol. Ther.* **19**: 1277-1283, 2004.
24. Cook, H. B., Burt, M. J., Collett. J. A., Whitehead. M. R., Frampton, C.M., and Chapman, B. A.: Adult celiac disease: prevalence and clinical significance. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**: 1032-1036, 2000.

25. Corazza, G., Valentini, R. A., Frisoni, M. *et al.*: Gliadin immune reactivity is associated with overt and latent enteropathy in relatives of celiac patients. *Gastroenterology* **103**: 1517-1522, 1992.
26. Csizmadia, C. G. D. S., Mearin, M. L., von Blomberg, B. M. E., Brand, R., and Verloove-Vanhorick, S. P.: An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* **353**: 813-814, 1999.
27. Daum, S., Cellier, C. and Mulder, C. J.: Refractory coeliac disease. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **19**: 413-424, 2005.
28. Drago, S., El Asmar, R., Di Pierro, M. R. *et al.*: Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand. J. Gastroenterol.* **41**: 408-419, 2006.
29. Ejderhamn, J., Veress, B., and Strandvik, B.: The long term effect of continual ingestion of wheat starch-containing gluten-free products in celiac patients. In: Kumar, P. J. ed. *Coeliac Disease: One Hundred Years*. Leeds: Leeds University Press, pp. 294-297, 1988.
30. Fasano, A. and Catassi, C.: Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* **120**: 636-651, 2001.
31. Fasano, A. Berti, I., and Gerarduzzi, T. *et al.*: A multicenter study on the seroprevalence of celiac disease in the United States among both at risk and not at risk groups. *Arch. Intern. Med.* **163**: 286-292, 2003.
32. Gee, S.: On the coeliac affection. *St Bart. Hosp. Rep.* **24**: 17-20, 1890.
33. Gibert, A., Espadaler, M., Angel Canela, M., Sanchez, A., Vaque, C., and Rafecas, M.: Consumption of gluten-free products: should the threshold value for trace amounts of gluten be at 20, 100 or 200 p.p.m.? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **18**: 1187-1195, 2006.
34. Gobbi, G., Bouquet, F., Greco, L *et al.*: Coeliac disease, epilepsy, and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy. *Lancet* **340**: 439-443, 1992.
35. Gomez, J. C., Selvaggio, G. S., Viola, M., Pizarro, B., la Motta, G., and de Barrio, S.: Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 2700-2704, 2001.
36. Greco, L., Romino, R., Coto, I. *et al.*: The first large population based twin study of coeliac disease. *Gut* **50**: 624-628, 2002.
37. Green, P. H. R., Stavropoulos, S. N., Panagi, S. *et al.*: Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 126-131, 2001.
38. Haboubi, N. Y., Taylor, S., and Jones, S.: Coeliac disease and oats: a systematic review. *Postgrad. Med. J.* **82**: 672-678, 2006.
39. Hadjivassiliou, M., Grunewald, R., Sharrack, B. *et al.*: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* **126**: 685-691, 2003.
40. Hakanen, M., Luotola, K., Salmi, J, *et al.*: Clinical and subclinical autoimmune thyroid disease in adult celiac disease. *Dig. Dis. Sci.* **46**: 2631-2635, 2001.
41. Hernandez, L. and Green, P. H.: Extraintestinal manifestations of celiac disease. *Curr. Gastroenterol. Rep.* **8**: 383-389, 2006.
42. Hervonen, Hakanen, M., Kaukinen, K., Collin, P., and Reunala, T.: First-degree relatives are frequently affected in coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *Scand. J. Gastroenterol.* **37**: 51-55, 2002.
43. Hill, I., Dirks, M. H., Liptak, G. S. *et al.*: Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **40**: 1-19, 2005.
44. Hischenhuber, C., Crevel, R., Jarry, B. *et al.*: Review article: Safe amounts of gluten for patients with wheat allergy or celiac disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **23**: 559-575, 2006.
45. Holmes, G. K. T.: Screening for coeliac disease in type I diabetes. *Arch. Dis. Child.* **87**: 495-499, 2002.
46. Holmes, G. K. T. and Catassi, C.: *Coeliac Disease*. Oxford: Health Press.
47. Hovell, C. J., Collett, J. A., Vautier, G. *et al.*: High prevalence of coeliac disease in a population-based study from Western Australia: a case for screening? *Med. J. Aust.* **175**: 247-250, 2001.
48. Hunt, K. A., Monsuur, A. J., McArdle, W. L. *et al.*: Lack of association of MY09B genetic variants with coeliac disease in a British cohort. *Gut* **55**: 969-972, 2006.
49. Ivarsson, A., Hornell, O., Stenlund, H., and Persson, A.: Breast-feeding protects against celiac disease. *Am. J. Clin. Nutr.* **75**: 914-921, 2002.
50. Jansson, U. H. G., Gudjonsdottir, A. H., Ryd, W., and Kristiansson, B.: Two different doses of gluten show a dose-dependent response of enteropathy, but not of serological markers during gluten challenge in children with

- celiac disease. *Acta. Paediatr.* **90**: 255-259, 2001.
51. Johnston, S. D., Watson, R. G. P., McMillan, S. A., Sloan, J., and Love, A. H. G.: Coeliac disease detected by screening is not silent—simply unrecognized. *Q. J. Med.* **91**: 853-860, 1998.
 52. Kaukinen, K., Collin, P., Holm, K. *et al.*: Wheat starch-containing gluten-free flour products in the treatment of celiac disease and dermatitis herpetiformis. A long-term follow-up study. *Scand. J. Gastroenterol.* **34**: 909-914, 1999.
 53. Lewin, R.: A revolution of ideas in agriculture origins. *Science* **240**: 984-986, 1988.
 54. Londei, M., Ciacci, C., Ricciardelli, I., Vacca, L., Quarantino, S., and Maiuri, L.: Gliadin as a stimulator of innate responses in celiac disease. *Mol. Immunol.* **42**: 913-918, 2005.
 55. Louka, A. S. and Sollid, L. M.: HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens* **61**: 105-117, 2003.
 56. Maki, M., Holm, K., and Lipsanen, V. *et al.*: Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with celiac disease. *Lancet* **338**: 1350-1353, 1991.
 57. Maki, M., Mustalahti, K., Kokkonen, J. *et al.*: Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N. Engl. J. Med.* **348**: 2517-2524, 2003.
 58. Meloni, G., Dore, A., Fanciulli, G., Tanda, F., and Bottazzo, G. F.: Subclinical coeliac disease in schoolchildren from northern Sardinia. *Lancet* **353**: 37, 1999.
 59. Monsuur, A. J., Bakker, P. I., Alizadeh, B. Z. *et al.*: Myosin IXB variant increases the risk of celiac disease and points toward a primary intestinal barrier defect. *Nat. Genet* **37**: 1341-1344, 2005.
 60. Norris, J. M., Barriga, K., Klingensmith, G. *et al.*: Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* **290**: 1713-1720, 2003.
 61. Norris, J. M., Barriga, K., Hoffenberg, E. J. *et al.*: Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. *JAMA* **293**: 2343-2351, 2005.
 62. Oberhuber, G., Granditsch, G., and Vogelsang, H.: The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **11**: 1185-1194, 1999.
 63. Peraaho, M., Kaukinen, K., Paasikivi, K. *et al.*: Wheat-starch based gluten-free products in the treatment of newly detected coeliac disease. Prospective and randomised study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **17**: 587-594, 2003.
 64. Ratsch, I. M. and Catassi, C.: Coeliac disease: a potentially treatable health problem of Saharawi refugee children. *Bull. World Health Organ.* **79**: 541-545, 2001.
 65. Sategna-Guidetti, C., Volta, U., Ciacci, C. *et al.*: Prevalence of thyroid disorders in untreated adult celiac disease patients and effect of gluten withdrawal: an Italian multicenter study. *Am. J. Gastroenterol.* **96**: 751-757, 2001.
 66. Shahbazkhani, B., Malekzadeh, R., and Sotoudeh, M., *et al.*: High prevalence of celiac disease in apparently healthy Iranian blood donors. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **15**: 475-478, 2003.
 67. Shan, L., Molberg, O., Parrot, I., Hausch, F., Filiz, F., and Gray, G. M.: Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue. *Science* **247**: 2275-2279, 2002.
 68. Simoons, F. J.: Celiac disease as a geographic problem. In: Walcher, D. N. and Kretchmer, N. eds. *Food. Nutrition and Evolution*. Masson: New York. pp. 179-199, 1981.
 69. Sollid, L. M. and Lie, B. A.: Celiac disease genetics current concepts and practical applications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **3**: 843-851, 2005.
 70. Sood, A., Midha, V., Sood, N., Avasthi, G., and Sehgal, A.: Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J. Gastroenterol. Hepatol.* **21**: 1622-1625, 2006.
 71. Stepniak, D. and Koning, F.: Celiac disease — sandwiched between innate and adaptive immunity. *Hum. Immunol.* **67**: 460-468, 2006a.
 72. Stepniak, D. and Koning, F.: Enzymatic gluten detoxification: the proof of the pudding is in the eating! *Trends Biotechnol.* **24**: 433-434, 2006b.
 73. Valentino, R., Savastano, S., Tommaselli, A. P. *et al.*: Prevalence of coeliac disease in patients with thyroid autoimmunity. *Horm. Res.* **51**: 124-127, 1999.
 74. Vitoria, J. C., Arreita, A., Astigarraga, I., Garcia-Masdevall, D., and Rodriguez-Soriano, J.: Use of serological markers as a screening test in family members of patients with celiac disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **19**: 304-309, 1994.
 75. Zanone, G., Navone, R., Lunardi, C. *et al.*: In celiac disease, a subset of autoantibodies against transglutaminase binds toll-like receptor 4 and induces activation of monocytes. *PLoS Med.* **3**: e358, 2006.