

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol. **12-2**

2005年6月

日本職業・環境アレルギー学会

JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

目 次

ホヤ喘息	勝谷 隆	1
------------	------------	---

BCGワクチン接種におけるラット血清Cry j 1 特異抗体価について	石井 譲治、内藤 健晴 齋藤 正治、石原 正健	16
BCGワクチン接種におけるラットCry j 1特異抗体価	妹尾 淑郎、馬場 鍊	

健常職域男性集団でのアレルギー性疾患と 血清脂質値や炎症マーカーとの関連性	近藤 高明、高木 健三 柴田 英治	22
--	----------------------------	----

日本職業・環境アレルギー学会会則	29
日本職業・環境アレルギー学会役員	31
日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定	32
日本職業・環境アレルギー学会会員名簿	35

第36回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催予告

1. 会 期：平成17年7月22日（金）・23日（土）
2. 会 場：ホテル キャッスルプラザ
〒452-0002 名古屋市中村区名駅4-3-25
TEL：052-582-2121
3. 会 長：高木 健三（名古屋大学医学部保健学科 教授）
4. 事務局：〒461-8673 名古屋市東区大幸南1-1-20
名古屋大学医学部保健学科内
第36回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会
TEL：052-719-1552 FAX：052-719-3009
E-mail：kztakagi@met.nagoya-u.ac.jp
5. 参 加 費：10,000円（懇親会費を含む）
6. 特別企画
特別講演 核内受容体を介した環境化学物質の毒性メカニズムの解明
～特にPPARの抗炎症作用について～
名古屋大学大学院医学系研究科環境労働衛生学教授 那須 民江
職業性喘息の発現機構
群馬大学名誉教授 中澤 次夫
今注目されている即時型アレルギー
聖マリアンナ医科大学東横病院内科教授 中川 武正
気管支喘息と喫煙
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科部長 谷口 博之
シンポジウム アレルギー性疾患発症に関わる環境因子と遺伝因子
座長：坂本 龍雄、川部 勤
教育講演 喘息治療の留意点
愛知医科大学呼吸器アレルギー内科助教授 馬場 研二
7. 総会・評議員会：22日（金）13：00～13：30
8. 懇 親 会
日 時：平成17年7月22日（金）（18：30～20：30）
会 場：ホテル キャッスルプラザ 4F 梓の間
会 費：学会参加費に含まれる

*本学会は、日本アレルギー学会認定医制度の認定学会として認められています。筆頭発表3単位、出席4単位となります。

総説

ホヤ喘息

勝谷 隆

勝谷・小笠原クリニック

はじめに

ホヤ喘息は養殖かきやアコヤガイなどに付着する原索動物の一種であるホヤの体液を吸入し、それに含まれる抗原成分に感作されておきるⅠ型アレルギーによる職業性喘息であり、故光井庄太郎岩手医科大学名誉教授により抗原の確定、命名が行なわれ、故城 智彦県立広島病院名誉院長により体系づけられ、故岡 智広島大学工学部名誉教授によって抗原の解析からエピトープの決定までが行なわれた疾患である(1)(2)(3)(4)。

1963年、「かきの打ち子喘息に関する研究第1報」として神戸市で開かれた第13回日本アレルギー学会総会において最初に発表し、その後1966年4月福岡市で開催された日本内科学会総会でその抗原確定により正式に「ホヤ喘息」と命名することを提唱して以来、40数年の歳月が流れている。

今回はこの間に得られた研究成果および現在も追求を続けているホヤ抗原の解析、そして長年の減感作療法から得られた知見を総括して紹介する。

1. 疫学

広島県におけるカキ養殖は400年の歴史があ

り、その生産量は日本一を誇っている。戦前はカキの従業者（広島ではカキの打ち子と呼ばれる）の間に喘息が起こったという話は聞いていないし、報告もない。

著者がカキの打ち子に喘息が多いことに気付いたのは1960年であり、その頃すでにカキの打ち子の間ではカキ打ちに行くと喘息になる、そして「カキ喘息」という言葉も囁かれていたようであった。

1965年までに、広島県下を中心にカキおよび真珠養殖業者らの中で発見されたホヤ喘息約400例の年度別発生状況を表1に示した（表1）。

カキ養殖場においては最初の症例は1950年に発生しており、その後数年間は広島市を中心に散発的な発生をみるのみであったが、1958年頃から県下各地の養殖場において広範な発生をみるようになった。真珠養殖従業者では1957年に第1例の発生があり、その後はカキ養殖従業者の場合と同様に患者発生の急増傾向が認められた。広島県下の真珠養殖は戦後に三重県から導入されたもので、カキ養殖従業者より遅い発生は、その歴史の新しさを反映したものと思われる。

その後、山口、岡山、愛媛県などのカキおよび真珠養殖場でも相次いで発見されており、また製材業者における症例は輸入された外材が海面貯木場に繁留される間にホヤが木材に着生して発生したものであった。1965年までに広島

〒733-0042

広島県廿日市市地御前2-10-22

勝谷・小笠原クリニック

勝谷 隆

ホヤ喘息

表1 ホヤ喘息の年度別発生状況

年 度	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965
カキ従業者	2	1	1	4		2	1	10	20	21	70	62	93	80		
真珠従業者								1	1			1	2	10	6	12

表2 地域別のホヤ喘息発生状況

地 名		推 定 従業者数	調 査 例 数	健 常 な 従業者数	ホヤ喘息 患 者 数	発 生 率
カキの むき身業者	大 野 町	250	209	150	59	28.2
	廿日市町	250	144	78	66	45.8
	五日市町	300	173	128	45	26.0
	草 津 町	300	162	123	39	24.1
	仁 保 町		160	121	39	24.4
	海 田 町	300	194	107	90	45.6
	矢 野 町	250	268	216	52	19.4
	音 戸 町	300	73	56	17	23.3
	そ の 他		30	22	8	26.7
	計		1416	1001	415	29.3
真珠養殖業者	田 島		30	7	23	76.7
	佐 木 島		14	9	5	35.7
	生口島A		35	26	9	25.7
	生口島B		11	8	3	27.3
	能 美 島		14	5	9	64.3
		計		104	55	49

県下において調査した結果を表2に示した。これらは、すべて著者らが従業者に面接し、問診による病歴聴取とホヤ抗原液による諸検査を行なって確診されたものである。これは広島県沿岸部、島しょ部のほぼ全域にわたっている。なお市町村名は合併によって現在変わっているが、その当時の市町村名を使用した。各発生率は驚くほど高率で最も多いところは45.8%であった。全体では調査したカキ従業者1528名中ホヤ喘息443名、29%であった。

カキ従業者は季節労働者のような性格が強く、正確な従業者数を把握することは困難であったが、これら地域の従業者数は1950名と推定された。調査漏れの従業員が全て健康者であった

と仮定しても、発生率は22.7%となり一般の気管支喘息の発生率に比し著しい高率であったといえる。

カキ従業者の多くは女性を主とする季節労働者により占められているため、本症は女性に多いが発生率に性差はなく、好発年齢もみられない。60歳以後の発病者も多く、一般喘息の高齢者にアトピー型喘息が少ないことと比べると興味ある事実であった。

カキの仕事に従事してから発病までの期間は少なくとも1～2ヶ月を要し、ほぼ半数が5年以内に発病していた。しかし、中には15年以上従事して初めて発病したものもあった。

アレルギーの素因については血族に喘息のあるものは、本症33%、一般喘息63%、健康従業者12%であった。これは本症の発生にはアレルギー素因が関与し、また一般喘息より素因の少ないものまで発病したことを示している。

II. 原因の検索

1. ホヤ抗原液の作成と皮膚反応

本症の発症状況が極めて特徴的であることから、本症はかき打ちに際して飛散する物質を吸入することによって起こるアレルギー疾患であることを推定することが出来る。そこで著者らは飛散物として推定出来る物質中より、かき、かき殻、かき殻に付着して成長するホヤならびにかき筏、かきひびなどに使用される竹を選び、これらから抗原液を作成し本症、健康な打ち子、一般喘息に皮膚反応を行なった。

その結果は、ホヤ抗原液による反応は極めて特異的で本症にのみ著明に高い陽性率が認められた。これはホヤが本症の原因抗原として重要な因子であることを示唆するものであった（表

表3 皮膚反応の成績

抗原	皮膚反応	健常な打ち子		カキの打ち子喘息		一般の気管支喘息	
		陰性	陽性 (%)	陰性	陽性 (%)	陰性	陽性 (%)
カ	キ	65	0(0)	65	3 (4.4)	52	2 (3.7)
カ	キ 殻	65	(0)	66	2 (2.9)	46	1 (2.1)
	養殖用の竹 (くだ)	64	1(1.5)	66	1 (1.5)	49	0 (0)
ほ	混合抗原	450	42(8.5)	38	398 (91.3)	147	23 (13.5)
	しろほや A	58	4(6.4)	23	87 (79.1)	24	0 (0)
	B	62	4(6.1)	21	108 (83.7)	18	5 (21.7)
	えほや A	5	0(0)	7	27 (79.4)	16	3 (15.8)
や	B	59	6(9.2)	23	102 (82.3)	14	6 (30.0)
	ゆうれいほや A	513	11(2.1)	151	184 (54.9)	29	2 (6.4)
	B	57	9(13.6)	19	110 (85.3)	14	6 (30.0)

Aは岩手医科大学アレルギー研究室、Bは鳥居薬品株式会社において作製した。

3)。

2. 吸入による誘発試験

5～10倍のホヤ抗原液による吸入誘発試験を本症の9例に実施し、4例に誘発を認めた。

3. Prausnitz-küstner反応 (P-K反応)

本症23例、一般喘息7例にP-K反応を実施したところ、前者では全症例においてホヤ抗原に対して陽性を示し、後者は全て陰性であった。当時は、まだ IgEは発見されておらず、P-K反応が本症の血清中にホヤに対する抗体の存在を示す唯一の方法であった⁵⁾。

4. Schultz-Dale反応 (S-D反応)

ホヤ抗原液を使用し、モルモットを感作し、腸管を摘出してS-D反応を行ない、典型的な収縮反応が認められた⁶⁾。

以上の結果から本症を正式に「ホヤ喘息」と命名し、1966年福岡で開催された内科学会総会において発表した。

Ⅲ. かき養殖法の変遷とホヤ喘息の発生

本症の原因がホヤであることが解明されたが、ここで近年になってなぜ急激な発生をみるに至ったのか、その理由を考えてみたい。

広島県におけるかき養殖は400年の歴史をもつとされているが、この間にかき養殖法、養殖場は大きく変遷した。養殖法は古くは地蒔き式

とひび建て式の2法で長年ほとんど変化なく続いたが、昭和初期頃から簡易垂下式が始められるようになり、戦後になってこれを拡大、改良した筏式があらわれ、年々普及してゆき、これによりかきの収穫量は飛躍的に上昇し、昭和27～28年以降は筏式養殖時代に入った。

地蒔き式、ひび建て式は沿岸浅部が養殖場として利用され、簡易垂下式でも水深5～6mまでの水域が利用されるに過ぎず、沿岸浅部の域を出ない。筏式は竹または木材で9×18m前後の筏を作り、これより10m以上の針金を500～600本垂下し貝殻を吊るして養殖が行なわれる。この方法により養殖場は沖合深部に移動し、養殖可能な漁場面積は飛躍的に拡大した⁷⁾。

一方、ホヤの分布、生態などは当時ほとんど知られていなかった。元来ホヤは潮間帯に生息することではなく、低潮線以深の比較的陸水の影響の少ない水域に分布するもので、地蒔き式やひび建て式養殖場のような潮間帯には出現せず、簡易垂下式のような陸水の影響の強いところでは多少生息することはあっても、その数は少ない。またホヤ類中ことにシロボヤは世界的に広く分布し、船底に付着して分布域を広げるという。船舶の往来の多い瀬戸内海に大量の筏式養殖場が出現したことは、ホヤ類に格好の付

着増殖の場を与えたことになり本症の発生を惹起したものと考えられる。

さらに、本症の発生を助長したのは劣悪な作業環境にあったと考えられる。当時のかき打ち作業場は、いわゆる掘建て小屋で寒風を避けるため、当時売り出されたビニールを張り巡らせ、あたかも動物の感作実験をさえ思わせる環境であった。そして、広島のごくからの伝統ともいえる独特の槌を用いてかきの殻の一部を叩いて壊して剥き身する方法はホヤの体液の飛散を来し、感作された「カキの打ち子」の間に高率の発生を来したものと考えられた。

このことは広島において唯一ナイフによる剥き身の方法を採用しているN漁業株式会社（主として輸出向けのカキ缶詰を製造）の調査で123例中21例、発生率は17.1%と他の作業場と比べ低率で、しかも典型的な喘息症状を示したものは2例に過ぎず、ほとんどが軽症であったことから実証された。

また、広島と同様にかきの養殖の盛んな三陸沿岸の調査では喘息症状を有するものは発見されず、その理由としてかき殻にホヤの付着がないこと、剥き身がメスを用いていることがあげられている⁹⁾。さらに、韓国南部海岸地方における調査でも286名中なんらかのアレルギー症状のあったものは34例であったが、そのほとんどは皮膚症状と結膜炎症状で喘息型は1例のみであったという。そしてFDA承認の工場設備とナイフによる剥き身がその理由であろうと記載されている¹⁰⁾。

以上を要約すると、本症の原因物質はホヤであり、高率発生条件として、ホヤの大量発生に至った筏式養殖法の普及、広島独特の剥き身方法、そして作業環境の悪さがあげられ、これはそのまま予防対策につながるものであった。

IV. ホヤ

ホヤは海の付着動物で、原索動物門、尾索綱、海鞘（ホヤ）亜綱に属し、日本近海には200種類以上のものが知られている。しかし、著者ら

がホヤ喘息を見出し、報告した当時はホヤは一般には勿論、生物学者の間でも大して知られた動物ではなく、一部の学者がコツコツと研究している動物に過ぎなかった。東北地方であれば食用のマホヤがあり、理解してもらえるのだが、西日本では見たことも聞いたこともないという人が多く、わかってもらえない。

しかし、昭和天皇がホヤ研究の大家であったことは有名で「相模湾海鞘類図譜」という立派な著書が出版されている¹⁰⁾。

この本は詳細なホヤの分類図譜であり、当時は唯一のホヤに関する単行本であった。

瀬戸内海で養殖中のカキやアコヤガイに付着するものは、主にシロボヤ *Styela plicata*、エボヤ *Styela clava*、ユウレイボヤ *Ciona intestinalis*、およびイタボヤ *Botrylloides violaceum* などがあるが、いずれも干出に対して弱く、水揚げされると出水孔より多量の体液を吐出し、比較的短時間のうちに死滅する。この際、カキ殻、アコヤガイ、真珠網などを汚染した体液は、カキの剥き身作業やアコヤガイ、真珠網などの付着物除去作業などに際して、水滴状ないし微粉状となって飛散し、これを吸入した一部の人が感作されて発病したのであろう。

V. ホヤ喘息の症状

ホヤ喘息の症状は呼吸困難、喘鳴、咳など一般的な喘息と異なる点はないが、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎の合併例が多く枯草熱に類似する。著者らは患者の訴える主症状により本症を表4に示すごとく4型に分類している（表4）。これら4型に共通する点は症状が作業に従事しホヤの体液成分を吸入した場合にのみ発生し、そのような環境から離れば自然に寛解する点であり、このことがまた、ホヤ喘息と他の一般気管支喘息との相違点でもある。

この分類による1型はアレルギー性鼻炎、2型は（アレルギー性）気管支炎で激しい咳を生じるが、熱はない。咳は作業中始まり、夜間に

表4 ホヤ喘息の病型

ホヤ喘息の病型		病型の推移	
1型 鼻炎型	作業場に入ったり、カキの剥き身作業を行なったりすると、くしゃみが頻発し、水様性鼻汁分泌、鼻閉などがおきる。	1→4D	9例
		1→4A→4D	8例
		1→4A	2例
		1→4B	2例
		1→2→4A→4D	1例
2型 気管支炎型	激しい咳嗽を生じるが発熱はない。咳嗽は作業中に始まり、次第に増強して夜間にもっとも強く、人によっては翌朝まで続く。喀痰は粘潤で切れにくい、鎮咳剤はあまりきかない。	1→2→4D	1例
		1→4C	1例
		1→4D	1例
		2→4C	21例
		2→4D	8例
		2→4A→4D	2例
3型 喘息型	多くは作業に従事した日の午後から夜にかけて症状が起きる。喘鳴と呼吸困難が主症状で、起坐呼吸となる。喀痰は排出困難である。	2→4C→4D	2例
		2→2	1例
		3→4C	2例
		3→3	1例
		3→4C→4D	1例
		4A→4D	33例
4型 混合型	上記各型の混合するもので、4A型：鼻炎・気管支炎型、4B型：鼻炎・喘息型、4C型：気管支炎・喘息型、4D型：鼻炎・気管支炎・喘息型などがある。	4D→4D	10例
		4C→4D	5例
		4C→4C	3例
		4A→4A	1例

最も激しい。鎮咳薬、燐酸コデインなどはあまり効果を示さず、むしろ気管支拡張薬の方が効果がある。3型は気管支喘息、4型はこれらの混合型であるが、一般に1型、2型、4A型などは軽症型、3型、4B型は中等症、4C、4D型重症型に属している。

ホヤ喘息にみられる病型は患者によって一定不変のものではなく、発病後の経過とともに病型もまた推移する。この推移は急速に経過する場合も、ごくゆっくり推移するものもあって一様ではないが、一般にくしゃみ、鼻汁分泌、咳などの感冒様症状で始まり、次第に喘鳴、呼吸困難などの喘息症状に移行するものが多い。一般の気管支喘息も病歴を詳細に見れば、このような経過を取るものがみられるが、ホヤ喘息は単一抗原によるアレルギー性喘息であり、典型的な推移を示していると考えられる。

1型の鼻炎型、2型の気管支炎型をホヤ喘息に含めたのは、表4にみられるように、そのほ

とんどが4C型、4D型に移行しているからであり、昨今いわれてきたone airway one diseaseの概念を先取りしたとも言えるかも知れない。また2型の気管支炎型は近年提唱されている咳喘息そのものとも考えられる。著者らはこの2型を喘息の亜型または前段階と考えていた。

VI. ホヤ喘息の予防

ホヤ喘息発見当初の本症発生率は推定従業者250名中36%と著しく高率であったが、ホヤが強力な抗原性を持つことに加えて、従業者が劣悪な環境下におかれていたことを考慮すると、この数値は必ずしも驚嘆に値するものではない。防寒のため閉鎖され、ビニールシートで目張りされた狭い部屋で、6ヶ月間早朝より夕刻まで、連日抗原に暴露され続けた姿は動物の感作実験を彷彿させるものがあった。

近年、生活の近代化、洋風化にともなってアレルギー疾患は増加傾向にあり、気管支喘息に

においても増加が指摘されているが、なお数%の範囲内にとどまっている。

ホヤ喘息の患者のほとんどは、カキの仕事をしなかったならば喘息にはならなかったはずである。

アレルギー性疾患治療予防の原則は原因抗原からの回避であり、職業性喘息では患者の配置転換や転職の指導は最も効果的な発症予防法である。しかし、これらでは患者は天職を、業者は熟練した職人を失うことになる。本症の発生率が高いことを考えると、その完全実施は社会問題にもなりかねない。著者らは次善の策として1964年、次のような5項目を提案し、業者関係機関にはかるとともに経時的な追跡調査も実施してきた。

「カキの打ち子」喘息の予防

- 1) カキの剥き身作業を行なう以前に、ホヤを徹底的に除去するようにする。
- 2) カキ殻を充分水洗してから剥き身作業を行なう。
- 3) 作業中はマスクを着用する。
- 4) 作業場を広くし、換気につとめる。
- 5) 剥き身に当たっては、現在採用している槌によるカキ打ちを廃止し、ナイフによる剥き身法にあらためる。

しかしながら、作業場の設備や環境の根本的な改善には多額の出費を必要とし零細な業者の多い関係から実行はなかなか困難であった。

ところが、1966年たまたま発生した食中毒事件をきっかけに食品衛生、経営合理化の面から共同作業場の建設を始め作業場の改善が行なわれるようになった。そして1967年、広島県がカキ処理に関する食品衛生条例を改正し、厚生省の基準を上回る厳重な規制を実施したことが環境の改善に大きく影響したようである。

作業場は広く、明るくなり、換気装置も設備され、カキを水洗するための浄化プールも義務づけられた。

そして威力を発揮したのは回転式カキ洗浄機

である。1967年頃から各作業場に設置されるようになった。

水揚げされたカキは回転する金網の中で、上方より落下する海水により洗われ、ここでホヤなどのカキ殻付着生物の大半が除かれ、ベルトコンベアにより浄化プールに運ばれ、浄化、紫外線殺菌された海水で20時間浄化される。

剥き身方法の変更は、400年の伝統の壁に阻まれ実現せず、もっぱら槌の改良が行なわれた。1963年頃の槌は先端が角型でカキ殻の一部を叩き壊し、槌の先端をこじ入れて貝柱を切るという操作を行なうため飛散物の量が多かったが、1965年頃からは先端が尖り、刃がつけられたためナイフに比べても遜色のない切れ味となった。熟練した打ち子は一打ちの操作で殻をあけることが可能となった。

活性炭フィルターの入った簡易防塵マスクは発症防止、症状軽減に効果があったが、わずらわしいこともあってなかなか徹底せず、ホヤ喘息患者だけがその効果を知っていて使用しているのが現状である。

このような業者、関係機関の努力によって顕著な発生率の低下、喘息症状の軽減がもたらされた。

先に述べたように、著者らは経時的に調査を行ってきたが、その結果を表5に示した(表5)。

1963年に36%という著しく高かった発生率は、1968年には30.1%、1976年には21.7%と急激に低下したが、その後は20%前後の値で推移して低下傾向がみられなくなった。これはカキ従業者の中に従業期間が10年、20年以上に及ぶ長期従業者が多いことによるもので、1988年以降の新規従業者のみに限定してホヤ喘息の発生率をみると、患者は従業者74名中8名、10.8%で低下傾向の続いていることが伺われた。また、これらの期間には患者でありながら作業に従事しても喘息症状を起こさなくなったものが増加しており、有症ホヤ喘息例のみに

表5 広島県廿日市市におけるホヤ喘息発生率と重症度の推移

	1963	1968	1976	1984	1988	1992	1997
発 生 率							
従業者数	250	299	374	364	417	263	226
ホヤ喘息	90	56	59	27	35	21	16
発 生 率	36.0	18.7	15.8	7.4	8.4	8.0	7.1
重 症 度							
重 症	19	1	1	0	0	0	0
中 等 症	23	7	8	2	0	0	1
軽 症	23	29	28	15	14	14	16

ついてみると1984年以降は従事者の7～8%となっており、著しい成果のあったことは明らかであった。

さらに重症度についてみると、1963年には29.2%にも及んだ重症例は急速に減少に向かい、1984年以降は皆無となった。一方、軽症例の占める割合は1963年の35.4%から急増に転じ、1988年以降はほとんどが軽症例となった。

これは原因抗原の判明した職業性喘息においては衆知を集めて作業方法や作業環境に種々の改善を加えるならば、疾患の発生頻度を低下させ、重症度を軽減させ得る実証であろうと考えられる^{11) 12) 13)}。

VII. ホヤ抗原の分離精製

ホヤ抗原の分離精製は1969年、当時の広島大学工学部発酵工学科岡研究室との協同研究により始まった。そのきっかけは当時、特異的減感作療法に使用していたDextrose Phenol法(D-P法)の副作用である。この抗原液は広範囲のホヤの抗原成分を含む抗原であったが、75.8%という高い有効率を示した。しかし、9.2%の症例に副作用がみられ、アナフィラキシーショックこそなかったが、中には重症発作の誘発例もあった。また十分な効果が得られるまでには4ヶ月以上の期間を要した^{14) 15)}。抗原を精製してもっと副作用のない効果的なものはできないかと模索しているとき出会ったのが当時の大阪大学山村内科のTuberculin active

peptide (TAP) 法であった。このTAP法による抗原の特徴は、皮内反応はDP法抗原と同様に高い陽性率を示したが、結膜反応においては陽性反応を示す症例がほとんどみられなかったことである。しかも減感作療法の有効率はDP法と差はみられなかった。これは吸入誘発反応などの粘膜反応が陽性を示す抗原が真の原因抗原であるという一般的な通念に疑問を持つとともに減感作療法には抗原活性を示す成分の一部は不必要ではないかと考えさせられる結果であった^{16) 17)}。

1. ホヤ抗原の精製

こうして、ホヤ抗原の分離精製が化学的また免疫化学的手技を駆使して開始された^{18) 19)}。

まず、シロボヤ体液の飽和硫酸による沈澱をゲル濾過し、低分子側から順にA, B, C, D, E, F, G分画に分離し、皮膚反応活性のある分子量約10万、2万の分画を再クロマトし、それぞれG-2, E-2を得た。これらをさらにアニオン交換クロマトグラフにより再精製し、より均一性の高い酸性糖蛋白Gi-2, Ei-2を得たが、なお生化学的、免疫化学的な均一性は必ずしも充分とは言えなかった。そこで、ラジオイムノアッセイ(RIA)によるモニターのもとで両分画を精製し、Ei-2のなかの主要抗原成分Ei-Mを、またGi-2から分子量的に均一な活性成分Gi-repを分離した。

このような過程の中で、この二つの分画に結膜反応活性がないことがわかり、Ei-Mのさら

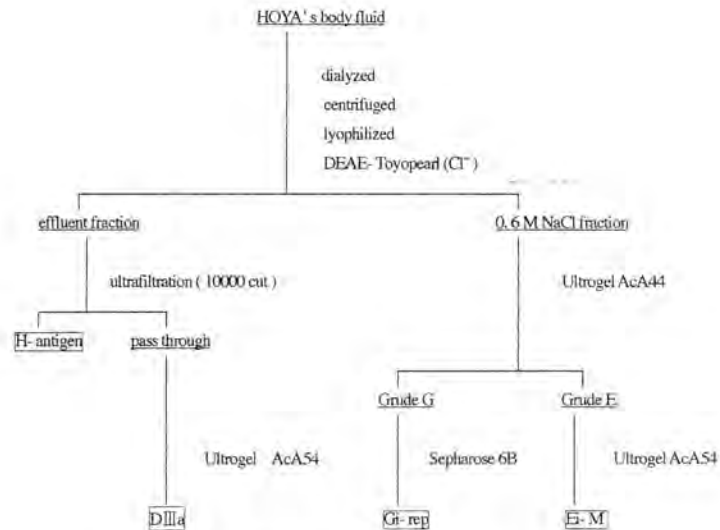


図1 ホヤ抗原の精製

に低分子側のD画より結膜反応活性のあるDⅢaを分離した(図1)。

これらH、Gi-rep、Ei-M、DⅢaの4抗原は100℃30分の加熱に安定で、凍結乾燥するとゼラチン様の外観を持つ固形物となり長期保存に耐える。分子量はそれぞれ100万以上(H)、10.6万(G)、2.3万(E)、1万(D)で組織分析の結果、いずれも多量のアミノ酸と硫酸およびリン酸を含む酸性糖蛋白であると認められた。なおDⅢaはウロン酸含量が高く、硫酸およびリン酸含量が他より著しく低く弱酸性を示す糖蛋白であった。

RIA, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) による各抗原に対するウサギ、マウス、モルモット抗血清との交差反応性の解析から、それぞれの抗原のエピトープ構成は、いずれの抗原にも共通に存在するα型、Ei-MおよびDⅢaに存在するβ型、さらにDⅢaにのみ存在するγ型エピトープから成り立っていることが明らかになった(表6)。

ホヤ喘息患者では皮内反応は4抗原全てが強い陽性反応を示したが、結膜反応、吸入誘発反

応で陽性を示したのはD抗原のみであった。ここで図らずも結膜反応陽性抗原の分離がみられたのである。

治療に用いる抗原の精製にあたっての危惧は、単に夾雑物をのぞくのであれば問題にはならないが、二つの不安がある。一つはアレルギー性が凝縮されて副作用が強くなるのではないか、もう一つは免疫原性が減少するのではないかということである。

ホヤ抗原の場合には幸いにも結膜反応の抗原の分離により副作用のない減感作療法の可能性が示唆されたのである。

2. ホヤ喘息に特異的なホヤ抗原エピトープ

これら分子特性および抗原機能を異にするホヤ抗原に存在する喘息特異的なエピトープとRIAで検出されるα型エピトープとの関係、また活性の糖蛋白質の構造部分での存在部分について検討を行なった。

α型エピトープのみを含むGi-repと発症抗原と思われるDⅢaについて物理化学的および酵素処理の*in vitro* (RIA), *in vitro* (皮内反応) 活性に及ぼす影響をみた。

表6 ホヤ抗原の免疫・科学的性質

	H	Gi-rep	Ei-M	DIII a
分子量(万)	100>	10	2.3	1
化学的性質	糖蛋白	糖蛋白	糖蛋白	糖蛋白
抗原決定基	α	α	$\alpha\beta$	$\alpha\beta\gamma$
存在部位	α :糖鎖	α :糖鎖	α :糖鎖 β :蛋白鎖	α :糖鎖 $\beta\gamma$:蛋白鎖
皮内反応	+++	+++	+++	+++
結膜反応	—	—	—	+++
減感作療法	実施せず	有効	著効	無効
特異IgE		→	→	→
特異IgG		↑	↑↑↑	→

Gi-repの*in vitro*活性は酸、アルカリ、および熱処理に対してかなり安定であったが、*in vitro*活性は酸と熱処理には安定であるが、アルカリ処理には不安定であった。過ヨウ素酸酸化するとアミノ酸、フコースなどが顕著に減少し、それに伴って両活性の低下がみられ、反応終了時にはほとんど消失した。同様な結果がDIII aでも得られた。さらにプロナーゼ処理により*in vitro*活性の低下が認められるものの活性の30%はなお保存されていた。一方、*in vitro*活性は処理後もそのほとんどが保存されていた。

したがって、皮内反応に寄与するホヤ抗原特異的エпитープはRIAで検出される α 型エピトープと挙動をとともにし、その大部分が糖鎖上に存在する特定の構造にあることが示唆された。

3. エピトープ構造の解析

Gi-repから切り出したO-グリコシド糖鎖およびN-グリコシド糖ペプチドの皮内反応活性は過ヨウ素酸酸化により消失した。これら糖鎖の構成糖分析、メチル化分析、NMR解析およびFAB-MS (fast atom bombardment mass spectrometry) により、皮内反応活性発現に必須な最小構造単位として五糖アルコールの構造をGalNAc α 1 $\rightarrow$ 2 Fuc α 1 $\rightarrow$ 3 (GalNAc β 1 $\rightarrow$ 4) GlcNAc β 1 $\rightarrow$ 3 GalNAc-olと決定した。これをN-アセチルヘキソサミニダーゼ処理して

非還元末端に存在する2分子のGalNAcを切断すると皮内反応が消失した。同様な結果がGi-repよりも高分子で、 α 型エピトープのみを含むH抗原から切り出した糖鎖からも得られ、これら糖蛋白質性抗原の糖鎖上のGalNAc β 1 $\rightarrow$ 4GlcNAc β 1 $\rightarrow$ およびGalNAc α 1 $\rightarrow$ 2 Fuc α 1の非還元末端ではじまるオリゴ糖構造が、ホヤ喘息特異的なエピトープとして機能していることが明らかになった。これは天然物アレルギーにおける皮内反応特異的アレルゲンのエピトープ構造の解明としては、初めての例である。

以上のホヤ抗原の分離、精製そしてエピトープの解明は次項に述べるホヤ喘息の治療、特異的減感作療法に強力な精製抗原を提供することとなった²⁰⁾。

VIII. ホヤ喘息の治療

1. 対症療法

ホヤ喘息の症状はホヤ抗原暴露で必発し、作業を休めば自然に寛解するほかは、一般の気管支喘息と大きく異なるところはない。従って、鼻炎症状のあるものに対しては抗ヒスタミン薬が、喘鳴、呼吸困難には交感神経刺激薬やテオフィリン薬が良好を奏する。またDSCGを始めとする抗アレルギー薬、さらには吸入ステロイド薬が著効を奏することは言うまでもない^{21) 22) 23)}。しかし、これらの効果はあくまでも対症的に過ぎない。薬物を使用しないで作業に

従事すると喘息症状が直ちに再現するのが常である。

2. 減感作療法

近年、気管支喘息は気道の慢性炎症性疾患であるとされ、治療には吸入ステロイド薬が第一選択薬として汎用される傾向にある。そして、喘息症状のコントロールが比較的容易になったことから、1911年Noonらによって始められて以来、長い歴史を持ち、わが国においても高い実施率を持っていた減感作療法の実施率が著しく減少してしまったのが現状である。しかし、アレルゲン免疫療法がアレルギー疾患の自然経過に影響する唯一の治療法であることは1997年の「アレルギー免疫療法；アレルギー疾患の治療ワクチンに関するWHO見解書」においても再確認されている²⁴⁾。

そこで、わが国における減感作療法の実施率減少の原因について考えてみると、第一にその有効性について確実性のないことがあげられるが、これはわが国において極めて制限されている使用抗原の問題がある。次の大きな原因はアナフィラキシーを含む副作用である。さらに本療法のメカニズムについて一定の見解が得られていないことも原因の一つである。このような観点から、単一抗原によるアレルギー疾患の典型とも言えるホヤ喘息においての特異的減感作

療法の成績を述べ、今後の減感作療法のあり方についても考察を加えてみたい。

3. ホヤ喘息における減感作療法の成績

減感作療法の成績を表7に示した。市販の抗原液と同じ方法で作られた粗抗原液を使用し、一般に行なわれているごとく、皮内反応閾値濃度より開始して、漸増法により型のごとく治療を行なった場合でも、有効率は75.8%の成績が得られたが、先に抗原の精製の項で述べたように9.2%の症例に喘息症状の誘発、蕁麻疹などの副作用がみられた。中には激しい発作の誘発もあり、副作用はかなり多いという印象であった。

精製抗原による治療では超高分子抗原Hはアナフィラキシーなどの副作用を考慮して使用していない。

皮内反応閾値より開始して漸増法で治療した場合、Gi-repでは74.2%、Ei-Mでは91.5%と、粗抗原液と同等ないしそれ以上の効果が得られ、副作用例は皆無であったが、DIIIaの有効率は28.9%に過ぎず、5%の症例で粗抗原と同様の副作用がみられた。

ここで著効とは、全ての対症薬を使用せずに作業に従事できるようになったもの、有効とは少量の対症薬を使用する程度で作業に従事できたもので、吸入ステロイドを含むステロイド使

表7 ホヤ喘息に対する減感作療法の効果

使用抗原	著効	有効	無効	有効率(%)
粗抗原液				
Dextrose-Phenol 法	335	192	168	75.8
Hollister-STIER 法	44	42	36	70.5
精製抗原				
低濃度抗原より開始				
Gi-rep (10-100 μ g/ml)	118	46	57	74.2
Ei-M (")	191	90	26	91.5
DIIIa (")	4	7	27	28.9
強力減感作療法				
Gi-rep (1mg/mlより開始)	36	10	0	100.0
Ei-M (100 μ g/ml)	133	17	0	100.0
重合DIIIa (MW:3-10万)	13	17	0	100.0

用例は無効としている²⁶⁾。

Gi-repの効果がEi-Mに比べ劣るのは、糖部分に含まれる主要抗原の含量が後者の8分の1と少ないためである。従って、Gi-repではEi-Mよりも10倍程度高濃度の抗原液を用いて治療を行えばEi-Mと同等の効果をj得ることが可能であった²⁶⁾。また、DIIIaでは、これを重合して分子量を3倍程度高分子化すると治療効果の改善することを認めている²⁷⁾。

粗抗原には量の多少は別として、精製抗原の全抗原成分が含まれている。治療用抗原の作製にあたっては、副作用誘発の恐れのある超高分子抗原や分子量1万以下の低分子抗原は除去すべきであると考えている。

さて、皮内反応の閾値より開始する一般的な減感作療法では治療効果が現われるまでに長い期間が必要である。副作用のない精製抗原では、高濃度の抗原から開始出来るのではないかと最適抗原であるEi-Mを使用して行なったのが強力減感作療法である²⁸⁾。

即ち、皮内反応閾値の100倍高濃度の抗原液より治療を開始し、週1回間隔で0.1→0.2→0.3mlと増量し、2～3週間後効果を認めたら注射間隔を長くしてゆく方法で、2～3ヶ月以

内に有効率100%の好成績が得られ、副作用は全くみられなかった。なお、ホヤ喘息患者における精製抗原の皮内反応閾値濃度は0.4～10 μ g/mlであった。

4. 減感作療法の作用機序をめぐって

減感作療法の効果発現のメカニズムについては多くの説があり、大きく分けて1) IgG阻止抗体の産生、2) IgE抗体の産生減少、3) マスト細胞の反応性の低下、4) 気道など標的器官の反応性低下、5) T細胞のアネルギー、トレランスの誘導などがあげられる。現在ではTh 1/Th 2サイトカインバランスの変化によって生じるという見方が主流となっているが、なお一定の見解は得られていない。

そこで著者らのホヤ喘息患者多数例の結果では、まず2) のIgE抗体は特異的に高値を示し、著明な季節性変動があるが、減感作療法によっては大きな影響を受けないことを報告した²⁹⁾。これに対して血清特異IgGは治療効果と平行して増加し、4～6ヶ月で最高値に達し、その後は維持療法の間隔をあげ過ぎないかぎり、ほぼ同程度の高値を維持し季節中、季節外の値に差がみられなかった。また、その値は著効例では有効例より、有効例では無効例より、いずれも

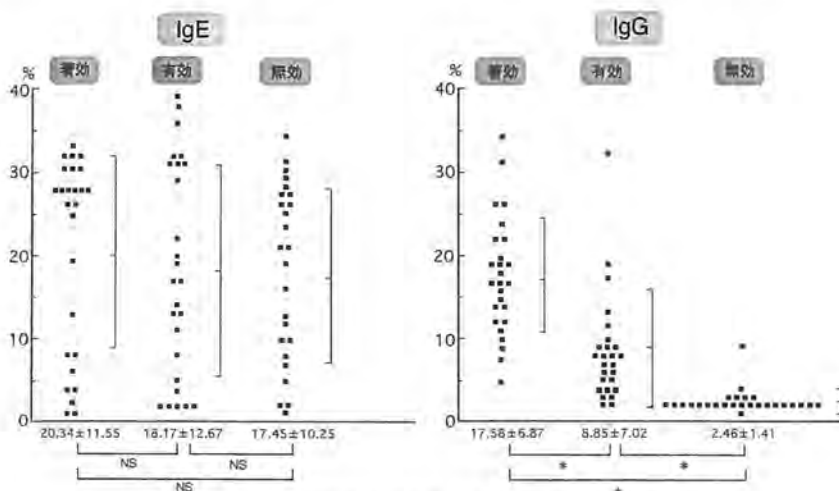


図2 減感作療法の効果と抗ホヤIgE・IgG抗体

有意に高値であった³⁰⁾ (図2)。さらにヒスタミン遊離試験において、非減感作療法喘息例の血液に血液型をマッチさせた多量の特異IgG抗体を含む減感作例の血清を添加すると容量依存的にヒスタミンの遊離量が減少することがみられた³¹⁾。これらの結果からホヤ喘息でみるかぎり治療によって産生された特異IgG抗体が阻止抗体として重要な働きをしているものと考えている。

なお、IgGのサブクラスとしては著者等はホヤ特異的IgG抗体の測定には担体としてProtein A-Sepharose CL-4Bを使用しており、これはIgGサブクラスの1、2、4のFc部分と結合することがわかっているため、おそらくIgG 4抗体であろうと推定した。

次に、強力減感作療法長期施行の著効群8例と未治療群7例についてリンパ球増殖活性を比較したところホヤ抗原の刺激により、未治療群ではリンパ球の増殖活性が非常に高いのに対し、著効群では低く抑えられていた。これは減感作療法により、抗原特異的なT細胞がanergyを起こしているためではないかと予想された(図3)。

また、同時に患者の血漿中に含まれるホヤ抗原特異的抗体量をELISA法により測定し、IgG 1、IgG 2、IgG 4量を検討した。Mann・Whitney検定により有意差検定を行なったところ著効群のIgG 1、IgG 4が有意に多かった。IgG 2では有意差は認められなかった³²⁾ (図4)。

以上の結果からホヤ喘息における減感作療法ではリンパ球の増殖活性の低下、およびIgG抗体が治療効果に影響していることが示唆された。減感作療法のメカニズムを考える上で、IgG阻止抗体の産生(IgG 1、IgG 4)、抗原特異的なT細胞のanergyの二つが重要であり、これらを巡るサイトカインの解明が必要であろう。

おわりに

I型アレルギーによる気管支喘息、とくに職業性喘息においては原因となるアレルゲンからの回避が最も効果的な治療法であり、予防法であることは言うまでもない。しかし、完全な回避は困難であることがほとんどである事から根治療法である原因特異的な免疫療法の確立が望

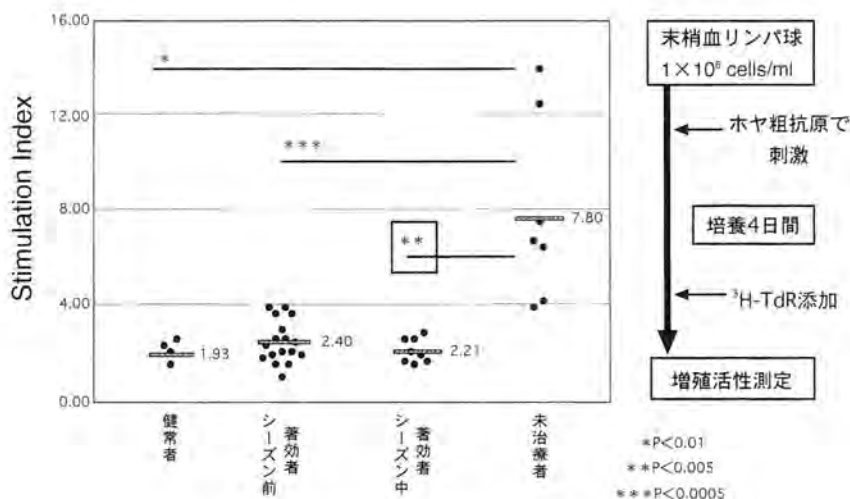


図3 シーズン前とシーズン中のリンパ球増殖活性の比較

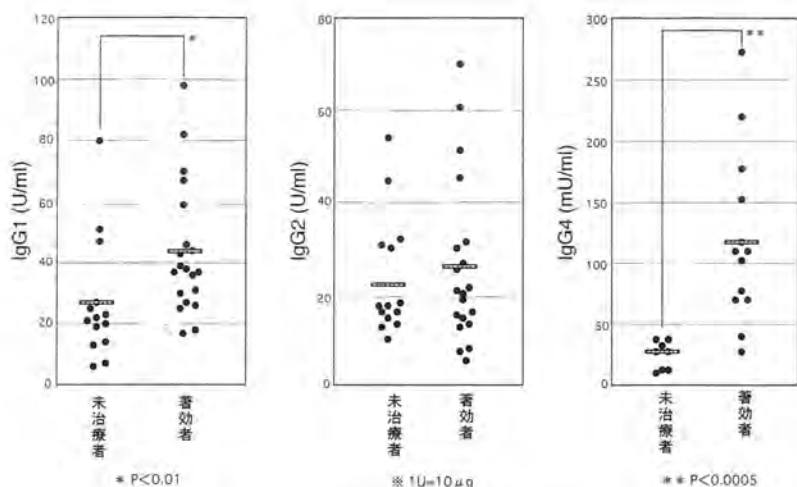


図4 ホヤ抗原特異的抗体量の測定

まれる。アレルギー性喘息では減感作療法が奏効する。欠点はアナフィラキシーを含む副作用である。

ホヤ喘息の40数年の研究と経験から生れた副作用のない精製抗原による強力減感作療法は単純な手技により、短期間に、安全に、確実な効果を示した。これは他のダニ抗原、スギ花粉抗原など一般のアレルギー疾患のモデルとなるのではないかと考え、研究を進めている。

今回、この40数年を振り返ってみて、まだ解明しなければならない数多くの事を思い、「日暮れて道遠し」の感が強い。減感作療法のメカニズムは未だに混沌としているし、著者らがホヤ喘息の発症抗原と考えているDⅢaの解析も残っている。

最後に言っておきたいのは、ホヤ喘息のような臨床研究に対する関連企業や行政のバックアップである。

この40数年の間に市販のIgE (RAST) のラインアップにホヤは、ついに登場することはなかった。ホヤアレルゲンエキスを2003年4月に不採算の故をもって診断用、治療用の全てが製造中止となった。著者らはこれに対し抗議しつつ、ホヤ喘息の終焉を感じたのだが、なお患

者は存在する。ホヤ喘息は数少ない労災補償の認められたアレルギー疾患である。その診断方法さえも閉ざされたことの憤懣の中にも研究室レベルの対応を考えてゆかねばならない。

どのような研究もそうだが、とくに臨床に直結した研究には関連企業、行政のバックアップが切に望まれる。

稿を終わるに臨み、ホヤ喘息40数年の間に逝去された3人のリーダーの方々の功績を讃え、この40数年ともに研鑽を重ねた仲間達に深い感謝を捧げる。

共同研究者

故 光井庄太郎	岩手医科大学名誉教授
故 岡 智	広島大学工学部名誉教授
故 城 智彦	県立広島病院名誉院長
小埜 和久	広島大学大学院先端物質科学研究科教授
重田 征子	広島大学大学院先端物質科学研究科助教授
大塚 正	大塚内科医院
坪井 信治	坪井内科呼吸器科医院

小笠原英敬 勝谷・小笠原クリニック

文 献

- 1) 光井庄太郎：ホヤ喘息の発見を巡って。アレルギー学の歩み9人の研究者の観点。医薬の門社：117-139, 1980
- 2) 城 智彦：ホヤ喘息。広島県立病院年報(1)：1-11, 1968
- 3) 城 智彦：ホヤ喘息。広島県立病院医誌20(1)：1-10, 1988
- 4) T. Jyo, Kohmoto, S. Tsuboi, T. Katsutani, T. Otsuka and S. Oka: Sea-Squirt asthma-Occupational asthma induced by inhalation of antigenic substances contained. Allergie und Immunologie 20/21. : 435-448, 1974/1975
- 5) 森川修次：カキの打ち子喘息に関する臨床的研究。アレルギー16(5)：349-361, 1967
- 6) 豊島照雄：カキの打ち子喘息に関する実験的研究。アレルギー59(9)：738-804, 1966
- 7) 広島かき：広島かき出荷振興協議会、1977
- 8) 光井庄太郎、鹿内喜佐男、小山陽三、大塚正、庄司三郎、橋本勢津：三陸海岸のカキのむき身従業員のアレルギー調査。岩手医学雑誌17：283-286, 1965
- 9) 康 晰榮：韓国におけるホヤアレルギー調査。最新医学32(2)：375-376,
- 10) 相模湾産海鞘類図譜：生物学御研究所編、岩波書店、昭和28年(1953年)
- 11) 大塚 正、勝谷 隆、城 智彦、折田良造、浜口美博：ホヤ喘息に関する研究。第10報、作業環境の改善とホヤ喘息。アレルギー18(12)：955-958, 1969
- 12) 勝谷 隆、大塚 正、坪井信治、城 智彦、桑原正雄、小泊好幸、望月信宏、麻奥良子：過去30年にわたる作業環境の改善がホヤ喘息の発生率、重症度に及ぼした影響について。広島医学48(4)：407-410, 1995
- 13) 坪井信治、城 智彦、勝谷 隆、大塚 正：作業環境の改善が気管支喘息の発生率、重症度の及ぼす影響について。アレルギーの臨床18(10)：706-710, 1998
- 14) 城 智彦、勝谷 隆、大塚 正：かきの打ち子喘息に関する研究。第3報。減感作療法の効果について。アレルギー14(10)：553-558, 1965
- 15) 菊池博通、城 智彦、石橋洪一、大塚 正、勝谷 隆：かきの打ち子喘息に関する研究。第4報。季節前減感作療法の効果について。アレルギー14(10)：559-564, 1965
- 16) 城 智彦、折田良造、浜口美博、勝谷 隆、大塚 正：ホヤ喘息に関する研究。第9報。Dexirose-Phenol法およびTrberculin Active Peptideにより作製したホヤ抗原液の使用経験。アレルギー18(11)：871-875, 1969
- 17) 城 智彦、菊池博通、浜口美博、折田良造、河本寛爾、勝谷 隆、大塚 正：減感作療法における使用抗原液の特異性と治療効果の関係について。アレルギー19(9)：718-722, 1970
- 18) 城 智彦、岡 智：臨床アレルギーの入門講座34。抗原分析Ⅰホヤ。アレルギーの臨床(4)(6)：54-58, 1984
- 19) 岡 智、城 智彦：ホヤ喘息研究の展開。感染・炎症・免疫16(4)：9-26, 1980
- 20) 小笠和久：喘息の科学、ホヤダニアレルギーの構造と減感作療法。科学と生物34(3)：153-160, 1996
- 21) 林 鷹治、野田益弘、城 智彦、勝谷 隆：ホヤによる職業性アレルギーの特徴とそのインテール療法について。耳鼻臨床71(6)：873-880, 1978
- 22) 城 智彦、河本寛爾、勝谷 隆：ホヤ喘息に対するN-(3' 4'-Dimenthoxycinnamoyl) Anthranillic acid (N-5')の治療効果。現代の医療20(9)：1501, 1978
- 23) 赤坂喜三郎、浜田朝夫、石崎 達、城 智彦、小林節雄、松原恒雄、光井庄太郎、西本幸男、奥田 稔：職業性喘息に対するDISODIUM CROMOGLYCATEの治療効果。アレルギー23(11)：726-730, 1974
- 24) WHO Positon Paper：「アレルギー免疫療法：アレルギー疾患の治療ワクチンに関する世界保健機構(WHO)の見解書」(全文和訳)。アレルギー47：749-794, 1996
- 25) 城 智彦、岡 智：ホヤ抗原の精製と精製抗原による減感作療法。アレルギー14：26-35, 1985
- 26) 大塚 正、勝谷 隆、坪井信治、城 智彦、桑原正雄、小泊好幸、福原敏行、富浦茂基：減感作療法において、使用抗原の分子量ならびに抗原エヒトープの含量が治療効果に及ぼす影響について。広島医学42(4)：517-524, 1989
- 27) 城 智彦：ホヤ抗原の精製と精製抗原、重合抗原による減感作療法の成績。アレルギーの臨床9(3)：211-213, 1989
- 28) 城 智彦：アレルギー治療、最近の話題。減感作療法をめぐって。治療78(2)：61-67, 1996
- 29) 城 智彦、坪井信治、河本寛爾、岡 智、勝谷 隆、大塚 正、林 鷹治：ホヤ精製抗原Ei-2とSepharese

4 B結合体を使用したRadioallergosorbent Test (RAST)による特異的IgE抗体の測定成績とその意義。
アレルギー25(10):703-713, 1976

30) 城 智彦、河本寛爾、勝谷 隆、大塚 正、坪井信治、
岡 智:気管支喘息減感作例におけるProtein A-
Sephadex CL-4 Bによる特異的IgG抗体の測定。ア
レルギー27(11):842-849, 1978

31) 谷藤一生、大坊 中、須藤守夫、田村昌士、城 智彦、
勝谷 隆、岡 智、鈴木秀規:ホヤ喘息における粗抗
原および各種精製抗原と試験管内ヒスタミン遊離との
関係。アレルギー33(2):78-82, 1984

32) 小田泰昭、脇坂武利、重田征子、河本正次、秋 康裕、
小笠和久、勝谷 隆:ホヤ喘息長期減感作治療者のリ
ンパ球動態。(第14回日本アレルギー学会春期臨床大
会2002)。アレルギー51(2、3):288, 2002

BCGワクチン接種における ラット血清Cry j 1特異抗体価について

BCGワクチン接種におけるラットCry j 1特異抗体価

石井譲治¹⁾、内藤健晴²⁾、齋藤正治²⁾、石原正健²⁾、
妹尾淑郎²⁾、馬場 錬³⁾

1) 名古屋市衛生研究所

2) 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室

3) 県立愛知病院耳鼻咽喉科

緒 言

本邦のスギ花粉症患者の増加はスギ花粉飛散数が増えたことが最大の原因と考えられている¹⁾。しかし、その他にも大気汚染²⁾や食生活の欧米化³⁾、住環境の変化に伴うダニ抗原の増加^{4,5)}などの影響も指摘されている。さらに近年、感染症^{6,8)}、特に結核の減少についてもその関連性が示唆されている。1960年代から結核患者が激減し、逆にアレルギー性鼻炎をはじめとするアレルギー性疾患が増加してきた。このことは一見異なった事象のように考えられていたが、両者には関連があることが免疫学的に示されるようになってきた。すなわちTh細胞は分泌するサイトカインの種類によりTh1細胞とTh2細胞に分化し、結核をはじめとする感染症ではTh1細胞が活性化され、逆にアレルギー性鼻炎をはじめとするアレルギー性疾患ではTh2細胞の活性化が起こるとされている。感染症の

減少によりTh1細胞の活性化が低下し、Th2細胞優位を招来したことがアレルギー性疾患増加の原因の一つと考えられている。

我々は典型的なI型アレルギー疾患であるスギ花粉症についてスギ花粉より精製したCry j 1を用い、BCGワクチン接種がスギ花粉感作に与える影響を検討するためラットを使って基礎的実験を行ったので報告する。

材料および方法

動物はIgE高応答性を示すBN (Brown Norway) ラット雄6週齢の25匹を日本チャールズリバース社より入手し実験に用いた。スギ花粉主要抗原 (Cry j 1) は、澤谷ら⁹⁾の方法に従って精製した。免疫スケジュールについては13匹をコントロール群とし、残り12匹にBCGワクチン (乾燥ワクチン経皮用80mg, 日本局方) 100 μ gを2週間おきにラット腹腔内に3回接種した。コントロール群には生理食塩水を同様にそれぞれ投与した。BCG最終投与2週間後に両群ラット腹腔内へCry j 1 10 μ gを2週間間隔で4回免疫した。2回目、3回目、4回目のCry j 1投与1週間後に採血を行い、総IgE値、

〒476-0011

名古屋市瑞穂区萩山町1-11

名古屋市衛生研究所

石井 譲治

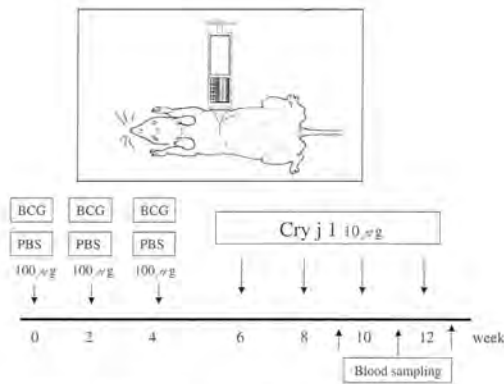


Fig.1. Time schedule of sensitization in rats

ラットCry j 1特異IgE, IgG1, IgG2a抗体価、IFN- γ 値を測定した。Cry j 1特異IgE抗体価はReverse IgE-capture ELISA法で行い、総IgE値、Cry j 1特異IgG1, IgG2a抗体価はELISA法、IFN- γ 値はラットIFN- γ ELISAキット(BIOSOURCE製)を用いて測定した。特異抗体価の単位 (FU/ml, 任意ユニット) はCry j 1 10 μ gを4回アジュバントとともにBNラットの腹腔内に投与し、抗体価の上昇した5匹のラットの血清をブールし、さらに8倍希釈した値を100FU/mlと定めたものである^[6]。

有意差検定はU検定を用い、 $P < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結果

ラット血清総IgE値はBCG接種群では2回目 50.8 ± 35.4 ng/ml, 3回目 43.8 ± 30.8 ng/ml, 4回目は 35.9 ± 27.7 ng/mlであり、コントロール群ではそれぞれ 51.8 ± 36.1 ng/ml, 42.5 ± 26.7 ng/ml, 35.0 ± 17.3 ng/mlで有意差はみられなかった。Cry j 1特異IgE抗体価はBCG接種群では2回目 3.5 ± 5.5 FU/ml, 3回目は 12.2 ± 17.1 FU/ml, 4回目は 14.2 ± 15.7 FU/mlであった。コントロール群ではそれぞれ 14.7 ± 22.9 FU/ml, 70.6 ± 65.1 FU/ml, 103.1 ± 63.0 FU/mlで、3回目と4回目におい

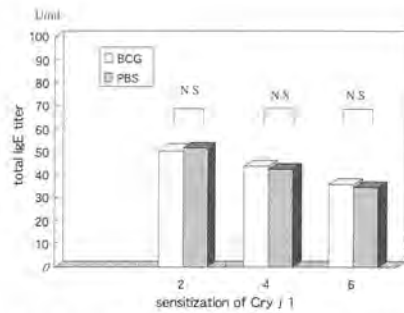


Fig.2. Serum level of total IgE titer in BCG vaccinated and unvaccinated rats

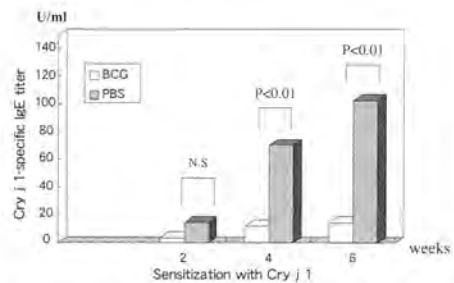


Fig.3. Serum level of specific IgE antibody to Cry j 1 in BCG vaccinated and unvaccinated rats

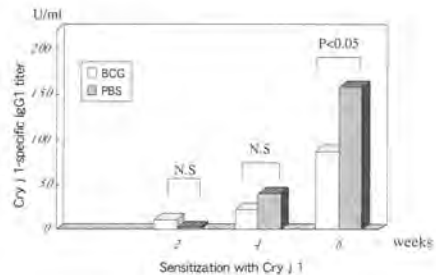


Fig.4. Serum level of specific IgG1 antibody to Cry j 1 in BCG vaccinated and unvaccinated rats

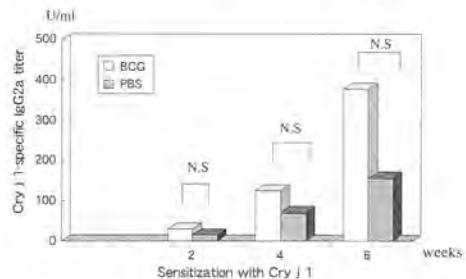


Fig.5. Serum level of specific IgG2a antibody to Cry j 1 in BCG vaccinated and unvaccinated rats

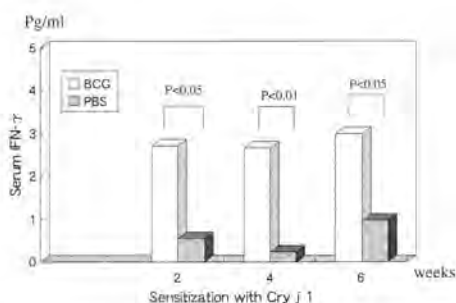


Fig.6. Serum level of IFN- γ in BCG vaccinated and unvaccinated rats

てBCG接種群ではコントロール群に対して有意に血清Cry j 1特異IgE抗体産生が抑制された。Cry j 1特異IgG1抗体価はBCG接種群で2回目 10.8 ± 16.8 FU/ml, 3回目は 22.9 ± 37.7 FU/ml, 4回目は 86.3 ± 111.4 FU/mlであった。コントロール群ではそれぞれ 2.9 ± 7.1 FU/ml, 40.6 ± 50.5 FU/ml, 157.6 ± 91.5 FU/mlで4回目のCry j 1投与後においてBCG群で有意な抑制が認められた。Cry j 1特異IgG2a抗体価のBCG接種群の値は2回目 28.8 ± 40.1 FU/ml, 3回目は 125.0 ± 177.5 FU/ml, 4回目は 377.8 ± 344.4 FU/mlであった。コントロール群ではそれぞれ 13.7 ± 20.1 FU/ml, 69.2 ± 40.4 FU/ml, 155.4 ± 114.7 FU/mlで、両群に有意差はみられなかった。

考 察

今回スギ花粉主要抗原の1つであるCry j 1をスギの花粉から抽出し、ラット腹腔内に2週間間隔で4回投与することによって血清中Cry j 1特異IgE抗体価は上昇した。あらかじめBCGを接種することによりCry j 1特異抗体価がどのような影響を受けるかを検討してみた。結核菌とアレルギーについての基礎的研究^{11,12)}の中でアレルギー感作への影響を検討したものとしてHerzら¹³⁾の報告がある。彼らはBALB/Cマウスの静脈内にBCGを接種し、その後OVAを腹

腔内へ投与し感作した。その結果OVA特異IgE抗体価は約75%、OVA特異IgG1抗体価は約70%産生が抑制され、OVA特異IgG2a抗体価は約2倍に増大したことを証明し、それぞれ有意差を認めている。服部ら¹⁴⁾もBALB/Cマウスを用い、結核菌乾燥菌体抽出物であるPPDをあらかじめ点鼻し、アジュバントを用いずマンソン住血吸虫卵抗原を点鼻すると抗原特異的IgE、IgG1抗体の産生が有意に抑制され、IgG2a抗体は有意差は認めないものの高い抗体価を示したことを報告している。ラットやマウスにおけるIgE抗体とIgG1抗体はTh2細胞より産生されるIL-4を介して強く誘導される抗体であり、IgG2a抗体はTh1細胞が産生するIFN- γ によって誘導される抗体であるといわれている^{15,16)}。前述したようにアレルギー性鼻炎をはじめとするアレルギー疾患では免疫バランスがTh2に強く偏向している状態にあることから、これらの結果はBCGあるいはPPDの前投与によってTh2細胞の活性化が抑制されたことを示しているように考えられる。我々のCry j 1を用いた実験においてもCry j 1特異IgE抗体、IgG1抗体産生がBCG接種群において有意に低値を示したことは、Cry j 1特異Th2細胞優位な状態が抑制された可能性が考えられ、I型アレルギーにおけるスギ花粉抗原感作制御の可能性を示唆するものと思われる。しかし、Cry j 1特異IgG2a抗体はBCG接種群で増加傾向がみとめられたものの、有意差はみられなかった。IFN- γ によるIgG2a抗体誘導は、IL-4によるIgE、IgG1抗体産生ほど強くは誘導されない¹⁷⁾ことから、このような結果を示したものと思われる。

総IgE値は両群で差は認められず、Cry j 1投与2回目、3回目、4回目ともにBCG接種群とコントロール群はほぼ同じ値を示した。今回の実験ではBCG接種は血清中総IgE値にほとんど影響は及ぼしていないことが確認された。

血清中のIFN- γ 値はBCG接種群で有意な上昇を認めた。結核感染マウスのリンパ球を用い

た解析などから結核免疫のおもなエフェクター細胞はTh1細胞であり、産生されたIFN- γ はTh2細胞の増殖を抑制するとともにB細胞に作用してIgEへのクラススイッチを抑制するエフェクター分子として働くことが示されている¹⁸⁾。しかし、我々の測定した値は血中濃度であり厳密な意味でのTh1細胞からの産生かどうかについては確認できていない。NK細胞もIFN- γ を分泌することが知られており、これらの影響も考慮する必要がある。いずれにしてもBCGワクチン接種により産生されたIFN- γ がTh2細胞依存性のCry j 1特異IgE, IgG1抗体産生を抑制し、Th2優位な免疫応答を制御したことが推察される。スギ花粉症はスギ花粉アレルギー特異的Th2細胞優位な状態がもたらす病態である。今回のBNラットを用いた実験において、BCGワクチン接種がCry j 1特異IgE抗体価の産生を抑制したことは、スギ花粉症増加の要因の一つとして結核の減少が関与している可能性は否定できず、BCGがスギ花粉感作に対する予防的手段となりうることを示唆されたものと思われる。臨床疫学的にも幼少時のBCG接種は児童のアレルギーの頻度が低くなること¹⁹⁾やその後の喘息発症に抑制作用があること²⁰⁾も報告されている。さらにいくつかの臨床試験より得られた治験成績^{21, 22)}などからすでに発症したアレルギー疾患の治療にBCGを用いることが可能であることも示唆されている。今後スギ花粉感作後にBCGを接種することによって血清抗体価などにどのような影響を及ぼすかを検討することがスギ花粉症の臨床的治療へと結びつくものと考えられる。

文 献

- 1) 中村昭彦, 吉田博一, 馬場廣太郎, ほか. スギ花粉症有病率の全国分布. 耳鼻免疫アレルギー. 1999; 17; 134-135.
- 2) 村中正治, 山田良二, 可部順三郎, ほか. スギ花粉アレルギーの蔓延とディーゼル排気微粒子. 日本医事新報 2000; 3985: 19-27.
- 3) 塚本祐壯. 食生活と花粉症 (アレルギー体質) 薬局 1991; 42: 13-16.
- 4) 斉藤洋三, スギ花粉症. 伊藤幸治編. 環境問題としてのアレルギー. 東京: 日本放送出版協会, 1995: 112-140.
- 5) 森 朗子: 小児におけるスギ花粉症の感作と発症に関する因子について. アレルギー 1995; 44: 7-15.
- 6) Holt, P. G. Infection and the development of allergy. Toxicol. Lett. 1996; 86: 205-210
- 7) Strachan, D. P., Taylor, E. M. and Carpenter, R. G. Family structure, neonatal infection, and Hay fever in Adolescence. Arch. Dis. Child 1996; 74; 422-426.
- 8) Farooqi, I. S., Hopkin, J. M.: Early childhood infection and atopic disorder. Thorax 1998; 53; 927-932.
- 9) 澤谷真奈美, 安枝 浩, 秋山一男, ほか: スギ花粉アレルギーCry j 1の免疫学, 物理学的性質. アレルギー 1993; 42: 738-747.
- 10) 石井譲治, 小川 保, 内藤健晴, ほか: Cry j 1腹腔感作ラットにおける鼻腔, 喉頭, 気管粘膜浸潤細胞について. アレルギー 1997; 46: 1251-1257.
- 11) Janssen R, Kruisselbrink, A Hoogteijling L et al. Analysis of Recombinant mycobacteria as T helperType 1 vaccines in an allergy challenge model. Immunology, 2001; 102; 441-449.
- 12) Major T, Wohlleben G, Reibetanz B et al. Application of heat killed Mycobacterium bovis-BCG into the Lung inhibits the development of Allergen-induced Th2 responses. Vaccine 2002; 22; 1532-1540.
- 13) Herz, U., Gerhold, K., Gruber, C. et al BCG infection suppresses allergic sensitization and development of increased airway reactivity in an animal model. J Allergy Clin Immunol 1998; 102; 867-874.
- 14) Hattori, H., Okano, M., Yamamoto, T. et al: Internasal application of purified protein derivative suppresses the inhibition but not the exacerbation of allergic rhinitis in mice. Clin Exp Allergy 2002; 32; 951-959.
- 15) Finkelman, F. D., Katona, I. M., Mosmann, T. R. et al. IFN-gamma regulates the isotype of Ig

- secreted during in vivo humoral immune responses. *J Immunol* 1988; 140: 1022-1027.
- 16) Estes, D. M., Hirano, A., Heussler, V. T., et al. Expression and Biological activities of bovine interleukin-4: Effects of recombinant bovine interleukin-4 on T cell proliferation and B cell differentiation and proliferation in vitro. *Cell Immunol* 1995; 163: 268-279.
 - 17) Coffman, R. L., Leberman, D. A and Rothman, P: Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching. *Adv Immunol*, 1993; 54: 229-230.
 - 18) Takatsu K and Kariyone A: The immunogenic peptide for Th1 development. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 783-800.
 - 19) Aaby P, Shaheen SO, Heyes CB: Early BCG vaccination and reduction in atopy in Guinea-Bissau. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 644-650.
 - 20) Gruber C, Meiselschmidt G, Bergmann R: Is early BCG vaccination associated with less atopic disease? An epidemiological study in German preschool children with different ethnic background. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13: 177-181.
 - 21) Choi IS, Koh YI: Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthmatic patients: a randomized, controlled trial. 2002; 88: 584-591.
 - 22) Cheng L: Clinical efficacy of BCG-PSN in perennial allergic rhinitis and its therapeutic mechanism (abstr). The First Session of China Allergy Conference, 2001 p58.
- Influence of BCG vaccination on serum level of specific antibodies to Cry j 1 in rat
- Joji Ishii¹⁾, Kensei Naito²⁾, Syoji Saito²⁾, Masatake Ishihara²⁾, Ren Baba³⁾, Yoshio Senoh²⁾
- 1) Nagoya City Public Health Research Institute
 - 2) Department of Otolaryngology Fujita Health University School of Medicine.
 - 3) Department of Otolaryngology Aichi prefecture Hospital

We studied the influence of BCG vaccination on serum level specific antibodies to Cry j 1, which is one of cedar pollen antigen in rat.

Twelve Brown Norway rats were immunized once two weeks for 6 weeks by intraperitoneal injection of BCG vaccine before sensitization to Cry j 1, while PBS was injected instead of BCG vaccine in other 13 rats.

The productions of Cry j 1-specific antibodies in BCG vaccinated rats were compared with those in PBS treated rats.

Intraperitoneal injection of BCG prior to Cry j 1 sensitization significantly inhibited the production of both Cry j 1-specific IgE and IgG1 antibodies. Furthermore, BCG vaccination induced a significant increase in serum level of IFN- γ .

According to these results, it is considered that BCG vaccination might suppress allergic sensitization to Cry j 1 in rats.

key word: BCG vaccine - Cry j 1 - IFN- γ
- rat - specific-IgE

BCGワクチン接種における
ラット血清Cry j 1特異抗体価について

石井譲治¹⁾、内藤健晴²⁾、齋藤正治²⁾、
石原正健²⁾、妹尾淑郎²⁾、馬場 錬³⁾

- 1) 名古屋市衛生研究所
- 2) 藤田保健衛生大学医学部耳鼻咽喉科学教室
- 3) 県立愛知病院耳鼻咽喉科

BCGワクチン接種がCry j 1特異抗体産生に与える影響を実験動物にて検討した。BNラット雄25匹を用い、12匹にBCGワクチン100 μ gを2週間おきに3回腹腔内へ投与し、残り13匹のコントロール群には生理食塩水を同様に投与した。その後2週間おきにCry j 1 10 μ gをコントロール群とBCGワクチン群に4回腹腔内投与した。2, 3, 4回目のCry j 1投与1週間後に採血し、ラット血清総IgE値、Cry j 1特異IgE、IgG1、IgG2a抗体価、INF- γ 値を測定した。その結果、総IgE値の有意差はみられなかった。Cry j 1特異IgE抗体価は3回目、4回目のCry j 1投与後にBCG接種群で有意に抑制された ($P<0.01$)。Cry j 1特異IgG1抗体価はCry j 1の4回目投与後にBCG接種群で有意に低値を示した ($P<0.05$)。Cry j 1特異IgG2a抗体価はBCG接種群で増加傾向は認められたものの有意差はみられなかった。血清INF- γ 値は2回目 ($P<0.01$)、3回目 ($P<0.05$)、4回目 ($P<0.01$)のCry j 1投与後でBCG接種群にて有意に高値を示した。

BCGワクチン接種はスギ花粉のI型アレルギー感作に対して抑制的に働くことが示唆された。

健常職域男性集団でのアレルギー性疾患と 血清脂質値や炎症マーカーとの関連性

近藤高明¹、高木健三¹、柴田英治²

1) 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

2) 愛知医科大学医学部衛生学

はじめに

血清総コレステロール値 (TC) や high-density lipoprotein コレステロール値 (HDL-C) などの血清脂質値は、虚血性心疾患や動脈硬化性疾患との関連で議論されることが多い¹⁻³⁾。また近年、白血球数やC反応性蛋白 (CRP) など全身炎症マーカーが、虚血性心疾患発症の危険要因として確立されてきた⁴⁻⁶⁾。しかしながらこれらの動脈硬化性疾患関連危険要因が、アレルギー性疾患といかなる関連をもつかに関しては、従来あまり報告がなされてこなかった。

渋谷らは気管支喘息患者では非気管支喘息患者と比較して、TCに有意な差が見られないものの、HDL-Cは有意に高く、逆にトリグリセライド値 (TG) は有意に低い値を示したと報告している⁷⁾。また気管支喘息患児を対象にした調査では、重症度とTCとの間に関連はみられないが、重症度に応じてHDL-Cが有意に増加することが示されている⁸⁾。さらに中沢らは、

喘息患者では対照群と比較して、HDL-C、ApoA2が高値であり、TG、VLDL-Cコレステロール、ApoBが低値であることを明らかにしている⁹⁾。海外での文献においても、類似の結果を示す報告がいくつかみられる。Gennaroらは気腫性変化をとともなう慢性閉塞性呼吸器疾患 (COLD) 患者を対照群と比較して、TCやLDLコレステロール値には有意な違いがみられないものの、HDL-CはCOLD患者では有意に高値であることを示した¹⁰⁾。またWadehraらは、喘息患者と鼻炎患者でのHDL-Cが有意に上昇していることを示し、その上昇にはHDL2-C分画が寄与していることを明らかにした¹¹⁾。さらに、小児での喘息患者とアレルギー性鼻炎患者の有意なTCの低下とHDL-Cの上昇や¹²⁾、高齢者での喘息患者の有意なHDL-Cの上昇を明らかにした報告もみられる¹³⁾。このように血清脂質とアレルギー性疾患との関連に関しては若干の報告が見られるのに対し、白血球数やCRPのような全身炎症マーカーがアレルギー性疾患といかなる関連性をもつかを示した文献はみあたらない。

本研究では、一般の健常成人の健診データを用い、アレルギー性疾患が血清脂質や炎症マーカーといかなる関連をもつかを明らかにすることを目的とした横断的分析を行った。

〒461-8673

名古屋市東区大幸南1-1-20

名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

近藤 高明

TEL 052-719-1561

FAX 052-719-1561

方法

調査は、1997年、A県自治体とB企業に勤務する職員を対象に行われた。対象者は同年の春季～秋季に実施された職域健診の男性受診者8,582人で、かつ以下の条件を満たす場合に限定した。まず年齢を40～64歳に限定し、健診受診者には生活習慣や病歴に関する自記式問診票への回答を求め、問診票、健診結果、残余血清の3資・試料利用に同意を求めたところ7,046人から同意が得られた。そのうち飲酒喫煙習慣、運動習慣、身長と体重への回答に欠損がなく、高感度CRP値測定に必要な量の残余血清が得られたのは6,212人であった。高感度CRP値はnephelometry (N-assay LA CRP-S C-type, Nittobo) を用いて行い、検出限界値(0.06mg/dl)以下の値はすべて0.05mg/dlと見なした。さらに健診で白血球数が計測された者に限定することで人数が3,432人へと減少したが、これは自治体職員では白血球数計測が一般健診での検査項目に含まれず、人間ドック受診の場合のみ行われることに起因する。最後に問診票で高脂血症または糖尿病治療中と回答した者を除外した結果、最終的には3,240人(A県自治体職員986人、B企業職員2,254人)が対象となった。

アレルギー性疾患の現病歴の有無に関しては、生活習慣問診票で、喘息、アトピー、花粉症、その他のアレルギー性疾患の有無への回答を求め、いずれのアレルギー性疾患にも該当しない者は、非アレルギー群と定義した。統計解析は一般線型回帰モデルを用いて行い、まずTC(連続量)を結果変数とし、説明変数としては喘息を有する場合を“1”、非アレルギー群に属する場合を“0”とした2値データを定義し、共変量として年齢、BMI(kg/m²)、飲酒習慣、喫煙習慣、運動習慣を組み込んだ。次いで説明変数の定義で疾患として喘息をアトピー、花粉症、全アレルギー性疾患に置き換えた一般

線型回帰モデルで同様の分析を行った。この一連の分析作業を、結果変数としてHDL-C、TG、白血球数、CRPに置換したモデルで実行し、全部で20モデルを構築して検定を行った。統計解析には、名古屋大学情報連携基盤センター設置の大型計算機にインストールされた統計解析パッケージSAS(8.2版)を用いた。

結果

対象者の平均年齢は51歳で、現喫煙者が半数を占めた。血清脂質値や炎症マーカーの平均値と分布範囲は表1に示すとおりである。問診の結果、何らかのアレルギー性疾患を有する者は941人で、喘息、アトピー、花粉症に該当する者はそれぞれ92、77、629人であった。

表2には共変量により調整された各結果変数の平均値が、疾患の有無別に示されている。喘息を有する群は、非アレルギー性疾患群との比較で血清脂質の値に有意な差を示さないが、白血球数とCRPはともに喘息を有する群で有意に高値であった。アトピー罹患の有無は、いずれの結果変数でみても有意な関連を示すものはなかった。これに対し、花粉症を有する場合は非

Table 1 Basic characteristics of study subjects (range or percentage in parentheses)

Characteristics	Mean or frequency
Age (year)	51.3 (40-64)
Lipid profile (mg/dl)	
Total cholesterol	206.7 (82-355)
HDL-cholesterol	54.9 (25-156)
Triglyceride	131.6 (28-1079)
White blood cell count (/μl)	6167 (2100-20100)
High sensitivity CRP (mg/dl) ^a	0.13 (0.05-5.38)
Prevalence of smokers	
Current	1621 (50.0%)
Former	532 (16.4%)
Prevalence of allergic disease	
Asthma	92 (2.8%)
Atopy	77 (2.4%)
Pollinosis	629 (19.4%)
Other allergic disease	211 (6.5%)

a; Undetectable CRP values were recorded as 0.05.

Table 2 Least-square means^a of measurement according to presence of each disease

		Asthma (n = 92)	Atopy (n = 77)	Pollinosis (n = 629)	Allergic condition (n = 941)
Total cholesterol (mg/dl)	+	209.2	207.8	206.1	206.4
	-	208.2	208.2	207.4	207.4
HDL-cholesterol (mg/dl)	+	56.5	57.4	58.4 *	57.9
	-	57.2	57.2	57.1	57.2
Triglyceride (mg/dl)	+	124.4	125.1	118.7 #	119.8 *
	-	125.4	125.6	125.9	126.2
White blood cell count (/μl)	+	6337 **	5866	5584 **	5743 *
	-	5876	5882	5886	5861
High sensitivity CRP (mg/dl)	+	0.22 **	0.10	0.11	0.12
	-	0.11	0.11	0.11	0.11

a; adjusted for age, smoking status, drinking status, BMI, and leisure-time physical activity

+ presence of disease, - absence of disease

$p < 0.10$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

アレルギー群よりHDL-Cは有意に高く、逆に白血球数は有意に低かった。また花粉症を有する群では、TGも低い傾向が認められた。しかしTCやCRPとは、有意な関連を示さなかった。何らかのアレルギー性疾患を有する場合、TGと白血球数が有意に低値であったが、それ以外の項目に関しては有意差が認められなかった。

考察

従来の研究でCOLD患者でのHDL-C上昇に対する説明としては、呼吸筋に限局された運動量の持続的な増加が関与していると推定されており、HDL-C増加には全身運動量の増加が必ずしも必要ではないとも示唆されている¹⁰⁾。気腫性肺疾患患者には喫煙歴を有する者が多いにもかかわらず、冠動脈疾患増加がみられないことは、HDL-Cの保護的作用が関与していると考えられる。また喘息患者やアレルギー性鼻炎患者では、HDL-Cの上昇以外に、lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT) 活性の増加、遊離コレステロールの低下とエステル型/遊離型コレステロール比の増加など、脂質代謝上での特徴が認められている¹¹⁾。組織からのコレステロールの過剰な除去はβレセプター

感受性の低下やαレセプターの過敏性に関与し、それが気管支喘息の進展につながるという報告もみられるが¹²⁾、詳しい機序は明らかではない。

本研究でも、花粉症を有する群ではHDL-Cの有意な上昇が認められ、先行研究と一致する結果となった。しかしながら喘息群やアトピー群での血清脂質値は非アレルギー群と比較して有意な関連を示さず、従来の報告とは異なる結果となった。その理由として、文献でみられる従来の研究で対象となった集団はいずれも医療機関で治療を受けている患者から構成されているのに対し、本研究では日常的に職域での業務に従事している者が多く、医療機関での患者に比べて重症度が低いため、血清脂質動態との関連性も弱まっていたのではないかと考えられる。

近年、気管支喘息は慢性炎症性疾患として理解されるようになり、種々の臨床的マーカーが報告されている¹³⁾。特に好酸球活性化を示す血清eosinophil cationic protein値は、喘息患者の臨床症状との相関をもつ気道炎症マーカーとして知られており、また可溶性インターロイキン-2受容体や可溶性ICAM-1などのサイトカインも気道炎症マーカーとしての有用性が示唆さ

れている¹⁶⁾。本研究では喘息を有する群で白血球数とCRPの増加が観察されたが、これは全身性炎症状態の反映ではなく、気道における炎症が反映された結果と推測される。また本研究で対象者のように重症者を含まない患者を対象にした場合でも、これらの全身炎症マーカーが有意に亢進しうる可能性を示している。これに対し、花粉症を有する場合にはCRPの亢進は見られないものの、白血球数は減少しており、全身性炎症状態は非アレルギー群よりむしろ抑制されていることが示された。アレルギー性鼻炎と喘息は同一の患者に共存する場合が多く、統計学的、病理学的、臨床学的にも相関が見られることから、共通のアレルギー疾患の異なった発現であるという指摘がみられる¹⁶⁾。またアトピー性素因をもつ個体においてアレルギーの中心病状が一定の関係を持って交代しながら発症し経過するというアレルギーマーチが提唱されていることから¹⁷⁻¹⁹⁾、喘息とアレルギー性鼻炎とは相互に関連が深い疾患と考えられる。しかしながら本研究結果では、両疾患と白血球数とは相反する方向で有意な関連性を示しており、両者を同一疾患が異なる部位に発現したと見なす説を支持するものではなかった。また本結果は、花粉症を有することと白血球数の低下との因果関係を示すものではなく、白血球数が少ないことが花粉症の発症と関連している可能性も否定できないが、その解明には追跡調査を含む詳細な研究の実施が必要である。

本研究の分析上の限界として、アレルギー性疾患に対する治療の影響が考慮されていないことを指摘できる。ただし本研究では調査時点に医療機関から定期的な処方を受けているかをたずねており、その内訳は高血圧、糖尿病、高脂血症、脳血管疾患、心疾患、通風の治療薬、ビタミン剤、その他と分類されている。このうち「その他」の処方薬にはアレルギー性疾患の治療薬がかなり含まれていると考え、その処方の有無によって疾患群別のCRPの比較を行った。

その結果、喘息罹患群では処方を受けている者でCRPが低い傾向にあるものの、有意な差は見られなかった ($p=0.40$)。アトピー罹患群、花粉症罹患群、全アレルギー罹患群では、いずれも処方を受けている者のCRPは受けていない者より高い傾向にあったが、統計学的には有意な差は認められず、治療の有無が結果に大きな影響を与えた可能性は少ないと推測できる。またアレルギー性疾患の中でも特に花粉症発症には季節要因の影響が強く、調査時期によって治療状況の分布が変動すると推定できる。ただし本研究ではB企業の職域健診は全員秋季に行われており、A自治体でも受診者の大半は6月以降に実施された人間ドックか秋季健診受診者であるため、スギ花粉による治療の有無への影響は大きくないと考える。

本論文の要旨は、2004年9月に福井市で開催された第35回日本職業・環境アレルギー学会総会において報告された。

文 献

- 1) Barr DP, Russ EM, Eder HA. Protein-lipid relationships in human plasma. II. In atherosclerosis and related conditions. *Am J Med* 1951; 11: 480-93.
- 2) Agrawal KP, Pravendra N. Raised serum lysolecithin and cholesterol ester levels in atopic states. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1978; 20: 5-10.
- 3) Williams P, Robinson D, Bailey A. High-density lipoprotein and coronary risk factors in normal men. *Lancet* 1979; 1: 72-5.
- 4) Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U, et al. Leukocytes and the risk of ischemic diseases. *JAMA* 1987; 257: 2318-24.
- 5) Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
- 6) Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM, et al.

Haemostatic/inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 1049-56.

- 7) 渋谷徹, 井出宏嗣, 高橋昭三. 気管支喘息患者における血中 High Density Lipoprotein-Cholesterol に関する研究. *アレルギー* 1982 ; 31 : 283-8.
- 8) 藤田之彦, 斎藤ひろ子, 牛之濱大也, ほか. 気管支喘息児の血清脂質に関する研究—重症度と血清脂質, 肥満度, 皮脂厚の検討—. *日本小児科学会雑誌* 1990 ; 94 : 2571-5.
- 9) 中沢浩二, 山崎晃, 谷口正美. 気管支喘息患者の血清脂質の動態について. *日胸疾会誌* 1991 ; 29 : 435-8.
- 10) Tisi GM, Conrique A, Barretr-Connor E, et al. Increased high density lipoprotein cholesterol in obstructive pulmonary disease (predominant emphysematous type). *Metabolism* 1981 ; 30 : 340-8.
- 11) Wadehra NR, Chhabra SK, Gaur SN, et al. Abnormalities of lipid metabolism in asthma and rhinitis —a comprehensive study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 1987 ; 29 : 131-7.
- 12) Sheno A, Kumar L, Sarihyar S, Gangully NK. High density lipoprotein cholesterol and total cholesterol in children with asthma and allergic rhinitis. *Acta Paediatr* 1992 ; 81 : 150-2.
- 13) Enright PL, Ward BJ, Tracy RP, et al. Asthma and its association with cardiovascular disease in the elderly. *J Asthma* 1996 ; 33 : 45-53.
- 14) 山内広平. 診断・検査に関する進歩 気道炎症マーカー. *日本臨床* 2001 ; 59 : 1938-44.
- 15) 横江琢也, 美濃口建治. 喘息治療に役立つ客観的指標 気道炎症マーカー測定の意義. *現代医療* 2004 ; 36 : 478-83.
- 16) Gonzalez DSN, Arias CA. Allergic rhinitis and asthma: 2 illnesses. The same disease? *Rev Alerg Mex* 2002 ; 49 : 20-4.
- 17) 馬場実. アレルギーマーカー. *総合臨床* 1997 ; 46 : 661-3.
- 18) 向山徳子. アレルギーマーカーの臨床. *小児科臨床* 1989 ; 51 : 1909-18.

Relationship of allergic conditions with the lipid profile and inflammatory markers among healthy male workers.

Takaaki Kondo¹, Kenzo Takagi¹,
Eiji Shibata²

1. Department of medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences
2. Department of Hygiene, Aichi Medical University

The aim of this study is to examine the relationship of lipid profiles and systemic inflammation reflected by C-reactive protein (CRP) level and leukocyte counts with allergic conditions. The subjects were 8,582 men belonging to two workplaces in Aichi, Japan, who responded to a self-reported questionnaire, underwent a physical examination, and gave their informed consent to the use of personal information. Data analysis were restricted to 3,420 subjects who were aged 40-64 and whose high sensitivity CRP level and white blood cell counts were measured. For the estimation of covariate-adjusted association, a general regression model was applied with the presence of asthma, atopy, pollinosis, and any of allergic conditions as a predictor, and the total cholesterol level, HDL-cholesterol, triglyceride, leukocyte count, and CRP as a response variable.

A total of 941 subjects had allergic conditions, among whom asthma, atopy, and pollinosis affected 92, 77, and 629 individuals, respectively. The regression analysis revealed a significant relationship

of asthma with a high value of CRP and leukocyte, and pollinosis with the elevation of HDL-cholesterol and reduction of both the CRP level and leukocyte count.

The relationship of pollinosis with HDL-cholesterol was found to agree with the previous publication. However, asthma and pollinosis were significantly associated with systemic inflammatory markers in a opposite direction to each other, contradicting the assertion that those conditions were a manifestation of a common allergic disease.

Key Words: asthma, allergic rhinitis, C-reactive protein, white blood cell, Linear regression model

健常職域男性集団でのアレルギー性疾患と
血清脂質値や炎症マーカーとの関連性

近藤高明¹、高木健三¹、柴田英治²

1) 名古屋大学医学部保健学科検査技術科学専攻

2) 愛知医科大学医学部衛生学

本研究は、健常男性成人集団でのアレルギー性疾患の有無が、血清脂質値や炎症マーカーであるCRP、白血球数といかなる関連をもつかを明らかにすることを目的とした。対象者はA県自治体職員とB企業に勤務する職員で、1997年に実施された職域健診を受診した男性8,582人であり、自記式問診票、健診結果、残余血清の利用に同意がえられ、高感度CRPと白血球数が計測された40～64歳の3,240人が解析対象となった。統計解析は一般線型回帰モデルをあてはめ、説明変数として喘息、アトピー、花粉症、全アレルギー性疾患の有無を、結果変数としては総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、白血球数、CRPをそれぞれ使用し、各モデルごとに共変量調整済みの関連性を求めた。

分析の結果、何らかのアレルギー性疾患を有する者は941人であり、喘息、アトピー、花粉症の該当者数は92、77、629人であった。線型回帰モデルでは、喘息はCRPと白血球数の増加と、花粉症はHDLコレステロールの増加および白血球数の低下と有意な関連性を示した。

従来の報告と比較して花粉症でHDLコレステロールが高いという所見は一致するが、喘息と血清脂質との関連性が見られなかったことは従来とは異なる結果であった。また喘息と花粉症は全身性炎症マーカーの値と有意な関連性を示したがその方向は相互に逆であることから、両疾患を同一疾患の異なる部位での発現と見なす説は支持されなかった。

第37回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催（予告）

会 期：平成18年7月7日（金）、8日（土）
会 場：アルカスSASEBO
〒857-0863 佐世保市三浦町2-3
TEL：0956-42-1111 FAX：0956-24-0051
会 長：浅井 貞宏（佐世保市立総合病院 副院長）
連 絡 先：〒857-8511 長崎県佐世保市平瀬町9-3
佐世保市立総合病院 呼吸器科 浅井 貞宏（会長）
泊 慎也（事務局長）
TEL：0956-24-1515 FAX：0956-22-4641
演題抄録締切日：平成18年3月31日

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第12巻第2号 OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY (Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 土橋 邦生

委員 宇佐神 篤 日下 幸則 須甲 松伸
高木 健三 土橋 邦生 早川 律子

発行所 日本職業・環境アレルギー学会
〒371-8514 前橋市昭和町3-39-15
(群馬大学医学部保健学科内)
027-220-8944 (Tel & Fax)

発行日 平成17年6月30日

印刷所 日本特急印刷株式会社
〒371-0031 前橋市下小出町2-9-25

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 12 No. 2 June 2005

REVIEWS :

Hoya (sea-squirt) asthma

T. Katsutani (1)

ORIGINALS :

Influence of BCG vaccination on serum level of
specific antibodies to Cry j 1 in rat

J. Ishii, et al. (16)

Relationship of allergic conditions with the lipid profile and
inflammatory markers among healthy male workers.

T. Kondo, et al. (22)