

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

OEA

Vol.14-2
2007年5月

日本職業・環境アレルギー学会
JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

目 次

総説

職業性喘息の多様性 第37回日本職業・環境アレルギー学会会長講演記録	浅井 貞宏	1
---------------------------------------	-------	---

総説

職業アレルギー研究の社会的意義 第37回日本職業・環境アレルギー学会教育講演記録	石川 哮	12
---	------	----

総説

気道アレルギーの診断学	藤井 一彦、興梠 博次	23
-------------	-------------	----

原著

シックハウス症候群の疫学調査による症状と 家庭室内環境・住まい方・ライフスタイルの関連性	中山 邦夫、森本 兼囊	34
---	-------------	----

気管支喘息患者末梢血単核球の hymus- and activation-regulated chemokine 産生におよぼすアレルギー免疫療法の効果	永田 真、田部 一秋 内田 由佳、高久洋太郎 萩原 弘一、金沢 実 坂本 芳雄	46
--	--	----

キノコ包装作業者に発症した 職業性過敏性肺臓炎の2例	北里 裕彦、成田 優子 時任 高章、岡元 昌樹 合原 るみ、星野 友昭 古賀 文晴、岩永 知秋 相澤 久道	52
-------------------------------	---	----

Xenir ₁ and Xenopsin Induce Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells	Miyoko Matsushima Kiyoyuki Kitaichi Tsutomu Kawabe Ryujiro Suzuki Kenji Baba Takaaki Hasegawa Kenzo Takagi	60
--	--	----

日本職業・環境アレルギー学会会則		69
------------------	--	----

日本職業・環境アレルギー学会役員		71
------------------	--	----

日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定		72
----------------------	--	----

第38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19年7月13日（金）・14日（土）
- 会 場：熊本県医師会館
〒860-0806 熊本県熊本市花畑町1-13
TEL：096-354-3838 FAX：096-322-6429
- 会 長：上田 厚教授（熊本大学大学院医学薬学研究部 環境保健医学分野）
- 会 費：10,000円（懇親会費含む）
- 関連行事：平成19年7月13日（金） 9：30～11：30 編集委員会・理事会・評議員会
- 学術大会：一般演題
シンポジウム/教育講演/特別講演/学会長講演

学術大会プログラム

7月13日（金）

13：00～14：00	教育講演Ⅰ	アレルギーに関するリスクマネジメント
14：00～15：00	教育講演Ⅱ	感作性評価の実験手法
15：00～17：00	一般講演	作業現場のアレルギーの本態と予防に関する研究報告
19：00～21：00	懇親会	

7月14日（土）

9：00～11：00	一般講演	作業現場のアレルギーの本態と予防に関する研究報告
11：00～12：00	会長講演	職業・環境アレルギー症例収集システムの開発とデータベース構築の有用性
14：00～16：00	シンポジウム	職業・環境アレルギーの治療と予防に関する新戦略

- 懇親会会場：KKRホテル熊本
熊本県熊本市千葉城町3-31
TEL：096-326-8888
時間：19：00～21：00

●連絡先：第38回日本職業・環境アレルギー学会事務局
〒860-8556 熊本市本荘1丁目1番1号
熊本大学大学院医学薬学研究部 環境保健医学分野内
魏 長年・原田幸一
TEL：096-373-5106 FAX：096-373-5108
E-mail：eisei@dpemku.jp

●学会事務局ホームページ：<http://dpemku.jp>

総説

職業性喘息の多様性

第37回日本職業・環境アレルギー学会会長講演記録

浅井 貞宏

佐世保市立総合病院

抄 録

職業性喘息は、抗原や誘因の種類、さらに発症機序の面からみても実に多彩である。本講では私たちが現在までに行ってきた研究を中心にこの興味ある職業性喘息の多様性について述べる。

1. 完全抗原による喘息（カラムシ花粉喘息、麦の黒穂喘息）

カラムシ（*Boehmeria nivea*）はイラクサ科カラムシ属の植物で日本・中国・東南アジア各地に広く分布している。この花粉は小さく（直径12 μ m）、風媒性で、9月を中心に飛散する。我々はこの花粉による喘息を発見したが、現在カラムシ花粉抗原によるRASTを作成し花粉喘息や花粉症の診断と治療に役立てている。このカラムシ花粉採取を試薬作成会社職員にお願いしたところ花粉症症状とともに咳嗽と軽度気道閉塞症状をおこした。カラムシ花粉喘息はIgEが関与するI型アレルギー反応によるものである。また農夫に麦の黒穂による喘息が発症した。

2. Haptenによる職業性喘息（抗結核薬INHによる薬局喘息、HDI喘息）

INH粉砕調剤作業をする薬剤師に、作業開始1年後にアレルギー性鼻炎を、3年後に喘息を発症した。INHがHaptenになっていることをINH、INH-human serum albumin conjugate、INH-bovine serum albumin conjugateなどを抗原として用いて確認した。また車の塗装工にHDIによる喘息が発症した。

3. 薬理学的機序による喘息（副交感神経sodium channel h-gate開放による赤潮喘息）

フロリダでは赤潮発生時に喘息患者が海岸に行くと言発作がおこる（アンケート調査では約80%）。そこでこの赤潮毒（*ptychodiscus brevis* toxin (PBTX)）による喘息発作発症の機序を調べた。PBTXは副交感神経節後線維のsodium channelを刺激し（h-gateの開放）、Na⁺を軸索内に流入させ、活動電位を発生し、神経終末よりacetylcholineを分泌させ気管平滑筋を収縮させることが明らかになった。フロリダにはNASAのスペースシャトル打ち上げ基地（ケネディ宇宙センター）があるが、その作業員が海からの赤潮のミストを吸入して咳や呼吸困難をおこす。海水浴場のライフガードにも同様の症状がおこる。

4. 代謝異常による喘息（ALDH活性低下によるアルコール誘発喘息）

日本人の喘息患者においては飲酒後に喘息発作を起こすことが多い。アルコールの代謝物のアセトアルデヒドは同脱水素酵素（ALDH）により酢酸に分解されるが、このALDHが不活性型のALDH2（日本人など寒地適応した東北アジアの人にこの遺伝子は多く、黒人・白人にはほとんど認められない）であると血中アセトアルデヒドが上昇し、好塩基球あるいは肥満細胞から脱顆粒をおこし、主としてヒスタミンが遊離され喘息発作をおこす。すなわち本病態はALDH活性低下（ALDH遺伝子の塩基のpoint mutationによる）という代謝異常による喘息と理解できる。スナック従業員で店の売り上げを増やすため強くもないアルコール飲料を頑張って飲み喘息悪化で受診した例がある。

このように職業性喘息は咳嗽や発作性の呼吸困難という臨床症状は同じでも、原因抗原が異なるのはもちろん病態においても多様性が認められる。今後はこれらの多様性に対する個別化された予防や治療が重要になってくると思われる。

〒857-0056

長崎県佐世保市平瀬町9-3

佐世保市立総合病院

浅井 貞宏

キーワード: 職業喘息、カラムシ花粉喘息、INH喘息、赤潮喘息、アルコール誘発喘息、麦の黒穂喘息、HDI喘息

はじめに

職業性喘息は、“特定の作業環境で職業特有物質の暴露に起因する種々の程度の気流障害および気道反応性の亢進に特徴づけられる気管支喘息”と定義されている¹⁾が、最近が高濃度の刺激性ガスを吸入後に気道過敏性が数カ月持続するRADS²⁾(reactive airway dysfunction syndrome)なども含めてより広い概念として作業関連喘息(work-related asthma)としてとらえる方向にある³⁾。

中澤⁴⁾は職業アレルギーとその原因物質を低分子物質に起因するものと高分子物質に起因するものに別けてまとめている。また中村⁵⁾はわが国における職業性喘息の報告を、A. 植物性の微細粉塵、B. 動物の体成分あるいは排泄物、C. 花粉・胞子・菌糸、D. 薬剤・化学物質粉塵の4群に別けてまとめている。

このように職業性喘息は、抗原や誘因の種類、さらに発症機序の面からみても実に多彩である。ここでは私たちが現在までに行って来た研究を中心に、職業喘息の新機序を含めて、その多様性について述べる。

1. 完全抗原による喘息 (カラムシ花粉喘息、麦の黒穂喘息など)

1) カラムシとは

カラムシ (*Boehmeria nivea*, ramie) はイラクサ科カラムシ属に属し、雌雄同株で、9月には茎の上方に雌花を、下方に雄花をかたまってつけ(図1)、雄花からは花粉飛散装置(図2)により花粉を多量に飛散させる。カラムシ花粉は直径 $12\mu\text{m}$ と花粉としては非常に小さく(図3)、赤道上3孔型、幾瀬分類の5A⁶⁾と分類される。開花期には高さが1~2mにもなり、傾斜面に群がって茂り、帯状の群落を形成する。ちなみに「カラムシ」という名は、この植物のカラ(茎)をムシ(蒸し)て繊維を採ることからきているという。この繊維で衣服を織るわけであるが、日本では最も古くから使用された布



図1. 開花期のカラムシ

茎の上方のものは雌花。下方のやや淡黄色粒状のものは雄花。葉の裏が白いのでniveaの名が付いた。(佐世保市東浜町)

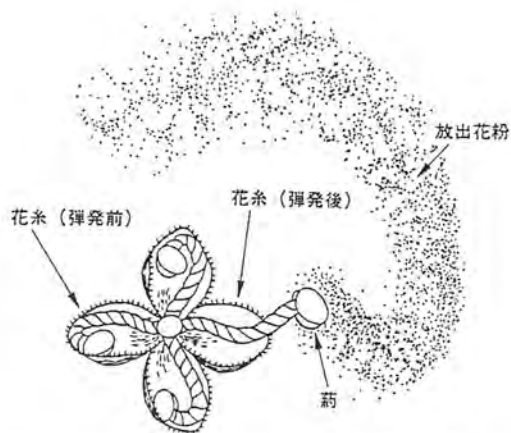


図2. カラムシの雄性花(弾発型花粉飛散装置)

花糸が湿度の変化により弾発的に瞬時に伸び葯を空中に突き出し花粉を放出する。

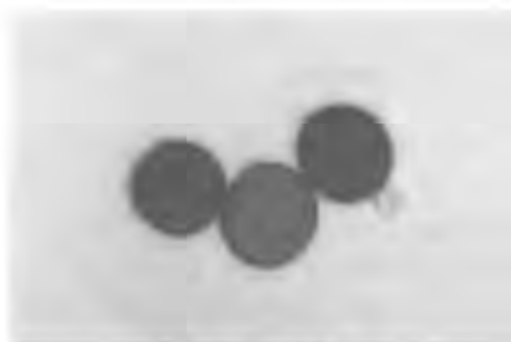


図3. カラムシ花粉

赤道3孔型、幾何分類5A⁶、直径12 μ m

とされ、魏志倭人伝（239年）にも倭人が紵麻（カラムシ）を植えていると記されている。現在では高級な夏向きの衣服として福島県の昭和村などで織られている。また江戸時代には、カラムシは水に強いので古式捕鯨の網として、太地（和歌山県）、青海島（山口県）、生月（長崎県）などで使用され捕獲効率が改善したという。

2) カラムシ花粉喘息と花粉症

筆者がカラムシ花粉喘息を発見したときの手順を中心に以下に述べる⁶⁾⁻¹⁰⁾。長崎大学第2内科で気管支喘息患者110例に対して行った皮内反応陽性率は21.8%と高率であった。現在はRASTによりカラムシ花粉特異IgEを測定しているが、陽性率は14%程度である。さらに前述の皮内反応陽性者については皮内反応閾値測定、吸入誘発試験などを行い、カラムシ花粉喘息の確定診断を行った。

3) 職業性カラムシ花粉症・喘息

症例：30才男性

職業：アレルギー診断薬作成会社員

現病歴：14才頃より2-3月と9月頃に眼結膜の掻痒感を自覚。30才の9月、抗原液作成準備のためカラムシ花粉を吸入する機会があったが、その時鼻汁、くしゃみ、咳、軽度呼吸困難が出現した。

検査所見：白血球数6200 好酸球7%

IgE 540IU/ml

RAST：カラムシ花粉3、ダニ0、スギ花粉2

カラムシ花粉プリック試験：強陽性

環境誘発試験：採取したカラムシ花粉（雄性花序）を乾燥するためビニール袋から取り出す作業を行ったところ、5分後にくしゃみ、眼結膜掻痒感、鼻汁、咳、が出現し、10分後には咳の増強とともに軽度呼吸困難が出現した。

4) 疑似植物による花粉症・喘息

カラムシ属にはカラムシ、アカソ、コアカソ、ヤブマオなどがあるが、これらの花粉は交叉抗原性を示す可能性がある。イラクサ科のヒカゲミズ属の *Parietaria officinalis* による花粉症が地中海や中南部ヨーロッパで報告されているが、これとの抗原性は同一ではない¹¹⁾。

5) 麦の黒穂（クロボ菌孢子、Smut）による職業喘息

症例：59才 男性

職業：農業・古物商

現病歴：15-23才国内にて農業（米・麦作）、23才満州にて兵役中、麦の収穫期に最初の喘息発作をおこす（周囲は麦畑が多かった）。内地へ帰ってからも、麦の穂の出る時期から収穫期、米の収穫期を中心に喘息発作をくりかえし、しだいに増強したため43才にて農業を断念、職業を古物商に変え現在に至る。最近でも麦の収穫期・脱穀期、米の脱穀期に郊外に出ると呼吸困難がおこるが、家の中・都会ではおこっても軽い。

検査所見：白血球数4000、好酸球2%

%VC 86.5% 1秒率 67.2%（非発作時）

IgE 38IU/ml RAST 18種全部陰性

D-P抽出法による麦クロボ菌抗原：皮内反応6時間後陽性。P-K反応、沈降反応いずれも陰性、吸入誘発試験6時間後陽性。

麦黒穂菌孢子を使った吸入誘発試験：15分後6時間後いずれも陽性（1秒量前値 2240ml 15分後 1660ml ((25.9%低下)) 6時間後1750ml ((21.9%低下))) で誘発試験後早朝の発作

が3日間続いた。

本例ではD-P抽出の過程で抗原性が変化したことが考えられる。

(第14回職業アレルギー研究会 1983年奈良にて報告)

6) その他の完全抗原による職業性喘息

渡辺はスーパーマーケット野菜仕分け包装作業員に発症したレタスによる職業性喘息の1例を報告した¹²⁾。また坂本は自験例とともに本邦の小麦粉喘息24例をまとめて報告した¹³⁾。

2. Haptenによる職業性喘息(抗結核薬INHによる薬局喘息, HDI喘息)

1) INH (isoniazid) による職業性喘息¹⁴⁾⁻¹⁷⁾

症例: 27才 女性

職業: 薬剤師

現病歴: 生来健康であった。22才より薬剤師として薬局に勤務しはじめたが、1年後よりアレルギー性鼻炎発症、3年後より喘息発作が断続するようになった。この喘息発作と薬局でのINHの子製・配合・分配との関連を精査した。

検査所見: 白血球 5700 好酸球 15%

IgE 217IU/ml、通常抗原45種による皮内反応では綿のみ疑陽性、その他陰性。

INHによる諸検査(表1):

INH + 患者血清による皮内反応陽性(15分後)、皮内反応閾値 10^{-5} 、P-K反応陽性、吸入誘発試験 10^{-4} で陽性。

環境誘発試験陽性(図4)。

以上より本例はINH(分子量137.15)(図5)を抗原(ハプテン)とする職業性喘息と診断した。

下田¹⁸⁾はINH吸入者や内服患者においてINHとその代謝物の特異IgEをenzyme-linked immunosorbent assayで確認した。

これらは第15回職業アレルギー研究会(東京 1984)ならびに第16回職業アレルギー研究会(広島 1985)において報告した。

2) HDI (hexamethylene diisocyanate) による職業性喘息¹⁹⁾

症例: 57才 男性

職業: 自動車塗装作業工

現病歴: HDIを含有する塗装強化剤ハイアートハードナの使用開始8年目より喘息発作が出現しはじめた。環境誘発試験にて、HDI含

表 1. Allergological tests

Antigens	Response	Time to response (min)	Threshold
Skin test			
INH + saline	+	45	10^{-3}
INH + subject's serum	+	15	10^{-5}
INH + HSA	+	15	10^{-7}
INH-BSA (prick)	+	15	10^{-4}
P-K test			
INH + saline	+	45	10^{-1}
INH + subject's serum	+	15	10^{-1}
INH + HSA	+	15	10^{-1}
Inhalation test			
INH + saline	+	20	10^{-4}
INH + subject's serum	+	15	10^{-8}
INH-HSA	+	15	10^{-4}
Environmental provocation test			
INH powder prescription	+	21	—

INH+saline: INH dissolved in saline; INH plus subject's serum; INH dissolved in subject's serum and incubated at 25° C for 4 hours; + indicates a positive reaction.

Threshold concentrations of antigens in the skin and inhalation tests are presented in grams per milliliter (weight per volume), and the concentrations in the P-K tests are expressed as the degree of dilution of the patient's serum (volume per volume).

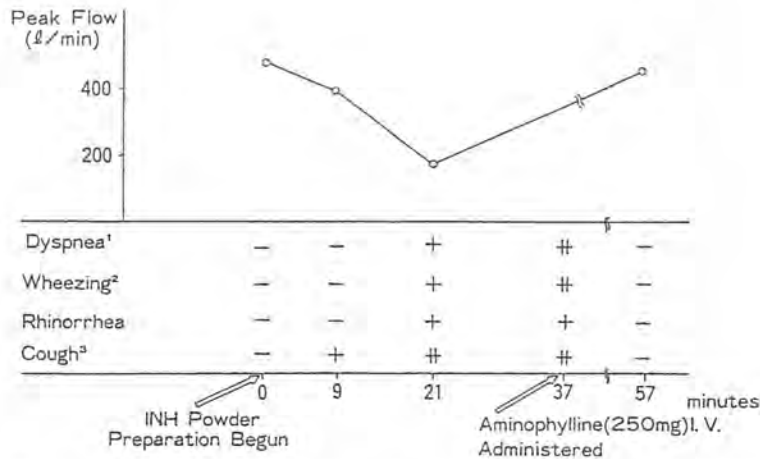


図4. Environmental provocation test. The patient prepared and dispensed INH powder in the pharmacy. 1, ++: orthonea; 2, ++: wheezing audible without stethoscope; 3, ++: marked cough (more than 10 times per minute).

有塗料の噴霧作業後150分で喘鳴・呼吸困難が出現した。この患者は退院後塗装作業を中止したところ喘息発作は著しく軽快した。本例はHDIがハブテンとなっている確証はないが、isocyanateはタンパクと結合しやすくハブテンとなっている可能性がある。

本例は第17回職業アレルギー研究会（塩原1986）において報告した。

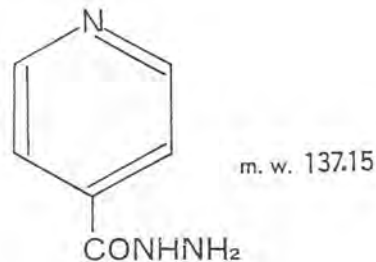


図5. INH の分子構造

3. 薬理的機序による喘息（副交感神経 Sodium channel h-gate開放による赤潮喘息）

私は1979年11月から1981年10月の間、米国南フロリダ大学に留学する機会があった。フロリダではKarenia brevis (Ptychodiscus brevis) というプランクトンによる赤潮が発生するが、この赤潮は風波によってミストとなって海岸に飛散し、気道を刺激して咳やくしゃみ、鼻みずなどをおこす。喘息の患者はこのミストが飛散している時に海岸にゆくと高率に喘息発作を起こす（80%）。この機序を研究したところ、赤潮毒（PBTX）は気管支の副交感神経節後線維のSodium channelを開いたままの状態に

して、ナトリウムイオンが神経軸索内へ流入するのを促進し、活動電位をおこし、神経末梢からアセチルコリンを遊離して気管支平滑筋を収縮させることがわかった（図6）（図7）。これは薬理的機序による喘息発作ということになる^{20) 21)}。

フロリダのケープケネディ宇宙センターのNASAスペースシャトル作業員がこの赤潮ミストのため咳や息ぐるしさをおこし作業に影響が出たとの報道がある（図8）（図9）。

このような作業員のうちの喘息患者（人口の

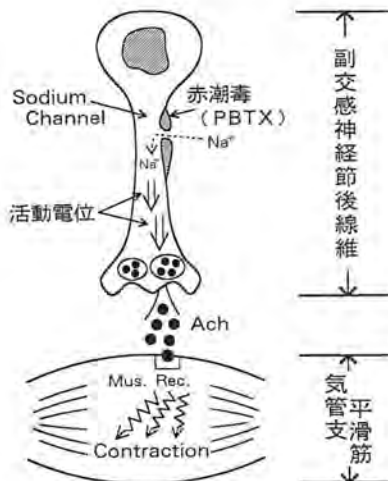
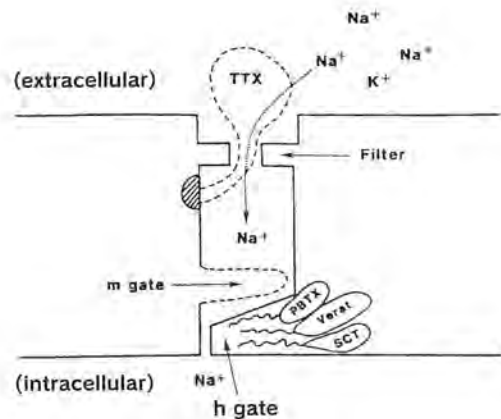


図6. 赤潮毒 (PBTX) による気管支平滑筋の収縮

赤潮毒 (PBTX) は副交感神経のsodium channelを開いた状態にし、 Na^+ を流入させ、活動電位をおこし、アセチルコリンを遊離し、平滑筋を収縮させる。



Hypothetical model of the site of action of PBTX on the sodium channel.

図7. Sodium channelでのPBTXの作用部位

PBTXは、sodium channelのh-gateを開いた状態にするため Na^+ が神経軸索内 (intracellular) へ次々流入し活動電位をおこす。

14-B -- THE TAMPA TRIBUNE-TIMES, Sunday, December 7, 1980

Toxic Mist Affects Shuttle Workers

CAPE CANAVERAL (UPI) — Space shuttle workers at the Kennedy Space Center donned protective masks Saturday to cope with an irritating mist that has affected about 135 miles of the eastern Florida coastline.

The mist is believed to be caused by red tide, a runaway growth of a micro-organism that is present in saltwater. The red tide "bloom" often colors the water red and kills off fish.

Beverly Roberts, spokesman for the Florida Marine Research Laboratory at St. Petersburg, said samples taken off the east coast Friday showed red tide present in Brevard County from Cape Canaveral northward. Samplings also showed moderate concentrations at all locations tested, out to three miles in Volusia County, she said. Red tide also was detected five miles offshore in Flagler County.

Marine scientists are unable to predict when the outbreak will end, Roberts said, "but there are encouraging signs — it is not a well-established bloom." The "two other

times it appeared on the east coast it lasted less than a month."

Fifteen workers reported to the Space Center infirmary Friday complaining of coughing, itchy eyes and scratchy throats, caused by the mist. The workers were working at Launch Pad 39, a complex about 1,000 yards from the beach, preparing for the March 1981 launch of America's space shuttle, Columbia.

"Some employees are now wearing fiber masks," said Dr. Wycliffe Haffler, deputy director of the NASA biomedical office at the Space Center. "Any type of filtration relieves the symptoms."

Workers at the site of Saturday night's launch of the Intelsat V communications satellite reported in late afternoon the choking mist had abated, at least for the time being.

However, swimmers and sunbathers deserted Play Linda Beach, just north of Cape Canaveral, during the afternoon. Florida Marine Patrol officers reported many stopped their cars at the first available rest

vice stations requesting water to wash out their eyes.

The red tide has plagued hundreds of sunbathers along 120 miles of the eastern Florida coastline since Nov. 17, from Flagler Beach near St. Augustine south to Daytona Beach and now along the Cape Canaveral area.

The traditional winter season begins Dec. 15, and tourism officials are fearful of any effects should the red tide linger that long.

So far, few if any cancellations have come in from northern tourists because of the red tide, said Gary Powell, chairman of the Daytona Beach Chamber of Commerce.

This time of year is the "soft" season for tourism, and cold, rainy weather is as much to blame for keeping people off the beach as anything else, Powell said.

Those most affected by the red tide are clam and oyster fishermen who've been unable to harvest shellfish because of a ban imposed 10 days ago.

図8. NASAスペースシャトル作業員が赤潮のための呼吸器症状で影響を受けたとの新聞報道 (1980年12月7日 TEMPA TRIBUNE-TIMES)

1981年春打上げ予定のスペースシャトルコロンビアの作業員が海から飛散してきた赤潮のミストの吸入によって呼吸器や眼の症状をおこし組立作業に影響があった。



図9. 1981年のコロンビア号の打ち上げ

打ち上げの前には多数の作業員がデッキや塔で作業をする。海より風に乗って赤潮のミストが飛散してくると咳・鼻汁・呼吸困難がおこる。



図10. タオルケットで赤潮のミストをふせぐ海水浴場救助員 (life-guard)

約4%)では喘息発作をおこすこととなる。海水浴場救助員 (life-guard) においても同様である (図10)。このような例は職業性赤潮喘息ということになる。

赤潮喘息や咳の予防にはサージカルマスクが有効である。治療としては抗コリン薬の吸入が有効である^{22) 23)}。

なおこの赤潮プランクトンは日本でも確認されているので今後日本でも同様の病態が発見される可能性がある。

4. 代謝異常による喘息 (ALDH活性低下によるアルコール誘発喘息)

日本人の喘息患者においては飲酒後に喘息発作をおこすことが多い。アルコール (エタノール) の代謝物のアセトアルデヒドはアセトアルデヒド脱水素酵素 (ALDH) により酢酸に分

解されるが、このALDHが不活性型のALDH2 (日本人など寒地適応した東北アジアの人にこの遺伝子は多く、黒人・白人にはほとんど認められない) であると血中アセトアルデヒドが上昇し、好塩基球あるいは肥満細胞から脱顆粒をおこし、主としてヒスタミンが遊離され喘息発作をおこす^{24)~29)} (図11)。すなわちこの病態はALDH活性低下 (ALDH遺伝子の塩基のpoint mutationによる) という代謝異常による喘息と理解出来る。松瀬はALDHの活性低下のスクリーニングにエタノールパッチテストが有用としている³⁰⁾。

アルコール誘発職業性喘息の1例を示す。

症例: 23才 女性

職業: スナック従業員

現病歴: 10才まで小児喘息があった。19才よりスナックにて接客業開始。20才より店の

職業性喘息の多様性

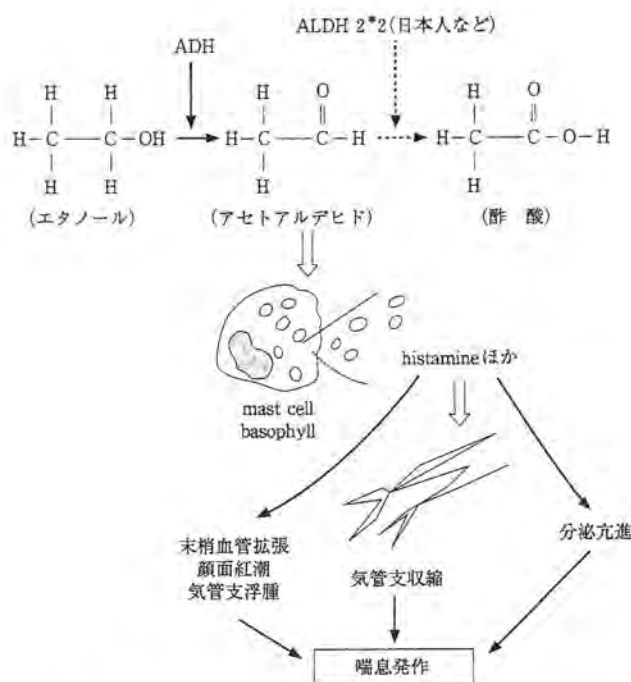


図11. アルコール（飲酒）誘発喘息の機序

ALDHの活性が低い喘息患者では、アセトアルデヒドの血中濃度が上昇し、そのため肥満細胞からヒスタミンが遊離され喘息発作を誘発する。

売り上げを増すため毎日ビール2本、焼酎20杯程度飲むようになった。アルコールを多く飲んだ日や感冒にかかった時は夜間喘息発作をおこすようになり受診。

検査所見：白血球 5400 好酸球 6%

IgE 730IU/ml RAST：ダニ3

ピークフロー：飲酒前340 l/min、ビール2本、焼酎5杯飲酒後2時間で240 l/minに低下。

以上よりアルコール誘発職業性喘息と診断した。

通常は酒（アルコール）に強く、ALDH遺伝子も正常である喘息患者においても、アルコール誘発喘息が起こることがある。それは嫌酒薬の服用時やセフェム系抗生剤や抗真菌薬の使用時、ホテイシメジなどのキノコを食した後、アルコールを飲用した時である。この場合はこれ

らの薬剤やキノコの毒によりALDHの活性が低下するためである。その他飲酒と喘息との関係は（表2）のようなものの関与が考えられる³¹⁾。

このように職業性喘息は発作性の呼吸困難という臨床症状は同じでも、原因抗原³²⁾が異なるのはもちろん病態においても多様性が認められる。今後はこれらの多様性に対する個別化された予防や治療が重要になってくるとと思われる。

謝辞

これらの研究にあたり、長崎大学医学部第2内科、米国南フロリダ大学、佐世保市立総合病院において共同研究をして頂いた諸先生に心より感謝します。

また検査に御協力頂いた皆様に深く感謝いたします。

今回の第37回職業・環境アレルギー学会の

表 2. 飲酒と喘息

喘息症状を悪化する機序	喘息症状を改善する機序
1. アルコール(飲酒)誘発喘息(日本人では多発) アセトアルデヒド代謝と関連	1. アルコールによる気管支平滑筋弛緩作用
2. アレルギー アルコール飲料中の抗原による感作 (真菌, 酵母, ポップなど)	2. アルコールによる神経(副交感神経)麻痺
3. アスピリン喘息類似 防腐剤, 色素など	3. 精神的リラックス
4. 気道刺激による(cough receptor) 高濃度アルコールによる刺激 非特異的刺激(SO ₂)など	

佐世保での開催にあたり、御援助、御協力を頂いた皆様にも深く感謝いたします。

文 献

- Bernstein, I. L., Chan-Yeung, M. C., Malo, J. L.: Definition and classification of asthma. In Asthma in Workplace (Ed by Bernstein, I. L. et al.), Mercel Dekker, 99: 1-4, 1993.
- Brooks, S. M.: Reactive airway dysfunction syndrome (RADS)-persistent asthma syndrome after high level irritant exposure. Chest. 88: 376-384, 1984.
- Bardana, E. J.: Problem areas in the diagnosis of workrelated asthma. Insight in allergy, 8: 2-6, 1993.
- 中澤次夫: 職業性喘息。臨床と研究, 2003: 80: 2021-2025
- 中村 晋: 職業アレルギーの本質。アレルギー・免疫 2004: 11: 581-589
- 浅井貞宏: カラムシ (*Boehmeria nivea*, 英名Ramie) の花粉に起因する気管支喘息の研究。アレルギー 26: 731-739, 1977
- 浅井貞宏, 前崎繁文, 増本英男, 荒木 潤ほか. 佐世保市におけるカラムシとカラムシ花粉喘息 (花粉症)。佐世保市立総合病院医学業績集, 1993: 19: 1-8
- 浅井貞宏: カラムシ花粉症: 花粉アレルギーその実態と治療。石崎 達編, 東京, 北隆館, 205-210, 1979
- 浅井貞宏, 木谷崇和: カラムシ花粉喘息と花粉症。アレルギーの臨床25: 28-31, 1983
- 浅井貞宏, 三浦直樹, 下田照文ほか. カラムシ花粉喘息 (花粉症) とその地域特性. Pharma Medica, 1994: 12(3): 57-64
- Naoki Miura: Ramie (*Boehmeria nivea*) pollen-induced bronchial asthma and allergic cross-reactivity of Ramie and *Parietaria*. Jpn J Allergol 42: 649-655, 1993
- 渡辺 尚, 浅井貞宏, 木谷崇和, 原 耕平, 他. スーパーマーケット野菜仕分け包装作業員に発症したレタスによる職業性喘息の1例。日胸, 45: 523-527, 986
- 坂本裕二, 浅井貞宏, 原 耕平, 他. 小麦粉喘息の1例および本邦における24例の検討。日本胸部臨床, 45: 316-322, 1986
- 浅井貞宏, 下田照文, 林田正文, 他. INH (isoniazid) をハプテンとした喘息ならびに即時型アレルギーの検討。アレルギーの臨床, 6: 467-468, 1986
- Asai S, Shimoda T, Hara K, Fujiwara K: Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) inhalation. J Allergy Clin Immunol 80: 578-582, 1987
- Fujiwara K, Saita T, Shimoda T, Asai S, Hara K: Isonicotinic acid hydrazide as an antigen. J Allergy Clin Immunol 80: 582-585, 1987
- Asai S, Yamamoto Y, Kohno S, Shimoda T. Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazide (INH) inhalation (clinical conference). Int. Review. Asthma 1999; 1: 66-75
- Shimoda T: Detection of IgE antibodies specific to INH and its metabolite by enzyme-linked immunosorbent assay and the mechanism of

- sensitization by inhalation or ingestion of this compound. Japa. J. of Allergology 39: 567-576, 1990
- 19) 浅井貞宏. HDI誘発喘息. アレルギーの臨床, 7 : 492-493, 1987
- 20) S Asai, J Krzanowski, W Anderson, Bukantz S.C, et al : Effects of the toxin of red tide, *Ptychodiscus brevis*, on canine tracheal smooth muscle : A possible new asthma-triggering mechanism. J Allergy Clin Immunol 69: 418-428, 1982
- 21) S Asai, J Krzanowski, R Lockey, Szentivanyi A, et al : The site of action of *ptychodiscus brevis* toxin within the parasympathetic axonal sodium channel h gate in airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 73: 824-828, 1984
- 22) 浅井貞宏. スペースシャトル作業員と赤潮喘息. アレルギー・免疫 2004 ; 11 : 94-96
- 23) 浅井貞宏. 気管支喘息と自律神経 (論説). 日胸疾会誌. 1986 ; 24(4) : 358-360
- 24) 浅井貞宏 : アルコール (飲酒) 誘発喘息 (喘息患者は飲酒ばかりでなくアルコール含有調味料なども制限したほうがよい). 医学のあゆみ 143 ; 201-202, 1987
- 25) 渡辺 尚 : アルコール (飲酒) 誘発喘息の発症機序に関する研究 ; 特にアセトアルデヒドとの関係について. アレルギー 40 ; 1210-1217, 1990
- 26) Shimoda T, Kohno S, Takao A, et al: Investigation of the mechanism of alcohol-induced bronchial asthma. J Allergy Clin Immunol 97: 74-84, 1996
- 27) 浅井貞宏ほか : アルコールと喘息 (飲酒と喘息). Medical Topics Series 喘息'92 (富岡玖夫ほか編). 128-135. メディカルレビュー社. 1992
- 28) 原田勝二 : エタノールおよびアルデヒド代謝の人的遺伝的要因. 医学のあゆみ 154 ; 817-822, 1990
- 29) 浅井貞宏, 泊 慎也, 長島聖二, 松瀬厚人ほか. アルコール誘発喘息. 日本臨床 2005 ; 63 (増刊号5・臨床免疫学(下)) : 120-124
- 30) Matsuse H, Shimoda T, Fukushima C, et al: Screening for acetaldehyde dehydrogenase 2 genotype in alcohol induced asthma by using the ethanol patch test. J Allergy Clin Immunol 108: 715-719, 2001.
- 31) 浅井貞宏. アレルギーと飲酒. 中村 晋, 飯倉洋治 編. 最新食物アレルギー. 東京 : 永井書店. 2002 : 356-365
- 32) 金城勇徳, 村岡文雄, 小江俊行, 山崎 力, 他. RAST法による喘息抗原の同定. 総合臨床・30 : 453-458, 1981

Diverse mechanisms and causative substances of occupational asthma.

Sadahiro Asai

Sasebo city General Hospital

Abstract

Pathophysiology of occupational asthma is diverse and complex.

In this paper interesting and unique examples of occupational asthma are mentioned, mainly from our researches.

1. Complete antigen (Ramie pollen asthma etc.)

Boehmeria nivea (Ramie) is a plant of *Urtica* family. Employee of antigen extract maker caused asthma attack when he handled ramie pollen. Smut induced asthma attack to a farmer.

2. Hapten

Occupational asthma caused by isonicotinic acid hydrazid (INH) inhalation occurred in a hospital pharmacist after symptoms of allergic rhinitis. HDI induced asthma is observed in a car painter.

3. Pharmacologic mechanism

The red tide toxin produced by *Karenia brevis* (*Ptychodiscus brevis*) becomes airborne by the thrashing action of the surf and wind and induces wheezing in asthmatic patients. This toxin causes smooth muscle contraction by stimulating the axon sodium channel, resulting in the release of acetylcholine. Space shuttle worker and lifeguard cause asthma attack when they work under red tide bloom.

4. Metabolism of acetaldehyde (alcohol-induced asthma)

Many Japanese patients with asthma experience episodes of exacerbation of asthma after alcohol consumption. This phenomenon due to the hereditary hypofunction of acetaldehyde dehydrogenase, causes increased acetaldehyde and result in increased release of histamine from mast cells.

Drinking shop worker caused asthma attack after drinking alcohol as her work.

key word: Occupational Asthma, Ramie pollen Asthma, Isoniazid Asthma, Red tide Asthma, Alcohol-induced Asthma, Smut Asthma, Hexamethylen diisocyanate (HDI) Asthma

総説

職業アレルギー研究の社会的意義

—主として野菜・果実のハウス栽培によるアレルギー発症に関連して—

第37回日本職業・環境アレルギー学会教育講演記録

石川 哮

熊本大学名誉教授

抄 録

野菜・果実など作物のハウス栽培に伴うアレルギー症状を発現する栽培従事者を中心に、職業関連アレルギー研究の社会的意義を考察した。職業関連アレルギーの研究は、発症した症例の原因・病態の科学的追究が基本であるが、共通の職業に従事している人達が同様の症状をどの程度発症しているかの疫学的実態調査を行う事が重要である。

熊本県における主要なハウス栽培対照果実であるプリンスメロンに関連した喘息症例がプリンスメロン由来抗原に対するIgE抗体を介したアレルギー反応による発症であると結論した研究過程を記載した。その他の作物も加えて、ハウス栽培従事者の作物関連アレルギー症状発現について行ったアンケート調査結果と、栽培作物に対する血清IgE抗体と発現症状の関係についても記載した。又、受粉媒体として用いるハチに刺されて起こるハチ毒関連症状についての調査結果も提示した。これらの経験から、職業関連アレルギー調査には、従事者の生活に直結した条件が加わるため、調査対象者の理解と協力を得ることが極めて重要であることを実感した。その為には、調査対象者に対する調査目的と方法の充分な説明と調査結果の報告を丁寧に行うという前提を示すことが肝要であり、その調査結果報告は、調査対象者全員に対する全体的/平均的な結果とその意味の説明、及びプライバシーに関わる個々の結果は個別に説明する機会を設定すべきであることを述べた。又、発症予防対策は個々の経済的条件や社会的条件が大きく関わりを持つ為、必ずしも容易ではないが、少なくとも、ハウス栽培植物由来物質の吸入や接触の回避の方法を個々別々に考え、指導を行わなければならない。更に、この調査研究の重要な目的の1つは、職業従事者、関連団体、行政などに対して職業アレルギーの持つ社会的意義の重要性を認識してもらい、職業アレルギーに対する意識を向上させることにあると考えられる。

キーワード：職業アレルギー、ハウス栽培、疫学調査、社会的意義、発症予防対策

〒862-8005

熊本市龍田陳内4-4-12

石川 哮

T E L 096-339-5829

F A X 096-338-9212

e-mail: tishi@nag.bbiq.jp

序

1970年に始まった職業アレルギー研究会は1993年学会として前進、更に1976発足した日本産業衛生学会アレルギー・免疫毒性研究会と1994年に立ち上げられた日本免疫毒性学会を加え、2002年、現在の日本職業・環境アレルギー学会として発展合同させた。2004年日下幸則会長により、3学会・研究会の同時開催で実質的な合同の一步が実現したと考えている。この合併劇は21世紀のグローバル課題である「環境汚染問題」をアレルギー・免疫毒性の研究背景に置き、広い視野で研究を進めるという意識の表現であると理解している。

我が国の職業喘息・アレルギー研究のあゆみ

特定の職業に起因する喘息発症の記載は、18世紀に遡り、現在までの報告内容は極めて多彩である。職業性喘息あるいはアレルギーの発症起因物質についての中沢の記載¹⁾を参考にして略述すると、表1の如くである。

① 植物由来の抗原あるいは発症起因物質に

は、穀粉及びその類似物質、木材粉塵、花粉、野菜・果実表皮の産毛、胞子その他があり、1951年七条らによって報告されたコンニャク舞粉による「コンニャク喘息」は我が国の職業喘息研究の嚆矢である²⁾。蕎麦粉も中村による詳細な記載があるが、アレルギー活性の強い職業喘息抗原として良く知られている³⁾。野菜・果実のハウス栽培に関連したアレルギー発症については、我々の研究・調査結果を基に後述する。

② 動物由来の抗原あるいは発症起因物質には、昆虫由来物質、哺乳類/鳥類などがあり、養蚕、養蜂、養鶏家にとっては重要なアレルギー疾患である。特に林業関係の方たちにとって深刻な蜂毒アレルギー反応は、時に全身アナフィラキシーショックを誘発することで注目されている。アレルギー学会の後押しもあってエビネフリン自己注射用エビペンが承認されたことは、遅ればせながら有効な対応策の1つが実現できたことになる。

③ その他の項に記載されている牡蠣打ちで起

表1. 職業性喘息/アレルギー原因物質

植物由来抗原/起因物質	
穀粉/類似物質	コンニャク舞粉(こんにやく製造業)、蕎麦粉(蕎麦屋)、など
木材粉塵	米スギ(木工業)、白樺(割り箸製造業)、ヒノキ(欄間製造大工)、など
花粉/産毛	キク、除虫菊、イチゴ、ナス、など(栽培者)
胞子その他	麹(味噌、醤油製造業)、シイタケ、トマト、メロン、レタス、など(栽培者)
動物由来抗原/起因物質	
昆虫またはその類似物質	熟蚕尿(養蚕業)、蜂体成分(養蜂家)、など
哺乳類、鳥類など	動物毛垢(動物飼育者)、鶏糞(養鶏者)、など
その他	ホヤ(牡蠣の打ち子)、貝殻粉塵(貝殻加工業者)、など
無機物、薬物	
薬塵吸入	ジアスターゼ、INAH、ヨウド、サリチル酸、アニリン、など(製薬業者、薬剤師など)
MSIS/類似品	ニッケル(メッキ工)、ホルマリン(ゴム靴製造)、TDI/MDI(ポリウレタンホーム製作者)など
その他	ラテックス(外科医)、化粧品(理髪師、美容師、芸能人)、酵素洗剤(クリーニング業)、アラビアゴム(印刷業)、膠(家具製造業)、テトリル(火薬工業従事者)、など
職業性過敏性肺炎	
鳥飼病: 鳥類成分	農夫肺、コルク肺症、チーズ洗い肺: 真菌
コーヒー作業肺: コーヒー豆粉塵?	洗剤工場作業肺: 細菌、Isocyanateによる過敏性肺炎: TDI, MDI, HDI

中澤次夫: 職業アレルギー、臨床アレルギー学、p.397-406、1992 を参考にして作表

この「かきの打ち子喘息：ホヤ喘息」の報告は、1964年城智彦、勝谷隆を初めとする広島喘息研究グループと岩手大学研究グループによって報告された⁴⁰⁾。これらの優れた研究の積み重ねにより現在は職業アレルギー性喘息の代表的疾患と理解されている。

- ④ 無機物、異物などの起因物質には、薬塵、金属、などが知られているが、現在特にラテックスアレルギーは外科医、歯科医などに高率に発現し、皮膚局所のみでなく全身性症状を誘発するものとして注目されている。又、職業性過敏性肺炎に分類されているものの中にもいろいろな職業関連起因物質が挙げられている。

発症メカニズム

このような多彩な職業関連病因物質の気道への吸入や接触によって誘発される症状の発現メカニズムは単一理論で説明できず、起因物質によって異なる反応が考えられている。

- ① 主として高分子起因物質に対する免疫反応である。その主なものは産生されたIgE抗体を介する即時型アレルギー反応であるが、物質によっては、IgG抗体、補体の関与するtypeⅢ、遅延型反応によるtypeⅣのアレルギー反応が誘発される事も知られている。
- ② 免疫反応とは異なる曝露物質の化学的刺激(irritation)による炎症反応や中毒反応がある。主として低分子の物質によるものと考えられている。
- ③ 一方、職業関連の特定環境下における「温度」「湿度」などの物理的条件で誘発される症状もあるとされている。

野菜・果実のハウス栽培

本講演記録の主題は「野菜・果実のハウス栽培」という農業手法に関連して発現する症状である。我々が過去において調査した結果をもう一度提示し、それらを基にして、発症予防に関

する対応の必要性和社会的意義を考察したい。ハウス（ビニールハウス）栽培は現在日本の農業を支える一つの主要な手段である。ハウスで働く人達に、栽培対象植物由来物質の吸入/接触や、その他の特殊なハウス内環境に起因した多彩な症状が誘発され、その発症メカニズムは、外界に比較しハウス内で高濃度の栽培植物由来抗原曝露による感作が起り、アレルギー反応を惹起するという現象や、免疫反応を介さない栽培植物/肥料などの刺激性物質に対する反応、更にハウス内閉鎖環境での温度/湿度条件で起こる症状などが考えられている。特に栽培植物由来抗原に対するアレルギー反応は主な原因として挙げられ、「職業アレルギー」として位置づけられているのは既に周知の事である⁴¹⁾。

プリンスメロンアレルギー症例の経験

我々が、この職業アレルギーに対する調査を行うに至った発端は、熊本大学耳鼻咽喉科に外来した1例のプリンスメロン喘息患者の診察に始まる。既に24年も前の事になる。本症例については、1982年「アレルギー」誌に報告した⁴²⁾が、その大略を記載する。

この患者（51歳男性）の主訴は、3月から5月にかけて発現する喘鳴、呼吸困難であり、それは、ハウス内でプリンスメロンを扱っている時と、取り入れ後出荷の時期に一致していた。初診時の12年前からハウス栽培を行っており、5年ほど前から主訴が発現するようになった。プリンスメロン、マスクメロンを食べた時にも喘息症状があり、スイカを食べた時には口内のかゆみが発現していた。又、栽培メロンの茎に触れると皮膚の掻痒も発現した。プリンスメロンは1月末から2月末にかけて開花し、5月には果実が成熟し、取り入れ、果実表面の産毛を磨き上げて商品として出荷する。本症例は、取り入れ時期に発症していることから、花粉抗原によるものの可能性は低く、果実を磨

く時に飛散する産毛が起因物質として疑われた。栽培プリンスメロンの産毛を患者に持ってきてもらい、それからの抽出液を用いて皮膚テストと、メロン特異的IgE抗体の測定を行った。抽出液は3.9mg/mlを1倍液とし、 10^{-14} 希釈液まで用いた皮膚反応閾値検査で、 10^{-10} 約0.4pg/mlという低濃度まで陽性、 10^{-7} で偽足を生ずる強い陽性が証明された(表2)。In vitroでのIgE抗体検出は、CNBrで活性化したSephadex 4Bにプリンスメロン抽出液中の蛋白を結合させ、患者血清と反応させた後 125 I標識抗IgEと反応させて測定した。原理はIgE RASTである。この方法でも標識抗原量および血清希釈度に依存的な明確な陽性を示した(図1-a)。更に、プリンスメロンとマスクメロンの皮、実の抽出液でRAST inhibition testを行った結果、いずれも産毛との抗原交差性があつたが、スイカとは交差性がみられなかった(図1-b)。又、患者がDermatophagoides farinae皮膚テスト陽性であり、ハウス栽培の経験のない50名のダニ鼻アレルギー患者の20%がメロン皮膚テスト弱い反応ながら陽性であったため、ダニ抗原との交差性を検討したが、関連性は全くなかった。

以上の検討結果から、本症例の喘息を始めとする症状発現は「プリンスメロン果実表面の産

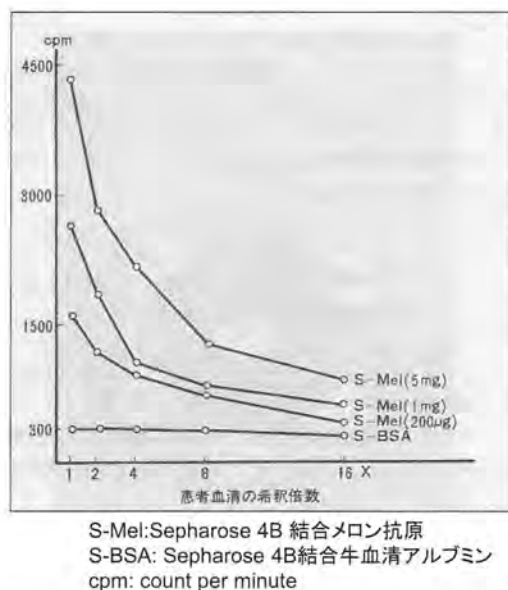
毛に対するIgE抗体を介したアレルギー反応」によるものと診断した。

プリンスメロンは1961年マクワウリと欧州種メロンの交配による日本での開発果実であり、日本全国の作付け面積は1万ヘクタールに及び、国民1人あたり3-4ヶを1年で食べている計算になる。熊本県は全国生産量の約20%を占め、約3,000人が栽培に従事しており、熊本にとっては重要な農作物の1つである。従って、隠れたプリンスメロンアレルギーを発症する栽培者の実態を調査する意義は大きいと判断し、プリンスメロンのハウス栽培者が多い地域である玉名地区を選んで、当時の農業協同組合にアンケート調査を行いたいという申し入れをした。調査内容の説明に対してその必要性が充分理解されなかったと思われたが、我々が個々の農家を訪ねて、それぞれのアンケート調査を行う事に対する承諾を得ることができた。しかし、生計の糧である職業そのものが疾患の原因であることに実態調査結果が個々の農家に与える影響がどれ程のものか問題であり、そこに調査に対する警戒心が生まれ、結局、解析できる内容は提供されないまま、調査を断念せざるをえなかった。

表2. プリンスメロンアレルギー患者のプリンスメロン皮殻産毛抽出抗原に対する皮内反応

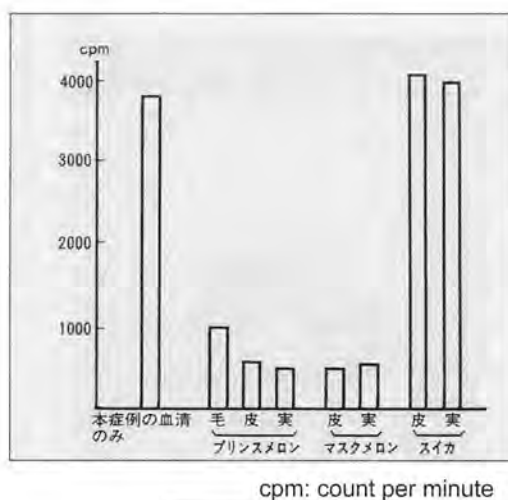
生食水	(-)	メロン	10^{-14} 倍液	(-)
ハウスダスト	$10 \times 9 / 33 \times 30\text{mm}$		10^{-13}	(-)
ダニ	$9 \times 8 / 26 \times 23$		10^{-12}	(-)
ブタクサ	$9 \times 8 /$		10^{-11}	(-)
カンジダ	$16 \times 11 / 40 \times 40$		10^{-10}	$8 \times 8 / 25 \times 29\text{mm}$
スギ	(-)		10^{-9}	$9 \times 10 / 20 \times 24$
アスペルギルス	(-)		10^{-8}	$9 \times 9 / 18 \times 22$
			10^{-7}	$9 \times 12 / 32 \times 28$ (偽足発現)

登坂薫, 他. アレルギー31:1982より



登坂薫, 他. アレルギー31:1982より

図1-a. プリンスメロンアレルギー患者のIgE抗体価



登坂薫, 他. アレルギー31:1982より

図1-b. 患者血清プリンスメロン産毛抽出抗原-IgE RASTに対するプリンスメロン、マスクメロン、スイカの皮、実抽出抗原によるInhibition Test

野菜および果実のハウス栽培と症状との関連調査

1998年「九州アレルギー免疫センター」の仕事として、熊本県厚生農業協同組合（JA）の協力を取り付け、野菜・果実のハウス栽培に関連した症状発現頻度を調査することになった。この調査の栽培者個々及び社会的意義の説明に対し、JAは充分理解され、アンケート調査、血液採取などに積極的な協力を頂いた。この調査はメロンのみでなく、ナス、イチゴ、スイカ、トマト、キュウリ、などのハウス栽培を行っている人達を対象に広い範囲に行う事ができた。ハウス内で起こる症状についてのアンケートは出来るだけ単純化し、○×で記載できるよう答え易くした。アンケートを行う事に対する説明として、コンニャク喘息、かきの打ち子喘息を例に職業関連のアレルギーの社会的意義、ハウス内という特殊環境下でアレルギーが起こりやすくなる可能性が大きい事、調査結果は一堂に会して全体的、平均的データの報告をする一方、プライバシーを守るために個々の調査結果については個々に対し説明し、対応を相談することを約束した。質問項目は、(1)アレルギーの既往について訊ね、その症状を羅列し、該当するものに○をつけてもらった。(2)ハウス内で栽培している野菜・果実の種類を項目を羅列し、選んでもらった。(3)ハウス栽培に関連して起こる症状も、目のかゆみ、なみだ、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、咽喉のイガイガ感、咳、息苦しさ、皮膚のかゆみ、皮膚のあれ、頭痛、めまい、などの項目を挙げて該当するものを○×で記入してもらう、という単純なものにした。

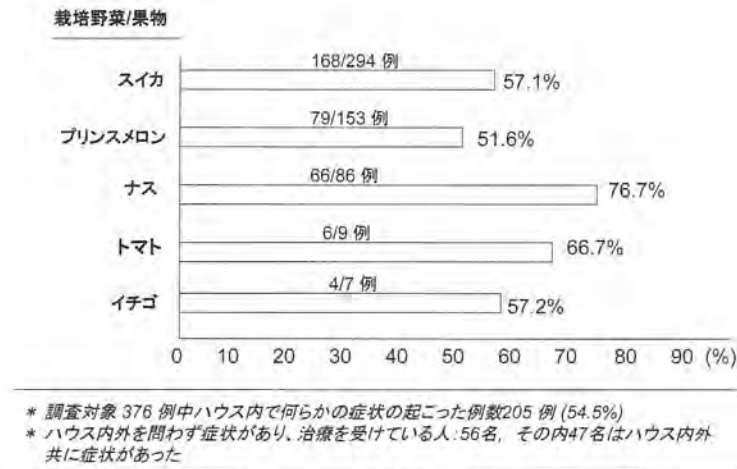
この調査結果は職業アレルギー誌に報告したが²⁸⁾、この機会にもう一度まとめておき、考察を加えたいと思う。

(a)症状発現頻度：アレルギー既往の有無に拘らず、ハウス栽培従事中に症状の起こる人は、回答者376名の内205名で、約54%という高い有症率であった。ハウス内外を問わず症

状発現があって治療を受けていた人は56名で、ハウス内外共に症状の出ている人はこの56名の内47名であった。栽培野菜・果実の種類毎に症状発現の頻度は、スイカ栽培者294名の内168名 (57.1%)、プリンスメロンは153名中79名 (51.6%)、ナスは86名中66名 (76.7%)、トマト9名中6名、イチゴ7名中4名であり、特にどの種類に発症頻度が高いという関係はみられなかった (図2-a)。症状の発現部位は、一人で複数の発現部位を回答する例が多いので述べ

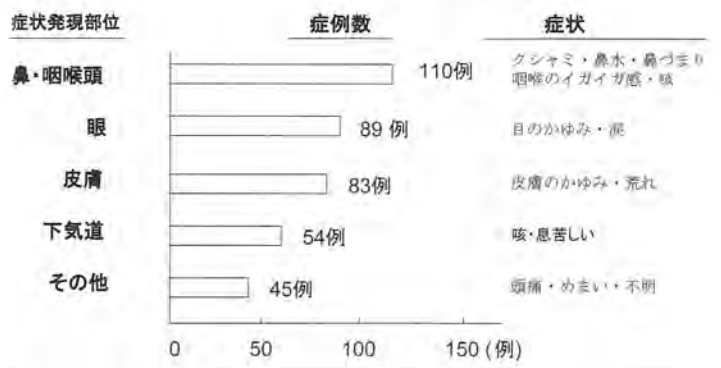
人数で示してある。発現症状と関連する部位によって振り分け、頻度の高い順で整理すると、鼻咽喉頭110名、眼89、皮膚83、下気道54、であり、栽培植物由来物質の吸入、接触が引き金になっている可能性を裏付けている (図2-b)。しかし、確定診断は充分追跡できず、疾患名で分けることは出来ていない。

(b)IgE RAST : 承諾を得て採血できた51例については、企業に依頼してIgE RASTを行った。従ってRASTに用いている抗原は、全て野



宮副孝子他:職業アレルギー7;2,2000より

図2-a. ハウス内で何らかの症状が誘発されるハウス栽培者の比率



宮副孝子他:職業アレルギー7;2,2000より

図2-b. ハウス内で誘発される症状の発現部位

菜・果実の実からの抽出抗原であり、又、メロンは種類が明確でなく、プリンスメロンとの異同は不明である。前述したプリンスメロンの研究で、プリンスメロンの実と皮と表皮産毛とマスクメロンの実と皮の抗原性は交差があることからRASTに用いた抗原が実由来であっても大きな違いはないと解釈した。IgE RAST陽性者の延べ人数は、検査に協力し血清を提供してくれた51例の内、スイカ9例（17.6%）、メロン7例（13.7%）、ナス7例（13.7%）、トマト8例（15.7%）であった（図3-a）。内7名は重複抗原に対し陽性を示した。栽培植物と一致したテスト抗原に陽性であった例は、スイカ42例中9名、メロン18例中4例、ナス20例中2例であった（表3）。この表3の数字は、例えばスイカの場合、スイカ栽培者数が294例、内

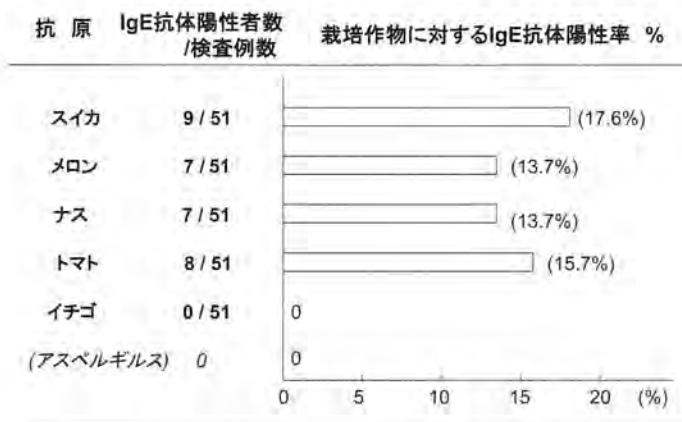
168例が有症者、この内42例が血液検査に協力してくれた人で、内9例がスイカIgE RAST陽性であることを示している。

ハウス内の高湿度で繁殖するであろうと考えられたカビについては詳細な検討を行っていないが、アスペルギルスに対するIgE抗体は全て陰性であった。実際ハウス栽培従事者が栽培植物由来抗原によるIgE感作率が高いのかどうか、ハウス栽培を経験していないボランティア37名を対照例とし、スイカ栽培者およびメロン栽培者と比較してみた結果、明らかにハウス栽培による感作率が高かった（図3-b）。IgE RASTの検討結果を全体としてみた時、栽培野菜・果実間に多少の差はあっても、凡そ10-20%の栽培従事者がIgE感作を受けることが示唆された。

表3. 栽培作物抗原に対する血清IgE抗体陽性者

栽培作物	IgE抗体陽性者数 / 測定者数 / 有症者数 / 栽培者数					
スイカ	9	/	42	/	168	/ 294
メロン	4	/	18	/	79	/ 153
ナス	2	/	20	/	66	/ 86
トマト	0	/	0	/	6	/ 9
イチゴ	0	/	0	/	4	/ 7

宮副孝子他:職業アレルギー-7:2,2000より



宮副孝子他:職業アレルギー-7:2,2000より

図3-a. 症状発現例の栽培作物に対する血清IgE抗体陽性率（CAP RAST） %

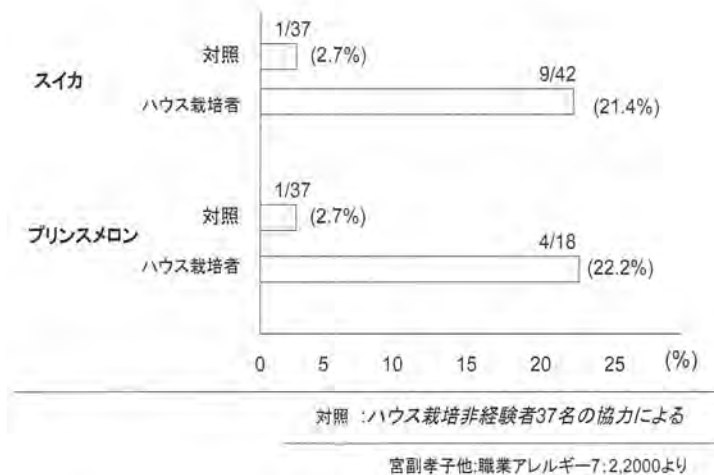


図 3-b. ハウス栽培の非経験者とのIgE抗体保有者数の対比

ハウス栽培とハチアレルギー

ハチに刺されて発症するハチ毒アレルギーは、全身性アナフィラキシーに至ることがあり、特に林業従事者、養蜂業者に頻度が高く、職業関連アレルギーとして重視されている。又、ハウス栽培従事者がハウス内で受粉させる媒体としてハチを使うことがあることから、ハウス栽培従事者の職業アレルギー調査の一環として、ハチに関するアンケート調査を行った。調査対象は、熊本県阿蘇・併合地区の29名で、(1)ハチを扱って何年か、(2)刺されて症状が出たか、(3)どのような症状か、(4)全身症状として息苦しくなったこと、腹痛・下痢、頭痛、めまい、倒れたこと、などの経験、について質問した。

調査対象は、男性83%、殆どが40歳～70歳、ハウス内でハチを扱った経験は、大部分が10年以上であった。刺された人は29名中28名で、大部分は刺された局所の腫れと痛み、かゆみであったが、2名は刺された側の腕全体が腫れた。又、全身反応では、蕁麻疹6名、頭痛4名、めまい2名であり、呼吸器、消化器症状はなく、倒れた例もなく、アナフィラキシーショックは起こっていなかった。受粉に用いるハチはミツバチでアレルギー活性は低くあまり問題にはな

らないと考えられたが、従事者に対する注意の喚起は必要であると認識した。

ハウス栽培関連症状発現調査結果のまとめ

以上の調査結果をまとめてみると、野菜・果実のハウス栽培という特殊環境内での症状発現者数は、53.7%という高率であり、主に上下気道、皮膚に発現していた。症状を発現したハウス栽培者の10～20%が栽培植物由来物質に対するIgE感作を受けていることから、この人達の症状は抗原特異的アレルギー反応の可能性が高いことが示唆された。従って、ハウス内で発現した症状は80～90%がアレルギー以外のメカニズムによる可能性が高く、ハウス内環境からくる温度・湿度や用いる肥料・カビなどによる反応の可能性については詳細な検討が残されている。又、ハウス内で受粉媒体として用いるハチに刺される頻度は高いが、ハチ毒による重篤な症状発現例はなかった。しかし、従事者に対するハチ毒アナフィラキシーについての啓発は必要であると考えられる。

職業関連アレルギー研究の社会的意義についての考察

先達の業績を反芻すれば理解できる事ではあるが、職業アレルギー研究の基本は、発症症例の原因・病態の科学的解析によって職業関連起因物質を確定することと、研究対象となる職業従事者の実態調査を広いfieldで行う事である。原因病態の研究はそれぞれの専門家によって科学的に遂行される事に尽きるが、職業関連性についての広い範囲における実態調査には社会的条件が加わってくる。そこに調査の困難性があり、その原因は前述の如く、職業従事者の生活に直結する調査であるための調査対象者に生まれる漠然とした不安にある。従って、その解消は必ずしも容易でない場合があるが、その不安の解消と調査への協力を得る努力は基本的に重要である。先ず、調査対象（被験者）に対する調査目的と調査方法についての十分な説明により理解を得ることであり、アンケート調査であれば、内容の丁寧な説明とプライバシーの保護を約束する必要がある。又、関係団体の協力を得なければならない。更に、調査後のフォローが大切で、調査対象者に対する全体的/平均的な調査結果と結論を報告し、その結果の意義の説明と共に、アレルギー発症の回避の為の対策について説明する必要がある。プライバシーに関わる個々の結果は調査対象者個別相談の機会を設定しなければならない。

発症した症状に対する治療およびその職業に従事する人達を守る予防対策は、必ずしも容易でなく、時間と経済的条件、社会的条件が大きな関わりをもってくる。その第一は起因物質の回避である。例えばホヤ喘息における歴史的養殖/採取方法の改変、ホヤの飛散を抑えたホヤ除去法とその徹底など、多分野の努力があって初めて解決している。ハウス栽培においても栽培植物由来物質の吸入や接触を回避する方法を考え、JAを介しての指導を行うべきである。職業喘息・アレルギーの起因物質は多彩であ

り、それぞれ対策をたてなければならないが、内容次第では最終的に職場の変更や転職を考える必要があるかもしれない。そこには職場における職業アレルギーに対する意識向上も重要な課題である。

起因物質回避という環境因子の制御に対し、物質を吸収した後の生体側の反応性の修飾が第二の対策である。IgEを介したアレルギーに対する免疫療法は主要な手段であるが、未だ開発の進んでいないのが現状である。ハチ毒アレルギー、ホヤアレルギーに対する高い有効性が証明されているように、免疫療法は有効な手段として期待できる医学的治療法・予防法であり、各アレルギーを用いた免疫療法の開発と普及に努力が求められる。

これらの総括的議論が2004年日本アレルギー協会から発行された「アレルギー33巻」に掲載された座談会記録を参考にしてもらいたい⁹⁾。

まとめ

職業喘息やアレルギーに対する理解は残念ながら社会に充分浸透していない。医学・医療関係者すら関心の薄い人が多いのが現状と云わざるをえない。直接の職業従事者個人にとっても、社会全体にとっても重要な意義を持つ疾患群であり、広い分野の人達と行政、マスコミ、の参画も必要である。「水俣病」がメチル水銀による環境汚染を原因とする疾患であることが1956年公式に確認されて2006年に50年目を数えた。職業に起因するアレルギー発症を含め、環境因子が重要なアレルギー疾患全体の克服も、21世紀のグローバルな課題として益々注目される大きな環境問題の中の一分野として認識し、調査・研究が進められることが期待される。

主要文献

- 1) 中澤次夫, 職業アレルギー, 臨床アレルギー学, 宮本昭正監修, 南江堂, p.397-406, 1992
- 2) 七条小次郎, 齊藤武, 田中茂, ほか, こんなにやく喘息に関する研究(第一報), 北関東医学1:29-39, 1951.2.
- 3) 中村晋, 室久敏三郎, 気管支喘息の研究, 第5報, そばアレルギーについて, アレルギー19:702-717, 1970
- 4) 城智彦, 勝谷隆, 猪子嘉生, ほか, 広島県下のかきのむき身業者にみられる喘息様疾患(かきの打ち子喘息)に関する研究, 第1報, アレルギー13:88-99, 1964.
- 5) 城智彦, 勝谷隆, 大塚正, ほか, 広島県下のかきのむき身業者にみられる喘息様疾患(かきの打ち子喘息)に関する研究, 第2報, 広島医学17: 857-868, 1964.
- 6) 上田厚, ビニールハウス栽培とアレルギー, アレルギーの領域2(4):17-21, 1995.
- 7) 登坂薫, 増山敬祐, 石川喺, ほか, プリンスメロンアレルギーについて, アレルギー 31: 125-133, 1982
- 8) 宮副孝子, 石川 喺, 五十川修司, ほか, 熊本県ハウス栽培従事者のアレルギー調査, 職業アレルギー誌 7(2): 27-33, 2000
- 9) 福田健, 中澤次夫, 早川律子, 宇佐神篤, 上田厚, 座談会「職業アレルギーの現状と将来」, アレルギー33: 4-20, 2004

Social significance of investigation of occupational allergy. mainly relating to allergic manifestation provoked in a greenhouse cultivating vegetables and fruits.

Takeru Ishikawa

Emeritus Professor of Kumamoto University

Abstract

A social significance of study relating to occupational allergy was discussed mainly in case of farmers cultivating vegetables and fruits in the greenhouse. The study of the occupational allergy begins actually a scientific investigation to prove that the provoked symptom is definitely based on allergic reaction against the antigen derived from a certain substance relating to the occupation. Additionally, epidemiological investigation is certainly important to know how many workers are suffered from symptom under the common working condition.

This description first demonstrated a case who had been suffered from asthmatic attack by an exposure of prince melon, a sort of honey dew, grown intensively in green house of Kumamoto prefecture, and results of the research work indicating the asthmatic reaction is caused by IgE mediated allergy to the melon derived antigenic substance. Secondly, the results of epidemiological investigation using questionnaire were presented, which asked about allergic symptom provoked by working in the green house. And also the relation between manifestation of the symptom and serum IgE RAST against derived substance from cultivating either vegetables or fruits were mentioned briefly. In addition, the results of investigation using questionnaire were shown whether farmers have been experienced local or systemic reaction by bee-stinging used as a vehicle for pollination.

We have learned from the studies performed that it is extremely important to acquire agreement and cooperation of the farmers, as the subjects for the investigation relating to occupation, because the study should directly be connected to their own private living. Before starting the study, therefore, the purpose and process of the investigation have to be well explained to the subjects, and to give them an assumption that the results will be carefully reported afterwards. The report of the results has to be done to all of the subjects and to individuals separately. General/ average data of the investigation would be reported and explained its meaning to all subjects, and then, the results relating to privacy have to be informed carefully to each individual. Finally, preventive measures against manifestations could not always find, because those are closely influenced with individual economic and social conditions, however, it has, at least, to be suggested some preventive ways to avoid inhalation and/or contact with causative substance in each case.

It is certainly noted as a emphasized purpose of the study that the investigation makes a promoting effect rising keen awareness of social significance of the occupational allergy to the workers, the group, the association, and administration relating to the occupation.

key word: occupational allergy, cultivation in green house, epidemiological investigation, social significance, preventive measures against manifestation

総説

気道アレルギーの診断学 —気管支喘息と職業性喘息、日常臨床を中心に—

藤井一彦，興沼博次

熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

抄 録

職業性喘息は特定の労働環境で特定の職業性物質に曝露されることにより起こる喘息と定義され、その臨床症状や気道局所の病態は一般の喘息と基本的にはかわらない。職業性喘息の診断においても喘息の診断自体は通常の場合とかわりなく、繰り返す発作性の咳嗽・喘鳴・呼吸困難、可逆性の気流制限を見いだすことが重要である。職業性喘息ではこれらの症状が特定の職業環境への曝露と関連して発現・増悪し、これら避けることにより軽快・消失すること、また、再曝露により症状が再発することが特徴である。抗原回避は職業性喘息の管理上最も重要であるが、原因物質の検出において特異的IgE抗体などの免疫学的検査の有用性は限定的であり、日常臨床での職業性喘息の診断には病歴の問診が最も重要となる。また、職業性喘息は通常、原因物質の曝露から感作期間を経て一定期間の後に発症するが、近年、高濃度の刺激物質の曝露により感作期間を経ずに数時間以内に喘息症状を呈するirritant-induced asthmaとよばれる疾患概念も職業性喘息に含める方向にあり、職業性喘息を作業関連喘息 (work-related asthma) として捉える傾向にある。

本稿では日常臨床での喘息一般の診断・職業性喘息の診断を中心に、職業性喘息について概説した。また、喘息ではしばしばCOPD (慢性閉塞性肺疾患) との鑑別が重要であり気流制限の可逆性を検討した我々の結果を含めて報告する。

はじめに

気管支喘息は世界的に増加傾向にあり、全世界で3億人が罹患している。わが国での有病率も3.2～6.2%あり、増加傾向にある。職業性喘

息 (occupational asthma : OA) は特定の労働環境で特定の職業性物質に曝露されることにより起こる喘息と定義され、成人喘息の5～20%を占める¹⁾。職業性喘息の臨床症状や気道局所の病態は一般の喘息と基本的にはかわらないが、職業環境での原因物質の曝露により喘息症状が発現・増悪し、職業環境から離れることにより症状が軽快・消失すること、再曝露により症状が再発することが職業性喘息の特徴である。しかし、中には原因物質の曝露から離れても症状が持続する症例もある。また、職業性喘

〒860-8556

熊本市本荘1-1-1

熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野

藤井 一彦

TEL 096-373-5012

FAX 096-373-5012

e-mail: k-fujii@kumamoto-u.ac.jp

息は通常、原因物質の曝露から感作期間を経て一定期間の後に発症するが、近年、工場などでの高濃度の刺激物質の曝露により感作期間を経ずに数時間以内に喘息症状を呈するirritant-induced asthmaとよばれる疾患概念も職業性喘息に含める方向にあり、職業性喘息を作業関連喘息 (work-related asthma) として捉える傾向にある。

職業性喘息の診断には、まず、喘息の診断自体が必要である。さらに職業性喘息では喘息症状が職業環境と関連して出現すること、また、原因となる職業性物質を見いだすことが治療および公衆衛生学上も非常に重要となる。本稿では喘息一般の診断を基本に、職業性喘息の診断を中心に概説する。また、喘息ではしばしばCOPDとの鑑別が重要であり気流制限の可逆性を元にした我々の検討結果を報告する。

職業性喘息の定義とタイプ

職業性喘息は特定の労働環境で特定の職業性物質に曝露されることにより起こる喘息と定義され、一般喘息の室内塵やカビなどとは異なり原因物質が特有の職業性物質であること、曝露された量や時間、場所が明確化しやすいこと、症状が作業によって発現または悪化し、作業中止によって軽快・消失し再曝露により再現すること、許容量以下の低濃度の曝露量でも発症すること、患者が職場集積性に発症することなどが特徴とされる³⁾。しかしながら、中には原因物質の曝露から離れても症状が持続する場合や増悪する場合もある。また、職業性喘息は通常、原因物質の曝露から感作期間を経て一定期間の後に発症するが、近年、工場などでの塩酸、硝酸などの高濃度ガス性刺激物質やフューム、蒸気などの単回曝露により感作期間を経ずに数時間以内に喘息症状を呈するirritant-induced asthmaとよばれる疾患概念も職業性喘息に含める方向にあり、職業性喘息をより広い作業関連喘息 (work-related asthma) という概念とし

て捉える傾向にある。

職業性喘息は原因物質により発症機序が異なり、アレルギー・免疫学的機序を介するimmunologic OAと免疫学的機序を介さないirritant-induced asthmaの2つのタイプに分けられる³⁾。

immunologic OAの多くはI型アレルギー、すなわち原因物質と特異的IgE抗体を介したアトピー型喘息の病態を示し、アトピー素因のあるものに発症しやすい。immunologic OAにはその他にIgGが関与するIII型アレルギーやT細胞が関与するIV型アレルギーを介するものがあると考えられている。一般に動物性・植物性蛋白など分子量1000Da以上の高分子物質は抗原として働きI型アレルギーを介した喘息をおこす。一方、無機物・薬物など分子量1000Da以下の低分子物質は主にハプテンとして働き、一部はI型アレルギーを介するものもあるが、特異的IgE抗体が検出されないものが多い(表1)。

irritant-induced asthmaは全ての作業関連喘息の11~15%を占めると報告されている^{3) 4)}。その最も典型的なものとしてRADS (reactive airway dysfunction syndrome) がある。RADSは工場などで塩酸、硝酸、ホルマリンなどの高濃度の刺激性または毒性のガスや煙、蒸気などに曝露されたときに化学的気管支炎・気管支肺炎を起こすもので、喘息の既往のない症例が1回の曝露により数時間以内に気道閉塞を生じ、喘息発作を呈し、症状は5~7時間でピークに達し数ヶ月で消失するが、喘息症状や気道過敏性が持続することもある。

これらの2つのタイプのOAに対してもともと喘息がある症例が職場での作業や職場での寒冷、空気乾燥、塵埃、フューム等への曝露により増悪した場合をwork-aggravated asthmaと呼び、重症喘息例や適切な喘息治療を受けていない例に多い。work-aggravated asthmaは作業関連喘息の一つではあるが、職業性喘息に含

表 1. 職業性喘息とその原因物質

A. 高分子物質 (分子量: 1,000以上)

植物性物質	
製材業、大工	穀材粉塵 (米杉、ラワン、リョウブ、ヒノキ)
こんにやく製粉作業	こんにやく舞粉
製粉業、製菓業、製麺業	穀粉 (小麦粉、そば粉、大豆、米ぬか、コーヒー)
生花業、人工授粉作業	花粉 (もも、きく、ブドウ、りんご)
フレーム内作業	花粉 (いちご、プリンスメロン)、きのこ胞子 (しいたけ、しめじ)
動物性物質	
養蚕業、農業、絹織物業	蚕の体成分、セリシン
養蜂業	蜂の体成分
魚肉、食品製造業	ユスリカ
実験動物飼育業、獣医、毛筆製造業	動物の毛、ふけ、尿蛋白
研究者、農夫	昆虫 (トビケラ、蝶、バッタ) の羽毛、体成分
牧畜業、馬丁、調教師	牛馬の毛、ふけ
かきの打ち子、真珠養殖業	ホヤの体成分
いせえび漁師	アカウミサカカの体成分

B. 低分子物質 (分子量: 1,000以下)

化学物質、薬品、その他	
看護師、医師、ゴム手袋使用者	ラテックス
薬剤師、製薬会社従業員	薬剤粉塵 (ジアスターゼ、ゲンチアナ、シグママイシン、ペニシリン、INH、毒掃丸、ピペラジン)
美容師、理容師、毛皮染色業	パラフェニレンジアミン、香料、化粧品
染色工場従業員	ローダミン、シカゴ酸
印刷業	アラビアゴム
セメント工場従業員、メッキ工	クロム、ニッケル
塗装業、ポリウレタン樹脂製造業	TDI、MDI、HDI
クリーニング業	酵素洗剤
超合金製造工場従業員	超合金製剤 (コバルト)
火薬工場従業員	テトリル

文献1)より引用

めるべきではないと考えられている。

気管支喘息・職業性喘息の診断

職業性喘息の診断にはまず、喘息の診断が基本であり、その上で喘息と職業との関連、原因物質の検索が治療の上でも、また、公衆衛生学上も重要となる。

喘息は肥満細胞や好酸球、T細胞などの炎症細胞を中心とした慢性気道炎症を基礎病態に可

逆性の気道狭窄、気道過敏性亢進を特徴とする疾患である。発作性の咳、喘鳴、呼吸困難といった典型的な発作を繰り返す症例では、喘息の診断は困難ではない。しかし、発症初期や典型的な発作が明らかでない症例では診断に苦慮することも少なくない。喘息の診断は症状、呼吸機能検査、気道炎症の証明からなされるが、我が国の「喘息予防・管理ガイドライン2006」では、成人喘息での診断の目安として、1. 発作

性の呼吸困難、喘鳴、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復、2. 可逆性気流制限、3. 気道過敏性の亢進、4. アトピー素因、5. 気道炎症の存在、6. 鑑別診断疾患の除外、の6項目を示している（表2）。このうち日常臨床で最も重要となるのは喘息症状の検出と可逆性気流制限の証明であり、気道炎症の存在については診断に迷う症例や治療反応性が良くない症例などで行われているのが実情であろう。

1) 喘息症状の検出

繰り返す発作性の咳、喘鳴、呼吸困難は喘息の典型的な症状であり、安静時にも出現する一方、発作寛解時には消失する。しかしながら、咳あるいは呼吸困難のみを訴えて受診する症例も少なくない。また、喘息では夜間、早朝に症状が出現しやすいが、受診時には症状が自然軽快・消失していることもある。自覚症状は消失していても胸部聴診でのwheezesあるいはrhonchiは気道狭窄の存在を示唆する。特に、最後まで呼出させての聴診または努力性呼出時の聴診はより軽度の気道狭窄も検出でき、行うべき手法である。

職業性喘息では症状自体は一般の喘息と基本

的にかわらないが、その診断においては喘息発作と作業・職場との関連を見いだすことが重要である。喘息症状が職業上の特定の環境や特定の物質に曝露された後（曝露直後から数時間後が多い）に出現する場合や、症状が勤務日に増悪し週末や休日には軽快あるいは消失する場合には職業性喘息が疑われる。しかし、患者本人が作業・職場との関連に気づいていないことも多く、職業性喘息の診断のための問診表を用いて診断することは一部有効である（感度87%～92%、特異度14%～32%）^{9)~11)}。従って、職業性喘息の診断には、日常臨床の中で医師が全ての成人喘息において職業性喘息の可能性を念頭においておくことが必要である。また、職業性喘息では鼻症状や眼症状を伴うことも少なくなく、職業性喘息のみならず職業アレルギー全体に対する広い知識も必要である。さらに、職業性喘息が疑われる時には職場環境についての詳細な問診や原因物質についての情報収集が必要となる。その際はMSDS (material safety data sheets) などからの情報収集が有効であるが、これまでに報告のない物質が原因となる可能性も忘れてはならない。

表2. 成人喘息での診断の目やす

1. 発作性の呼吸困難、喘鳴、咳（夜間、早朝に出現しやすい）の反復
安静時でも出現し、寛解時に消失する。
2. 可逆性気流制限 :
自然に、あるいは治療により寛解する。
・ PEF (Peak Expiratory Flow) 値の日内変動 20% 以上
・ β_2 刺激薬吸入により、FEV_{1.0}が 12%以上増加かつ絶対値で 200ml以上増加
3. 気道過敏性の亢進 :
アセチルコリン、ヒスタミン、メサコリンに対する気道収縮反応の亢進
4. アトピー素因 : (アトピー型の診断)
環境アレルゲンに対する IgE抗体 の存在
5. 気道炎症の存在 :
喀痰中、末梢血中の好酸球の増加、ECP (Eosinophilic Cationic Protein) 高値
喀痰中シャルコーライデン結晶・クレオラ体の存在、
呼気 NO 濃度上昇
6. 鑑別疾患の除外 :
症状が他の心臓疾患によらない

文献1)より引用、一部改変

2) 可逆性気流制限

喘息における可逆性気流制限は自然にあるいは治療により改善することが特徴である。医療機関受診時に喘鳴を認め、 β_2 刺激薬吸入により喘鳴や他の症状が消失すれば、可逆性の気道狭窄が強くと示唆される。しかし、スパイロメトリーにより客観的に可逆性を評価することは喘息の診断において非常に重要である。特に、受診時に気道狭窄があっても自覚症状はなく wheezes も聴取されないこともあり、咳や胸の重苦しさだけを訴えて受診する症例もあること、また、受診時のスパイロメトリーで正常肺機能を示しても β_2 刺激薬吸入によりさらに肺機能が改善する症例もある。従って喘息を疑う症例では β_2 刺激薬吸入前後のスパイロメトリーを行うことが強く推奨される。気流制限の可逆性は一秒量 (FEV_1) が200ml以上の改善量かつ12%以上の改善率があれば有意な可逆性があると判定される(ただし、GINAの2006年版では1秒量が200ml以上あるいは12%以上の改善となっている⁹⁾)。

一方、受診時に気道狭窄が改善している場合や逆に気道狭窄が高度な場合には β_2 刺激薬吸入試験で有意な改善が得られないこともあり、一度の β_2 刺激薬吸入試験のみでは喘息の否定はできない(図1)。このような場合には有症時の β_2 刺激薬吸入の効果や吸入ステロイド薬を主体とした喘息治療薬による治療的診断が日常的には行われているが、本来ならばピークフローの日内変動(20%以上を有意とする)や有症時の β_2 刺激薬吸入の効果、吸入ステロイド薬などによる治療効果をピークフローメーターにより客観的に観察することが望ましい。同時に喘息日誌への日々の症状や治療経過の記載は医療者のみならず、患者自身が自分の状態を客観的に把握するのに有用である。

職業性喘息の診断においても喘息日誌による症状の観察やピークフローのモニタリングは就業日と非就業日の比較、作業前後の比較、症状発現時の気管支拡張薬の効果などを評価することができ有用である。

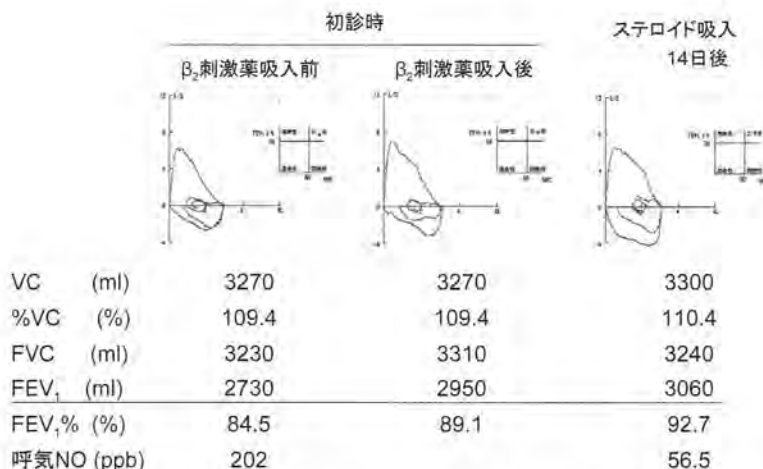


図1. 初診時呼吸機能正常であり、吸入ステロイド薬により気流制限の可逆性を証明し得た喘息の1例

27歳女性。咳、わずかな痰、軽度の喘鳴を主訴に受診した。聴診上 wheezes は認めなかった。初診時の呼吸機能検査では閉塞性換気障害は認めず、 β_2 刺激薬吸入試験では一秒量220mlの改善は認めたが、改善率は8.1%であった。14日間の吸入ステロイド薬により初診時に比較し、一秒量は330ml、13%の有意な改善を認めた。また、初診時の呼気NO濃度は202ppbと高値であったが、ステロイド治療後56.5ppbに低下した。

3) 気道過敏性亢進

気道過敏性亢進は喘息の特徴の一つであり、温度・湿度・気圧の変化や煙の吸引、臭いなど様々な刺激により気道が容易に収縮を示すことをいうが、気道過敏性亢進は喘息のみならずアレルギー性鼻炎、気管支拡張症、COPD、心不全などでもみられ、気道過敏性亢進=喘息とはいえない。

一般に気道過敏性の測定はヒスタミン、アセチルコリン、メサコリンなどの気管支収縮薬を低濃度より倍々に濃度を上昇させながら吸入させ、気道の収縮反応をみる。気道過敏性検査は実際には一部の専門施設でのみ行われており、臨床研究などの面では重要であるが、日常の喘息の診断・診療での施行は困難である。

職業性喘息では気道過敏性は原因物質の曝露により亢進し、回避により改善する。就業期に症状が発現して24時間以内の検査で気道過敏性の亢進がないときは原則として職業性喘息は否定的と考えられる¹⁰⁾。また、抗原回避後の気道過敏性の改善については、長期間の曝露のある症例では有意な改善が得られるまで数週間以上かかることもあると言われる一方で、数日間の回避で気道過敏性が正常化することを示唆する報告もある¹¹⁾。

4) 免疫学的検査

種々の環境アレルゲンに対する特異的IgE抗体の存在はアトピー素因の存在を示す。ハウスダスト、家ダニなど特定の環境アレルゲンに対する即時型皮膚反応、特異的IgE抗体または吸入誘発試験が陽性であればアトピー型喘息と考えることができる。

職業性喘息の診断における免疫学的検査は有用ではあるが限定的である。動物性・植物性蛋白などの高分子物質では特異的IgE抗体存在の検出は敏感度、特異度ともに高い¹²⁾。しかし、皮膚反応のための標準化された試薬や市販化された試薬、また、商業化された特異的IgE抗体

検査はごく一部に限られる。また、症状に矛盾しない肺機能の変化を伴っていれば皮膚反応陽性は職業性喘息の診断に有用であるが、感作のみで無症候のこともあり、これらの結果だけで職業性喘息の診断にいたるわけではない¹³⁾。

さらに前述のようにimmunologic OAであっても必ずしも特異的IgE抗体を介するわけではなく、無機物・薬物などの低分子物質ではtrimellitic anhydrideやplatinum saltsのような一部の物質を除いて、免疫学的検査は無効である。

原因物質の吸入試験は原因物質の特定にはgold standardとは考えられるが、限られたごく一部の施設でしか行えず、また、偽陽性偽陰性もあり、一般的な職業性喘息の診断法と考えるべきではない。吸入試験が推奨されるのは原因物質がこれまでに報告のないものや標準的な診断法で診断できない時、ピークフローと気道過敏性検査の結果に乖離がある時、環境マネジメントのために診断を確定する必要がある時などである。

5) 気道炎症の存在

喘息の気道炎症の証明は気管支鏡などによる気管支生検や気管支肺胞洗浄が理想ではあるが、日常臨床ではほぼ不可能であり、通常は非侵襲的に繰り返し行うことのできる自然痰あるいは高張食塩水吸入などによる誘発喀痰中の好酸球数の増加や好酸球比率の増加（通常3%以上）が用いられる。我が国の喘息予防・管理ガイドラインでは喀痰中のECP (eosinophilic cationic protein) の上昇もあげているが、商業ベースで測定はできるものの保健適応にはなっていない。また、剥離した気道上皮であるクレオラ体や脱顆粒した好酸球顆粒からできるCharcot-Leyden結晶も喘息の気道炎症を示唆する。末梢血での好酸球の増加もアレルギー性炎症の指標となるが、喘息で必ずしも増加するとは限らない。

職業性喘息の診断においても喀痰中の好酸球増加は気道炎症の客観的非侵襲的評価法として有用である。Diisocyanatesなどの低分子物質曝露後には誘発喀痰中の好中球増加の報告もあるが、高分子物質、低分子物質いずれの曝露でも喀痰中の好酸球が増加することが報告されている^{14) 15)}。

喘息の気道炎症の他の非侵襲的な指標として呼気中NO (nitric oxide) 濃度 (FeNO) が注目されており、2006年の喘息予防・管理ガイドラインにも盛り込まれた。NOは気道上皮や活性化された様々な炎症細胞から産生され、喘息症例ではFeNOが上昇し、ステロイド治療により低下する。全ての喘息症例でFeNOの上昇がみられるわけではなく、FeNOの上昇がないことで喘息を否定はできないが、著明な上昇はアレルギー性気道炎症の存在を示唆する。職業性喘息におけるFeNOの有用性について検討した報告がいくつかあるが、一貫した結果は得られていない^{16) 17)}。

6) Irritant-induced asthmaの診断

発症機序に免疫学的機序を介するImmunologic OAと異なり、免疫学的機序を介さないirritant-induced asthmaでは免疫学的検査は無効である。Irritant-induced asthmaの診断は以前に呼吸器系疾患の既往がなく、高濃度の刺激性のガスや毒性ガスへの1回の偶発的な曝露後24時間以内に喘息症状が発症したという病歴と可逆性の気流制限、持続性の気道過敏性亢進などにより診断される¹⁸⁾。

気流制限の可逆性からみた気管支喘息とCOPDの接点

喘息の鑑別疾患は表3に示すような疾患があるが、成人喘息で最も重要なのはCOPDである。

COPDとは有毒な粒子やガスの吸入によって生じた肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限

を呈する疾患であるが、この気流制限には様々な程度の可逆性を認めることも定義され、気流制限可逆性の有無や程度はCOPDを除外する理由とはならない。一方で、可逆性気流制限の存在は気管支喘息を強く支持する所見でもある。喘息の中には典型的な発作性呼吸困難を呈さない症例もある。また、画像所見や肺機能所見にてCOPDに矛盾しない症例であっても喘息が合併していることがある。我々は β_2 刺激薬吸入および吸入ステロイド薬による気道閉塞の可逆性を喘息・COPDの診断・鑑別に試み、症状や肺機能との関連を検討して、非定型タイプの喘息およびCOPDを抽出することを試みた。発作性または労作性呼吸困難、喘鳴、咳または痰を主訴に受診した肺機能および画像検査にて喘息またはCOPDを疑う50歳以上の31例 (M:F=19:12, 64.4 ± 8.3 歳) を対象とした。喫煙歴は非喫煙者 15例、既喫煙者 12例、現喫煙者 3例、不明 1例 (既・現喫煙者のBrinkmann index 1087.8 ± 522.2) であった。 β_2 刺激薬吸入試験と吸入ステロイド薬 (14~35日間) による可逆性を基本としたフローチャートを作成し鑑別を行った (図2)。可逆性については一秒量の200mlかつ12%以上の改善をもって有意とした。31例中、 β_2 刺激薬吸入試験で可逆性を認めた症例が10例、吸入ステロイド薬によってのみ可逆性を認めた症例が13例あった。 β_2 刺激薬吸入試験、吸入ステロイド薬の少なくともいずれかで可逆性を認めたこれら23例をpossible asthma (PA) とし、一方、 β_2 刺激薬吸入試験後も一秒率が70%未満で β_2 刺激薬吸入試験、吸入ステロイド薬のいずれでも可逆性がなかった症例をnon-response COPDとした。病歴、身体所見、画像と他の肺機能所見より診断したPA例の内訳は喘息16例、喘息+COPD 7例であった。残る8例のうち5例はnon-response COPDと診断し、3例は有意な可逆性は得られなかったが、吸入ステロイド薬により

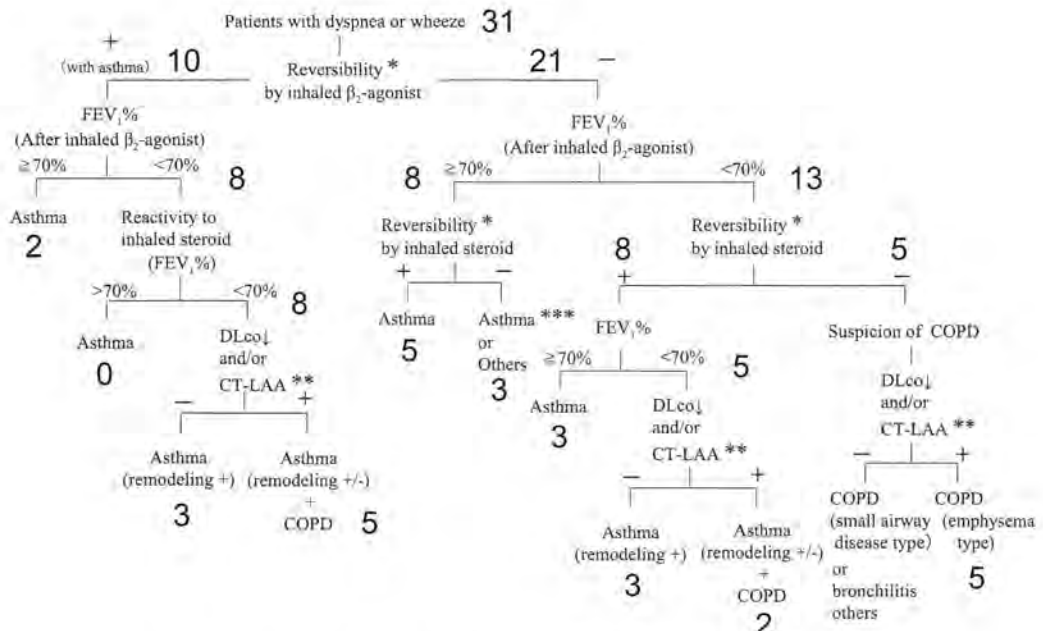


図2. 喘息・COPDの診断治療フローチャート

- * A significant reversibility was defined as an FEV₁ increase of 200ml and 12% before β₂-agonist.
- ** CT-LAA : low attenuation area in CT
- *** 3 cases of asthma or others neither showed positive reversibility by inhaled β₂-agonist, nor that by inhaled steroid. They were considered mild asthma clinically, because of their complaint of wheezing, and of wheezing on auscultation. But, they were excluded the following analysis for possible asthma.

表3. 喘息と鑑別すべき疾患

1. 上気道疾患: 喉頭炎、喉頭蓋炎、Vocal cord dysfunction (VCD)
2. 中枢気道疾患: 気管内腫瘍、気道異物、気管軟化症、気管支結核、サルコイドーシス
3. 気管支〜肺泡領域の疾患: COPD、びまん性汎細気管支炎、肺線維症、過敏性肺炎、急性感染性細気管支炎
4. 循環器疾患: うっ血性心不全(心臓喘息)、肺血栓塞栓症
5. アンギオテンシン変換酵素阻害剤などの薬物による咳
6. その他の原因: 自然気胸、迷走神経刺激症状、過換気症候群、心因性咳嗽
7. アレルギー性呼吸器疾患: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg-Strauss症候群)、好酸球性肺炎

文献1)より引用、一部改変

喘鳴など症状が消失し、臨床的には喘息と考えられた。PA例の呼吸困難は発作性4例、労作性8例、発作性+労作性4例、呼吸困難のない症例7例であったが、喘息単独であっても発作性呼吸困難はなく、労作性呼吸困難のみの症例も2例あった。病歴、身体所見、画像と肺機能所見によりCOPDと診断する症例の中にも、気道閉塞が改善する喘息あるいは喘息合併例があり、病歴、身体所見、肺機能から喘息を予測できない非定型例も含まれていることが確認された。また、 β_2 刺激薬吸入試験では可逆性がみられず、吸入ステロイド薬によってのみ可逆性がえられた症例も多く(56.5%)、気管支拡張薬のみならず、吸入ステロイド薬による可逆性を確認することの重要性も示唆された。

終わりに

本稿では気管支喘息の日常臨床での診断を基本に職業性喘息の診断について述べた。気管支喘息の日常臨床での診断では基本に忠実に症状や身体所見を丁寧に観察し、初診時の肺機能に惑わされずに β_2 刺激薬吸入試験を行って可逆性気道狭窄の有無を検討し、また、必要に応じて積極的に喀痰中の好酸球を中心とした気道炎症の証明にアプローチすることが重要である。さらに吸入ステロイド薬の効果を検討することも重要である。職業性喘息では喘息発作と特定の職業環境、職業性曝露物質との関係を見いだすことが何より重要であり、そのためには全ての成人喘息において職業性喘息の可能性を念頭においておくことが必要である。

謝辞

本総説は第37回日本職業・環境アレルギー学会総会・学術大会で発表した内容をもとにしたものであり、発表の機会を与えて下さった会長の浅井貞宏先生に深謝いたします。また、共同研究者の熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸

器病態学分野 中村和芳先生、津守香里先生、松岡多香子先生、後藤英介先生、濱本淳二先生、廣佐古進先生にも深謝いたします。

文 献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン2006. 社団法人日本アレルギー学会. 喘息ガイドライン専門部会監修. 東京: 協和企画, 2006.
- 2) 中澤次夫: 職業性喘息: 臨床と研究. 2003; 80: 2021-25.
- 3) Cristina EM, Piera B, Piero M, et al. Occupational asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172: 280-305.
- 4) Matte TD, Hoffman RE, Rosenman KD, et al. Surveillance of occupational asthma under the SENSOR model. Chest 1990; 98: 173S-8S.
- 5) McDonald JC, Keynes HL, Meredith SK. Reported incidence of occupational asthma in the UK, 1989-97. Occup Environ Med 2000; 57: 823-9.
- 6) Malo JL, Ghezzo H, l'Archieveque, et al. Is the clinical history a satisfactory means of diagnosing occupational asthma?, Am Rev Respir Dis 1991; 143: 528-32.
- 7) Baur X, Huber H, Degens PO, et al. Relation between occupational asthma case history, bronchial methacholine challenge, and specific challenge test in patients with suspected occupational asthma. Am J Ind Med 1998; 33: 114-22.
- 8) Vandenplas O, Binard-Van Cangh F, et al. Occupational asthma in symptomatic workers exposed to natural rubber latex: evaluation of diagnostic procedures. J Allergy Clin Immunol 2001; 107: 542-7.
- 9) Global strategy for asthma management and prevention 2006.
- 10) Mapp C, Newman-Taylor A. Occupational asthma with latency (Sensitizer-induced occupational asthma): Factors predisposing to sensitization, development and persistence of symptoms. American thoracic society workshop. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 454-6.
- 11) Mapp CE, Dal Vecchio L, Boschetto P, et al.

- Toluene diisocyanate-induced asthma without airway hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1996; 68 : 89-95.
- 12) Hamilton RG, Adkinson NF. Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102 : 482-90.
 - 13) Bernstein JA, Bernstein DI, Stauder T, et al. A cross-sectional survey of sensitization to *aspergillus oryzae*-derived lactase in pharmaceutical workers. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 : 1153-7.
 - 14) Lemière C, Romeo P, Chaboillez S, et al. Airway inflammation and functional changes after exposure to different concentrations of isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110 : 641-6.
 - 15) Lemière C, Pizzichini MM, Balkissoon R, et al. Diagnosing occupational asthma: use of induced sputum. *Eur Respir J* 1999; 13 : 482-8.
 - 16) Obata H, Dittick M, Chan H, et al. Sputum eosinophils and exhaled nitric oxide during late asthmatic reaction in patients with Western red cedar asthma. *Eur Respir J* 1999; 13 : 489-95.

Diagnosis of Airway Allergy Clinical Diagnosis of Bronchial Asthma and Occupational Asthma

Kazuhiko Fujii, Hirotugu Kohrogi

Department of Respiratory Medicine, Faculty of
Medical and Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

Abstract

Occupational asthma (OA) is a disease characterized by variable airflow limitation and/or airway hyperresponsiveness due to causes and conditions attributable to a particular occupational environment. OA does not differ in the clinical features and pathologic features from asthma. As with asthma, in OA the diagnosis of asthma itself can be suspected by the symptoms, such as recurrent cough, wheezes, difficult breathing, and chest tightness, and should be confirmed reversibility of airflow limitation by pulmonary function testings. The characteristic features of OA are as following : OA is caused by a particular condition in the workplace, improves while away from the workplace, and worsens on return to the workplace. A detailed interview regarding the relation between asthma and work is most important in the diagnosis of OA. But immunologic tests such as specific IgE antibody and skin test do not always help the detection of causal agents in OA, although avoidance of the causal agents is the best approach to prevent and treat OA.

Most of OA develop after a latency period of exposure to acquire immunological sensitization to the causal agents. Some of OA develop after the absence of a latency period by accidental exposure to high concentrations of a workplace irritant, which defined as irritant-induced asthma. Therefore, OA tend to be classified as work-related asthma recently.

We reviewed here the definition of OA and the diagnosis of asthma and OA. We also reported the results of our study about reversibility of airflow limitation in asthma and COPD.

key word: Asthma, Occupational asthma, Irritant induced asthma, Airflow limitation, COPD

シックハウス症候群の疫学調査による症状と 家庭室内環境・住まい方・ライフスタイルの関連性 シックハウス症状と家庭室内環境・住まい方・ライフスタイルの関連性

中山邦夫, 森本兼囊

大阪大学大学院 医学系研究科 社会環境医学講座 環境医学

抄 録

シックハウス症状と家庭室内環境・住まい方・ライフスタイルの関連性を目的とし、シックハウス症候群の、全国6地域での統一プロトコールによる系統的疫学調査を行った。大阪地区では、平成15年にはシックハウス症候群に関するアンケート調査（対象家屋885軒、回収320軒：36%）、平成16年には家庭室内環境調査・アンケート調査（78軒・283人：男129人、女154人）、平成17年には68軒・253人：男121人、女132人）、の調査を実施した。

平成17年は平成16年に比べ、症状を有する者は減った。減少した誘因を探るため、住まい方・ライフスタイルの推移を解析すると、平成16年にシックハウス症状に関して有意なオッズ比を示した「ベンジン・シンナー・塗料を使用・保管」に関して、平成17年には該当家屋が0軒になっていた。また、当該家屋に住む症状を訴える者は全員、症状が軽快あるいは消失していた。住まい方の変容が、シックハウス症状の軽減に関連していることが示された。住まい方の変容の誘引としては、本調査の詳細な結果報告を受けたことや、シックハウス症状に関する正しい情報を得たことがあると推測される。対象者にとって、適切な時期に、必要な情報を、効果的な手法で提示することが、シックハウス症状の改善をもたらし得る事が示唆された。

キーワード：シックハウス症候群、室内環境、住まい方、ライフスタイル、疫学調査

【緒 言】

現在わが国では、シックハウス症候群（Sick Building Syndrome）症状を訴える者は増大し、その訴える症状も多様であり、大きな社会問題となってきた¹⁾。シックハウス症候群は、欧米では1970年代頃から、オフィスビル（Building）で働く人々に、眼・鼻・咽喉の訴えを中心とする不定愁訴を訴える人が増加してきたことから、問題になってきた^{2,3)}。その原

〒565-0871

大阪大学大学院医学系研究科

社会環境医学講座環境医学

吹田市山田丘2-2

森本 兼囊

T E L 06-6879-3922

F A X 06-6879-3928

E-mail: morimoto@envi.med.osaka-u.ac.jp

因としては、建物の気密化が進んできたことも一因と考えられている。当時の日本では、ビル管理法（換気を規定）の影響もあり、ビルの換気は比較的よく行われていたためか、顕著な現象はみられなかった。しかし90年代以降に一般住宅（House）において同様の症状を訴える人々が急増してきた。故に欧米では「Sick Building Syndrome」と呼ばれる本症候群を、日本では、「シックハウス症候群」と呼ぶことが多い。本症候群は、「住宅の室内空気汚染によって引き起こされると推定される様々な健康障害」と考えられている。しかし、その発症要因・機序・病態・疫学などに関しては、いまだ不明な点が多い。現在、シックハウス症候群に関しては、多くの大学・研究機関・学会において解明に向けての努力がなされている。社会医学の分野では、日本衛生学会がシックハウス症候群の概念に関し、社会医学の視点から統合的な見解を発表し、対策・研究の重要性を世に訴えている³⁾。

我々は、ライフスタイルと健康の関連性を種々の見地から解析してきた。今回、シックハウス症候群に関する全国規模の疫学調査を行う機会を得て、平成15年からは、大阪地区の新築住宅を対象とした疫学調査に取り組んだ。本研究では、平成16年、17年に行った調査から、シックハウス症候群の症状、住宅環境（家庭室内環境調査）、住まいかた・生活習慣との関係に関する解析を行った。

【方 法】

本調査は、全国6地域（札幌・福島・名古屋・大阪・岡山・北九州）での統一プロトコールによる系統的疫学調査として実施されたものの一部である。平成15年には新築住宅より無作為抽出しての郵送式質問票調査、平成16年には家庭室内環境調査（居間）および質問票調査、平成17年には家庭室内環境調査（居間・寝室）および質問票調査を行った。なお、本調査は、

大阪大学医学部倫理委員会の許可を得ている（許可番号 422）。

大阪地区においては、平成15年に新築住宅885軒を住宅確認申請書より無作為抽出し、これらを調査対象としたシックハウス症候群に関する郵送式質問票調査（住居状況調査、および最も症状の強い方1軒につき一人の個人健康調査）を行った⁵⁻⁹⁾。320軒（36%）からの回答を得た。そのうち169軒の家庭からは、翌年の室内環境調査に協力するとの回答が得られた。家庭室内環境調査に際しては、暖房器具（石油ストーブなど）の使用による室内空気への影響を避けるため、実施時期を秋とした。翌年の平成16年秋に実施した家庭室内環境調査（居間）およびシックハウス症状に関する質問票調査（住居状況調査、家族全員の個人健康調査）では、日程調整の結果、78軒・283人（男129人、女154人）からの協力が得られた。翌年の、平成17年秋の、家庭室内環境調査では（居間および寝室）および質問紙調査（住居状況調査、家族全員の個人健康調査）では、68軒・253人（男121人、女132人）からの参加が得られた。調査票は、ライフスタイル（喫煙、飲酒、朝食、睡眠時間、労働時間、スポーツ、栄養バランス、ストレス量など）、シックハウス症状（表1）、アレルギー疾患既往・住まい方・住居環境（構造、居住人数、芳香剤の有無、防虫剤の有無、結露の有無、カビの有無、かわきにくさ、水漏れ、ペット、換気の注意、全体換気装置のありなし、強制換気装置の使用状況、炭の使用の有無、道路からの距離）などよりなる。シックハウス症状に関しては、先行研究を参考に³⁻⁸⁾、眼（1項目）、鼻（2項目）、皮膚（4項目）、咽・呼吸器（4項目）、消化器（4項目）、精神（5項目）、心理（5項目）、自律神経（4項目）、筋・関節（2項目）、よりなる31項目の項目を用いた（表1）。各質問に対し、（いつもある、時々ある、ない）の選択肢を提示し、さらに各31項目に「症状は自宅の環境によると思うか」と

表1. 31項目のシックハウス関連症状

眼	目が痒い・あつい
鼻	鼻水・鼻閉 においに敏感・感じが変わった
皮膚	顔が乾燥・発赤 頭・耳がかさつく 手が乾燥・かゆい 湿疹
咽・呼吸器	声のかすれ・のど乾燥 せき ヒューヒュー・ゼーゼー 息がしにくい
消化器	腹痛がある 下痢する・便秘する 胸やけがする 口内炎がある
精神	疲れる 頭重 頭痛 吐き気・めまい 集中できない
心理	不眠・夜間覚醒 イライラする ゆううつ・さびしい おっくう 将来への希望無し
自律神経	手足がほてる 手足が冷える 汗をかきやすい 脱力感がある
筋・関節	筋肉や関節が痛い 手足のしびれ・ふるえ

いう追加設問を提示した。

本研究におけるシックハウス症状の定義としては、「31項目のシックハウス関連症状が、1つ以上いつもあり、住宅の影響と思う場合」をシックハウス1 (SH1)、「1つ以上いつも、あるいは時々あり、住宅の影響と思う場合」をシックハウス2 (SH2) とした。

家庭室内環境調査に関しては、平成16年には居間、平成17年には居間および寝室におい

て、真菌・ハウスダスト・ダニ・VOC・アルデヒド類について調査した。真菌に関しては、SASサンプラー (AINEX BIO-SAS; Pbi International社; イタリア) を用いて室内の空気100ℓからDG-18寒天培地を用いて菌を収集し、培養 (25℃、5～10日) の後、真菌の種類・コロニー数を計測した。ハウスダスト・ダニに関しては、専用フィルターを装着した電気掃除機で床から吸引し、重量測定とELISA法によるダニ抗原量 (Der p1, Der f1, Der 1) の分析を行った⁹⁾。揮発性有機化合物 (Volatile Organic Compounds: VOC)・アルデヒド類に関しては、パッシブサンプラーで捕集し (24時間)、ガスクロマトグラフ法による分析のうえ、パッシブサンプラーで捕集中の室内の温度・湿度の測定値から、分析値の補正を行い、値とした。

調査結果の対象家庭への返却としては、毎年の調査の後、データを取りまとめ、全体の傾向・家屋ごとの各項目測定値 (真菌・ハウスダスト・ダニ・VOC・アルデヒド類)、シックハウス症候群関連する正しい情報などを、各調査家庭に向けて返却している。

【結 果】

大阪地区では、平成15年にはシックハウス症候群に関するアンケート調査 (対象家屋885軒、回収320軒; 36%)、平成16年には家庭室内環境調査・アンケート調査 (78軒・283人: 男129人、女154人)、平成17年には68軒・253人; 男121人、女132人)、の調査を実施した。シックハウス症状を有する者は、平成16年では、SH1で11人 (男4人; 女7人)、SH2で30人 (男11人; 女19人) いた。平成17年では、SH1で5人 (男4人; 女1人)、SH2で16人 (男9人; 女7人) いた。症状を示す者の推移を表2に示す。平成16年から平成17年にかけて、男のSH1では、3.1%から3.3%に、男のSH2では8.5%から7.4%に、女のSH1で4.5%から0.8%であり、特に女のSH2では12.3%から5.3%

($p<0.05$) と有意に減少した。

有意に減少した項目である、女でのSH2に関して、平成16年の19人から平成17年の7人に減少した詳細を解析した。症状推移の内訳としては、症状持続(2人)、新規発症(5人)、症状軽快(11人)、不参加(6人)であった。さらに平成16年調査の日程調整に際して、不参加の返答した家庭には、不参加の理由に関して尋ねたが、不参加者の内訳としては、家屋が調査に不参加(5人:値が低かった、症状がないなど)、家屋は調査に参加したが当人のみ不参加(1人:平成17年には別に居住)であった。平成16年で症状があり、平成17年で不参加となった者は、症状が軽快したものである可能性が高いことが推測される。平成17年調査に不参加となった者の状況を勘案し、平成16年から平成17年にかけて症状を持つものは減少していると考えらることに妥当性があると考えた。シックハウス症状を訴える者が減少した原因を探るため、各シックハウス症状に関して分析を行い、表3に示す。シックハウス症状に関しては、訴え率が1%以上減少したものはSH1では男で「鼻水・鼻閉」の項目であり、女で「疲れる、鼻水・鼻閉」の項目であった。SH2では、男で「頭・耳がかさつく、においに敏感・感じが変わった」の項目であり、女で「頭重、顔が乾燥・発赤、手が乾燥・かゆい、ゆううつ・さびしい、汗をかきやすい、においに敏感・感じが変わった」の項目であった。ことに女のSH2

では、「においに敏感・感じが変わった」に関しては(表2)、2.6%(4人)から、0.0%(0人)に減少した。

住まい方・ライフスタイルの推移に関しては、表4、5に示す。「居間でベンジンを使用・保管」、「居間でシンナーを使用・保管」、「居間で塗料を使用・保管」に関しては、それぞれ平成16年には4軒・1軒・1軒であったものが、平成17年には0軒になっていた。これらの項目は、平成16年にSH症状に関して有意なリスクを示した項目で、「居間でベンジンを使用・保管する」に関するオッズ比(95%信頼区間)は、SH1で18.17(2.17~152.15)、SH2で7.73(1.56~38.34)であった。「居間でシンナーを使用・保管する」では、SH1で114.00(7.09~1833.68)、SH2で23.78(1.96~288.22)であった。「居間で塗料を使用・保管する」は、SH1では110.00(6.84~1769.73)、SH2で22.89(1.89~277.52)であった(表6)。平成16年に「居間でベンジンを使用・保管」、「居間でシンナーを使用・保管」、「居間で塗料を使用・保管」していた家屋の推移を調べると、これらの4軒・1軒・1軒の住居はそれぞれ平成17年にも調査に参加していた(表7)。よって、これらの住居では、平成15年調査時においては、「ベンジン・シンナー・塗料を居間で使用・保管」していたのだが、平成16年調査時においては「使用・保管しなくなった」ことが示された。これらの住居のうち1軒の住居は「ベンジン・シン

表2. シックハウス症状を訴える者の推移

	平成16年	%	平成17年	%	p
SH1症状のある者	4	3.1	4	3.3	n. s.
男 SH2症状のある者	11	8.5	9	7.4	n. s.
対象者	129		121		
SH1症状のある者	7	4.5	1	0.8	n. s.
女 SH2症状のある者	19	12.3	7	5.3	<0.05
対象者	154		132		

比率の差の検定

ナー・塗料」の3項目ともに該当する住居であったため、総計これらの項目に該当するのは、4軒の住居であった。これらに該当する4軒の住居で症状を有する者は、平成16年のSH1で2人（男2人；女0人）、SH2で3人（男3人；女0人）、であったが、平成17年のSH1で0人（男0人；女0人）、SH2で1人（男1人；女0人）、と減少した（表8）。シックハウス症状は消失、あるいは軽減（平成16年は「いつも訴える」から、平成17年は「時々訴える」に変化）を示した。住まい方の変容と、そこに住む居住者のシックハウス症状の改善・消失が示された。さらに、これら4件の住居の家庭室内環境調査の推移に関し、TVOCの推移を調べ

てみると、2軒（244.62⇒92.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）（360.73⇒257.4）は大きな減少を示していた。しかし、この減少を示した2軒の住宅は症状を有する者の住居ではなかった。

家庭室内環境測定の結果について推移を分析した。シックハウス症状の有無別、住まい方の有無別で相違で層別化した解析では有意差がなかった。全住居の推移に関しては、表9に示す。TVOCは平成15年の244.82±162.71（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）から平成16年の209.28±153.64（ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）と有意に（ $p<0.05$ ）減少していた。しかし、真菌総CFU数・ハウスダスト総重量（g）・ダニアレルギー抗体価（Der p1・Der f1・Der I）ダニクラスに関しては、有意な差はなかった。

表3. 各シックハウス症状別の症状を訴える者の推移

	シックハウス症状1				シックハウス症状2			
	男		女		男		女	
	平成16年 n %	平成17年 n %	平成16年 n %	平成17年 n %	平成16年 n %	平成17年 n %	平成16年 n %	平成17年 n %
寝れる	0 0.0	0 0.0	2 1.3	0 0.0	0 0.0	1 0.6	2 1.3	1 0.6
頭重	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	2 1.3	0 0.0
頭痛	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
吐き気・めまい	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0
集中できない	0 0.0	1 0.6	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	0 0.0
目が痛い・あつい	1 0.6	1 0.6	1 0.6	0 0.0	2 1.6	1 0.6	1 0.6	0 0.0
鼻水・鼻閉	3 2.3	0 0.0	3 1.9	1 0.6	5 3.9	4 3.3	5 3.2	4 3.0
声のかすれ・のど乾燥	1 0.6	1 0.6	0 0.0	0 0.0	4 3.1	4 3.3	3 1.9	2 1.5
せき	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	3 2.3	2 1.7	0 0.0	0 0.0
顔が乾燥・発赤	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	0 0.0	1 0.6	2 1.3	0 0.0
顔・耳がかさつく	1 0.6	0 0.0	1 0.6	0 0.0	3 2.3	1 0.6	1 0.6	0 0.0
手が乾燥・かゆい	0 0.0	1 0.6	1 0.6	0 0.0	0 0.0	1 0.6	3 1.9	0 0.0
湿疹	0 0.0	1 0.6	0 0.0	0 0.0	4 3.1	3 2.5	2 1.3	1 0.6
不眠・夜間覚醒	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	1 0.6	0 0.0
イライラする	1 0.6	1 0.6	0 0.0	0 0.0	1 0.6	1 0.6	2 1.3	1 0.6
ゆううつ・さびしい	1 0.6	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	2 1.3	0 0.0
おっくう	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	1 0.6
将来への希望無し	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	1 0.6	0 0.0
手足がはてる	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0
手足が冷える	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	1 0.6	1 0.6	0 0.0
汗をかきやすい	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	2 1.3	0 0.0
筋肉や関節が痛い	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
手足のしびれ・ふるえ	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
脱力感がある	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
腹痛がある	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
下痢する・便秘する	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0
胸やけがする	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
口内炎がある	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0
においに敏感・感じが変わった	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	2 1.6	0 0.0	4 2.6	0 0.0
ヒューヒュー・ゼーゼー	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	1 0.6	0 0.0	0 0.0	0 0.0
息がしにくい	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0	0 0.0

表 4. 住居調査票の回答の推移

		平成16年		平成17年	
		軒数	%	軒数	%
2年以内の改築	改築	7	9.0	4	5.9
	非改築	69	88.5	63	92.6
芳香剤の使用	使用	34	43.6	28	41.2
	非使用	43	55.1	40	58.8
防虫剤の使用	使用	55	70.5	48	70.6
	非使用	23	29.5	20	29.4
結露	結露あり	48	61.5	41	60.3
	結露なし	30	38.5	27	39.7
カビ	カビあり	50	64.1	47	69.1
	カビなし	28	35.9	21	30.9
カビ臭	カビ臭あり	9	11.5	9	13.2
	カビ臭なし	69	88.5	59	86.8
乾きにくい	乾きにくい	14	17.9	10	14.7
	乾く	63	80.8	57	83.8
水漏れ	水漏れあり	6	7.7	8	11.8
	水漏れなし	70	89.7	60	88.2
ペット	ペットあり	20	25.6	20	29.4
	ペットなし	58	74.4	48	70.6
喫煙者	喫煙者いる	13	16.7	13	19.1
	喫煙者いない	64	82.1	55	80.9
敷物	敷き詰め	2	2.6	3	4.4
	一部敷く	48	61.5	39	57.4
	なし	24	30.8	26	38.2
床材	板	72	92.3	66	97.1
	その他	3	3.8	2	2.9
壁材	ビニール	45	57.7	43	63.2
	布	15	19.2	17	25.0
	その他	13	16.7	8	11.8
居間で衣類の保管	保管	5	6.4	4	5.9
	なし	70	89.7	64	89.7
居間でベンジンを使用・保管	使用・保管	4	5.1	0	0.0
	なし	68	87.2	68	100.0
居間でシンナーを使用・保管	保管	1	1.3	0	0.0
	なし	71	91.0	68	100.0
居間で塗料を使用・保管	保管	1	1.3	0	0.0
	なし	70	89.7	68	100.0

表5. 健康調査票の回答の推移

		平成16年				平成17年			
		男		女		男		女	
		人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
家の臭い	気になる	12	9.3	19	12.3	11	9.9	17	12.7
	気にならない	114	88.4	133	86.4	99	89.2	117	87.3
家の空気が悪い	感じる	8	6.2	14	9.1	9	8.1	17	12.7
	感じない	118	91.5	138	89.6	101	91.0	117	87.3
家具臭	気になる	2	1.6	7	4.5	3	2.7	5	3.7
	気にならない	123	95.3	147	95.5	107	96.4	129	96.3
在宅時間	8時間以下	12	9.3	5	3.2	9	8.1	4	3.0
	8～12時間	53	41.1	17	11.0	46	41.4	14	10.4
	12～16時間	41	31.8	38	24.7	39	35.1	48	35.8
	16～20時間	11	8.5	58	37.7	10	9.0	54	40.3
	20時間以上	10	7.8	36	23.4	6	5.4	13	9.7
睡眠時間が十分	不十分	50	38.8	64	41.6	46	41.4	58	43.3
	十分	77	59.7	90	58.4	65	58.6	76	56.7
運動	毎日	31	24.0	22	14.3	29	26.1	19	14.2
	週2～4回	22	17.1	31	20.1	17	15.3	26	19.4
	週1回	17	13.2	24	15.6	17	15.3	24	17.9
	月1回	9	7.0	2	1.3	8	7.2	4	3.0
	していない	44	34.1	74	48.1	40	36.0	61	45.5
飲酒	毎日	43	33.3	12	7.8	37	33.3	10	7.5
	週3～5回	13	10.1	9	5.8	10	9.0	8	6.0
	週1～2回	6	4.7	18	11.7	9	8.1	17	12.7
	月1～2回	9	7.0	12	7.8	6	5.4	13	9.7
	年1～10回	2	1.6	12	7.8	1	0.9	5	3.7
	飲まない	52	40.3	89	57.8	48	43.2	80	59.7
朝食	毎日	114	88.4	143	92.9	97	87.4	123	91.8
	時々	6	4.7	8	5.2	11	9.9	7	5.2
	食べない	6	4.7	2	1.3	3	2.7	4	3.0
栄養	考える	58	45.0	79	51.3	52	46.8	70	52.2
	少し考える	47	36.4	61	39.6	49	44.1	56	41.8
	考えない	21	16.3	13	8.4	10	9.0	8	6.0
労働時間	11時間以上	22	17.1	15	9.7	30	27.0	13	9.7
	10時間	21	16.3	13	8.4	20	18.0	21	15.7
	9時間	24	18.6	11	7.1	13	11.7	11	8.2
	8時間	15	11.6	28	18.2	12	10.8	18	13.4
	7時間	34	26.4	77	50.0	30	27.0	66	49.3
ストレス	多い	37	28.7	33	21.4	40	36.0	29	21.6
	普通	62	48.1	82	53.2	56	50.5	65	48.5
	少ない	23	17.8	37	24.0	15	13.5	39	29.1
職場で危険物化学物質取扱	取扱あり	13	10.1	8	5.2	14	12.6	6	4.5
	取扱なし	108	83.7	134	87.0	94	84.7	114	85.1
職場で粉塵暴露	取扱あり	7	5.4	10	6.5	9	8.1	6	4.5
	取扱なし	114	88.4	132	85.7	97	87.4	116	86.6

表6. 平成16年調査の住居因子のシックハウス症状へのオッズ比

平成16年調査			シックハウス症状1 (男4人、女7人)				シックハウス症状2 (男11人、女19人)			
性別			n	SH症状あり(%)	オッズ比	95%信頼区間	n	SH症状あり(%)	オッズ比	95%信頼区間
ベンジン (居間での使用)	男	使用・保管	8	25.0	18.17	2.17 ~ 152.15	8	37.5	7.73	1.56 ~ 38.34
		なし	111	1.8			111	7.2		
	女	使用・保管	8	0.0	—		8	0.0	—	
		なし	135	4.4			135	11.1		
シンナー (居間での使用)	男	保管	3	66.7	114.00	7.09 ~ 1833.68	3	66.7	23.78	1.96 ~ 288.22
		なし	116	1.7			116	7.8		
	女	保管	1	0.0	—		1	0.0	—	
		なし	142	4.2			142	10.6		
塗料 (居間での使用)	男	保管	3	66.7	110.00	6.84 ~ 1769.73	3	66.7	22.89	1.89 ~ 277.52
		なし	112	1.8			112	8.0		
	女	保管	1	0.0	—		1	0.0	—	
		なし	139	4.3			139	10.8		

表7. 平成16年の住まい方と平成17年の調査参加

			平成17年調査の参加状況		
			参加無し	参加有り	合計
平成16年 調査の 回答	居間でベンジン を使用・保管	使用・保管	0	4	4
		なし	8	60	68
	居間でシンナー を使用・保管	保管・保管	0	1	1
		なし	8	63	71
	居間で塗料を 使用・保管	保管・保管	0	1	1
		なし	8	62	70

表8. 平成16年調査でベンジン・シンナー・塗料を居間で使用・保管していた家庭のシックハウス症状を持つ者の症状の推移

	SH1		SH2	
	平成16年	平成17年	平成16年	平成17年
男	2	0	3	1
女	0	0	0	0

表9. 家庭室内環境測定値の推移

		平均値±SD	p
TVOC (μg/m ³)	H15年	244.82 ± 162.71	0.037
	H16年	209.28 ± 153.64	
真菌 (総CFU数)	H15年	28.63 ± 22.73	0.129
	H16年	50.26 ± 50.75	
HD 総重量 (g)	H15年	0.09 ± 0.18	0.254
	H16年	0.08 ± 0.12	
Der p1 (μg/g fine dust)	H15年	0.64 ± 2.35	0.853
	H16年	1.34 ± 6.54	
Der f1 (μg/g fine dust)	H15年	6.76 ± 25.09	0.115
	H16年	7.48 ± 24.09	
Der 1 (μg/g fine dust)	H15年	7.36 ± 25.16	0.135
	H16年	8.78 ± 25.79	
ダニクラス	H15年	2.19 ± 1.05	0.237
	H16年	2.34 ± 1.20	

Wilcoxon の符号付き順位検定、n=68

【考 察】

シックハウス症状については、症状を訴える者が増加し、重要な問題になってきているものの、不明の点が多く、概念についても種々の議論がある。臨床医学的視点からの症状を訴える者の分析と、社会医学的視点からの広く集団を対象とした調査など多方面からの解析が行われており、社会医学の見地からは、日本衛生学会が、「シックハウス症候群の概念整理」として、「①複数の要因及び機序に起因する複数の症状を包含した概念 ②住宅等における生物的要因や物理・化学的要因など室内環境因子を改善することにより、発症予防や症状の改善が見込まれる ③心理社会的な背景が、身体症状の増悪、もしくは改善の阻害を起こす可能性がある」などの提言を行っている。全国規模での系統的疫学調査の実施は、本症状の解明の上で重要な課題である。シックハウス症状に関する職場・学校における調査は散見されるが、地域の住宅を対象として系統的疫学調査は少なく、本調査は日本全国6地域で新築住宅から無作為抽出により対象を設定し、統一プロトコルで家庭室内環境調査・アンケート調査を平成16・17年と継続して行った、全国的規模の系統的地域コホートスタディである。

シックハウス症状の調査票の項目に関しても、種々の論議がある。WHO（世界保健機構）欧州地域事務局では、「①もっとも頻繁に現れる症状の1つは眼、鼻、咽頭の刺激症状である ②気道下部および内臓を含むその他の症状は頻繁ではない ③シックビル症候群と在室者の感受性あるいは過剰曝露との関連は明らかではない ④症状は、ある建築物あるいは特定部分において特に頻繁に出現する ⑤在室者の大多数が症状を訴える」の5つの項目によりシックビル症候群を定義し、主な症状として「①眼（特に球結膜）、鼻粘膜及び喉の粘膜刺激症状 ②粘膜の乾燥（唇など） ③皮膚の紅斑、蕁麻疹、湿疹 ④易疲労感 ⑤頭痛、頻発する気道

感染 ⑥呼吸困難、喘鳴 ⑦非特異的な過敏症状（鼻汁あるいは流涙、非喘息患者における喘息用症状） ⑧めまい、吐き気、嘔吐」としている⁹⁾。また、シックハウス症状の発症と、多様な自律神経症状と種々のストレスとの関連性を示唆する研究もある。本調査においては、「皮膚・粘膜刺激症状と、頭痛、易疲労、めまい、嘔気・嘔吐等の精神・神経症状」に加えて自律神経症状などもいれて、シックハウス症状として表1に示す31項目を用いた¹⁰⁾。

シックハウス症候群の疫学調査には、職場¹¹⁻¹⁶⁾・地域¹⁷⁾・学校¹⁸⁻¹⁹⁾で行ったものなど、種々の調査が存在する。しかし、継年的に実施し、室内環境調査および質問紙調査を行った調査は過去の報告では乏しい。本調査は、系統的・経年的な全国レベルの疫学調査であり、住まい方・ライフスタイル・家庭室内環境などの因子の変化と、シックハウス症状の変化の関連性の推移も包括的・継続的に解析し、症状軽減の鍵を探ることが期待される。

本研究におけるシックハウス症状の推移としては、平成15年から16年になり、シックハウス症状を有する者は減少した。シックハウス症状は、社会全体としては症状を訴える者が増加しつつある中、継続調査において症状を訴える者が減少したことは興味深いことと考えられる。この中に、シックハウス症状対策を検討していく中において、重要な端緒が内包されている可能性もあると推測される。症状を有する者の減少に関連する因子を探る解析を行った。

シックハウス症状を有する者の減少が、「ベンジン・シンナー・塗料を使用・保管」という、室内におけるVOC・アルデヒド類の使用に係る住まい方の変化との関連を示唆していることは興味深い。経年的・系統的に実施された本研究において、平成16年調査には「ベンジン・シンナー・塗料を使用・保管」がシックハウス症状への高いリスクを示し、平成17年調査には「ベンジン・シンナー・塗料を使用・保

管」する家庭が住まい方を変えたためなくなり、それらの家庭に住むシックハウス症状を訴えていた方々に症状の消失・軽減が見られている。このことより、シックハウス症状を有する家庭で、住まい方・ライフスタイルを見直し、変容することにより、症状の改善を図ることが出来る可能性が示唆されていると考えられる。他方、住まい方の変容を起こした家屋では、必ずしも家庭室内環境測定値の低下を示していなかった。本調査では、VOC・アルデヒド類の捕集には、1家屋で1部屋（居間）において、24時間パッシブサンプラー法を用いて行っている。調査に当たった日の約24時間の家庭室内環境の反映値であり、居間以外の家庭室内での曝露や、調査日以外の曝露状況は反映していない。また、職場・学校など家屋以外の場所での曝露の影響は反映されていない。終日の個人曝露量の把握のためには個人携帯型パッシブサンプラーによるサンプリングが理想的ではあるが、現在のものは、形態が大きく協力を得ることが難しい。簡便な個人携帯型パッシブサンプラーの開発が待たれるところである。また、シックハウス症候群が、多様な因子の複雑な影響の下にあると考えられており、VOC・アルデヒド類以外の他の因子の影響の可能性も考えられる。

住まい方の変容が起こった理由・誘引に関する検討は重要である。仮説としては、居住者が調査結果報告を受けた事や、シックハウス症候群に関する正しい知識・情報の提供を受けた事も一因となり、住まい方の変容を起こすようになったのではないかと考えている。本研究においては、調査結果の対象家庭への返却として、毎年の調査の後、データを取りまとめ、全体の傾向・家屋ごとの各項目測定値（真菌・ハウスダスト・ダニ・VOC・アルデヒド類）、シックハウス症候群関連する正しい情報などを、各調査家庭に向けて返却している。さらに、本研究の調査対象は、「新築住宅を住宅確認申請書よ

り無作為抽出し、郵送式質問票調査を行い、翌年に同意が得られた住居に家庭室内環境調査を行った」ものであり、ことに郵送式質問票調査だけではなく、家庭室内環境調査（調査員が家庭を訪問し調査機器を設置・回収する）に協力した住居は、シックハウス症状に対する関心が高い者の住居であると考えられる。そういう関心が高い方々であるが故に、詳細な個々の家庭室内環境調査結果報告あるいは種々のシックハウス症状に関する正確な情報を受け取り、自ら積極的に捉えて、自らの住居の住まい方・ライフスタイルを変容していったことが考えられる。シックハウス症状に関心がある者に、シックハウス症状に関する正しい、効果的な情報（一般的な情報および、個々の家庭室内環境測定・住まい方・ライフスタイルの調査結果など）を伝えることは、住まい方・ライフスタイルの変容を通して、シックハウス症状の軽減に寄与した事が推測される。

【結 論】

シックハウス症候群に関する系統的疫学調査を実施し、シックハウス症状を有する者は平成16年には平成15年よりも減少した。減少に関連する要因としては、「ベンジン・シンナー・塗料を使用・保管」の改善などの、住まい方・ライフスタイルの変容が関連している可能性が伺われた。住まい方の変容の誘引としては、本調査結果を受けたことや、シックハウス症状に関する正しい情報を得たことがあると推測している。対象者にとって、適切な時期に、必要な情報を、効果的な手法で提示することが、シックハウス症状の改善をもたらしうることが示唆された。

本研究は厚生労働科学研究費補助金研究事業の援助を受けた。

参考文献

- 1) 鳥居新平, シックハウス症候群, 呼吸, 2001; 20 (6): 556-561
- 2) Crawford JO, Bolas SM. Sick building syndrome, work factors and occupational stress. *Scand J Work Environ Health*. 1996; 22(4):243-50.
- 3) Skov P. The sick building syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1992; 641: 17-20.
- 4) シックハウス症候群に関する見解, 日本衛生学会 <http://www.nacos.com/jsh/main/sickhouse.pdf>.
- 5) World Health Organization. Indoor air pollutants: exposure and health effects. Report on a World Health Organization meeting, Copenhagen, Denmark; World Health Organization Regional Office for Europe, 1983. (EURO reports and studies, no. 78).
- 6) Andersson K, Fagerlund I, Bodin L, Ydreborg B. Questionnaire as an instrument when evaluating indoor climate. *Healthy Buildings*. 1988; 3: 139-45.
- 7) Engvall K, Norrby C, Norback D. Sick building syndrome in relation to building dampness in multi-family residential buildings in Stockholm. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74: 270-8.
- 8) Mizoue T, Reijula K, Andersson K. Environmental tobacco smoke exposure and overtime work as risk factors for sick building syndrome in Japan. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 803-8.
- 9) Yasueda H, Saito A, Akiyama K, Maeda Y, Shida T, Sakaguchi M, Inouye S. Estimation of Der p and Der f I quantities in the reference preparations of *Dermatophagoides* mite extracts. *Clin Exp Allergy*. 1994 24(11):1030-5.
- 10) 厚生労働科学研究補助金健康科学総合研究事業『全国規模の疫学研究によるシックハウスの実態と原因の解明』平成16年度総括・分担報告書
- 11) Skov P, Valbjorn O, Pedersen BV. Influence of personal characteristics, job-related factors and psychosocial factors on the sick building syndrome. *Scand J Work Environ Health*. 1989; 15(4): 286-95.
- 12) Ooi PL, Goh KT, Phoon MH, Foo SC, Yap HM. Epidemiology of sick building syndrome and its associated risk factors in Singapore. *Occup Environ Med*. 1998; 55(3): 188-93
- 13) Stenberg B, Eriksson N, Hoog J, Sundell J, Wall S. The Sick Building Syndrome (SBS) in office workers. A case-referent study of personal, psychosocial and building-related risk indicators. *Int J Epidemiol*. 1994; 23(6): 1190-1197.
- 14) Burge S, Hedge A, Wilson S, Bass JH, Robertson A. Sick building syndrome: a study of 4373 office workers. *Annals of Occupational Hygiene*. 1987; 31: 493-504
- 15) Skov P, Valbjorn O, Pedersen BV. The Danish Indoor Climate Study Group. Influence of indoor climate on the sick building syndrome in an office environment. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 1990; 16(5): 363-371
- 16) Norback D, Michel I, Widstrom J. Indoor air quality and personal factors related to the sick building syndrome. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 1990; 16(2): 121-128
- 17) シックハウス症候群有訴の実態 新改築とストレス・勤労様態の影響, 森本兼義, 産業衛生学雑誌2004; 46: 261
- 18) シックハウス症候群の疫学調査, 子安ゆうこ, 津村智恵子, 神田晃, 川口毅, 酒井菜穂, 今井孝成, 小田島安平, 昭和医学会雑誌, 2004; 64(3): 301-309
- 19) 由良晶子(近畿大学 医学部公衆衛生学教室), 伊木雅之, 清水忠彦 新築・改築小学校における室内空気汚染と児童の健康影響実態調査. 日本公衆衛生雑誌. 2005; 52(8): 715-726.

Relationship among Indoor Air Environment, way of Living, Lifestyle, and Sick Building Syndrome in Japan.

Kunio Nakayama, Kanehisa Morimoto

Department of Social and Environmental Medicine,
Osaka University Graduate School of Medicine.

Abstract

To investigate the relationships among symptoms of sick building syndrome (SBS), indoor environmental survey, way of living, and lifestyle factors, we conducted nation wide epidemiological survey of SBS which was conducted through standardized protocol in Japan. Questionnaire survey for SBS was conducted in 2003, and questionnaire survey and indoor environmental survey for SBS was conducted in Osaka, Japan in 2004 and 2005. Residents with symptom of SBS were decreased in 2005 in comparison to those of 2004. By comparison of way of living and lifestyle factors, it was remarkable that respondents using benzene, thinner, and coating materials in their living rooms turned to zero in 2005. These factors were indicated significant odds ratios for symptom of SBS in 2004. It was suggested that transformation of ways of living might be associated with improvement of symptom of SBS. Inducible factors for transformation might be detailed reports of our survey and precise information concerning SBS symptom.

key word: Sick building syndrome, Indoor environment, Way of living, Lifestyle, Epidemiological survey

気管支喘息患者末梢血単核球の thymus- and activation-regulated chemokine 産生によぼす アレルギー免疫療法の効果

永田 真¹⁾、田部一秋²⁾、内田由佳¹⁾、
高久洋太郎¹⁾、萩原弘一¹⁾、金沢 実¹⁾、坂本芳雄³⁾

1) 埼玉医科大学呼吸器内科

2) 田部医院アレルギー科

3) 公立学校共済組合関東中央病院呼吸器アレルギー内科

抄 録

気管支喘息患者の単核球からのthymus- and activation-regulated chemokine (TARC) 産生によぼすアレルギー特異的免疫療法の効果についてのパイロット検討を行った。8名のダニ・アレルギー喘息患者にダニ (*Dermatophagoides farinae*, *Df*) による急速免疫療法を施行し、そのうち2週に1回の維持療法を行った。本療法導入前と16週後に末梢血単核球を分離し、*Df*存在下・非存在下で96時間培養したのち、上清中のTARC量を測定した。16週後において、TARCの自然産生能は増強した。一方、*Df*刺激によるTARC産生は有意に減少することが観察された。免疫療法はアレルギー依存性のTARC産生を修飾する可能性が示唆された。

キーワード：気管支喘息、thymus- and activation-regulated chemokine、アレルギー免疫療法

緒言

気管支喘息をふくむアレルギー性疾患の標的臓器ではTh2細胞の浸潤がみられることが知られている。近年、アレルギー性疾患におけるTh2細胞浸潤の調節因子として、Th2細胞に選択的なケモカインのひとつであるthymus- and

activation-regulated chemokine (以下TARCと略す) の意義が注目されている^{1,2)}。

アレルギー特異的免疫療法は、気管支喘息やアレルギー性鼻炎などにおける治療として行われてきたが、本療法はTh2サイトカインの過剰産生を抑制することが示されている³⁾。その機序にはTh1への免疫学的偏倚⁴⁾や調節性T細胞の誘導⁵⁾なども想定されるが、基本的にTh2細胞自体の組織集積や活動性の抑制が推定される^{7,10)}。最近、Takeuchiら¹¹⁾は、ダニ・アレルギーによる通年性アレルギー性鼻炎患者

〒350-0495

埼玉医科大学呼吸器内科

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

永田 真

において、アレルゲン免疫療法の有効例では血清中のTARC量が減少することを報告した。これらのことは、免疫療法の機序のひとつにTARC産生に対する効果が含まれる可能性を示唆する。今回、気管支喘息患者の末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cells, 以下PBMC)からのTARC産生に対するアレルゲン免疫療法の効果について検討したのでその成績を報告する。

対象および方法

1. 対象

ダニ(*Dermatophagoides farinae*, 以下Df)特異的IgE抗体が陽性で、軽症持続型喘息(ステップ2)に相当する気管支喘息患者8名(18~28歳、平均23.5歳)を対象とした。全員で、プロピオン酸ベクロメサゾン400 μ g相当の吸入性副腎皮質ステロイド薬が長期管理薬として処方され、加えて硫酸サルブタモール定量噴霧式吸入器の頓用使用がなされていた。免疫療法導入3ヶ月以上前から治療の変更はなかった。

2. アレルゲン免疫療法

2001年あるいは2002年の7月に、既報^{12)~15)}に準じてDf治療用抗原液(Holister社、米国)を用いて急速免疫療法を施行した。即ち、5日間の入院期間中に0.01 allergy unit (AU) から開始して1日3~5回の皮下注射を反復し、50AUを維持量とした(表1)。全例で円滑に施行でき、全身的副反応はなかった(表2)。維持療法は外来で2週に1回のペースで継続した。

3. PBMCの分離と処理法

PBMCを用いた実験処理の手法は既報に準じて行った^{13)~15)}。すなわち、急速免疫療法開始前(2001年あるいは2002年の6月)ならびに導入16週後(同じく11月)の時点で、末梢血をヘパリン存在下にて採取し、Ficoll-Paque比重遠心法にてPBMCを分離した。リンパ球の純度は全ての実験において90%以上であった。10

表1 ダニ(Df)アレルゲン急速免疫療法のプロトコール

Day 1	9:00AM	Df	0.01 AU
	10:00AM	Df	0.03 AU
	11:00AM	Df	0.10 AU
	1:00PM	Df	0.30 AU
	3:00PM	Df	1.00 AU
Day 2	9:00AM	Df	3.00 AU
	11:00AM	Df	5.00 AU
	1:00PM	Df	10.00AU
	3:00PM	Df	20.00AU
Day 3	9:00AM	Df	30.00AU
	1:00PM	Df	40.00AU
Day 4	9:00AM	Df	50.00AU
Day 5	9:00AM	Df	50.00AU

表2 Df急速免疫療法の施行経過

症例	維持量	到達日数	副反応
1	50AU	5	皮膚局所反応
2	50AU	5	皮膚局所反応
3	50AU	5	皮膚局所反応
4	50AU	5	皮膚局所反応
5	50AU	5	皮膚局所反応
6	50AU	5	皮膚局所反応
7	50AU	5	皮膚局所反応
8	50AU	5	なし

%非動化fetal calf serum, 100U/ml penicillin, 100 μ g/ml streptomycin, 2mM/ml L-glutamineを添加したRPMI-1640 mediumを用い最終細胞濃度を 1×10^6 cells/mlに調整した。これを無刺激あるいはDf抗原(鳥居薬品、最終濃度0.1~10 μ g/ml)を添加し、37℃、5%CO₂下で96時間培養したのちに上清を回収した^{13)~15)}。

4. TARCの測定

PBMC上清中のTARC量をR&D社製ELISAキット(TARC, Human, ELISA kit, Quantikine)を用いて測定した。

結果

無刺激でのTARCの自然産生量は、免疫療法前が 1090.1 ± 112.9 pg/mlであったものが維持療法16週後の時点では 1421.8 ± 118.7 pg/ml

となり、有意な増強がみられた ($p < 0.01$, 図 1)。次に、各濃度の *Df* 存在下における PBMC 上清中 TARC 量から無刺激での自然産生分を差し引いた、TARC 産生量のダニアレルゲン特異的増強部分を算出した。*Df* 刺激によるアレルゲン特異的な TARC の産生は、*Df* 濃度 $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、 $1 \mu\text{g/ml}$ 、 $10 \mu\text{g/ml}$ のいずれにおいても、免疫療法施行前と比較して施行 16 週後において有意に減弱していた (図 2。 *Df* $0.1 \mu\text{g/ml}$: 施行前 $331.7 \pm 123.2 \text{ pg/ml}$ vs. 施行後 $211.8 \pm 104.5 \text{ pg/ml}$, $p < 0.05$, *Df* $1 \mu\text{g/ml}$: 施行前 $447.4 \pm 138.9 \text{ pg/ml}$ vs. 施行後 $270.9 \pm 113.4 \text{ pg/ml}$, $p < 0.01$, *Df* $10 \mu\text{g/ml}$: 施行前 $551.9 \pm 158.4 \text{ pg/ml}$ vs. 施行後 $364.6 \pm 144.4 \text{ pg/ml}$, $p < 0.01$)。

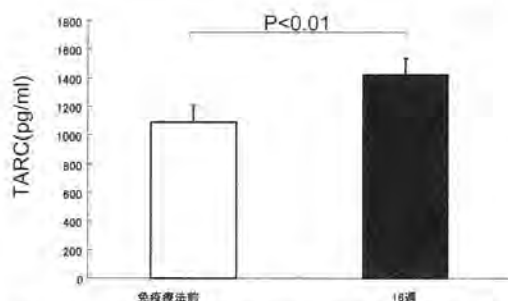


図 1. アレルゲン免疫療法施行前後での喘息患者単核球の TARC 自然産生の変化 (N=8)

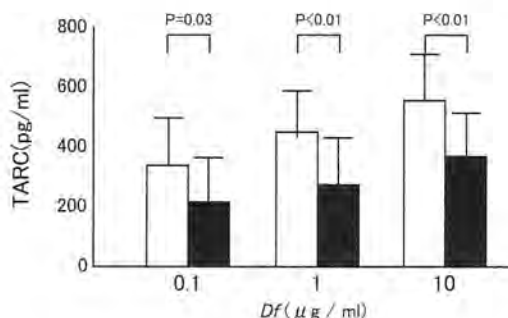


図 2. アレルゲン免疫療法施行前後での喘息患者単核球のダニ(*Df*)アレルゲン刺激による TARC 産生能の変化 (N=8)

考察

気管支喘息患者の単核球からの TARC 産生におよぼすアレルゲン特異的免疫療法の効果についてのパイロット検討を行った。急速導入療法を用いたアレルゲン特異的免疫療法の施行後、ダニ・アレルギー喘息患者の末梢血単核球 TARC 産生は無刺激の自然産生部分は増強することがみられたのであるが、一方でアレルゲン特異的な増強部分については有意に抑制されることが観察された。筆者らの検索した限りでは、本報告はアレルゲン免疫療法の喘息患者単核球 TARC 産生を検討した最初の報告である。

TARC の自然産生が増強した理由として、免疫療法自体による *in vivo* でのアレルゲン曝露の結果である可能性と、追跡検討ポイントが、環境中のダニ・アレルゲンが増加しやすい秋季にあたることから、環境でのアレルゲン曝露などが影響した可能性が考えられるが、詳細は不明である。またこの増加自体が生体に不利益なのか、末梢血レベルで遊走因子が産生されやすくなれば Th2 の組織集積に抑制的に作用するのかその意義も不明である。今後は薬物療法のみか、あるいは可能であれば placebo 注射を用いた対照群をおいた研究によって、これらの可能性が評価されることが望まれる。

一方、ダニ刺激による TARC 産生の増強が抑制されたことは、アレルゲン免疫療法が単核球からの本ケモカインの産生について、少なくともアレルゲン依存性の増強部分についてはこれに抑制的に作用することを示唆する。本研究の症例では免疫療法の臨床効果やあるいは特にアレルゲンに対する気道反応性の変化の検討がなされていないが、Takeuchi¹⁴⁾ は、ダニ・アレルギーによる通年性アレルギー性鼻炎患者において、アレルゲン免疫療法の有効例では血清中の TARC 量が減少するが、無効例ではかかる変化が観察されないことを報告している。本研究の成績は彼らの成績を支持

するものであり、免疫療法のアレルギー性疾患における治療効果の機序のひとつにTARC産生に対する効果が含まれる可能性を示唆すると考えられる。PBMC中のTARCの供給源は主として単球と推測されるが、T細胞自体も参与した可能性は否定できないであろう。今後は対照群をおいた研究での、かかるPBMCからのアレルギー依存性TARC産生の減弱現象が、喘息症状やアレルギーに対する気道反応性、あるいはとくに気道の炎症病態との関連性をも含めた、臨床研究の展開が望まれる。

アレルギー免疫療法の効果におけるTh2抑制の寄与については、最近、Th1アジュバントであるCpGモチーフを用いた研究で明確に証明されつつある。例えばTulikらは、ブタクサ花粉の抽出抗原であるAmba IをCpGモチーフと結合させたアレルギー免疫療法薬であるAmba I-Immunostimulatory DNA sequences conjugate (AIC)を用いて、ブタクサ花粉症患者をAIC投与群とプラセボ群に分け、免疫療法の効果を検討した¹⁶⁾。花粉飛散期にプラセボ群は鼻炎および呼吸器症状が出現したが、AIC群ではこれらが有意に抑制されるとともに、鼻腔内アレルギー投与によるIL-4産生細胞増加も抑制されるなど、Th2抑制が臨床症状の改善に寄与することが明確に確認された¹⁶⁾。さらに最近、Creticosら¹⁷⁾はブタクサ花粉症患者を対象とし、季節前6回注射法によるAIC投与群ではプラセボ群に比し投与年の花粉飛散期の鼻炎症状がブロックされたばかりでなく、その後2年間にわたり著明な症状予防効果をもたらすことを明らかにした。血液中ではAmba I特異的IgGが増加し、Amba I特異的IgEは抑制されると共に、症状改善が顕著である症例ほどTh2のマーカーであるIL-4陽性細胞が減少する傾向にあった¹⁷⁾。一方でIL-10産生は修飾されず、調節性T細胞の介入は推定されなかった。これらの所見より、主としてTh1系への免疫学的偏位などを介した、Th2系の抑制こそが、ア

レルゲン免疫療法の重要な作用機序であることは今日明確化されたものとおもわれる。CpGモチーフでのこれらの研究ではTARC自体の抑制は確認されていないが、免疫療法を用いた検討をふくむアレルギー性炎症の研究成果からTARCのspecificな臨床的意義が確立されるならば、本ケモカインに対するより分子標的治療的な制御アプローチが、向後のアレルギー疾患の治療開発標的のひとつとして、方向づけられる可能性があるものと考えられる。

文 献

- 1) Kaplan, A. P. Chemokines, chemokine receptors and allergy. *International Archives of Allergy & Immunology*. 124:423-31, 2001
- 2) Luster, A. D. Antichemokine immunotherapy for allergic diseases. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*. 1:561-7, 2001
- 3) Romagnani, S. Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Molecular Immunology*. 38:881-5, 2002
- 4) Sebastiani S, Albanesi C, De PO, Puddu P, Cavani A, Girolomoni G. The role of chemokines in allergic contact dermatitis. *Archives of Dermatological Research*. 293:552-9, 2002
- 5) Saeki, H, Tamaki, K. Thymus and activation regulated chemokine (TARC)/CCL17 and skin diseases. *J Dermatological Science*. 43:75-84, 2006
- 6) Bisset, LR, Schmid-Grendelmeier, P. Chemokines and their receptors in the pathogenesis of allergic asthma: progress and perspective. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 11(1):35-42, 2005
- 7) Durham SR, Till SJ, et al: Immunologic changes associated with allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 102: 157-164: 1998
- 8) Hamid QA, Schitman E, Jacobson MR, et al: Increase in IL-12 messenger RNA+ cells accompany inhibition of allergen-induced late skin responses after successful grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 99:

- 254-260 : 1997.
- 9) Akid C, Blesken T, Akids M, et al : Role of IL-10 in specific immunotherapy. *J Clin Invest* 102 : 98-106 : 1998.
- 10) Ebner, C, Siemann, U, Bohle, B, Willheim, M, Wiedermann, U, Schenk, S, Klotz, F, Ebner, H, Kraft, D, Scheiner, O. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy*. 27:1007-15, 1997
- 11) Takeuchi, H, Yamamoto, Y, Kitano, H, Enomoto, T. Changes in thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) associated with allergen immunotherapy in patients with perennial allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 15(3):172-6, 2005.
- 12) Nagata M, Yamamoto H, Tabe K, et al : Effect of rush immunotherapy in house-dust-mite (HDM)-sensitive adult bronchial asthma : Changes in vivo and in vitro responses to HDM. *Intern Med* 32 : 702-709 : 1993.
- 13) Nagata M, Shibasaki M, Sakamoto Y, et al : Specific immunotherapy reduces the antigen-dependent production of eosinophil chemotactic activity from mononuclear cells in patients with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 94 : 160-166 : 1994.
- 14) Nagata M, Tabe K, J.H.Choo, et al : Effect of immunotherapy on the production of eosinophil adhesion-inducing activity from mononuclear cells in house-dust-mite-sensitive bronchial asthma. *Int Arch Allergy Immunol*, 117(s1) : 20-23 : 1998.
- 15) Nagata M, Saito K, Kikuchi I, et al : Immunotherapy attenuates eosinophil transendothelial migration induced by the supernatants of antigen-stimulated mononuclear cells from atopic asthmatics. *Int Archives Allergy Immunol* 134(s1) : 21-24 : 2004.
- 16) Tulic MK, Fiset PO, Christodoulouopoulos P, et al : Amb a 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol*. 113 : 235-241 : 2004.
- 17) Creticos PS, Schroeder JT, Hamilton RG, et al : Immunotherapy with a Ragweed?Toll-Like Receptor 9 Agonist Vaccine for Allergic Rhinitis. *NEJM* 355 : 1445-1455 : 2006.

Effect of allergen-immunotherapy on the production of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) from peripheral blood mononuclear cells.

Makoto Nagata¹⁾, Kazuaki Tabe²⁾, Yuka Uchida¹⁾, Yotaro Takaku¹⁾,
Koichi Hagiwara¹⁾, Minoru Kanazawa¹⁾, Yoshio Sakamoto³⁾

1) Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical University

2) Department of Allergy, Tabe Clinic

3) Department of Allergy and Respiratory Medicine, Kanto Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

Abstract

The objective of this study was to examine whether allergen-immunotherapy modifies the production of thymus- and activation-regulated chemokine (TARC) from peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of asthmatic subjects. Eight house-dust-mite-sensitive allergic asthmatic patients were treated with rush immunotherapy using *Dermatophagoides farinae* (*Df*)-antigen. PBMC were isolated before and 16 weeks after rush immunotherapy and cultured in the presence or absence of *Df* for 96 hrs. Concentration of TARC in the supernatants of PBMC was measured by ELISA. Spontaneous production of TARC by PBMC increased 16 weeks following rush immunotherapy. However, *Df*-dependent production of TARC was significantly reduced following rush immunotherapy. These results suggest that allergen-immunotherapy modulates the allergen-dependent production of TARC from mononuclear cells.

key word: Bronchial asthma, Allergen immunotherapy, Thymus- and activation-regulated chemokine (TARC), Th2, Mononuclear cells

キノコ包装作業者に発症した職業性過敏性肺臓炎の 2 例

北里裕彦^{1,2)}, 成田優子²⁾, 時任高章^{2,3)}, 岡元昌樹²⁾, 合原るみ^{2,3)},
星野友昭²⁾, 古賀丈晴²⁾, 岩永知秋¹⁾, 相澤久道²⁾

1) 国立病院機構福岡東医療センター 呼吸器内科

2) 久留米大学医学部内科学 呼吸器・神経・膠原病部門

3) 公立八女総合病院 呼吸器内科

抄 録

過敏性肺臓炎（以下HP）の原因のひとつとしてキノコ類の胞子吸入が知られており、これによるHPはキノコ栽培者のみならずキノコ包装作業者にも発症しうる。今回われわれは、キノコ包装作業者に発症した職業性HPの自験例 2 例について報告する。症例 1 は 51 歳女性。シメジ包装作業に就労後より咳嗽、発熱、労作時息切れを自覚するようになった。症例 2 は 51 歳女性。マイタケ包装作業に就労後より咳嗽、微熱、労作時息切れを自覚するようになった。2 例とも両肺びまん性のスリガラス状陰影の出現、気管支肺胞洗浄液（BALF）中リンパ球高値、ツベルクリン反応陰性、入院による抗原隔離によって急速に症状が改善することなどHPを強く疑う所見を示し、病歴から職場で取り扱うキノコ類が原因物質として考えられた。症例 1 はネブライザーによる吸入誘発試験を、症例 2 は職場での試験就労による環境誘発試験を行い、いずれも症状の一過性再燃を認めたため確定診断とした。本例を含めたキノコによる職業性HPについて文献的検討を交え考察する。

はじめに

過敏性肺臓炎（Hypersensitivity pneumonitis, 以下HPと略）は、種々の原因抗原の吸入によってⅢ型およびⅣ型のアレルギー反応が惹起されて生じるびまん性肉芽腫性間質性肺疾患である。HPの原因抗原のひとつとして、シイタケ、ナメコ、シメジ、エリンギ、マイタケなどのキノコ類の胞子吸入があり、これはキノコ栽培者

のみならずキノコ包装作業者にも発症しうるということが知られているが報告例は少ない。今回われわれはキノコ包装作業者に発症した職業性HPの自験例 2 例について報告する。

症 例

症例 1：51 歳 女性

主訴：咳嗽、発熱、労作時息切れ。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

職業：シメジ包装作業。

生活歴：喫煙歴なし。ペット飼育なし。アレルギー歴なし。住環境に特記すべき問題なし。

現病歴：これまでにシメジ摂食によるアレルギー

〒811-3195

福岡県古賀市千鳥1-1-1

国立病院機構福岡東医療センター 呼吸器内科

北里 裕彦

ギー歴なし。1999年12月よりシメジ栽培・包装工場に就労し包装作業に従事していたが、同時期より咳嗽、37～38℃台の発熱、労作時息切れ、全身倦怠感を自覚するようになった。症状は出勤による増悪と欠勤による改善を繰り返していた。市販の感冒薬などを服用するも症状の改善を認めず2000年3月下旬近医受診。胸部X線で両肺のスリガラス状陰影を指摘され公立八女総合病院に紹介・入院となった。

入院時現症：身長156cm、体重51kg。血圧110/70mmHg、脈拍80/分、体温36.9℃。結膜に黄疸・貧血なし。表在リンパ節触知せず。心音正。胸部聴診でラ音を聴取せず。腹部・四肢に異常所見なし。

入院時検査所見（表1）：白血球数13,200/ μ l、赤沈1時間値40mm、CRP 5.6mg/dl と炎症反応の亢進を認めた。生化学検査では血清IgG 2210mg/dl（基準値849-1750）、KL-6 1720

U/ml（基準値500未満）と高値であった。抗トリコスポロン抗体、寒冷凝集反応、抗核抗体、マイコプラズマ抗体は陰性であった。室内気下における安静時動脈血液ガス検査ではPaO₂ 78.8 Torr と軽度低下を認めた。呼吸機能検査はVC 2.46 l (%VC 94.6%)、FEV_{1.0} 2.12 l (FEV_{1.0%} 85.5%)と正常域であったが、%DLCOは70.6%と軽度の拡散能障害を認めた。ツベルクリン反応は陰性であった。

画像所見および入院後経過：入院時胸部単純X線写真および胸部CTにて両肺びまん性のスリガラス影を認めた（図1）が、入院による抗原からの隔離のみで、胸部異常陰影および自覚症状とも急速に消失した。入院翌日に気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄（BAL）および経気管支肺生検（TBLB）を右B⁵より行った。気管支肺胞洗浄液（BALF）中のリンパ球90%（CD4陽性Tリンパ球19.3%、CD8陽性Tリン

表1. 症例1 臨床検査所見

Hematology				Pulmonary function test		
WBC	13,200/ μ l	BUN	9.3 mg/dl	VC	2.46 L	
Neut	75 %	Cre	0.7 mg/dl	%VC	94.6 %	
Ly	18 %	Na	140 mEq/l	FEV _{1.0}	2.12 L	
Mo	6 %	K	3.8 mEq/l	FEV _{1.0%}	85.5 %	
Eo	1 %	Cl	102 mEq/l	%DLCO	70.6 %	
RBC	529 $\times$ 10 ⁴ / μ l	IgG	2210 mg/dl	PPD test	(-)	
Hb	16.0 g/dl	IgA	216 mg/dl			
Hct	45.8 %	IgM	90 mg/dl			
Plt	19.3 $\times$ 10 ⁴ / μ l	IgE	20 IU	BALF analysis (from rt. B ⁵)		
ESR	40 mm/hr	ANA	(-)			
Blood chemistry		RAPA	$\times$ 40	Total cell count	0.6 $\times$ 10 ⁵ /ml	
		CHA	$\times$ 32	Macrophages	10 %	
		<i>M. pneumoniae</i> Ab (PA)	< $\times$ 40	Lymphocytes	90 %	
		Anti- <i>Trichosporon</i> Ab	(-)	Lymphocyte subsets		
		Urology		CD4	19.3 %	
pH	7.0			CD8	50.8 %	
Glu	(-)			CD4/8	0.38	
Pro	(-)			Culture of BALF	(-)	
Uro	(-)			M.Tbc.	(-)	
Bil	(-)			Cytology	class I	
RBC	1~2 / HPF					
WBC	(-)					



図1. 症例1 入院時胸部単純X線写真および胸部CT

パ球 50.8%, CD4/8比 0.38) と、著明なリンパ球増多とCD4/8比の低下を認めた。BALFの細菌検査および細胞診では異常を認めず、TBLBの組織像は肺間質の非特異的炎症像のみで肉芽腫性変化は検出されなかった。

臨床経過や画像所見より、職場で取り扱っているシメジを原因抗原とする職業性HPが疑われた。確定診断のため、患者・家族に対する十分な説明・同意のもとで吸入誘発試験を

施行した。試験方法は居村¹⁾、津島²⁾らの報告を参考に、患者の職場で取り扱っているものと同種のシメジの乾燥粉末を生理食塩水で煮沸懸濁させ、その上澄み液2 mlをネブライザーで吸入、吸入前後における自覚症状、画像所見、炎症反応、PaO₂の変化を測定するものとした。ネブライザー吸入後2時間ほどで咳嗽、呼吸困難、39℃台の発熱が出現し、胸部CTでも両肺びまん性のスリガラス影の再増悪を認め、炎症反応の亢進やPaO₂の著明な低下も認められた(表2)。これらの所見は牧野らによる吸入誘発試験の陽性基準³⁾に該当していた。以上より本例は、厚生省特定疾患調査研究班によるHPの診断基準⁴⁾のうちI、II、IVの3項目を満たし、かつ他疾患が否定的であったため、シメジによる職業性HPと確定診断した。なお吸入誘発試験による症状再燃はステロイド剤の点滴静注にてすみやかに軽快した。患者は退院後職場を退職され、以後は症状再発を認めていない。

症例2: 51歳 女性

主訴: 咳嗽、微熱、労作時息切れ。

既往歴・家族歴: 特記事項なし。

職業: マイタケ包装作業。

表2. 症例1 臨床経過

Cough				
Fever				
WBC (/μl)	13200	3600	8300	4700
CRP (mg/dl)	5.6	0.1	2.8	0.0
KL-6 (U/ml)	1720	1260	1420	414
PaO ₂ (Torr)	78.8	86.0	63.9	88.2
%DLco (%)	70.6	92.7		93.5
Chest CT				
Date	March, 2000	April	May	July
	↑ admission		↑ challenge test	↑ discharge

生活歴：喫煙歴なし。ペット飼育なし。アレルギー歴なし。住環境に特記すべき問題なし。

現病歴：これまでにマイタケ摂食によるアレルギー歴なし。2003年4月よりマイタケ栽培・包装工場に就労し包装作業に従事していたが、同時期より咳嗽、37℃前後の微熱、労作時息切れを自覚するようになった。2004年5月の職場検診で血清CA19-9の高値を指摘され、2004年6月上旬久留米大学病院消化器病センター受診。その際の胸部単純X線写真にて両肺のスリガラス状陰影を指摘され、久留米大学病院呼吸器病センターを紹介・入院となった。

入院時現症：身長158cm、体重48kg。血圧134/82mmHg、脈拍74/分、体温36.5℃。結膜に黄疸・貧血なし。表在リンパ節触知せず。心音正。胸部聴診でラ音を聴取せず。腹部・四肢に異常所見なし。

検査所見（表3）：白血球数7,600/ μ l、赤沈1時間値12mm、CRP 0.08mg/dlと炎症反応

の亢進は認められなかった。生化学検査では血清CA 19-9 66.1U/ml（基準値37未満）、KL-6 554U/ml（基準値500未満）と上昇を認めた。抗トリコスポロン抗体、抗核抗体、マイコプラズマ抗体は陰性であった。室内気下における安静時動脈血液ガス検査ではPaO₂ 90 Torr、呼吸機能検査はVC 2.60 l (%VC 99.2%)、FEV_{1.0} 2.19 l (FEV_{1.0}% 83.0%)、% DLCO 93.5% といずれも正常域であった。ツベルクリン反応は陰性であった。

画像所見および入院後経過：外来初診時の胸部単純X線写真および胸部CTにて両肺びまん性のスリガラス影を認めた（図2）が、その後職場を退職されており、約1週間後の入院時には胸部異常陰影、自覚症状ともほぼ消失していた。本例も臨床経過や画像所見より、職場で取り扱っているマイタケを原因抗原とする職業性HPが疑われた。確定診断のため、患者・家族に対する十分な説明・同意、および職場の協力

表3. 症例2 臨床検査所見

Hematology				Pulmonary function test	
WBC	7,600/ μ l	BUN	14.6 mg/dl	VC	2.60 L
Neut	57 %	Cre	0.62 mg/dl	%VC	99.2 %
Ly	37 %	Na	139 mEq/l	FEV _{1.0}	2.19 L
Mo	4 %	K	3.5 mEq/l	FEV _{1.0} %	83.0 %
Eo	2 %	Cl	105 mEq/l	%DLCO	93.5 %
RBC	422 × 10 ⁴ / μ l	KL-6	554 U/ml	PPD test	(-)
Hb	12.8 g/dl	CA19-9	66.1 U/ml	BALF analysis (from rt. B ⁴)	
Hct	38.4 %	ANA	(-)	Total cell count	4.47 × 10 ⁵ /ml
Plt	28.2 × 10 ⁴ / μ l	RAPA	× 40	Macrophages	30 %
ESR	12 mm/hr	<i>M. pneumoniae</i> Ab (PA)	< × 40	Lymphocytes	42 %
Blood chemistry		Anti- <i>Trichosporon</i> Ab	(-)	Neutrophil	27 %
CRP	0.08 mg/dl	Urology		Eosinophil	1 %
TP	7.6 g/dl	pH	6.5	Lymphocyte subsets	
Alb	5.4 g/dl	Glu	(-)	CD4	28.3 %
AST	19 U/l	Pro	(-)	CD8	37.8 %
ALT	16 U/l	Uro	(-)	CD4/8	0.75
LDH	224 U/l	Bil	(-)	Culture of BALF	(-)
ALP	199 U/l	RBC	10 / HPF	M.Tbc.	(-)
γ -GTP	17 U/l	WBC	(-)	Cytology	class I
T-bil	1.0 mg/dl				
Ch-E	179 U/l				
T-Cho	172 mg/dl				



図2. 症例2 初診時胸部単純X線写真および胸部CT

のもとで就労による環境誘発試験を施行することとし、HPの原因と考えられるマイタケ工場朝～夕方まで試験就労した後に帰院、就労前後における自覚症状、画像所見、炎症反応、 PaO_2 の変化を測定した。試験就労より帰院後数時間で咳嗽、労作時息切れ、胸部違和感が出現、胸部X線写真でも両肺スリガラス状陰影の再増悪を認め、 PaO_2 の低下も認められ（表4）、環境誘発試験陽性と判定した。

環境誘発試験の翌日に気管支鏡検査を施行し、気管支肺胞洗浄（BAL）および経気管支肺生検（TBLB）を右B₆より行った。気管支肺胞洗浄液（BALF）中の総細胞数 $4.47 \times 10^6/\text{ml}$ 、リンパ球比率42%、CD4/8比 0.75と、著明な総細胞数およびリンパ球の増多、CD4/8比の低下を認めた。BALFの細菌検査および細胞診では異常を認めず、TBLBの組織像は症例1と同様に非特異的炎症像のみであった。

以上より本例も、厚生省特定疾患調査研究班によるHP診断基準のⅠ、Ⅱ、Ⅳを満たし、かつ他疾患が否定的であったため、マイタケによる職業性HPと確定診断した。なお環境誘発試験による症状再燃はすみやかに自然軽快した。患者は退院後職場を退職され、その後は症状再発を認めず、血清CA 19-9値も20.1 U/mlと正常化した。

考 察

過敏性肺臓炎（HP）は種々の抗原吸入によっておこるアレルギー性肉芽腫性肺疾患であり、原因抗原のひとつとしてキノコ類の胞子が知られている。食用に供されるキノコ類の胞子径は

表4. 症例2 臨床経過

Cough			
Dyspnea			
KL-6 (U/ml)	554		316
PaO_2 (Torr)		90 → 80	
CA19-9 (U/ml)	66.1		20.1
Chest X-P		→	
Date	June, 2004		
	↑ admission	↑ challenge test	↑ discharge

4～8 μ m程度であり、末梢気道まで到達しうる大きさである⁵⁾。また近年のバイオテクノロジーの進歩と農業生産の工業化により、キノコ栽培も従来の原木を用いた屋外栽培法に代わり、屋内閉鎖空間での高密度・通年性の菌床栽培が普及している。さらに会社組織によりキノコの栽培、包装、販売が一貫して行われるなどの工業化もすすんでいる⁶⁾。このような環境下において、キノコを取り扱う作業者が大量に胞子を吸入する機会がふえ、キノコによる職業性HPの報告も増加傾向にある。本邦におけるこれまでのキノコによる職業性HPの報告としては、シイタケ^{1, 7)}、ナメコ^{6, 8)}、シメジ^{9, 10)}、エリンギ^{11, 12)}、マイタケ¹³⁾などによるものがあり、その多くはキノコ栽培従事者に発症したものである。しかし本例のようにキノコ包装作業者に発症するケースも少数ながら¹⁰⁾報告されており、キノコによる職業性HPはキノコ栽培従事者のみならずキノコ包装作業にも発症しうることを念頭におく必要があるものと思われた。

またキノコによるHPの確定診断のため、われわれは吸入誘発試験や環境誘発試験を施行したが、キノコ胞子に対する血中沈降抗体陽性やリンパ球幼弱化試験 (LST) 陽性などを診断根拠として挙げている報告も多い。しかしながら田中らは、ブナシメジ栽培場の労働者60名におけるブナシメジ胞子に対する血中沈降抗体陽性率が、操業開始後1年目で30%、2年目では93%に達すると報告している¹⁴⁾。また伊東らも、ブナシメジ栽培従事者114名におけるブナシメジ胞子に対するLST陽性率は75.4%であったが、LST陽性者のうち30名について精査したところHPと確定診断されたものは4例のみであったと報告している⁵⁾。キノコ胞子の曝露による感作とHP発症には、個人の抗原感受性や免疫応答の差が大きく関与している可能性が考えられ^{5, 12)}、血中沈降抗体、LSTのいずれも陽性的中率が低いことが問題である。一方で吸入誘発試験や環境誘発試験は、検査自体による

侵襲やリスクも大きく、実施にあたっては十分なインフォームド・コンセントや倫理的配慮、病状悪化に対するバックアップ体制が必要であり、全例にすすめられる検査ではないものの、診断の確実性はより高い可能性があるかもしれない。

また症例2では血清中のCA 19-9が高値を示したことがHP診断の契機となった。シアル化糖鎖抗原であるCA 19-9は膵癌、胆道癌など腹部悪性疾患の腫瘍マーカーとして知られているが、びまん性汎細気管支炎 (DPB) や間質性肺炎 (IP) などのびまん性肺疾患でも高値を示しうる^{15, 16)}。われわれの検索しえた範囲内では、HPとCA 19-9との関連についてはこれまでに報告はなく、その病態機序については不明である。しかしDPBやIPにおいては、気道・肺胞上皮の広範な炎症と障害、腺細胞の過形成、肺胞上皮細胞の気管支上皮化生などにより腺細胞や気道上皮由来のCA 19-9産生亢進や血中への漏出が生じ、血清CA 19-9上昇をきたすものと推察されている^{15, 16)}。したがって本例においても同様の機序によって血中CA 19-9上昇をきたし、病状軽快とともに正常化したものと考えられた。

最後に、キノコによる職業性HPに限らず職業性アレルギー疾患の予防・治療としては、原因抗原の除去・遮断が重要である¹⁷⁾。キノコによる職業性HPはキノコ栽培従事者のみならずキノコ包装作業にも発症しうることを念頭におき、作業へのマスク着用、換気設備の改良、胞子が飛散しやすい作業工程を可能な限り自動化するなど、職場環境のより一層の改善をすすめていく必要がある^{10, 12, 17)}と考えられた。

文 献

- 1) 居村 剛, 坂東玲芳, 和田泰男. ほか: ししいたけ胞子吸入による過敏性肺臓炎の3症例と関連する疫学調査結果について. 日農医誌1986; 35: 45-54.

- 2) 津島健司、本田孝行、久保恵嗣：本シメジによる過敏性肺臓炎の姉妹例。日呼吸会誌2000；38：599-604。
- 3) 牧野荘平、小林節雄、宮本昭正、ほか：気管支喘息および過敏性肺臓炎における吸入試験の標準法。アレルギー1982；31：1074-1076。
- 4) 過敏性肺臓炎の診断の手引きおよび診断基準。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班報告書。p.13、平成2年度。
- 5) 伊東理子、津島健司、久保恵嗣：きのこ肺。日胸2005；64：617-624。
- 6) 小西一樹、毛利 孝、小島ゆき、ほか：なめこ栽培業者に発症した過敏性肺炎3例の臨床像と発症の背景因子。日呼吸会誌1994；32：655-661。
- 7) 中沢次夫、金谷邦夫、梅枝愛郎、ほか：しいたけ栽培者肺—しいたけ胞子に起因する過敏性肺炎—。日胸1981；40：934-938。
- 8) 栃木崇男、中沢次夫、土橋邦生、ほか：ナメコ栽培業者にみられたナメコ胞子吸入に起因すると考えられた過敏性肺炎の1例。日呼吸会誌1982；20：1026-1031。
- 9) 加藤英輔：シメジ胞子による過敏性肺臓炎の1例。アレルギー1980；29：552。
- 10) 谷口浩和、三輪敏郎、阿保 斉、ほか：しめじ包装従事者に発症した過敏性肺臓炎の1例。アレルギー2004；53：966-999。
- 11) Saikai T, Tanaka H, Fuji M, et al: Hypersensitivity pneumonitis induced by the spore of *Pleurotus Eryngii* (Eringi). Intern Med 2002；41：571-573。
- 12) 宮崎洋生、源馬 均、小清水直樹、ほか：エリンギ茸による職業性過敏性肺臓炎の1例。日呼吸会誌2003；41：827-833。
- 13) Tanaka H, Tsunematsu K, Nakamura N, et al：Successful treatment of hypersensitivity pneumonitis caused by *Grifola frondosa* (Maitake) mushroom using a HFA-BDP extra-fine aerosol. Intern Med 2004；43：737-740。
- 14) Tanaka H, Saikai T, Sugawara H, et al：Three-year follow-up study of allergy in workers in a mushroom factory. Respir Med 2001；95：943-948。
- 15) Mukae H, Hirota M, Kohno S, et al：Elevation of tumor-associated carbohydrate antigen in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1993；148：744-751。
- 16) Yokoyama A, Kohno N, Kondō K, et al：Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for 'interstitial' pneumonia. Respirology 1998；3：199-202。
- 17) 田中裕士、西海豊寛、阿部庄作：職業性呼吸器疾患の現況と対策 過敏性肺炎。日職災誌2000；48：394-398。

Two Cases of Hypersensitivity Pneumonitis in Mushroom Packers

Yasuhiko Kitasato^{1,2)}, Yuko Narita²⁾, Takaaki Tokito^{2,3)},
Masaki Okamoto²⁾, Rumi Gohara^{2,3)}, Tomoaki Hoshino²⁾,
Takeharu Koga²⁾, Tomoaki Iwanaga¹⁾, and Hisamichi Aizawa²⁾

1) Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization
Fukuoka-Higashi Medical Center

2) Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine

3) Department of Respiratory Medicine, Yame General Hospital

Abstract

We report two cases of hypersensitivity pneumonitis in factory mushroom packers. Patient no.1 was a 51-year-old woman who was responsible for checking packs of *Lyophyllum karst* (Shimeji) at a factory. Patient no.2 was also a 51-year-old woman who was responsible for checking packs of *Grifola frondosa* (Maitake) at a factory. Both women complained of coughing, fever, and shortness of breath. Chest X-ray films and computed tomography (CT) showed diffuse ground-glass opacities. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) analysis found an increased number of lymphocytes and a decreased CD4/CD8 ratio. Purified protein derivative (PPD) tests gave negative results. For definitive diagnosis, we carried out inhalation provocation tests, and in both patients the tests caused exacerbation of the clinical symptoms, a decrease of PaO₂, and an increase of ground-glass opacities revealed by chest X-ray or CT. On the basis of these clinical findings, we diagnosed both women as having hypersensitivity pneumonitis caused by mushrooms.

key word: Hypersensitivity pneumonitis, mushroom, *Lyophyllum karst*, *Grifola frondosa*

Xenin and Xenopsin Induce Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells

Miyoko Matsushima¹⁾, Kiyoyuki Kitaichi¹⁾, Tsutomu Kawabe¹⁾,
Ryujiro Suzuki²⁾, Kenji Baba³⁾, Takaaki Hasegawa⁴⁾ and Kenzo Takagi¹⁾

1) Department of Medical Technology, Nagoya University School of Health Sciences, Nagoya, Japan

2) Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Toyohashi Municipal Hospital, Aichi, Japan

3) Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Internal Medicine, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan

4) Department of Pharmacy and Pharmacokinetics, Aichi Medical University School of Medicine, Nagakute, Aichi, Japan

Abstract

Xenin is a 25-amino acid peptide that was identified in human gastric mucosa during a search for a human counterpart of xenopsin, a 8-amino acid peptide, originally found in the skin of *Xenopus laevis*. Xenin is also structurally related to the ileal and hypothalamic 13-amino acid peptide, neurotensin. The common amino acids on C-terminus that xenin, xenopsin and neurotensin share determine biological activities, such as contractions of the gastrointestinal tract and stimulation of pancreatic exocrine secretion. However, little is known about the effects of xenin and xenopsin on host immune systems. Thus we conducted a series of in vitro experiments with rat peritoneal mast cells to determine whether xenin or xenopsin has a histamine-releasing effect on mast cells. Xenin (10^{-8} to 10^{-5} M) induced histamine release in a dose-dependent manner. Xenopsin also induced histamine release from rat peritoneal mast cells. Xenin-induced (10^{-6} M) histamine release was inhibited by adding extracellular Ca^{2+} (0.5 to 2 mM) and benzalkonium chloride (1 to 5 μM), a selective inhibitor of Gi type G proteins. Xenopsin-induced (10^{-4} M) histamine release also was inhibited by adding extracellular Ca^{2+} (0.5 to 2 mM) and benzalkonium chloride (1 to 5 μM). These results suggest that xenin and xenopsin induced histamine release in a fashion involving extracellular Ca^{2+} - and Gi-dependent pathway similar to other endogenous peptides that induce histamine release and might play a role at the site of inflammation and /or immune response.

key word: xenin, neurotensin, histamine, mast cells, (rats)

Department of Medical Technology, Nagoya University
School of Health Science, 1-1-20 Daikominami, Higashi-
Ku, Nagoya 461-8673, Japan.

Kenzo Takagi, MD, PhD.

Tel: +81-52-719-1552

Fax: +81-52-719-1552

Email: kztakagi@met.nagoya-u.ac.jp

Introduction

Recently, using molecular biology techniques, many endogenous peptides have been cloned. Some unique functional roles have been reported for some, but not all, of these peptides. Last decade, it was demonstrated that several endogenous peptides, including adrenomedullin¹⁾, nociceptin²⁾, substance P and pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP)³⁾ stimulate histamine release from rat peritoneal mast cells⁴⁾. In keeping with this, it is likely that other endogenous peptides could have similar properties, potentially contributing to allergic syndromes such as asthma.

Xenin (Met-Leu-Thr-Lys-Phe-Glu-Thr-Lys-Ser-Ala-Arg-Val-Lys-Gly-Leu-Ser-Phe-His-Pro-Lys-Arg-Pro-Trp-Ile-Leu-NH₂, underline showing the similar amino acid sequences with other peptides) is a 25-amino acid peptide that was identified in human gastric mucosa during a search for a human counterpart of xenopsin (pGlu-Gly-Lys-Arg-Pro-Trp-Ile-Leu-NH₂)⁵⁾, a 8-amino acid peptide, originally found in the skin of *xenopus laevis*⁶⁾. Xenin is also structurally related to the ileal and hypothalamic 13-amino acid peptide, neurotensin (pGlu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu-NH₂) (Fig. 1). The

common amino acids on C-terminus that xenin, xenopsin and neurotensin share determine biological activities, such as contractions of the gastrointestinal tract and stimulation of pancreatic exocrine secretion^{5, 7)}.

Neurotensin is widely expressed in the central nervous system and in peripheral tissues, where it may act as an endocrine or paracrine modulator of neural and smooth muscle function⁸⁻⁹⁾. Neurotensin is known to induce histamine release from rat serosal mast cells via a Gi-coupled neurotensin receptor⁹⁾. Moreover, neurotensin interacts with immune and inflammatory cells, including leukocytes and macrophages. For example, it mediates the production of IL-8, a proinflammatory cytokine, that subsequently activates locomotion and phagocytosis of neutrophils¹⁰⁻¹¹⁾. Moreover, neurotensin also enhances LPS-stimulated production of IL-1 from alveolar macrophages¹²⁾. These findings suggest that neurotensin plays a critical role in inflammatory reactions. Thus, it is hypothesized that xenin, which has a similar sequence and activities to neurotensin, might influence the functions of inflammatory cells, including mast cells. Curiously, xenin has not only similar amino acid sequences^{5, 13)} but also high affinity to neurotensin receptor^{5, 14)}. Taken together, these findings suggest that xenin might induce histamine release from mast cells via neurotensin receptor.

Recent studies have shown that xenin is also widely distributed in other organs, such as liver, lung, heart, kidney and brain¹⁴⁾. Specific biological effects of xenin in these organs, however, are as not unknown. Furthermore, it remains unclear how xenin and xenopsin influence the function of inflammatory cells,

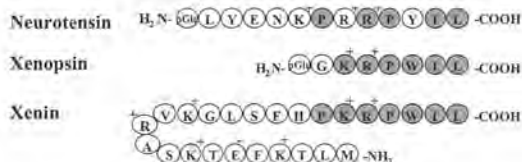


Fig. 1

Amino acid sequences of neurotensin, xenopsin and xenin. Both xenin and xenopsin share a sequence homology with neurotensin. Each peptide has positive or negative charges in its sequence.

including mast cells, which are important for immune response at local inflammatory sites.

In the present study, we examined the effect of xenin on histamine release from rat peritoneal mast cells. The effect of xenopsin, a frog counterpart of xenin, was also investigated.

Materials and methods

Animals and Drugs

Male Wistar rats (300-400g) were purchased from Japan SLC (Shizuoka, Japan). Animals were maintained in a temperature-(22-24°C), humidity-(55±5%) and light-(12 h light-dark cycle; lights on at 07:00)-regulated room with food and water ad libitum for at least 3 days before the experiments. The procedures involving animals and their care were conducted in accordance with "Guiding Principles for the Care and Use of Laboratory Animals" of Nagoya University, Japan.

Human xenin was purchased from Peptide Institute (Osaka, Japan) and xenopsin was purchased from Sigma Chemical Co. (St. Luis, MO, USA). All other chemicals were obtained commercially available and were used at analytical grade without the need for further purification. Each peptide was dissolved in Ca^{2+} - and Mg^{2+} -free Tyrode's solution containing 20 mM HEPES buffer.

Crude peritoneal mast cells preparation

Under anesthesia, the peritoneal cavity of rat was washed with 20 ml of Ca^{2+} - and Mg^{2+} -free Tyrode's solution containing 0.1% (weight/volume) bovine serum albumin and 10 units/ml sodium heparin. After gentle massage of the abdomen for a few minutes, peritoneal exudate cells, which contained mast cells, were

obtained. Collected peritoneal exudates cells was washed three times with Ca^{2+} - and Mg^{2+} -free Tyrode's solution containing 0.1% (w/v) bovine serum albumin and 10units/ml sodium heparin by centrifugation (800 rpm, 4°C, 10 min). The pellets were then resuspended in ice-cold Ca^{2+} -, Mg^{2+} -free Tyrode's solution containing 20 mM HEPES buffer and stained with 0.05% toluidine blue. Finally, peritoneal exudates cells were adjusted to a concentration of 2.5×10^6 cells/ml. This cell preparation showed a viability of greater than 95% and contained approximately 10% mast cells throughout the experiments.

Cell incubation

To determine the dose-dependent effects of xenin and xenopsin on histamine release, peritoneal exudates cells was incubated for 15 min with different concentrations of peptide solution (10^{-8} to 10^{-4} M). After finishing the experiments, all samples were immediately placed in an ice-cold bath and then centrifuged at 2,500 rpm, 4°C for 10 min, and the supernatant was then collected. To determine the effects of extracellular Ca^{2+} or benzalkonium chloride on histamine release induced by xenin and xenopsin, the desired concentrations of Ca^{2+} or benzalkonium chloride were added immediately before the pre-incubation period. Samples were then incubated with xenin (10^{-6} M) or xenopsin (10^{-4} M). The concentrations of Ca^{2+} (0.5-2 mM) were selected to inhibit peptide-induced histamine release, as described elsewhere⁹. The concentrations of benzalkonium chloride (1-5 μM) were chosen to selectively inhibit the activity of G protein of the G_i type, also as described previously¹¹. Collected supernatants

were kept at -80°C until analysis.

Histamine measurement

Histamine content in the supernatants was determined by the method of May et al.⁽⁶⁾, using a high-performance liquid chromatography (HPLC). The apparatus for HPLC was a Shimadzu LC-10A system equipped with a fluorescence detector (RF10A XL, Shimadzu; Em: 450 nm, Ex: 330 nm) and an LC-10A liquid pump. The conditions were as follows: column COSMOSIL PACKED COLUMN for HPLC (150 x 4.6 mm); mobile phase 50% methanol in 0.02 M acetate buffer (pH 4.0), flow rate 0.6 ml/min; oven 40°C . Histamine release was expressed as a percentage of the total histamine content in peritoneal exudates cells, and the spontaneous release was subtracted from stimulated cell release. Total histamine release was determined in intact peritoneal exudates cells after lysis by boiling for 5 min. Spontaneous histamine release was less than 7% throughout all experiments.

Statistical analysis

Data are expressed as mean $\pm$ S.D. of the net percent of total histamine release. Statistical analysis was performed using StatView (Abacus Concept, Berkeley, CA, USA).

Results

As shown in Fig. 2, xenin dose-dependently induced histamine release from rat peritoneal mast cells. At the highest concentration tested (10^{-5} M), histamine release induced by xenin was $63.5 \pm 12.9\%$ of total histamine. Xenopsin also induced histamine release from rat peritoneal mast cells. At the highest

concentration tested (10^{-4} M), histamine release induced by xenopsin was $35.5 \pm 6.0\%$ of total histamine. The histamine-releasing effect in the presence of xenin was more potent than that of xenopsin, and the threshold concentration was around 10^{-6} M and 10^{-4} M, respectively.

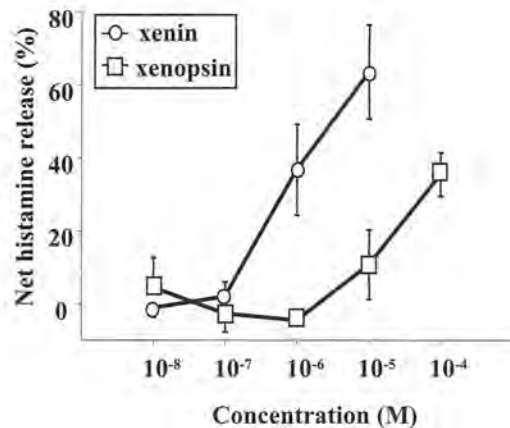


Fig. 2

Dose-dependent effects of xenin (opened circle) and xenopsin (opened square) on histamine release from rat peritoneal mast cells. Each point represents the mean $\pm$ S.D. of four independent experiments.

Table 1 shows the effects of extracellular Ca^{2+} on the histamine induced by xenin and xenopsin. The addition of extracellular Ca^{2+} (0.5 to 2 mM) inhibited dose-dependently histamine release induced by xenin (10^{-6} M) and xenopsin (10^{-4} M). And, as shown in Table 1, the addition of benzalkonium chloride dose-dependently inhibited histamine release induced by xenin (10^{-6} M) and xenopsin (10^{-4} M). Histamine release induced by xenin (10^{-6} M) in the presense of extracellular Ca^{2+} (2 mM) and benzalkonium chloride (5 μM) were $12.0 \pm 1.9\%$ and $-3.2 \pm 0.3\%$, respectively. Xenopsin (10^{-4} M)-induced histamine release

Table 1

Effects of extracellular Ca^{2+} and benzalkonium chloride on histamine release induced by xenin (10^{-6} M) and xenopsin (10^{-4} M) from rat peritoneal mast cells.

Extracellular Ca^{2+} (mM)	0	0.5	1	2
Xenin (10^{-6} M)	40.8±2.7%	34.4±1.4%*	25.5±1.4%*	12.0±1.9%*
Xenopsin (10^{-4} M)	38.1±2.6%	25.6±2.0%**	18.3±2.2%**	9.6±0.9%**
Benzalkonium chloride (μM)	0	1	3	5
Xenin (10^{-6} M)	37.2±1.6%	37.3±1.2%	6.6±0.4%*	-3.2±0.3%*
Xenopsin (10^{-4} M)	31.3±1.4%	21.5±1.7%**	2.5±0.7%**	-3.6±0.7%**

Each point represents the mean±SD of four independent experiments, respectively.

* $p < 0.01$ vs. xenin only; ** $p < 0.01$ vs. xenopsin only.

was also inhibited by extracellular Ca^{2+} (2 mM) and benzalkonium chloride (5 μM). Histamine release induced by xenopsin (10^{-4} M) in the presense of extracellular Ca^{2+} (2 mM) and benzalkonium chloride (5 μM) were $9.6 \pm 0.9\%$ and $-3.6 \pm 0.7\%$, respectively.

Discussion

Xenin is a novel regulatory peptide, originally isolated from human gastric mucosa, which has since also been found in the central nervous system of humans and other species including rats¹⁴⁾. Feurle et al.¹⁶⁾ reported that plasma xenin levels in humans rise significantly after a meal. Moreover, xenin has been shown to stimulate exocrine pancreatic secretion¹⁶⁾. While peripheral xenin may act as a hormonal signal to influence gastrointestinal functions, its role in the immune systems is as yet unknown. In the present study, we examined the effects of xenin on histamine release from rat peritoneal mast cells. We found that xenin dose-dependently induced histamine release from rat peritoneal mast cells. The potency of xenin on histamine release is similar to

that of other endogenous peptides, such as substance P, adrenomedullin, nociceptin and PACAP, as reported elsewhere¹⁻⁴⁾. Xenin-induced histamine release was inhibited by extracellular Ca^{2+} and benzalkonium chloride, a selective Gi protein inhibitor. Xenopsin, a frog counterpart of xenin, also induced histamine release from rat peritoneal mast cells and this was also sensitive to extracellular Ca^{2+} and benzalkonium chloride. But, the histamine-releasing effect in the presence of xenopsin was less potent than that of xenin. Taken together, these results suggest that xenin and xenopsin induce histamine release from rat peritoneal mast cells via extracellular Ca^{2+} - and Gi -dependent mechanisms, similar to what has been reported for other endogenous peptides as reported.

Among endogenous peptides that induce mast cell histamine release, neurotensin is likely to act via a Gi protein-coupled neurotensin receptor. It has been reported that 1) neurotensin receptor is coupled to Gi protein⁸⁾, 2) neurotensin-induced mast cell secretion is inhibited by an inhibitor of Gi

protein, pertussis toxin, and an neurotensin receptor antagonist, SR48692⁹⁾. Interestingly, it has been reported that xenin has high affinity to neurotensin receptor^{5, 13)}. In the present study, benzalkonium chloride inhibited xenin-induced histamine release from rat peritoneal mast cells, considering xenin-induced histamine release is involved in Gi-dependent pathway. Taken together, it is likely that xenin-induced histamine release could be mediated via neurotensin receptor on rat peritoneal mast cells.

Ferry et al.⁴⁾ proposed mechanisms associated with endogenous peptide-induced, Gi-sensitive histamine release from mast cells. Notably, they have highlighted three possible mechanisms 1) stimulation of a specific receptor coupled to Gi protein, 2) stimulation of a non-specific receptor coupled to G proteins, and 3) stimulation of certain intracellular binding sites after entering through a peptide transporter or by activating Gi proteins directly due to their net charges. Although it is as-of-yet unclear which pathway could be most important, the main criteria that characterize endogenous peptides-induced mast cell histamine release are sensitivity to extracellular Ca^{2+} and Gi protein.

In the present study, xenin stimulated the release of histamine from rat peritoneal mast cells and its effect was inhibited by extracellular Ca^{2+} and a selective inhibitor of Gi-type G proteins. Thus, considering the functional and structural similarities between xenin and neurotensin, it is likely that xenin-induced histamine release is mediated via extracellular Ca^{2+} - and Gi-dependent pathways, possibly via neurotensin receptor. The precise mechanism for the capacity of xenin

to stimulate histamine release from mast cells would be of interest to investigate in the near future. Furthermore, the present findings suggest that local elevations of xenin are likely to play a role at sites of inflammation and /or immune response.

Acknowledgments

We would like to thank Kumiko Shibata, Nozomi Shimizu, Asuka Furukawa for their technical assistance.

References

- 1) Yoshida M, Yoshida H, Kitaichi K, et al. Adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide induce histamine release from rat peritoneal mast cell. *Regul Pept* 2001; 101: 163-8.
- 2) Kimura T, Kitaichi K, Hiramatsu K, et al. Intradermal application of nociceptin increases vascular permeability in rats: the possible involvement of histamine release from mast cells. *Eur J Pharmacol* 2000; 407: 327-32.
- 3) Mori T, Kawashima T, Beppu Y, et al. Histamine release induced by pituitary adenylate cyclase activating polypeptide from rat peritoneal mast cells. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 1044-6.
- 4) Ferry X, Brehin S, Kamel R, et al. G protein-dependent activation of mast cell by peptides and basic secretagogues. *Peptides* 2002; 23: 1507-15.
- 5) Feurle GE. Xenin--a review. *Peptides* 1998; 19: 609-15.
- 6) Araki K, Tachibana S, Uchiyama M, et al. Isolation and structure of a new active peptide xenopsin on rat stomach strip and some biogenic amines in the skin of *Xenopus laevis*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1975; 23: 3132-40.
- 7) Alexiou C, Zimmermann JP, Schick RR, et al. Xenin--a novel suppressor of food intake in rats. *Brain Res* 1998; 800: 294-9.
- 8) Barrocas AM, Cochrane DE, Carraway RE, et al. Neurotensin stimulation of mast cell secretion

- is receptor-mediated, pertussis-toxin sensitive and requires activation of phospholipase C. *Immunopharmacology* 1999; 41; 131-7.
- 9) Carraway R, Leeman SE. The isolation of a new hypotensive peptide, neurotensin, from bovine hypothalamii. *J Biol Chem* 1973; 248; 6854-61.
 - 10) Goldman R, Bar-Shavit Z, Romeo D. Neurotensin modulates human neutrophil locomotion and phagocytic capability. *FEBS Lett* 1983; 159; 63-7.
 - 11) Zhao D, Pothoulakis C. Rho GTPases as therapeutic targets for the treatment of inflammatory diseases. *Expert Opin Ther Targets* 2003; 7; 583-92.
 - 12) Lemaire I. Neurotensin enhances IL-1 production by activated alveolar macrophages. *J Immunol* 1988; 140; 2983-8.
 - 13) Gilbert JA, Richelson E. LANT-6, xenopsin and neuromedin N stimulate cyclic GMP at neurotensin receptors. *Eur J Pharmacol* 1986; 129; 379-83.
 - 14) Hamscher G, Meyer HE, Metzger JW, et al. Distribution, formation, and molecular forms of the peptide xenin in various mammals. *Peptides* 1995; 16; 791-7.
 - 15) May CD, Lyman M, Alberto R, et al. Procedures for immunochemical study of histamine release from leukocytes with small volume of blood. *J Allergy* 1970; 46; 12-20.
 - 16) Feurle GE, Hamscher G, Kusiek R, et al. Identification of xenin, a xenopsin-related peptide, in the human gastric mucosa and its effect on exocrine pancreatic secretion. *J Biol Chem* 1992; 267; 22305-9.

Xenin、Xenopsinのラット腹腔肥満細胞からの ヒスタミン遊離機構に関する研究

松島充代子¹⁾、北市清幸¹⁾、川部 勤¹⁾、鈴木隆二郎²⁾、
馬場研二³⁾、長谷川高明⁴⁾、高木健三¹⁾

1) 名古屋大学医学部保健学科

2) 豊橋市民病院呼吸器内科

3) 愛知医科大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科

4) 愛知医科大学薬剤部

抄 録

生理活性ペプチド、xeninおよびxenopsin、は降圧作用、血管透過性亢進作用を有するペプチドで、C末端に6個の共通のアミノ酸を有する。一方、neurotensin (NT)は広範囲に産生されるペプチドで、xeninおよびxenopsinと同様に降圧作用、血管透過性亢進作用を有している。我々はこれまでに生理活性ペプチドが肥満細胞を含むラット腹腔渗出細胞 (PEC)からヒスタミンを遊離し、その遊離にはGi蛋白が関与することを報告してきた。NTもまたラット漿膜肥満細胞よりGi共役型NT受容体を介してヒスタミン遊離を促進することが報告されている。xeninおよびxenopsinはNTと共通のC末端配列を有しており、NT受容体に高い親和性を持つことを考え合わせると、xeninおよびxenopsinはNTと同様に炎症性細胞に対して何らかの効果を有している可能性がある。本研究ではxeninおよびxenopsinがPECからのヒスタミン遊離に及ぼす影響について検討を行った。その結果、xeninおよびxenopsinはPECからのヒスタミン遊離を促進することが明らかとなった。また、そのヒスタミン遊離は細胞外カルシウムおよびGi蛋白阻害剤によって抑制されたことから、xeninおよびxenopsinのPECからのヒスタミン遊離は細胞外カルシウムおよびGi感受性であることが明らかとなった。NTも同様に細胞外カルシウムおよびGi感受性を示し、また、xeninおよびxenopsinはGi共役型NT受容体と高い親和性を有することから、xeninおよびxenopsinのPECからのヒスタミン遊離は、Gi共役型NT受容体を介してヒスタミン遊離を促進していることが示唆された。

第39回日本職業・環境アレルギー学会 総会・学術大会開催（予定）

テーマ：アレルギーと脳科学の接点

会 期：平成20年7月18日（金）、19日（土）

会 場：東京大学医学部鉄門記念講堂（東京大学構内）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

会 長：須甲 松伸（東京芸術大学保健管理センター教授）

連絡先：〒110-8714 東京都台東区上野公園12-8

東京芸術大学保健管理センター

須甲 松伸（会長）

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第14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 杉浦真理子
須甲 松伸 高木 健三 土橋 邦生

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19年5月31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. 14 No. 2 May 2007

REVIEWS :

- Diverse mechanisms and causative Substances of Occupational asthma.
S. Asai (1)
- Social significance of investigation of occupational allergy.
T. Ishikawa (12)
- Diagnosis of Airway Allergy
K. Fujii, et al. (23)

ORIGINALS :

- Relationship among Indoor Air Environment,
way of Living, Lifestyle, and Sick Building Syndrome in Japan.
K. Nakayama, et al. (34)
- Effect of allergen-immunotherapy on the production of thymus- and activation-regulated
chemokine (TARC) from peripheral blood mononuclear cells.
M. Nagata, et al. (46)
- Two Cases of Hypersensitivity Pneumonitis in Mushroom Packers
Y. Kitasato, et al. (52)
- Xenin and Xenopsin Induce Histamine Release from Rat Peritoneal Mast Cells
M. Matsushima, et al. (60)